

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 355**

51 Int. Cl.:

**G21G 1/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2015 PCT/EP2015/072971**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016 WO16055429**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2015 E 15784292 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 3204952**

54 Título: **Generador de radioisótopos**

30 Prioridad:

**07.10.2014 BE 201400745**

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

**15.01.2019**

73 Titular/es:

**INSTITUT NATIONAL DES RADIOÉLÉMENTS  
(100.0%)**

**1 Avenue de l'Espérance  
6220 Fleurus, BE**

72 Inventor/es:

**PARIS, JÉRÔME;  
DIERICKX, THIERRY;  
VANWOLLEGHEM, PHILIPPE;  
HOST, VALÉRY y  
DIERICK, STEVE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 696 355 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

## Generador de radioisótopos

5 La presente invención se refiere a un generador de radioisótopos para una aplicación médica, preferentemente dispuesto dentro de un cerramiento blindado, estando dicho cerramiento preferentemente realizado al menos en parte en un material denso, como por ejemplo en tungsteno o en plomo, que comprende un depósito de eluyente y una columna cromatográfica relacionados entre sí por un primer conducto de transmisión de eluyente, cuya columna cromatográfica presenta una fase estacionaria cargada con un radioisótopo padre que se desintegra espontáneamente en un radioisótopo hijo.

10 Este generador de radioisótopos es utilizado, entre otros, dentro del campo de la medicina nuclear para producir un eluato de radioisótopos (radioisótopos hijos) a partir de una fuente (es decir, una columna cromatográfica que presenta una fase estacionaria cargada con radioisótopos padres que se desintegran espontáneamente en radioisótopos hijos que están destinados a ser eluidos mediante un eluyente). Estos radioisótopos hijos en el eluato están destinados a ser utilizados tal cuales o a ligarse a una molécula, como por ejemplo una molécula biocompatible (proteína, anticuerpo, etc.), al objeto de formar una molécula radiomarcada, resultante de la combinación del radioisótopo hijo con la molécula, que generalmente se administra a continuación a un paciente por vía parenteral, típicamente en forma de una solución o de una suspensión líquida, cuando la molécula es biocompatible. La administración del radioisótopo o de la molécula radiomarcada permite, en este caso, el diagnóstico o el tratamiento de ciertos cánceres, en función de la elección del radioisótopo y/o de la molécula biocompatible.

20 Dentro del ámbito particular de la preparación de una solución o de una suspensión que comprende un radioisótopo o una molécula biocompatible radiomarcada destinada a ser administrada a un paciente, surgen cuantiosas restricciones.

25 En efecto, en primer lugar procede asegurarse de que la producción y la toma del eluato que comprende los radioisótopos hijos, así como la reacción de marcaje de la molécula biocompatible mediante el radioisótopo hijo para formar la molécula radiomarcada se realicen en condiciones estériles.

A continuación, para que la reacción de marcaje sea lo más eficaz posible, es importante disponer de un eluato que presente un alto grado de pureza en radioisótopos hijos, es decir, un eluato altamente concentrado en radioisótopos hijos y en el que la presencia de contaminantes con posibilidad de parasitar o inhibir la reacción de marcaje es suficientemente baja como para no comprometer esta reacción de marcaje.

30 Lamentablemente, el fenómeno de paso del radioisótopo padre a través de la fase estacionaria de la columna o "breakthrough" (en su denominación inglesa) muchas veces es inherente al funcionamiento del generador descrito a continuación, y es problemático.

35 En efecto, este fenómeno corresponde a un arrastre indeseable, por el eluyente, de radioisótopos padres que se desenganchan de (o no se enganchan a) la fase estacionaria y van a parar al eluato a la salida de la columna cromatográfica.

De ello resulta un eluato que comprende una mezcla de radioisótopos padres e hijos y que, tras la reacción de marcaje, es administrado al paciente y puede ser tóxico si la actividad de radioisótopo padre en la solución o la suspensión que comprende la molécula biocompatible radiomarcada es demasiado elevada.

40 Por los términos "radioisótopo padre" y "radioisótopos padres", se entiende, a los efectos de la presente invención, el radioisótopo cargado inicialmente en la fase estacionaria así como los radioisótopos de generación intermedia que proporcionarán el radioisótopo hijo. En efecto, en ciertos casos, la descomposición del radioisótopo padre produce un compuesto de tiempo de vida media muy corto, que a su vez se descompone en radioisótopo hijo de interés. Estos radioisótopos de generación superior a los de los radioisótopos hijos de interés se denominan "radioisótopo(s) padre(s)".

