

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 116**

51 Int. Cl.:

**G21G 1/00** (2006.01)

**B01D 15/16** (2006.01)

**B01D 15/18** (2006.01)

**B01D 15/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

66

Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2012 E 12163203 (8)**

67

Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2546839**

54

Título: **Procedimiento para la producción de compuestos de <sup>177</sup>Lu de alta pureza sin portador así como compuestos de <sup>177</sup>Lu sin portador**

30

Prioridad:

**15.07.2011 DE 102011051868**

45

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

**02.02.2016**

73

Titular/es:

**ITM ISOTOPEN TECHNOLOGIES MÜNCHEN AG  
(100.0%)  
Lichtenbergstrasse 1  
85748 Garching, DE**

72

Inventor/es:

**MARX, SEBASTIAN;  
HARFENSTELLER, MARK;  
ZHERNOSEKOV, KONSTANTIN y  
NIKULA, TUOMO**

74

Agente/Representante:

**ZUAZO ARALUZE, Alexander**

ES 2 558 116 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).

**PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE COMPUESTOS DE <sup>177</sup>LU DE ALTA PUREZA SIN PORTADOR  
ASÍ COMO COMPUESTOS DE <sup>177</sup>LU SIN PORTADOR**

**DESCRIPCIÓN**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de compuestos de <sup>177</sup>Lu de alta pureza esencialmente sin portador con fines médicos y/o fines de diagnóstico, según la reivindicación 1 y la reivindicación 10 así como a un uso de una columna de cromatografía de intercambio catiónico para producir compuestos de <sup>177</sup>Lu sin portador, de alta pureza, según la reivindicación 12.

10 Debido a enfoques clínicos prometedores en la terapia así como el diagnóstico con radionucleidos está creciendo a nivel mundial la demanda del nucleido reactor <sup>177</sup>Lu. Como irradiador β de baja energía con una vida media relativamente corta de T<sub>1/2</sub> = 6,71 días, <sup>177</sup>Lu constituye un vehículo excelente para la deposición dirigida de grandes cantidades de energía en pequeños volúmenes. Estas propiedades físicas se utilizan en forma de terapia radioinmunitaria y con radionucleidos de receptores peptídicos con resultados muy prometedores principalmente en oncología, en particular para el tratamiento y el diagnóstico de tumores.

15 El <sup>177</sup>Lu puede generarse, tal como se conoce, mediante las siguientes reacciones nucleares:

20 Procedimiento directo:  $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$  (1)

Procedimiento indirecto:  $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$  (2)

25 La reacción nuclear (1) representa una reacción de captación de neutrones en <sup>176</sup>Lu, que como última consecuencia conduce a <sup>177</sup>Lu con portador (<sup>177</sup>Lu con portador añadido [<sup>177</sup>Lu c.a.]) y de ese modo a una calidad de producto limitada en forma de una actividad específica claramente menor. De este modo, en el caso del marcaje de biomoléculas con <sup>177</sup>Lu, la cantidad de actividad asociada a biomolécula se vuelve claramente menor. Esto conduce en el caso de un número de receptores limitado en la superficie del tumor a peores resultados terapéuticos o efectos secundarios. Mediante la irradiación de <sup>176</sup>Lu se genera adicionalmente el radionucleido metaestable de larga vida <sup>177m</sup>Lu (T<sub>1/2</sub> = 160,1 d), no deseado desde el punto de vista médico y de la técnica de protección radiológica. El porcentaje de <sup>177m</sup>Lu puede ascender según el parámetro de irradiación hasta el 0,1% de la actividad de <sup>177</sup>Lu. Con respecto al uso en el ser humano y en vista de las altas actividades totales que deben producirse, esta impureza debe considerarse crítica. En el marco de los tratamientos existe un riesgo aumentado constante de liberación de <sup>177m</sup>Lu al entorno, condicionado por la larga vida media del nucleido y la excreción renal de pacientes tratados con los isótopos de Lu. Por consiguiente, el usuario se encuentra en la clínica con el problema de la manipulación y el desecho seguros de las cantidades residuales de un nucleido de larga vida, que escasamente puede solucionarse mediante el almacenamiento habitual en las clínicas de los residuos radiactivos.

40 Como se mencionó al principio, el <sup>177</sup>Lu con portador, que puede obtenerse actualmente en el mercado, presenta diversas desventajas con respecto al <sup>177</sup>Lu sin portador. Sin embargo, debido a la mejor disponibilidad hasta la fecha del <sup>177</sup>Lu c.a., muchas clínicas lo prefieren a pesar de sus desventajas.

45 El <sup>177</sup>Lu que puede obtenerse actualmente en el mercado lo comercializan esencialmente tres proveedores. Todos los proveedores producen <sup>177</sup>Lu a través de la misma ruta, concretamente a través de la reacción nuclear (1) anterior directamente a partir de <sup>176</sup>Lu.

Esto conduce a los problemas mencionados.

50 Por consiguiente, la opción más atractiva, más lógica desde el punto de vista médico y comercial, pero técnicamente más exigente, es la producción de <sup>177</sup>Lu sin portador a través de la reacción nuclear indirecta (2). Una reacción nuclear de este tipo puede aprovecharse, por ejemplo, en fuentes de neutrones de flujo elevado, para producir <sup>177</sup>Lu sin portador. Mediante la irradiación de <sup>176</sup>Yb se genera el radioisótopo de vida corta <sup>177</sup>Yb (T<sub>1/2</sub> = 1,9 h), que se disocia dando <sup>177</sup>Lu.

55 En este caso, el nucleido deseado <sup>177</sup>Lu es un nucleido de un elemento diferente al del elemento del nucleido diana <sup>176</sup>Yb y por tanto puede aislarse químicamente en forma sin portador (<sup>177</sup>Lu sin portador añadido [<sup>177</sup>Lu n.c.a.]), siempre que sea posible una separación cuantitativa de nucleidos de Yb. Dado que mediante la disociación del nucleido <sup>177</sup>Yb no se genera nada de <sup>177m</sup>Lu, el <sup>177</sup>Lu puede producirse con una pureza radioisomérica y radionucleídica muy alta.

60 Sin embargo, la desventaja al elegir esta estrategia es el procedimiento radioquímico necesario para la separación del sistema Yb(macro)/<sup>177</sup>Lu(micro). Dado que el nucleido objetivo y el nucleido diana son dos elementos adyacentes en la serie de los lantánidos, la separación sigue siendo un gran reto debido a su similitud química.

65 Un enfoque de solución para los problemas de separación comentados anteriormente se encuentra en la patente US 6.716.353 B1, que describe la separación de <sup>177</sup>Lu n.c.a. de iterbio siguiendo el camino indirecto según la ecuación

(2) anterior, para generar así un  $^{177}\text{Lu}$  con alta actividad específica. A este respecto, en primer lugar se eluye iterbio mediante la utilización de ácidos minerales de concentración moderada de una resina LN, que comprende ácido di-(2-etilhexil)-ortofosfórico (HDEHP) como agente de extracción (resina Ln de la empresa Eichrom). Según el procedimiento del documento US 6.716.353 B1, con ácido clorhídrico de concentración moderada se eluye en primer lugar el iterbio de una columna cromatográfica que contiene resina LN y a continuación se obtiene el  $^{177}\text{Lu}$  mediante la utilización de ácido clorhídrico de concentración mayor.

Debido al hecho de que deben separarse cantidades microscópicas de  $^{177}\text{Lu}$  de cantidades macroscópicas de iterbio, debe considerarse que la desventaja de este procedimiento del estado de la técnica es que según el documento US 6.716.353 B1 en primer lugar se eluye el componente macroscópico que se encuentra en un exceso extremo. Dado que la distribución del iterbio por asimetría al final del pico es una consecuencia del sistema de cromatografía de extracción, el proceso debe repetirse varias veces para obtener  $^{177}\text{Lu}$  n.c.a. en la calidad correspondiente, quedando inevitablemente un contenido residual no despreciable de  $^{176}\text{Yb}$  debido al sistema en el eluato de Lu. Además, según el estado de la técnica del documento US 6.716.353 B1, únicamente se obtienen cantidades de actividad en el intervalo de MBq. Dado que en el caso del procedimiento dado a conocer según el documento US 6.716.353 B1 se trata de un procedimiento de cromatografía de extracción, esto significa además que un agente de extracción está absorbido en la superficie del material de columna, que es natural que se eluya parcialmente con el  $^{177}\text{Lu}$  deseado y por consiguiente contamina el producto adicionalmente desde el punto de vista químico. Además, para la elución del  $^{177}\text{Lu}$  es necesaria una gran cantidad de ácido clorhídrico concentrado, en el que se encuentra a continuación el producto. Además, el procedimiento descrito en el documento US 6.716.353 B1 es muy largo y requiere un tiempo de proceso de más de 16 horas en una única columna. Por consiguiente, con las etapas de repetición necesarias, la producción dura varios días.

