

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 795**

51 Int. Cl.:

**C01F 15/00** (2006.01)

**A61K 51/10** (2006.01)

**A61K 51/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2008 E 08717921 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2125620**

54 Título: **Producción de torio 228 partiendo de una sal de torio natural**

30 Prioridad:

**19.03.2007 FR 0753909**  
**12.04.2007 US 911390 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.12.2013**

73 Titular/es:

**AREVA NC (100.0%)**  
**33 RUE LA FAYETTE**  
**75009 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**ANDROLETTI, GILBERT;**  
**BELIERES, MICHEL;**  
**NARDOUX, PASCAL;**  
**MOULIN, JEAN PAUL;**  
**MONTALETANG, ANNE y**  
**BOURDET, PATRICK**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 435 795 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Producción de torio 228 partiendo de una sal de torio natural

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para producir torio 228 a partir de una sal de torio natural.

10 Este proceso, que permite la obtención de torio 228 de alta pureza con rendimientos muy elevados, es especialmente aplicable en la fabricación de productos radio-farmacéuticos útiles en medicina nuclear, y en particular en radio-inmunoterapia para el tratamiento de cánceres o SIDA.

**Contexto de la invención**

15 La radio-inmunoterapia consiste en irradiar células cancerosas presentes en un organismo por medio de la inyección de un par compuesto por un anticuerpo monoclonal o un péptido, sobre el cual se injerta un radioelemento que emite partículas  $\alpha$  o  $\beta$  y que se puede unir selectivamente a estas células cancerosas gracias a sus antígenos específicos.

20 La radio-inmunoterapia de emisor- $\alpha$  va destinada al tratamiento de cánceres diseminados, tales como mieloma múltiple, y para el tratamiento de las micro-metástasis, mientras que la radio-inmunoterapia de emisor- $\beta$  va destinada más al tratamiento de cánceres sólidos que miden varios milímetros de diámetro y cánceres hematológicos, tales como linfomas y leucemias.

25 Se pueden usar determinados descendientes de torio 228, en particular bismuto 212, que es un emisor- $\alpha$ , y plomo 212, que es un emisor- $\beta$  y el padre radioactivo de bismuto 212, especialmente para el tratamiento de cáncer de páncreas, u otros tipos de cáncer del peritoneo y melanomas, enfermedades para las cuales la radio-inmunoterapia- $\alpha$  ha llevado a cabo ensayos preclínicos, en particular en EE.UU.

30 No obstante, la preparación de productos radio-farmacéuticos que comprenden estos descendientes implica en primer lugar la capacidad de proporcionar, y por tanto producir a escala industrial, torio 228 de alta pureza.

35 Como se ilustra en la figura 1 adjunta al presente documento, que muestra la desintegración radioactiva de torio 232, torio 228 forma parte de la familia radioactiva de torio 232, que constituye el componente principal del torio natural extraído de minerales tales como monazita o torita.

Por tanto, los inventores establecen el objetivo de desarrollar un proceso para producir, a partir de torio natural, torio 228 que tiene un elevado grado de pureza y con rendimientos y costes compatibles con una explotación industrial.

**Sumario de la invención**

40 Este objetivo, y también otros, se han conseguido por medio de la presente invención, que propone un proceso para producir torio 228 a partir de una sal de torio natural, que comprende en sucesión:

45 a) la separación del radio ( $^{224}\text{Ra}$  y  $^{228}\text{Ra}$ ) de otros radioelementos presentes en esta sal, por medio de al menos una co-precipitación de este radio por medio de sulfato de bario, comprendiendo esta co-precipitación:

i) la adición de ácido sulfúrico y sal de bario a una disolución acuosa de dicha sal de torio natural con el fin de formar un co-precipitado de sulfato de bario-radio, y

50 ii) la separación del co-precipitado a partir del medio en el que se ha formado;

b) la extracción del torio 228 procedente de la desintegración del radio 228 a partir del co-precipitado separado de este modo; y, opcionalmente,

55 c) la purificación y concentración del torio 228 extraído de este modo.

60 De este modo, de acuerdo con la invención, se produce torio 228 a partir de una sal de torio natural atrapando el radio presente en esta sal por medio de co-precipitación con sulfato de bario y extrayendo de forma secundaria, a partir del co-precipitado obtenido de este modo, el torio 228 procedente de la desintegración del radio que contiene, estando seguida esta extracción opcionalmente por una purificación y una concentración del torio 228 extraído.

65 Debería apreciarse que la co-precipitación de un radioelemento, en particular de radio, por medio de sulfato de bario no es nueva de por sí. De este modo, por ejemplo, se han estudiado sus mecanismos por parte de un número de autores tales como H.A. Doerner y W.M.M. Hoskins (Journal of the American Chemical Society, 47 (3), 662-675, 1925) [1] L. Gordon y K. Rowley (Analytical Chemistry, 29(1), 34-37, 1957) [2] y en el documento FR-A-2750414.

Más recientemente, se usó la co-precipitación por parte de T-C. Chu y J-J. Wang (Journal of Nuclear and Radiochemical Sciences, 1(1), 5-10, 2000) [3] para evaluar el contenido de radio 226 de manantiales térmicos y agua de río en la cuenca del Peitou en Taipei.

5 No obstante, para el conocimiento de los inventores, la co-precipitación no se ha propuesto nunca como etapa de un proceso para producir torio 228 a partir de una sal de torio natural.

Además, el modo en el que se lleva a cabo esta co-precipitación en la técnica anterior es claramente incompatible con el uso que se pone dentro del contexto del proceso de la invención en el que la disolución acuosa de sal de torio natural que se somete a la co-precipitación preferentemente tiene una concentración de sal de 1 mol/l o mayor y por tanto tiene una carga salina muy elevada.