45 Por los términos "radioisótopo(s) hijo(s)" se entiende, a los efectos de la presente invención, el (los) radioisótopo(s) procedentes de la descomposición que será la molécula radiactiva eluida de interés para los usos en la medicina nuclear, las investigaciones biomédicas y el diagnóstico.

50 Una solución para reducir este "breakthrough" es realizar una elución de la fase estacionaria de la columna con un considerable volumen de eluyente para a continuación reconcentrar el eluato resultante de tal elución con el concurso de un reconcentrador, con el fin de aumentar su concentración de radioisótopos hijos y de disminuir su actividad de radioisótopos padres a un valor umbral que no se puede sobrepasar y para el cual los efectos tóxicos de este radioisótopo no pueden declararse en el individuo que recibe la solución o la suspensión que comprende la molécula biocompatible radiomarcada a partir del eluato reconcentrado.

55 En este procedimiento, que tiene lugar antes de la reacción de marcaje con una molécula biocompatible, el reconcentrador se ubica aguas abajo del generador y relacionado con el generador a la salida de la columna

5 cromatográfica. Durante la reconcentración, los radioisótopos hijos, puestos en circulación mediante una solución vector (típicamente una solución salina fisiológica), quedan retenidos por una fase estacionaria que presenta una afinidad específica por estos radioisótopos, de modo que solo estos últimos queden retenidos por esta fase estacionaria. Esta fase estacionaria además se escoge voluntariamente para que baste un volumen pequeño de elución, por ejemplo con el concurso de solución fisiológica (del orden de 1,5 ml a 5,0 ml) y así permita disponer de un eluato reconcentrado de volumen restringido pero en el cual la actividad de radioisótopos hijos es suficientemente elevada y la actividad de radioisótopos padres es suficientemente baja como para ser compatible con las expresadas aplicaciones médicas.

10 No obstante, esta etapa de reconcentración es costosa, ya que precisa de la implantación de un sistema adicional de reconcentración, y suficientemente larga como para observar una pérdida significativa en el rendimiento de la actividad de radioisótopos hijos en el eluato reconcentrado así obtenido, lo cual constituye una pérdida de rentabilidad del generador, y un riesgo adicional de contaminación.

15 Radica otra solución en el hecho de realizar, a partir del generador, una elución fraccionada, bien conocida para un experto en la materia, que consiste en recoger el eluato por fracciones en volumen predeterminadas y retener y reunir las fracciones en las que, por una parte, la actividad de radioisótopo padre se estima suficientemente baja y, por otra, la actividad de radioisótopos hijos es lo suficientemente considerable para las aplicaciones médicas.

20 Lamentablemente, a semejanza de la etapa de reconcentración, la elución fraccionada presenta la desventaja de ser un procedimiento suficientemente largo, ya que se debe, entre cada fracción, interrumpir el flujo de eluato para identificar la actividad de radioisótopo padre. Lo cual se traduce en una pérdida significativa en el rendimiento de la actividad de radioisótopos hijos en el eluato así obtenido, lo cual constituye una pérdida de rentabilidad del generador y, nuevamente, un riesgo de contaminación. A partir de ese momento, la elución fraccionada, para ser eficaz, precisa del empleo de un sistema de mantenimiento que permite determinar el debido fraccionamiento y medir en tiempo real las actividades de radioisótopos padres e hijos en cada fracción, lo cual constituye una alternativa al menos tan compleja como la etapa de reconcentración.

25 A continuación, la implantación de una elución fraccionada de la fase estacionaria también plantea un problema cuando se trata de producir un eluato cargado con radioisótopos hijos bajo condiciones de esterilidad. En este caso, hay que asegurarse, en efecto, de que cada recipiente, destinado a recibir cada uno de ellos una fracción de eluato, sea estéril, y de que la etapa de puesta en común de las fracciones que comprenden los radioisótopos hijos se realice en condiciones estériles, lo cual constituye una imposición logística nada desdeñable y, *de facto*, costosa.

30 Existe, por tanto, una necesidad de disponer de un generador que permita reducir este fenómeno de *breakthrough* y obtener directamente, tras la elución, un eluato estéril en el que la actividad de radioisótopo padre es suficientemente baja y la actividad de radioisótopo hijo es suficientemente elevada, de modo que este eluato sea directamente aprovechable y puesto en práctica en forma de una solución de partículas radiomarcadas.

