

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 398**

51 Int. Cl.:

A61K 51/12 (2006.01)

G21G 4/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2013 PCT/EP2013/060672**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13174949**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2013 E 13725620 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2854870**

54 Título: **Método y aparato para la producción de plomo 212 para un uso médico**

30 Prioridad:

24.05.2012 FR 1254798

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

26.09.2018

73 Titular/es:

**ORANO MED (100.0%)
Tour Areva, 1 Place Jean Millier
92400 Courbevoie, FR**

72 Inventor/es:

**TORGUE, JULIEN;
MAQUAIRE, PATRICK;
YOUNG, JOHN;
ANDREOLETTI, GILBERT y
BOURDET, PATRICK**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 683 398 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 y aparato para la producción de plomo 212 para un uso médico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al campo de la producción de radionúclidos para uso médico.

10 Más específicamente, se refiere a un método de producción de plomo 212 que tiene un grado muy alto de pureza radiológica, química e incluso bacteriológica, por lo que es perfectamente adecuado para un uso médico, así como a un aparato especialmente diseñado para una implementación automatizada en un sistema cerrado de este método.

También se refiere al plomo 212 producido por medio de este método y este aparato.

15 Por lo tanto, es especialmente probable que la invención encuentre aplicaciones en la fabricación de productos radiofarmacéuticos (o radiotrazadores) a base de plomo 212, útiles en medicina nuclear, ya sea para el tratamiento de cánceres, particularmente por radioinmunoterapia α , o por imágenes médicas, en ambos seres humanos y animales.

20 **Estado de la técnica anterior**

25 El plomo 212 es un isótopo radiactivo de plomo raro. Desde hace varios años, ha sido objeto de investigaciones prometedoras, especialmente en el tratamiento por radioinmunoterapia alfa de cánceres y, en particular, cáncer de páncreas, ovarios, colon, mama y próstata (véase, por ejemplo, Milenic *et al.*, *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2005, 20 (5), 557-568, referencia [1]).

30 El plomo 212 también es un radioelemento que se ha demostrado que es beneficioso en las imágenes médicas, en particular para la tomografía por emisión monofotónica acoplada a un escáner (Azure *et al.*, *World Molecular Imaging Congress*, 8-11 septiembre de 2010, Kyoto, referencia [2]).

35 En ambos casos, el uso de plomo 212 implica su inyección en el paciente en forma de un radiofármaco, en otras palabras, de un producto en el que se une, normalmente por medio de un agente quelante, a una molécula capaz de ser altamente específica dirigida a las células que se van a destruir (en el caso de radioinmunoterapia) o que se van a observar (en el caso de imágenes médicas), tal como un anticuerpo.

40 Con este fin, el plomo 212 ha de cumplir con requisitos extremadamente rigurosos en cuanto a la calidad y, especialmente, a la pureza radiológica (lo que idealmente debería ser al menos igual a 99,95 %), química y bacteriológica.

45 Como se ilustra en la figura 1 adjunta en el apéndice, que representa la cadena de desintegración radiactiva del torio 232, el plomo 212 pertenece a la familia radiactiva de torio 232 de la cual es un producto hijo. También es un producto hijo del radio 224 que, en esta cadena, cae entre el torio 232 y el plomo 212.

50 El plomo 212, que está siendo experimentando actualmente para fines médicos, se obtiene usando un generador de radio 224, en otras palabras, un dispositivo que contiene un medio sólido, normalmente una resina de intercambio catiónico, al que se une el radio 224, y mediante un método que consiste en permitir que este radio produzca plomo 212 por desintegración radiactiva, en recuperar el plomo 212 por elución y en someter el eluato que contiene este plomo a una serie de digestiones ácidas con el fin de reducir la cantidad de impurezas químicas que contiene y, en particular, impurezas resultantes de la radiólisis del medio sólido presente en el generador (véase, por ejemplo, Horak *et al.*, *Journal of Nuclear Medicine* 1997, 38, 1944-1950, referencia [3], patente de Estados Unidos n.º 4.663.129, referencia [4]).

55 Sin embargo, este método no garantiza sistemáticamente la producción de plomo 212 con una pureza radiológica consistentemente superior al 99,50 %.

Tampoco permite realizar una verdadera purificación química del plomo 212.

60 Además, las digestiones ácidas aplicadas, que consisten en poner plomo 212 en una solución acuosa altamente concentrada de un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico o nítrico, y luego evaporar este ácido, se llevan a cabo manualmente bajo una campana y requieren aproximadamente una hora y media de manipulación. Sin embargo, la semivida (también llamada periodo) de plomo 212 es solo de 10,6 horas.

65 Otro método de producción de plomo 212 y bismuto 212 para fines médicos a partir de torio natural ha sido descrito por Narbutt *et al.*, *Appl. Radiat. Isot.* 1998, 49(1-2), 89-91, referencia [5]). Sin embargo, este método no comprende ninguna etapa de purificación de plomo 212 a partir de impurezas radiológicas y químicas.

Asimismo, es conocido que el plomo 212 puede producirse al seleccionar torio 228 como un material de partida (documento WO 2005/079867 A2, referencia [6]).

Por lo tanto, sería deseable, dentro del alcance para producir plomo 212 para un uso médico a escala industrial u hospitalaria (es decir, en departamentos de medicina nuclear), tener un método de producción de plomo 212 que:

- 5
- (1) garantiza que el plomo 212 producido tenga una pureza radiológica al menos igual al 99,95 %;
 - (2) también garantiza que el plomo 212 tenga una pureza química mayor que la del plomo 212 producido por los métodos del estado actual de la técnica;
 - (3) hace posible producir plomo 212 más rápidamente que el método del estado actual de la técnica, dada su semivida relativamente corta; y
 - (4) puede automatizarse, o al menos permitir que el número de operaciones manuales que se deben llevar a cabo se reduzca a un mínimo, y puede implementarse en un sistema cerrado con el fin de limitar el riesgo de contaminar al personal a cargo de esta producción, así como los productos que se administrarán a los pacientes.
- 10
- 15 También sería deseable disponer de un aparato que permita implementar este método de manera automatizada y en un sistema cerrado.

Finalmente, sería deseable tener un método y un aparato que puedan industrializarse.

- 20 La invención propone específicamente un método de producción de plomo 212 para un uso médico que cumple con todos estos requisitos, así como un aparato especialmente diseñado para una implementación automatizada en un sistema cerrado de este método.

