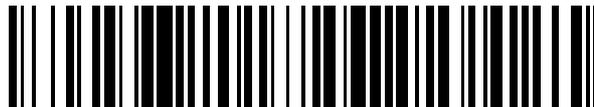


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 135**

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 11719186 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2564396**

54 Título: **Método de preparación de isótopos**

30 Prioridad:

30.04.2010 GB 201007354

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

26.06.2015

73 Titular/es:

**BAYER AS (100.0%)
Drammensveien 147 B
0277 Oslo , NO**

72 Inventor/es:

**KARLSON, JAN, ROGER y
BØRRETZEN, PEER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 539 135 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 preparación de isótopos

5 Campo de la invención

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

10

Antecedentes de la invención

La muerte celular específica puede ser esencial para el satisfactorio tratamiento de una variedad de enfermedades en sujetos mamíferos. Ejemplos típicos de éstos son en el tratamiento de enfermedades malignas tales como sarcomas y carcinomas. Sin embargo, la eliminación selectiva de ciertos tipos de células también pueden desempeñar una función clave en el tratamiento de muchas otras enfermedades, especialmente enfermedades inmunitarias, hiperplásicas y/u otras enfermedades neoplásicas.

15

Los métodos más comunes de tratamiento selectivo son actualmente la cirugía, la quimioterapia y la irradiación con haces externos. La terapia dirigida con endo-radionúclidos es, sin embargo, un área prometedora y en desarrollo con el potencial para distribuir radiación altamente citotóxica a tipos de células no deseados. Las formas más comunes de productos radiofarmacéuticos actualmente autorizados para uso en humanos emplean radionúclidos emisores beta y/o emisores gamma. Sin embargo, ha existido un reciente aumento de interés en el uso de radionúclidos emisores alfa en terapia debido a su potencial para muerte celular más específica. Un núclido emisor alfa en particular, el radio-223 (^{223}Ra), ha demostrado ser sorprendentemente eficaz, particularmente para el tratamiento de enfermedades asociadas al hueso y la superficie de los huesos.

20

25

El intervalo de radiación de los emisores alfa típicos en los ambientes fisiológicos es en general inferior a 100 micrómetros, el equivalente de solo unos pocos diámetros celulares. Esto hace a estos núcleos muy adecuados para el tratamiento de tumores, incluyendo micrometástasis, debido a que poca de la energía radiada pasará más allá de las células diana y así podría reducirse al mínimo el daño al tejido sano circundante (véase Feinendegen et al., Radiat Res 148: 195-201 (1997)). A diferencia, una partícula beta tiene un intervalo de 1 mm o más en agua (véase Wilbur, Antibody Immunocon Radiopharm 4: 85-96 (1991)).

30

35

La energía de la radiación de partículas alfa es alta en comparación con las partículas beta, los rayos gamma y los rayos X, que son normalmente de 5-8 MeV, o 5 a 10 veces aquella de una partícula beta y 20 o más veces la energía de un rayo gamma. Así, esta deposición de una cantidad grande de energía en una distancia muy corta da a la radiación α una transferencia de energía lineal excepcionalmente alta (LET), eficacia biológica relativamente alta (RBE) y baja proporción de aumento de oxígeno (OER) en comparación con la radiación gamma y beta (véase Hall, "Radiobiology for the radiologist", quinta edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA, USA, 2000). Eso explica la excepcional citotoxicidad de los radionúclidos emisores alfa y también impone demandas exigentes sobre el nivel de pureza requerido donde un isótopo va a administrarse internamente. Esto es especialmente el caso en el que cualquier contaminante pueda también ser emisor alfa, y más particularmente en el que los emisores alfa de semivida prolongada puedan estar presentes, ya que éstos pueden provocar posiblemente un daño significativo en un periodo prolongado de tiempo.

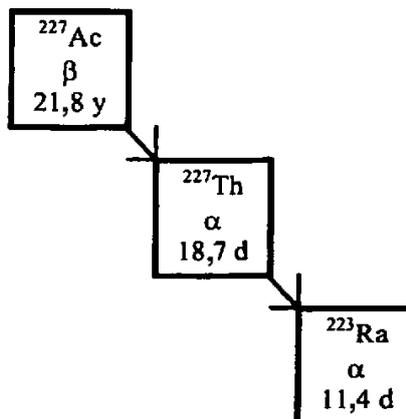
40

45

A continuación se indica una cadena de desintegración radiactiva que conduce al ^{223}Ra , que ha sido usada como fuente para este isótopo en pequeñas cantidades. La tabla muestra el elemento, el peso molecular (Mw), el modo de desintegración (modo) y la semivida (en años) (a) o días (d) para el ^{223}Ra y sus dos isótopos precursores. Esta preparación comienza a partir del ^{227}Ac , el cual se encuentra por sí mismo solo en trazas en los minerales de uranio, que es parte de cadena de desintegración natural que se origina en ^{235}U . Una tonelada de mineral de uranio contiene aproximadamente una décima de gramo de actinio y, así, aunque el ^{227}Ac se encuentra de manera natural, éste se prepara más comúnmente por la irradiación con neutrones del ^{226}Ra en un reactor nuclear.

50

^{MW}Elemento
Modo
Semivida



5 Puede observarse posible de esta ilustración que el ²²⁷Ac, con una semivida de más de 20 años, es un contaminante muy peligroso con respecto a la preparación del ²²³Ra a partir de la cadena de desintegración anterior para uso farmacéutico. En particular, aunque el propio ²²⁷Ac es un emisor beta, su semivida prolongada significa que incluso actividades muy bajas representan una exposición a la radiación de tiempo de vida significativo, y además, una vez se desintegra, los núcleos hijo resultantes (por ejemplo, ²²⁷Th) generan 5 desintegraciones alfa adicionales y 2 desintegraciones beta antes de llegar al ²⁰⁷Pb estable. Éstos son ilustrados en la siguiente tabla:

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	
% de energía	17,5	16,0	19,1	21,0	3,9	18,6	4,0	

10 Es evidente a partir de las dos tablas de desintegración anteriores que más de 35 MeV de energía se depositan por una cadena de desintegración de ²²⁷Ac, representando un riesgo de toxicidad significativa durante esencialmente el tiempo de vida completo de cualquier sujeto humano al que se administre ²²⁷Ac. Como resultado, el contenido del contaminante ²²⁷Ac en el ²²³Ra para uso farmacéutico está estrictamente limitado a 45 Bq de ²²⁷Ac en 1 MBq de ²²³Ra. Así, por razones prácticas, un método que es para proporcionar ²²³Ra para uso farmacéutico debe proporcionar preferentemente una pureza de 10 Bq de ²²⁷Ac en 1 MBq de ²²³Ra o mejor para asegurar que este límite de seguridad sea siempre cumplido.

20 Se han publicado varios estudios en la purificación del ²²³Ra, principalmente en contextos ambientales, en los que los autores desean acumular el ²²³Ra a partir de una muestra de alto volumen para permitir así el análisis del grado de contaminación ambiental (por ejemplo, Howitz et al., Reactive and Functional Polymers, 33, 25-36 (1997)).

25 Solo se conoce un método previamente publicado que haya tratado directamente la cuestión de generar ²²³Ra con pureza biomédica, y que es el método de Larsen et al., publicado en el documento WO/2000/040275. Este método involucró la absorción permanente de ²²⁷Ac y ²²⁷Th sobre una resina de actínido de sílice específica del bloque f que tiene grupos de enlace ácido P,P'-di-octil-metano-bisfosfónico sobre un soporte de sílice. Esto proporcionó una pureza relativamente alta, de menos de 4 x 10⁻³ % de ²²⁷Ac en comparación con el ²²³Ra, pero requirió un gran número de etapas de manipulación manuales y fue poco adecuado para el aumento de escala o automatización. Además, debido a que la resina sorbió irreversiblemente los núcleos madre y abuelos, el problema del daño radiactivo a la resina se vuelve significativo si una resina tal va a usarse durante el tiempo de vida comercial de una fuente de ²²⁷Ac (decenas de años). Esto es especialmente el caso a una escala comercial, en la que las concentraciones de isótopos necesitan ser mantenidas tan altas como sea posible para elevar al máximo los tamaños de los lotes y reducir al mínimo los volúmenes de manipulación.

35 Ningún método previamente conocido para la generación de ²²³Ra trata problemas tales como el rendimiento de ²²³Ra, la velocidad del proceso de purificación, automatización, la minimización de los isótopos de desecho y la producción correspondiente o los desechos radiactivos o cualquier problema similar asociado a la producción a escala comercial. Además, todos los métodos conocidos por producir ²²³Ra de pureza farmacéutica viable usan resinas de especialidad que no puede garantizarse que estén disponibles y son posiblemente más difíciles de validar como fiables. Guseva et al. (Radiochemistry 46, 58-62 (2004)) propusieron un sistema generador básico para ²²³Ra usando un método de intercambio aniónico desarrollado para extraer radio de muestras ambientales. Esto, sin embargo, fue a una escala muy pequeña y nunca se tuvo la intención o se indicó que proporciona material de pureza farmacéutica.

En vista de lo anterior, existe una necesidad considerable de un método mejorado mediante el cual pueda generarse y purificarse ^{223}Ra para uso farmacéutico a una pureza apropiada para inyección directa en sujetos humanos. Sería una ventaja considerable si el método fuera para proporcionar un alto rendimiento de ^{223}Ra , una baja pérdida de los isótopos progenitores ^{227}Ac y/o ^{227}Th y/o utilizar medios de separación ampliamente disponibles. Sería además ventajoso si el método fuera rápido, fuera viable para muestras radiactivas relativamente grandes (a escala comercial), incluyera solo un número mínimo de etapas de manipulación manuales, y/o fuera adecuado para automatización.

Breve descripción de la invención

Los presentes inventores han establecido ahora que mediante la separación de un generador de $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$ usando una resina de intercambio aniónico de base fuerte, seguida de la separación utilizando una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte, puede producirse una disolución de ^{223}Ra de pureza radioquímica muy alta, mientras que proporciona un número de ventajas deseables en el método.

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

- i) formar una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra ;
- ii) cargar dicha mezcla generadora sobre una resina de intercambio aniónico de base fuerte;
- iii) eluir dicho ^{223}Ra de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte usando un primer ácido mineral en una disolución acuosa alcohólica para dar una primera disolución de ^{223}Ra eluida;
- iv) cargar el ^{223}Ra de la primera disolución de ^{223}Ra eluida sobre una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte; y
- v) eluir el ^{223}Ra de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte usando un segundo ácido mineral en disolución acuosa para proporcionar una segunda disolución eluida.