De acuerdo con la invención, preferentemente la sal de torio natural es nitrato de torio, en cuyo caso la propia sal de bario es preferentemente nitrato de bario.

15 No obstante, la sal de torio natural puede también ser por ejemplo cloruro de torio, en cuyo caso la sal de bario es entonces de manera ventajosa cloruro de bario.

Dentro del contexto de su trabajo, los inventores han encontrado que, para obtener rendimientos próximos a 100 %, tanto durante la co-precipitación de radio como durante la extracción posterior del torio 228, es necesario que se formen las partículas de sulfato de bario-radio durante la co-precipitación para que tengan un tamaño de partícula muy fino, es decir en la práctica si es posible que 50 % de la distribución de tamaño de partícula sea menor que 10 µm en volumen y menor que 0,5 µm en número.

25 Ellos también han descubierto que las partículas de sulfato de bario-radio de dicho tamaño de partícula se obtienen cuando, en la subetapa i), el ácido sulfúrico y la sal de bario se añaden a la disolución acuosa de sal de torio uno después de otro, y por este orden, con agitación, y que esta agitación se mantiene a lo largo de la duración de la formación de las partículas.

30 Dentro del contexto de la invención, por tanto esta es la forma preferida de proceder.

Además, se ha descubierto que los rendimientos de la co-precipitación también se ven afectados por la proporción de ácido sulfúrico con respecto a sal de bario, siendo más favorable la formación de las partículas de sulfato de bario-radio con un exceso de ácido sulfúrico.

35 Esto es porque el ácido sulfúrico se añade preferentemente a la disolución acuosa de sal de torio en una cantidad escogida para que sea un exceso con respecto a la sal de bario, mientras que la propia sal de bario se añade preferentemente en una cantidad escogida para que sea deficitaria con respecto a la sal de torio.

40 Para proporcionar un ejemplo, se ha comprobado que las proporciones molares de Ba/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> que varían entre 0,12 y 0,27 y las proporciones molares de Ba/Th de alrededor de  $2 \times 10^{-3}$  son perfectamente apropiadas.

Para reducir todo lo que sea posible el volumen de trabajo del equipo necesario para implementar el proceso de la invención, es deseable minimizar el efecto de dilución producido por medio de la adición del ácido sulfúrico y la sal de bario a la disolución de sal de torio.

45 Por tanto, es preferible añadir el ácido sulfúrico en una forma altamente concentrada, idealmente 36N, y la sal de bario en forma sólida, por ejemplo en forma de polvo.

50 Una vez que se ha formado el co-precipitado, se tiene que separar del medio en el que se ha formado.

El tamaño de partícula muy pequeño del co-precipitado, que es necesario para obtener rendimientos de co-precipitación de radio próximos a 100 %, significa que no se puede usar cualquier técnica de separación sólido/líquido para llevar a cabo esta separación. En particular, este tamaño de partícula muy pequeño tiene como resultado que se produce la obturación en el medio de filtración si se usa una filtración simple de extremo cerrado. Además, no es necesario formar una torta y llevar el co-precipitado hasta sequedad. El mantenimiento del mismo sedimentado o en suspensión en un líquido resulta beneficioso lo que permite, por ejemplo, una operación de suspensión más sencilla en las etapas posteriores del proceso.

60 Se pueden usar varias técnicas para obtener este resultado, tales como por ejemplo:

- el uso de una membrana de filtración de flujo-cruzado (para microfiltración o ultrafiltración), que favorece la permeabilidad del medio en el que se ha formado el co-precipitado a través del medio de filtración sin que el coprecipitado obture el último; o

65 • el uso de un floculante para recoger el co-precipitado y sedimentarlo, seguido de la retirada del sobrenadante

resultante de esta sedimentación.

Los floculantes apropiados son, por ejemplo, poliácridamidas aniónicas de baja carga comercializadas por SNF Floerger.

5 De acuerdo con un modo preferido de implementar el proceso de la invención, esta también incluye, entre las etapas a) y b), una etapa de lavado del co-precipitación con el fin de producir la descontaminación del torio natural, etapa que se lleva a cabo ventajosamente poniendo este co-precipitado en contacto con una disolución acuosa ligeramente ácida, por ejemplo, una disolución acuosa de ácido nítrico de aproximadamente normalidad 0,5.

10 De este modo, si se lleva a cabo la subetapa ii) por medio de filtración de flujo cruzado, se puede añadir una etapa de diafiltración complementaria que consiste en compensar la tasa de permeabilidad a través del medio de filtración por medio de la adición de un líquido a la corriente de alimentación, con el fin de rebajar, tanto como se desee, la concentración de torio natural del medio en el que se encuentra el co-precipitado.

15 A modo de variante, cuando se lleva a cabo la subetapa ii) por medio de floculación del co-precipitado y retirada del sobrenadante resultante, la operación se lleva a cabo de manera ventajosa volviendo a reducir el co-precipitado a pulpa varias veces por medio de la disolución acuosa ligeramente ácida seguido en cada ocasión de decantación de la misma.

20 De acuerdo con otro modo preferido de implementación del proceso de la invención, e independientemente del modo en el que se lleve a cabo la subetapa ii) (floculación o filtración de flujo cruzado), se extrae el torio 228 procedente de la desintegración de radio poniendo en contacto el co-precipitado con una disolución acuosa ligeramente ácida.