Descripción de la invención

- 25 Una primera materia objeto de la invención es un método de producción de plomo 212 para un uso médico que comprende:

- la producción de plomo 212 por la desintegración del radio 224 en un generador que contiene un medio sólido al que se une el radio 224, posteriormente
- la extracción de este plomo del generador en forma de una solución acuosa A1,

y que se caracteriza por que comprende además:

- la purificación del plomo 212 contenido en dicha solución acuosa A1 a partir de las impurezas radiológicas y químicas también contenidas en esta solución por medio de una cromatografía líquida en una columna que contiene una fase estacionaria que es capaz de retener de manera selectiva el plomo 212 presente en la solución acuosa A1 cuando la solución acuosa A1 se pone en contacto con la fase estacionaria, cuya purificación comprende las siguientes etapas:
 - a) carga de la fase estacionaria con la solución acuosa A1, para permitir que el plomo 212 presente en esta solución sea retenido por la fase estacionaria;
 - b) lavado de la fase estacionaria de la etapa a) con una solución acuosa A2, para eliminar de la fase estacionaria las impurezas radiológicas y químicas pero sin eliminar el plomo 212; posteriormente
 - c) elución del plomo 212 de la fase estacionaria lavada de la etapa b) con una solución acuosa A3, para recuperar el plomo 212 en forma de una solución acuosa. Por consiguiente, de acuerdo con la invención, una vez extraído del generador de radio 224, el plomo 212 se somete a una cromatografía líquida en una columna. Esto permite eliminar muy eficazmente las impurezas tanto radiológicas como químicas, que se extraen del generador conjuntamente con el plomo 212 y, por lo tanto, obtener plomo 212 que presenta una pureza radiológica y una pureza química que nunca se han alcanzado hasta la fecha, o al menos eso nunca ha sido descrito en la literatura.

- Las impurezas radiológicas son los radioelementos que probablemente están presentes en el generador de radio 224, comenzando por este último, mientras que las impurezas químicas son los productos orgánicos de degradación resultantes de la radiólisis del medio sólido sobre el cual se une el radio 224 en el generador, si este medio sólido es orgánico, así como los contaminantes orgánicos y minerales es probablemente que se introduzcan en este generador, por ejemplo, mediante las soluciones que se usan para preparar y extraer el plomo 212.

- Además de producir plomo 212 que es tanto radiológica como químicamente extremadamente puro, el uso de una cromatografía líquida en una columna para purificar el plomo 212 después de su extracción del generador de radio 224 también permite producir plomo 212 más rápidamente que el método del estado actual de la técnica.

- Además, como la cromatografía líquida en una columna es una técnica que puede ser automatizada y acoplada a la producción de plomo 212 por un generador de radio 224, que es en sí una técnica que puede automatizarse, esto significa que ofrece un método de producción de plomo 212 que puede implementarse en un modo automatizado.

Además, como la cromatografía líquida en una columna y la producción de plomo 212 por un generador de radio 224 son técnicas basadas en la circulación de medios líquidos a través de medios sólidos, ambas pueden implementarse en un sistema cerrado.

5 En los párrafos anterior y posterior, la expresión "cromatografía líquida en una columna" se refiere a cualquier cromatografía en la que la fase móvil es una fase líquida y la fase estacionaria, o fase inmovilizada, está contenida en una columna, en otras palabras, un tubo en el que la fase móvil se mueve bajo el efecto de la gravedad o bajo el efecto de la presión.

10 Además, la expresión "pureza radiológica" se refiere, para un radioelemento tal como radio 224 o plomo 212, a la pureza que presenta este radioelemento con respecto a los radioelementos de los que se origina por desintegración radiactiva, así como con respecto a los otros radioelementos que no forman parte de su cadena de desintegración radiactiva, y no a la pureza que presenta con respecto a los radioelementos que genera en sí a través de su propia desintegración radiactiva.

15 De acuerdo con la invención, la cromatografía líquida en una columna se lleva a cabo preferentemente usando una fase estacionaria que retiene selectivamente el plomo 212 presente en la solución acuosa A1 cuando se pone en contacto con la fase estacionaria, en otras palabras, que retiene el plomo 212 presente en la solución acuosa A1 pero no retiene, o prácticamente no retiene, las impurezas radiológicas y químicas también presentes en esta solución.

20 Además, la cromatografía líquida en una columna es, preferentemente, una cromatografía de extracción o una cromatografía de partición, en otras palabras, una cromatografía que se basa en la distribución de los elementos que se van a separar entre una fase orgánica, o extractante y una fase acuosa, el extractante se une a un soporte inerte y forma con éste la fase estacionaria, mientras que la fase acuosa representa la fase móvil. De hecho, este tipo de cromatografía tiene la ventaja de combinar la selectividad de la extracción líquido-líquido con la rapidez de la cromatografía.

25 Dentro del alcance de la invención, esta cromatografía de extracción se lleva a cabo ventajosamente usando una fase estacionaria que incluye un éter en corona como extractante y, en particular, un dicitohexano-18-corona-6 o un dibenzo-18-corona-6 cuyos grupos ciclohexilo o bencilo están sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁ a C₁₂, con una cadena lineal o ramificada, en solución en un diluyente orgánico no miscible en agua, normalmente un alcohol de cadena hidrocarbonada larga, en otras palabras, una cadena C₈ y superior.

30 En particular, se usa una fase estacionaria que comprende 4,4'(5')-di-*terc*-butilciclohexano-18-corona-6 como extractante, preferentemente diluida en octan-1-ol, dicha fase estacionaria presenta la ventaja de retener selectivamente más del 99 % del plomo 212 presente en una solución acuosa que contiene de 1,5 a 2,5 moles/l de un ácido fuerte, que normalmente corresponde a los tipos de soluciones acuosas que se usan para extraer el plomo 212 de un generador de radio 224.

35 Este tipo de fase estacionaria está particularmente disponible, en botellas pero también envasados en columnas o cartuchos listos para usar para cromatografía, de la empresa TRISKEM International bajo el nombre comercial "Resina Pb".

40 Por supuesto, también es posible purificar el plomo 212 extraído del generador mediante cromatografía líquida en una columna distinta a la cromatografía de extracción, por ejemplo, cromatografía de intercambio catiónico.

45 Cualquiera que sea el tipo de cromatografía líquida elegida y el tipo de fase estacionaria usada, la cromatografía líquida en una columna comprende:

- 50
- carga de la fase estacionaria con la solución acuosa A1, para permitir que el plomo 212 presente en esta solución sea retenido por la fase estacionaria;
 - lavado de la fase estacionaria con una solución acuosa A2, para eliminar de la fase estacionaria las impurezas radiológicas y químicas que contiene, pero sin eliminar el plomo 212; posteriormente
 - 55 - elución del plomo 212 de la fase estacionaria con una solución acuosa A3, para recuperar este plomo en forma de una solución acuosa.