Por consiguiente, requisitos médicos muy altos con respecto a la calidad del nucleido  $^{177}\text{Lu}$  dificultan el proceso de producción y de ese modo su factibilidad.

Sin embargo, una aplicación satisfactoria del radionucleido  $^{177}\text{Lu}$  está determinada por la actividad específica que puede conseguirse desde el punto de vista de la técnica de producción del nucleido [Bq/mg] y su pureza. Es necesaria una alta actividad específica del radionucleido para conseguir una actividad específica lo más alta posible y con ello cantidades utilizadas óptimas de un radiofármaco correspondiente. Si no se consigue una actividad específica y pureza altas, entonces esto puede conducir, entre otras cosas, a una influencia negativa en la producción del radiofármaco o en la calidad del propio radiofármaco.

Además, el documento JP 2010 223827 da a conocer un procedimiento de separación o de purificación para  $^{177}\text{Lu}$  a partir de  $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$  usando una HPLC, purificándose una disolución en ácido clorhídrico del  $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$  irradiado previamente a través de un intercambio de cationes y quelatos y siguiendo por lo demás tras la etapa de intercambio de cationes una etapa de intercambio de aniones para eliminar el Fe.

Además, Hashimoto *et al.*: "Production of no-carrier-added  $^{177}\text{Lu}$  via the  $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$  process", J Radioanal Nucl Ch, tomo 255, n.º 3, 1 de marzo de 2003, 575-579, describen un procedimiento para la producción de compuestos de  $^{177}\text{Lu}$  de alta pureza esencialmente sin portador con fines médicos a partir de compuestos de  $^{176}\text{Yb}$  irradiados con neutrones térmicos, utilizándose los productos finales de la irradiación con neutrones, que contienen esencialmente una mezcla de  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{176}\text{Yb}$  en una razón en masa de desde aproximadamente 1:10<sup>2</sup> hasta 1:10<sup>10</sup>, como materiales de partida, convirtiéndose  $\text{Yb}_2\text{O}_3$  insoluble en agua por medio de HCl en una forma soluble.

Por tanto, partiendo del estado de la técnica más próximo de Hashimoto *et al.* la finalidad técnica objetivo de la presente invención es poner a disposición un procedimiento, para poner a disposición  $^{177}\text{Lu}$  sin portador de alta pureza ( $^{177}\text{Lu}$  sin portador añadido [n.c.a.]) a escala industrial con fines médicos.

La consecución de esta finalidad tiene lugar desde el punto de vista de la técnica del procedimiento mediante las características de las reivindicaciones 1 y 10 y en cuanto al uso mediante las características de la reivindicación 12.

En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de compuestos de  $^{177}\text{Lu}$  de alta pureza esencialmente sin portador con fines terapéuticos y/o de diagnóstico a partir de compuestos de  $^{176}\text{Yb}$  irradiados con neutrones térmicos, utilizándose los productos finales de la irradiación con neutrones, que contienen esencialmente una mezcla de los nucleidos  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{176}\text{Yb}$  en una razón en masa de desde aproximadamente 1:10<sup>2</sup> hasta 1:10<sup>10</sup>, como materiales de partida, convirtiéndose los materiales de partida insolubles en agua dado el caso por medio de ácidos minerales y/o temperatura aumentada en una forma soluble y comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:

a) cargar una primera columna, que está empaquetada con un material de intercambio catiónico, con los materiales de partida disueltos en ácido mineral, que contienen  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{176}\text{Yb}$  en una razón en masa de desde aproximadamente 1:10<sup>2</sup> hasta 1:10<sup>10</sup>; intercambiar los protones del material de intercambio catiónico por iones amonio utilizando una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; y lavar el material de intercambio catiónico de la primera columna con agua;

b) conectar la salida de la primera columna con la entrada de una segunda columna, que está empaquetada

igualmente con un material de intercambio catiónico;

c) aplicar un gradiente de agua y un agente formador de complejos, seleccionado del grupo que consiste en:  $\alpha$ -hidroxiisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iones amonio, empezando con el 100% de H<sub>2</sub>O hasta agente formador de complejos 0,2 M en la entrada de la primera columna, para eluir compuestos de <sup>177</sup>Lu de la primera y la segunda columna;

d) determinar la dosis de radiactividad en la salida de la segunda columna para detectar una elución de compuestos de <sup>177</sup>Lu; y recoger un primer eluato de <sup>177</sup>Lu de la salida de la segunda columna en un recipiente; y protonar el agente formador de complejos para hacer que éste sea ineficaz para la formación de complejos con iones <sup>177</sup>Lu;

e) cargar una columna de separación final, que está empaquetada con un material de intercambio catiónico, mediante la transmisión continua del eluato de <sup>177</sup>Lu ácido de la etapa d) a la entrada de la columna de separación final; eliminar mediante lavado el agente formador de complejos con ácido mineral diluido de una concentración de menos de aproximadamente 0,1 M; eliminar trazas de iones metálicos extraños de la disolución de <sup>177</sup>Lu mediante lavado del material de intercambio catiónico de la columna de separación final con ácido mineral de diferentes concentraciones en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 hasta 2,5 M;

f) eluir los iones <sup>177</sup>Lu de la columna de separación final por medio de un ácido mineral muy concentrado de desde aproximadamente 3 M hasta 12 M; recoger el eluato de <sup>177</sup>Lu de alta pureza en una unidad evaporadora y eliminar el ácido mineral mediante evaporación.

La forma de realización descrita puede repetirse tantas veces como se desee mediante la repetición del procedimiento de separación con el agente formador de complejos  $\alpha$ -hidroxiisobutirato y los sistemas de columnas descritos, tal como se describe a modo de ejemplo en la siguiente forma de realización:

Una forma de realización alternativa del procedimiento según la invención es un procedimiento para la producción de compuestos de <sup>177</sup>Lu de alta pureza esencialmente sin portador con fines médicos a partir de compuestos de <sup>176</sup>Yb irradiados con neutrones térmicos, utilizándose los productos finales de la irradiación con neutrones, que contienen esencialmente una mezcla de los nucleidos <sup>177</sup>Lu y <sup>176</sup>Yb en una razón en masa de desde aproximadamente 1:10<sup>2</sup> hasta 1:10<sup>10</sup>, como materiales de partida, convirtiéndose los materiales de partida insolubles en agua por medio de ácidos minerales y/o temperatura aumentada en una forma soluble y comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:

a) cargar una primera columna, que está empaquetada con un material de intercambio catiónico, con los materiales de partida disueltos en ácido mineral, que contienen <sup>177</sup>Lu y <sup>176</sup>Yb en una razón en masa de desde aproximadamente 1:10<sup>2</sup> hasta 1:10<sup>10</sup>; intercambiar los protones del material de intercambio catiónico por iones amonio utilizando una disolución de NH<sub>4</sub>Cl; y lavar el material de intercambio catiónico de la primera columna con agua;

b) conectar la salida de la primera columna con la entrada de una segunda columna, que está empaquetada igualmente con un material de intercambio catiónico;

c) aplicar un gradiente de agua y un agente formador de complejos, seleccionado del grupo que consiste en:  $\alpha$ -hidroxiisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iones amonio, empezando con el 100% de H<sub>2</sub>O hasta agente formador de complejos 0,2 M, en la entrada de la primera columna;

d) determinar la dosis de radiactividad en la salida de la segunda columna para detectar una elución de compuestos de <sup>177</sup>Lu; y recoger un primer eluato de <sup>177</sup>Lu de la salida de la segunda columna en un recipiente; y protonar el agente formador de complejos para hacer que éste sea ineficaz para la formación de complejos con iones <sup>177</sup>Lu;

e) transmitir de manera continua el eluato de <sup>177</sup>Lu ácido de la etapa d) a la entrada de una tercera columna, que está empaquetada con un material de intercambio catiónico, encontrándose el material de intercambio catiónico por la carga con el eluato de <sup>177</sup>Lu ácido en forma protonada; intercambiar los protones del material de intercambio catiónico por iones amonio utilizando una disolución de NH<sub>4</sub>Cl; y lavar el material de intercambio catiónico de la tercera columna con agua;

f) conectar la salida de la tercera columna con la entrada de una cuarta columna, que está empaquetada con un material de intercambio catiónico;

g) aplicar un gradiente de agua y un agente formador de complejos, seleccionado del grupo que consiste en:  $\alpha$ -hidroxiisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iones amonio, empezando con el 100% de H<sub>2</sub>O hasta agente formador de complejos 0,2 M, en la entrada de la tercera columna;

h) determinar la dosis de radiactividad en la salida de la cuarta columna para detectar una elución de los compuestos de <sup>177</sup>Lu; y recoger un segundo eluato de <sup>177</sup>Lu de la salida de la cuarta columna en un recipiente; y protonar el agente formador de complejos para hacer que éste sea ineficaz para la formación de complejos con

iones  $^{177}\text{Lu}$ ;