35 El documento US 2011/0280770 propone responder a esta necesidad disponiendo de un generador que comprende una línea de elución que relaciona la columna cromatográfica con el primer depósito de eluyente (aguas arriba) y con la salida de eluato (aguas abajo). Esta línea de elución comprende una primera válvula de manguito establecida para regular el flujo de eluyente del depósito hacia la columna, y una segunda válvula de manguito ubicada en una derivación de la línea de elución. Esta derivación provee de una línea de carga de radioisótopo padre ( $^{62}\text{Zn}$ ) concentrado en una fase líquida. Por lo tanto, en este contexto, la segunda válvula de manguito permite regular selectivamente la llegada de radioisótopo  $^{62}\text{Zn}$  a la columna. Hay una tercera válvula de manguito presente en la línea de elución, en la salida de eluato, aguas abajo de la columna cromatográfica. Esta tercera línea tiene la misión de permitir la regulación del flujo a la salida de la columna hacia un segundo depósito de eluato.

45 No obstante, el generador según el documento US 2011/0280770 no deja de ser de diseño complejo, ya que su funcionamiento requiere el control continuo, durante la elución de la fase estacionaria de la columna, con el concurso de válvulas de manguito, por una parte, de al menos dos caudales: el caudal de carga con  $^{62}\text{Zn}$  desde la línea de derivación hacia la columna y el caudal de salida de eluyente desde el depósito de eluyente hacia la columna y, por otra, de los volúmenes de solución cargada con radioisótopos padres y con eluyente.

Por los documentos US 2003/0127395 y US 4585941 también son conocidos otros dispositivos, y describen sistemas dependientes de un sistema de bombeo para realizar el proceso de elución.

50 El objeto de la presente invención es proporcionar un generador de radioisótopos cuyo diseño está simplificado y que permite, por tanto, una utilización más sencilla, en condiciones estériles, que la del generador descrito en el documento US 2011/0280770, al tiempo que obvia el problema de "breakthrough".

55 De acuerdo con la presente invención, este objetivo se logra disponiendo de un generador tal como se ha descrito al principio, caracterizado por comprender un segundo conducto y una válvula alojada entre una parte aguas arriba del primer conducto de eluyente y una parte aguas abajo del primer conducto de eluyente, y que relaciona dicho segundo conducto con dicha parte aguas arriba del primer conducto de eluyente y con la parte aguas abajo del primer conducto de eluyente, presentando dicha válvula una primera posición en la que el segundo conducto está en