25 Con respecto a la purificación y la concentración del torio 228 extraído de este modo, preferentemente esto se lleva a cabo por medio de cromatografía de intercambio iónico, y más especialmente por medio de intercambio catiónico, en cuyo caso la disolución acuosa usada para extraer el torio 228 es, de manera ventajosa, una disolución acuosa ligeramente ácida, de forma que el torio está en forma de  $\text{Th}^{4+}$ , apropiado para ser unido a un intercambiador catiónico, por ejemplo en forma de una resina o disolvente. De nuevo, en este caso, esta disolución acuosa ligeramente ácida puede ser especialmente una disolución acuosa de ácido nítrico de aproximadamente normalidad 0,5.

35 De acuerdo con una forma particularmente preferida de implementar el proceso de la invención, se llevan a cabo varias co-precipitaciones sucesivas en la etapa a), siendo preferentemente al menos cuatro co-precipitaciones, habiendo descubierto de hecho los inventores que la co-precipitación acumulada tiene como resultado un aumento de la tasa de rendimiento de co-precipitación y por consiguiente hace posible la reducción de la duración de la etapa a), para un rendimiento equivalente, y el volumen del equipo.

40 De manera ventajosa, estas co-precipitaciones se llevan a cabo en el mismo reactor, en cuyo caso la subetapa ii) se lleva a cabo preferentemente por medio de sedimentación y retirada del sobrenadante resultante fuera de este reactor.

45 El proceso de la invención tiene, entre otras ventajas, la de producir torio 228 con un elevado grado de pureza compatible con los requisitos y usos médicos, es decir producir torio 228 puro sin ninguna traza radiológica de padres radioactivos, y no presentar impureza química alguna de origen extraño en una concentración significativa, y por tanto ser susceptible se empleo para la fabricación de productos radio-farmacéuticos destinados a medicina nuclear.

50 Por tanto, el objeto de la invención es también un proceso para la preparación de productos radio-farmacéuticos destinados a medicina nuclear que comprende el proceso reivindicado para producir torio 228, en particular para radio-inmunoterapia y del modo más particular para  $\alpha$ -radio-inmunoterapia.

55 La invención se comprenderá más claramente a la luz de los siguientes ejemplos, que se refieren a las figuras adjuntas.

Por supuesto, estos ejemplos se proporcionan simplemente como ilustraciones de la materia objeto de la invención y, en ningún caso, constituyen una limitación de esta materia objeto.

## 60 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la cadena de desintegración radioactiva de torio 232.

65 La figura 2 muestra una diagrama simplificado de un ejemplo de como se implementa el proceso de la invención a escala industrial.

La figura 3 muestra la variación de la concentración de torio elemental de una disolución acuosa nítrica que se ha usado para el lavado de un flóculo obtenido por medio del proceso de la invención a medida que transcurre este lavado.

## 5 Descripción detallada de la invención

### EJEMPLO 1: IMPLEMENTACIÓN DEL PROCESO DE LA INVENCION A ESCALA INDUSTRIAL:

10 La figura 2 muestra esquemáticamente un ejemplo de como se implementa el proceso de la invención a escala industrial.

En este ejemplo, el proceso comprende:

- 15 • separación del radio ( $^{224}\text{Ra}$  y  $^{228}\text{Ra}$ ) presente en una sal natural de torio de los otros radioelementos que están presentes en la misma, por medio de  $n$  co-precipitaciones con sulfato de bario que se llevan a cabo en sucesión en el mismo reactor, comprendiendo cada co-precipitación la preparación de una disolución acuosa de sal de torio, la formación in situ de sulfato de bario-radio, seguido de floculación de este co-precipitado y su separación del sobrenadante;
- 20 • lavado del flóculo obtenido de este modo con una disolución de lavado para retirar el torio natural presente en el líquido intersticial de este flóculo;
- 25 • extracción, a partir del flóculo lavado de este modo, del torio 228 procedente de la desintegración radiactiva de radio 228, con una disolución de extracción; y posteriormente
- purificación y concentración del torio 228 extraído de este modo, haciéndolo pasar sobre una resina de intercambio iónico.

30 Todas estas operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente, es decir a una temperatura de  $22 \pm 2$  °C.

#### 1. Co-precipitaciones por medio de sulfato de bario

35 Cada co-precipitación comienza introduciendo, en un reactor 1 equipado con un sistema de agitación 2, una disolución acuosa de sal de torio natural, preferentemente con una concentración de 1 mol/l o más, obteniéndose esta disolución de antemano por medio de disolución de esta sal, con agitación, en un volumen apropiado de agua.

Preferentemente, la sal de torio es nitrato de torio de alta pureza, es decir, idealmente una pureza de al menos 99,8 %, que es el caso por ejemplo del nitrato de torio disponible en Areva NC.

40 A continuación, cada co-precipitación incluye la formación in situ de partículas de sulfato de bario-radio.

45 Como se ha comentado anteriormente, es preferible que estas partículas tengan un 50 % de distribución de tamaño de partículas ( $D_{50}$ ) menor que 10  $\mu\text{m}$  en volumen y menor que 0,5  $\mu\text{m}$  en número, si se desea obtener rendimientos próximos a 100 %, tanto durante las co-precipitaciones como en la extracción posterior del torio 228.

50 Para hacer esto, cada co-precipitación incluye introducir, en el reactor, con agitación, ácido sulfúrico seguido inmediatamente después de una sal de bario, por ejemplo nitrato de bario, y mantener la mezcla de reacción en agitación durante un tiempo escogido de antemano de acuerdo con los parámetros cinéticos de la co-precipitación y de acuerdo con el rendimiento de la co-precipitación que se desee conseguir con estos parámetros cinéticos.

55 El ácido sulfúrico debe estar presente en la mezcla de reacción en exceso con respecto a la sal de bario. Por el contrario, la propia sal de bario debe estar en defecto con respecto a la sal de torio. Las proporciones molares de  $\text{Ba}/\text{H}_2\text{SO}_4$  de alrededor de 0,2 y las proporciones de  $\text{Ba}/\text{Th}$  de alrededor de  $2 \times 10^{-3}$ , por ejemplo, han proporcionado excelentes resultados.

