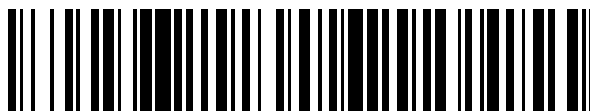


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 473 266**

51 Int. Cl.:

G21G 1/00 (2006.01)

A61K 51/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2011** **E 11719187 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014** **EP 2564397**

54 Título: **Método de producción de isótopos**

30 Prioridad:

30.04.2010 GB 201007353

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

04.07.2014

73 Titular/es:

ALGETA ASA (100.0%)
P.O.Box 54 Kjelsås
0411 Oslo, NO

72 Inventor/es:

KARLSON, JAN ROGER y
BØRRETZEN, PEER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 473 266 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

Método de producción de isótopos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a la preparación de radio-223 (^{223}Ra) para un uso farmacéutico. En particular, la presente invención se refiere a métodos para la producción a escala comercial de radio-223 que tiene una pureza aceptable para una administración farmacéutica a seres humanos.

Antecedentes de la invención

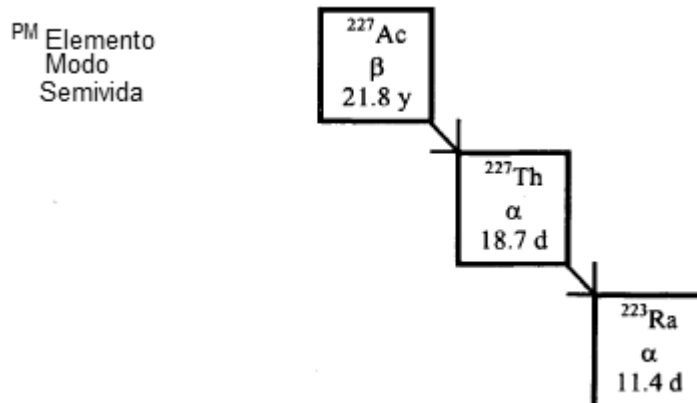
- 10 La destrucción celular específica puede ser esencial para el tratamiento satisfactorio de una diversidad de enfermedades en seres humanos. Ejemplos típicos de esto son el tratamiento de enfermedades malignas como sarcomas y carcinomas. Sin embargo, la eliminación selectiva de ciertos tipos de células, puede desempeñar también una función clave en el tratamiento de muchas otras enfermedades, especialmente enfermedades inmunológicas, hiperplásticas y/o otras neoplásicas.

- 15 Los métodos más comunes de tratamiento selectivo son actualmente la cirugía, quimioterapia e irradiación con haces externos. La terapia de endo-radionúclidos dirigidos a diana, sin embargo, es un sector prometedor y en desarrollo con la capacidad potencial de suministrar una radiación altamente citotóxica a tipos de células no deseados. Las formas más comunes de productos farmacéuticos actualmente autorizados para ser usados en seres humanos emplean radionúclidos emisores beta y/o emisores gamma. Sin embargo, recientemente ha surgido interés en el uso de radionúclidos emisores alfa en terapia debido a su capacidad potencial para una destrucción celular más específica. Un núclido emisor alfa en particular, el radio-223 (^{223}Ra) ha mostrado ser considerablemente eficaz, particularmente para el tratamiento de enfermedades asociadas con los huesos y la superficie ósea.

- 25 El intervalo de radiación de los emisores alfa típicos en entornos fisiológicos es generalmente menor que 100 micrómetros, equivalente de unos pocos diámetros celulares. Esto hace que estos núcleos estén bien adecuados para el tratamiento de tumores, que incluyen micrometástasis, porque poca cantidad de la energía radiada pasará más allá de las células dianas y, por tanto, puede ser minimizado el deterioro del tejido sano circundante (véase Feinendegen et al., *Radiat Res* 148: 195-201 (1997)). Por el contrario, una partícula beta tiene un intervalo de 1 mm o más en agua (véase Wilbur, *Antibody Immunocon Radiopharm* 4: 85-96 (1991)).

- 30 La energía de la radiación de partículas alfa es elevada en comparación con las partículas beta, rayos gamma y rayos X, siendo normalmente de 5-8 MeV, o 5 a 10 veces la de una partícula beta y 20 o más veces la energía de una radiación gamma. Por tanto, este depósito de una gran cantidad de energía sobre una distancia muy corta proporciona radiación α una transferencia de energía lineal (LET) excepcionalmente elevada, una eficacia biológica relativa (RBE) elevada y una relación de ganancia de oxígeno (OER) baja en comparación con la radiación gamma y beta (véase la publicación Hall, "Radiobiology for the radiologist", 5ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA, EEUU, 2000). Esto explica la excepcional citotoxicidad de los radionúclidos emisores alfa e impone también exigencias estrictas sobre el nivel de pureza requerida cuando un isótopo va a ser administrado internamente. Éste es especialmente el caso cuando cualesquiera contaminantes pueden ser también emisores alfa y, lo más particularmente, cuando pueden estar presentes emisores alfa de semivida prolongada, ya que éstos pueden provocar potencialmente un deterioro significativo durante un periodo de tiempo prolongado.

- 40 Se indica a continuación una cadena de disminución radioactiva que conduce a ^{223}Ra , que ha sido usada como una fuente para este isótopo en pequeñas cantidades. La tabla muestra el elemento, peso molecular (Pm), modo de disminución (modo) y semivida (en años (a) o días (d)) para ^{223}Ra y sus dos isótopos precursores. Esta preparación comienza a partir de ^{227}Ac que se encuentra por sí mismo solamente en vestigios en menas de uranio, formando parte de la cadena de disminución natural originaria en ^{235}U . Una tonelada de mena de uranio contiene aproximadamente una décima parte de un gramo de actinio, por tanto, aunque le ^{227}Ac se encuentra de forma natural, se prepara más comúnmente mediante irradiación de neutrones de ^{226}Ra en un reactor nuclear.



Se puede observar a partir de esta ilustración que el ^{227}Ac , con una semivida de más de 20 años, es un contaminante potencial muy peligroso con respecto a la preparación de ^{223}Ra a partir de la cadena de disminución anterior para un uso farmacéutico. En particular, aunque el ^{227}Ac en sí mismo es un emisor beta, su semivida prolongada significa que incluso actividades muy bajas representan una exposición a radiación de tiempo de vida significativo y, además, una vez que disminuye, los núcleos hijos generan 5 disminuciones alfa adicionales y 2 disminuciones betas antes de alcanzar el ^{207}Pb . Estos se ilustran en la tabla siguiente:

Núclido	^{227}Th	^{223}Ra	^{219}Rn	^{215}Po	^{211}Pb	^{211}Bi	^{207}Tl	^{207}Pb
Semivida	18,7 d	11,4 d	4,0 s	1,8 ms	36,1 m	2,2 m	4,8 m	Estable
Energía α / MeV	6,15	5,64	6,75	7,39		6,55		
Energía β (máx.)/MeV					1,37		1,42	
Energía %	17,5	16,0	19,1	21,0	3,9	18,6	4,0	

Es evidente a partir de las dos tablas de disminuciones anteriores que más de 35 MeV de energía es depositada por una cadena de disminución de ^{227}Ac , representando un riesgo de toxicidad significativo durante esencialmente todo el tiempo de vida de cualquier ser humano al que se administre ^{227}Ac .

Basándose en la producción de radio-223 a partir de una fuente de ^{227}Ac , el actinio-227 (semivida = 21,8 años) es el único radionúclido probable contaminante con una semivida prolongada. Se proponen límites para la absorción permitida de diferentes radionúclidos por trabajadores sanos por parte de la entidad International Commission of Radiological Protection (ICRP) y la exposición máxima permisible puede ser calculada basada en esta recomendación y las dosis terapéuticas propuestas. El límite superior para actinio-227 se sugiere que un 50% del índice ALI más restrictivo para una absorción oral de actinio-227. Esto proporciona una actividad de 0,0045% basada en una dosis total de 300 kBq/kg p.c. (peso corporal) (por ejemplo, 50 kBq/kg p.c. x 6 inyecciones) y un paciente con un peso de 80 kg.

Considerando lo que antecede, el contenido de contaminante de ^{227}Ac en ^{223}Ra para un uso farmacéutico debe estar estrictamente limitado a 45 Bq de ^{227}Ac en 1 Bq ^{223}Ra . Por tanto, para fines prácticos, un método que proporcione ^{223}Ra para un uso farmacéutico debe proporcionar preferentemente una pureza de 10 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq ^{223}Ra o mejor que asegure que este límite de seguridad siempre se cumplirá.