5 i) cargar una columna final, que está empaquetada con un material de intercambio catiónico, mediante la transmisión continua del eluato de  $^{177}\text{Lu}$  ácido de la etapa h) a la entrada de la columna final; eliminar mediante lavado el agente formador de complejos con ácido mineral diluido; eliminar trazas de iones metálicos extraños de la disolución de  $^{177}\text{Lu}$  mediante lavado del material de intercambio catiónico de la columna final con ácido mineral de diferentes concentraciones en el intervalo de desde aproximadamente 0,01 hasta 2,5 M;

10 j) eluir los iones  $^{177}\text{Lu}$  de la columna de separación final por medio de un ácido mineral concentrado de desde aproximadamente 1 M hasta aproximadamente 12 M; recoger el eluato de  $^{177}\text{Lu}$  de alta pureza en una unidad evaporadora y eliminar el ácido mineral mediante evaporación.

15 Aunque el estado de la técnica según Hollemann-Wieberg, "Lehrbuch der Anorganischen Chemie", editorial Walter de Gruyter, Berlin-New York, 102ª edición, 2007, páginas 1932 a 1933, da a conocer desde hace ya mucho tiempo el principio básico de la separación de lantánidos y en particular de lantánidos trivalentes basándose en intercambio catiónico y complejación, éste sólo es válido para la presencia de cantidades similares de lantánidos y no para razones en masa en las que el catión de lantánido deseado tiene que aislarse con la máxima pureza de un exceso del orden de millones con respecto a la masa de otro lantánido. Además, incluso entonces, según el estado de la técnica de Hollemann-Wieberg, en particular según la figura 393, sólo se obtiene como resultado una eficacia de separación insuficiente entre Lu y Yb, dado que ambos picos se solapan significativamente cuando la elución de los lantánidos de la resina de intercambio iónico Dowex-50 con  $\alpha$ -hidroxiisobutirato de amonio se lleva a cabo en una mezcla de los lantánidos Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb y Lu.

25 A diferencia del procedimiento descrito en el estado de la técnica, con la presente invención por primera vez es posible producir cantidades relevantes industrialmente de  $^{177}\text{Lu}$  sin portador en forma muy pura de tal manera que pueda tener lugar un procesamiento posterior directo, tal como por ejemplo acoplamiento a biomoléculas para la producción de agentes radiofarmacéuticos. Este se debe en particular a que se dan los requisitos de pureza y esterilidad del producto de  $^{177}\text{Lu}$  obtenido y que el procedimiento es completamente compatible con las directrices de BPF de la UE.

30 Una ventaja especial del procedimiento de producción según la invención es que puede procesarse iterbio en cantidades del orden de gramos. Esto permite la producción de varios terabecquerels (TBq) de  $^{177}\text{Lu}$  n.c.a. por serie de producción. Por consiguiente, el proceso de producción permite por primera vez la producción de cantidades del orden de miligramos del radionucleido  $^{177}\text{Lu}$  n.c.a., que debido a su pureza química y radioquímica es adecuado para su utilización en la medicina o el diagnóstico nuclear.

35 Una ventaja adicional del procedimiento según la invención está fundamentada en que puede llevarse a cabo en el plazo de aproximadamente 10 horas hasta la obtención del producto final.

40 Esto puede atribuirse, por ejemplo, a varios factores. Por un lado, muchos procesos transcurren en paralelo y, así, mediante los sistemas de precolumna VS1 y VS2 usados en una forma de realización preferida (véase la figura 1), los procesos de las separaciones en cada caso siguientes pueden iniciarse ya durante la separación anterior en curso. Por lo demás, los gradientes de las bombas pueden optimizarse a factores de separación elevados y tiempos de retención cortos para  $^{177}\text{Lu}$ . Si se usan, por ejemplo, precolumnas, esto permite, por ejemplo, la carga de los materiales de intercambio catiónico con disoluciones ácidas o acidificadas, que en esta forma no serían en sí adecuadas para una separación óptima. Con ello pueden omitirse al menos en gran medida etapas de proceso complejas, tales como la evaporación o neutralización. También se evita de ese modo la corrosión de la instalación de producción, dado que por consiguiente no se generan vapores agresivos por etapas de evaporación adicionales. Además, se reduce claramente el riesgo de contaminación. Mediante el lavado de las precolumnas pueden eliminarse impurezas del sistema y en caso necesario desecharse de manera adecuada o suministrarse a una reutilización.

55 Mediante el uso de precolumnas se mejora en general la separación del  $^{177}\text{Lu}$  deseado de Yb y mediante una etapa de purificación final con una columna adicional se aumenta adicionalmente la calidad, dado que por consiguiente también pueden eliminarse además trazas de metales extraños del producto de  $^{177}\text{Lu}$ . Además, el procedimiento según la invención permite proporcionar un producto final ya estéril, que además está prácticamente libre de toxinas y que puede utilizarse directamente para el procesamiento radiofarmacéutico posterior, por ejemplo acoplamiento a proteínas.

60 El experto conoce ampliamente el dimensionamiento de tales precolumnas y columnas de separación con respecto a sus dimensiones geométricas así como sus relaciones dimensionales entre sí.

65 Se prefiere llevar a cabo el procedimiento según la invención según la siguiente forma de realización alternativa: Entre las etapas d) y f) según la reivindicación 1 se llevan a cabo adicionalmente las siguientes etapas:

d.1) transmitir de manera continua, con acidificación simultánea, el eluato de  $^{177}\text{Lu}$  de la etapa d) a la entrada de una

tercera columna, que está empaquetada con un material de intercambio catiónico, encontrándose el material de intercambio catiónico por la carga con el eluato de  $^{177}\text{Lu}$  ácido en forma protonada; intercambiar los protones del material de intercambio catiónico por iones amonio utilizando una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; y lavar el material de intercambio catiónico de la tercera columna con agua;

d.2) conectar la salida de la tercera columna con la entrada de una cuarta columna, que está empaquetada con un material de intercambio catiónico;

d.3) aplicar un gradiente de agua y un agente formador de complejos, seleccionado del grupo que consiste en:

$\alpha$ -hidroxiisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iones amonio, empezando con el 100% de  $\text{H}_2\text{O}$  hasta agente formador de complejos 0,2 M, en la entrada de la tercera columna, para eluir compuestos de  $^{177}\text{Lu}$  de la tercera y la cuarta columna;

d.4) determinar la dosis de radiactividad en la salida de la cuarta columna para detectar una elución de los compuestos de  $^{177}\text{Lu}$ ; y recoger un segundo eluato de  $^{177}\text{Lu}$  de la salida de la tercera columna en un recipiente; y protonar el agente formador de complejos para hacer que éste sea ineficaz para la formación de complejos con iones  $^{177}\text{Lu}$ .

La ventaja de este modo de proceder radica en que con en cada caso dos pares de columnas conectadas unas detrás de otras en el sentido de proceso están disponibles en cada caso una precolumna y una columna de separación. Tras pasar por el segundo par de precolumna y columna de separación, el eluato de  $^{177}\text{Lu}$  purificado doblemente se vierte entonces en una columna de separación final y se libera adicionalmente de trazas de metal adicionales. Además, el concepto de precolumnas/columnas de separación ofrece además la ventaja de que permite una aplicación en columna de disoluciones ácidas o acidificadas, que en sí sólo serían adecuadas de manera condicionada para una separación. La verdadera separación intensa no tiene lugar entonces hasta la columna de separación, es decir, por ejemplo la segunda y/o la cuarta columna. Una ventaja adicional es el tiempo de proceso acortado debido a la posibilidad de una carga más rápida de las precolumnas más pequeñas.