60 Además, preferentemente el ácido sulfúrico se introduce en el reactor 1 en forma altamente concentrada, idealmente ácido sulfúrico 36 N, mientras que la propia sal de bario se introduce preferentemente en este reactor en forma sólida, por ejemplo en forma de polvo con el fin de minimizar el efecto de dilución producido por medio de la adición de estas sustancias sobre la disolución de sal de torio natural y de este modo reducir, tanto como sea posible, el volumen de trabajo del equipo necesario para implementar el proceso de la invención.

65 Después del tiempo asignado a la formación de las partículas de sulfato de bario-radio, cada co-precipitación comprende introducir un floculante del tipo poliacrilamida aniónica de baja carga, tal como las comercializadas por SNF Floerger, en el interior del reactor y posteriormente agitar para permitir que las partículas de sulfato de bario-radio se recojan y depositen sobre la parte inferior del reactor.

Lo que se obtiene de este modo, después de cada co-precipitación, es un sobrenadante, que se retira del reactor 1 por medio de un sistema de drenaje 3 y es dirigido, por medio de la tubería 4, a un tanque 5 provisto para recibir las diferentes disoluciones de efluente residual generadas por medio del proceso, y un flóculo que, en sí mismo, queda retenido en el reactor 1, hasta el final de la co-precipitación n-ésima, y por tanto se super-añade, tal como a partir de la segunda co-precipitación, al flóculo resultante de la co-precipitación anterior.

Lo que se obtiene finalmente es un flóculo individual 6 formado por los n flóculos producidos durante la n co-precipitaciones.

## 2. Lavado del flóculo y extracción del torio 228 a partir del flóculo lavado

Como se ilustra en la figura 2, el lavado del flóculo se puede llevar a cabo en el reactor 1 por medio de la adición de una disolución de lavado, con agitación, seguido de sedimentación del flóculo y retirada de la disolución de lavado del reactor, repitiéndose estas operaciones una o más veces.

Otra posibilidad consiste, por ejemplo, en recoger el flóculo en una columna y en lavarlo haciendo que la disolución de lavado percole a través del flóculo.

También se concibe llevar a cabo el lavado en combinación con la re-formación de la pulpa del flóculo en el reactor y la purificación sobre una resina, para retirar el torio intersticial 232.

También se puede someter el torio 228 procedente de la desintegración del radio 228 a extracción por medio de la adición de una disolución de extracción al reactor 1, seguido de sedimentación o por medio de percolación de una disolución de extracción a través del flóculo en una columna.

Preferentemente, la disolución de lavado y la disolución de extracción son disoluciones acuosas ligeramente ácidas, por ejemplo disoluciones acuosas de ácido nítrico con una normalidad de aproximadamente 0,5. Esto es porque no solo una acidez baja permite una purificación muy eficaz del flóculo de torio natural, seguido de la extracción del torio 228 a partir del mismo con buenos rendimientos, sino que también permite que el torio 228 presente en la disolución de extracción de efluente esté en forma catiónica  $\text{Th}^{4+}$ , lo que resulta propicio para el posterior ataque del mismo sobre una resina de intercambio catiónico con el fin de purificarlo y concentrarlo.

Una vez que se ha lavado el flóculo, se envía la disolución de lavado del efluente, por medio de la tubería 4, al tanque 5, al tiempo que se conserva el flóculo en el reactor 1 y se pone en contacto con la disolución de extracción.

Después de haber extraído el torio 228, se envía la disolución de extracción del efluente, que está cargada con este radio-elemento, por medio de la tubería 7, a un dispositivo de purificación/concentración 8.

## 3. Purificación y concentración del torio 228

Como se puede observar en la figura 2, el dispositivo para purificar y concentrar el torio 228 puede consistir en una columna 8 pre-llena con una resina de intercambio catiónico, que preferentemente tiene una acidez de unión idéntica a la de la disolución de extracción de efluente, de forma que no es necesaria ninguna adición de reaccionante ni tampoco ninguna dilución, con el fin de que el torio 228 se una a esta resina. Resinas apropiadas están por ejemplo disponibles en Purolite.

Posteriormente, se puede eluir fácilmente el torio 228 unido de este modo variando la acidez de manera que esté en forma aniónica.

### EJEMPLO 2: VALIDACIÓN EXPERIMENTAL:

Se validó el ejemplo de cómo implementar el proceso de la invención descrito anteriormente por medio de ensayos de laboratorio, tanto en lo que se refiere a la disolución de una sal de torio por medio de disolución acuosa como en las co-precipitaciones con sulfato de bario, el lavado del flóculo y la extracción del torio 228 a partir de este flóculo.

#### 1. Co-precipitaciones con sulfato de bario

El ensayo consistió en llevar a cabo diez co-precipitaciones sucesivas, que serán denominadas posteriormente co-precipitaciones 1 a 10, en el mismo reactor.