Se ha publicado un cierto número de estudios sobre la purificación de ^{223}Ra , principalmente en contextos medioambientales, en el que los autores desean acumular el ^{223}Ra a partir de una muestra de volumen elevado, de forma que se permita un análisis del grado de contaminación del medioambiente. Se conoce que un método previamente publicado ha abordado directamente la cuestión de generar ^{223}Ra con pureza biomédica, y es el método de Larsen et al. publicado en el documento WO 2000/040275. En este método, se implicaba la absorción permanente de ^{227}Ac y ^{227}Th en una resina de sílice-actínidos específica de bloque f que tiene grupos de enlace de ácido P,P'-di-octil-metano-bisfosfónico en un soporte de sílice. Esto proporcionó ^{227}Ac de pureza relativamente elevada de menos de 4 x 10-3% en comparación con ^{223}Ra , pero requirió un gran número de etapas de manejo manual y era escasamente adecuado para una adaptación a escala o automatización. Además, como la resina

absorbía irreversiblemente los núcleos madres y abuelos, el aspecto del deterioro radioactivo de la resina resulta significativo si esta resina va a ser usada durante el tiempo de vida comercial de una fuente de ^{227}Ac (decenas de años). Éste es especialmente el caso a una escala comercial, en la que las concentraciones de isótopos necesitan ser mantenidas tan elevadas como sea posible para maximizar los tamaños de las tandas y minimizar los volúmenes manejados.

Ningún método previamente conocido para la generación de ^{223}Ra aborda aspectos como el rendimiento de ^{223}Ra , velocidad del procedimiento de purificación, automatización, minimizar los isótopos residuales y la producción correspondiente de residuos radioactivos o cualesquiera aspectos similares asociados con una producción a escala comercial. Además, todos los métodos conocidos para producir ^{223}Ra de pureza farmacéutica viable usan resinas especializadas que no se puede garantizar que estén disponibles y son potencialmente más difíciles de validar como fiables. Guseva et al. (Radiochemistry 46, 58-62 (2004)) propusieron un sistema generador básico para ^{223}Ra usando un método de intercambio aniónico desarrollado para extraer radio de muestras medioambientales. Sin embargo, esto fue a una escala muy pequeña y nunca se propuso ni se intentó proporcionar un material de pureza farmacéutica.

Otro método para la unión selectiva de elementos de bloque f que ha sido aplicado a la purificación de lantánidos/actínidos a partir de radio es de Horwitz en el documento US 7553461. El documento US 7553461 describe un extractante de diglicomida (DGA) que puede estar unido a una resina y ser usado para separar elementos de bloque f a partir de los del grupo principal. Al contrario que la resina de actínidos previamente expuesta, este extractante permite la regeneración de una mezcla generadora de bloque f después de la separación y, por tanto, no requiere que la resina sea estable a perpetuidad. Como los elementos de bloque f pueden ser liberados, Horwitz describe esto como un método para suprimir cationes como radio de elementos de bloque f cuando el radio es considerado un contaminante. El radio se lava a través de una columna de resina de DGA y se dispone para dejar que el elemento de actínido purificado y descontaminado sea retirado de la columna.

La resina de DGA descrita por Horwitz sólo se pudo demostrar que proporcionaba una eficacia de separación de 10^2 para ^{223}Ra sobre ^{227}Ac (documento US 7553461, columna 19, línea 9). Esto es en el contexto de suprimir el radio y no está claro si esto podría ser aplicable a la preparación de radio en lugar de actinio, pero incluso si se pudiera aplicar con eficacia a esta separación, estaría bastante lejos de la eficacia de separación de al menos 10^4 requerida para preparar una mezcla generadora estándar farmacéutica de ^{223}Ra a partir de ^{227}Ac . Por tanto, si la resina descrita en el documento US 7553461 se usara, aparentemente requeriría dos columnas consecutivas.

Considerando lo que antecede, hay una necesidad considerable de un método mejorado mediante el cual pueda ser generado ^{223}Ra y purificado para un uso farmacéutico a una pureza apropiada para una inyección directa en seres humanos. Sería una ventaja considerable si el método proporcionara un rendimiento elevado de ^{223}Ra , una pérdida baja de isótopos parentales de ^{227}Ac o ^{227}Th y/o utilizara sólo un número pequeño de etapas de separación. Sería adicionalmente ventajoso que el método fuera rápido, fuera viable para muestras radioactivas relativamente grandes (escala comercial), incluyera sólo un número mínimo de etapas de manejo manual y/o fuera adecuado para una automatización.

Breve descripción de la invención

Los presentes inventores han establecido ahora que optimizando las condiciones de uso y, particularmente, empleando una combinación de flujo directo e inverso, se puede proporcionar una separación altamente eficaz de ^{223}Ra a partir de una mezcla generadora de $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ usando solamente una etapa única de extracción con diglicolamida (DGA). Además, la mezcla generadora puede ser regenerada con una eficacia que no había sido previamente descrita. La recuperación de ^{227}Th y ^{227}Ac permite un uso potencial de renovación rápida a largo plazo del sistema.

La presente invención, por lo tanto, proporciona un método para la generación de ^{223}Ra de una pureza farmacéuticamente tolerable que comprende

i) preparar una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra en una primera solución acuosa que comprende un primer ácido mineral;

ii) introducir dicha mezcla generadora en un medio de separación de DGA (por ejemplo, una resina);

iii) eluir dicho ^{223}Ra a partir de dicho medio de separación de DGA usando un segundo ácido mineral en una segunda solución acuosa para proporcionar una solución eluida de ^{223}Ra ;

iv) retirar el medio de separación de DGA de dichos ^{227}Ac y ^{227}Th haciendo fluir un tercer ácido mineral en una tercera solución acuosa a través del medio de separación de DGA en una dirección inversa (es decir, flujo inverso);

El procedimiento incluirá también de forma opcional y preferente la etapa de:

v) almacenar dicha mezcla de ^{227}Ac y ^{227}Th durante un periodo suficiente para permitir el crecimiento interno de ^{223}Ra mediante disminución radioactiva, con lo que se re-forma una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra .

- 5 Se pueden llevar a cabo etapas adicionales de manipulación y/o preparación sobre la solución eluida de ^{223}Ra con posterioridad a la etapa iii), sin embargo, el ^{223}Ra presente en la solución eluida de ^{223}Ra será preferentemente de una pureza radioquímica suficiente para un uso farmacéutico sin separación adicional. Por tanto, en un aspecto preferido de la invención, se genera ^{223}Ra de pureza farmacéutica a partir de una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra en una única etapa de separación. Esto es preferentemente posible a escala comercial y usando un método adecuado para una aplicación a largo plazo.

Después de la etapa de crecimiento interno v), la mezcla generadora puede ser reutilizada para generar tanda adicional de ^{223}Ra y se usará preferentemente una única muestra de ^{227}Ac de forma repetida (por ejemplo, más de 10 veces), como 50 a 500 veces. Por lo tanto, es preferible que el procedimiento sea repetido desde la etapa i) o la etapa ii) en la medida apropiada.

- 15 Se puede formar una solución o preparación de ^{223}Ra que comprende menos de 45 Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra mediante cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria descriptiva. Estas soluciones y/o preparaciones pueden estar comprendidas en una composición farmacéutica, como una que comprenda también al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente tolerable.

Descripción detallada de la invención

- 20 Un aspecto muy significativo de la presente invención es la capacidad de la mezcla generadora para ser retirada del medio de separación (por ejemplo, resina) y regenerada con una eficacia elevada. En particular, el presente método se refiere a un procedimiento para un uso comercial a largo plazo y, como tal, debe ser capaz de permitir el uso repetido de la mezcla generadora durante muchos años. La vida útil de la mezcla generadora será ciertamente de aproximadamente la semivida del isótopo ^{227}Ac originario y, por tanto, potencialmente de varias decenas de años (por ejemplo, 10 a 50 años). Hay varios aspectos que resultan de esto que no han sido abordados en cualquiera de los sistemas de producción o purificación de ^{223}Ra previamente descritos.

