

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 061**

51 Int. Cl.:

G21G 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2015** **E 15306897 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018** **EP 3174068**

54 Título: **Nuevo procedimiento y aparato para la producción de radionúclidos de alta pureza**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TORGUE, JULIEN;
BOURDET, PATRICK;
ANDREOLETTI, GILBERT;
DUREAU, RÉMY y
MAQUAIRE, PATRICK

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 688 061 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

Nuevo procedimiento y aparato para la producción de radionúclidos de alta pureza

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere al campo de producción de radionúclidos de alta calidad, adecuados, en particular, para su uso médico.
- [0002]** Más específicamente, se refiere a un proceso para producir plomo de alta calidad 212, así como a un aparato especialmente diseñado para realizar dicho proceso automáticamente.
- 10 **[0003]** Se ha demostrado que los radionúclidos son candidatos prometedores en el campo de la medicina, tales como en la formación de imágenes y radioterapia, en particular radioinmunoterapia para el tratamiento de cánceres.
- 15 **[0004]** En particular, el plomo 212 ha sido objeto de desarrollos intensivos en estas aplicaciones y la producción de plomo de alta pureza 212 se ha convertido así en un requisito previo. En este contexto, se han desarrollado varios procesos.
- [0005]** Como se ilustra en la Figura 1, que representa la cadena de desintegración radiactiva del uranio 232 y el torio 232, el plomo 212 pertenece a la familia radiactiva del torio 232/uranio 232 de la cual es un producto hijo. También es un producto secundario del radio 224 que, en esta cadena, se encuentra entre el torio 232/uranio 232 y el plomo 212.
- 20 **[0006]** En los años 80, el documento US 4.663.129 sugirió un proceso para producir el plomo 212 a partir del radio 224, donde solo se usa un sistema para generar el plomo 212 a partir del radio 224 seguido de elución de bismuto 212 y plomo 212 mediante la realización de una serie de digestiones de ácido con diversas soluciones de elución de ácido.
- [0007]** Sin embargo, esta parte del proceso no es autónoma y requiere la intervención de un operador. Además, en efecto, este proceso no permite alcanzar una pureza de más del 99,5%, que ya no es suficiente considerando los requisitos médicos actuales. Además, en este proceso, el radio 224 se obtiene a partir del torio 228 en una columna de intercambio aniónico básica.
- 30 **[0008]** El documento WO03/086569 describe un sistema en el que el radionúclido padre se eluye del medio de extracción mientras que el sistema retiene el radionúclido hijo.
- [0009]** El documento US 6.787.042 describe un proceso en el que una solución de radioisótopo hijo obtenida de un generador cargado con el isótopo padre se transfiere a un medio de extracción separado para purificar el hijo del radioisótopo padre.
- 40 **[0010]** Más recientemente, el documento WO2013/174949 describe un procedimiento para producir plomo de alta pureza 212 a partir del radio 224 donde el radio 224 se une a una resina de intercambio catiónico y se eluye una solución acuosa A1 del plomo 212 de la misma y se purifica adicionalmente a través de una columna de cromatografía que primero se lava con una solución de ácido A2 y luego se eluye con una tercera solución A3, con un gradiente de pH. El documento US 2008/0258076 describe un sistema que permite que la elución y el lavado tengan lugar en direcciones opuestas.
- [0011]** Sin embargo, la pureza del producto final aún necesita mejorarse. En particular, este proceso implica grandes volúmenes de una pluralidad de soluciones que pueden introducir impurezas potenciales adicionales en el producto final.
- 50 **[0012]** Todavía existe la necesidad de proporcionar un proceso para producir radionúclidos, tal como el plomo 212, que
- logra un alto nivel de pureza,
 - puede ser fácilmente automatizado, y/o
 - puede implementarse sin contaminar al personal operativo.
- [0013]** También sería deseable disponer de un aparato que permita implementar este procedimiento de

manera automatizada y en un sistema cerrado.

[0014] Estos objetivos y otros se logran mediante la presente invención.

5 **[0015]** La invención propone específicamente un procedimiento para producir plomo 212 para uso médico que cumple todos estos requisitos, así como un aparato especialmente diseñado para la implementación automatizada en un sistema cerrado de este procedimiento.

10 **[0016]** De acuerdo con un primer objeto, por lo tanto, la presente invención se refiere a un proceso para producir un radionúclido hijo de un radionúclido padre que comprende las etapas de:

- a) cargar el radionúclido padre en un primer medio sólido contenido en un generador y en el que está unido el radionúclido padre y por el cual el radionúclido hijo se forma por desintegración radiactiva del radionúclido padre;
- b) eluir este medio con una solución A0 para recuperar una solución A1 que comprende el radionúclido hijo;
- 15 c) ajustar opcionalmente el pH de la solución A1 para obtener una solución A1';
- d) cargar esta solución A1 o A1' en la cabeza de un segundo medio sólido contenido en una columna de cromatografía;
- e) primer lavado de dicho segundo medio sólido con una solución A2;
- f) segundo lavado de dicho segundo medio sólido con una solución A2';
- 20 e) eluir los radionúclidos hijo con una solución A3,

caracterizado por que, en la columna de cromatografía, la primera etapa de lavado se realiza de la cabeza a la cola de la columna y la segunda etapa de lavado y la segunda etapa de elución se realizan desde la cola hasta la cabeza de la columna.

25

[0017] El proceso de la invención puede incluir una o más etapas preliminares para proporcionar el radionúclido padre deseado, por ejemplo, para obtener el radionúclido padre del radionúclido disponible como producto de partida ("el radionúclido fuente") cuando el radionúclido padre está aguas abajo del radionúclido de origen en la cadena de desintegración.

30 Esto puede lograrse generando el radionúclido padre deseado a partir de un radionúclido de origen en un generador, donde se retiene el radionúclido de origen y a partir del cual se puede eluir el radionúclido padre.

[0018] Por lo tanto, de acuerdo con la invención, una vez extraído del generador, el radionúclido hijo se somete a una cromatografía líquida en una columna, con una combinación única de etapas de segundo lavado retrógrado y de elución, mientras que las etapas de carga y primer lavado se realizan hacia delante. Esto permite eliminar muy eficazmente tanto las impurezas radiológicas como químicas, que se extraen del generador conjuntamente con el radionúclido hijo, y lograr una alta pureza química y bacteriológica a través de las etapas en la columna de cromatografía.

40 **[0019]** De acuerdo con el proceso, el radionúclido hijo se puede obtener con grados radiológicos, químicos y bacteriológicos mejorados.

[0020] En particular, el proceso de la invención es diferente al del documento WO2013/17949 en que se introduce una segunda etapa de lavado adicional y dicha segunda etapa de lavado y la etapa de elución se realizan de forma invertida, es decir, de cola a cabeza de la columna, en contraste con las etapas de lavado y elución descritas en el documento WO2013/17949.

[0021] Se descubrió inesperadamente que las combinaciones de estas características distintivas permitían menores cantidades de las soluciones de lavado y elución A2' y A3, acortando así la duración de la purificación e introduciendo menos contaminantes potenciales, aumentando de este modo la pureza del radionúclido hijo eventualmente obtenido. Otra ventaja es que la columna puede usarse repetidamente sin cambiar las resinas, ya que los productos secundarios se descartan de acuerdo con el proceso. Aún adicionalmente, el proceso conduce a productos concentrados en el radionúclido hijo.

55 **[0022]** También se ha planteado la hipótesis de que la mejor eficacia también podría asociarse en particular con la evitación de una posible obstrucción dentro de la columna.

[0023] Además, como la cromatografía líquida en una columna es una técnica que puede automatizarse y acoplarse a la producción del generador, que a su vez es una técnica que puede automatizarse, esto significa que el

proceso ofrece un procedimiento que puede implementarse en un modo automatizado.

[0024] Además, como la cromatografía líquida en una columna y la producción de radionúclido en un generador son técnicas basadas en la circulación de medios líquidos a través de medios sólidos, ambas pueden implementarse en un sistema cerrado.

[0025] Como se usa en el presente documento:

Los términos "radionúclido", "radioisótopo" se usan indistintamente y se refieren a un núclido que es radiactivo, sujeto a experimentar un deterioro radioactivo.

10

[0026] La "desintegración radiactiva", también conocida como desintegración nuclear o radiactividad, es el proceso por el cual un núcleo de un átomo inestable pierde energía emitiendo radiación ionizante, dando como resultado la formación de un nuevo núclido junto con la emisión de uno o más rayos.

15 **[0027]** Un "radionúclido padre" es una especie que experimenta desintegración radiactiva y conduce a la formación de un "radionúclido hijo".

[0028] Un "radionúclido hijo" es una especie que se forma después de la desintegración radiactiva de un radionúclido padre.

20 Un radionúclido padre y un radionúclido hijo pueden ser adyacentes ((es decir) la desintegración del padre conduce directamente a su hijo), o no (hay una o más especies entre el radionúclido padre y el hijo en la cadena de desintegración). En otras palabras, la expresión "radionúclido padre" incluye todas las especies ubicadas en rangos sucesivos aguas arriba del radionúclido hijo en la cadena de desintegración, mientras que un radionúclido padre puede dar lugar a uno o más radionúclidos hijos en rangos sucesivos aguas abajo de la cadena de desintegración.

25 "Radioterapia" se refiere a cualquier terapia que use radiación ionizante, generalmente como parte del tratamiento del cáncer para controlar o destruir células neoplásicas. Incluye terapia tanto curativa como adyuvante.

[0029] "Radioinmunoterapia" (RIT) se refiere a cualquier terapia en la que un anticuerpo está asociado con un radionúclido para administrar radiación citotóxica a una célula diana. En la terapia contra el cáncer, se usa un anticuerpo con especificidad para un antígeno asociado a un tumor para administrar una dosis letal de radiación a las células tumorales. La capacidad del anticuerpo de unirse específicamente a un antígeno asociado a un tumor aumenta la dosis administrada a las células tumorales mientras disminuye la dosis a los tejidos normales. Generalmente, la radioinmunoterapia implica la administración de un producto en el que el radionúclido se une al anticuerpo a través de un agente quelante.

35

[0030] "Pureza" se refiere a la pureza química, radiológica y/o bacteriológica.

[0031] Los términos "pureza radiológica" se refieren, para un radionúclido, a la pureza que presenta este radionúclido con respecto a los radioelementos de los que se origina por desintegración radiactiva, así como con respecto a los otros radionúclidos que no forman parte de su cadena de desintegración radiactiva, y no a la pureza que presenta con respecto a los radionúclidos que éste genera a través de su propia descomposición radiactiva.

40

[0032] Las impurezas radiológicas incluyen los radionúclidos que pueden estar presentes en el generador de radioisótopos, comenzando por este último, mientras que las impurezas químicas incluyen los productos de degradación orgánica resultantes de la radiólisis del medio sólido presente en el generador o en la columna de cromatografía, así como los contaminantes orgánicos y minerales que probablemente se introducirán en estos medios, por ejemplo, mediante las soluciones que se usan para preparar y extraer el radionúclido hijo o los metales adventicios presentes de forma natural en el medio ambiente, en el aire o en las bolsas de solución.

45

50 **[0033]** De acuerdo con una realización, los radionúclidos padre e hijo pertenecen a la cadena de desintegración radiactiva de torio 232 y/o uranio 232 o de fuentes artificiales. Pueden elegirse en particular de los isótopos de torio, radio, plomo y bismuto, más específicamente entre el torio 228, el radio 224 y el plomo 212 y sus mezclas.

55

[0034] De acuerdo con una realización, el radionúclido hijo es el plomo 212.

[0035] De acuerdo con una realización, el radionúclido padre se elige del radio 224.

[0036] En caso de que el radio 224 (el radionúclido padre) no se use como el producto de partida (el

"radionúclido de origen"), se puede usar torio 228 en su lugar como un radionúclido de origen.

El proceso comprende entonces una etapa preliminar que comprende generar radio 224 a partir de torio 228 en un generador. De acuerdo con una realización, dicho generador comprende como medio sólido DGA (comercializado por Triskem). Se puede eluir con una solución ácida, tal como una solución de HCl, para recuperar el radio 224 que, a su vez, puede usarse como el radionúclido padre en la etapa a).

[0037] De acuerdo con una realización, el proceso de la invención puede comprender adicionalmente cualquier etapa adicional para limpiar el sistema, tal como etapas para vaciar el sistema y/o eliminar cualquier obstrucción que pueda haberse formado en el medio sólido. En general, dichas etapas de limpieza se pueden realizarse de manera que se mantenga la esterilidad y la pureza del sistema. Se prefiere la purga con aire.

[0038] De acuerdo con una realización, el proceso de la invención comprende la etapa:

h) purgar con aire el segundo medio sólido.

Generalmente, esta etapa puede realizarse con aire filtrado estéril, tal como aire filtrado a través de un filtro de 0,2 μm .