El proceso también incluirá opcional y preferentemente una cualquiera o ambas de las etapas de:

- x) eluir el ^{227}Ac y el ^{227}Th de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte usando un tercer ácido mineral en disolución acuosa, con lo cual se recupera una mezcla de ^{227}Ac y ^{227}Th ; y
- y) almacenar dicha mezcla de ^{227}Ac y ^{227}Th durante un periodo suficiente para permitir el incremento de ^{223}Ra por desintegración radiactiva, con lo cual se vuelve a forma una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra .

La etapa x) puede llevarse a cabo en cualquier punto tras la etapa iii) del proceso anteriormente descrito. La etapa y) comenzará inmediatamente tras la elución de la etapa iii) y puede producirse principalmente sobre la resina aniónica (por ejemplo, antes o sin la etapa x) y/o después de la recuperación de la mezcla de ^{227}Ac y ^{227}Th a partir de la resina (por ejemplo, después de la etapa x)).

Después de la etapa y) de incremento, la mezcla generadora puede reutilizarse para generar un lote adicional de ^{223}Ra , y preferentemente se usará repetidamente una única muestra de ^{227}Ac (por ejemplo, más de 10 veces, tal como 50 a 500 veces). Si la mezcla de ^{227}Ac y ^{227}Th no se eluye de la resina de intercambio aniónico de base fuerte, entonces el proceso puede repetirse a partir de la etapa iii). Sin embargo, preferentemente se llevará a cabo la etapa x) y la mezcla de ^{227}Ac y ^{227}Th se eluirá de la resina de intercambio aniónico de base fuerte. En este caso, el proceso se repetirá a partir de la etapa i) o la etapa ii).

La presente invención permite la producción de una disolución de ^{223}Ra que comprende menos de 45 Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra , preferentemente una disolución de ^{223}Ra que comprende menos de 10 Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra . Una disolución tal se forma opcionalmente o puede formarse por cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, y preferentemente se forma o puede formarse por los métodos preferidos descritos en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

Un aspecto muy significativo de la presente invención es la capacidad para que la mezcla generadora sea depurada de la resina de separación y regenerada con alta eficiencia. En particular, el presente método se refiere a un proceso para el 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 ciertamente será del orden de la semivida del isótopo ^{227}Ac de origen, y así posiblemente de varias decenas de años (por ejemplo, 10 a 50 años). Existen varios problemas que resultan de esto, que no se han tratado en ninguno de los sistemas de producción o purificación de ^{223}Ra previamente descritos.

Un primer problema que surge del tiempo de vida comercial posiblemente largo de la mezcla generadora es la estabilidad de su entorno de almacenamiento. Específicamente, cualquier material expuesto a la mezcla generadora está recibiendo potencialmente más de un millón de desintegraciones beta por segundo del ^{227}Ac , más

aproximadamente el mismo número de desintegraciones alfa por segundo del ^{227}Th incluido y hasta el mismo número de desintegraciones alfa nuevamente por el incremento de ^{223}Ra y a partir de cada uno de los núclidos hijos emisores alfa. Esto está mucho más concentrado que cualquier sistema generador de ^{223}Ra previamente propuesto.

5 La irradiación alfa en particular es altamente ionizante y así durante el transcurso de un número de años, las 10^{13} o más desintegraciones alfa por año, a las cuales estarán expuestas los alrededores del generador, es muy probable que provoque daño significativo a cualquier componente orgánico en la proximidad a largo plazo. Como resultado, no puede esperarse que sistemas tales como aquellos descritos en el documento WO/2000/040275, en los cuales el generador está irreversiblemente unido a una resina separadora, sean estables incluso cuando se usan resinas inorgánicas, ya que los componentes de unión más cercanos a los radionúcleos son orgánicos y susceptibles al daño. Esto producirá la pérdida gradual de la capacidad de unión y la pérdida eventual de material generador y pureza radioquímica del ^{223}Ra .

15 En vista del probable daño por la exposición a largo plazo, sería una ventaja considerable si la mezcla generadora pudiera ser recuperada del sistema de separación de modo que el nuevo material de separación pudiera usarse periódicamente. Esto no solamente evita la pérdida de la mezcla generadora, sino que también garantiza que la pureza del producto será tan alta después de varias décadas como era cuando el sistema se empleó por primera vez. Así, el sistema generador se recuperará preferentemente a partir del material de separación periódicamente, lo más preferentemente después de cada uso. En el presente método, esta regeneración se lleva a cabo en la etapa x) opcional y preferible, que se produce después de la etapa de elución iii), tanto en paralelo con las restantes etapas como después de completarse.

25 Si una mezcla generadora se recupera de un medio de separación, es importante que esto suceda a un grado muy alto. Como se observa anteriormente, la resina específica de actínido descrita para el uso en el documento WO/2000/040275 no permite la recuperación de la mezcla generadora, ya que ésta es irreversiblemente sorbida. Esto es aceptable para el uso en pruebas de laboratorio o a corto plazo, pero es un problema potencial para el uso a largo plazo a una escala comercial, como se describió anteriormente. Sin embargo, se han propuesto ciertos otros materiales para la separación de elementos del bloque f de elementos del grupo principal, y tienen el potencial para recuperar la mezcla generadora después del uso.

30 El documento US 7553461 describe un extrayente de diglicomida (DGA) que puede unirse a una resina y usarse para separar elementos del bloque f de aquellos del grupo principal. A diferencia de la resina actínida previamente tratada, este extrayente permite la recuperación de una mezcla generadora del bloque f después de la separación y así no requiere que la resina sea estable en perpetuidad. Sin embargo, los presentes inventores probaron la capacidad de regeneración del sistema de DGA descrito y han encontrado que bajo condiciones optimizadas para la operación eficiente se produce una pérdida de aproximadamente el 0,1 % del generador de ^{227}Ac y aproximadamente el 1-5% del isótopo intermedio ^{227}Th .

40 La pérdida de solo el 0,1% del isótopo generador podría ser completamente insignificativa en cualquier entorno de laboratorio o de pruebas, pero para un sistema comercial es un factor importante. Suponiendo que el generador se usa cada 3 semanas (después de aproximadamente el 72 % del posible incremento máximo de ^{223}Ra), entonces la regeneración se produce 17 veces al año, dando como resultado una pérdida total del 12 % del ^{227}Ac original en un periodo de 10 años. Esto, combinado con la pérdida de desintegración natural debida a la semivida de 21 años del isótopo, aumenta la reducción total en la actividad desde el 73 % debido a la desintegración natural hasta el 61 % incluyendo la pérdida de regeneración. A los 21,8 años, este efecto es todavía más drástico, disminuyendo la actividad del 50 % esperada después de una semivida hasta aproximadamente el 35 %, y reduciendo evidentemente la vida comercial útil del sistema por esta etapa.

50 En el presente método, se ha mostrado que la regeneración de la mezcla generadora pierde aproximadamente el 0,01 % del ^{227}Ac original en cada ciclo de regeneración. Esta pérdida es diez veces menor que la que los inventores pueden alcanzar con un sistema optimizado que emplea un extrayente de diglicomida (DGA). Esto se aplica incluso hasta las escalas comerciales, tales como para un lote de 2,5 GBq. Tomando nuevamente un ciclo de 3 semanas, esto produciría solo aproximadamente el 1,2 % de pérdida de ^{227}Ac en 10 años con este método en comparación con la pérdida del 12 % con la columna de extrayente de diglicomida (DGA), incluso bajo condiciones optimizadas. Evidentemente, esto podría proporcionar muchos años adicionales de vida útil comercial en comparación con el sistema de resina DGA.

60 Además, los presentes inventores han establecido que aproximadamente el 99,8 % del ^{227}Th en el generador puede ser regenerado por elución de la resina aniónica básica como se describe en el presente documento. Esto también es significativamente mejor que lo que puede ser logrado bajo condiciones optimizadas usando un extrayente de diglicomida (DGA), que dio un máximo del 95-99 % de regeneración de ^{227}Th . Esto no es solamente significativo para la velocidad de incremento del radio, sino que tanto el tiempo de vida de la columna se prolonga como el desecho resultante contendrá menos radiactividad y así generará menos peligro de eliminación.

65 En la presente invención, la etapa x) opcional, pero altamente preferida, comprende eluir dicho ^{227}Ac y ^{227}Th de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte usando un tercer ácido mineral en disolución acuosa, con lo cual

se proporciona una mezcla de ^{227}Ac y ^{227}Th . Esta etapa y las entidades referidas en la misma pueden tener las siguientes características preferibles, tanto individualmente como en cualquier combinación viable, y opcionalmente en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de las otras etapas como se describe en el presente documento:

- 5
- a) La etapa x) opcional puede producirse después de cada ocasión en la que el ^{227}Ac se eluya de la resina de intercambio aniónico básica (es decir, después de cada etapa iii)), después de cada dos ocasiones, o después de cada tres, cuatro o cinco ocasiones. Preferentemente, la etapa x) se produce entre cada etapa de elución iii) y la siguiente ocasión se realiza una etapa de elución iii).
- 10
- b) El tercer ácido mineral puede ser un ácido seleccionado de H_2SO_4 , HClO_4 y HCl , preferentemente HCl ;
- c) El tercer ácido mineral debe usarse preferentemente en una cantidad tal que todo el nitrato acoplado a la resina aniónica sea lavado de la resina, y los grupos iónicos sobre la resina se sustituyen con otro ión. Preferentemente, este ácido mineral se usa en exceso en comparación con la cantidad de grupos iónicos sobre la resina aniónica. Una concentración y volumen del tercer ácido mineral será aproximadamente de 3 M y 10 ml cuando una columna con tamaño de 2 ml y con 1,2 mmol/grupos iónicos por ml se depure para el ^{227}Ac y el ^{227}Th . Si se usa HNO_3 para la regeneración, la regeneración de ^{227}Th no será eficaz, pero se eliminará el ^{227}Ac .
- 15
- d) En una realización opcional, el tercer ácido mineral en la disolución acuosa no comprende ninguna cantidad significativa (por ejemplo, inferior al 0,1 % v/v) de cualquier alcohol seleccionado de metanol, etanol e isopropanol. La disolución acuosa puede estar sustancialmente libre de metanol;
- 20
- e) La elución de dicho ^{227}Ac y del ^{227}Th de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte puede regenerar más del 99,9 % (por ejemplo, 99,9 al 100 %) del ^{227}Ac cargado sobre la resina en la etapa ii). Preferentemente, éste será mayor del 99,95, aproximadamente el 99,99 % es lo más preferido.
- 25
- f) La elución del ^{227}Ac y del ^{227}Th de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte puede regenerar más del 85 % (por ejemplo, 85 al 99,95 %) de ^{227}Th cargado sobre la resina en la etapa ii). Preferentemente, ésta será mayor del 95 %, y más preferentemente de al menos el 98 %. Aproximadamente el 99,8 % es lo más preferido.