- Un primer aspecto que surge del tiempo de vida comercial potencialmente prolongado de la mezcla generadora es la estabilidad de su entorno de almacenamiento. Específicamente, cualquier material expuesto a la mezcla generadora de 10 GBq relativamente pequeña está recibiendo potencialmente más de un millón de disminuciones beta por segundo a partir del ^{227}Ac , más aproximadamente el mismo número de disminuciones alfa por segundo a partir del ^{227}Th incluido y hasta el mismo número de disminuciones alfa nuevamente a partir del ^{223}Ra de crecimiento interno y a partir de cada uno de los otros productos hijos más abajo en la cadena de disminución.

- La irradiación alfa en particular es altamente ionizante y, por tanto, durante el transcurso de un cierto número de años, las 10^{13} o más disminuciones alfa por año a las que estarán expuestos los entornos de un generador moderado de 10 GBq es probable que provoque un deterioro significativo para muchos componentes orgánicos en una proximidad a largo plazo. Como consecuencia, los sistemas como los descritos en el documento WO/2000/040275, en los que el generador está irreversiblemente unido a una resina separadora, no se puede esperar que sean estables incluso cuando se usan resinas inorgánicas, ya que los componentes de unión más próximos a los radionúcleos son orgánicos y susceptibles de deterioro. Esto dará lugar a una pérdida gradual de capacidad de unión y una pérdida eventual de material generador y pureza radioquímica del ^{223}Ra .

- Considerando el probable deterioro por una exposición a largo plazo, sería una ventaja considerable que la mezcla generadora pudiera ser regenerada a partir del sistema de separación, de forma que el nuevo material de separación pudiera ser usado periódicamente. Esto no solamente evita la pérdida de la mezcla generadora, sino que garantiza también que la pureza del producto será tan elevada después de varias décadas como lo era cuando el sistema se empleó por primera vez. En el presente método, el sistema generador será por tanto regenerado a partir del material de separación después de cada uso.

- En un aspecto correspondiente, la presente invención proporciona adicionalmente un método para la generación de ^{223}Ra de pureza farmacéuticamente tolerable, en el que el (o los) isótopo(s) parental(es) (es decir, el sistema generador) son almacenados en forma de una sal (por ejemplo, en forma sólida o en solución) y puestos en contacto con un medio de separación sólo cuando es necesaria la separación de ^{223}Ra (por ejemplo, durante no más de 1 día, cada 1-8 semanas, preferentemente no más de 1 día cada 2 a 6 semanas).

Cuando una mezcla generadora es regenerada a partir de un medio de separación, es importante que esto ocurra hasta un grado muy elevado. Como se indicó anteriormente, la resina específica de actínidos descrita para ser

usada en el documento WO/2000/040275 no permite la regeneración de la mezcla generadora, ya que ésta está unida irreversiblemente. Esto es aceptable para un uso de ensayo en laboratorio o a corto plazo, pero es un problema potencial para un uso a largo plazo a una escala comercial, como se describió anteriormente. Aunque la resina DGA se conoce que es compatible con la elución de ^{227}Ac , el comportamiento de este medio de preparación con iones de torio no ha sido previamente investigado.

Los presentes solicitantes han establecido, mediante la optimización de condiciones, que la capacidad de regeneración del sistema DGA descrito puede proporcionar una recuperación de 99,9% del ^{223}Ac introducido a una escala comercial viable. Esto supone una pérdida de solamente 0,1% del generador de ^{227}Ac por ciclo.

Sin embargo, se ha encontrado una gran dificultad al intentar generar el isótopo intermedio de ^{227}Th , ya que éste no podría ser significativamente eluido usando cualquier método conocido anterior a la presente invención.

Suponiendo que el generador es usado cada 3 semanas (después de un 73% del crecimiento interno máximo posible de ^{223}Ra), entonces la regeneración se produce 17 veces al año. Por tanto, la pérdida de solamente un 0,1% del isótopo generador daría lugar a una reducción de la actividad de aproximadamente de 1,7% en un año. Debido a la semivida de 21 años del isótopo, sin embargo, la reducción natural de la actividad sería de aproximadamente 3,2% por año en cualquier caso y, por tanto, esta pérdida es aceptable.

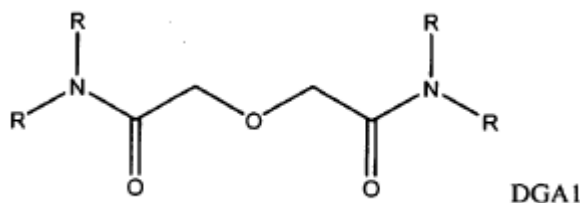
Sin embargo, una incapacidad completa para recuperar cualquier parte del ^{227}Th (como fue efectivamente el caso anterior a la presente invención) presentaría un aspecto potencialmente mucho más significativo en un contexto comercial. En particular, un sistema generador teórico de 1 GBq que comienza con 1 GBq de ^{227}Ac y 1 GBq de ^{227}Th generará 726 MBq de ^{223}Ra en 21 días. Sin embargo, en ausencia de cualquier recuperación de ^{227}Th , esto reduce hasta solamente 265 MBq en 21 días (menos de 37%). En la práctica, esto significaría que la mezcla generadora no podría efectivamente reutilizarse hasta que se hubiera producido un crecimiento interno suficiente de ^{227}Th , aumentando así el tiempo del ciclo generador y reduciendo tanto el número de ciclos por año como el rendimiento de tiempo de vida total del sistema generador.

Suponiendo que no hay recuperación del ^{227}Th , entonces un generador de 1 GBq de ^{227}Ac tardaría aproximadamente 55 días en formar 722 MBq de ^{223}Ra (equivalente a 21 días de un sistema completamente recuperado). Esto reduce así el número de ciclos por año desde 17 hasta menos de 7 y el rendimiento anual total de ^{223}Ra desde 12 GBq hasta solamente 5 GBq de ^{223}Ra . Sin embargo, los presentes inventores han establecido que mediante el uso de una solución de ácido mineral de baja concentración adecuada y condiciones de flujo inverso, puede ser recuperado 95-99,5% del ^{227}Th a partir de la mezcla generadora. Esto significa que el generador estará preparado para la separación del ^{223}Ra en solamente 21 días y permitirá los 17 ciclos completos por año. Esto aumenta el rendimiento útil de la columna en un factor de 2,4 y reduce el ^{227}Th del residuo radioactivo en la misma proporción.

No hay ningún método conocido que haya permitido previamente la separación de ^{223}Ra farmacéuticamente puro en una única etapa seguida de la recuperación de más de 99% del ^{227}Ac hasta un 99% (por ejemplo, 80 a 99%) de los isótopos generadores de ^{227}Th . Como se expuso anteriormente, esto dobla la producción potencial del generador y, correspondientemente, reduce el residuo radioactivo generado de forma muy considerable.

El método de la presente invención, así como todos los demás aspectos, se refiere al uso de un medio de separación diglicolamida (DGA). Este medio se describe en el documento US 7553461 y puede comprender un resto diglicolamida opcionalmente conectado, unido o absorbido a un soporte. Un medio de separación DGA preferido es una resina DGA y esta resina puede ser usada en cualquier realización compatible de la invención. Por tanto, aunque la resina DGA es usada como un ejemplo de medio de separación DGA en la presente memoria descriptiva, pueden ser usados otros medios de separación DGA en todas las realizaciones compatibles, pero normalmente es preferida la resina DGA.

Los grupos "DGA" como se recogen en la presente memoria descriptiva, pueden ser cualquier diglicolamida adecuada, como las de fórmula DGA1 siguiente:



en la que cada grupo R es independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, en que los cuatro grupos R contienen colectivamente aproximadamente 10 a 60 átomos de carbono, más normalmente de forma aproximada 15 a 40 átomos de carbono. Preferentemente, cada grupo R será un grupo hidrocarbilo y, en una realización, todos los grupos R son el mismo grupo hidrocarbilo, de forma que colectivamente tienen 16, 20, 24, 28, 32, 36 o 40 átomos de carbono en las realizaciones altamente preferidas. Los grupos hidrocarbilo preferidos incluyen grupos alquilo de C8 como n-octilo y 2-etilhexilo. Un grupo R más preferido es 2-etilhexilo, de forma que un resto de DGA altamente preferido es N,N,N',N'-tetra-2-etilhexildiglicolamida (fórmula de DGA1 en la que cada grupo R es 2-etilhexilo). Éste puede estar conectado a cualquier posición adecuada para cualquier resina adecuada (como las descritas en la presente memoria descriptiva y en el documento US 7553461) directamente o por medio de un resto conector como un conector de hidrocarbilo.