Cada una de las co-precipitaciones 1, 2, 4 a 6 a 10 se llevó a cabo realizando las siguientes operaciones en secuencia;

- disolución de 40 g de nitrato de torio (que corresponden a 16 g de torio) en 50 ml de agua con agitación magnética (barra de imán) a 750 revoluciones/minuto;

- adición de 0,9 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 36N ("Pro análisis", de Merck); seguido, dos minutos después de

- adición de 0,5 g de polvo de nitrato de bario (NORMAPUR®, de Prolabo);

- control de la formación de las partículas de sulfato de bario-radio durante 24 horas después de la adición de nitrato de bario (esta adición representa t<sub>0</sub>) por medio de:

- retirada de las muestras a t<sub>0</sub> + 2h, t<sub>0</sub> + 6h, t<sub>0</sub> + 23h y t<sub>0</sub> + 24 h con el fin de medir la actividad radiológica y
- retirada de muestras en t<sub>0</sub> + 23 h para analizar el tamaño de partícula;

- adición en t<sub>0</sub> + 24 h de 2 ml de floculante (FLOPAM® AH 912 SH, de SNF Floerger) disuelto en una cantidad de 0,2 g/l en agua;

- detener la agitación y dejar la mezcla en reposo durante 1 hora; y

- drenar el sobrenadante.

Se llevaron a cabo las co-precipitaciones 3 y 7 del mismo modo como se ha descrito anteriormente, exceptuando que:

- en el caso de la co-precipitación 3, se permitió la formación de las partículas de sulfato de bario-radio durante 96 horas de manera que se retiraron las muestras destinadas a las mediciones de actividad radiológica en t<sub>0</sub> + 2h, t<sub>0</sub> + 6h, t<sub>0</sub> + 95 h y t<sub>0</sub> + 96h, mientras que se retiró la muestra destinada a análisis de tamaño de partícula en t<sub>0</sub> + 95h; y

- en el caso de la co-precipitación 7, se permitió la formación de los granos de sulfato de bario-radio durante 72 horas de manera que se retiraron las muestras destinadas a las mediciones de actividad radiológica en t<sub>0</sub> + 2h, t<sub>0</sub> + 6h, t<sub>0</sub> + 71h y t<sub>0</sub> + 72h, mientras que se retiró la muestra destinada a análisis de tamaño de partícula en t<sub>0</sub> + 71h.

Todas las muestras retiradas en t<sub>0</sub> + 2h, t<sub>0</sub> + 6h, t<sub>0</sub> + 23h, t<sub>0</sub> + 71h y t<sub>0</sub> + 95h se filtraron por medio de un filtro de Millipore® de 0,1 µm. Las muestras tomadas en t<sub>0</sub> + 24h, t<sub>0</sub> + 72h y t<sub>0</sub> + 96h se dividieron todas en dos lotes, concretamente lotes que se filtraron y lotes que no se filtraron.

Se determinaron las actividades radiológicas por medio de espectroscopia-γ sobre actinio 228 de acuerdo con NF M 60-790-6 normalizado. Este método implica un tiempo de retardo de al menos cuatro días entre la retirada de la muestra y el análisis, para "eliminar" los radio-elementos de vida corta (sin su predecesor radioactivo).

La co-precipitación del sulfato de bario y radio introduce dos rupturas en la cadena de desintegración radioactiva del torio: una entre torio 232 y radio 228 y la otra entre torio 228 y radio 224. Estas rupturas se muestran simbólicamente por las respectivas flechas f1 y f2 de la figura 1.

De este modo, el actinio 228 analizado únicamente procede de su predecesor, concretamente radio 228. Representa el radio no precipitado, y su actividad está en equilibrio con la del radio 228.

Posteriormente, se calcula el rendimiento de co-precipitación a partir de este análisis como se muestra a continuación:

$$\rho = \frac{(\text{actividad inicial} - \text{actividad analizada})}{(\text{actividad inicial})}$$

Se llevaron a cabo los análisis de tamaño de partícula en fase líquida usando un instrumento Malvern MASTERSIZER S.

La Tabla I siguiente proporciona las actividades de actinio 228, expresada en kBq/l, los rendimientos de co-precipitación, expresados como porcentajes, los valores de D<sub>50</sub>, expresados en µm, y los valores de D<sub>50</sub> en número, expresados en µm, que se obtienen para cada una de las diez co-precipitaciones.

Tabla I

Coprecipitación	Tiempo t <sub>0</sub> + h	Tiempo acumulado en horas	[Ac228] x 50 kBq/l	Rendimiento (%)	D <sub>50</sub> volumen (µm)	D <sub>50</sub> número (µm)
1	2	2	1,88	91,0		
	6	6	0,70	96,6		

ES 2 435 795 T3

	23	23	0,33	98,4	1,67	0,17
	24 (filtrado)	24	0,26	98,7		
	24 (no filtrado)	24	0,49	97,6		
2	2	26	3,6	82,7		
	6	30	1,93	90,7		
	23	47	1,03	95,0	4,13	0,13
	24 (filtrado)	48	0,99	95,2		
	24 (no filtrado)	48	1,25	94,0		
3	2	50	0,96	95,4		
	6	54	0,47	97,7		
	95	143	0,50	97,6	4,72	0,14
	96 (filtrado)	144	0,41	98,0		
	96 (no filtrado)	144	0,81	96,1		
4	2	146	0,64	96,9		
	6	150	0,38	98,2		
	23	167	0,40	98,1	7,18	0,22
	24 (filtrado)	168	0,38	98,2		
	24 (no filtrado)	168	0,51	97,5		
5	2	170	0,52	97,5		
	6	174	0,38	98,2		
	23	191	0,41	98,0	7,45	0,2
	24 (filtrado)	192	0,35	98,3		
	24 (no filtrado)	192	0,58	97,2		
6	2	194	0,36	98,3		
	6	198	0,39	98,1		
	23	215	0,4	98,1	8,06	0,22
	24 (filtrado)	216	0,36	98,3		
	24 (no filtrado)	216	0,48	97,7		
7	2	218	0,45	97,8		
	6	222	0,48	97,7		
	71	287	0,35	98,3	5,63	0,25
	72 (filtrado)	288	0,35	98,3		
	72 (no filtrado)	288	0,47	97,7		
8	2	290	0,41	98,0		
	6	294	0,46	97,8		
	23	311	0,39	98,1	6,62	0,19
	24 (filtrado)	312	0,38	98,2		
	24 (no filtrado)	312	0,51	97,5		
9	2	314	0,46	97,8		
	6	318	0,44	97,9		
	23	335	0,44	97,9	6,65	0,27