Es además de significancia que solo se ha demostrado que la resina de DGA descrita anteriormente proporciona una eficiencia de separación de 10^2 para el ^{223}Ra con respecto al ^{227}Ac (documento US 7553461, columna 19 línea 9). No solo es altamente sorprendente que una resina de intercambio aniónico básica simple cuando se usa bajo las condiciones indicadas en el presente documento pueda proporcionar al menos 10^4 de separación en comparación, sino que además este grado de separación es esencial con el fin de proporcionar un isótopo con pureza radioquímica suficiente para cumplir los estándares farmacéuticos.

30

Con respecto a la etapa y) opcional, pero altamente preferible, la regeneración del ^{223}Ra comenzará por la desintegración radiactiva natural tan pronto como el ^{223}Ra existente sea eluido en la etapa iii). Es preferible permitir un tiempo suficiente para el incremento significativo del ^{223}Ra antes de que la mezcla generadora sea nuevamente separada, y el periodo que es adecuado dependerá de la naturaleza de la mezcla, como se trató anteriormente. Preferentemente, la regeneración de la mezcla será suficientemente eficaz (como se describe en el presente documento) de modo que el nivel de actividad del ^{227}Ac y el nivel de actividad del ^{227}Th serán casi iguales (por ejemplo, dentro del 5 %) y en tales circunstancias un periodo de aproximadamente 14 a 50 días es adecuado para permitir el incremento del ^{223}Ra . Esto proporcionaría entre aproximadamente 460 MBq y 950 MBq de ^{223}Ra de una mezcla teórica de 1 GBq de ^{227}Ac y 1 GBq de ^{227}Th . Si el nivel de ^{227}Th está significativamente agotado por la regeneración reducida, este periodo será más largo, particularmente hacia el extremo más corto del intervalo. El experto no tendrá dificultad en seleccionar un periodo de incremento adecuado basándose en las características de cada sistema particular.

35

40

45

La presente invención proporciona un método para la producción de ^{223}Ra a una pureza adecuada para el uso en la terapia con endo-radionúclido. Varias características preferidas del sistema se indican a continuación, cada una de las cuales puede ser usada en combinación con cualquier otra característica en la que sea técnicamente viable, a no ser que se indique de otro modo.

50

Los métodos y todas las realizaciones correspondientes de la invención se llevarán preferentemente a cabo a una escala comercial y así serán capaces y adecuados para uso a esta escala mientras que se mantienen todas las otras características descritas en la presente como apropiadas (tales como la pureza radionuclear, opcionalmente contenido de metanol, etc.). Una escala comercial será típicamente una escala mayor que aquella requerida para el tratamiento de un sujeto único, y puede ser, por ejemplo, la purificación de más de 10, preferentemente más de 25 y lo más preferentemente más de 45 dosis típicas de ^{223}Ra . Evidentemente, una dosis típica dependerá de la aplicación, pero la dosis típica anticipada puede ser de 0,5 a 100 MBq, preferentemente 1 a 50 MBq, lo más preferentemente aproximadamente de 2 a 25 MBq.

55

60

La etapa i) del método de la invención se refiere a preparar una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra . Una mezcla tal se formará inherentemente por la desintegración gradual de una muestra de ^{227}Ac , pero para el uso en la invención también tendrá preferentemente una o más de las siguientes características, tanto individualmente como en cualquier combinación viable:

65

- a) una radiactividad 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;

b) una radiactividad 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;

5 c) un volumen no mayor de 50 ml (por ejemplo, 0,1 a 50 ml), preferentemente no más de 10 ml, más preferentemente no más de 5 ml.

La etapa ii) del método de la invención se refiere a la carga de la mezcla generadora sobre una resina de intercambio aniónico de base fuerte. Esta etapa y las entidades referidas en el presente documento pueden tener las siguientes características preferibles, tanto individualmente como en cualquier combinación viable, y opcionalmente en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de las otras etapas como se describen en el presente documento:

15 a) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede ser una resina basada en copolímero de poliestireno/divinilbenceno, que contiene preferentemente 1-95 % de divinilbenceno;

b) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede ser una resina del tipo $\text{R-N}^+\text{Me}_3$ (tipo I) o una resina de $\text{R-N}^+\text{Me}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (tipo II), preferentemente una resina de tipo I;

20 c) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede tener una capacidad de intercambio de 0,2 a 5 meq/ml, preferentemente 0,6 a 3 meq/ml, lo más preferentemente 1 a 1,5 meq/ml (por ejemplo, aproximadamente 1,2 meq/ml);

d) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede tener una clasificación del tamaño de partícula de 10 a 800 de malla, preferentemente de 50 a 600 de malla, más preferentemente de 100 a 500 de malla (por ejemplo, aproximadamente 200 a 400 de malla).

e) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede usarse en forma de una columna.

25 f) El volumen de la resina usada (por ejemplo, cuando se rellena en una columna) puede ser 10 ml o menos, (por ejemplo, 0,5 a 10 ml), preferentemente 5 ml o menos, más preferentemente 1 a 2,5 ml (por ejemplo, aproximadamente 2 ml).

g) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede ser DOWEX 1X8 (por ejemplo, DOWEX AG 1X8) o resina equivalente con un tamaño de 200-400 de malla.

30 La etapa iii) del método de la invención se refiere a eluir ^{223}Ra de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte usando un primer ácido mineral en una disolución acuosa alcohólica para dar una primera disolución de ^{223}Ra eluida. Esta etapa y las entidades referidas en el presente documento pueden tener las siguientes características preferibles, tanto individualmente como en cualquier combinación viable, y opcionalmente en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de las otras etapas como se describen en el presente documento:

35 a) El primer ácido mineral puede ser un ácido seleccionado de H_2SO_4 o HNO_3 , preferentemente HNO_3 .

b) El primer ácido mineral puede usarse a una concentración de 0,1 a 5 M, tal como 0,1 a 3 M o 0,1 a 1,5 M, preferentemente 0,3 a 0,8 M, más preferentemente 0,45 a 0,55 M (por ejemplo, aproximadamente 0,5 M), particularmente donde el primer ácido mineral es HNO_3 ; o alternativamente,

40 b') El primer ácido mineral puede usarse a una concentración de 0,1 a 5 M, tal como 0,1 a 3 M o 0,1 a 1,5 M, preferentemente 1 a 1,5 M, más preferentemente 1,25 a 1,35 M (por ejemplo, aproximadamente 1,3 M), particularmente donde el primer ácido mineral es HNO_3 ;

c) La disolución acuosa alcohólica puede comprender al menos un alcohol seleccionado de metanol, etanol e isopropanol, preferentemente metanol;

45 d) La disolución acuosa alcohólica puede comprender del 20 al 95 % de metanol, por ejemplo, 75 al 90 % de metanol, más preferentemente 83 al 87 % de metanol (por ejemplo, aproximadamente el 85 % de metanol); o alternativamente,

d') La disolución acuosa alcohólica puede comprender del 20 al 95 % de metanol, por ejemplo, 75 al 90 % de metanol, más preferentemente 79 al 84 % de metanol (por ejemplo, aproximadamente el 81 % de metanol);

50 e) La disolución acuosa alcohólica puede comprender HNO_3 aproximadamente 0,5 M en metanol acuoso de aproximadamente el 85 %; o alternativamente,

e') La disolución acuosa alcohólica puede comprender HNO_3 aproximadamente 1,3 M en metanol acuoso de aproximadamente el 81 %;

55 f) El ^{223}Ra puede eluirse de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte usando 10 a 100 volúmenes de columna del primer ácido mineral en una disolución acuosa alcohólica. Preferentemente, la cantidad será de 15 a 50 volúmenes de columna, más preferentemente de 20 a 40 volúmenes de columna (por ejemplo, aproximadamente 30 volúmenes de columna).

60 g) La primera disolución eluida tendrá preferentemente un nivel de contaminación de no más de 100 (por ejemplo, 1 a 100) Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra , más preferentemente no más de 45 Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra (por ejemplo, no más de 30) y lo más preferentemente no más de 10 Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra ;

h) Las etapas de carga de la mezcla generadora sobre la resina de intercambio aniónico básica y elución de la primera disolución de ^{223}Ra eluida pueden proporcionar una relación de separación de ^{223}Ra con respecto a ^{227}Ac de al menos 10.000:1 (por ejemplo, 10.000:1 a 500.000:1), preferentemente al menos 20.000:1, más preferentemente al menos 30.000:1.

65 i) El ^{223}Ra puede eluirse de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte en forma no complejada, tal como en la forma de una sal de muestra en disolución (por ejemplo, como la sal del primer ácido mineral).

j) Opcionalmente, puede evitarse el uso de agentes complejantes tales como DTPA, y en una realización todas las disoluciones usadas en la etapa ii y/o la etapa iii están sustancialmente libres de agentes complejantes, tales como DTPA.

5 La etapa iv) del método de la invención se refiere a la carga del ^{223}Ra eluido de la resina de intercambio aniónico sobre una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte. Esta etapa y las entidades referidas en el presente documento pueden tener las siguientes características preferibles, tanto individualmente como en cualquier combinación viable, y opcionalmente en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de las otras etapas como se describen en el presente documento:

- 10
- a) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte puede ser una resina basada en copolímero de poliestireno/divinilbenceno, que contiene preferentemente 1-95 % de DVB;
 - b) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte puede ser un tipo de SO_3H .
 - 15 c) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte puede tener una capacidad de intercambio de 0,2 a 5 meq/ml, preferentemente 0,6 a 3 meq/ml, lo más preferentemente 1 a 2 meq/ml (por ejemplo, aproximadamente 1,7 meq/ml);
 - d) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte puede tener una clasificación del tamaño de partícula de 10 a 800 de malla, preferentemente 50 a 600 de malla, más preferentemente 100 a 500 de malla (por ejemplo, aproximadamente 200 a 400 de malla).
 - 20 e) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte puede usarse en la forma de una columna.
 - f) El volumen de la resina usada (por ejemplo, cuando se rellena en una columna) puede ser 5 ml o menos, (por ejemplo, 0,1 a 5 ml), preferentemente 2 ml o menos, más preferentemente 0,2 a 1 ml (por ejemplo, aproximadamente 0,5 ml).
 - 25 g) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte puede ser DOWEX 50WX8 o resina equivalente con un tamaño de malla de 200-400.