60 Evidentemente, las condiciones bajo las cuales se llevan a cabo estas tres etapas y, particularmente, los valores de pH de las fases acuosas A1, A2 y A3, se eligen adecuadamente en función de la fase estacionaria usada.

De este modo, por ejemplo, en el caso en el que se lleve a cabo la cromatografía líquida en una columna usando la "resina Pb" mencionada anteriormente como fase estacionaria:

- 65
- la solución acuosa A1 tiene ventajosamente una acidez que corresponde a la de una solución acuosa de un ácido fuerte que tiene una concentración molar que oscila de 1,5 a 2,5 y, preferentemente, igual a 2, y corresponde, por ejemplo, a una solución acuosa que contiene de 1,5 a 2,5 moles/l y, aún mejor, 2 moles/l de

ácido clorhídrico o nítrico;

- la solución acuosa A2 tiene ventajosamente una acidez que corresponde a la de una solución acuosa de un ácido fuerte de concentración molar que oscila de 0,1 a 0,5 y, preferentemente, igual a 0,5, y corresponde, por ejemplo, a una solución acuosa que contiene de 0,1 a 0,5 mol/l y, aún mejor, 0,5 mol/l de ácido clorhídrico o nítrico; mientras que
- la solución acuosa A3 tiene ventajosamente un pH que oscila de 5 a 9 y corresponde, por ejemplo, a una solución acuosa de acetato de amonio que contiene preferentemente de 0,15 a 1 mol/l y, aún mejor, 0,4 mol/l de acetato de amonio.

De acuerdo con la invención, la carga de la fase estacionaria con la solución acuosa A 1 se lleva a cabo preferentemente sin alterar el pH que tiene esta solución cuando se extrae del generador de radio 224.

Sin embargo, también es posible disminuir (mediante la adición de un ácido fuerte) o aumentar (por dilución con agua y/o adición de una base fuerte) el pH de la solución acuosa A1 antes de que se cargue en la fase estacionaria presente en la columna de cromatografía de tal manera que la retención del plomo 212 por esta fase estacionaria sea óptima.

Ventajosamente, el método también comprende una purificación bacteriológica del plomo 212, que se lleva a cabo preferentemente después de la cromatografía líquida en una columna, por ejemplo haciendo circular la solución acuosa que se ha usado para eluir el plomo 212 a través de un filtro de poro de 0,2 µm.

La producción del plomo 212 en el generador de radio 224 y su extracción de este generador se puede llevar a cabo, de manera conocida *per se*, usando como medio sólido una resina de intercambio catiónico que puede retener el radio 224 pero que no retiene el plomo 212, por ejemplo, la resina vendida por la empresa BIO-RAD con la referencia AG™ MP50 y que consiste en una matriz macroporosa de poliestireno/divinilbenceno sobre la cual se injertan grupos sulfónicos -SO₃H, y por:

- carga de esta resina con un ácido solución acuosa que contiene radio 224, preferentemente de pureza radiológica superior o igual a 99,5 % tal como, por ejemplo, una solución acuosa que contiene de 1 a 3 moles/l y, aún mejor, 2 moles/l de ácido clorhídrico o nítrico;
- lavado de la resina con una solución ácida acuosa, por ejemplo, una solución acuosa que contiene de 0,01 a 2 moles/l y, aún mejor, 0,01 moles/l de ácido clorhídrico o nítrico;
- dejar el radio 224 para producir plomo 212 por desintegración radioactiva; posteriormente
- elución de la resina con una solución ácida acuosa, por ejemplo, una solución acuosa que contiene de 1,5 a 2,5 moles/l y, aún mejor, 2 moles/l de ácido clorhídrico o nítrico.

Preferentemente, el procedimiento completo se implementa dentro de un circuito o sistema cerrado, es decir, en la práctica en un aparato que permite que todas las soluciones acuosas sean usadas o producidas, a partir de la solución acuosa usada para extraer el plomo 212 del generador de radio 224 a la solución acuosa que contiene el plomo 212 eluido de la columna de cromatografía, para circular en un circuito que está totalmente aislado del ambiente circundante y, en particular, del aire ambiente y los contaminantes contenidos en el mismo, lo que contribuye a obtener plomo 212 de muy alta pureza química.

Una materia objeto de la invención es también un aparato diseñado especialmente para la implementación automatizada en un sistema cerrado del método como se ha definido anteriormente, caracterizado por que comprende al menos:

- un generador que comprende un medio sólido sobre el cual está fijado el radio 224 para producir plomo 212 por desintegración de este radio;
- medios para extraer el plomo 212 del generador en forma de una solución acuosa A1;
- medios para purificar el plomo 212 contenido en la solución acuosa A1 a partir de las impurezas radiológicas y químicas que esta solución también contiene mediante una cromatografía líquida en una columna que contiene una fase estacionaria que es capaz de retener de manera selectiva el plomo 212 presente en la solución acuosa A1 cuando la solución acuosa A1 se pone en contacto con la fase estacionaria;
- medios para recoger el plomo 212 purificado;
- medios para una conexión selectiva entre el generador, los medios para extraer el plomo 212 del generador, los medios para purificar el plomo 212 y los medios para recoger el plomo 212 purificado; y
- un procesador electrónico para controlar los medios para extraer plomo 212 del generador, los medios para purificar el plomo 212 y los medios para la conexión selectiva.

De acuerdo con la invención, los medios para extraer el plomo 212 del generador comprenden ventajosamente medios para hacer circular una solución acuosa en el aparato con el fin de hacer circular dicha solución acuosa en el generador, cuyos medios comprenden preferentemente una primera bomba para aspirar la solución acuosa de la fuente de solución y para inyectar la solución acuosa aspirada en el generador.

Además, los medios para purificar el plomo 212, se comprenden preferentemente medios para eluir el plomo 212 de la fase estacionaria en forma de una solución acuosa.

5 De acuerdo con la invención, los medios para eluir el plomo 212 de la fase estacionaria comprenden ventajosamente medios para hacer circular una solución acuosa A3 en el aparato con el fin de hacer circular dicha solución acuosa A3 en la columna de cromatografía, cuyos medios comprenden preferentemente una segunda bomba para aspirar la solución acuosa A3 de la fuente de la solución y para inyectar la solución acuosa aspirada A3 en la columna de cromatografía.

10 Ventajosamente, la primera bomba es capaz de aspirar una solución acuosa A2 de la fuente de solución acuosa y de inyectar la solución acuosa A2 en la columna de cromatografía para lavar la fase estacionaria.

Los medios para recoger el plomo 212 purificado comprenden preferentemente un matraz en el que se recoge la solución que contiene el plomo 212 eluido de la fase estacionaria.