[0039] La producción del radionúclido hijo a partir del radionúclido padre en el generador y su extracción de este generador se puede realizar, de una manera conocida *per se*.

[0040] De acuerdo con una realización, el primer medio sólido se puede elegir de cualquier medio sólido que pueda retener el radionúclido padre pero que no conserve el radionúclido hijo.

[0041] De acuerdo con una realización, el primer medio sólido puede ser una resina de intercambio catiónico que puede retener el radionúclido padre pero que no conserve el radionúclido hijo. Como ilustración, se puede citar la resina vendida por la empresa BIO-RAD bajo la referencia AGTM MP50 y que consiste en una matriz macroporosa de poliestireno/divinilbenceno sobre la cual se injertan grupos sulfónicos $-\text{SO}_3\text{H}$. Dicha resina generalmente es apropiada para producir plomo 212 a partir del radio 224.

[0042] De acuerdo con una realización, la solución que comprende el radionúclido padre es una solución de ácido acuosa. El ácido se puede elegir de ácido clorhídrico o nítrico. La concentración se ajusta para conseguir un intervalo de pH en el que el radionúclido padre puede retenerse en el primer medio sólido. Generalmente, esta solución puede contener de 1 a 3 moles/l, más específicamente 2 moles/l de ácido clorhídrico o nítrico.

[0043] Preferiblemente, la solución que comprende el radionúclido padre tiene una pureza radiológica mayor o igual al 99,5%.

[0044] Después de la carga, el primer medio sólido puede lavarse usando una solución adicional, tal como una solución de ácido acuosa. Esta solución puede comprender generalmente de 0,01 a 2 moles/l, más particularmente 0,01 moles/l de ácido clorhídrico o nítrico.

[0045] El radionúclido padre produce el radionúclido hijo por desintegración radiactiva en el generador.

[0046] El radionúclido hijo se eluye entonces a través de la resina utilizando una solución A0. De acuerdo con una realización, la solución A0 es una solución de ácido acuosa. El pH generalmente se ajusta de manera que el radionúclido padre se conserve en el medio sólido y el radionúclido hijo se libere del medio sólido.

[0047] De acuerdo con una realización, la solución A0 puede ser una solución acuosa que contiene de 1,5 a 2,5 moles/l y, en particular, 2 moles/l de ácido clorhídrico o nítrico.

[0048] Después de la elución, se obtiene una solución A1 que comprende el radionúclido hijo eluido en la cola de la columna.

[0049] De acuerdo con una realización, las soluciones A2 y A2' son similares:
De acuerdo con una realización, la generación del radionúclido hijo en el generador puede comprender las siguientes etapas:

- cargar la resina de intercambio catiónico con una solución acuosa de ácido que contiene el radionúclido padre,

- lavar la resina con una solución acuosa de ácido,
- dejar el radionúclido padre para producir el radionúclido hijo por desintegración radiactiva; y
- eluir la resina con una solución acuosa de ácido A0 para obtener una solución A1.

5 **[0050]** De acuerdo con una realización de la invención, la carga de la fase estacionaria con la solución acuosa A1 puede realizarse sin alterar el pH de esta solución cuando se extrae del generador de radionúclidos padre.

10 **[0051]** De acuerdo con una realización alternativa, también es posible alterar el pH de la solución A1, tal como antes de que se cargue en el segundo medio sólido presente en la columna de cromatografía, a fin de aumentar la retención del radionúclido hijo disminuyendo (mediante la adición de un ácido fuerte) o aumentando (por dilución con agua y/o adición de una base fuerte) el pH de la solución acuosa A1 de esta fase estacionaria. Por lo tanto, se obtiene una solución A1'.

15 **[0052]** De acuerdo con una realización, el segundo medio sólido es una fase estacionaria contenida en una columna. Generalmente, el segundo medio sólido retiene selectivamente el radionúclido hijo presente en las soluciones A1 o A1', incluso cuando se pone en contacto con la solución A2 o A2'. En otras palabras, retiene el radionúclido hijo presente en las soluciones acuosas A1 y A1', pero no retiene, o prácticamente no retiene, las impurezas radiológicas y químicas también presentes en las soluciones A1, A1', A2, A2' o en el medio.

20 **[0053]** De acuerdo con una realización adicional, el segundo medio sólido libera dicho radionúclido hijo cuando entra en contacto con la solución A3.

25 **[0054]** De acuerdo con una realización, la cromatografía se realiza ventajosamente usando el segundo medio sólido en una fase estacionaria que incluye una corona de éter como agente de extracción y, en particular, un dicitclohexano-1 8-corona-6 o un dibenzo-1 8-corona-6 cuyos grupos ciclohexilo o bencilo están sustituidos por uno o más grupos alquilo C1 a C12, con una cadena lineal o ramificada.

30 **[0055]** En particular, se puede usar una fase estacionaria que comprende 4,4'(5')-di-*terc*-butilciclohexano-18-corona-6 como agente extractor, tal fase estacionaria presenta la ventaja de retener selectivamente más del 99 % del radionúclido hijo presente en una solución acuosa que contiene de 1,5 a 2,5 moles/l de un ácido fuerte, que corresponde típicamente a los tipos de soluciones acuosas que se pueden usar para extraer un radionúclido hijo de un radionúclido padre, tal como el plomo 212 de un generador de radio 224.

35 **[0056]** Este tipo de fase estacionaria está disponible en botellas o también se envasa en columnas o cartuchos listos para su uso para cromatografía, de la empresa TRISKEM International con el nombre comercial "resina de Pb".

[0057] De acuerdo con la invención, la cromatografía es una cromatografía líquida.

40 **[0058]** La cromatografía líquida en una columna se puede elegir de varios tipos de cromatografía, tal como una cromatografía de extracción o una cromatografía de reparto, en otras palabras, una cromatografía que se basa en la distribución de los elementos que se van a separar entre una fase orgánica, o agente de extracción, y una fase acuosa, estando el agente de extracción unido a un soporte inerte y formando con éste la fase estacionaria, mientras que la fase acuosa representa la fase móvil.

45 **[0059]** También es posible purificar el radionúclido hijo extraído del generador mediante cromatografía líquida en una columna distinta a la cromatografía de extracción, por ejemplo, cromatografía de intercambio catiónico.

50 **[0060]** Cualquiera que sea el tipo de cromatografía líquida elegida y el tipo de fase estacionaria utilizada, la purificación del radionúclido hijo en la cromatografía líquida en una columna generalmente comprende:

- cargar la fase estacionaria con la solución acuosa A1 o A1', para permitir que el radionúclido hijo presente en esta solución sea retenido por la fase estacionaria;
- lavar la fase estacionaria con una solución acuosa A2,
- 55 - lavado retrógrado con una solución A2',

realizándose dicho lavado para eliminar de la fase estacionaria las impurezas radiológicas y químicas que contiene pero sin liberar el radionúclido;

- elución retrógrada del radionúclido hijo de la fase estacionaria con una solución acuosa A3, para recuperar el radionúclido hijo en forma de una solución acuosa,

en donde

5 las etapas de lavado retrógrado y elución retrógrada se realizan desde la cola a la cabeza de la columna, mientras que la carga y la primera etapa de lavado se realizan desde la cabeza de la columna.

[0061] Generalmente, las condiciones bajo las cuales se realizan estas tres etapas y, particularmente, los valores de pH de las fases acuosas A1, A1', A2 y A3, se eligen adecuadamente en función de la fase estacionaria
10 utilizada y/o la naturaleza del radionúclido hijo.

[0062] Por lo tanto, por ejemplo, en el caso donde la cromatografía líquida en una columna se realiza usando la "resina de Pb" mencionada anteriormente como fase estacionaria:

15 - la solución acuosa A1 o A1' tiene ventajosamente una acidez correspondiente a la de una solución acuosa de un ácido fuerte que tiene una concentración molar que varía de 1,5 a 2,5 y, preferiblemente, igual a 2, y corresponde, por ejemplo, a una solución acuosa que contiene 1,5 a 2,5 moles/l y, más particularmente, 2 moles/l de ácido clorhídrico o nítrico, preferiblemente ácido clorhídrico;

20 - la solución acuosa A2 y A2', idéntica o diferente tiene ventajosamente una acidez correspondiente a la de una solución acuosa de un ácido fuerte de concentración molar que varía de 0,1 a 0,5 y, preferiblemente, igual a 0,5, y corresponde, por ejemplo, a una solución acuosa que contiene de 0,1 a 0,5 moles/l y, más particularmente, 0,5 moles/l de ácido clorhídrico o nítrico;

25 - la solución acuosa A3 tiene ventajosamente un pH que varía de 5 a 9 y corresponde, por ejemplo, a una solución acuosa de acetato de amonio que preferiblemente contiene de 0,15 a 1 mol/l y, más particularmente, 0,4 mol/l de acetato de amonio.

[0063] Generalmente, la elución retrógrada comprende dos fases: una primera y una segunda fracciones de elución. La primera fracción de elución tiene como objetivo aumentar el pH y no contiene o contiene solo unos pocos radionúclidos hijo. La segunda fracción de elución en realidad eluye el radionúclido hijo y está enriquecida en el
30 radionúclido hijo. Por lo tanto, la primera fracción se puede descartar y la segunda fracción se puede recoger.

[0064] De acuerdo con una realización preferida, el proceso de la invención puede realizarse para producir el plomo 212 a partir del radio 224 que comprende las siguientes etapas:

- 35 a) cargar el radio 224 en una resina de intercambio catiónico contenida en un generador;
b) eluir con una solución 2 N de ácido clorhídrico para recuperar una solución A1 que comprende el plomo 212;
c) cargar dicha solución A1 en la fase estacionaria en la cabeza de una columna de cromatografía líquida;
d) lavar la columna de la cabeza a la cola con una solución A2 de ácido clorhídrico 0,1 N;
e) lavado de la cola a la cabeza de la columna con la misma solución A2;
40 f) elución desde la cola a la cabeza de la columna con una solución A3 de acetato de amonio 0,4 N para recuperar el plomo 212;
g) purgado con aire.

[0065] De acuerdo con un objeto adicional, la presente invención también se refiere al plomo 212 que se
45 puede obtener mediante el procedimiento de la invención. El plomo 212 obtenido de este modo tiene generalmente una pureza radiológica de más del 99,95%. Como ilustración, se puede obtener plomo 212 con una pureza de más del 99,99%.

[0066] De acuerdo con una realización, el procedimiento también puede comprender una purificación
50 bacteriológica del radionúclido hijo, que se realiza preferiblemente después de la cromatografía líquida en la columna, por ejemplo, haciendo circular la solución acuosa que se ha usado para eluir el radionúclido hijo a través de un filtro de poro, por ejemplo, un filtro de poros de 0,2 µm.

[0067] De acuerdo con una realización, el plomo 212 puede obtenerse con una pureza química dentro de las
55 siguientes especificaciones:

Ag, As, Bi, Cd, Cu, Hg, Mo, Pb, Sb, Sn < 2 ppm (es decir) < 2 mg/l
Pb < 0,2 ppm (es decir) < 200 µg/l
Fe < 0,3 ppm (es decir) < 300 µg/l

Th < 10 ppb (es decir) < 10 µg/l.

- [0068]** Preferiblemente, todo el proceso se implementa dentro de un circuito o sistema cerrado, es decir, en la práctica en un aparato que permite todas las soluciones acuosas usadas o producidas, a partir de la solución acuosa utilizada para extraer el radionúclido hijo del generador al solución acuosa que contiene el radionúclido hijo eluido de la columna de cromatografía, para circular en un circuito totalmente aislado del entorno circundante y, en particular, del aire ambiente y los contaminantes potenciales contenidos en el mismo, lo que contribuye a obtener el radionúclido hijo de muy alta pureza química.
- 10 **[0069]** Además, el proceso puede estar automatizado, sin personal interviniente y sin que puedan tener lugar errores humanos consecuentes.