La etapa v) del método de la invención se refiere a eluir el ^{223}Ra de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte usando un segundo ácido mineral en disolución acuosa para proporcionar una segunda disolución eluida. Esta etapa y las entidades referidas en el presente documento pueden tener las siguientes características preferibles, tanto individualmente como en cualquier combinación viable, y opcionalmente en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de las otras etapas como se describen en el presente documento:

- 30
- a) El segundo ácido mineral puede ser un ácido seleccionado de H_2SO_4 , HNO_3 y HCl , preferentemente HNO_3 ;
 - 35 b) El segundo ácido mineral puede usarse a una concentración de 0,5 a 5 M, preferentemente 1 a 2 M, más preferentemente 1,0 a 1,6 M (por ejemplo, aproximadamente 1,3 M), particularmente donde el segundo ácido mineral es HNO_3 ;
 - c) La disolución acuosa no comprende preferentemente ninguna cantidad significativa (por ejemplo, menos del 0,1 % v/v) de cualquier alcohol seleccionado de metanol, etanol e isopropanol. Preferentemente, la disolución acuosa está sustancialmente libre de metanol;
 - 40 d) El ^{223}Ra puede eluirse de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte usando 10 a 100 volúmenes de columna del segundo ácido mineral en disolución acuosa. Preferentemente, la cantidad será de 15 a 80 volúmenes de columna, más preferentemente de 30 a 60 volúmenes de columna.
 - 45 g) La segunda disolución eluida tendrá preferentemente un nivel de contaminación de no más de 1 (por ejemplo, 0,0001 a 1) Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra , más preferentemente no más de 0,1 Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra y lo más preferentemente no más de 0,05 Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra ;
 - h) La segunda disolución eluida tendrá preferentemente un contenido de metanol de no más de 30 mg por dosis de ^{223}Ra , preferentemente no más de 10 mg y lo más preferentemente no más de 2 mg por dosis.
 - 50 i) Las etapas de carga de la primera disolución eluida sobre la resina de intercambio catiónico y elución de la segunda de ^{223}Ra eluida pueden proporcionar una relación de separación de ^{223}Ra con respecto a ^{227}Ac de al menos 10:1 (por ejemplo, 10:1 a 10.000:1), preferentemente al menos 100:1, más preferentemente al menos 500:1.
 - 55 j) El ^{223}Ra puede eluirse de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte en forma no complejada, tal como en la forma de una sal de muestra en disolución (por ejemplo, como la sal del primer ácido mineral).
 - k) Puede evitarse el uso de los agentes complejantes, tales como DTPA, y en una realización todas las disoluciones usadas en la etapa iv y/o la etapa v están sustancialmente libres de agentes complejantes.

Además de las etapas anteriores, los métodos de la invención y todos los aspectos correspondientes pueden comprender etapas adicionales, por ejemplo, para validar la pureza del ^{223}Ra para fines farmacéuticos, para intercambiar contraiones, para concentrar o diluir la disolución o para controlar factores tales como el pH y las fuerzas iónicas. Así, cada una de estas etapas forma una etapa opcional, pero preferentemente adicional, en las diversas etapas de la presente invención.

La invención se ilustrará ahora adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes y las figuras adjuntas, en las que:

65 Figura 1 Ilustra un proceso cromatográfico continuo para producir radio-223 puro a partir de una fuente de

actinio-227 como se describe en el presente documento. El ^{223}Ra de pureza farmacéutica se eluye de la columna de intercambio catiónico.

5 Figura 2 Ilustra el aparato de la Figura 1 con etapas adicionales de atrapamiento y limpieza para verificar la pureza del ^{223}Ra y para controlar los contraiones y otras propiedades de la disolución.

Ejemplos

Visión general

10 Se estableció un proceso para la separación de ^{223}Ra de un sistema generador de $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ como se indica en la Figura 1. Específicamente, se dispone un recipiente de almacenamiento de $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ tal que los contenidos puedan cargarse sobre una resina de intercambio aniónico de base fuerte. El disolvente de elución se elige inicialmente elegido de manera que eluya el ^{223}Ra selectivamente, mientras que retiene el ^{227}Th y el ^{227}Ac sobre la columna aniónica. Estos isótopos son posteriormente eluidos con un solvente adicional y se devuelven al recipiente de almacenamiento del generador. A continuación se evapora el ^{223}Ra eluido de la columna aniónica de base fuerte y/o se re-suspende como sea necesario antes de cargar sobre una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte. De nuevo, el ^{223}Ra se eluye selectivamente usando un segundo solvente de elución para dar el ^{223}Ra a una pureza radioisotópica adecuada para uso farmacéutico. A continuación, el ^{223}Ra purificado se somete opcionalmente a diversas etapas de limpieza y validación para asegurar que la disolución final sea adecuada y esté lista para uso farmacéutico.

25 Cada una de las etapas clave en la realización anterior fue optimizada por los presentes inventores de manera que proporcionan un producto de pureza muy alta, obtenible a escala comercial en un proceso que tiene el mínimo de etapas de manipulación manuales. Solo una vez optimizado, es evidente que un producto de pureza farmacéutica y por encima puede obtenerse con un número tan pequeño de etapas simples automatizadas en gran medida.

Ejemplo 1 - Columna de intercambio aniónico

30 1.1 Rendimiento de radio-223 sobre la columna aniónica.

35 Durante el desarrollo de un procedimiento de purificación de radio-223, el rendimiento del radio-223 en el proceso es una cuestión importante. Para ser capaces de determinar la cantidad de disolución que debe usarse para obtener un alto rendimiento de radio-223, se cargó radio-223 puro sobre la columna de cartucho de 2,0 ml rellena con partículas aniónicas de Dowex 1-X8 de 200-400 de malla.

40 El radio-223 se eluyó de tres columnas diferentes con metanol al 80, al 82,5 y 85 %, respectivamente. La concentración de HNO_3 fue de 0,5 M en los tres experimentos. Se determinó el volumen necesario para obtener aproximadamente el 95 % de rendimiento del radio-223 en esta etapa cromatográfica.

45 La Figura 1 muestra una disposición experimental adecuada para determinar el rendimiento de radio-223 sobre una columna aniónica de 2 ml rellena de partículas de Dowex AG1-X8 de 200-400 de malla. Todo el radio-223 se diluyó en 2 ml del eluyente y se cargó sobre la columna. A continuación, la columna se lavó con la misma disolución de metanol/ HNO_3 .

50 La Figura 2 muestra el perfil de elución del radio-223 de una columna de intercambio aniónico de 2 ml rellena de partículas de AG 1-X8 de 200-400 de malla. Se muestran tres concentraciones diferentes del metanol en HNO_3 0,5 M.

55 Obsérvese que las columnas lavadas también están incluidas en la figura para obtener los valores totales de radio-223.

Comentarios

60 El Radio-223 eluye más lentamente de la resina aniónica cuando aumenta la concentración de metanol.

1.2 Fuga de actinio-227 de la columna aniónica.

65 Para retener la mayor parte del actinio-227 sobre la resina de intercambio aniónico, los experimentos iniciales mostraron que el nivel de metanol debe ser del 80 % o superior. Esto es correcto cuando la concentración de ácido nítrico se fija a 0,5 M. Si se aumenta la concentración de ácido nítrico, la concentración de metanol podría disminuir y puede lograrse el mismo resultado.

Se fugó aproximadamente el 25 % del actinio-227 al eluato de radio-223 de la columna aniónica cuando se usaron 10 ml de metanol al 70 % en combinación con HNO_3 0,5 M (véase la Tabla 1). Si la concentración de metanol se aumentó al 80 %, menos del 0,2 % de actinio-227 se fugó a través de la columna aniónica cuando se usó la misma

cantidad de eluyente (10 ml). (Véase la Tabla 1)

Tabla 1. Nivel de actinio-227 en el eluato de radio-223 de una columna de cartucho de 2 ml rellena de partículas de Dowex 1-X8 de 200-400 de malla.

Eluyente	Nivel de actinio-227 en el eluato en % de la carga total de actinio-227
10 ml de metanol al 70 %/HNO ₃ 0,5 M	23,8
10 ml de metanol al 75 %/HNO ₃ 0,5 M	1,3
10 ml de metanol al 80 %/HNO ₃ 0,5 M	< 0,2

5 A partir de estos resultados fue claro que la fuga de actinio-227 de la resina fue dependiente del nivel de metanol. También fue claro que una diferencia muy pequeña en la concentración de metanol dio un alto impacto con respecto a la fuga de actinio-227.

10 Como puede observarse de la tabla anterior, el nivel de metanol, cuando se usa en combinación con HNO₃ 0,5 M, debe ser del 80 % o superior si casi todo el actinio-227 va a ser retenido. Basándose en este conocimiento, se estableció un experimento para estudiar el metanol al 80-85 % en combinación con HNO₃ 0,5 M.

15 La Figura 3 muestra una disposición adecuada para la evaluación de la fuga de actinio-227 de columnas aniónicas. Todas las columnas se rellenaron de partículas de Dowex AG1-X8 de 200-400 de malla. Las condiciones de ejecución fueron HNO₃ 0,5 M con metanol al 80, al 82,5 y 85 %, respectivamente. En todas las ejecuciones se usó un generador con 180 MBq de actinio. Todas las muestras de actinio-227 se diluyeron en 2 ml de eluyente y se cargaron sobre la columna. A continuación, la columna se lavó con la misma disolución de metanol/HNO₃.

20 Tabla 2 Cantidad de actinio-227 medida en el eluato (columna catiónica) después de cargarse 180 MBq de fuente de actinio-227 sobre una columna de cartucho de 2 ml rellena de partículas de Dowex AG1-X8 de 200-400 de malla.

Eluyente	* Volumen de eluyente	Fuga del aluato de actinio-227 en Bq o % de carga total de actinio-227	** Relación de separación actinio-227 atrapado sobre columna/actinio-227 en eluato
Metanol al 80 % HNO ₃ 0,5M	35	5800 Bq/(0,0032 %)	3,1*10 ⁴
Metanol al 82,5 % HNO ₃ 0,5M	50	280 Bq/(0,00016 %)	6,4*10 ⁵
Metanol al 85 % HNO ₃ 0,5M	60	385 Bq/(0,00021 %)	4,7*10 ⁵

* Para obtener el 95 % de rendimiento de radio-223 en el proceso el volumen de eluyente usado en este experimento varía.
 ** Las mediciones se realizan entre 40-50 días después de la separación.

Discusión

25 El resultado muestra que una combinación de mayor volumen y mayor concentración de metanol reduce la fuga de actinio-227. Los volúmenes usados en este experimento se han basado en los volúmenes que dan aproximadamente el 95 % de rendimiento de radio-223.