Con respecto a una etapa v) opcional pero altamente preferida, la regeneración del ^{223}Ra comenzará mediante una disminución radioactiva natural tan pronto como el ^{223}Ra existe es eluido en la etapa iii). Es preferible permitir un tiempo suficiente para un crecimiento interno significativo de ^{223}Ra antes de que la mezcla generadora se separe nuevamente, y el periodo que es adecuado dependerá de la naturaleza de la mezcla, como se expuso anteriormente. Preferentemente, la recuperación de la mezcla será suficientemente efectiva (como se describe en la memoria descriptiva) cuando la actividad de ^{227}Th sea próxima a un 99% de la actividad de ^{227}Ac . En estas circunstancias es adecuado un periodo de aproximadamente 14 a 60 días para permitir el crecimiento interno de ^{223}Ra . Esto proporcionaría entre aproximadamente 520 MBq y 975 MBq de ^{223}Ra a partir de una mezcla teórica de 1 GBq de ^{227}Ac y 1 GBq de ^{227}Th . Cuando el nivel de ^{227}Th está significativamente agotado mediante recuperación reducida, este periodo será más largo, particularmente hacia el extremo más corto del intervalo. El experto no tendrá dificultad para seleccionar un periodo de crecimiento interno adecuado basado en las características de cada sistema particular.

La presente invención proporciona un método para producción de ^{223}Ra con una pureza adecuada para ser usado en terapia de endo-radionúclidos. Se indica seguidamente un cierto número de características preferidas del sistema, cada una de las cuales puede ser usada en combinación con cualquier otra característica cuando sea técnicamente viable, salvo que se indique otra cosa.

La etapa i) del método de la invención se refiere a preparar una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra en una primera solución acuosa que comprende un primer ácido mineral. Esta mezcla se formará de manera inherente mediante la disminución gradual de una muestra de ^{227}Ac , pero para ser usada en la invención tendrá también preferentemente una o más de las siguientes características, individualmente o en cualquier combinación viable:

a) una radioactividad de ^{227}Ac de al menos 500 MBq (por ejemplo, 500 MBq a 50 GBq), preferentemente al menos 1 GBq, más preferentemente al menos 2,5 GBq (por ejemplo, 1 a 10 GBq);

b) una radioactividad de ^{223}Ra de al menos 100 MBq (por ejemplo, 100 MBq a 50 GBq), preferentemente al menos 350 MBq, más preferentemente al menos 1 GBq;

c) un volumen de no más de 10 volúmenes de columna (por ejemplo, 0,1 a 10 volúmenes de columna), preferentemente no más de 5 volúmenes de columna, más preferentemente en el intervalo 0,1-1,5 volúmenes de columna.

d) El primer ácido mineral puede ser un ácido seleccionado entre H_2SO_4 , HNO_3 y HCl , preferentemente HCl .

e) La concentración del primer ácido mineral puede ser de al menos 3M (por ejemplo, 3 a 12M), preferentemente al menos 4M, más preferentemente más de 6M, lo más preferentemente de forma aproximada 8M.

La etapa ii) del método de la invención se refiere a introducir la mezcla generadora en un medio de separación DGA (por ejemplo, resina DGA) que normalmente comprenderá un resto DGA y un soporte, como un soporte orgánico o inorgánico (por ejemplo, una resina). Esta etapa y las entidades citadas en la misma pueden tener las siguientes características preferidas, individualmente o en cualquier combinación viable y, opcionalmente, en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de otros aspectos descritos en la presente memoria descriptiva:

a) el resto DGA puede tener grupos de unión $\text{R}_1\text{R}_2\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ en los que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son grupos hidrocarbilo iguales o diferentes que tienen colectivamente de 14 a 60 átomos de carbono como los descritos en el documento US 7553461.+

b) el resto DGA puede estar soportado en un soporte inorgánico u orgánico, como sílice porosa o partículas de poliestireno.

- c) El resto DGA puede tener grupos de unión de N,N,N',N'-tetraalquil (por ejemplo, n-octil o 2-etilhexil)-diglicolamida.
- d) El resto DGA puede estar absorbido en partículas que tienen un tamaño de 10 a 400 μm , preferentemente 20 a 200 μm , más preferentemente 50 a 100 μm .
- e) El resto DGA puede ser una resina y puede ser usado en la forma de una columna.
- 5 f) El volumen de la resina usada (por ejemplo, cuando se introduce en una columna) puede ser de 10 ml o menos (por ejemplo, 0,5 a 10 ml), preferentemente 5 ml o menos, más preferentemente de 1 a 2,5 ml (por ejemplo, aproximadamente 2 ml).
- g) La resina DGA puede ser una resina Eichrom DGA o resina equivalente con un tamaño de partículas de 50-100 μm .
- 10 La etapa iii) del método de la invención se refiere a eluir el ^{223}Ra del medio de separación DGA usando un segundo ácido mineral en una segunda solución acuosa para proporcionar una solución de ^{223}Ra eluida. Esta etapa y las entidades citadas en la misma pueden tener las siguientes características preferidas, individualmente o en cualquier combinación viable y, opcionalmente, en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de las otras etapas descritas en la presente memoria descriptiva:
- 15 a) El segundo ácido mineral puede ser un ácido seleccionado entre H_2SO_4 , HNO_3 y HCl , preferentemente HCl . Éste puede ser igual o diferente del primer ácido mineral pero preferentemente será el mismo.
- b) El segundo ácido mineral puede ser usado a una concentración de al menos 3M (por ejemplo, 3 a 12M), preferentemente al menos 4M, más preferentemente más de 6M, lo más preferentemente de aproximadamente 8M. La concentración puede ser igual o diferente a la del primer ácido mineral pero preferentemente será la misma.
- 20 c) El ^{223}Ra puede ser eluido a partir de dicho medio de separación DGA usando 0,1 a 10 volúmenes de columna del segundo ácido mineral en solución acuosa. Preferentemente, la cantidad será de 0,5 a 5 volúmenes de columna, más preferentemente 1 a 3 volúmenes de columna (por ejemplo, de aproximadamente 1-2 volúmenes de columna).
- d) La primera solución eluida tendrá preferentemente un nivel de contaminación de no más de 45 (por ejemplo 0,1 a 45) Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra , más preferentemente no más de 15 Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra y, lo más preferentemente, no más de 3 Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra .
- 25 e) Las etapas de introducción de la mezcla generadora en el medio de separación DGA y la elución de la primera solución de ^{223}Ra pueden proporcionar una relación de separación de ^{223}Ra a ^{227}Ac de al menos 10.000:1 (por ejemplo, 10.000:1 a 500.000:1), preferentemente de al menos 50.000:1 y, más preferentemente, al menos 100.000:1.
- 30 f) La relación de ^{223}Ra eluido del medio de separación DGA será preferentemente de no menos de 60% con relación a la cantidad introducida en el medio de separación DGA en la etapa ii). Éste preferentemente será de no menos de 75%, más preferentemente no menos de 80%. Es más preferido un rendimiento de ^{223}Ra de aproximadamente 90% o más.
- 35 g) El ^{223}Ra puede ser eluido de dicho medio de separación DGA en forma no complejada como en la forma de una sal simple en solución (por ejemplo, como la sal del segundo ácido mineral).
- h) El uso de agentes complejantes como DTPA puede ser evitado, y en una realización todas las soluciones usadas en la etapa ii y/o la etapa iii están sustancialmente exentas de agentes complejantes, como DTPA.
- La etapa iv) del método de la invención se refiere a retirar el medio de separación DGA del ^{227}Ac y el ^{227}Th haciendo fluir un tercer ácido mineral en una tercera solución acuosa a través del medio de separación DGA (por ejemplo, resina) en una dirección inversa. Esta etapa y las entidades citadas en la misma pueden tener las siguientes características, individualmente o en cualquier combinación viable y, opcionalmente, en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de las otras etapas descritas en la presente memoria descriptiva:
- 40 a) El tercer ácido mineral puede ser un ácido seleccionado entre H_2SO_4 , HNO_3 y HCl , preferentemente HCl . Éste puede ser igual o diferente del primero y/o el segundo ácido mineral, pero preferentemente será el mismo que ambos.
- 45 b) El tercer ácido mineral puede ser usado a una concentración inferior a la del primero y/o segundo ácidos minerales. Preferentemente, inferior en un factor de al menos 10, más preferentemente inferior en un factor de al

menos 50.

c) El tercer ácido mineral puede ser usado a una concentración de 0,01 a 3M, preferentemente 0,05 a 0,2M, más preferentemente de aproximadamente 0,1M.