Naturalmente, el experto conoce ampliamente que en caso necesario también pueden utilizarse más de dos pares de precolumnas/columnas de separación.

Con respecto a un reciclaje de los materiales de Yb utilizados y un tiempo de proceso reducido, es ventajoso que tras la elución de los compuestos de  $^{177}\text{Lu}$  en las etapas d) y d.4) se laven la primera y la segunda columna así como la tercera y la cuarta columna con mayores concentraciones de agente formador de complejos para eluir iones Yb del material de intercambio catiónico; y se acumulen por separado eluatos de Yb obtenidos, que contienen esencialmente iones  $^{176}\text{Yb}$ , con el fin de reutilizarlos como material de partida para la producción de  $^{177}\text{Lu}$ .

Han resultado ser ácidos minerales adecuados para acidificar el eluato de  $^{177}\text{Lu}$  los siguientes:  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HF}$ , así como ácidos orgánicos, tal como por ejemplo ácido acético.

Siempre que deban obtenerse compuestos de  $^{177}\text{Lu}$  a partir de óxidos de  $^{176}\text{Yb}$  insolubles en agua, es posible y preferible convertir estos óxidos, por ejemplo mediante la utilización de desde 1 M hasta 12 M de  $\text{HNO}_3$  u otros ácidos oxidantes, en una forma soluble en agua.

Normalmente, la carga de los materiales de intercambio catiónico tiene lugar con una concentración de ácido de desde 0,01 M hasta 2 M de  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCl}$  u otros ácidos inorgánicos y/u orgánicos.

Ha resultado ser especialmente adecuado un material de intercambio catiónico que se selecciona del grupo que consiste en: resinas de intercambio catiónico macroporosas y de tipo gel a base de poliestireno o a base de otros polímeros orgánicos, así como resinas de intercambio catiónico a base de silicato.

A diferencia de en el estado de la técnica, pueden utilizarse preferiblemente cantidades del orden de gramos de materiales de partida de Yb y producirse hasta cantidades del orden de miligramos de  $^{177}\text{Lu}$ .

Normalmente, los rendimientos se encuentran a varios TBq de  $^{177}\text{Lu}$  y pueden obtenerse actividades específicas de aproximadamente 3,9 TBq de  $^{177}\text{Lu}$  /mg de lutecio, que se aproximan mucho al límite físico teórico de 4 TBq de  $^{177}\text{Lu}$ /mg de  $^{177}\text{Lu}$ .

Tanto por motivos de protección radiológica como por motivos con respecto a la legislación farmacéutica, el presente procedimiento se lleva a cabo en una celda caliente con al menos la clase C de sala blanca según las regulaciones de BPF de la UE.

Para garantizar la calidad farmacéutica del producto de  $^{177}\text{Lu}$  sin portador y para obtener la autorización de producción se transformó el dispositivo cromatográfico para llevar a cabo el procedimiento según la invención en un entorno de sala blanca. Además, el uso de una celda caliente también permite llevar a cabo el procedimiento según

la invención en forma de un proceso semiautomático o completamente automático.

Finalmente, el procedimiento según la invención conduce a un compuesto de  $^{177}\text{Lu}$  sin portador (Lu-177 n.c.a), pudiendo obtenerse el compuesto de  $^{177}\text{Lu}$  según al menos uno de los procedimientos según las reivindicaciones 1 a 11.

Una ventaja especial del compuesto de  $^{177}\text{Lu}$  sin portador es que es adecuado directamente, es decir, sin una purificación y/o esterilización adicional, para su utilización radiofarmacéutica.

Con el compuesto de  $^{177}\text{Lu}$  producido según el procedimiento según la invención puede conseguirse una relación de marcaje de más de 400 MBq de  $^{177}\text{Lu}$  por mg de péptido o polipéptido u otras biomoléculas.

Una ventaja adicional del compuesto de  $^{177}\text{Lu}$  sin portador producido según la invención es que también puede seguir utilizándose varias semanas tras su producción para el marcaje de péptidos, polipéptidos, anticuerpos u otras biomoléculas. Esto es atribuible en particular a su alta actividad específica así como a su alta pureza tanto radioisotópica como química.

Con el procedimiento según la invención pudo establecerse por primera vez la producción rutinaria de  $^{177}\text{Lu}$  n.c.a. en cantidades industriales.

Ventajas y características adicionales resultan de la descripción de un ejemplo de realización así como del dibujo.

Muestran:

la figura 1, una estructura esquemática de un dispositivo a modo de ejemplo para llevar a cabo el procedimiento según la invención;

la figura 2, un cromatograma de cromatografía en columna de la separación de  $^{177}\text{Lu}$  y iterbio, registrado en la salida de la columna S1 en la figura 1;

la figura 3, un cromatograma de cromatografía en columna de la separación adicional de  $^{177}\text{Lu}$  de iterbio, registrado en la salida de la columna S2 en la figura 1; y

la figura 4, un espectro de masas SF-ICP del producto final de  $^{177}\text{Lu}$  sin portador obtenido según la ( $^{177}\text{Lu}$  n.c.a.) en comparación con  $^{177}\text{Lu}$  c.a. según el estado de la técnica.

A continuación se describe la estructura a modo de ejemplo de un dispositivo para llevar a cabo el procedimiento según la invención haciendo referencia a la figura 1:

El proceso se lleva a cabo por motivos de protección radiológica en un entorno apantallado con plomo y/o Plexiglas. Éste puede ser una celda caliente u otro sistema adecuado. En el contexto de la utilización del producto como principio activo farmacéutico, el entorno debe clasificarse de manera correspondiente a las clases de pureza según los requisitos de la producción farmacéutica (buenas prácticas de fabricación, BPF de la UE). En este caso, la condición de entorno en la celda caliente debe ser de clase C o mejor.

La celda caliente dispone de sistemas de compuertas adecuados con respecto al entorno. En éste están alojados los sistemas auxiliares para la producción, tales como bombas de HPLC, bombas de inyección u otros sistemas de desplazamiento así como el elemento de control.

El sistema dispone de varios componentes individuales, tales como columnas (VS1, S1, VS2, S2 y S3) cromatográficas, frascos (F1 a F6) y bombas (P1 a P7) que están conectados entre sí a través de capilares y válvulas.

Las bombas pueden estar realizadas según su función como bombas de vacío, bombas de inyección, bombas de HPLC, bombas peristálticas u otros principios de acción. En el presente ejemplo de realización, las bombas (P1) y (P2) están realizadas como bombas de HPLC. Desplazan  $\text{H}_2\text{O}$ , HIBA y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en diferentes concentraciones (desde 0,01 M hasta 10 M) y caudales (desde 0,05 ml/min hasta 100 ml/min). Las bombas (P3), (P4), (P5), (P6) desplazan reactivos adicionales, tales como  $\text{HCl}$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  y aire en diferentes concentraciones (desde 0,01 M hasta 10 M) y caudales (desde 0,05 ml/min hasta 100 ml/min). Las bombas P3 a P6 son en la realización preferida bombas de inyección o de émbolo. Pero también pueden realizarse mediante válvulas adicionales para dar un sistema de bombas en la realización de una bomba de inyección. La bomba 7 (P7) es una bomba de vacío para poder aplicar una subpresión variable (desde 1 mbar hasta 1000 mbar) al sistema.

Los componentes designados con (N2) (sin una numeración propia) son fuentes de gas inerte, preferiblemente nitrógeno o argón, que pueden presurizar el sistema con una presión de entre 0,1 bar y hasta 5 bar o también superior, según el diseño del sistema.

El componente (1) está realizado para abrir ampollas y adicionalmente para la conversión de un óxido de iterbio en nitrato de iterbio. Ambas funciones separadas están realizadas en este ejemplo en una integración funcional.

5 El componente (2) es una unidad de evaporación para secar una disolución de lutecio. El componente (3) es un sistema para alojar el producto final, por ejemplo un vial de vidrio. Los componentes (2) y (3) pueden realizarse en el marco de una integración funcional como un elemento constructivo.

10 Todas las válvulas están representadas en este ejemplo de realización de tal manera que pueden hacerse funcionar en cualquier sentido. La posición de las válvulas se selecciona de tal manera que se minimiza su número. Como resulta evidente para el experto con conocimientos medios a partir de la figura 1, son absolutamente concebibles otras disposiciones de válvulas, en particular para combinar o separar funciones.