30 Puede observarse que la mayoría del actinio-227 se retuvo sobre la columna. Para cumplir la especificación con respecto al nivel de actinio-227 en el principio activo, la relación de separación entre el actinio-227 "retenido" y el actinio 227 "fugado" debe ser aproximadamente de 3,0 x 10⁴. Para todos los experimentos se cumple este criterio. A metanol al 85 %, el criterio se cumple por un factor de 15.

35 La fuga de actinio-227 de la columna aniónica es tan baja que no tendrá impacto de la recuperación del actinio-227 en el proceso. Esta etapa de separación es la primera etapa y la más importante en el proceso cromatográfico completo. Se muestra que es importante tener un control estricto de la concentración de metanol cuando se prepara el eluyente. Esto es crucial para obtener una fuga baja de actinio-227 a partir de la columna y así la concentración de metanol debe correlacionarse cuidadosamente con la concentración de HNO₃ deseada.

40 Es probablemente posible usar mayores concentraciones de metanol para obtener una separación aún mejor. Sin embargo, los volúmenes serán más grandes y aumentarán el tiempo de separación y el volumen de residuos.

Ejemplo 2 - Columna de intercambio catiónico.

45 El propósito principal de esta etapa cromatográfica es:

- Atrapar radio-223 de la etapa cromatográfica 1.
- Eliminar la mayor parte del metanol usado en la primera etapa de separación.
- Purificación/pulido adicional del radio-223 a partir del actinio-227.

5

2.1 Atrapamiento de radio-223

Se ha mostrado en el desarrollo del presente proceso que las columnas de intercambio catiónico adecuadas pueden unir el radio-223 cuando la molaridad del ácido está en el intervalo de 1 M o menor. El medio de intercambio catiónico Dowex 50W-X8 muestra además afinidad elevada por el radio-223 cuando el metanol está presente en el eluyente.

Durante el desarrollo de este proceso se ha verificado que es alta la afinidad por el radio-223 de una resina de intercambio catiónico adecuada. Cuando se bombean 60 ml de eluato de radio-223 a través de una columna catiónica de 0,5 ml con metanol al 85 %/HNO₃ 0,5 M, se atrapa todo el radio-223.

2.2 Eliminación del metanol

El metanol es un disolvente de clase 2, es preferible mantener la cantidad de metanol en el producto farmacéutico tan baja como sea posible. La PDE (exposición diaria personal) para este disolvente no debe exceder 30 mg/día. El nivel de metanol en el líquido farmacéutico también debe ser inferior a 3000 ppm (Agencia Europea de Medicamentos (EMA)).

Aproximadamente el 99,75 % del metanol usado en este proceso se elimina simplemente haciendo pasar el eluyente a través de la columna al desecho. Esta es la principal etapa de eliminación de metanol en el proceso. Como la resina catiónica es baja en volumen (por ejemplo, solo 0,5 ml), la cantidad de metanol que permanece sobre esta columna después de esta etapa cromatográfica será baja.

Una estimación aproximada es que una columna de 0,5 ml rellena de la resina de intercambio catiónico Dowex 50W-X8 de 200-400 de malla contendrá aproximadamente 0,15 ml de líquido o aproximadamente de 100 mg de metanol cuando la columna se seque por bombeo. Si este metanol completo se transfirió al producto farmacéutico, deben prepararse más de 4 dosis de este eluato para cumplir la PDE de 30 mg/día. El eluato también debe diluirse de modo que el nivel de metanol sea inferior a las 3000 ppm establecidas por la EMA ref 5.

2.3 Rendimiento de radio-223

Para ser capaces de tener un proceso eficaz para purificar el radio-223 es importante que la pérdida de radio-223 en las diferentes etapas en el proceso sea tan baja como sea posible. Se estableció un experimento para verificar la cantidad de eluyente necesario para alcanzar el 95 % de rendimiento de radio-223 a partir de la columna de intercambio catiónico de 0,5 ml. La columna catiónica se relleno de partículas de Dowex 50W-X8 de 200-400 de malla. Las concentraciones de HNO₃ evaluadas fueron de 1,3, 1,45 y 1,6 M.

La Figura 5 muestra la disposición experimental de la elución de radio-223 sobre una columna de 0,5 ml rellena de partículas de Dowex 50W-X8 de 200-400 de malla. Los eluyentes probados fueron HNO₃ 1,3 M, 1,45 M y 1,6 M.

La Figura 6 muestra los perfiles de elución del radio-223 a partir de la disposición experimental mostrada en la Figura 5.

Comentarios

Se encontró que la afinidad por el radio-223 sobre la resina aumentaba a menor concentración de HNO₃. El volumen necesario para la elución de, por ejemplo, el 95 % de radio-223 sobre una columna aumentará al disminuir la concentración de HNO₃.

La Tabla 3 muestra el rendimiento acumulado de radio-223 a partir de una columna catiónica pequeña rellena de partículas de Dowex 50W-X8 (200-400 de malla) en diferentes concentraciones de HNO₃. Esto se corresponde con los datos mostrados en la Figura 6.

	Rendimiento de radio-223 en % (acumulado)	Rendimiento de radio-223 en % (acumulado)	Rendimiento de radio-223 en % (acumulado)
Volumen	HNO ₃ 1,3 M	HNO ₃ 1,45	HNO ₃ 1,6
0-4 ml	0,3	1,3	3,7
4-8 ml	8,3	49,9	49,2
8-12 ml	31,3	78,5	87,2

	Rendimiento de radio-223 en % (acumulado)	Rendimiento de radio-223 en % (acumulado)	Rendimiento de radio-223 en % (acumulado)
12-16 ml	52,3	91,6	98,0
16-20 ml	70,1	96,7	99,7
20-24 ml	82,8	98,7	
24-28 ml	92,4	99,2	
28-32 ml	96,4		
Columna	100	100,0	100,0

Comentarios.

5 A partir de estos resultados se dan los perfiles de elución para el radio-223 de una columna de 0,5 ml rellena de la resina Dowex 50W-X8 (200-400 de malla) en HNO₃ 1,3 M, 1,45 M y 1,6 M. Existe una diferencia notable entre la concentración más baja y las dos concentraciones más altas de HNO₃ evaluadas. Para adquirir aproximadamente el 95 % del rendimiento del radio-223, tienen que usarse los siguientes volúmenes y concentraciones de HNO₃:

HNO ₃ 1,30 M:	32 ml
HNO ₃ 1,45 M:	20 ml
HNO ₃ 1,60 M:	16 ml

10 Para ser capaces de seleccionar la concentración de HNO₃ que debe usarse en el proceso, debe investigarse la relación de separación entre el radio-223 y el actinio-227 para la concentración anteriormente probada de HNO₃. Este experimento se muestra a continuación.

15 2.4 Relación de separación de radio-223/actinio-227.

Los ejemplos previos revelaron el volumen y la concentración de HNO₃ que se debe usarse para eluir el 95 % de radio-223 de una columna de 0,5 ml rellena de las partículas de Dowex 50W-X8 (200-400 malla). También existe gran interés en verificar la relación de separación entre el actinio-227 y el radio-223 bajo las mismas condiciones.

20 La disposición en este experimento es similar a la disposición dada en la Figura 5, pero con actinio-227 como muestra.

Se cargó una muestra de 0,5 MBq de actinio-227 en equilibrio con sus hijos sobre una columna de 0,5 ml.

Los volúmenes y las concentraciones de HNO₃ en este experimento son idénticos a aquellos que dieron un rendimiento del 95 % de radio-223 en el ejemplo previo.

25 La relación de separación obtenida para el radio-223 y el actinio-227 se da en la Figura 7 y en la Tabla 4. La medición del actinio-227 está basada en el incremento del hijo del actinio-227 el torio-227.

30 Figura 7 - muestra las concentraciones de HNO₃ y la relación de separación entre el radio-223 y el actinio-227 (Bq) en el eluato a partir de una resina catiónica de 0,5 ml rellena de partículas de Dowex 50W-X8 (200-400 de malla).

Comentario.

35 Se establece que existe una relación lineal entre la relación de separación entre el radio-223 y el actinio-227 y la molaridad del HNO₃ usado.

La Tabla 4 muestra las concentraciones y los volúmenes, así como la relación de separación entre el radio-223 y el actinio-227 (Bq) en el eluato de una columna de cartucho de 0,5 ml rellena de partículas catiónicas de Dowex 50W-X8 (200-400 de malla).

Concentración de HNO ₃ (M)	*Volúmenes de eluyente usados (ml)	Bq de radio-223/Bq de actinio-227 en el eluato
1,3	32	787
1,45	20	379
1,6	16	52
* Los volúmenes usados dieron 95 % de rendimiento de radio-223 a partir de la resina catiónica de 0,5 ml.		

40 Conclusión.

La separación del radio-223 y del actinio-227 sobre una resina catiónica aumenta cuando la molaridad del HNO₃ disminuye. La mejor separación entre el radio-223 y el actinio-227 en este caso fue con el HNO₃ 1,3 M. Según este

resultado, las condiciones seleccionadas para esta etapa cromatográfica son HNO₃ 1,3 M y 30-35 ml de eluyente. El rendimiento del radio-223 es entonces aproximadamente del 95 %. La relación de separación en Bq entre el radio-223 y el actinio-227 es próxima a 800.

- 5 Es probablemente posible usar menores concentraciones de ácido para obtener una separación aún mejor. Entonces, los volúmenes aumentarán y también aumentarán el tiempo de separación y el volumen de residuos.

2.6 Pureza del eluato de radio:

- 10 Si se usa metanol al 85 %/HNO₃ 0,5 M en la etapa cromatográfica de intercambio aniónico, entonces la relación de separación entre el radio-223 y el actinio-227 retenido es aproximadamente $4,7 \cdot 10^5$. En la etapa cromatográfica de intercambio catiónico, la relación de separación entre el radio-223 y el actinio-227 es de aproximadamente 750 bajo condiciones apropiadas.

- 15 La relación de separación global (Bq) entre estos dos núclidos estará entre el intervalo de:

$$4,7 \cdot 10^5 \cdot 750 = 3,5 \cdot 10^8$$

3. Regeneración de actinio-227 y torio-227

- 20 El propósito general de esta etapa es regenerar el actinio-227 y el torio-227 del medio de separación para el uso futuro en repeticiones del proceso.

- 25 El lavado del actinio-227 y el torio-227 de la resina aniónica nuevamente hacia el vial del generador es un asunto importante. La pérdida de actinio-227 tendrá un impacto directo sobre las cantidades de producción de radio-223 con el tiempo. La reducción de la pérdida de torio-227 es también importante, ya que una pérdida aquí dará un incremento más lento de radio-223 del generador.