	24 (filtrado)	336	0,35	98,3		
	24 (no filtrado)	336	0,44	97,9		
10	2	338	0,4	98,1		
	6	342	0,45	97,8		
	23	359	0,44	97,9	6,84	0,13
	24 (filtrado)	360	0,35	98,3		
	24 (no filtrado)	360	0,41	98,0		

Esta tabla muestra que es posible obtener un rendimiento de co-precipitación de casi 98 % a t0 + 24h justo a partir de la primera co-precipitación y que este rendimiento no se ve degradado cuando se llevan a cabo varias co-precipitaciones en sucesión en el mismo reactor.

5 No obstante, la tabla también muestra que los parámetros cinéticos del rendimiento de co-precipitación aumentan de forma marcada tras la 4ª co-precipitación, ya que los rendimientos alcanzados en t0 + 2h para esta co-precipitación y para las siguientes son, respectivamente, 96,9 %, 97,5 %, 98,3 %, 97,8 %, 98,0 % y 98,1 %, mientras que son únicamente de 91,0 %, 82,7 % y 95,4 % para las primeras tres co-precipitaciones.

10 De este modo, obviamente resulta beneficioso, dentro del contexto de implementar el proceso de la invención a escala industrial, acumular las co-precipitaciones de manera que se acorte su duración.

## 2. Lavado del flóculo

15 Se introdujo el flóculo obtenido después de diez co-precipitaciones (volumen: 3 ml) en una columna de 16 mm de diámetro interior (volumen de trabajo: 16 ml) equipada con filtros de papel Wathman® 40.

20 A continuación, se preparó una disolución acuosa de ácido nítrico de 0,5N para introducir en esta columna, de forma continua y en dirección ascendente, con un caudal de 10 ml/h.

Se analizó de forma secuencial la concentración de torio elemental de la disolución de lavado que abandona la columna por medio de espectroscopia de emisión atómica con acoplamiento de plasma inductivo.

25 Como se muestra en la figura 3, que representa la variación de esta concentración, expresada en g/l, como función del volumen acumulado de la disolución de lavado, expresado en ml, se puede eliminar de forma fácil y completa el torio presente en el volumen intersticial del flóculo por medio de lavado con una disolución acuosa nítrica débilmente concentrada.

30 Debería apreciarse que no se observó degradación del flóculo durante este lavado.

## 3. Extracción de torio 228 del flóculo lavado

35 Se re-suspendió el flóculo lavado, con agitación de débil a moderada, usando una disolución acuosa de ácido nítrico 0,5N. Se sometió a extracción el torio 228 formado usando esta disolución. El rendimiento de extracción a las 66 horas alcanzó 100 %.

## Referencias citadas

40 [1] H.A. Doerner y WM.M. Hoskins, Journal of the American Chemical Society, 47 (3), 662-675, 1925.

[2] L. Gordon y K. Rowley, Analytical Chemistry, 29(1), 34-37, 1957.

[3] T-C. Chu y J-J. Wang, Journal of Nuclear and Radiochemical Sciences, 1(1), 5-10, 2000.

## REIVINDICACIONES

- 1.- Un proceso para producir torio 228 a partir de una sal de torio natural, que comprende en sucesión:
- 5 a) la separación del radio  $^{228}\text{Ra}$  y  $^{224}\text{Ra}$  de los otros radioelementos presentes en esta sal, por medio de al menos una co-precipitación de este radio por medio de sulfato de bario, comprendiendo esta co-precipitación:
- i) la adición de ácido sulfúrico y una sal de bario a una disolución acuosa de dicha sal de torio natural con el fin de formar un co-precipitado de sulfato de bario-radio, y
- 10 ii) la separación del co-precipitado a partir del medio en el que se ha formado;
- b) la extracción del torio 228 procedente de la desintegración de radio 228 a partir del co-precipitado separado de este modo; y, opcionalmente,
- 15 c) la purificación y concentración del torio 228 extraído de este modo.
- 2.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal de torio natural es nitrato de torio.
- 20 3.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la sal de bario es nitrato de bario.
- 4.- El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la disolución de sal de torio usada en la subetapa i) tiene una concentración de sal de torio de al menos 1 mol/l.
- 25 5.- El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la subetapa i), el ácido sulfúrico y la sal de bario se añaden a la disolución acuosa de sal de torio uno después del otro y en este orden, con agitación, y esta agitación se mantiene durante toda la formación de partículas de bario-radio.
- 30 6.- El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la subetapa i), se añade el ácido sulfúrico a la disolución acuosa de sal de torio en una cantidad escogida para que se encuentre en exceso con respecto a la sal de bario.
- 7.- El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la subetapa i), se añade la sal de bario a la disolución acuosa de sal de torio en una cantidad escogida para que esté en defecto con respecto a la sal de torio.
- 35 8.- El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido sulfúrico que se añade a la disolución acuosa de sal de torio es ácido 36N.
- 40 9.- El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de bario que se añade a la disolución acuosa de sal de torio está en forma sólida.
- 10.- El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la subetapa ii) se lleva a cabo por medio de filtración de flujo cruzado.
- 45 11.- El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la etapa ii) se lleva a cabo por medio de floculación del co-precipitado y retirada del sobrenadante resultante.
- 12.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la floculación del coprecipitado se facilita por medio de la adición de un floculante.
- 50 13.- El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además incluye, entre las etapas a) y b) una etapa de lavado del co-precipitado.
- 55 14.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el co-precipitado se lava poniendo en contacto este precipitado con una disolución acuosa ligeramente ácida.
- 15.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, que depende de la reivindicación 10, en el que se complementa la filtración de flujo cruzado con una etapa de diafiltración.
- 60 16.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el co-precipitado se lava llevando a cabo una o más operaciones de re-formación de pulpa sobre este co-precipitado usando la disolución acuosa ligeramente ácida, estando seguida cada operación de re-formación de pulpa por una sedimentación.
- 65 17.- El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la etapa b), el torio 228 resultante de la desintegración de radio se extrae poniendo en contacto el co-precipitado con una disolución

acuosa ligeramente ácida.