15 Ventajosamente, el aparato de acuerdo con la invención comprende además un filtro de purificación bacteriológica que se coloca entre el matraz y la columna de cromatografía.

20 En una realización particularmente preferente del aparato de acuerdo con la invención, éste comprende una cámara dentro de la cual se colocan los medios para extraer el plomo 212 del generador, los medios para purificar el plomo 212 de las impurezas radiológicas y químicas, los medios para la conexión selectiva y el procesador de control electrónico.

Preferentemente, esta cámara comprende medios para conectar el aparato a fuentes de solución acuosa.

25 También preferentemente, esta cámara comprende una pluralidad de puertos de entrada, cada uno de los cuales puede conectarse a una fuente de solución acuosa asociada, y el aparato incluye medios de seguridad para evitar conectar una fuente de solución acuosa a un puerto con el que no está asociado.

30 El método y el aparato que se acaban de describir garantizan la producción de plomo 212 con una pureza radiológica al menos igual a 99,95 % y que puede alcanzar e incluso superar el 99,99 %, e incluso el 99,995 %. De acuerdo con el mejor conocimiento de los inventores, el plomo 212 con un grado tan alto de pureza radiológica nunca se ha obtenido hasta la fecha o, en cualquier caso, nunca se ha descrito en la literatura.

35 Otra materia objeto de la invención es, por lo tanto, el plomo 212 que tiene una pureza radiológica al menos igual a 99,95 %, preferentemente, al menos igual a 99,99 % y, aún mejor, al menos igual a 99,995 %.

Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción adicional dada a continuación con referencia a los dibujos adjuntos.

40 Esta descripción adicional es, por supuesto, dada con el fin de ilustrar solamente la materia objeto de la invención y en ningún caso constituye una limitación a esta materia sujeto.

Breve descripción de los dibujos

45 La Figura 1 representa la cadena de desintegración radiactiva del torio 232.
La Figura 2 es una representación diagramática de un ejemplo de una realización del aparato de acuerdo con la invención.

Descripción detallada de una realización específica

Esto se refiere a la figura 2 que representa diagramáticamente un aparato 20 de acuerdo con la invención.

55 Como se puede ver a partir de esta figura, este aparato comprende en primer lugar un generador 22 de radio 224 para la producción de plomo 212 por desintegración radiactiva de este radio.

Este generador consiste en un dispositivo que contiene un medio sólido, tal como una resina de intercambio catiónico previamente cargada con radio 224, teniendo este radio preferentemente una pureza radiológica superior o igual a 99,5 %.

60 El generador 22 tiene dos puertos 24, 26, lo que permite su conexión a los otros componentes del aparato 20 mediante conductos (no representados).

Esta conexión permite que el plomo 212 producido en el generador 22 se extraiga en forma de una solución acuosa.

65

El aparato 20 también comprende una columna de cromatografía 28 para purificar, mediante cromatografía líquida, el plomo 212 extraído del generador 22, a partir de las impurezas radiológicas y químicas que se extraen de este generador conjuntamente con el plomo.

- 5 Esta columna de cromatografía puede ser una columna que ha sido previamente preparada, acondicionada y calibrada, o una columna lista para usar disponible comercialmente.

10 En todos los casos, contiene una fase estacionaria, tal como una fase estacionaria de cromatografía de extracción, que es capaz de retener el plomo 212 bajo ciertas condiciones y también es capaz de liberar el plomo 212 por elución en otras condiciones.

La columna de cromatografía 28 comprende un primer puerto 30 y un segundo puerto 32 para conectarla a los otros componentes del aparato 20.

- 15 El aparato 20 también comprende puertos de entrada 34 que lo conectan a las fuentes 36 de soluciones acuosas.

20 De acuerdo con una realización preferente particularmente adecuada para el uso del aparato 20 en un departamento de medicina nuclear, cada fuente de solución acuosa 36 consiste en una jeringa llena con una cantidad predeterminada de una solución acuosa apropiada que se va a usar durante el método. Cada jeringa 36 es adecuada para su uso en medicina nuclear: no tiene grasa de caucho o silicona.

25 El aparato 20 también comprende medios para bombear 38 las diversas soluciones acuosas contenidas en las jeringas 36, con el fin de hacer circular las soluciones acuosas en el generador 22 y en la columna de cromatografía 28.

30 En la realización representada en la figura 2, estos medios de bombeo 38 comprenden dos bombas 40 y 42, empleándose una primera bomba para bombear las soluciones acuosas usadas respectivamente para extraer el plomo 212 del generador 22 y para lavar la fase estacionaria contenida en la columna de cromatografía 28 después de cargarla con la solución acuosa usada para extraer el plomo 212 del generador 22, mientras que la segunda bomba 42 se emplea para bombear la solución acuosa usada para eluir el plomo 212 de la columna de cromatografía 28.

35 Preferentemente, cada una de las bombas 40 y 42 es del tipo de bomba de jeringa con el fin de bombear una cantidad exacta de solución acuosa.

40 Los medios de bombeo 38 también comprenden dos activadores 52, cada uno de los cuales está asociado con una de las dos bombas 40 y 42 para accionar esta bomba. Estos activadores 52 pueden controlarse electrónicamente para activar las bombas 40 y 42 de una manera relativamente precisa con el fin de gestionar la cantidad y el flujo de las soluciones acuosas bombeadas.

El aparato 20 también comprende puertos de salida 44 para recoger las soluciones acuosas producidas por el método de acuerdo con la invención.

45 Un primer puerto 44 está conectado a un matraz 46 en el que se recoge la solución acuosa que contiene el plomo 212 purificado. Un segundo puerto 44 se abre en un receptáculo 48 en el que las otras soluciones acuosas se recogen para su eliminación.

50 Un filtro 56 que tiene, por ejemplo, un tamaño de poro de 0,2 μm se coloca a la entrada del matraz 46 para completar la purificación química del plomo 212 mediante una purificación bacteriológica.

El aparato 20 también comprende una pluralidad de válvulas multicanal 50 así como una pluralidad de conductos (no representados) que hacen posible conectar de manera selectiva los componentes del aparato 20 entre sí para la implementación del método de acuerdo con la invención.

55 Las válvulas 50 pueden controlarse electrónicamente para optimizar la circulación de las soluciones acuosas en el aparato 20.

60 El aparato 20 también incluye un procesador electrónico (no representado) para el orden y control de las válvulas 50 y activadores 52.

Este procesador hace posible automatizar el funcionamiento del aparato 20, de modo que las operaciones manuales consisten entonces principalmente en conectar ciertos componentes del aparato 20 antes de implementar el método de la invención y desconectar estos componentes al final de la implementación.