5 d) El ^{227}Ac y el ^{227}Th pueden ser retirados del medio de separación DGA usando 1 a 30 volúmenes de columna del tercer ácido mineral en solución acuosa. Preferentemente, la cantidad será 3 a 20 volúmenes de columna, más preferentemente 5 a 10 volúmenes de columna.

10 e) El flujo del tercer ácido mineral en solución acuosa se indica en la presente memoria descriptiva que está "en una dirección inversa". Esto se usa para indicar una dirección de flujo opuesta a la usada en las etapas ii) y iii) cuando se introduce la mezcla generadora y se eluye el ^{223}Ra deseado. La dirección de introducción de la mezcla generadora, por tanto se considera la dirección "directa" y todos los flujos está previsto que estén en esa dirección salvo que se indique que están en una dirección inversa o que están en un flujo inverso. Cuando el flujo está en una dirección inversa, el caudal puede ser de 0,02-1 cv/min (volumen de columna por minuto).

15 f) La retirada de dichos ^{227}Ac y ^{227}Th del medio de separación DGA pueden regenerar más de 99%, por ejemplo, 99 a 99,9% del ^{227}Ac introducido en la resina en la etapa ii). Preferentemente, ésta será mayor que 99,5%. Es lo más preferido aproximadamente 99,9%.

e) La elución de dichos ^{227}Ac y ^{227}Th de dicho medio de separación DGA pueden regenerar más de 70% (por ejemplo, 70 a 99,5%) del ^{227}Th introducido en la resina en la etapa ii). Preferentemente, éste será de más de 85% y, más preferentemente, al menos 90%. Lo más preferido es aproximadamente 95-99% o más.

20 g) El ^{227}Ac y ^{227}Th pueden ser eluidos a partir de dicho de separación DGA en forma no complejada, como en la forma de una sal simple en solución (por ejemplo, como la sal del tercer ácido mineral).

h) El uso de agentes complejantes DTPA puede ser evitado y, en una realización, todas las soluciones usadas en la etapa iv están sustancialmente exentas de agentes complejantes, como DTPA.

25 Un factor adicional que es de considerable significado para un procedimiento comercial es la velocidad. Con todo el manejo relativo a los radio isótopos, el material continuará disminuyendo todo momento. Esto es particularmente un factor a tener en cuenta con un producto farmacéutico para una producción a gran escala, ya que debe ser preparado, analizado, ensayado y validado, distribuido y administrado antes de que la dosis cambie significativamente. Con un producto de ^{223}Ra que tiene una semivida de 11 días, esto plantea una presión considerable sobre cada etapa del procedimiento. Por lo tanto, es preferible que el número de etapas en el procedimiento sea tan pequeño como sea posible y, además, que el procedimiento sea tan rápido como sea posible sin comprometer la pureza radioquímica. Una manipulación más rápida permite también que se manejen dosis más grandes a concentraciones más elevadas, porque la radiólisis de los medios de separación puede ser un factor limitante. La exposición de los medios de separación es el producto de la actividad y el tiempo de contacto y, por tanto, reduciendo el tiempo de contacto se puede manejar una mayor actividad sin el riesgo de perder eficacia de separación.

35 Debido a las condiciones altamente optimizadas desarrolladas por los presentes inventores, es posible manejar tandas relativamente grandes, por ejemplo, de 1 a 50 GBq de mezcla generadora en un volumen pequeño de resina de separación, eluyendo con el volumen mínimo de disolvente compatible con un nivel elevado de purificación. Como consecuencia, el periodo entre el comienzo de la etapa ii de introducción y la elución del ^{223}Ra purificado en la etapa iii) se puede rebajar hasta no más de 4 horas (por ejemplo, 0,5 a 4 horas). Esto será preferentemente no más de 2,5 horas, preferentemente no más de 1 hora. La etapa de recuperación se puede llevar a cabo sobre cualquier periodo deseado, pero preferentemente se realizará también en menos de 1 hora.

La invención se ilustrará seguidamente de forma adicional mediante referencia a los siguientes ejemplos no limitativos y las figuras anejas, en las cuales:

La figura 1 muestra el crecimiento interno natural para diversos isótopos hijos en una muestra de ^{227}Ac ;

45 La figura 2 muestra una representación esquemática del ajuste experimental para el método de flujo inverso del experimento 1 de la resina DGA;

La figura 3 muestra la recuperación de isótopos mediante el método del experimento 1 de resina DGA;

La figura 4 muestra una representación esquemática del ajuste experimental para el método del experimento 2 de resina DGA;

La figura 5 muestra la elución de ^{223}Ra en diversas fracciones en el método del experimento 2 de resina DGA;

La figura 6 muestra una representación esquemática del ajuste experimental para el método del experimento 3 de resina DGA;

5 La figura 7 muestra la distribución de ^{227}Ac en las fracciones recogidas mediante el método del experimento 3 de resina DGA;

La figura 8 muestra la distribución de isótopos en las fracciones recogidas mediante el método del experimento 3 de resina DGA cuando se usa una solución alternativa.

Ejemplos

DGA ramificada

10 La resina DGA tiene propiedades atractivas para ser usada en el procedimiento de separación de ^{223}Ra ya que tiene la capacidad de separar Ra de Ac y recuperar Ac. Es muy deseable también recuperar ^{227}Th ya que disminuye significativamente el tiempo de crecimiento interno de ^{223}Ra . La figura 1 muestra que se necesitan aproximadamente 8 semanas para tener un crecimiento interno de 72% ^{223}Ra en ^{227}Ac , si no está presente ^{227}Th . Sin embargo, si se recupera ^{227}Th , se necesita aproximadamente un 60% menos de ^{227}Ac y, por tanto, correspondientemente se
15 necesita menos tiempo para producir la misma cantidad de ^{223}Ra .

Experimentos previos mostraron que el ^{227}Th era difícil de recuperar a partir de la resina en un volumen suficientemente pequeño usando condiciones normales de flujo.

Experimento 1 de resina DGA

20 En este experimento, se usó un flujo inverso sobre la solución en la tira. Los detalles experimentales para el experimento se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Protocolo experimental para resina DGA-ramificada-previamente envasada en fábrica en cartucho Supelco de 2 ml.

ID de la muestra	Soluciones	Volumen	Descripción
Eq 1	HCl 8M	12 ml	Equilibrio
S	^{227}Ac en HCl 8M	1 ml	Muestra
W	HCl 8M	2 ml	Lavado
E1	HCl 0,1M	3 ml	Tira
E2	HCl 0,1M	3 ml	Tira
E3	HCl 0,1M	3 ml	Tira
E4	HCl 0,1M	3 ml	Tira
E5	HCl 0,1M	3 ml	Tira
E6	HCl 0,1M	3 ml	Tira
E7	HCl 0,1M	3 ml	Tira
C	n.a.	Resina	Cartucho

25 La actividad normalizada de ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra en diversas fracciones líquidas en el cartucho se muestra en la figura 3. Los resultados muestran una excelente separación de ^{223}Ra a partir de sus predecesores en la fracción de

carga introducida (S y W). Los cálculos basados en mediciones de ^{227}Th muestran que la actividad de ^{227}Ac en las fracciones SW son $-1,4 \pm 1,87$ Bq, es decir, entre 0 y 0,47 Bq basadas en una incertidumbre de recuento de 3 s.d. Esto se puede comparar con la actividad de ^{227}Ac antes de la separación de $2,4 \times 10^5 \pm 9 \times 10^3$ Bq. Por tanto, usando los 0,47 Bq altamente conservadores, la eficacia de separación de ^{227}Ac es de aproximadamente 500.000. La relación de $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ en la fracción SW resulta ser por tanto entre 0 y 2,3 Bq_{Ac}/MBq_{Ra} basada en una incertidumbre del recuento de 3 s.d. Este número se puede comparar con el límite actual de 45 Bq_{Ac}/MBq_{Ra} en las especificaciones del producto fármaco Alpharadin, es decir, la resina DGA es capaz de separar ^{223}Ra de ^{227}Ac hasta niveles bastante por debajo del límite especificado.