APARATO

- 15 **[0070]** La invención también se refiere a un aparato para la producción automatizada de un radionúclido hijo a partir de un radionúclido padre utilizando un generador que comprende un medio sólido sobre el cual se fija el núclido padre y mediante lo cual el núclido hijo se forma por desintegración radiactiva del núclido padre, comprendiendo el aparato un circuito de fluido configurable que comprende:
- 20 - una columna de cromatografía que tiene un puerto de cabeza y un puerto de cola,
 - al menos un puerto de conexión para conectar el generador al circuito de fluido,
 - al menos un puerto de entrada para conectar las fuentes de fluido al circuito de fluido,
 - al menos una válvula controlada por una unidad de control electrónica para conectar selectivamente la columna de cromatografía, el puerto de conexión y el puerto o los puertos de entrada en diversas configuraciones,
- 25 en el que el circuito de fluido comprende una primera configuración de elución para hacer circular una solución A1 que sale del generador y contiene el radionúclido hijo, a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cabeza al puerto de cola para cargar la columna de cromatografía con el radionúclido hijo, y al menos una configuración para hacer circular un fluido a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cola al puerto
- 30 de cabeza.
- [0071]** De acuerdo con una realización, el circuito de fluido en la primera configuración de elución está configurado para hacer circular una solución A0 desde un puerto de entrada y a través del generador y para hacer circular la solución A1 que sale del generador a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cabeza al
- 35 puerto de cola.
- [0072]** De acuerdo con una realización, el circuito de fluido comprende una primera configuración de lavado para hacer circular una solución de lavado A2 desde un puerto de entrada a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cabeza al puerto de cola.
- 40 **[0073]** De acuerdo con una realización, el circuito de fluido comprende una segunda configuración de lavado para hacer circular una solución de lavado A2 desde un puerto de entrada a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cola al puerto de cabeza.
- 45 **[0074]** De acuerdo con una realización, el circuito de fluido comprende una segunda configuración de elución para hacer circular una solución de elución A3 desde un puerto de entrada a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cola al puerto de cabeza.
- [0075]** De acuerdo con una realización, el circuito de fluido comprende una configuración de purga para hacer
- 50 circular aire a través del circuito de fluido para purgar el circuito de fluido con aire.
- [0076]** De acuerdo con una realización, la unidad de control electrónica está configurada para controlar la válvula o válvulas para configurar el circuito de fluido en la primera configuración de elución, la primera configuración de lavado, la segunda configuración de lavado y la segunda configuración de elución.
- 55 **[0077]** De acuerdo con una realización, la unidad de control electrónica está configurada para controlar la válvula o válvulas para configurar el circuito de fluido en la configuración de purga.
- [0078]** De acuerdo con una realización, el circuito de fluido comprende un puerto de salida para recoger una

solución recuperada de la cabeza de la columna de cromatografía y/o un puerto de salida de desechos para recoger los subproductos de desecho recuperados del puerto de cola y/o el puerto de cabeza de la columna de cromatografía.

- 5 **[0079]** De acuerdo con una realización, el circuito de fluido comprende una válvula de distribución dispuesta y configurada para dirigir el fluido selectivamente a un puerto de cabeza de la columna de cromatografía para una circulación del fluido a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cabeza al puerto de cola o al puerto de cola de la columna de cromatografía para una circulación del fluido a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cola al puerto de cabeza.
- 10 **[0080]** De acuerdo con una realización, el circuito de fluido comprende una válvula de cabeza en el puerto de cabeza de la columna de cromatografía y una válvula de cola en el puerto de cola de la columna de cromatografía, estando dispuesta y configurada la válvula de distribución para dirigir el fluido selectivamente a la válvula de cabeza o a la válvula de cola.
- 15 **[0081]** De acuerdo con una realización, el circuito de fluido comprende dos puertos de conexión, incluyendo un puerto de conexión de entrada para conexión a una entrada del generador y un puerto de conexión de salida para la conexión a una salida del generador.
- 20 **[0082]** De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un aparato automatizado que comprende un circuito de fluido que comprende una columna de cromatografía y al menos una válvula controlada por una unidad de control electrónica, teniendo el circuito de fluido diversas configuraciones dependiendo del accionamiento de la válvula, en donde el circuito de fluido comprende al menos una configuración para hacer circular un fluido a través de la columna de cromatografía en una primera dirección, de cabeza a cola, y al menos una configuración para
- 25 hacer circular un fluido a través de la columna de cromatografía en una segunda dirección opuesta a la primera dirección, de la cola a la cabeza.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 30 **[0083]**
La Figura 1 representa la cadena de desintegración radiactiva del torio 232.
Las Figuras 2 - 6 son representaciones esquemáticas de una realización de un aparato para implementar el procedimiento de acuerdo con la invención, en diferentes configuraciones.
Las Figuras 7 - 11 son representaciones esquemáticas de otra realización de un aparato para implementar el
- 35 procedimiento de acuerdo con la invención, en diferentes configuraciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ESPECÍFICAS

- [0084]** El aparato 20 de las Figuras 2 - 6 está configurado para la producción automatizada de un radionúclido hijo a partir de un radionúclido padre usando un generador 22 que comprende el primer medio sólido sobre el que se fija el radionúclido padre y mediante el cual el radionúclido hijo se forma por radioactivo desintegración del radionúclido padre.
- 45 **[0085]** De manera conocida, el generador 22 comprende un recipiente que contiene un primer medio sólido previamente cargado con el radionúclido padre, permitiendo el recipiente la circulación de una solución a través del recipiente en contacto con el medio sólido. El generador 22 tiene puertos para la conexión de fluido del recipiente a un circuito de fluido.
- [0086]** En una realización, el primer medio sólido se carga con radio 224 para la producción de plomo 212 por
- 50 desintegración radiactiva de este radio. El radio tiene preferiblemente una pureza radiológica mayor o igual al 99,5%.
- [0087]** El aparato 20 comprende un circuito de fluido 24 que comprende una columna de cromatografía 26, puertos de conexión de generador 28A, 28B para conectar el generador 22 al circuito de fluido 24, puertos de entrada de solución 30A, 30B, 30C, 30D para conectar fuentes de solución S0, S2, S3, S4 al circuito de fluido 24, y
- 55 válvulas accionadas automáticamente 32, 34, 36, 38, 40, 42 controladas por una unidad de control electrónica 44.
- [0088]** Las líneas de fluido se ilustran en líneas continuas y las líneas de control que conectan la unidad de control 44 a los componentes del circuito de fluido 24 se ilustran como líneas discontinuas.

[0089] El circuito de fluido 24 comprende dos puertos de conexión 28A, 28B, incluyendo un puerto de conexión de entrada 28A para la conexión a una entrada del generador 22 y un puerto de conexión de salida 28B para la conexión a una salida del generador 22.

5 **[0090]** El aparato 20 también comprende un puerto de salida de producto 46 para recibir una solución que contiene el radionúclido hijo y un puerto de salida de desechos 48 para recibir subproductos de desecho.

[0091] El aparato comprende líneas de fluido que conectan fluidamente la columna de cromatografía 26, los puertos de conexión 28A, 28B, los puertos de entrada 30A, 30B, 30C, 30D, las válvulas 32, 34, 36, 38, 40, 42 y los
10 puertos de salida 46, 48.

[0092] La columna de cromatografía 26 se proporciona para purificar, mediante cromatografía de líquidos, el radionúclido hijo extraído del generador 22, a partir de las impurezas radiológicas y químicas que se extraen de este generador conjuntamente con el radionúclido hijo.
15

[0093] Esta columna de cromatografía 26 puede ser una columna que se ha preparado previamente, se ha acondicionado y se ha calibrado, o una columna lista para usar disponible comercialmente.

[0094] En todos los casos, la columna de cromatografía 26 contiene el segundo medio sólido, tal como una fase estacionaria de cromatografía de extracción, que es capaz de retener el radionúclido hijo en ciertas condiciones y también es capaz de liberar el radionúclido hijo por elución en otras condiciones.
20

[0095] La columna de cromatografía 26 comprende un puerto de cabeza 26A y un puerto de cola 26B para conectar la columna de cromatografía 26 al circuito de fluido 24 del aparato 20.
25

[0096] En una realización preferida adecuada para el uso del aparato 20 en un departamento de medicina nuclear, las fuentes S0, S2, S3, S4 son jeringas o bolsas llenas con una cantidad predeterminada de fluidos apropiados que se van a utilizar durante el funcionamiento del aparato 20. Preferiblemente, cada fuente es adecuada para su uso en medicina nuclear: no tiene grasa de caucho o silicona.
30

[0097] Preferiblemente, todo el material en contacto con los fluidos es compatible con los ácidos usados.

[0098] En la realización ilustrada en la Figura 2, una primera fuente S0 contiene la solución A0, una segunda fuente S2 contiene la solución A2 también utilizada como la solución A2', una tercera fuente S3 contiene la solución A3 y una cuarta fuente S4 contiene un filtro aire.
35

[0099] El circuito de fluido 24 comprende al menos una bomba controlada electrónicamente dispuesta para hacer circular los fluidos desde los puertos de entrada 30A, 30B, 30C, 30D y a través del circuito de fluido 24 en las diversas configuraciones. Cada bomba es controlada por la unidad de control 44.
40

[0100] El circuito de fluido 24 del aparato 20 de la Figura 2 comprende una primera bomba 50 y una segunda bomba 52.

[0101] El circuito de fluido 24 es configurable para conectar selectivamente la columna de cromatografía 26, los puertos de conexión 28A, 28B, los puertos de entrada 30A, 30B, 30C, 30D, los puertos de salida 46, 48 y las bombas 50, 52 de acuerdo con diversas configuraciones.
45

[0102] Más específicamente, las válvulas 32, 34, 36, 38, 40, 42 están dispuestas y controladas para conectar selectivamente la columna de cromatografía 26, los puertos de conexión 28A, 28B y los puertos de entrada 30A, 30B, 30C, 30D, los puertos de salida 46, 48 y las bombas 50, 52 de acuerdo con diferentes configuraciones.
50

[0103] El circuito de fluido 24 comprende una válvula de selección de fuente 32 conectada de forma fluida a los puertos de entrada 30A, 30B, 30D y a una entrada de la primera bomba 50. Los puertos de entrada 30A, 30B, 30D están conectados respectivamente a la primera fuente S0, la segunda fuente S2 y la cuarta fuente S4. La válvula de selección 32 está configurada para dirigir el fluido desde selectivamente una de la primera fuente S0, la segunda fuente S2 y la cuarta fuente S4 a la entrada de la primera bomba 50.
55

[0104] La entrada de la segunda bomba 52 está conectada a la tercera fuente S3.

[0105] El circuito de fluido 24 comprende una válvula de derivación 34 conectada de forma fluida a la salida de la primera bomba 50, a la segunda bomba 52, al puerto de conexión de entrada 28A y a una válvula de distribución 36 del circuito de fluido 24. La válvula de derivación 34 está configurada para dirigir selectivamente el fluido desde la primera bomba 50 al puerto de conexión de entrada 28A, desde la primera bomba a la válvula de distribución 36, o desde la segunda bomba 52 a la válvula de distribución 36.

[0106] La válvula de distribución 36 está conectada de manera fluida a la válvula de derivación 34, al puerto de conexión de salida 28B, a una válvula de cabeza 38 y a una válvula de cola 40 del circuito de fluido 24. La válvula de distribución 36 está configurada para dirigir selectivamente el fluido que forma la válvula de derivación 34 a la válvula de cabeza 38 o desde la válvula de derivación 34 a la válvula de cola 40 o desde el puerto de conexión de salida 28B a la válvula de cabeza 38.

[0107] La válvula de cabeza 38 está conectada de forma fluida a la válvula de distribución 36, a un puerto de cabeza 26A de la columna de cromatografía 26 y a una válvula de salida 42. La válvula de cabeza 38 está configurada para recibir selectivamente fluido desde la válvula de distribución 36 y proporcionar el fluido al puerto de cabeza 26A o recibir fluido del puerto de cabeza 26A y proporcionar el fluido a la válvula de salida 42, o recibir el fluido desde la válvula de distribución 36 y proporcionar el fluido a la válvula de salida 42.

[0108] La válvula de cola 40 está conectada a la válvula de distribución 36, a un puerto de cola 26B de la columna de cromatografía 26 y a la válvula de salida 42. La válvula de cola 40 está configurada para recibir selectivamente fluido de la válvula de distribución 36 y proporcionar el fluido al puerto de cola 26B o recibir fluido desde el puerto de cola 26B y proporcionar el fluido a la válvula de salida 42.

[0109] La válvula de salida 42 está conectada a la válvula de cabeza 38, a la válvula de cola 40, al puerto de salida de producto 46 y al puerto de salida de desechos 48. La válvula de salida 42 está configurada para recibir fluido selectivamente desde la válvula de cabeza 38 o la válvula de cola 40 y proporcionar el fluido selectivamente al puerto de salida de producto 46 o al puerto de salida de desechos 48.

[0110] Un matraz de producto 49 se conecta al puerto de salida de producto 46. Preferiblemente, se coloca un filtro 49A en la entrada al matraz de producto 49 para completar la purificación química del radionúclido hijo mediante una purificación bacteriológica. El filtro 49A tiene, por ejemplo, un tamaño de poro o un diámetro de poro de 0,2 µm.

[0111] Un receptáculo de desechos 51 está conectado al puerto de salida de desechos 48 para recoger soluciones de subproductos residuales del circuito de fluido 24, generadas durante el funcionamiento del aparato 20.

[0112] Las diferentes configuraciones del circuito de fluido 24 se ilustran en las Figuras 2 - 6, en las que las líneas de fluido en negrita son las líneas de fluido en las que circula el fluido y las líneas de fluido finas son las líneas de fluido en las que no circula fluido.