15 Los frascos (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6) son recipientes para recoger disoluciones. La forma de realización preferida son frascos de vidrio con un volumen adaptado al procedimiento según la invención. En particular, para volúmenes mayores la forma de realización preferida es un bidón de plástico.

20 El sistema de columnas mostrado en este caso en la forma de realización a modo de ejemplo mostrada preferiblemente comprende denominadas precolumnas (VS1) y (VS2), a través de las que puede efectuarse la carga. Las columnas (S1) y (S2) principales, que en este ejemplo forman las verdaderas columnas de separación, van después de las precolumnas, de modo que las respectivas parejas (VS1) y (S1) o (VS2) y (S2) de columnas pueden unirse para dar un sistema de columnas.

25 Todo el esquema de fluidos del dispositivo a modo de ejemplo para llevar a cabo la invención se representa en la figura 1 independientemente de la disposición real, también de la disposición dentro de celdas calientes. Una forma de realización preferida es la disposición de los componentes (2) y (3) en una unidad apantallada separada para permitir el proceso siguiente, el llenado de las cantidades de  $^{177}\text{Lu}$  previstas para el cliente en una unidad en total. Lógicamente, los componentes (2) y (3) está integrados en un sistema. Una forma de realización preferida adicional es la disposición del componente (3) en una unidad apantallada separada, de modo que todo el proceso tiene lugar en una unidad y sólo el vial (3) para recoger el producto está ubicado en un entorno más exigente desde el punto de vista farmacéutico.

30 Para el control del proceso se utilizan en este ejemplo sensores de actividad, que están ubicados en cada caso al final de las columnas (S1), (S2) y (S3) para monitorizar la evolución de la separación.

### 35 Ejemplo de realización

40 En el caso de la presente invención se trata de un proceso de producción en el que se extrae  $^{177}\text{Lu}$  n.c.a. de  $^{176}\text{Yb}$  irradiado en reactor. Para ello se abre la ampolla irradiada en un vaso para ampollas y se pasa a un recipiente de conversión (F1). El  $^{176}\text{Yb}$  puede estar presente como óxido insoluble. Para la extracción del  $^{177}\text{Lu}$  generado durante la irradiación, el material de partida debe convertirse en una forma soluble. Esto puede conseguirse en el presente ejemplo de realización mediante la utilización de desde 1 M bis 12 M de  $\text{HNO}_3$ , en caso necesario con calentamiento.

45 Mediante la dilución hasta una concentración de ácido menor de entre 0,01 M y 1,5 M de  $\text{HNO}_3$  puede cargarse la disolución en un sistema de precolumnas (VS1) como primera columna. El material de columna, un intercambiador de cationes macroporoso a base de poliestireno, del sistema de precolumnas se convierte por la carga en una forma  $\text{H}^+$  (forma protonada) negativa para la separación. Mediante la utilización de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  se convierte el material de columna del sistema de precolumnas en su forma  $\text{NH}_4^+$ . A continuación se lava el sistema de precolumnas VS1 con agua y se conecta con la columna S1 de separación como segunda columna.

50 La separación se lleva a cabo por medio de la bomba P1 con caudales altos (10-50 ml/min). Para ello ajusta un gradiente optimizado para la separación en el sistema VS1/S1 de agua y el  $\alpha$ -hidroxiisobutirato (HIBA) utilizado en este ejemplo como agente formador de complejos partiendo del 100% de  $\text{H}_2\text{O}$  hasta HIBA 0,2 M y se realiza la separación a través del sistema VS1 de precolumnas y la columna S1 de separación. Se monitoriza la separación por medio de sensores de tasa de dosificación. En cuanto la columna S1 eluye el  $^{177}\text{Lu}$ , se recoge el eluato en el frasco F2 colector.

55 La separación entre  $^{177}\text{Lu}$  e iterbio se muestra en la figura 2 como cromatograma. La ordenada indica la cantidad eluida del  $^{177}\text{Lu}$  o iterbio alimentado a la columna en %, la abscisa indica el tiempo de retención en minutos. El aumento de pico masivo en el caso del iterbio es atribuible a que poco después del máximo del pico de lutecio se cambió a una concentración de HIBA alta para poder obtener el iterbio en el plazo de un tiempo razonable y en un volumen aceptable.

65 El agente formador de complejos aún contenido en el eluato de la columna S1, en este ejemplo HIBA, se protona mediante la adición de ácido y con ello se vuelve ineficaz. Tras haber acumulado el  $^{177}\text{Lu}$ , se eluye el iterbio



mediante la utilización de HIBA a mayor concentración de la primera y la segunda columna, y se acumula por separado con el fin de reutilizarlo.

5 Mediante la adición de ácido a F2 puede retenerse el eluato de S1 en un segundo sistema VS2 de precolumnas. El eluato se aplica en este ejemplo mediante presión de nitrógeno, mientras se acumula todavía eluato adicional, al sistema VS2 de precolumnas como tercera columna. A este respecto, a intervalos regulares o también de manera continua es necesaria una adición de ácido al frasco F2. El material de columna del sistema VS2 se convierte durante la carga igualmente a su forma  $H^+$ . Para la conversión de la forma  $H^+$  no deseada en la forma  $NH_4^+$  preferida para la separación se lava el sistema VS2 con  $NH_4Cl$  y a continuación con agua. A continuación se conecta el sistema VS2 de precolumnas con la columna S2 de separación como cuarta columna.

10 La separación adicional se lleva a cabo por medio de una bomba P2 de HPLC con caudales medios (1-10 ml/min). Para ello se ajusta un gradiente optimizado para la separación en el sistema VS2/S2 de agua y HIBA tal como se mencionó anteriormente y se realiza la separación a través del sistema VS2 de precolumnas y la columna S2 de separación.

15 Se monitoriza la separación por medio de sensores de tasa de dosis. En cuanto se eluye el  $^{177}Lu$  de la columna S2, se recoge el eluato en el frasco F3 colector. El agente formador de complejos HIBA contenido todavía en el eluato se protona mediante la adición de ácido y con ello se hace que sea ineficaz. Tras haber acumulado el  $^{177}Lu$ , se eluye el iterbio mediante la utilización de HIBA de mayor concentración de las columnas VS2 y S2, y se acumula por separado con el fin de reutilizarlo.

20 La figura 3 muestra un fragmento de un cromatograma de cromatografía en columna en la columna S2, en el que se representa a su vez la tasa de dosis (*dose rate*) frente al tiempo de retención en minutos. De manera similar a la figura 2, en la figura 3 el pico de iterbio (ahora sólo muy pequeño) aparece tan poco tiempo (con un tiempo de retención de aproximadamente 135) tras el pico de lutecio porque poco después del máximo del pico de lutecio (aproximadamente 115 min) se cambió a una concentración de HIBA elevada. De lo contrario, el iterbio no aparecería en esta separación hasta varias horas después, lo que retrasaría el proceso innecesariamente, dado que naturalmente es lógico suministrar el iterbio, en particular  $^{176}Yb$ , a una reutilización.

25 El eluato de la columna S2 se carga desde el frasco F3 colector en una columna S3 final como quinta columna. Para ello se aplica el eluato todavía durante la acumulación mediante la presión de nitrógeno desde el frasco F3 colector a la columna S3. A este respecto, a intervalos regulares es necesaria una adición de ácido al frasco F3. Tras la finalización de la carga de la columna S3 de separación final, ésta se libera del HIBA mediante lavado con ácido diluido. El lavado selectivo de la columna S3 con ácido de diferentes concentraciones permite una separación adicional de trazas o impurezas de metales extraños.

30 Tras la purificación final en la columna S3 se eluye el  $^{177}Lu$  por medio de ácido muy concentrado a una unidad 2 de evaporación. El ácido se elimina mediante evaporación. Esta etapa sirve también para la esterilización simultánea del producto final.

35 El  $^{177}Lu$  n.c.a. puede registrarse ahora en el disolvente deseado y en la concentración deseada. Tras una determinación final de la actividad obtenida y una comprobación de la calidad se llena un vial 3 con el  $^{177}Lu$  producido según los deseos del cliente.