Además, los resultados presentados muestran una recuperación de todo el ^{227}Ac detectable y la mayor parte del ^{227}Th en los primeros 6 ml de solución en tiras (E1-E2) cuando se usa un funcionamiento en flujo inverso. En las fracciones E3-E7 y en cartucho no se pudo detectar ninguna actividad significativa de ^{227}Ac y aproximadamente un 3% ^{227}Th . La pérdida de rendimiento de ^{223}Ra a través del cartucho es también insignificante.

A primera vista, puede parecer peculiar que las fracciones con la actividad más elevada están asociadas también con incertidumbres relativamente elevadas. La razón es que las actividades de ^{227}Ac están indirectamente estimadas a partir de la actividad de ^{227}Th , como se describió previamente. Los cálculos son adicionalmente complicados ya que el crecimiento interno de ^{227}Th y ^{223}Ra a partir del ^{227}Ac indirectamente determinado deben ser sustraídos de los datos del detector HPGe, de forma que las actividades de núclidos puedan ser nuevamente calculadas para el tiempo de separación. Debido a esto, algunos valores de ^{227}Th y ^{223}Ra resultarán también asociados a incertidumbres relativamente elevadas.

Experimento 2 de resina DGA

La elución de ^{223}Ra a través de la resina ramificada DGA se estudió en un experimento separado para confirmar la pérdida de bajo rendimiento de ^{223}Ra a partir del experimento previo. Usando una solución ^{223}Ra sin sus progenitores, la incertidumbre en los datos ^{223}Ra no se ve afectada por el crecimiento interno ^{227}Ac . Los detalles experimentales se proporcionan en la tabla 2. El ajuste experimental se muestra esquemáticamente en la figura 4.

Tabla 2. Protocolo experimental para resina DGA-ramificada, envasada en cuatro cartuchos Supelco de 0,5 ml.

ID de la muestra	Soluciones	Volumen	Descripción
Eq 1	HCl 8M	20 ml	Equilibrio
S	^{223}Ra en HCl 8M	1 ml	Muestra
E1	HCl 8M	1 ml	Lavado
E2	HCl 8M	1 ml	Lavado
E3	HCl 8M	1 ml	Lavado
E4	HCl 8M	1 ml	Lavado
E5	HCl 8M	1 ml	Lavado
E6	HCl 8M	1 ml	Lavado
C1	n.a.	Resina	Cartucho
C2	n.a.	Resina	Cartucho
C3	n.a.	Resina	Cartucho
C4	n.a.	Resina	Cartucho

Los resultados presentados en la Figura 5 confirman los resultados previos y muestran que aproximadamente que un 99,5% de ^{223}Ra pasa a través del cartucho de 2 ml usando 1 volumen de cartucho de lavado (S, E1, E2). Esto tiene las ventajas de que es necesario un volumen pequeño de 1 ml de carga + 2 ml de lavado para separar ^{223}Ra

de sus predecesores y que el tiempo de contacto se minimiza ya que procedimiento de carga y lavado dura aproximadamente 3 minutos usando un caudal de 1 ml/min.

Experimento 3 de resina DGA

5 El objetivo de este experimento era investigar el rendimiento de la resina DGA-ramificada cuando se introducía ^{227}Ac a dos concentraciones molares diferentes (HCl 8M y HCl 4M) y se usaba un volumen de lavado de 7 ml (comparado con los 2 ml necesarios para la separación de ^{223}Ra encontrada en el experimento 2 de DGA). Los experimentos se realizaron con cuatro cartuchos de 0,5 ml apilados. Los protocolos experimentales se muestran en la tabla 3. Los ajustes experimentales se muestran esquemáticamente en la Figura 6.

Tabla 3. Protocolo experimental para resina DGA-ramificada, apilada en cuatro cartuchos Supelco de 0,5 ml

10

ID de la muestra	Soluciones (HCl 8M exp.)	Soluciones (HCl 4M exp.)	Volumen	Descripción
Eq 1	HCl 8M	HCl 4M	20 ml	Equilibrio
S	^{223}Ra en HCl 8M	^{223}Ra en HCl 4M	1 ml	Muestra
W	HCl 8M	HCl 4M	7 ml	Lavado
C1	n.a.	n.a.	Resina	Cartucho
C2	n.a.	n.a.	Resina	Cartucho
C3	n.a.	n.a.	Resina	Cartucho
C4	n.a.	n.a.	Resina	Cartucho

Los resultados muestran que la mayoría del ^{227}Ac está distribuido en el primero y el segundo cartuchos después de que se han añadido los 7 ml de solución de lavado de HCl 8M (véase la Figura 7).

15 No se detectó ^{227}Ac significativo en la fracción SW, es decir, no se pudo detectar lixiviación de ^{227}Ac después de lavar con 3,5 veces de HCl 8M que el necesario para la separación de ^{223}Ra . El Th-227 es completamente retenido en el primer cuarto de cartucho mientras que el ^{223}Ra es completamente recuperado en la fracción SW.

20 Cuando se usa HCl 4M en lugar de HCl 8M para la carga y el líquido de lavado, el ^{227}Ac pasa a través del cartucho es eluido en la fracción SW juntamente con ^{223}Ra , mientras que el ^{227}Th es retenido en el primer cuarto de cartucho (véase la figura 8). Los resultados muestran la importancia de introducir el generador que contiene Ac usando una elevada molaridad (es decir, HCl 8M) para separar Ac de Ra.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la generación ^{223}Ra de pureza farmacéuticamente tolerable, que comprende
 - i) preparar una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra en una primera solución acuosa que comprende un primer ácido mineral;
 - 5 ii) introducir dicha mezcla generadora en un medio de separación de DGA (por ejemplo, una resina);
 - iii) eluir dicho ^{223}Ra a partir de dicho medio de separación de DGA usando un segundo ácido mineral en una segunda solución acuosa para proporcionar una solución eluida de ^{223}Ra ; y
 - iv) retirar el medio de separación de DGA de dichos ^{227}Ac y ^{227}Th haciendo fluir un tercer ácido mineral en una tercera solución acuosa a través del medio de separación DGA en una dirección inversa.
- 10 2. El método según la reivindicación 1, en el que al menos un 99,5% del ^{227}Ac introducido en la resina en la etapa ii) es regenerado en la etapa iv).
3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que al menos un 95% del ^{227}Th introducido en la resina en la etapa ii) es regenerado en la etapa iv).
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente la etapa de:
- 15 y) almacenar dicha mezcla de ^{227}Ac y ^{227}Th durante un periodo suficiente para permitir el crecimiento interno de ^{223}Ra mediante disminución radioactiva, con lo que se re-forma una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra .
5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la mezcla generadora tiene una actividad de ^{227}Ac de al menos 1 GBq.
- 20 6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sistema generador es almacenado en forma de una sal y puesto en contacto con un medio de separación solamente cuando se requiere la separación ^{223}Ra .
7. El método según la reivindicación 6, en el que dicho contacto se produce durante no más 1 día cada 1 a 8 semanas.
8. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el medio de separación DGA es una resina DGA.
- 25 9. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el medio de separación DGA comprende grupos de unión de N,N,N',N'-tetrakis-2-etilhexildiglicolamida.
10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho primer ácido mineral es un ácido seleccionado entre H_2SO_4 , HNO_3 y HCl , preferentemente HCl .
- 30 11. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicho segundo ácido mineral es un ácido seleccionado entre H_2SO_4 , HNO_3 y HCl , preferentemente HCl .
12. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la primera solución eluida tiene un nivel de contaminación de no más de 45 Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra .
- 35 13. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que las etapas de introducir la mezcla generadora en el medio de separación DGA y eluir la primera solución de ^{223}Ra eluida proporciona una relación de separación de ^{223}Ra respecto a ^{227}Ac de al menos 10.000:1.
14. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho tercer ácido mineral es un ácido seleccionado entre H_2SO_4 , HNO_3 y HCl , preferentemente HCl .