[0113] En una primera configuración de elución (Figura 2), el circuito de fluido 24 está configurado para hacer circular la solución A0 desde el puerto de entrada 30A y a través del generador 22 para recuperar la solución A1 que contiene el radionúclido hijo y para hacer circular la solución A1 desde el generador 22 a través de la columna de cromatografía 26 hacia adelante desde la cabeza a la cola.

[0114] En la primera configuración de elución, las válvulas 32, 34, 36, 38, 40, 42 se controlan de manera que la solución A0 fluye desde la primera fuente S0 sucesivamente a través de la válvula 32, a través de la primera bomba 50, a través de la válvula de derivación 34 y a través del generador 22, y la solución A1 que sale del generador 22 fluye a través de la válvula de distribución 36, a través de la válvula de cabeza 38, a través de la columna de cromatografía 26 desde el puerto de cabeza 26A al puerto de cola 26B, a través de la válvula de cola 40, a través de la válvula de salida 42 y al puerto de salida de desechos 48.

[0115] En una configuración de lavado frontal (Figura 3), el circuito de fluido 24 está configurado para hacer circular la solución A2 desde la segunda fuente S2 a través de la columna de cromatografía 26 desde el puerto de cabeza 26A hasta el puerto de cola 26B.

[0116] En la configuración de lavado frontal, las válvulas 32, 34, 36, 38, 40, 42 se controlan de manera que la solución A2 fluya desde la segunda fuente S2 sucesivamente a través de la válvula 32, a través de la primera bomba 50, a través de la válvula de derivación 34, a través de la válvula de distribución 36, a través de la válvula de cabeza

38, a través de la columna de cromatografía 26 desde el puerto de cabeza 26A al puerto de cola 26B, a través de la válvula de cola 40, a través de la válvula de salida 42 y al puerto de salida de desechos 48. En la configuración de lavado frontal, el generador 22 se deriva.

5 **[0117]** En una configuración de lavado retrógrado (Figura 4), el circuito de fluido 24 está configurado para hacer circular la solución A2' a través de la columna de cromatografía 26 desde el puerto de cola 26B hasta el puerto de cabeza 26A. La solución A2' es aquí la misma que la solución A2 y se hace circular desde la segunda fuente S2.

10 **[0118]** En la configuración de lavado retrógrado, las válvulas 32, 34, 36, 38, 40, 42 se controlan de manera que la solución A2' fluya desde la segunda fuente S2 sucesivamente a través de la válvula 32, a través de la primera bomba 50, a través de la válvula de derivación 34, a través de la válvula de distribución 36, a través de la válvula de cola 40, a través de la columna de cromatografía 26 desde el puerto de cola 26B al puerto de cabeza 26A, a través de la válvula de cabeza 38, a través de la válvula de salida 42 y al puerto de salida de desechos 48. En la configuración de lavado retrógrado, el generador 22 se deriva.

15 **[0119]** En una segunda configuración de elución (Figura 5), el circuito de fluido 24 está configurado para hacer circular la solución A3 desde la tercera fuente S3 a través de la columna de cromatografía 26 desde el puerto de cola 26B hasta el puerto de cabeza 26A.

20 **[0120]** En la segunda configuración de elución, las válvulas 32, 34, 36, 38, 40, 42 se controlan de manera que la solución A3 fluya desde la tercera fuente S3 sucesivamente a través de la segunda bomba 52, a través de la válvula de derivación 34, a través de la válvula de distribución 36, a través de la válvula de cola 40, a través de la columna de cromatografía 26 desde el puerto de cola 26B al puerto de cabeza 26A, a través de la válvula de cabeza 38, a través de la válvula de salida 42. En la segunda configuración de elución, el generador 22 se deriva.

25 **[0121]** En la segunda configuración de elución, la válvula de salida 42 se controla para hacer fluir el fluido selectivamente al puerto de salida de producto 46 o al puerto de salida de desechos 48. Preferiblemente, en una primera fase (no mostrada), la válvula de salida 42 está controlada para hacer fluir el fluido al puerto de salida de desechos 48 y luego, en una segunda fase posterior, la válvula de salida 42 se controla para hacer fluir el fluido al puerto de salida de producto 46 (Figura 5). La primera fase permite descartar la primera fracción de elución que tiene como objetivo aumentar el pH y no contiene o contiene solo pocos radionúclidos hijos, mientras que la segunda fase permite recoger la segunda fracción de elución que en realidad eluye el radionúclido hijo y se enriquece en el radionúclido hijo. En una alternativa, la primera fase se omite y la válvula de salida 42 se controla para hacer fluir el fluido al puerto de salida de producto 46 permanentemente durante la segunda configuración de elución.

35 **[0122]** En una configuración de purga (Figura 6), el circuito de fluido 24 está configurado para hacer circular aire desde la cuarta fuente S4 a la salida 46 de producto y/o a la salida de producto de desecho 48 para purgar el circuito de fluido 24 con aire.

40 **[0123]** En la configuración de purga, las válvulas 32, 34, 36, 38, 40, 42 se controlan de manera que el aire fluya desde la cuarta fuente S4 al puerto de salida de producto 46 con paso sucesivo a través de la válvula 32, la bomba 50, la válvula de derivación 34, la válvula de distribución 36, la válvula de cabeza 38 y la válvula de salida 42.

45 **[0124]** La válvula de salida 42 se controla para dirigir aire secuencialmente a una de la salida de producto 46 y la salida de producto de desecho 48 y luego a la otra, para purgar las líneas de fluido correspondientes. En la configuración de purga, el generador 22 y la columna de cromatografía 26 están derivados.

50 **[0125]** Como se ilustra en las Figuras 2 - 6, el aparato 20 comprende un recinto sellado 54 que define una cámara 56 que contiene el circuito de fluido 24. Los puertos de entrada 30A, 30B, 30C, 30D, los puertos de conexión 28A, 28B y los puertos de salida 46, 48 permiten conectar respectivamente las fuentes S1, S2, S3, S4, el generador 22 y los receptáculos de producto y desechos 49, 51 al circuito de fluido 24 desde el exterior del recinto 54.

55 **[0126]** Las Figuras 7-11, en las que partes iguales o similares usan las mismas referencias, ilustran otro aparato 20 configurado para la producción automatizada de un radionúclido hijo de un radionúclido padre usando un generador 22 que comprende un medio sólido sobre el cual se fija el núcleo padre y por lo que el núcleo hijo se forma por desintegración radiactiva del núcleo padre.

[0127] El aparato 20 de las Figuras 7-11 usa menos válvulas que el aparato de las Figuras 2 - 6.

- 5 **[0128]** El circuito de fluido 24 del aparato 20 de las Figuras 7 - 11 comprende una válvula de entrada 32 conectada de forma fluida a los puertos de entrada 30A, 30B, 30C, 30D y una salida conectada a la entrada de una bomba 60. La válvula de entrada 32 está configurada para dirigir el fluido selectivamente desde uno de los puertos de entrada 30A, 30B, 30C, 30D selectivamente a la entrada de la bomba 60.
- 10 **[0129]** El circuito de fluido 24 comprende una válvula de distribución 62 conectada de forma fluida a la salida de la bomba 60 y al puerto de conexión de entrada 28A, la válvula de cabeza 38 y la válvula de cola 40. La válvula de distribución 62 está configurada para conectar la salida de la bomba 60 selectivamente a uno de los puertos de conexión de entrada 28A, la válvula de cabeza 38 y la válvula de cola 40.
- 15 **[0130]** El puerto de conexión de salida 28B está conectado de manera fluida a la línea de fluido que conecta la válvula de distribución 62 a la válvula de cabeza 38. El fluido que sale del generador 22 se inyecta en la línea de fluido que conecta la válvula de distribución 62 a la válvula de cabeza 38.
- 20 **[0131]** La válvula de cabeza 38 está conectada de manera fluida a la válvula de distribución 62, a un puerto de cabeza 26A, al puerto de salida de producto 46 y al puerto de salida de desechos 48. La válvula de cabeza 38 está configurada para dirigir selectivamente fluido desde la válvula de distribución 62 al puerto de cabeza 26A o dirigir el fluido desde el puerto de cabeza 26A al puerto de salida 46 o que dirige el fluido desde el puerto de cabeza 26A al puerto de salida 48.
- 25 **[0132]** La válvula de cola 40 está conectada a la válvula de distribución 62, a un puerto de cola 26B, al puerto de salida 46 y al puerto de salida 48. La válvula de cola 40 está configurada para dirigir selectivamente el fluido desde la válvula de distribución 62 al puerto de cola 26B, dirigir el fluido desde el puerto de cola 26B al puerto de salida 46 o dirigir el fluido desde el puerto de cola 26B al puerto de salida 48.
- 30 **[0133]** El aparato 20 de las Figuras 7 - 11 permite configuraciones funcionalmente similares a las del aparato de las Figuras 2 - 6, concretamente, una primera configuración de elución, una configuración de lavado frontal, una configuración de lavado retrógrado, una segunda configuración de elución y una configuración de purga.
- 35 **[0134]** En la primera configuración de elución (Figura 7), las válvulas 32, 62, 38, 40 se controlan de manera que la solución A0 fluye sucesivamente desde la primera fuente S0 a través de la válvula de selección 32, a través de la bomba 60, a través de la válvula de distribución 62 y a través del generador 22, circulando la solución A1 que sale del generador 22 a través de la válvula de cabeza 38, a través de la columna de cromatografía 26 desde el puerto de cabeza 26A al puerto de cola 26B, a través de la válvula de cola 40 y al puerto de salida de desechos 48.
- 40 **[0135]** En la primera configuración de lavado (Figura 8), las válvulas 32, 62, 40, 38 se controlan de manera que la solución A2 fluye desde la segunda fuente S2 sucesivamente a través de la válvula de selección 32, a través de la bomba 60, a través de la válvula de distribución 62, a través de la válvula de cabeza 38, a través de la columna de cromatografía 26 desde el puerto de cabeza 26A al puerto de cola 26B, a través de la válvula de cola 40 y al puerto de salida de desechos 48.
- 45 **[0136]** En la segunda configuración de lavado (Figura 9), las válvulas 32, 62, 40, 38 están controladas de manera que la solución A2' (que aquí es la misma que la solución A2) fluye de la segunda fuente S2 sucesivamente a través de la válvula de selección 32, a través de la bomba 60, a través de la válvula de distribución 62, a través de la válvula de cola 40, a través de la columna de cromatografía 26 desde el puerto de cola 26B al puerto de cabeza 26A, a través de la válvula de cabeza 38 y al puerto de salida de desechos 48 (véanse las fechas y las referencias A2').
- 50 **[0137]** En la segunda configuración de elución (Figura 10), las válvulas 32, 62, 40, 38 se controlan de manera que la solución A3 fluye sucesivamente de la tercera fuente S3 a través de la válvula de selección 32, a través de la bomba 60, a través de la válvula de distribución 62, a través de la válvula de cola 40, a través de la columna de cromatografía 26 desde el puerto de cola 26B al puerto de cabeza 26A y a través de la válvula de cabeza 38 (véanse las flechas y las referencias A3).
- 55 **[0138]** En la segunda configuración de elución, la válvula de cabeza 38 se controla para hacer fluir el fluido selectivamente al puerto de salida de producto 46 o al puerto de salida de desechos 48. Preferiblemente, en una primera fase (no mostrada), la válvula de cabeza 38 está controlada hacer fluir el fluido al puerto de salida de desechos 48 y luego, en una segunda fase posterior, la válvula de cabeza 38 se controla para hacer fluir el fluido al puerto de salida de producto 46 (Figura 10). En una alternativa, la primera fase se omite y la válvula de cabeza 38 se

controla para hacer fluir el fluido al puerto de salida de producto 46 permanentemente durante la segunda configuración de elución.