65 El aparato 20 todavía comprende una cámara 54 dentro de la cual se colocan la columna de cromatografía 28, las bombas 40 y 42, los activadores 52, las válvulas 50 y, si es necesario, el procesador electrónico. Esta cámara se

presenta aquí en forma de un paralelepípedo en el que se encuentran los puertos correspondientes a los puertos de entrada 34 y los puertos de salida 44 del aparato 20.

5 La cámara 54 forma preferentemente una caja sellada que impide el acceso a los elementos que contiene. La cámara también comprende medios de acceso a su volumen interior que pueden bloquearse. Esto hace posible evitar que cualquier persona no cualificada acceda a los componentes del aparato 20, particularmente los componentes que tienen alguna actividad radiológica, o los componentes cuyo funcionamiento puede dañarse.

10 En la realización representada en la figura 2, el generador 22 de radio 224 está situado fuera de la cámara 54. Por lo tanto, esta última tiene dos puertos 60 que están atravesados por tuberías que permiten que el generador 22 se conecte a los otros componentes del aparato 20.

15 Las dimensiones generales de diversos componentes del aparato 20 son relativamente pequeñas, lo que hace posible disponerlos en una cámara 54 que también es de pequeño tamaño.

El aparato 20 puede por lo tanto ser un aparato portátil que puede usarse cerca del área de uso de radiofármacos a base de plomo 212, por ejemplo en un departamento de medicina nuclear.

20 Como se ha mencionado anteriormente, la cámara 54 tiene varios puertos de entrada 34 a los que se conectan las diferentes fuentes 36 de solución acuosa al aparato. Las fuentes 36 de las soluciones acuosas son de naturaleza similar y consisten aquí en jeringas pre-dosificadas.

25 Con el fin de garantizar la eficacia del método de acuerdo con la invención, cada fuente de solución acuosa 36 está asociada a un puerto de entrada único 34 a través del cual la solución acuosa contenida en esta fuente de solución acuosa suministra el aparato.

30 Con el fin de evitar cualquier inversión entre las fuentes de solución acuosa, como resultado de conectar una jeringa a un puerto de entrada 34 distinto del puerto de entrada 34 al que está asociado, el aparato 20 comprende los llamados medios de seguridad que permiten a un operador conectar correctamente cada fuente de solución acuosa 36 al puerto de entrada 34 con el que está asociado.

35 De acuerdo con una primera realización, los medios de seguridad son de tipo visual y consisten en la codificación del color, en otras palabras etiquetado con un cierto color asociado con cada puerto de entrada, y cada fuente de solución acuosa 36 tiene el mismo código de color que el usado para etiquetar el puerto de entrada asociado 34.

40 De acuerdo con otra realización, los medios de seguridad son de naturaleza mecánica, en otras palabras, cada puerto de entrada 34 y la fuente de solución acuosa asociada tienen formas y tamaños complementarios y el tamaño y/o forma de un puerto de entrada 34 y de la fuente de solución asociada 36 son diferentes del tamaño y/o la forma del otro puerto de entrada 34 y la fuente de solución asociada 36.

De este modo, resulta imposible conectar una fuente de solución 36 a un puerto de entrada 34 con el que no está asociado, evitando así cualquier error humano.

45 De acuerdo con una realización preferente del aparato 20, el generador 22 puede desconectarse del resto del aparato 20 para ser reemplazado por otro generador similar.

50 De hecho, dado que el radio 224 tiene una semivida de 3,66 días, el generador 22 solo puede usarse durante un periodo de tiempo limitado, generalmente durante dos semanas, después de lo cual el generador ya no contiene una cantidad suficiente de radio 224. Por lo tanto, debe ser reemplazado por un nuevo generador.

De manera similar, la columna de cromatografía 28 se puede desconectar del resto del aparato 20 para su reemplazo por otra columna similar.

55 El generador 22 de radio 224 y la columna de cromatografía 28 están diseñados para permitir el flujo de soluciones acuosas sin intervención manual.

60 Por consiguiente, simplemente haciendo funcionar las válvulas 50 y los activadores 52 por medio del procesador electrónico, es posible hacer circular las diferentes soluciones acuosas de las jeringas 36, en las que se almacenan las soluciones, a través del generador y/o la columna de cromatografía 28, y para dirigir estas soluciones acuosas hacia los puertos de salida del aparato 20, de acuerdo con caudales controlados.

El aparato 20 permite así implementar el método de la invención de manera automatizada.

65 Además, las conexiones son todas impermeables, lo que permite que circulen todas las soluciones acuosas, de las jeringas 36 al matraz 46 y al receptáculo 48, en un circuito que está totalmente aislado del ambiente circundante y, en particular, del aire ambiente y los contaminantes contenidos en el mismo.

La siguiente descripción se refiere a un ejemplo de implementación del método de acuerdo con la invención que usa el aparato 20 que se acaba de describir.

5 En este ejemplo, se considera que las jeringas 36 se llenan con una cantidad apropiada de una solución acuosa y están conectadas al aparato 20, así como también al matraz 46 y al receptáculo 48.

Producción del plomo 212

10 El plomo 212 se produce inicialmente en el generador 22.

Esta producción consiste en dejar el radio 224 retenido en el medio sólido contenido en el generador 22 para producir el plomo 212 por desintegración radiactiva, por ejemplo durante un periodo de un día.

Extracción del plomo 212

15 El plomo 212 producido en el generador 22 se extrae a continuación de este generador por elución, en otras palabras por circulación en el generador 22 de una primera solución acuosa que aspira fuera el plomo 212 con éste.

20 Esta extracción consiste en tomar la primera solución acuosa, que está inicialmente contenida en una primera jeringa 36, por la primera bomba 40 y luego inyectarla en el generador 22, también a través de esta bomba.

Para hacerlo, las válvulas 50 son dirigidas por el procesador electrónico para conectar la primera bomba 40 al primer puerto 24 del generador 22.

Carga de la fase estacionaria de la columna de cromatografía

La solución acuosa que sale del generador 22 por el segundo puerto 26 de este generador contiene el plomo 212, junto con las impurezas radiológicas y químicas que se originan del medio sólido presente en el generador 22.

30 Esta solución acuosa se toma directamente en la columna de cromatografía 28.

Para hacerlo, las válvulas 50 se ajustan para conectar el segundo puerto 26 del generador 22 al primer puerto 30 de la columna de cromatografía 28.

35 La solución acuosa pasa a través de la columna de cromatografía 28. El plomo 212 es retenido por la fase estacionaria contenida en esta columna mientras que algunas de las impurezas radiológicas y químicas permanecen en la solución acuosa y, por lo tanto, abandonan la columna 28 junto con la solución acuosa.