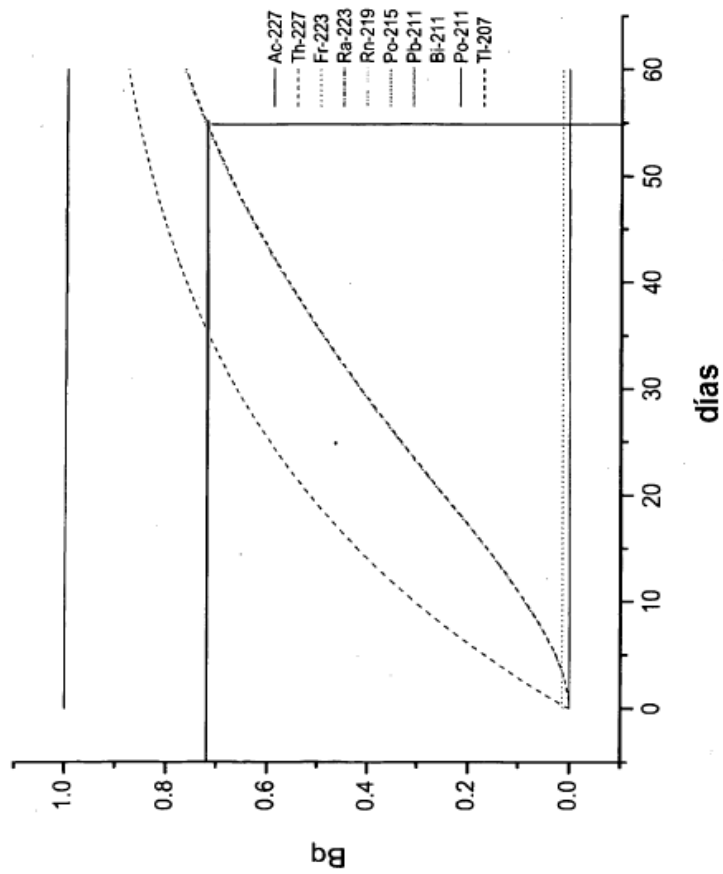


Figura 1. Crecimiento interno de ^{227}Th y ^{223}Ra en ^{227}Ac . La línea vertical marca el tiempo necesario para tener un crecimiento interno de 72% de ^{223}Ra

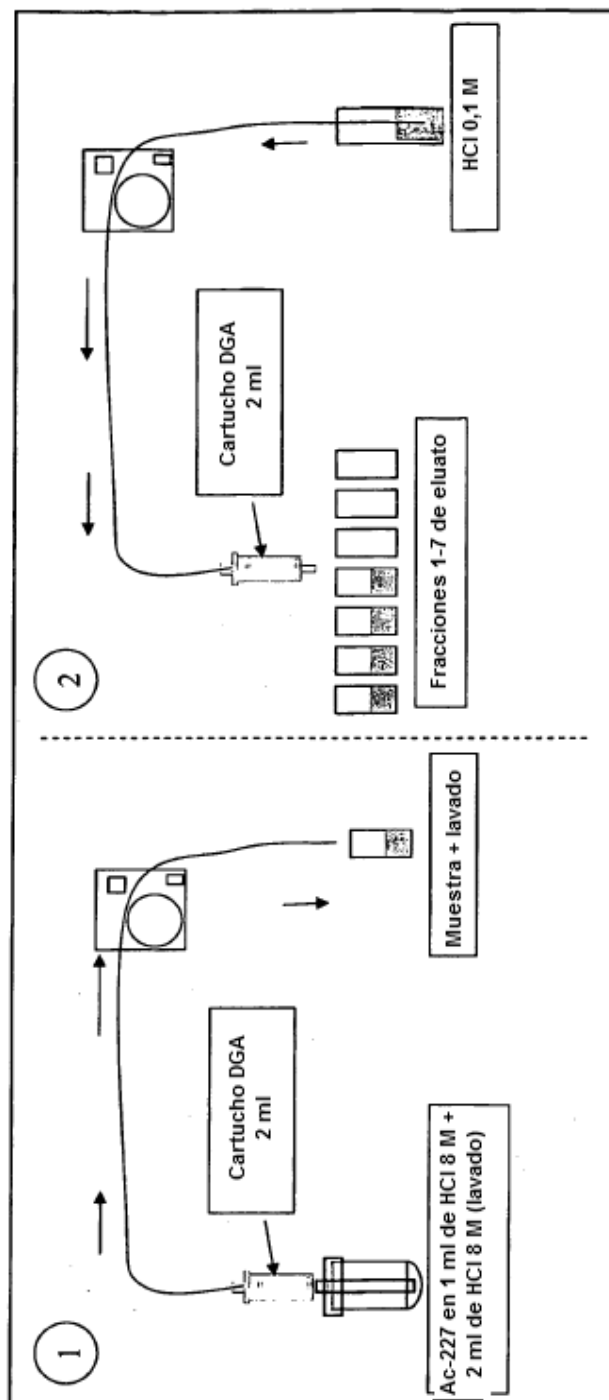


Figura 2. Ajuste experimental para experimento 1 de resina DGA

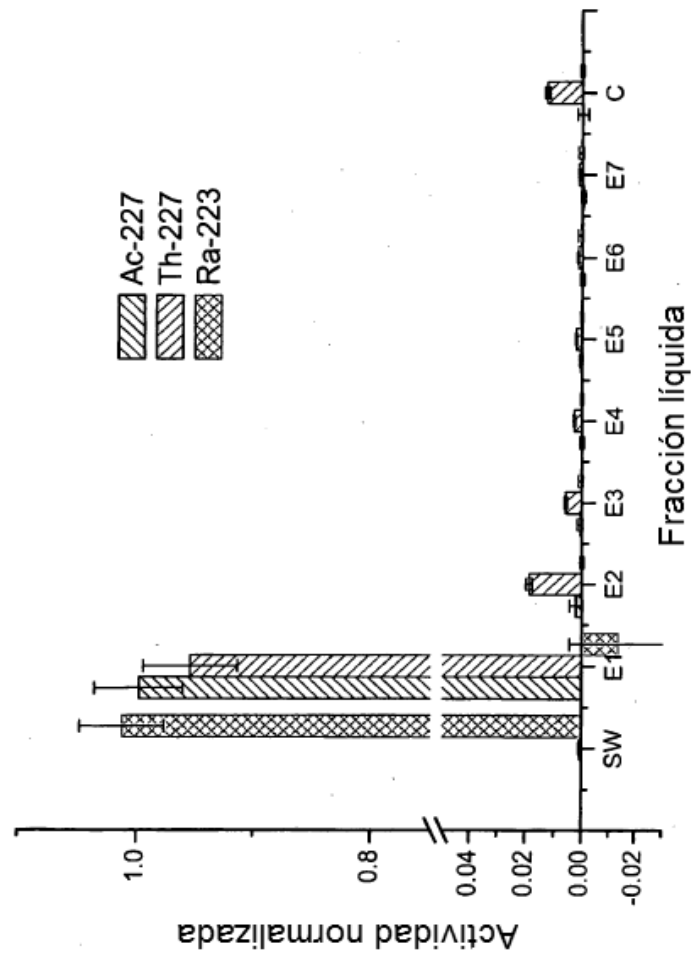


Figura 3. Actividad normalizada de ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra en diversas fracciones en la resina DGA-ramificada tras elución. Las barras de error muestran una incertidumbre de 3 s.d. Leyenda: SW: muestra + fracción de lavado (HCl 8 M), E1-E7: fracción de elución 1-7 (HCl 0,1 M), C: cartucho tras elución