- 5 **[0139]** En la configuración de purga (Figura 11), las válvulas 32, 62, 40, 38 se controlan de manera que el aire fluya desde la cuarta fuente S4 sucesivamente a través de la válvula de selección 32, a través de la bomba 60, a través de la válvula de distribución 62 y a través de la válvula de cola 40. La válvula de cola 40 se controla para dirigir aire secuencialmente a uno de los puertos de salida de producto 46 y al puerto de salida de desechos 48 y luego al otro para purgar el circuito de fluido 24 con aire.
- 10 **[0140]** El aparato de las Figuras 7 - 11 permite reducir el número de válvulas y, por lo tanto, hace que el aparato sea más fácil y más económico de fabricar.
- [0141]** Ventajosamente, los puertos están dotados de un código de color para evitar que un operador cometa un error al conectar las fuentes S0, S2, S3, S4, el generador 22 y los receptáculos 49, 51 al circuito de fluido 24.
- 15 **[0142]** En una realización, las bombas 50, 52 y 60 son bombas de jeringa controlables para recuperar de una fuente una cantidad predeterminada de fluido y para inyectar dicha cantidad determinada en el circuito de fluido 24.
- [0143]** En las realizaciones de las Figuras 2 - 6 y 7 - 11, el recinto 54 impide el acceso al circuito de fluido 24. El recinto comprende un dispositivo de acceso bloqueable tal como una puerta para permitir el acceso a la cámara 56. Esto hace posible evitar que personas no calificadas accedan al circuito de fluido 24 del aparato 20, particularmente los componentes que tienen alguna actividad radiológica, o los componentes cuyo funcionamiento puede dañarse.
- 20 **[0144]** En las realizaciones de las Figuras 2 - 6 y 7 - 11, el generador 22 está ubicado fuera del recinto 54 y se puede conectar de forma extraíble al circuito de fluido 24 a través de los puertos de conexión 28A, 28B. Esto permite reemplazar al generador 22 por otro generador similar. De hecho, debido a la vida útil del radionúclido padre, el generador solo puede usarse durante un periodo de tiempo limitado. Por ejemplo, el radio 224 tiene una vida media de 3,66 días.
- 25 **[0145]** De manera similar, la columna de cromatografía 26 puede desconectarse del circuito de fluido 24 para su sustitución por otra columna similar.
- [0146]** Las dimensiones generales de los diversos componentes del aparato 20 son relativamente pequeñas, lo que hace posible disponerlas en un recinto 54 que también sea de pequeño tamaño. Por lo tanto, el aparato 20 puede ser un aparato portátil que puede usarse cerca del área de uso del radionúclido hijo, por ejemplo, el plomo 212.
- 30 **[0147]** El aparato 20 tiene varios puertos de entrada 30A, 30B, 30C, 30D a los que las diferentes fuentes S0, S2, S3, S4 de fluidos se conectan al aparato 20. Preferiblemente, cada fuente S0, S2, S3, S4 está asociada a un puerto de entrada respectivo 30A, 30B, 30C, 30D. Para evitar cualquier inversión entre las fuentes S0, S2, S3, S4, el aparato 20 comprende las denominadas características de seguridad que permiten a un operador conectar correctamente cada fuente S0, S2, S3, S4 al correspondiente puerto de entrada 30A, 30B, 30C, 30D.
- 35 **[0148]** De acuerdo con una realización, las características a prueba de fallos son características visuales, por ejemplo, un código de color. Cada fuente S0, S2, S3, S4 tiene un código de color y el correspondiente puerto de entrada 30A, 30B, 30C, 30D tiene el mismo código de color.
- [0149]** Como alternativa u opcionalmente, cada fuente S0, S2, S3, S4 y el puerto de entrada correspondiente 30A, 30B, 30C, 30D tienen formas complementarias a prueba de fallos de manera que cada fuente S0, S2, S3, S4 puede conectarse solo al puerto de entrada correspondiente 30A, 30B, 30C, 30D. De esta forma, resulta imposible conectar una fuente a un puerto de entrada con el que no está asociado, evitando así cualquier error humano.
- 40 **[0150]** Cada aparato de las Figuras 2 - 6 y 7 - 11 hace posible implementar el procedimiento de la invención de una manera automatizada. Las válvulas 32, 34, 36, 38, 40, 42; 32, 62, 38, 40 y las bombas 50, 52, 60 son controladas automáticamente por la unidad de control 44 para implementar el procedimiento de la invención.
- 45 **[0151]** En funcionamiento, el radionúclido hijo se produce en el generador 22 por desintegración radiactiva del radionúclido padre y el radionúclido hijo se retiene en el primer medio sólido.

[0152] La unidad de control 44 está configurada para operar sucesivamente la primera configuración de elución, la configuración de lavado frontal, el procedimiento de lavado retrógrado y el segundo procedimiento de elución, y, opcionalmente, el procedimiento de purga.

5

Extracción del radionúclido hijo (Figura 2 o 7)

[0153] El aparato 20 está configurado en la primera configuración de elución. La solución A0 se hace circular a través del generador 22 y la solución A1 que contiene la solución hija sale del generador 22.

10

Carga en la columna de cromatografía (Figura 2 o 7)

[0154] El aparato 20 todavía está en la primera configuración de elución, la solución A1 que sale del generador 22 se hace circular a través de la columna de cromatografía 26 desde la cabeza hasta la cola. El radionúclido hijo se retiene mediante el segundo medio sólido contenido en la columna de cromatografía 26.

15

Lavado frontal de la columna de cromatografía (Figura 3 u 8)

[0155] El aparato 20 está configurado en la primera configuración de lavado. La solución A2 se hace circular a través de la columna de cromatografía 26 de la cabeza a la cola. La solución A2 elimina las impurezas radiológicas y químicas del segundo medio sólido mientras que el segundo medio sólido retiene el radionúclido hijo.

20

Lavado retrógrado de la columna de cromatografía (Figura 4 o 9)

[0156] El aparato 20 está configurado en la configuración de lavado retrógrado. La solución A2' se hace circular a través de la columna de cromatografía 26 de la cola a la cabeza. La solución A2' elimina las impurezas radiológicas y químicas del segundo medio sólido mientras que el segundo medio sólido retiene el radionúclido hijo.

25

Segunda elución de la columna de cromatografía (Figura 5 o 10)

30

[0157] El aparato 20 está configurado en la segunda configuración de elución. La solución A3 se hace circular a través de la columna de cromatografía 26 de la cola a la cabeza. La solución A3 elimina el radionúclido hijo del segundo medio sólido y se recoge en un dispositivo de recogida, por ejemplo, en el matraz de producto 49.

[0158] Preferiblemente, en una primera fase de la segunda elución, el fluido fluye al puerto de salida de desechos 48 y luego, en una segunda fase posterior de la segunda elución, el fluido fluye al puerto de salida de producto 46. La primera fase permite descartar la primera fracción de elución que tiene como objetivo aumentar el pH y no contiene o contiene solo pocos radionúclidos hijos, mientras que la segunda fase permite recoger la segunda fracción de elución que en realidad eluye el radionúclido hijo y se enriquece en el radionúclido hijo. En una alternativa, la primera fase se omite y el fluido fluye al puerto de salida de producto 46.

35

Purga del aparato (Figura 6 u 11)

[0159] El aparato 20 está configurado en la configuración de descarga. El aire purificado se hace circular desde la fuente S4 al receptáculo de producto 49 y/o al receptáculo de desechos 51 para purgar los componentes del circuito de fluido 24.

45

[0160] Los siguientes ejemplos se dan como ilustración de una realización de la invención, con fines no limitativos.

50

Ejemplos

Ejemplo 1:

[0161] El plomo 212 se produjo con un aparato similar al que se acaba de describir y mediante un proceso que comprende las siguientes etapas:

55

Se usó un generador de radio 224 que contenía 400 mg de una resina de intercambio catiónico (empresa BIO-RAD - referencia AG™ MP50) como el medio sólido. La resina se cargó inicialmente con 30 ml de una solución que contenía 173 MBq de radio 224 de pureza radiológica superior al 99,5% (tal como la determinada por espectrometría

y).

[0162] El sistema sin el generador se cargó con 2 ml de una solución 2 N de HCl a la velocidad de carga de 1 ml/min.

5 El generador se eluyó con 5 ml de una solución 2 N de HCl a la velocidad de elución de 0,5 ml/min. Después, la solución resultante se cargó en la cabeza de la columna de cromatografía.

[0163] Una columna de cromatografía lista para usar que contenía 80 ± 10 mg de "resina de Pb" (empresa TRISKEM International) como fase estacionaria se lavó con 1 ml de una solución 0,1 N de HCl a la velocidad de lavado de 0,5 ml/min.

10 Después, se lavó de forma retrógrada con 1 ml de una solución 0,1 N de HCl a la velocidad de lavado de 0,5 ml/min.

[0164] Se usaron 0,5 ml de una solución acuosa que contenía 0,4 mol/l de acetato de amonio (pH 6,5) para cargar el sistema (velocidad de carga: 0,5 ml/min).

15 Se usó 1 ml de una solución acuosa que contenía 0,4 mol/l de acetato de amonio (pH 6,5) para eluir la columna de Pb de forma retrógrada (velocidad de elución: 0,25 ml/min) para eluir el plomo 212 de la fase estacionaria de la columna de cromatografía y recuperarlo en la cabeza de la columna.
Después, el sistema se purgó con aire estéril (filtro de 0,2 μm) (1 ml a 1 ml/min).

20 **[0165]** Se dejó que el radio 224 generase el plomo 212 durante 19 h y se obtuvieron 82 MBq de plomo 212. Después de un segundo retraso de 24 h, el sistema produjo 80 MBq de plomo 212. Un tercer ciclo después de otras 24 horas condujo a 64 MBq de plomo 212.

[0166] El plomo 212 obtenido presentó una pureza radiológica de más del 99,95%, generalmente de aproximadamente el 99,995%. El grado es tal que incluso el radio 224 no fue detectable después de 1 semana. Su pureza química se caracterizó por la presencia, en la solución de elución de plomo 212, de:

- menos de 25 ppb (partes por billón) de plomo (distinto de plomo 212) y manganeso; * menos de 2 ppb de cobalto, cobre, molibdeno, cadmio, torio, tungsteno y mercurio;

30 - menos de 2 ppm de vanadio, hierro y cinc.

Su pureza bacteriológica se caracterizó por 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 purificado 212.

35

Ejemplo 2:

[0167] El plomo 212 se produjo con un aparato similar al que se acaba de describir y mediante un proceso que comprende las siguientes etapas:

40 Se usó un generador de radio 224 que contenía 400 mg de una resina de intercambio catiónico (empresa BIO-RAD - referencia AGTM MP50) como el medio sólido. La resina se cargó inicialmente con 24 ml de una solución que contenía 169 MBq de radio 224 de pureza radiológica superior al 99,5% (tal como la determinada por espectrometría γ).

45 **[0168]** El sistema sin el generador se cargó con 2 ml de una solución 2 N de HCl a la velocidad de carga de 1 ml/min.

El generador se eluyó con 5 ml de una solución 2 N de HCl a la velocidad de elución de 0,5 ml/min. Después, la solución resultante se cargó en la cabeza de la columna de cromatografía.

50 **[0169]** Una columna de cromatografía lista para usar que contenía 80 ± 10 mg de "resina de Pb" (empresa TRISKEM International) como fase estacionaria se lavó con 1 ml de una solución 0,1 N de HCl a la velocidad de lavado de 0,5 ml/min.

[0170] Después, se lavó de forma retrógrada con 1 ml de una solución 0,1 N de HCl a la velocidad de lavado de 0,5 ml/min.

[0171] Se usaron 0,5 ml de una solución acuosa que contenía 0,4 mol/l de acetato de amonio (pH 6,5) para cargar el sistema (velocidad de carga: 0,5 ml/min).

Se usó 1 ml de una solución acuosa que contenía 0,4 mol/l de acetato de amonio (pH 6,5) para eluir la columna de

Pb de forma retrógrada (velocidad de elución: 0,25 ml/min) para eluir el plomo 212 de la fase estacionaria de la columna de cromatografía y recuperarlo en la cabeza de la columna.

Después, el sistema se purgó con aire estéril (filtro de 0,2 µm) (1 ml a 1 ml/min).

- 5 **[0100]** Se dejó que el radio 224 generara plomo 212 durante 20 h y se obtuvieron 81 MBq de plomo 212. Después de un segundo retraso de 21 h, el sistema produjo 71 MBq de plomo 212. Un tercer ciclo después de otras 9 horas condujo a 40 MBq de plomo 212.

- 10 **[0101]** El plomo 212 obtenido presentó una pureza radiológica de más del 99,95%, generalmente de aproximadamente el 99,995%. El grado es tal que incluso el radio 224 no fue detectable después de 1 semana. Su pureza química se caracterizó por la presencia, en la solución de elución de plomo 212, de:

- menos de 17 ppb (partes por billón) de plomo (diferente de plomo 212) y manganeso;

- menos de 2 ppb de cobalto, tungsteno, torio y mercurio;

- 15 - menos de 0,1 ppm de cobre, molibdeno, hierro y cadmio;

- menos de 3 ppm de vanadio y cinc.