Una vez que ha salido de esta columna, la solución acuosa se dirige hacia el receptáculo 48.

40 Para hacerlo, las válvulas son dirigidas por el procesador electrónico para conectar el segundo puerto 32 de la columna de cromatografía 28 al receptáculo 48.

Lavado de la fase estacionaria de la columna de cromatografía

45 Después de cargarse, la fase estacionaria contenida en la columna de cromatografía 28 se lava con una segunda solución acuosa para extraer las impurezas radiológicas y químicas que contiene de esta fase pero sin extraer el plomo 212.

50 Este lavado consiste en tomar la segunda solución acuosa, que está contenida en una segunda jeringa 36, por medio de la primera bomba 40 y luego inyectarla en la columna de cromatografía 28, también a través de esta bomba.

55 La segunda solución acuosa pasa entonces a través de la columna de cromatografía 28, aspirando consigo las impurezas radiológicas y químicas contenidas en la fase estacionaria, y luego se dirige hacia el receptáculo 48 en el que se recoge.

60 Para hacer esto, las válvulas 50 son dirigidas por el procesador electrónico para conectar la primera bomba 40 al primer puerto 30 de la columna de cromatografía 28 y para conectar el segundo puerto 32 de la columna de cromatografía 28 al receptáculo 48.

Elución del plomo 212

65 El plomo 212 retenido por la fase estacionaria de la columna de cromatografía 28 se extrae a continuación de esta columna por elución, en otras palabras, por circulación en la columna de cromatografía 28 de una tercera solución acuosa que aspira fuera el plomo 212 con ésta.

Esta elución consiste en tomar la tercera solución acuosa, que está contenida en una tercera jeringa 36, por la segunda bomba 42 y luego inyectarla en la columna de cromatografía 28, también a través de esta bomba.

5 Para hacer esto, las válvulas 50 son dirigidas por el procesador electrónico para conectar la segunda bomba 42 al primer puerto 30 de la columna de cromatografía 28.

La tercera solución acuosa pasa, por lo tanto, a través de la columna de cromatografía 28 aspirando fuera el plomo 212 con ella.

10 Un volumen de solución acuosa que sale de la columna de cromatografía 28, que corresponde al volumen muerto de la columna, se dirige inicialmente hacia el receptáculo 48 en el que se recoge.

Para hacer esto, las válvulas 50 son dirigidas por el procesador electrónico para conectar el segundo puerto 32 de la columna de cromatografía 28 al receptáculo 48.

15 A continuación, la solución acuosa restante que sale de la columna de cromatografía 28 se dirige hacia el matraz 46 en el que se recoge después de haber pasado a través del filtro 56.

20 Para hacer esto, las válvulas 50 son dirigidas por el procesador electrónico para conectar el segundo puerto 32 de la columna de cromatografía 28 al matraz 46.

Purga del aparato

25 De acuerdo con una etapa final, el aparato 20 se purga haciendo circular aire estéril a través de él.

Este aire estéril se obtiene tomando aire ambiente a través de la primera bomba 40 y luego pasando este aire ambiente a través de un filtro 58, que tiene, por ejemplo, un tamaño de poro de 0,2 µm, que se coloca en la entrada de aire.

30 Luego se lleva aire estéril al receptáculo 48 para purgar el circuito que conduce a este receptáculo y luego hasta el matraz 46 para purgar el circuito que conduce a este matraz.

Para hacer esto, las válvulas 50 son dirigidas por el procesador electrónico para conectar la primera bomba 40 al receptáculo 48 y luego al matraz 46.

35 El plomo 212 se produjo con un aparato similar al que se acaba de describir y que usa:

- 40 - un generador de radio 224 que contiene 400 mg de una resina de intercambio catiónico (empresa BIO-RAD-referencia AG™ MP50) como el medio sólido, esta resina ha sido previamente cargada con 10 ml de una solución que contiene 19 MBq de radio 224 de pureza radiológica superior a 99,5 % (como la determinada por espectrometría γ) así como 2 moles/l de ácido clorhídrico (tasa de carga: 1 ml/min), acto seguido se lavó con 5 ml de una solución acuosa que contenía 0,01 moles/l de ácido clorhídrico (velocidad de lavado: 1 ml/min);
- 45 - una columna de cromatografía lista para usar que contiene 80 mg de "resina Pb" (empresa TRISKEM International) como fase estacionaria;
- 4 ml de una solución acuosa que contiene 2 mol/l de ácido clorhídrico para extraer el plomo 212 del generador y para cargar la fase estacionaria de la columna de cromatografía (tasa de elución y carga: 1 ml/min);
- 2 ml de una solución acuosa que contiene 0,5 moles/l de ácido clorhídrico para lavar la fase estacionaria de la columna de cromatografía (velocidad de lavado: 1 ml/min); y
- 50 - 1 ml de una solución acuosa que contiene 0,4 mol/l de acetato de amonio (pH 6,5) para eluir el plomo 212 de la fase estacionaria de la columna de cromatografía (velocidad de elución: 0,5 ml/min).

Al dejar el radio 224 presente en el generador 22 para producir plomo 212 durante 24 horas, se obtuvieron 13 MBq de plomo 212, presentando:

55 (1) una pureza radiológica superior al 99,995 %, como se establece a partir de la medición de la pureza radiológica presentada por este plomo 212 después de 10 periodos de desintegración, esta medición se lleva a cabo por medio de un detector de germanio;

(2) una pureza química caracterizada por la presencia en la solución de elución de plomo 212, de:

- 60
- * menos de 11 ppb (partes por billón) de plomo (que no sea plomo 212);
 - * menos de 2 ppb de vanadio, manganeso, cobalto, cobre, molibdeno, cadmio, tungsteno y mercurio;
 - * menos de 20 ppb de hierro; y
 - * menos de 50 ppb de cinc;

65 (3) pureza bacteriológica caracterizada por su esterilidad y menos de 0,5 unidad de endotoxina/ml;

y esto en menos de 20 minutos entre el comienzo de la extracción del plomo 212 del generador de radio 224 y el final del llenado del matraz 46 con el plomo 212 purificado.

5 Para fines de comparación, la pureza radiológica (establecida en las mismas condiciones) del plomo 212 producida por un método del estado actual de la técnica oscila entre 98 y 99,80 %.