- comunicación fluida con dicha parte aguas arriba del primer conducto de eluyente y una segunda posición en la que el segundo conducto está en comunicación fluida con dicha parte aguas abajo del primer conducto de eluyente, presentando dicho segundo conducto un tramo de derivación de un volumen predeterminado de eluyente, estando dicho tramo directamente definido entre dicha válvula y un extremo de final de tramo, siendo dicho volumen predeterminado de eluyente un volumen suficiente para obtener, cuando dicho volumen suficiente atraviesa la columna cromatográfica, bajo la acción de una fuerza de arrastre del eluyente, un eluato que comprende una actividad de radioisótopo padre comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 30,0 % con respecto a una actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.
- La presencia del segundo conducto en comunicación fluida, por mediación de la válvula, con el primer conducto que relaciona el depósito de eluyente con la columna cromatográfica permite disponer de un generador que es completamente estéril a partir del instante en que el depósito, los conductos primero y segundo así como la válvula son esterilizados previamente antes de ser interconectados entre sí para determinar una línea de elución cerrada y relacionada con la columna cromatográfica del generador. De manera alternativa, se interconectan los diferentes elementos antes comentados y la línea de elución resultante se esteriliza a continuación en su conjunto.
- Adicionalmente, el generador según la invención tan solo requiere el control de una válvula para generar un eluato que sea directamente aprovechable para las aplicaciones médicas, estando el volumen tomado predeterminado por la longitud y el diámetro predeterminados del tramo de derivación.
- En efecto, el usuario, cuando desea realizar una elución, posiciona primero la válvula en su primera posición, que es una posición según la cual el segundo conducto está en comunicación fluida con dicha parte aguas arriba del primer conducto de eluyente, al objeto de cargar el tramo de derivación con eluyente mediante un volumen de eluyente predeterminado y suficiente.
- A continuación, cuando el tramo de derivación está lleno de eluyente, el usuario posiciona la válvula en su segunda posición, según la cual el segundo conducto está en comunicación fluida con dicha parte aguas abajo del primer conducto de eluyente, y el eluyente se descarga desde el tramo de derivación hacia la columna cromatográfica.
- Una vez terminada la elución, el radioisótopo hijo, que no cesa de ser generado en la columna a partir del radioisótopo padre cargado en la columna, acusa un aumento de su actividad para alcanzar un valor umbral de actividad que no se puede sobrepasar y que está regido por un equilibrio entre el radioisótopo padre y el radioisótopo hijo. Queda así determinado un ciclo, y la frecuencia entre las sucesivas eluciones es la que determina las respectivas actividades de radioisótopos padres e hijos en el eluato obtenido para cada una de estas sucesivas eluciones.
- El volumen predeterminado se corresponde, en este punto, con el volumen suficiente y óptimo para eluir en su gran mayoría el radioisótopo hijo procedente de la desintegración y una fracción mínima de radioisótopo padre, reduciendo así el fenómeno de "breakthrough".
- En efecto, el volumen predeterminado permite obtener, previa elución de la columna, un eluato en el que se mide una actividad de radioisótopos hijos comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 60,0 % y el 100,0 %, preferentemente entre el 70,0 % y el 100,0 %, más particularmente, superior al 80,0 % con respecto a la actividad de radioisótopos hijos presentes en la columna en el momento de la elución, en tanto que la actividad de radioisótopo padre en el eluato está comprendida, por su parte, dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 30,0 % con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.
- Por lo tanto, el generador según la presente invención permite, por cada elución con un volumen de eluyente predeterminado suficiente, obtener un perfil de elución del radioisótopo hijo completamente sorprendente. En efecto, según se ha explicado antes, en los sistemas existentes de generador húmedo, es decir, cuya elución se realiza en continuo, el perfil de elución del radioisótopo hijo presenta tradicionalmente una primera fracción que comprende mayoritariamente el radioisótopo padre precediendo una segunda fracción que comprende el radioisótopo hijo en su mayoría.
- En cambio, dentro del ámbito de la presente invención, sorprendentemente se ha observado que la actividad del radioisótopo padre en el eluato es lo suficientemente reducida como para que este eluato sea aprovechable directamente en las aplicaciones médicas antes comentadas.
- De este modo, con el generador según la presente invención, para una elución con el volumen predeterminado suficiente de eluyente, se asegura con facilidad, y lo que es más, bajo condiciones de esterilidad, no solamente el control de la actividad de radioisótopos padres en el eluato, sino también una actividad suficiente de radioisótopos hijos, a fin de obtener un eluato que sea aprovechable directamente dentro del ámbito de aplicaciones médicas.
- En efecto, el eluato obtenido mediante el paso del volumen predeterminado de eluyente por la columna cromatográfica del generador según la invención presenta un pico de elución del radioisótopo hijo estrecho y sensiblemente desprovisto de radioisótopos padres mediante optimización de la sincronización entre la elución y la generación completa de radioisótopos hijos en la fase estacionaria según el ciclo secular de desintegración de los

radioisótopos padres.

5 A lo largo del tiempo de vida del generador, las soluciones de isótopo hijo de interés son recuperadas mediante una sucesión de carga y de descarga del tramo alternadamente, hasta agotamiento del eluyente contenido en el depósito: se trata, pues, de una elución discontinua que consiste en una sucesión de eluciones con el volumen suficiente de eluyente.

En este contexto, cada elución está asociada a la toma de un volumen de eluato destinado a un uso médico apropiado.

10 Entre cada elución, el usuario procurará secar la columna, por ejemplo mediante bombeo de aire ambiente esterilizado desde el extremo de final de tramo o desde un extremo libre del segundo conducto hacia la salida de eluato.

El secado permite evacuar un volumen residual de exceso de eluyente presente dentro de la columna y, así, minimizar el riesgo de que el radioisótopo padre migre en dirección a la salida de eluato de la columna entre dos eluciones sucesivas.

15 La elección del volumen predeterminado suficiente viene determinada por el perfil de elución de los radioisótopos y, por tanto: (i) por las propiedades físico-químicas de la columna cromatográfica y del eluyente; (ii) así como por el par de radioisótopos padres e hijos empleado.

20 Por lo tanto, el generador según la invención constituye una alternativa, de diseño y de utilización más simples, a las soluciones propuestas en el estado de la técnica anterior y, en particular, a la solución aportada por los generadores secos convencionales para los cuales, sistemáticamente, hay que cargar manualmente la columna mediante inyección de un volumen predeterminado de eluyente, no comprendiendo este tipo de generador, por definición, depósito de eluyente.