40 Normalmente, el compuesto de  $^{177}Lu$  sin portador obtenido por medio del presente procedimiento se caracteriza porque en el espectro de masas SF-ICP únicamente presenta un pico a una masa atómica de 177, mientras que el  $^{177}Lu$  c.a. presenta esencialmente tres picos principales a 175, 176 y 177 unidades de masa atómica. Esta diferencia se muestra en el espectro de masas de la figura 4. La ordenada indica la distribución de isótopos en una escala de frecuencia relativa de desde 0 hasta 12. La abscisa en la figura 4 indica la masa atómica. Como procedimiento de espectrometría de masas se utilizó una espectrometría de masas de campo sectorial con plasma acoplado inductivamente [*sector field inductively coupled plasma - mass spectrometry*, SF-ICP-MS].

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de compuestos de  $^{177}\text{Lu}$  de alta pureza esencialmente sin portador con fines médicos a partir de compuestos de  $^{176}\text{Yb}$  irradiados con neutrones térmicos, utilizándose los productos finales de la irradiación con neutrones, que contienen esencialmente una mezcla de  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{176}\text{Yb}$  en una razón en masa de desde aproximadamente  $1:10^2$  hasta  $1:10^{10}$ , como materiales de partida, convirtiéndose los materiales de partida insolubles en agua por medio de ácidos minerales en una forma soluble y comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:
- 5 a) cargar una primera columna (VS1), que está empaquetada con un material de intercambio catiónico, con los materiales de partida disueltos en ácido mineral, que contienen  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{176}\text{Yb}$  en una razón en masa de desde aproximadamente  $1:10^2$  hasta  $1:10^{10}$ ; intercambiar los protones del material de intercambio catiónico por iones amonio utilizando una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; y lavar el material de intercambio catiónico de la primera columna (VS1) con agua;
- 10 b) conectar la salida de la primera columna (VS1) con la entrada de una segunda columna (S1), que está empaquetada igualmente con un material de intercambio catiónico;
- 15 c) aplicar un gradiente de agua y un agente formador de complejos, seleccionado del grupo que consiste en:  $\alpha$ -hidroxiisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iones amonio, empezando con el 100% de  $\text{H}_2\text{O}$  hasta agente formador de complejos 0,2 M en la entrada de la primera columna (VS1), para eluir compuestos de  $^{177}\text{Lu}$  de la primera (VS1) y la segunda columna (S1);
- 20 d) determinar la dosis de radiactividad en la salida de la segunda columna (S1) para detectar una elución de compuestos de  $^{177}\text{Lu}$ ; y recoger un primer eluato de  $^{177}\text{Lu}$  de la salida de la segunda columna (S1) en un recipiente (F2); y protonar el agente formador de complejos para hacer que éste sea ineficaz para la formación de complejos con iones  $^{177}\text{Lu}$ ;
- 25 e) cargar una columna de separación final (S3), que está empaquetada con un material de intercambio catiónico, mediante la transmisión continua del eluato de  $^{177}\text{Lu}$  ácido de la etapa d) a la entrada de la columna de separación final (S3); eliminar mediante lavado el agente formador de complejos con ácido mineral diluido de una concentración de menos de aproximadamente 0,1 M; eliminar trazas de iones metálicos extraños de la disolución de  $^{177}\text{Lu}$  mediante lavado del material de intercambio catiónico de la columna de separación final (S3) con ácido mineral de diferentes concentraciones en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 hasta 2,5 M;
- 30 f) eluir los iones  $^{177}\text{Lu}$  de la columna de separación final (S3) por medio de un ácido mineral muy concentrado de desde aproximadamente 3 hasta 12 M; recoger el eluato de  $^{177}\text{Lu}$  de alta pureza en una unidad evaporadora y eliminar el ácido mineral mediante evaporación.
- 35
- 40 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque entre las etapas d) y f) se llevan a cabo adicionalmente las siguientes etapas:
- 45 d.1) transmitir de manera continua el eluato de  $^{177}\text{Lu}$  ácido de la etapa d) a la entrada de una tercera columna (VS2), que está empaquetada con un material de intercambio catiónico, encontrándose el material de intercambio catiónico por la carga con el eluato de  $^{177}\text{Lu}$  ácido en forma protonada; intercambiar los protones del material de intercambio catiónico por iones amonio utilizando una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; y lavar el material de intercambio catiónico de la tercera columna (VS2) con agua;
- 50 d.2) conectar la salida de la tercera columna (VS2) con la entrada de una cuarta columna (S2), que está empaquetada con un material de intercambio catiónico;
- 55 d.3) aplicar un gradiente de agua y un agente formador de complejos seleccionado del grupo que consiste en:  $\alpha$ -hidroxiisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iones amonio, empezando con el 100% de  $\text{H}_2\text{O}$  hasta agente formador de complejos 0,2 M en la entrada de la tercera columna (VS2), para eluir compuestos de  $^{177}\text{Lu}$  de la tercera (VS2) y la cuarta columna (S2);
- 60 d.4) determinar la dosis de radiactividad en la salida de la cuarta columna (S2) para detectar una elución de los compuestos de  $^{177}\text{Lu}$ ; y recoger un segundo eluato de  $^{177}\text{Lu}$  de la salida de la tercera columna (S2) en un recipiente (F3); y protonar el agente formador de complejos para hacer que éste sea ineficaz para la formación de complejos con iones  $^{177}\text{Lu}$ .
- 65 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque tras la elución de los compuestos de  $^{177}\text{Lu}$  en las etapas d) y d.4) se lavan la primera (VS1) y la segunda (S1) columna así como la tercera (VS2) y la cuarta (S2) columna con mayores concentraciones de agente formador de complejos para eluir iones Yb del material de intercambio catiónico; y los eluatos de Yb obtenidos, que contienen esencialmente iones

$^{176}\text{Yb}$ , se acumulan por separado con el fin de reutilizarlos como material de partida para la producción de  $^{177}\text{Lu}$ .

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como ácido se usa  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HF}$  o  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o ácidos orgánicos, en particular ácido acético.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se convierten óxidos de  $^{176}\text{Yb}$  insolubles en agua mediante la utilización de desde 1 M hasta 12 M de  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  u otros ácidos oxidantes en una forma soluble en agua.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la carga de los materiales de intercambio catiónico tiene lugar con una concentración de ácido de desde 0,01 M hasta 2 M de  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCl}$  u otros ácidos inorgánicos y/u orgánicos.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el material de intercambio catiónico se selecciona del grupo que consiste en: resinas de intercambio catiónico macroporosas y de tipo gel a base de polímeros orgánicos, en particular aquéllas a base de poliestireno; y resinas de intercambio catiónico a base de silicato.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se utilizan cantidades del orden de gramos de materiales de partida y se producen cantidades del orden de miligramos de  $^{177}\text{Lu}$ .
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se obtienen rendimientos de varios TBq de  $^{177}\text{Lu}$  y actividades específicas de aproximadamente 3,9 TBq de  $^{177}\text{Lu}$  por mg de lutecio.
10. Procedimiento para la producción de compuestos de  $^{177}\text{Lu}$  de alta pureza esencialmente sin portador para fines médicos y/o de diagnóstico a partir de compuestos de  $^{176}\text{Yb}$  irradiados con neutrones térmicos, utilizándose los productos finales de la irradiación con neutrones, que contienen esencialmente una mezcla de  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{176}\text{Yb}$  en una razón en masa de desde aproximadamente  $1:10^2$  hasta  $1:10^{10}$ , como materiales de partida, convirtiéndose los materiales de partida insolubles en agua por medio de ácidos minerales en una forma soluble y comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:
  - a) cargar una primera columna (VS1), que está empaquetada con un material de intercambio catiónico, con los materiales de partida disueltos en ácido mineral, que contienen  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{176}\text{Yb}$  en una razón en masa de desde aproximadamente  $1:10^2$  hasta  $1:10^{10}$ ; intercambiar los protones del material de intercambio catiónico por iones amonio utilizando una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; y lavar el material de intercambio catiónico de la primera columna (VS1) con agua;
  - b) conectar la salida de la primera columna (VS1) con la entrada de una segunda columna (S1), que está empaquetada igualmente con un material de intercambio catiónico;
  - c) aplicar un gradiente de agua y un agente formador de complejos, seleccionado del grupo que consiste en:  $\alpha$ -hidroxiisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iones amonio, empezando con el 100% de  $\text{H}_2\text{O}$  hasta agente formador de complejos 0,2 M en la entrada de la primera columna (VS1);
  - d) determinar la dosis de radiactividad en la salida de la segunda columna (S1) para detectar una elución de compuestos de  $^{177}\text{Lu}$ ; y recoger un primer eluato de  $^{177}\text{Lu}$  de la salida de la segunda columna (S1) en un recipiente (F2); y protonar el agente formador de complejos para hacer que éste sea ineficaz para la formación de complejos con iones  $^{177}\text{Lu}$ ;
  - e) transmitir de manera continua el eluato de  $^{177}\text{Lu}$  ácido de la etapa d) a la entrada de una tercera columna (VS2), que está empaquetada con un material de intercambio catiónico, encontrándose el material de intercambio catiónico por la carga con el eluato de  $^{177}\text{Lu}$  ácido en forma protonada; intercambiar los protones del material de intercambio catiónico por iones amonio utilizando una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; y lavar el material de intercambio catiónico de la tercera columna (VS2) con agua;
  - f) conectar la salida de la tercera columna (VS2) con la entrada de una cuarta columna (S2), que está empaquetada con un material de intercambio catiónico;
  - g) aplicar un gradiente de agua y un agente formador de complejos, seleccionado del grupo que consiste en:  $\alpha$ -hidroxiisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iones amonio, empezando con el 100% de  $\text{H}_2\text{O}$  hasta agente formador de complejos 0,2 M, en la entrada de la tercera columna (VS2);
  - h) determinar la dosis de radiactividad en la salida de la cuarta columna (S2) para detectar una elución de