- 20 Su pureza bacteriológica se caracterizó por 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 purificado 212.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir un radionúclido hijo de un radionúclido padre, que comprende las etapas de:
- 5 a) cargar el radionúclido padre en un primer medio sólido contenido en un generador y en el cual se retiene el radionúclido padre y por el cual el radionúclido hijo se forma por desintegración radiactiva del radionúclido padre;
 - b) eluir este medio con una solución A0 para recuperar una solución A1 que comprende el radionúclido hijo;
 - c) ajustar opcionalmente el pH de la solución A1 para obtener una solución A1';
 - d) cargar esta solución A1 o A1' en la cabeza de un segundo medio sólido contenido en una columna de
- 10 cromatografía;
- e) primer lavado de dicho segundo medio sólido con una solución de lavado A2;
 - f) segundo lavado de dicho segundo medio sólido con una solución de lavado A2';
 - g) y luego eluir el radionúclido hijo con una solución A3,
- 15 **caracterizado porque** en la columna de cromatografía la primera etapa de lavado se realiza de la cabeza a la cola de la columna y la segunda etapa de lavado y la segunda etapa de elución se realizan desde la cola hasta la cabeza de la columna.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el radionúclido hijo es plomo 212.
- 20 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el radionúclido padre se elige del radio 224, el torio 228 y sus mezclas.
4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el radionúclido
- 25 padre es radio 224.
5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además la etapa adicional:
- 30 h) purgar con aire el segundo medio sólido.
6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las soluciones A2 y A2', idénticas o diferentes, se eligen de soluciones que tienen una acidez correspondiente a la de una solución acuosa de un ácido fuerte de concentración que varía de 0,1 a 0,5 mol/l y, preferiblemente, igual a 0,5
- 35 mol/l.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que las soluciones A2 y A2' se eligen de HCl o soluciones de ácido nítrico.
- 40 8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la solución A3 es una solución que tiene un pH que varía de 5 a 9.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la solución A3 es una solución de acetato de amonio.
- 45 10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende las siguientes etapas:
- a) cargar el radio 224 en una resina de intercambio catiónico contenida en un generador;
 - 50 b) eluir con una solución 2 N de ácido clorhídrico para recuperar una solución A1 que comprende el plomo 212;
 - c) cargar dicha solución A1 en la fase estacionaria de una columna de cromatografía líquida;
 - d) lavar la columna de la cabeza a la cola con una solución A2 de ácido clorhídrico 0,1 N;
 - e) lavar la cola a la cabeza de la columna con la misma solución A2;
 - f) eluir desde la cola hasta la cabeza de la columna con una solución A3 de acetato de amonio 0,4 N;
 - 55 g) purgar con aire.
11. Aparatos para la producción automatizada de un radionúclido hijo a partir de un radionúclido padre utilizando un generador que comprende un medio sólido sobre el cual se fija el núclido padre y mediante lo cual el núclido hijo se forma por desintegración radiactiva del núclido padre, comprendiendo el aparato un circuito de fluido

que comprende:

- una columna de cromatografía que tiene un puerto de cabeza y un puerto de cola,
- al menos un puerto de conexión para conectar el generador al circuito de fluido,
- 5 - al menos un puerto de entrada para conectar las fuentes de fluido al circuito de fluido, y
- al menos una válvula controlada por una unidad de control electrónica para conectar selectivamente la columna de cromatografía, el puerto de conexión y el puerto o los puertos de entrada en diversas configuraciones, en el que el circuito de fluido comprende
- una primera configuración de elución para hacer circular una solución A1' que sale del generador y que contiene el
- 10 radionúclido hijo, a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cabeza al puerto de cola para cargar la columna de cromatografía con el radionúclido hijo, y
- al menos una configuración para hacer circular un fluido a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cola al puerto de cabeza;
- en el que el circuito de fluido comprende:
- 15 - una primera configuración de lavado para hacer circular una solución de lavado A2 desde una entrada de solución a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cabeza al puerto de cola;
- una segunda configuración de lavado para hacer circular una solución de lavado A2' desde una entrada de solución a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cola al puerto de cabeza.
- 20 12. Aparato de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el circuito de fluido en la primera configuración de elución está configurado para hacer circular una solución A0 desde una entrada de solución a través del generador para recuperar la solución A1 que contiene el radionúclido hijo y para hacer circular la solución A1 desde el generador a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cabeza al puerto de cola.
- 25 13. Aparato de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en el que el circuito de fluido comprende:
- una segunda configuración de elución para hacer circular una solución de elución A3 desde una entrada de solución a través de la columna de cromatografía desde el puerto de cola al puerto de cabeza; y/o
- una configuración de purga para hacer circular aire a través del circuito de fluido para purgar el circuito de fluido
- 30 con aire.
- 14. Aparato de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 13, en el que la unidad de control electrónica está configurada para controlar la válvula o válvulas para configurar sucesivamente el circuito de fluido en la primera configuración de elución, la primera configuración de lavado, la segunda configuración de lavado y la segunda
- 35 configuración de elución, y/o configurar el circuito de fluido en la configuración de purga.