Y es que la dificultad inherente a la utilización de este tipo de generador radica en el hecho de que hay que asegurar una conexión estéril para cada inyección de eluyente en la columna con el fin de prevenir el riesgo de contaminación.

25 Preferentemente, dicho depósito se sitúa por encima de dicha columna cromatográfica, estando dicho extremo de final de tramo, que puede ser un extremo libre del segundo conducto, dispuesto a una altura suficiente, medida a partir de un extremo apical de la columna cromatográfica, de modo que la fuerza gravitatoria presente una intensidad suficiente para permitir una corriente del eluyente a través del tramo de toma.

30 De manera ventajosa, al menos una parte de tramo de derivación conectada a dicha válvula está inclinada con respecto a un plano horizontal en un ángulo  $\alpha$  definido entre dicho plano horizontal y una recta secante a dicho plano horizontal, presentando dicho ángulo  $\alpha$  un valor predeterminado de modo que su valor de seno sea superior a 0 e inferior o igual a 1 y su valor de coseno esté comprendido entre  $-1$  y  $1$ .

35 De esta manera, la intensidad de la fuerza gravitatoria que actúa sobre el eluyente tomado hacia el tramo de toma viene determinada primero por la altura de caída, medida a partir del extremo apical de la columna cromatográfica, desde el tramo de derivación hacia la columna cromatográfica y, de manera adicional, por el ángulo  $\alpha$  cuyo valor determina la inclinación de la parte de tramo conectada a dicha válvula.

Así, la inclinación permite una corriente gravitatoria del volumen predeterminado suficiente de eluyente.

40 Opcionalmente, el generador según la invención comprende un medio de bloqueo del eluyente en comunicación fluida con dicho tramo de derivación, al objeto de bloquear el paso de dicho volumen de eluyente más allá de dicho extremo de final de tramo.

La presencia del medio de bloqueo permite, por una parte, determinar con exactitud el volumen tomado y, por otra, ocasionalmente evitar el desbordamiento de dicho volumen de eluyente por dicho extremo libre del segundo conducto.

45 De manera ventajosa, dicho extremo libre está relacionado con un segundo filtro estéril de polaridad inversa a la de dicho eluyente.

Dicho extremo de final de tramo también puede estar conectado directamente a un primer filtro estéril de polaridad inversa a la de dicho eluyente, siendo dicho primer filtro estéril dicho medio de bloqueo del eluyente.

50 De esta manera, el aire que penetra en el interior del segundo conducto y del tramo de derivación es esterilizado, lo cual presenta la ventaja de disponer de un generador estéril y cuyo eluato directamente obtenido es apropiado para el uso médico.

Preferentemente, el generador según la invención comprende un medio de bombeo establecido para ser conectado

de manera hermética a una salida de eluato y destinado a bombear, cuando dicha válvula está en su segunda posición y previa elución de la fase estacionaria de la columna cromatográfica mediante dicho volumen suficiente de eluyente, un fluido desde el extremo de final de tramo o desde el extremo libre del segundo conducto hacia la salida de eluato, siendo dicho fluido una fracción restante de dicho volumen suficiente de eluyente presente en la columna cromatográfica o aire ambiente bombeado desde dicho extremo libre o dicho extremo de tramo de dicho segundo conducto.

A título de ejemplo, el medio de bombeo puede ser un recipiente a vacío o un accionador que comprende un émbolo montado dentro de un cilindro, cuyo cilindro presenta un primer extremo que comunica con dicha salida de eluato de la columna cromatográfica, prolongándose dicho émbolo en un brazo que se extiende fuera de dicho cilindro a través de un orificio presente en un segundo extremo de cilindro, opuesto al primer extremo de cilindro, cuyo émbolo presenta una primera posición de reposo y una posición de bombeo del fluido, cuyo émbolo, cuando se pone en movimiento entre dicha primera posición de reposo y dicha posición de bombeo, genera una fuerza de bombeo del fluido.

El medio de bombeo permite, después de cada elución, evacuar el exceso de eluyente presente en la columna y, ocasionalmente, secar esta última al objeto de obtener una columna que esté secada o escasamente impregnada con eluyente.

Al permitir evacuar esta fracción de exceso de eluyente presente en la columna, se minimiza así el riesgo de que el radioisótopo padre migre en dirección a la salida de eluato de la columna entre dos eluciones sucesivas.

Otros modos de realización del generador según la invención se dan en las reivindicaciones que se acompañan.