- 30 La Figura 8 muestra la vía de flujo mediante la cual el actinio-227 y el torio-227 se lavan de nuevo hacia el vial del generador.

Comentarios.

- 35 El torio-227 y el actinio-227 están más probablemente presentes como complejo de nitrato sobre la columna de intercambio aniónico. Este complejo debe eliminarse de modo que el torio-227 y el actinio-227 puedan ser recirculados.

- 40 Usando 10 ml de HCl 3 M, el Cl⁻ sustituye al nitrato como contraión sobre la resina. Cuando esto tiene lugar, el complejo de nitrato de actinio/torio ya no estará presente sobre la resina. Entonces el actinio-227 y el torio-227 no tienen afinidad por la resina y se eluirán. Existen otros diversos factores que ayudarán a asegurar una depuración eficaz del actinio-227 y el torio-227:

- 45 1. La densidad del HCl 3 M es más alta que la densidad de la disolución de metanol presente en la partícula cuando se inicia el procedimiento de depuración. Esta diferencia de densidad contribuirá a un procedimiento de lavado más eficaz de las partículas.

2. El torio-227 y el actinio-227 también tienen la misma carga que los grupos iónicos sobre la resina; esto también es ventajoso para la eficaz recirculación de los núclidos.

- 50 3. El tamaño de las partículas empleadas en este caso es relativamente pequeño. El tamaño de las partículas pequeñas es preferible para obtener un proceso de lavado eficaz.

- 55 4. También es importante que la velocidad de flujo sea inferior a (1-2 ml/minuto en este caso) la usada en el proceso de separación, de modo que aumenta el tiempo de contacto en el procedimiento de depuración. Se recomienda una velocidad de flujo menor que la mitad de la velocidad de separación (por ejemplo, 0,5 ml/minuto o menos).

- 60 La evaporación de 10 ml de HCl 3 M debe llevarse a cabo antes de la siguiente separación/recogida del radio-223 del generador.

Ejemplo 3 - Producción técnica del principio activo a partir de una fuente de 2,5 GBq de actinio-227.

- 65 Se estableció un experimento a escala completa después de los experimentos iniciales. El generador fue de aproximadamente de 2,5 GBq de actinio-227. Se estimó que la cantidad de radio-223 en el lote en el momento de la separación era 1,2 GBq.

La Figura 9 muestra una disposición experimental a escala completa para la producción de principio activo.

Comentarios.

5 Se realizó la separación y el resultado confirmó las expectativas. El proceso produjo el principio activo en una cantidad de aproximadamente 1100 MBq de radio-223. Esto corresponde con un rendimiento total en el proceso del 92 %, ya que se estimó que la cantidad total de radio-223 en el generador en el momento de la separación fue 1,2 GBq. Se determinó que la pureza estaba perfectamente dentro de los requisitos para la administración farmacéutica y la recuperación de los isótopos progenitores fue alta, como se detalla más adelante.

10 Mediciones con el detector de HPGe.

15 La Tabla 6 da el nivel de torio-227, radio-223 y actinio-227 en las diferentes fracciones/columna a partir del lote. Las mediciones se han realizado en diferentes momentos después de la separación. Es probable que el nivel dado para el actinio-227 sea una sobreestimación, ya que no se ha producido la desintegración completa del torio-227.

La Tabla 6 muestra el nivel de actinio-227, torio-227 y radio-223 en diferentes fracciones de columnas en el lote de producción técnica.

	Nivel de radio-223 en el día de la separación Bq* calculado	Nivel de torio-227 en el día de la separación Bq** calculado	Nivel de actinio-227 en el día de la separación Bq*** calculado
Columna aniónica	< 2360	1,86*10 ⁶	2,96*10 ^{5****}
Columna catiónica pequeña 0,5 ml	1,9*10 ⁷	9928	619
Eluato de radio	1,1*10 ⁹	No medido	No medido
<ul style="list-style-type: none"> • * El nivel de radio se calcula basándose en la medición 13 días después de la separación • ** El torio-227 se calcula basándose en que toda la medición del torio-227 surge de la desintegración del torio-227. Los cálculos se basan en la medición 77-80 días después de la separación. • *** Los niveles de actinio-227 se basan en que todo el torio-227 surge del actinio-227. Los cálculos se basan en las mediciones 77 días después de la separación. En este momento se ha producido el 92,5 % de incremento de torio-227 a partir de actinio-227. • **** El nivel de actinio-227 sobre la resina aniónica se calcula basándose en el nivel de torio-227 medido 126 días después de la separación. 			

20 Pérdida de actinio-227.

Es de la mayor importancia reducir la pérdida de actinio-227 en el proceso hasta un mínimo. La cantidad de actinio-227 que permanece sobre la columna de intercambio aniónico se ha calculado midiendo el nivel de torio-227 126 días después de la separación. Según mediciones, la cantidad de actinio-227 es aproximadamente de 3×10^5 Bq o 0,3 MBq que permanecen sobre la columna. La carga sobre la columna fue 2500 MBq. Basándose en estas cifras, la pérdida es aproximadamente del 0,012 %. No se ha observado ninguna cantidad significativa de actinio-227 en otras columnas/disoluciones en el proceso.

30 Regeneración de torio-227.

Se midieron aproximadamente $1,8 \times 10^6$ Bq de torio-227 sobre la columna aniónica después de la depuración. No se midió ningún otro nivel significativo de torio-227 en ninguna otra columna o disoluciones. Basándose en este número, la regeneración del torio-227 en el proceso será superior al 99,5 %.

35 Pérdida de radio-223 en el proceso.

Según el desarrollo del proceso, aproximadamente del 95 % del radio-223 debe eluirse de la primera etapa cromatográfica, la columna aniónica. Este rendimiento no es posible de medir directamente ya que el radio-223 que permanece sobre la columna aniónica se lava de nuevo hacia el vial del generador junto con el actinio-227 y el torio-227. Es posible medir el contenido de radio-223 en todas las columnas, así como las fracciones líquidas usadas en el proceso. En la Tabla 7 se han medido diferentes fracciones líquidas y las columnas. También se calculan las pérdidas de radio-223 en las diferentes etapas en % del radio-223 total producido.

45 La Tabla 7 muestra el % de radio-223 en las diferentes fracciones/columnas en el día de la separación. Los resultados se calculan basándose en las mediciones del germanio en el día 13 después de la separación.

Columnas/fracciones	Radio-223 en comparación con la cantidad total de radio-223 en el principio activo (%)
Columna aniónica antes del lavado	No medido

ES 2 539 135 T3

con HCl	
Columna aniónica después del lavado con HCl	0,000
Columna catiónica pequeña 0,5 ml	1,685
Residuo 1	0,000

Conclusión.

5 La pérdida de radio-223 en el residuo y sobre la columna es baja. La mayor pérdida es sobre la columna catiónica pequeña, como se esperaba. El proceso es eficaz para producir radio-223 a un alto rendimiento.

Medición de la segunda resina (catiónica)

10 Es posible calcular el contenido de actinio-227 del eluato de la columna catiónica de 0,5 ml. Este cálculo se basa en el conocimiento de que la columna catiónica pequeña retiene 750 Bq de actinio-227 de cada 1 Bq de actinio-227 que eluye. Esta relación es aproximadamente 750 para 30 ml de HNO₃ 1,3 M.

15 Después de 77 días, el % de incremento del torio-227 a partir del actinio-227 es del 92 %. La cantidad de torio-227 medida sobre la resina catiónica fue inferior a 572 Bq. Si todo este torio-227 surge del actinio-227 que es un escenario del peor caso, la cantidad máxima de actinio-227 sobre la columna es:

$$572 \text{ Bq} / 0,92 = 619 \text{ Bq de actinio-227}$$

20 La cantidad total de actinio-227 en el lote de 1100 MBq del eluato de radio-223 de la columna de intercambio catiónico será:

$$\frac{\text{Nivel de actinio-227 medido sobre la columna}}{\text{Relación de separación del actinio-227 "retenido"/actinio-227 eluido de la columna}}$$

$$619 \text{ Bq} / 750 = 0,82 \text{ Bq.}$$

25 Pureza final del principio activo

Cantidad de radio-223 en el principio activo: 1100 MBq

Cantidad de actinio-227 en el eluato: 0,82 bq.

Bq de actinio-227/MBq de radio-223 = 0,82 Bq/1100 MBq = 0,00075.

30 Especificación: 45 Bq de actinio-227 por MBq de radio-223: 45 bq/MBq

La especificación se cumple por un factor de $45 / 0,00075 = 60000$.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la generación de ^{223}Ra de pureza farmacéuticamente tolerable que comprende:
- 5 i) preparar una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra ;
 ii) cargar dicha mezcla generadora sobre una resina de intercambio aniónico de base fuerte;
 iii) eluir dicho ^{223}Ra de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte usando un primer ácido mineral en una disolución acuosa alcohólica para dar una primera disolución de ^{223}Ra eluida;
 10 iv) cargar el ^{223}Ra de la primera disolución de ^{223}Ra eluida sobre una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte; y
 v) eluir el ^{223}Ra de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte usando un segundo ácido mineral en disolución acuosa para proporcionar una segunda disolución eluida.
2. El método de la reivindicación 1 que comprende además la etapa de:
- 15 x) eluir el ^{227}Ac y el ^{227}Th de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte usando un tercer ácido mineral en disolución acuosa, con lo cual se proporciona una mezcla de ^{227}Ac y ^{227}Th , en el que la etapa se produce en cualquier momento tras la etapa ii).
3. El método según la reivindicación 2, en el que al menos el 99,9 % del ^{227}Ac cargado sobre la resina en la etapa ii) se recupera en la etapa x).
4. El método según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que al menos el 98 % del ^{227}Th cargado sobre la resina en la etapa ii) se recupera en la etapa x).
- 25 5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende además la etapa de:
- y) almacenar dicha mezcla de ^{227}Ac y ^{227}Th durante un periodo suficiente para permitir el incremento de ^{223}Ra por desintegración radiactiva, con lo cual se regenera una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra .
- 30 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el método purifica suficiente ^{223}Ra durante más de 10 dosis típicas.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se emplea una radiactividad de ^{227}Ac de al menos 500 MBq en la etapa i).
- 35 8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la resina de intercambio aniónico de base fuerte es una resina basada en copolímero de poliestireno/divinilbenceno que contiene preferentemente 1-95 % de DVB y/o es una resina tipo R-N⁺Me₃ (tipo I) o una resina R-N⁺Me₂CH₂CH₂OH (tipo II).
- 40 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el primer ácido mineral es un ácido seleccionado de H₂SO₄ y HNO₃, preferentemente HNO₃, y/o se usa a una concentración de 0,01 a 5 M.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la disolución acuosa alcohólica comprende al menos un alcohol seleccionado de metanol, etanol e isopropanol, preferentemente metanol.
- 45 11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la disolución acuosa alcohólica puede comprender del 20 al 99 % de metanol.
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la primera disolución eluida tiene un nivel de contaminación de no más de 100 Bq de ^{227}Ac por 1 MBq de ^{223}Ra .
- 50 13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que las etapas de carga de la mezcla generadora sobre la resina de intercambio aniónico base y elución de la primera disolución de ^{223}Ra eluida proporcionan una relación de separación de ^{223}Ra con respecto a ^{227}Ac de al menos 10.000:1.
- 55 14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la resina de intercambio catiónico de ácido fuerte es una resina basada en copolímero de poliestireno/divinilbenceno, que contiene preferentemente 1-95 % de DVB y/o es del tipo SO₃H.
- 60 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el segundo ácido mineral es un ácido seleccionado de H₂SO₄, HNO₃ y HCl, preferentemente HNO₃, y/o se usa a una concentración de 0,5 a 5 M.