los compuestos de  $^{177}\text{Lu}$ ; y recoger un segundo eluato de  $^{177}\text{Lu}$  de la salida de la tercera columna (S2) en un recipiente (F3); y protonar el agente formador de complejos para hacer que éste sea ineficaz para la formación de complejos con iones  $^{177}\text{Lu}$ ;

- 5 i) cargar una quinta columna (S3), que está empaquetada con un material de intercambio catiónico, mediante la transmisión continua del eluato de  $^{177}\text{Lu}$  ácido de la etapa h) a la entrada de la quinta columna (S3); eliminar mediante lavado el agente formador de complejos con ácido mineral diluido; eliminar trazas de iones metálicos extraños de la disolución de  $^{177}\text{Lu}$  mediante lavado del material de intercambio catiónico de la quinta columna (S3) con ácido mineral de diferentes concentraciones en el intervalo de desde 0,01 hasta 2,5 M;
- 10 j) eluir los iones  $^{177}\text{Lu}$  de la quinta columna por medio de un ácido mineral concentrado de desde aproximadamente 1 M hasta aproximadamente 12 M; recoger el eluato de  $^{177}\text{Lu}$  de alta pureza en una unidad evaporadora y eliminar el ácido mineral mediante evaporación.
- 15 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se lleva a cabo en una celda caliente de la clase C según las directrices de BPF de la UE.
- 20 12. Uso de una columna de cromatografía de intercambio catiónico con una resina de intercambio catiónico como fase estacionaria y un agente formador de complejos como fase móvil para producir compuestos de  $^{177}\text{Lu}$  sin portador, de alta pureza, en el orden de magnitud de miligramos a partir de una matriz de  $^{176}\text{Yb}$  en el orden de magnitud de gramos, estando la columna empaquetada con un material de intercambio catiónico y habiéndose intercambiado los protones del material de intercambio catiónico por iones amonio utilizando una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; aplicándose un gradiente de agua y un agente formador de complejos, seleccionado del grupo que consiste en:  $\alpha$ -hidroxiisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iones amonio, empezando con el 100% de  $\text{H}_2\text{O}$  hasta agente formador de complejos 0,2 M, en la entrada de la columna; y determinando una dosis de radiactividad en la salida de la columna para detectar una elución de los compuestos de  $^{177}\text{Lu}$ .
- 25