La presente invención recae, además, en un procedimiento de elución de una columna cromatográfica de un generador de radioisótopos que comprende un depósito de eluyente y relacionado con una columna cromatográfica mediante un primer conducto de eluyente, cuya columna cromatográfica presenta una fase estacionaria impregnada con eluyente y cargada con un radioisótopo padre que se desintegra espontáneamente en un radioisótopo hijo, procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- una toma de un volumen predeterminado de un tramo de toma de un segundo conducto de eluyente relacionado con una parte aguas arriba del primer conducto de eluyente y con una parte aguas abajo del primer conducto de eluyente mediante una válvula, cuyo tramo de toma está definido directamente entre la válvula y un extremo de final de tramo, realizándose la toma cuando la válvula está en una primera posición en la que el segundo conducto está en comunicación fluida con dicha parte aguas arriba del primer conducto de eluyente; y
- una elución, bajo la acción de una fuerza de arrastre del eluyente, de dicho volumen predeterminado de eluyente desde dicho tramo de toma hacia dicha columna cromatográfica cuando la válvula está en una segunda posición en la que el segundo conducto está en comunicación fluida con dicha parte aguas abajo del primer conducto de eluyente, una etapa de secado de la columna mediante bombeo de aire ambiente esterilizado desde el extremo de final de tramo o desde un extremo libre del segundo conducto hacia la salida de eluato,

siendo dicho volumen predeterminado de eluyente un volumen suficiente para obtener, cuando dicho volumen suficiente atraviesa la columna cromatográfica, un eluato que comprende una actividad de radioisótopos padres comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 30,0 % con respecto a una actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

Preferentemente, el procedimiento comprende una etapa de bloqueo del eluyente, posterior a dicha etapa de inyección, al objeto de bloquear el paso de dicho volumen de eluyente más allá de dicho extremo de final de tramo.

El procedimiento puede comprender además una etapa de purga, realizada antes de la etapa de secado, cuando la válvula está en su segunda posición y previa elución de la fase estacionaria de la columna cromatográfica mediante el volumen suficiente de eluyente, que consiste en un bombeo de una fracción restante del volumen suficiente de eluyente presente en la columna.

Alternativamente, la actividad de radioisótopo padre está comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 20 %, ventajosamente entre el 0,0 % y el 10 %, de manera más preferible entre el 0,0 % y el 5,0 %, de manera aún más preferible entre el 0,0 % y el 2,0 %, de manera más ventajosa entre el 0,0 % y el 1,0 %, con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato. De manera ventajosa, la actividad de radioisótopos padres es igual a 0,0 mCi.

Otros modos de realización del procedimiento según la invención se dan en las reivindicaciones que se acompañan.

Otras características y ventajas de la invención se desprenderán de la descripción que a continuación se da, a título no limitativo y haciendo referencia a los ejemplos descritos a continuación.

La figura 1 ilustra de manera esquematizada una primera forma de realización del generador según la invención.

Las figuras 2a y 2b ilustran de una manera esquemática dos posibles variantes de una segunda forma de realización del generador según la invención.

La figura 3 ilustra de manera esquemática una tercera forma de realización del generador según la invención.

5 En estas figuras, los elementos análogos llevan las mismas referencias.

El generador de radioisótopos 1 según la invención representado en la figura 1 comprende un depósito de eluyente 2 y una columna cromatográfica 3 relacionados entre sí por un primer conducto de transmisión de eluyente 4, de modo que el eluyente contenido en el depósito 2 esté en comunicación fluida con la columna cromatográfica 3.

10 La columna cromatográfica 3 comprende una fase estacionaria impregnada con eluyente y cargada con un radioisótopo padre que se desintegra espontáneamente en un radioisótopo hijo.

El primer conducto de transmisión de eluyente 4 relaciona una entrada de eluyente 5 dispuesta aguas arriba de la fase estacionaria con una salida de eluyente 6 del depósito 2.

15 El generador de radioisótopos 1 comprende además un segundo conducto 7 y una válvula 8 que relaciona una parte aguas arriba 4' del primer conducto de eluyente y una parte aguas abajo 4'' del primer conducto de eluyente. La parte aguas arriba 4' relaciona la salida de eluyente 6 del depósito 2 con una primera entrada 8' de la válvula 8, en tanto que la parte aguas abajo 4'' relaciona una segunda entrada 8'' de la válvula 8 con la entrada de eluyente 5 de la columna cromatográfica 3.

20 La válvula 8 relaciona además un extremo de la parte ligada 7' del segundo conducto 7 con la parte aguas arriba 4' y aguas abajo 4'' del primer conducto de eluyente 4.