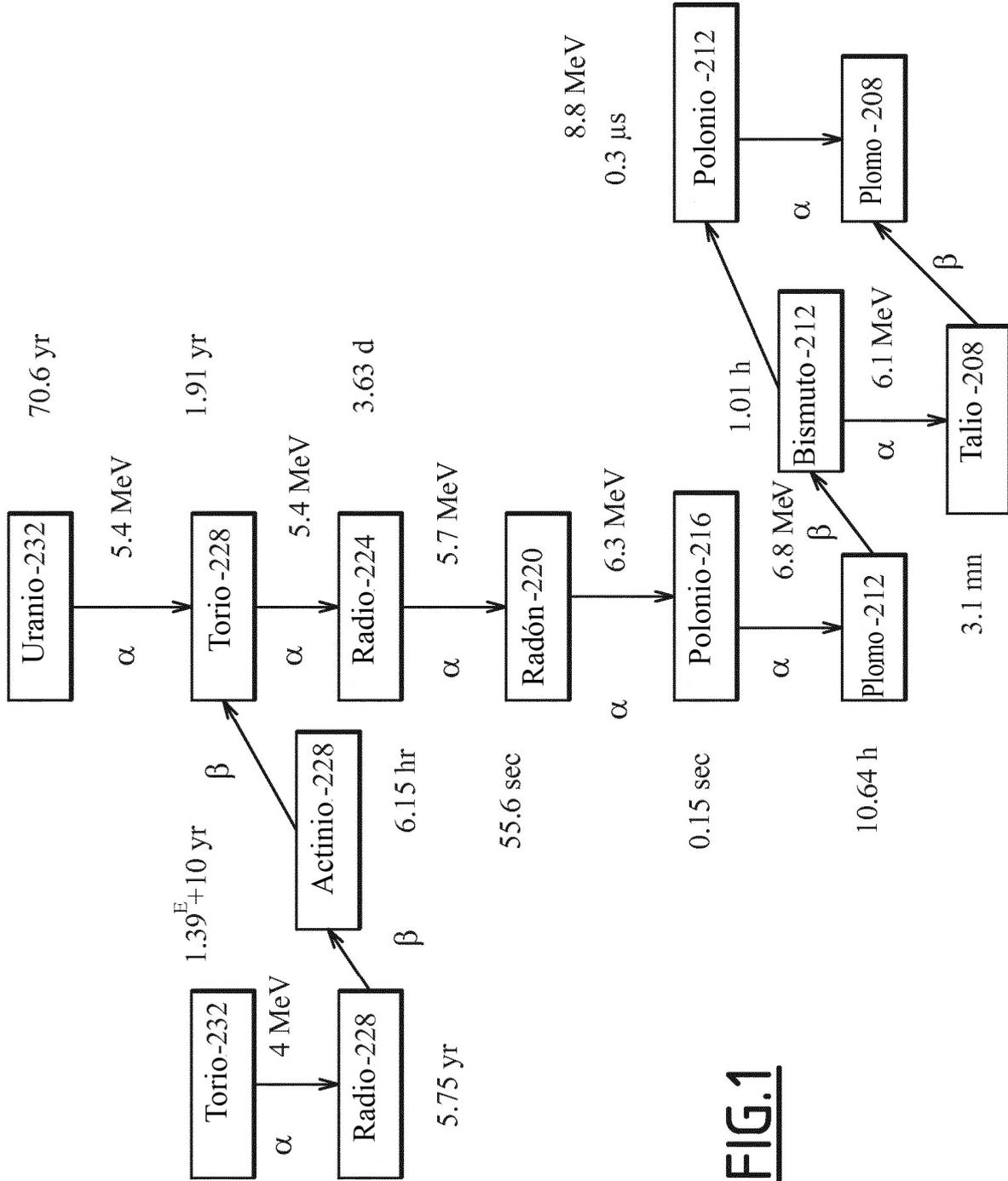


FIG.1

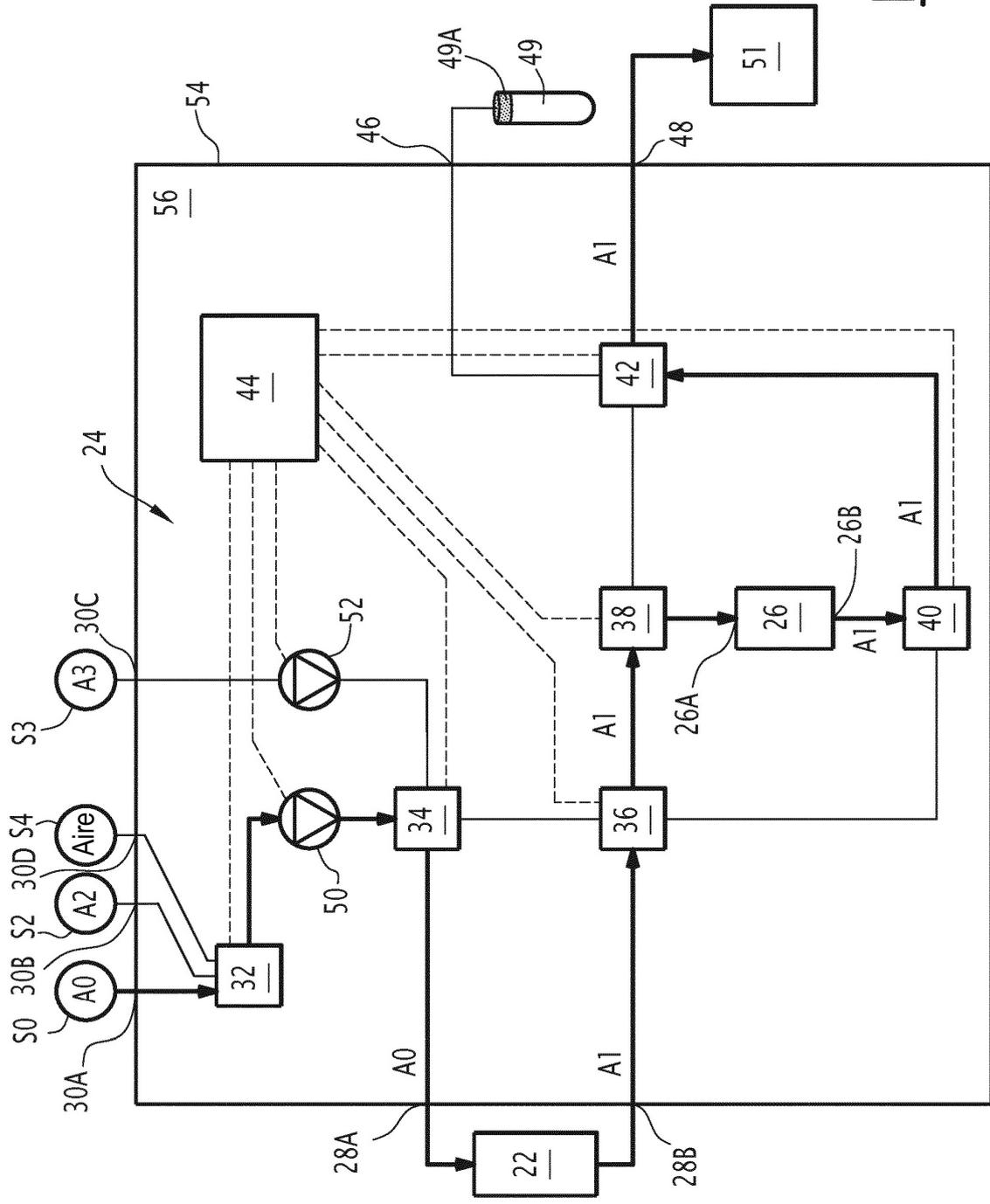


FIG. 2

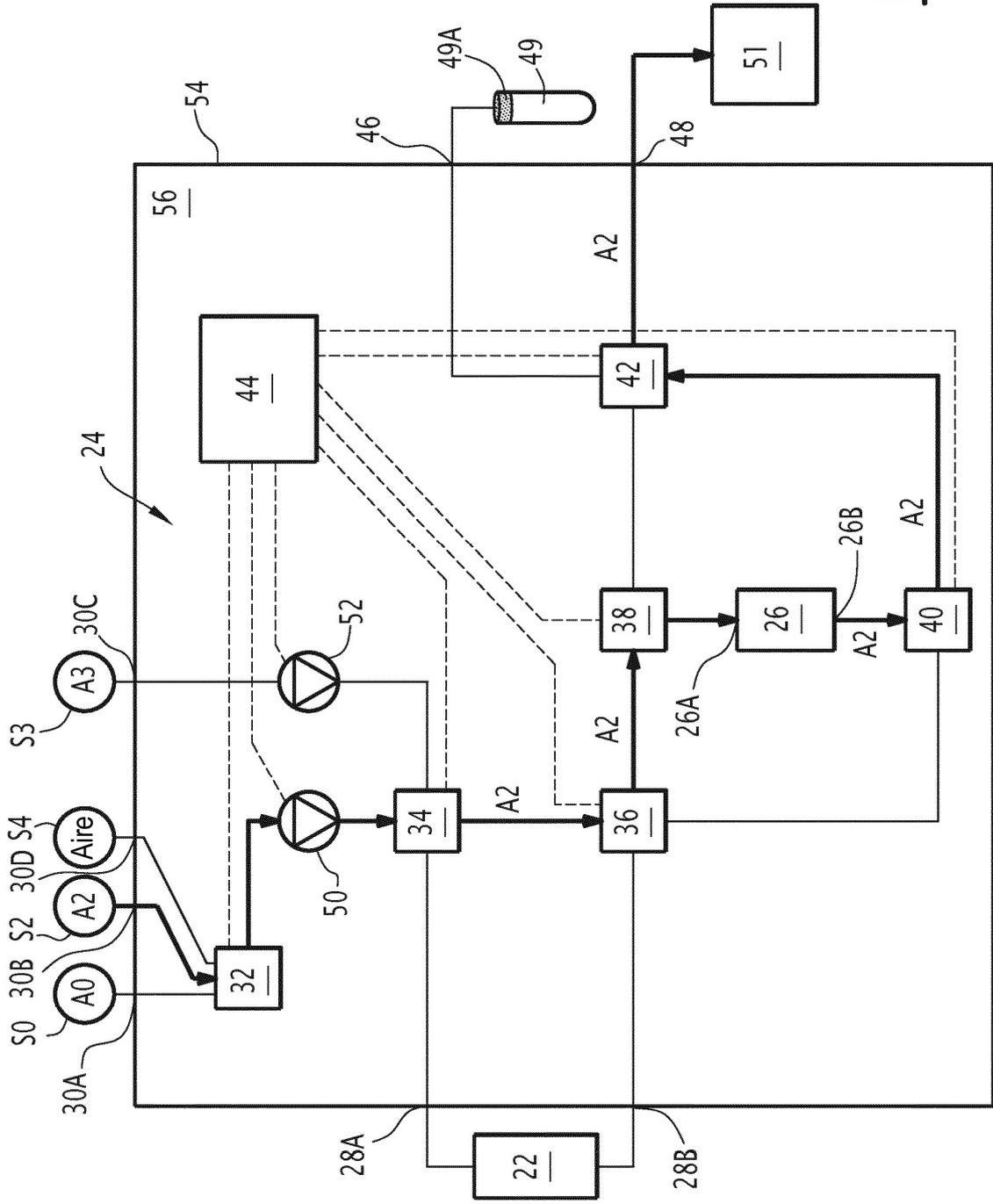


FIG. 3

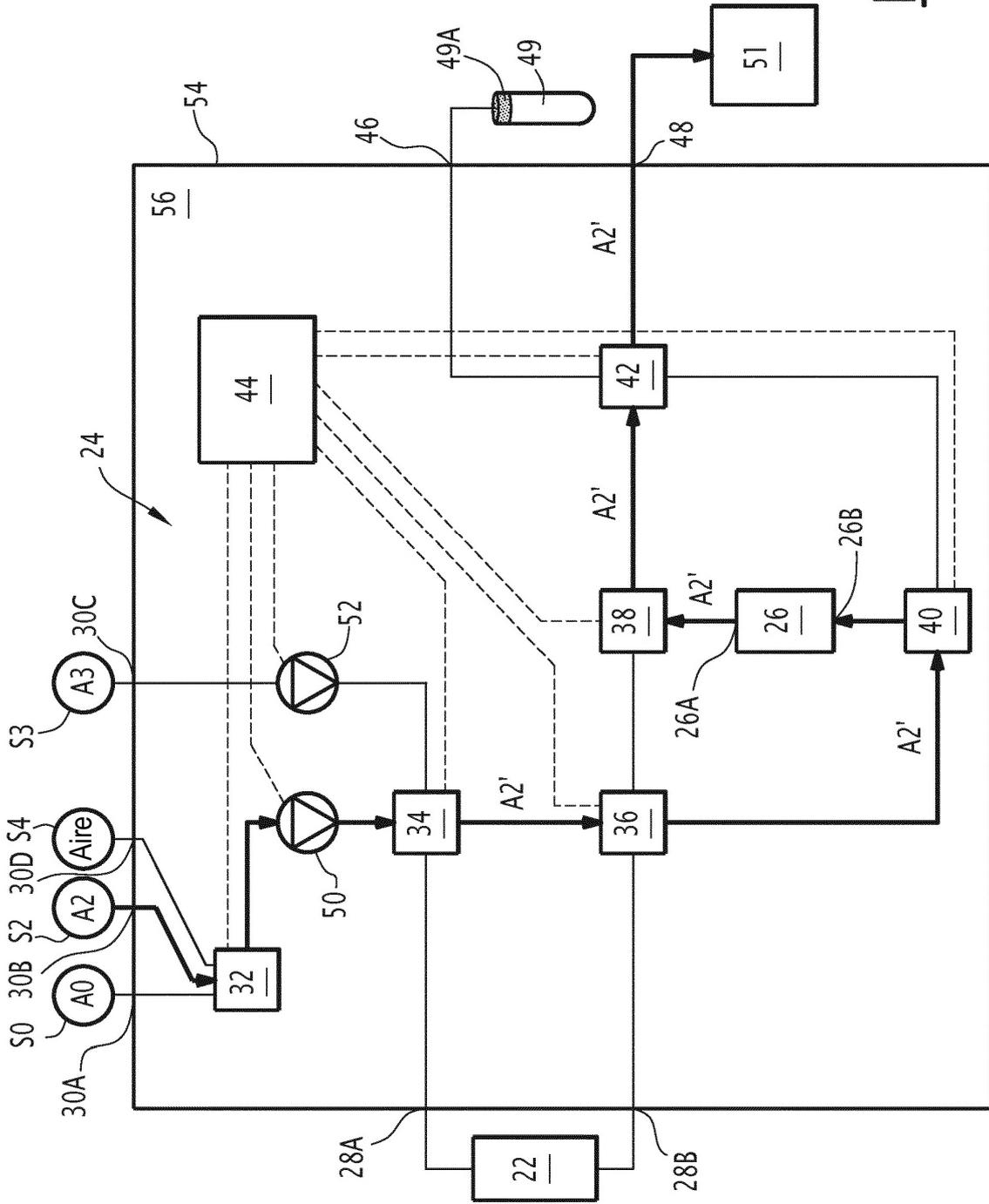


FIG. 4

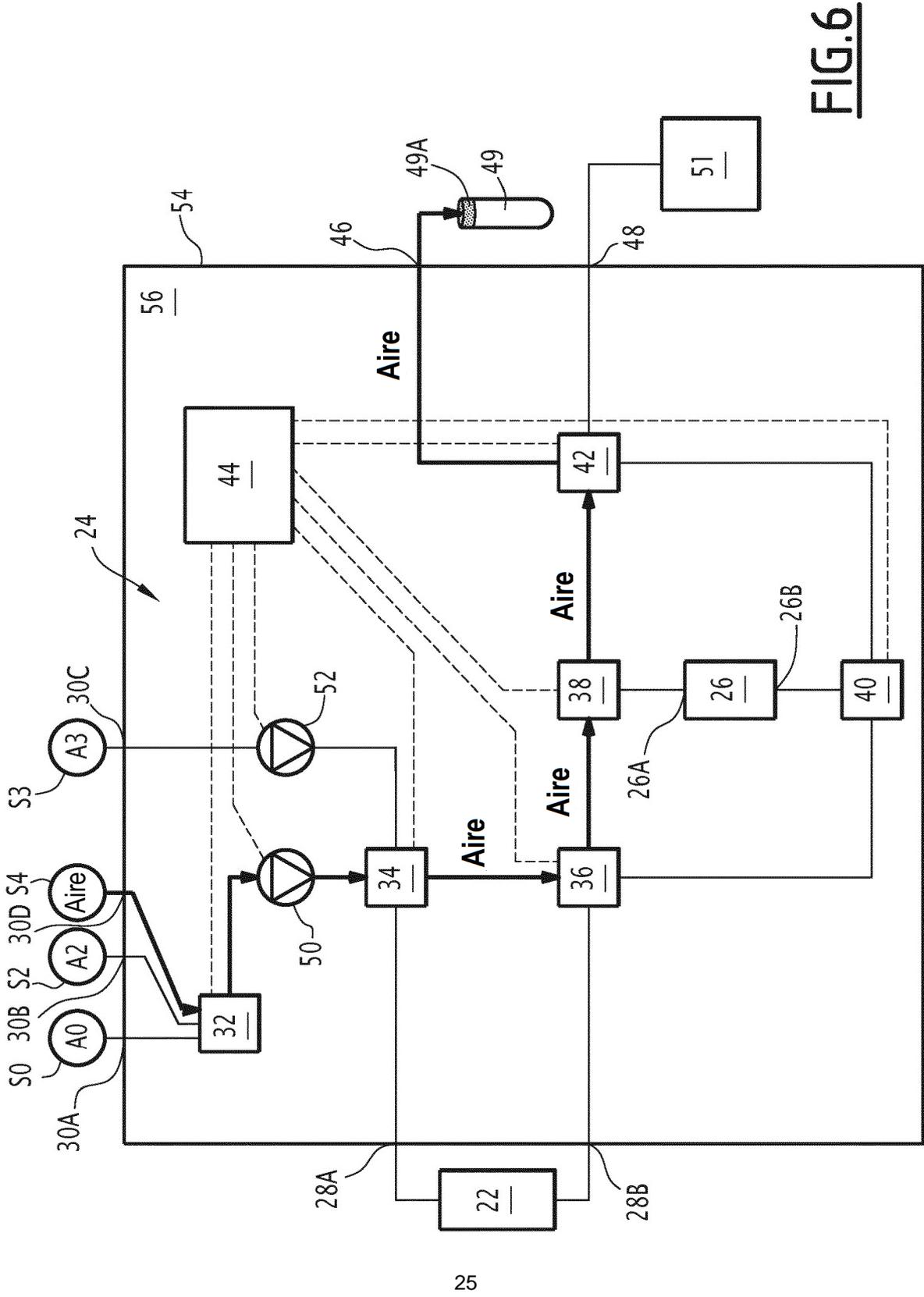