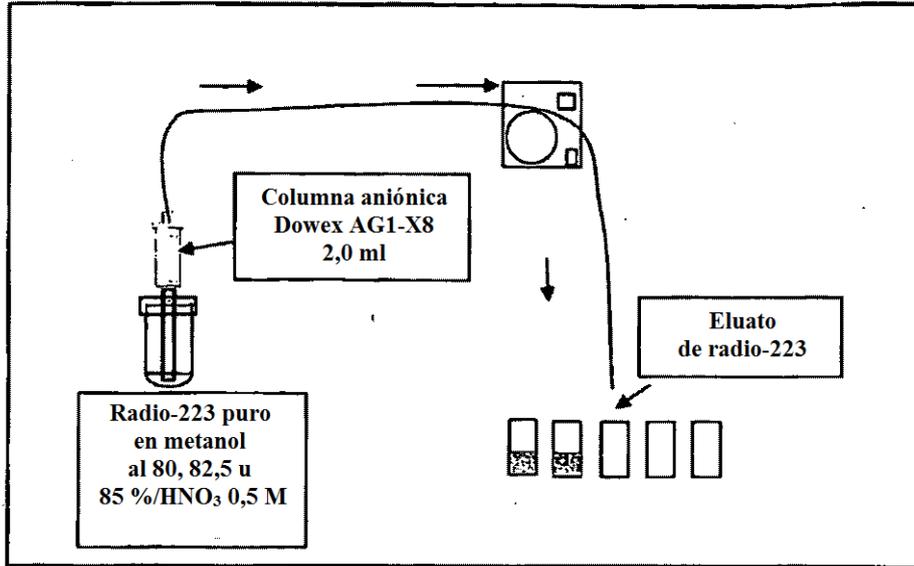


Figura 1 – Disposición para determinar el rendimiento de radio-223 sobre una columna aniónica de 2 ml

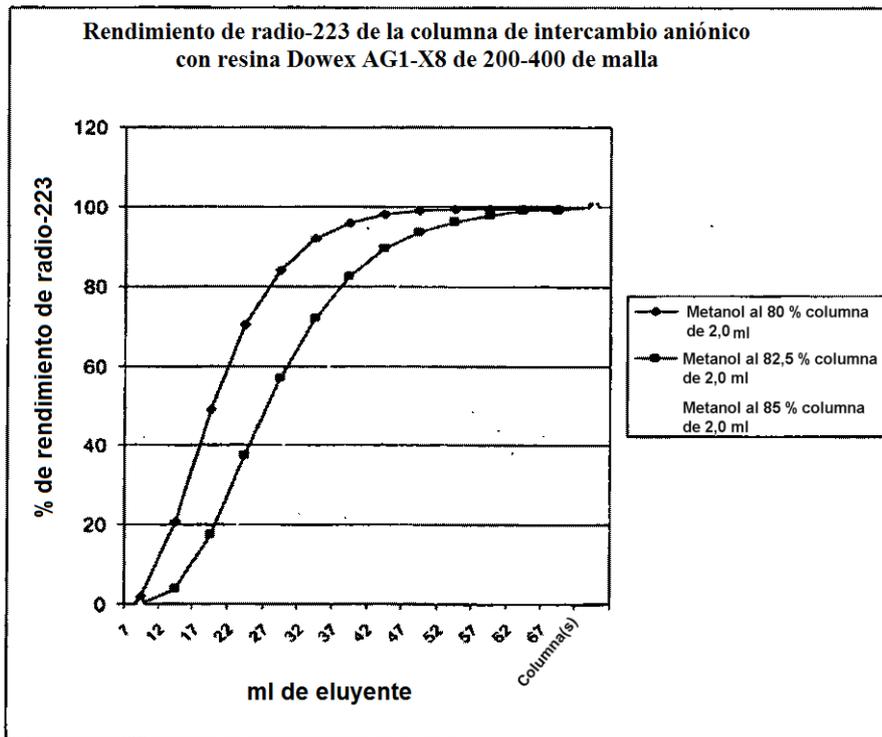


Figura 2 – Perfil de elución de radio-223 de una columna de intercambio aniónico de 2 ml rellena con partículas de AG1-X8 de 200-400 de malla

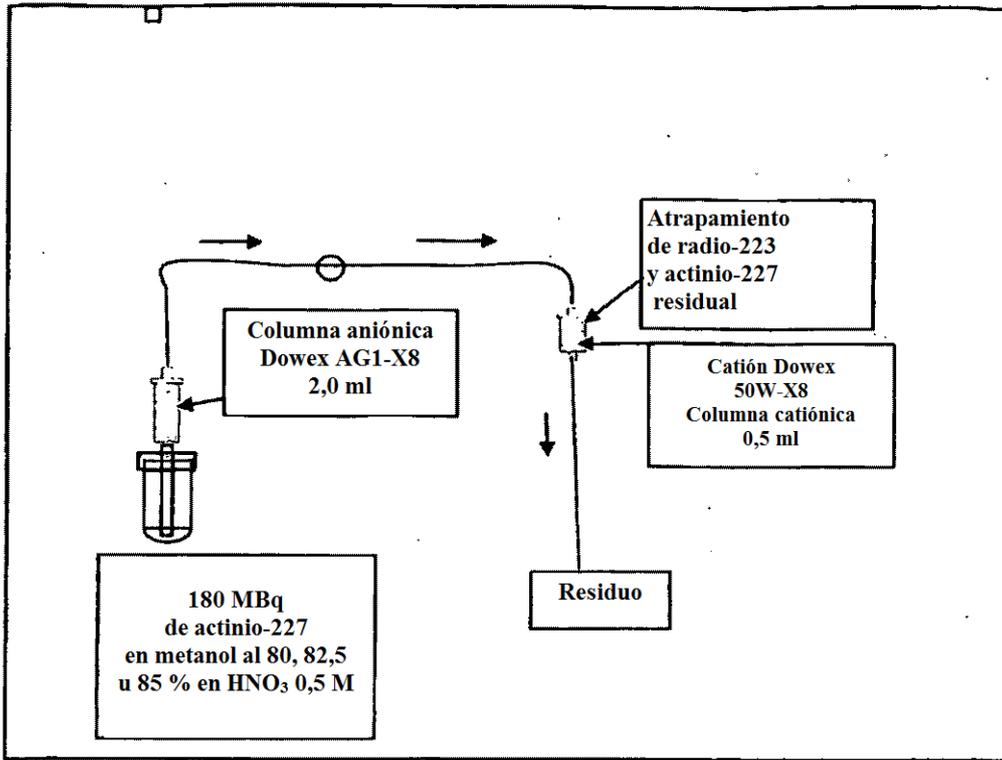


Figura 3 – Disposición para evaluar la fuga de actinio-227 de columnas aniónicas.

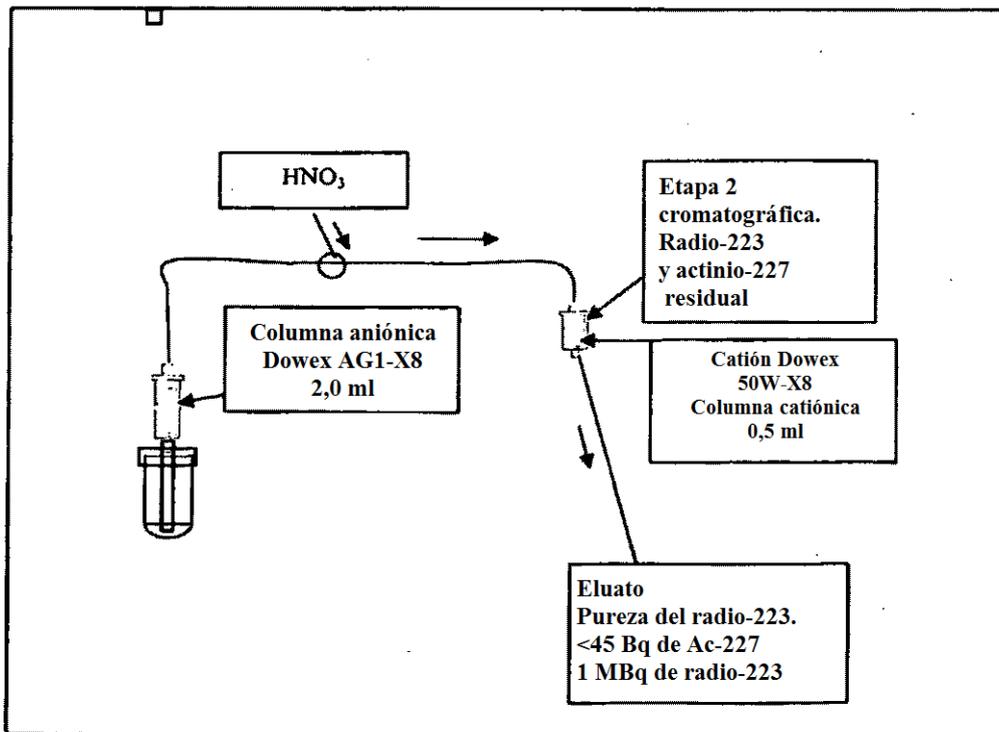


Figura 4 – Disposición para evaluar la columna de separación catiónica.