El segundo conducto 7 está puesto en conexión fluida con la válvula 8 por interposición de una conexión entre el extremo de parte ligada 7' del segundo conducto 7 y una tercera entrada 8''' de la válvula 8.

25 En este contexto, la válvula 8 presenta una primera posición en la que el segundo conducto 7 está en comunicación fluida con la parte aguas arriba 4' del primer conducto de eluyente 4 y una segunda posición en la que el segundo conducto 7 está en comunicación fluida con la parte aguas abajo 4'' del primer conducto de eluyente 4.

El segundo conducto 7 presenta además un tramo de derivación 9 de un volumen predeterminado de eluyente v. Este tramo 9 está definido directamente entre la válvula 8 y un extremo de final de tramo 9'.

Típicamente, el volumen predeterminado de eluyente v viene definido por una longitud de tramo de derivación y un diámetro de tramo de derivación.

30 En la primera forma de realización tal y como se describe en la figura 1, el tramo 9 está definido entre el extremo de parte ligada 7' del segundo conducto 7 y el extremo de final de tramo 9'.

El extremo de tramo está conectado a un medio de bloqueo 17 del eluyente en comunicación fluida con el tramo de derivación 9, al objeto de bloquear el paso del volumen de eluyente más allá del extremo de final de tramo 9'.

35 El medio de bloqueo 17 es un filtro estéril de polaridad inversa a la del eluyente, cuya función es la de dejar pasar aire ambiente al tramo de derivación 9 y la de bloquear el paso del eluyente en un sentido definido desde el extremo de parte ligada 7' del segundo conducto 7 hacia el extremo de final de tramo 9'.

40 Preferentemente, el generador 1 se halla dispuesto dentro de un cerramiento blindado C, por ejemplo realizado al menos en parte en un material denso, como por ejemplo en tungsteno o en plomo. El cerramiento C comprende una primera abertura de acceso 10 al depósito 2 y una abertura de salida 11 dispuesta aguas abajo de una salida de eluato 12 de la columna cromatográfica 3 y establecida para que a su través pase un tercer conducto de salida de eluato 12' establecido para relacionar la salida de eluato 12 de la columna 3 con un recipiente de eluato 13 establecido para ir dispuesto en una cámara 14 acomodada dentro del cerramiento y dispuesta aguas abajo de la abertura de salida 11. Preferentemente, el recipiente de eluato 13 y/o la cámara 14 comprende un blindaje de un material denso, como por ejemplo de tungsteno o de plomo.

45 En la primera forma de realización tal como se ilustra en la figura 1, el depósito 1 se halla dispuesto por encima de la columna cromatográfica 3.

El extremo de final 9' del tramo de derivación 9, que puede ser por ejemplo un extremo libre 15 del segundo conducto 7, se halla dispuesto a una altura H predeterminada, medida a partir de un extremo apical 16 de la columna cromatográfica 3.

50 Opcionalmente, al menos una parte de tramo de derivación 9 conectada a la válvula 8 está inclinada con respecto a

un plano horizontal  $h$  en un ángulo  $\alpha$  definido entre el plano horizontal  $h$  y una recta  $d$  secante al plano horizontal  $h$ .

De manera ventajosa, el ángulo  $\alpha$  presenta un valor predeterminado de modo que su valor de seno sea superior a 0 e inferior o igual a 1 y su valor de coseno esté comprendido entre  $-1$  y  $1$ .

5 En el funcionamiento de la primera forma de realización del generador (figura 1), la válvula 8 primero se halla dispuesta en su primera posición. El eluyente fluye desde el depósito 2 a través de la parte aguas arriba 4' del primer conducto 4 hacia el segundo conducto 7.

El tramo de derivación 9 se llena, por efecto de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un volumen de eluyente  $V$  contenido en el depósito 2, con el volumen predeterminado de eluyente  $v$  según un caudal de derivación en un valor predeterminado por la longitud y el diámetro de tramo de derivación 9.

10 El aire contenido en el tramo es expulsado hacia el filtro estéril 17 por el eluyente. La carrera del eluyente desde el depósito hacia el extremo libre 15 queda parada por la presencia del filtro estéril 17.

La altura  $H$  y el valor del ángulo  $\alpha$  permiten determinar un valor de intensidad suficiente de la fuerza gravitatoria que actúa sobre el volumen suficiente de eluyente  $v_s$  tomado con el fin de permitir la corriente del volumen suficiente de eluyente a través del tramo 9.