- 5 18.- El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la etapa c), la purificación y la concentración del torio 228 se llevan a cabo por medio de cromatografía de intercambio iónico, preferentemente cromatografía de intercambio catiónico.
- 19.- El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la etapa a), se llevan a cabo varias co-precipitaciones sucesivas, preferentemente al menos cuatro co-precipitaciones.
- 10 20.- El proceso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que las co-precipitaciones sucesivas se llevan a cabo en el mismo reactor, en cuyo caso cada subetapa ii) se lleva a cabo preferentemente por medio de floculación y retirada del sobrenadante resultante fuera de este reactor.
- 15 21.- El proceso de fabricación de productos radio-farmacéuticos destinados a medicina nuclear, que comprende la implementación de un proceso como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.
22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que los productos radio-farmacéuticos están destinados a radio-inmunoterapia, en particular radio-inmunoterapia- $\alpha$ .

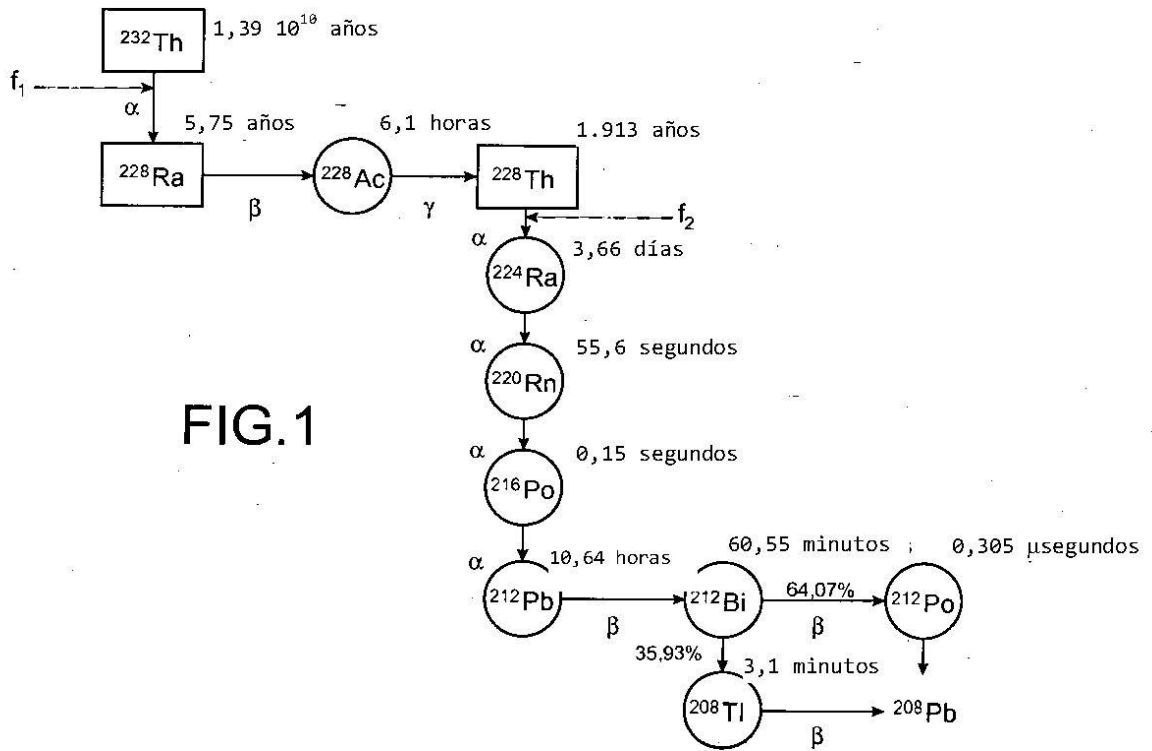
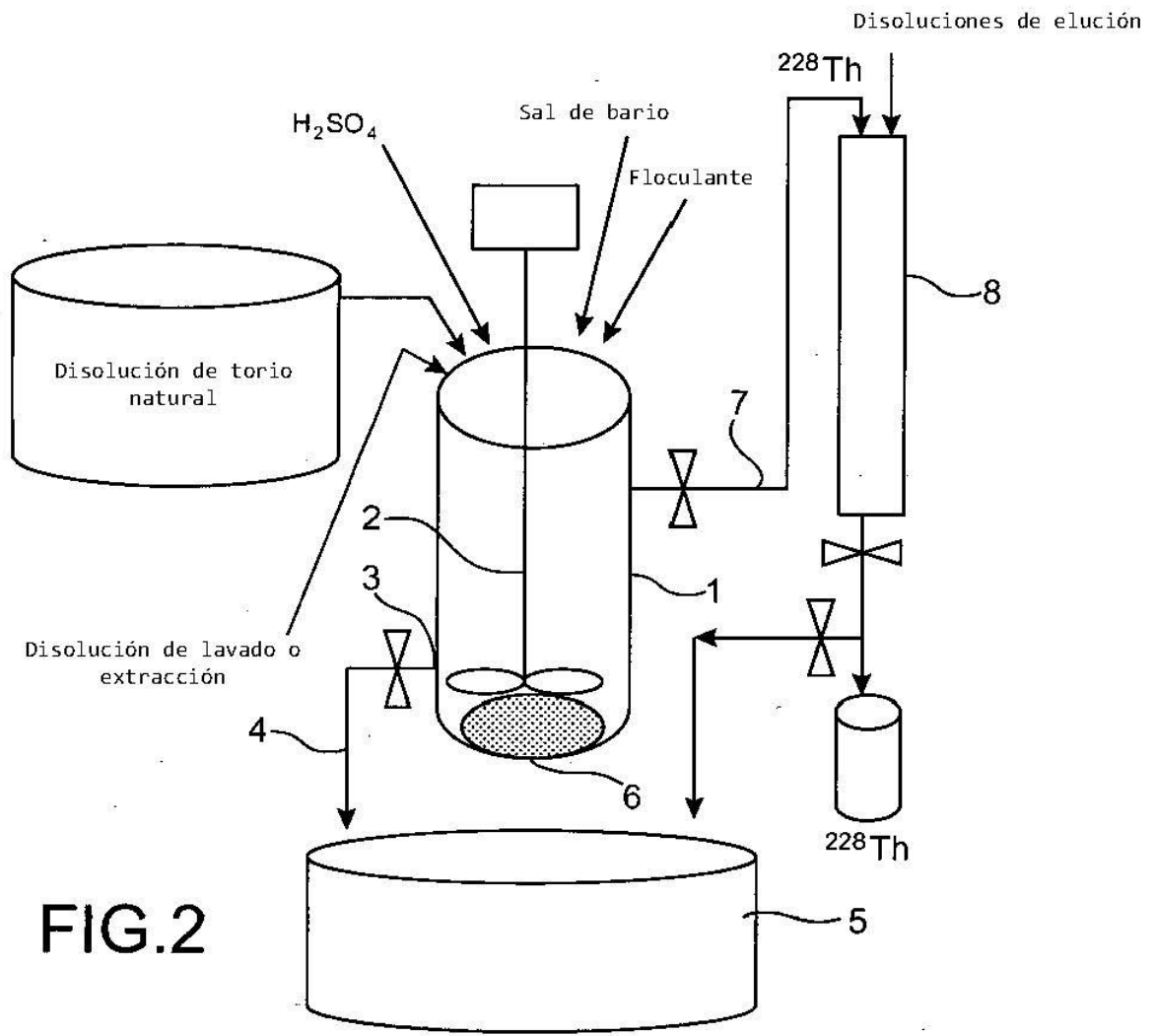