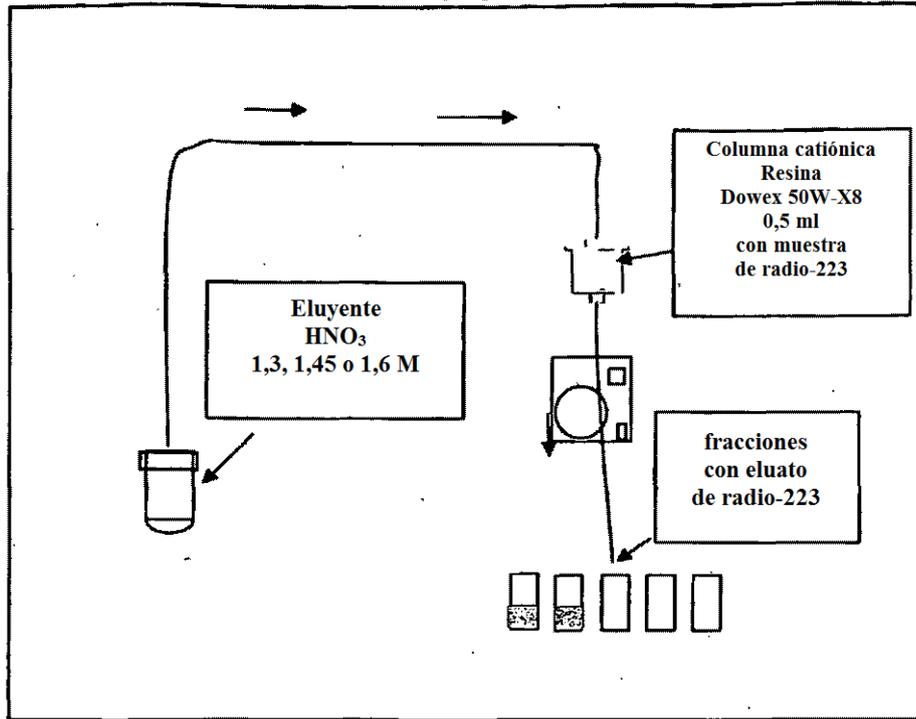


Figura 5 – Disposición para evaluar la elución de la elución de radio-223 de la columna de intercambio catiónico.

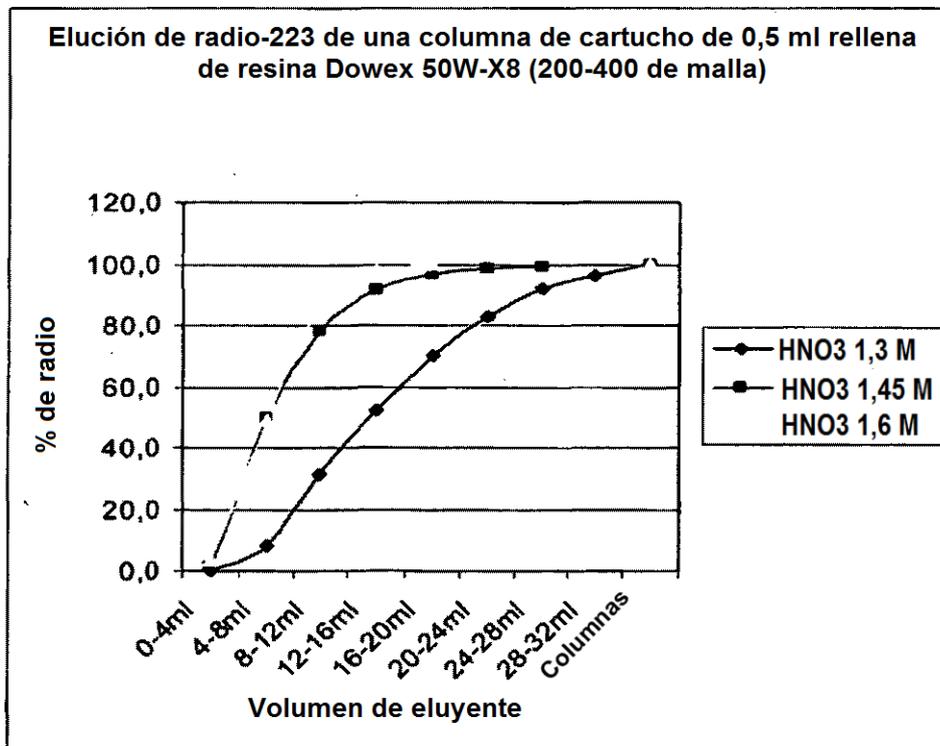


Figura 6 – Perfiles de elución generados por el aparato de la Figura 5.

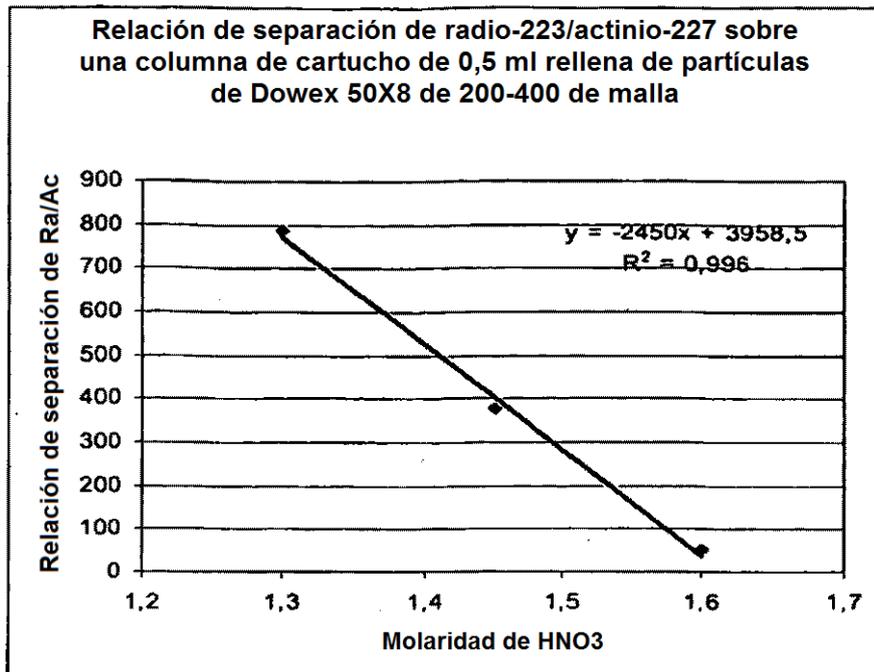


Figura 7 Relación de separación entre radio-223 y actinio-227 a concentraciones de HNO₃ variables

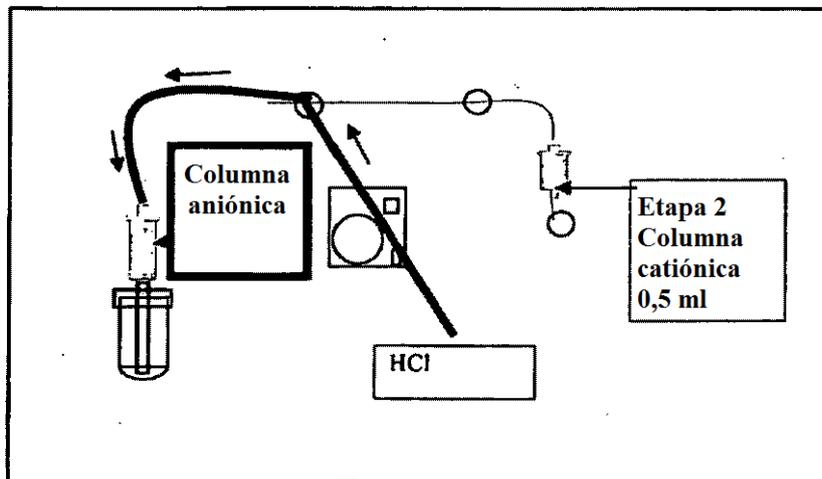


Figura 8 – Regeneración de isótopos progenitores después de la separación del radio

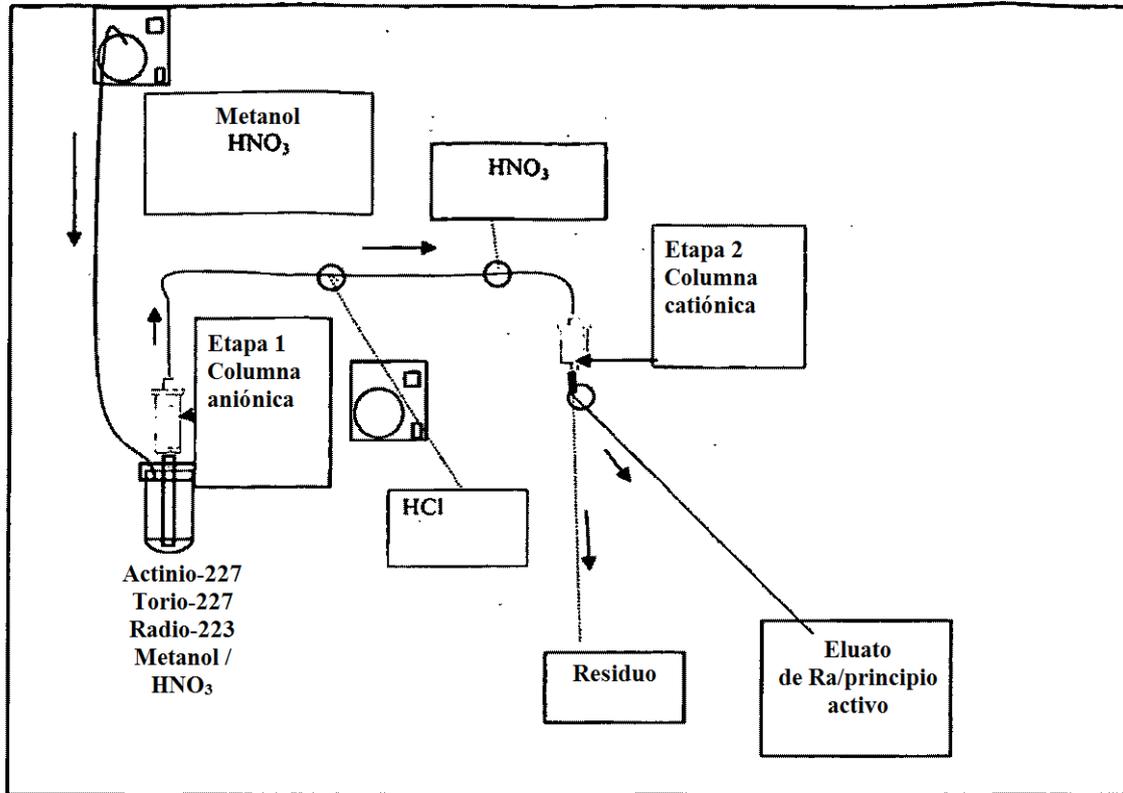


Figura 9 - Disposición experimental a escala completa