Referencias citadas

- 10 [1] Milanec *et al.*, *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2005, 20 (5), 557-568.
[2] Azure *et al.*, World Molecular Imaging Congress, 8-11 de septiembre de 2010, Kyoto.
[3] Horak *et al.*, *Journal of Nuclear Medicine* 1997, 38, 1944-1950.
[4] Documento US n.º 4.663.129.
[5] Narbutt *et al.*, *Appl. Radiat. Isot.* 1998, 49(1-2), 89-91.
15 [6] Documento WO 2005/079867 A2

REIVINDICACIONES

1. Método de producción de plomo 212 de calidad médica, que comprende:

- 5 - la producción de plomo 212 por desintegración de radio 224 en un generador que contiene un medio sólido al que se une el radio 224, posteriormente
 - la extracción del plomo 212 del generador en forma de una solución acuosa A1,

y que se **caracteriza por que** comprende además:

- 10 - la purificación del plomo 212 contenido en la solución acuosa A1 a partir de las impurezas radiológicas y químicas también contenidas en esta solución por medio de una cromatografía líquida en una columna que contiene una fase estacionaria que es capaz de retener selectivamente el plomo 212 presente en la solución acuosa A1 cuando se pone la solución acuosa A1 en contacto con la fase estacionaria, purificación que comprende las siguientes etapas:
- 15 a) carga de la fase estacionaria con la solución acuosa A1, para permitir que el plomo 212 presente en esta solución sea retenido por la fase estacionaria;
 b) lavado de la fase estacionaria de la etapa a) con una solución acuosa A2, para eliminar las impurezas radiológicas y químicas que contiene de la fase estacionaria pero sin eliminar el plomo 212; posteriormente
 20 c) elución del plomo 212 de la fase estacionaria lavada de la etapa b) con una solución acuosa A3, para recuperar este plomo en forma de una solución acuosa.

25 2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la cromatografía líquida en una columna es una cromatografía de extracción, en la que la fase estacionaria comprende un éter en corona como extractante.

30 3. Método de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** el éter en corona es un dicitohexano-18-corona-6 o un dibenzo-18-corona-6 cuyos grupos ciclohexilo o bencilo están sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁ a C₁₂, con una cadena lineal o ramificada, en solución en un diluyente orgánico no miscible en agua, preferentemente 4,4'(5')-di-*terc*-butilciclohexano-18-corona-6.

4. Método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que:**

- 35 - la solución acuosa A1 tiene una acidez correspondiente a la de una solución acuosa de un ácido fuerte de concentración que oscila de 1,5 a 2,5 moles/l y, preferentemente, igual a 2 moles/l;
 - la solución acuosa A2 tiene una acidez correspondiente a la de una solución acuosa de un ácido fuerte de concentración que oscila de 0,1 a 0,5 moles/l y, preferentemente, igual a 0,5 moles/l; mientras que
 - la solución acuosa A3 tiene un pH que oscila de 5 a 9.

40 5. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** comprende además una purificación bacteriológica del plomo 212.

45 6. Aparato diseñado especialmente para la implementación automatizada en un sistema cerrado del método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** comprende al menos:

- un generador que comprende un medio sólido sobre el cual está fijado el radio 224 para producir plomo 212 por desintegración de este radio;
 - medios para extraer el plomo 212 del generador en forma de una solución acuosa A1;
 50 - medios para purificar el plomo 212 contenido en la solución acuosa A1 a partir de las impurezas radiológicas y químicas que esta solución también contiene, mediante cromatografía líquida en una columna que contiene una fase estacionaria que es capaz de retener de forma selectiva el plomo 212 presente en la solución acuosa A1 cuando se pone la solución acuosa A1 en contacto con la fase estacionaria;
 - medios para recoger el plomo 212 purificado;
 - medios para una conexión selectiva entre el generador, los medios para extraer el plomo 212 del generador, los medios para purificar el plomo 212 y los medios para recoger el plomo 212 purificado; y
 55 - un procesador electrónico para controlar los medios para extraer el plomo 212 del generador, los medios para purificar el plomo 212 y los medios para la conexión selectiva.

60 7. Aparato de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** los medios para extraer el plomo 212 del generador comprenden medios para hacer circular una solución acuosa en el aparato con el fin de hacer circular dicha solución acuosa en el generador.

65 8. Aparato de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** los medios de circulación consisten en una primera bomba para aspirar la solución acuosa desde una fuente de solución y para inyectar la solución acuosa aspirada en el generador.

9. Aparato de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** los medios para purificar el plomo 212 comprenden además medios para eluir el plomo 212 de la fase estacionaria en forma de una solución acuosa, comprendiendo los medios para eluir el plomo 212 de la fase estacionaria medios para hacer circular una solución acuosa A3 en el aparato con el fin de hacer circular dicha solución acuosa A3 en la columna de cromatografía.
- 5 10. Aparato de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** los medios de circulación comprenden una segunda bomba para aspirar la solución acuosa A3 de la fuente de solución y para inyectar la solución acuosa A3 en la columna de cromatografía.
- 10 11. Aparato de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** la primera bomba es capaz de aspirar una solución acuosa A2 desde una fuente de solución acuosa y de inyectar la solución acuosa aspirada A2 en la columna de cromatografía para lavar la fase estacionaria.
- 15 12. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 y 9 a 11, **caracterizado por que** los medios para recoger el plomo 212 purificado comprenden un matraz en el que se recoge la solución que contiene el plomo 212 eluido de la fase estacionaria, y el aparato comprende un filtro de purificación bacteriológica que está colocado entre el matraz y la columna de cromatografía.
- 20 13. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, **caracterizado por que** comprende una cámara en el interior de la cual están colocados los medios para extraer el plomo 212 del generador, los medios para purificar el plomo 212 de las impurezas radiológicas y químicas, los medios para la conexión selectiva y el procesador de control electrónico.
- 25 14. Aparato de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado por que** la cámara comprende medios para conectar este aparato a las fuentes de solución acuosa, el aparato comprende una pluralidad de puertos de entrada, cada uno de los cuales puede conectarse a una fuente de solución acuosa asociada, y el aparato incluye medios de seguridad para evitar conectar una fuente de solución acuosa a un puerto al que no está asociado.
- 30 15. Plomo 212, **caracterizado por que** presenta una pureza radiológica al menos igual al 99,95 %, preferentemente, al menos igual al 99,99 % y, aún mejor, al menos igual al 99,995 %.