FIG.1



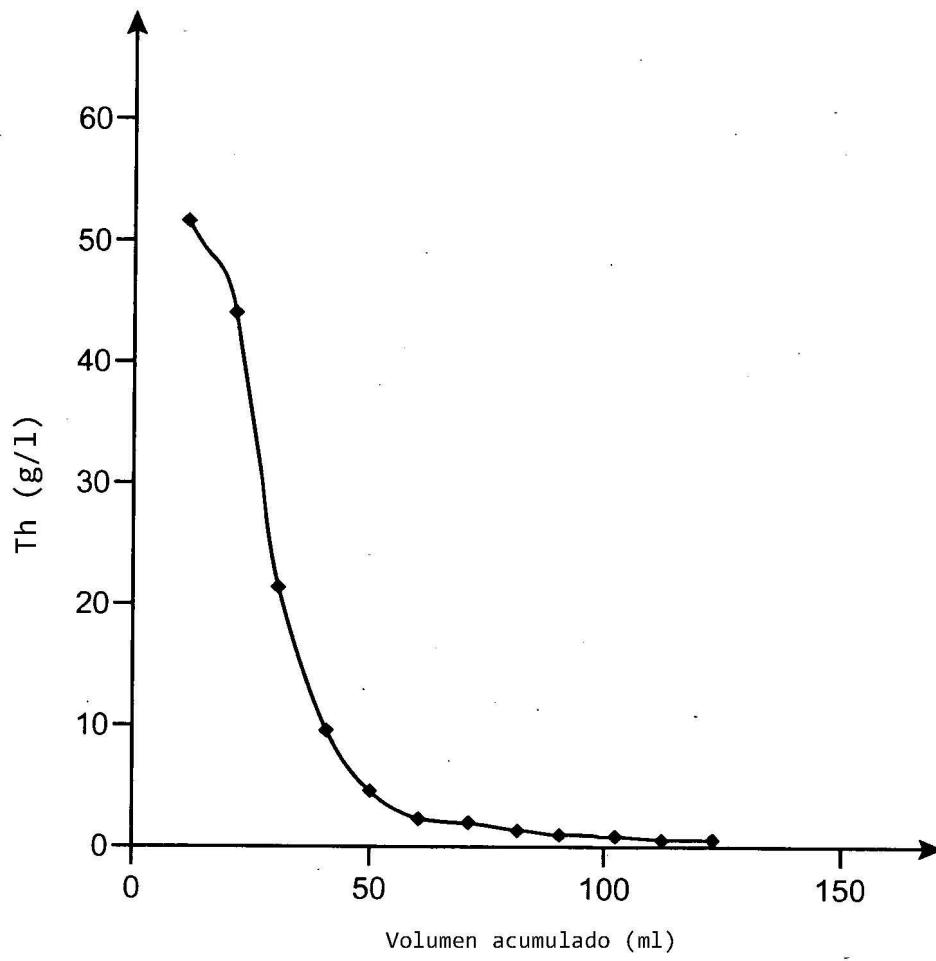


FIG.3