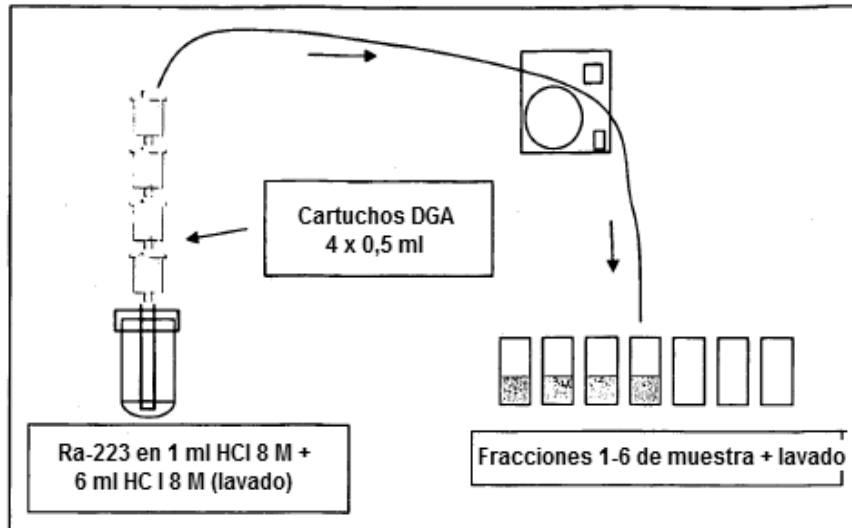


Figura 3. Ajuste experimental para experimento 2 de resina DGA

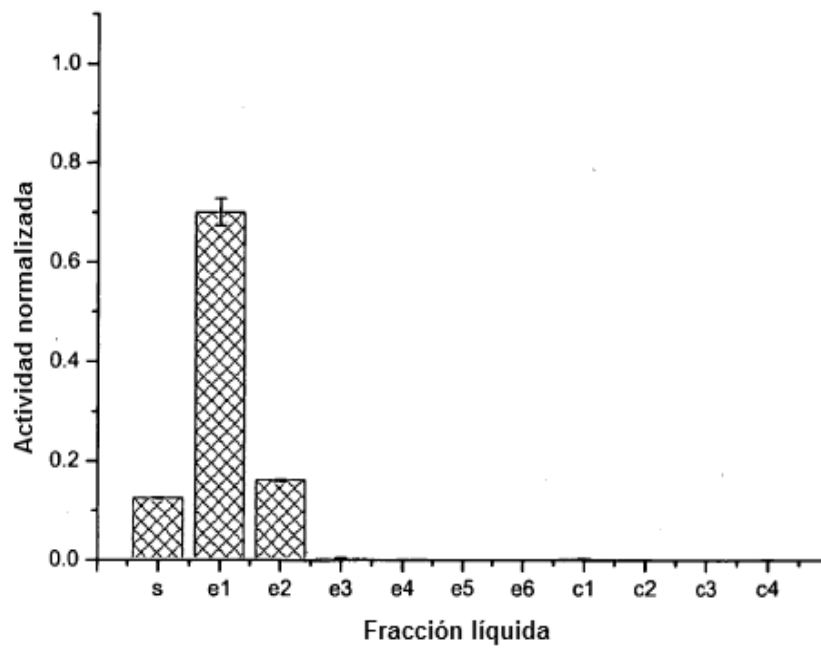


Figura 5. Actividad normalizada de ^{223}Ra en diversas fracciones (7 x 1 ml) y en resina DGA-ramificada tras elución. Las barras de error muestran una incertidumbre de recuentos de 3 s.d.

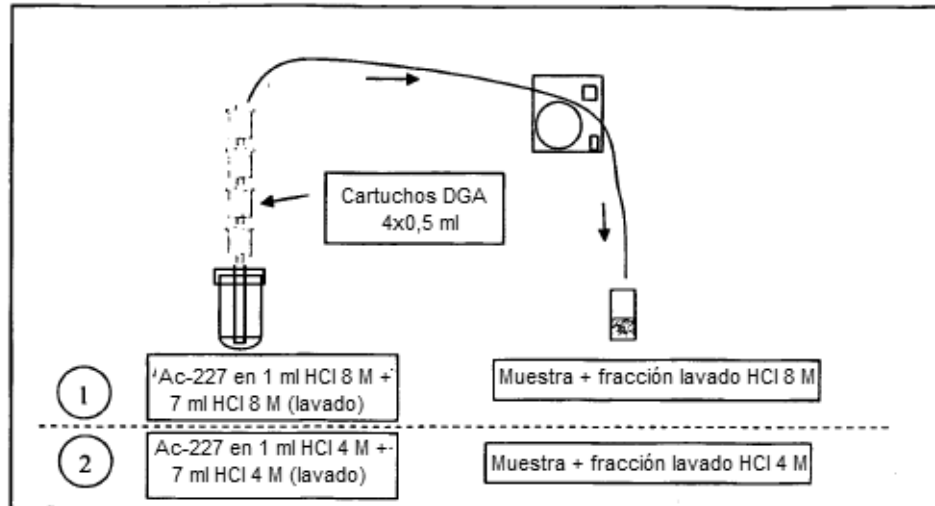


Figura 4. Ajuste experimental para experimento 3 de resina DGA

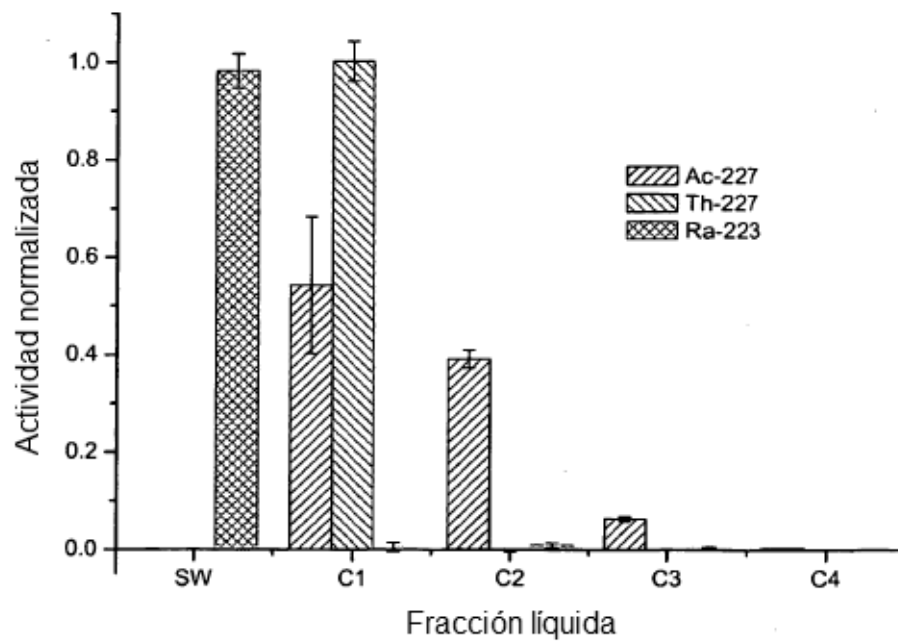


Figura 7. Actividad normalizada de ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra en diversas fracciones en la resina DGA-ramificada tras elución. Las barras de error muestran una incertidumbre de los recuentos de 3 s.d. Leyenda: SW: muestra + fracción de lavado (HCl 8 M). C1-C4: cartuchos tras elución.

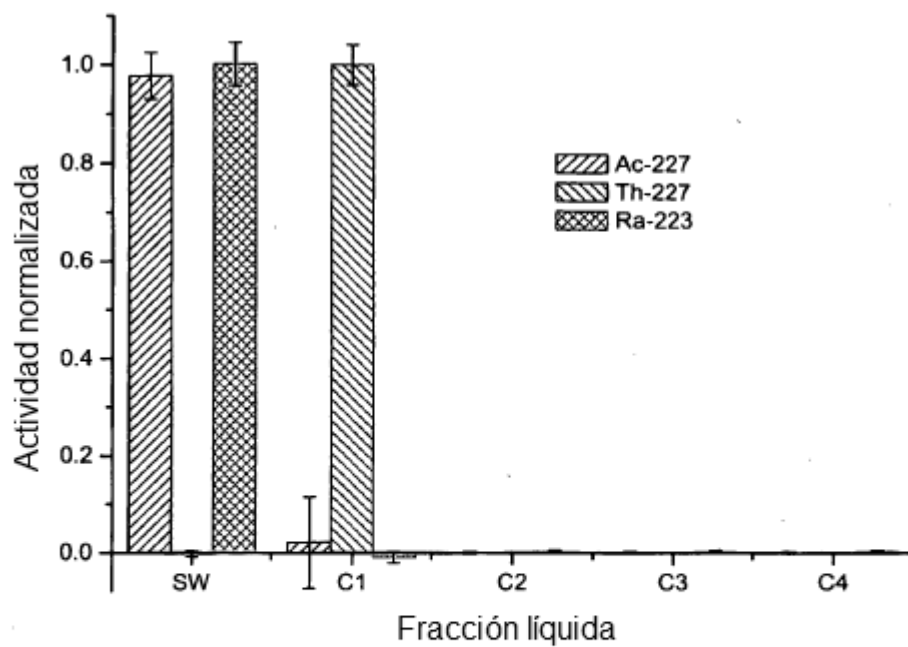


Figura 8. Actividad normalizada de ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra en diversas fracciones en la resina DGA-ramificada tras elución. Las barras de error muestra una incertidumbre de recuento de 3 s.d.

Leyenda: SW: muestra + fracción de lavado (HCl 4 M). C1-C4: cartucho tras elución.