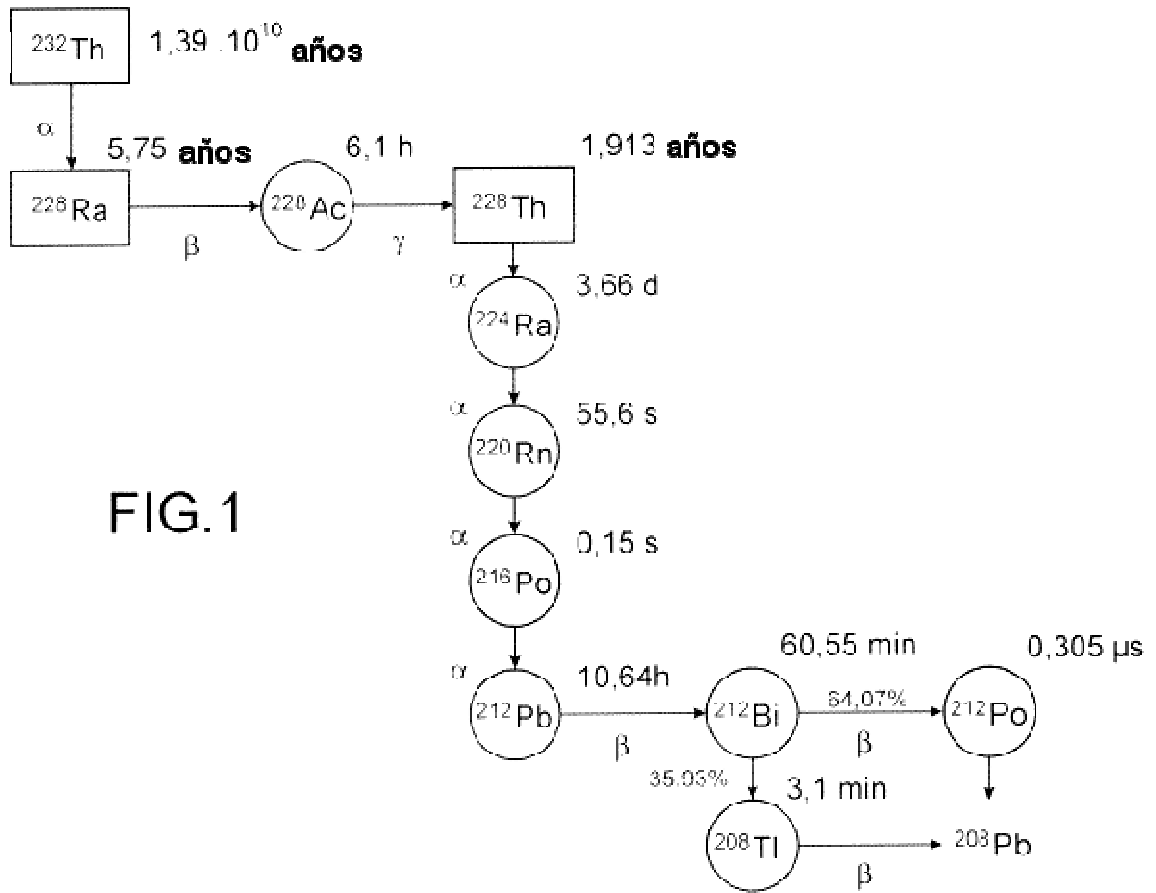


FIG.1

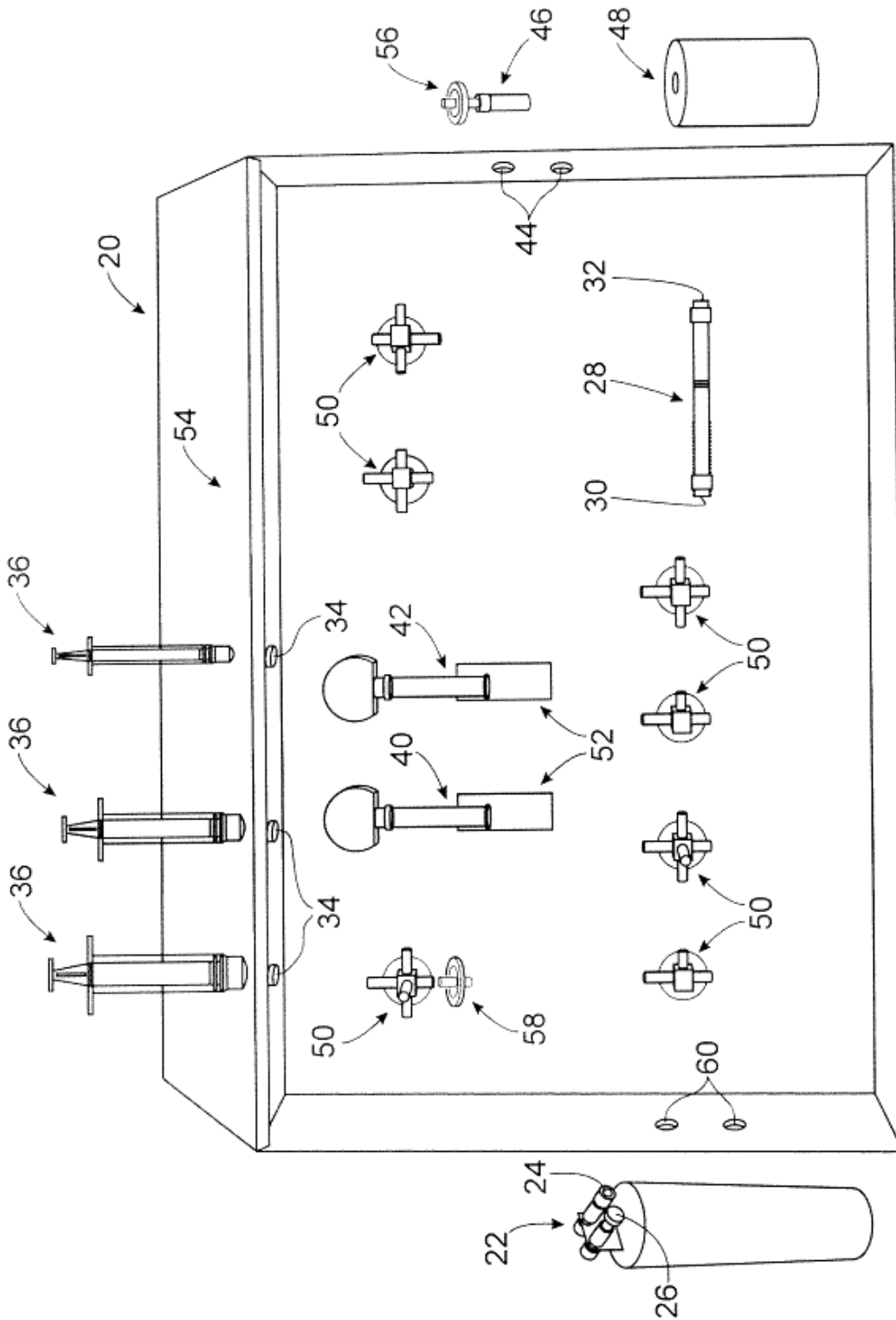


FIG.2