FIG. 6

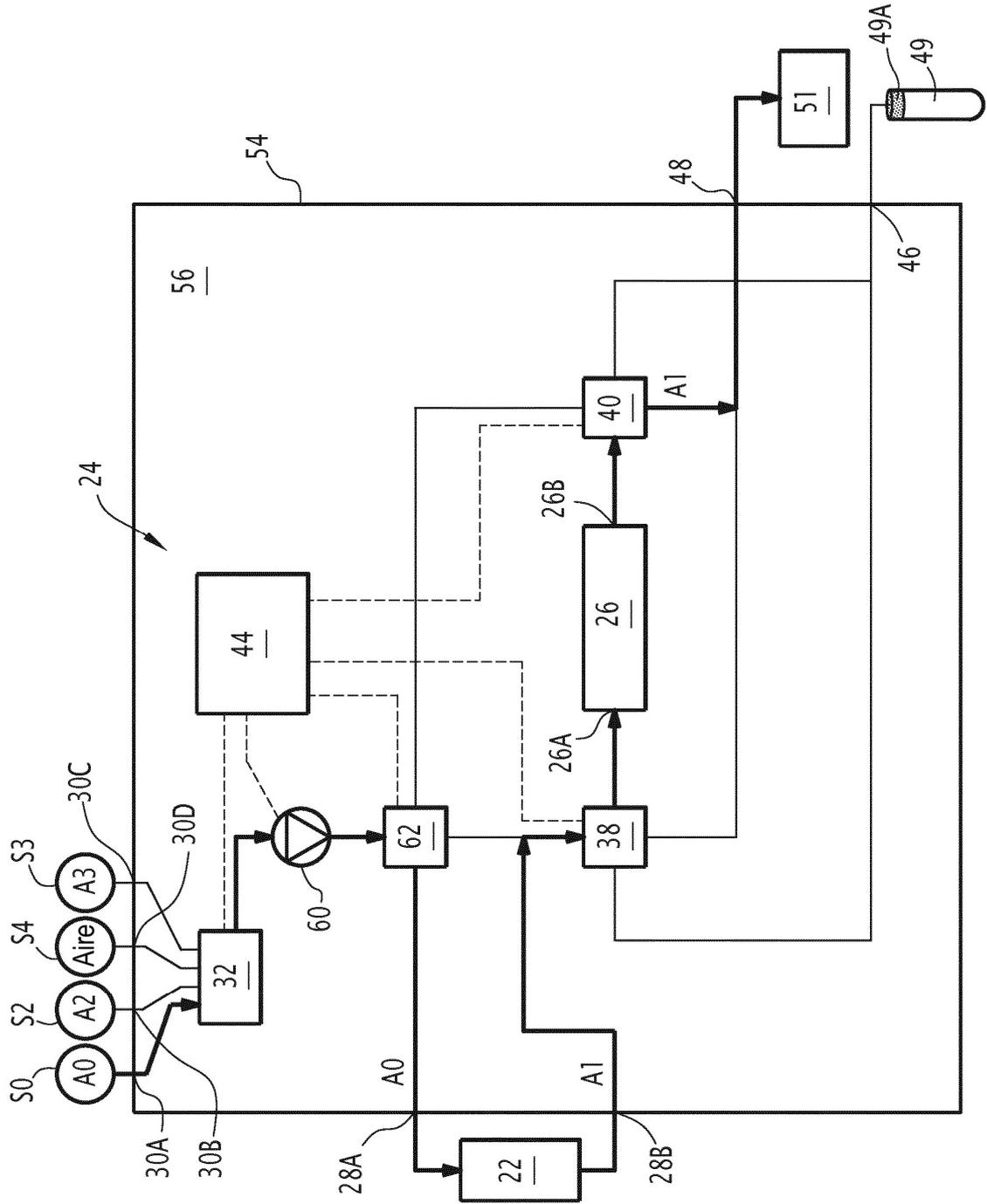


FIG. 7

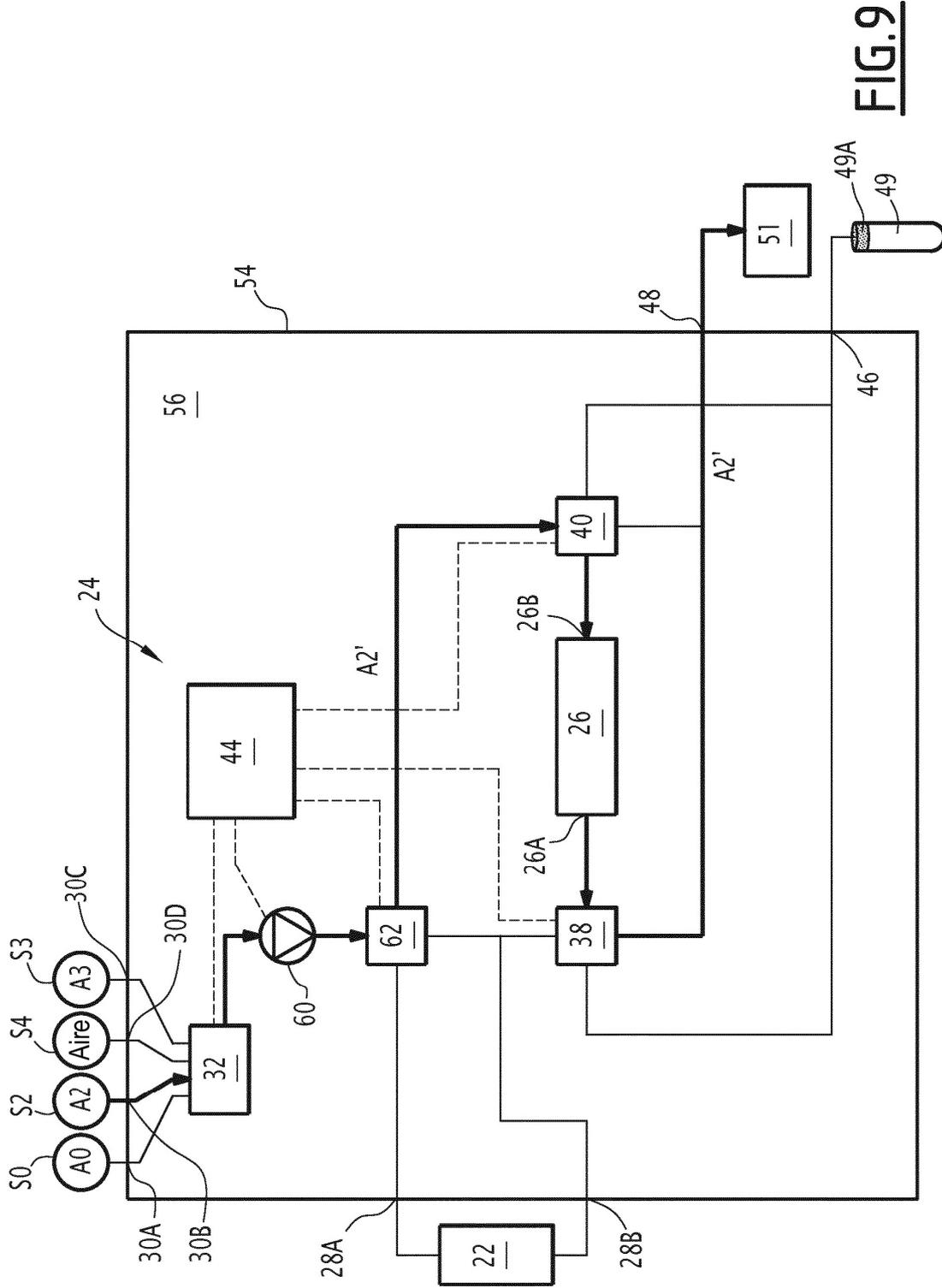


FIG. 9

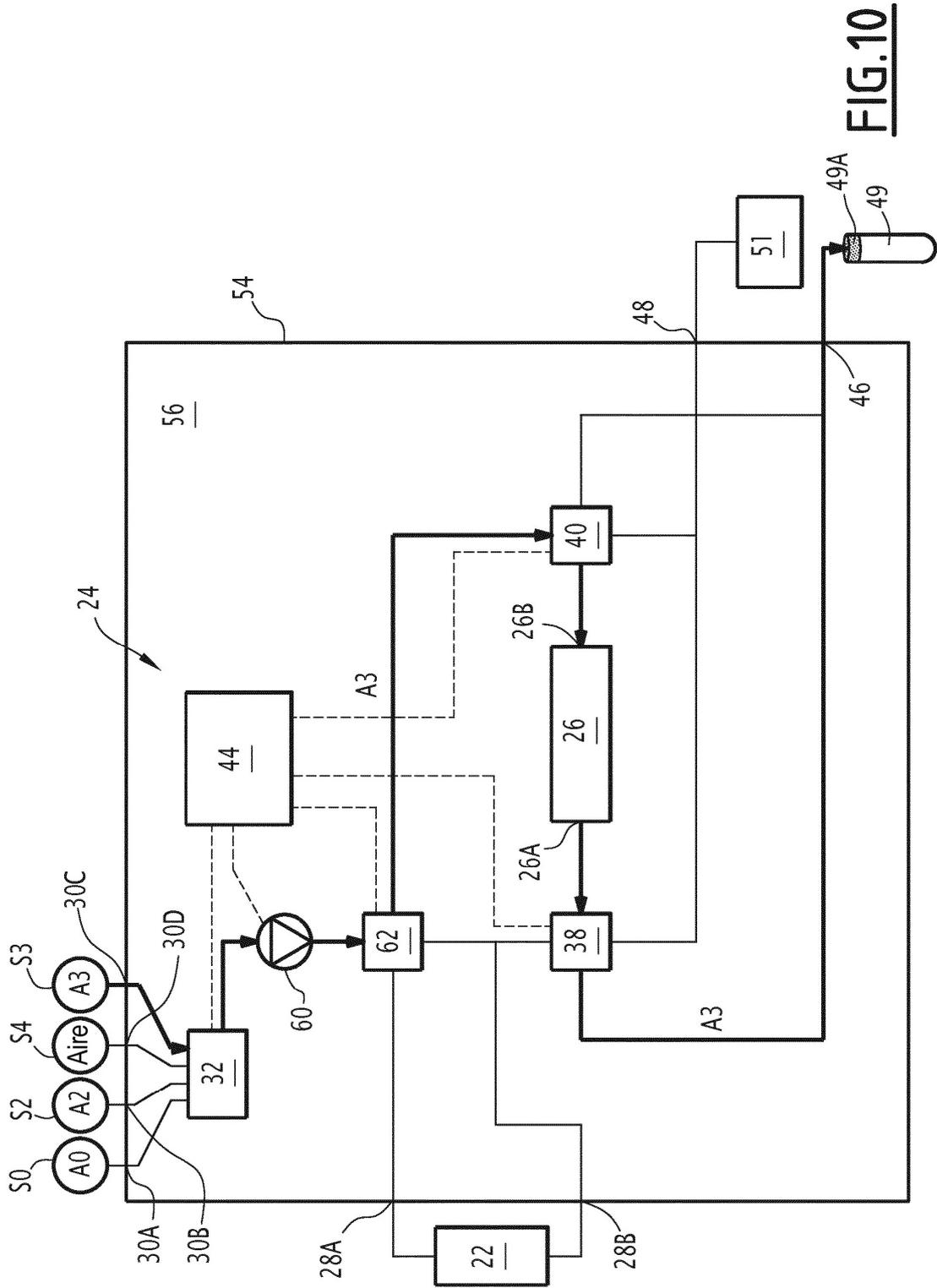


FIG. 10

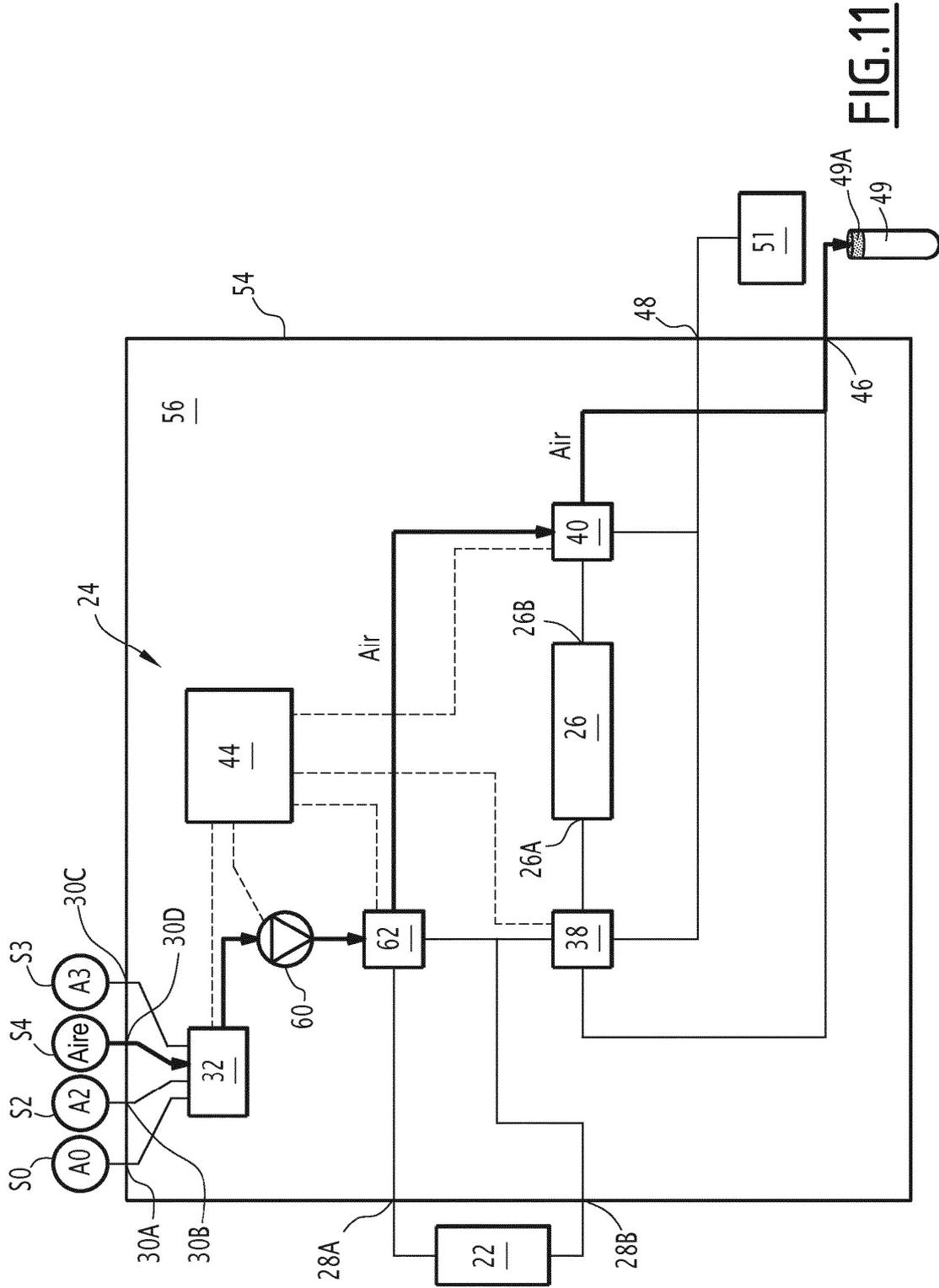


FIG. 11