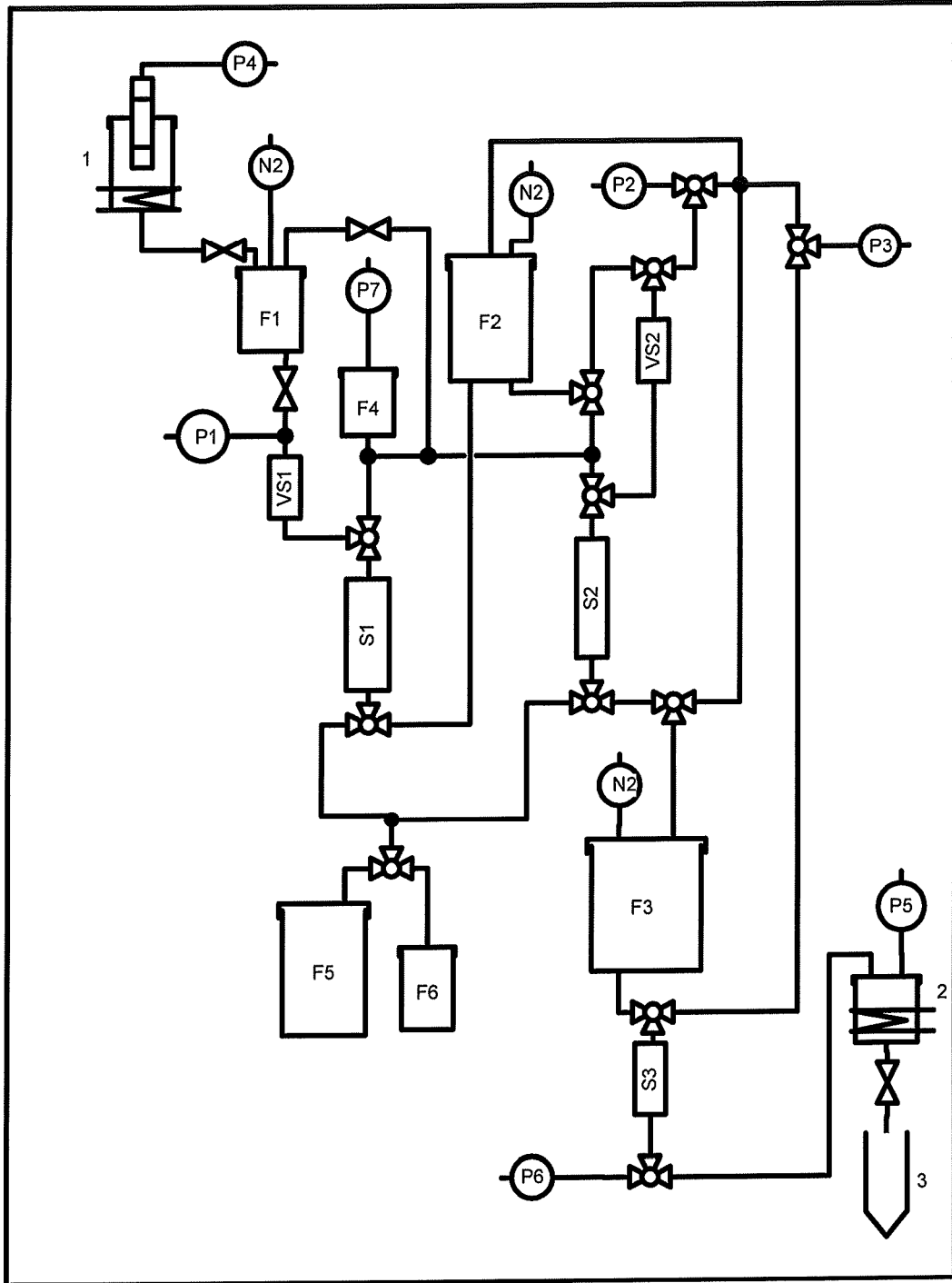


Fig. 1

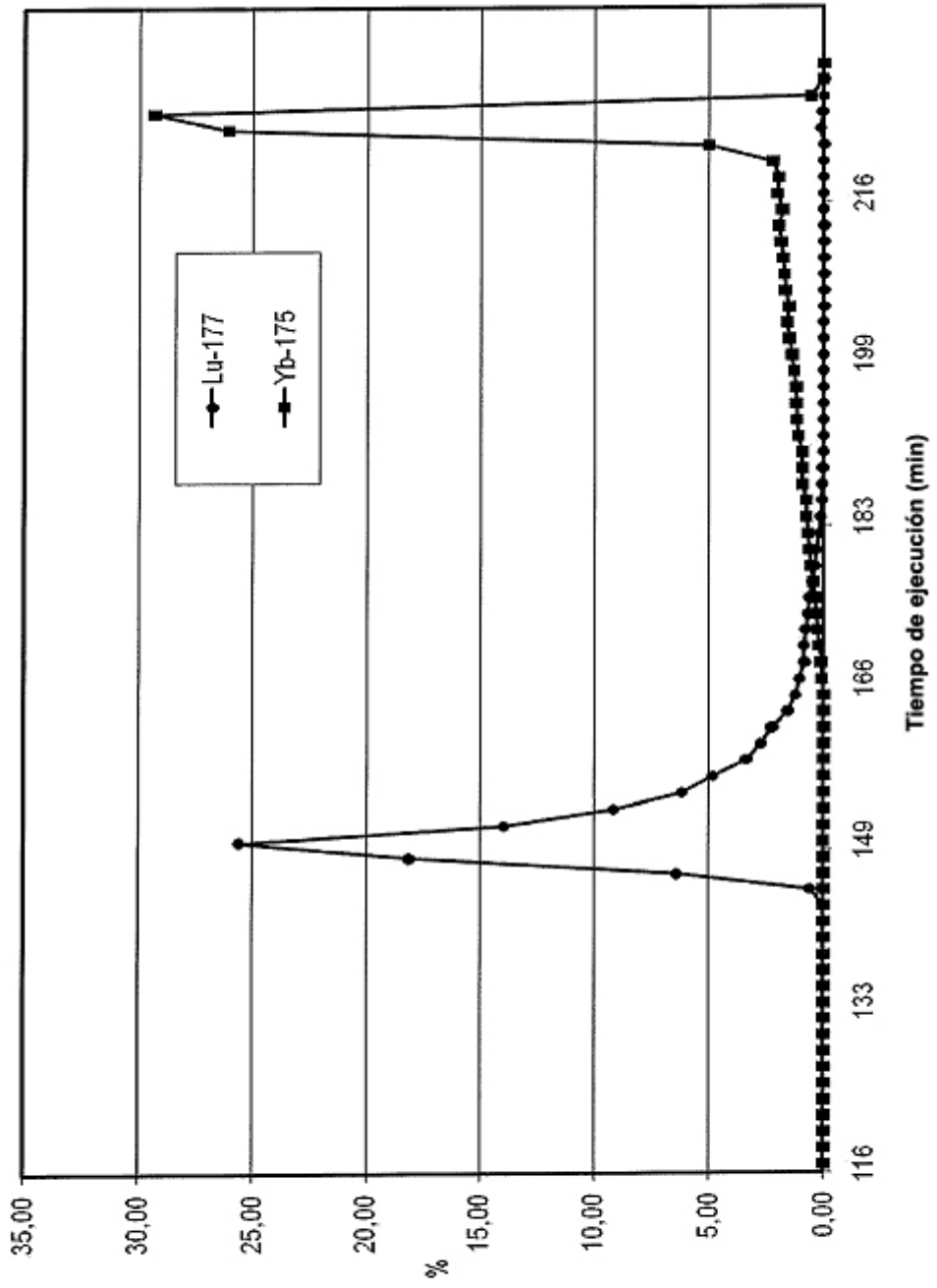


Fig. 2

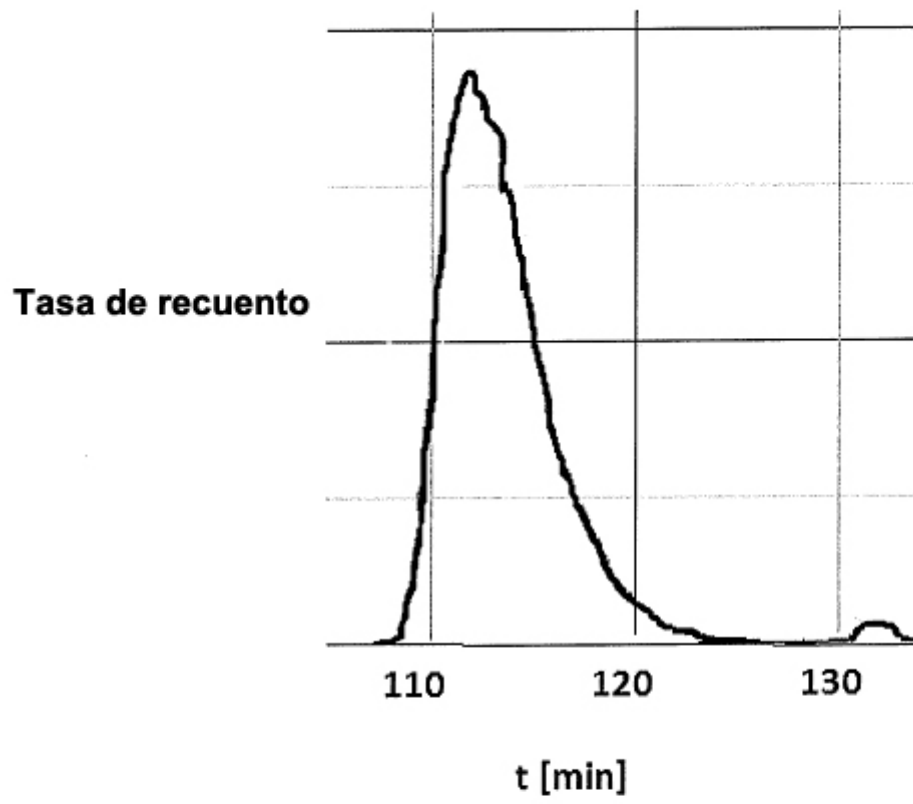


Fig. 3

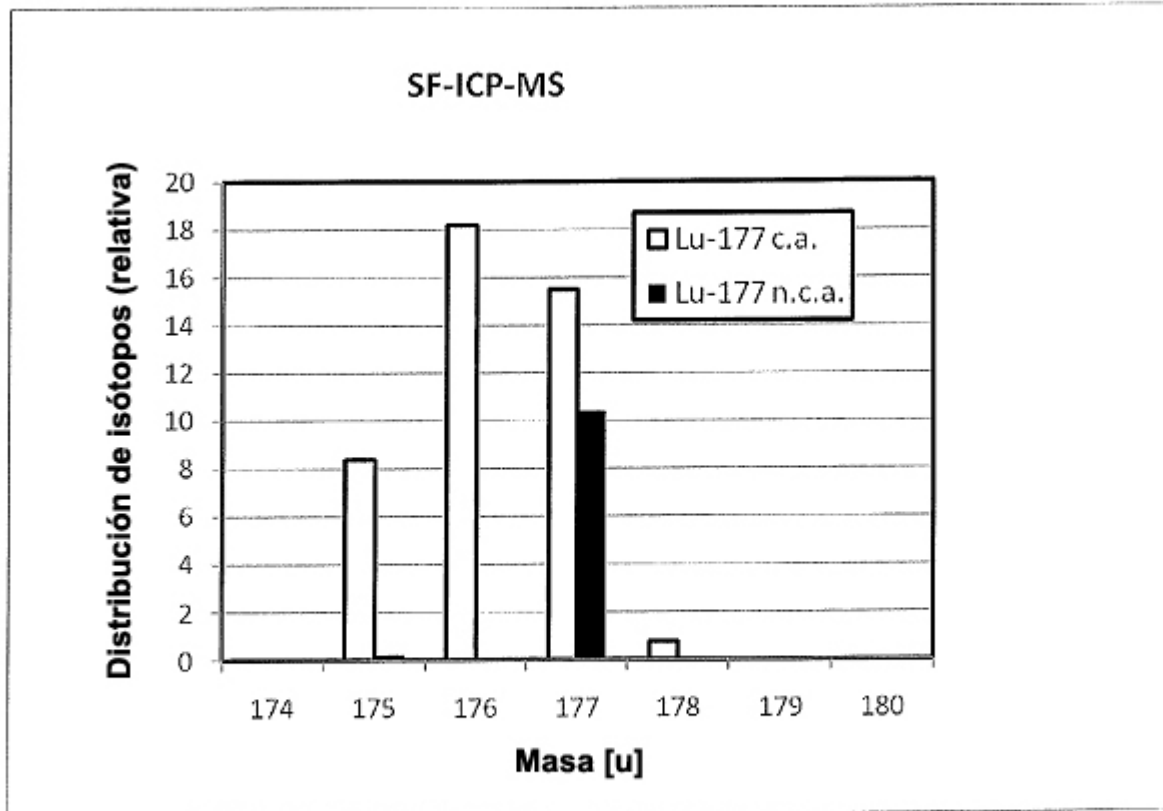


Fig. 4