15 Una vez tomado desde el depósito el volumen predeterminado de eluyente  $v$ , la válvula se dispone a continuación en su segunda posición.

El eluyente fluye desde el tramo de toma 9 a través de la columna cromatográfica 3 según un caudal de elución determinado por la pérdida de carga de la columna cromatográfica 3.

20 El volumen predeterminado de eluyente  $v$  es un volumen suficiente  $V_s$  para obtener, cuando pasa a través el volumen suficiente bajo la acción de una fuerza de arrastre del eluyente, que puede ser, por ejemplo, una fuerza de extracción del eluyente generada por un sistema de bomba conectado a la salida de la columna cromatográfica 3 cromatográfica al caudal de elución determinado, un eluato que comprende una actividad de radioisótopos padres comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 30,0 % con respecto a una actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

25 La actividad de radioisótopo padre en el eluato está comprendida preferentemente dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 20,0 %, de manera más preferible entre el 0,0 % y el 10,0 % con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

De manera más preferible, la actividad de radioisótopo padre está comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 5,0 % con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

30 De manera aún más preferible, la actividad de radioisótopo padre está comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 2,0 % con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

De manera más ventajosa, la actividad de radioisótopo padre está comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 1,0 % con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

De manera totalmente ventajosa, la actividad de radioisótopos padres es preferentemente igual a 0,0 mCi.

35 Las figuras 2a y 2b ilustran parte de dos variantes diferenciadas de una segunda forma de realización del generador 1 según la invención.

La segunda forma de realización rescata las características de la primera forma de realización y, de manera adicional, un medio de bombeo  $M_p$  establecido para ser conectado de manera hermética a la salida de eluato 12. El medio de bombeo  $M_p$  puede ser, por ejemplo, un recipiente a vacío.

40 Alternativamente, el medio de bombeo  $M_p$  puede ser un accionador 18 que comprende un émbolo 19 montado dentro de un cilindro 20 (figura 2a).

El cilindro 20 presenta un primer extremo 21 que comunica con la salida de eluato 12 de la columna cromatográfica 3.

45 El émbolo 19 se prolonga en un brazo 22 que se extiende fuera del cilindro 20 a través de un orificio 23 presente en un segundo extremo de cilindro 24, opuesto al primer extremo de cilindro 21.

El émbolo presenta una primera posición de reposo  $R$  y una posición de bombeo  $P$  (véase la figura 2b por equivalencia).

En funcionamiento, después de una primera elución y antes de una segunda elución siguiente, la primera válvula 8 se mantiene en su segunda posición de elución y el medio de bombeo  $M_p$  se halla conectado de manera hermética a



la salida de eluato 12 al tiempo que se asegura que la válvula 8 está posicionada en su segunda posición.

Preferentemente, la salida de eluato se prolonga en una aguja que se conecta a una cápsula a vacío mediante perforación de una pared estanca que recubre un orificio de entrada de fluido presente en la cápsula.

5 A partir del instante en que la aguja penetra en la cápsula, un volumen residual de dicho volumen suficiente de eluyente que está libre, es decir, que no está retenido por la fase estacionaria de la columna, y que se estanca en la columna, es aspirado automáticamente en la cápsula.

Al permitir evacuar este volumen residual de exceso de eluyente presente en la columna, se minimiza así el riesgo de que el radioisótopo padre migre en dirección a la salida de eluato de la columna entre dos eluciones sucesivas.

10 Una vez aspirado este eluyente libre, a continuación se bombea aire ambiente desde el extremo libre 15 o el extremo 9' de tramo 9 del segundo conducto 7 en orden a secar la fracción de eluyente sobrante.

Por lo tanto, la aspiración del eluyente libre y el paso de aire por la columna permite purgar y secar esta última al objeto de obtener, entre dos eluciones, una columna que esté secada o escasamente impregnada con eluyente.

15 Una vez efectuados la purga y el secado de la columna, la cápsula se desconecta de la salida de eluato 12 y nuevamente se conecta a la columna el recipiente de eluato 13. De manera similar a la cápsula a vacío, el recipiente comprende una pared estanca destinada a ser atravesada por la aguja dispuesta en prolongación de la salida de eluato 12 de la columna 3.

20 A continuación se realiza una nueva elución mediante, primero, un posicionamiento de la primera válvula 8 en su primera posición para cargar el tramo de derivación 9 con eluyente y, a continuación, mediante un posicionamiento de la primera válvula 8 en su segunda posición de elución. Esta nueva elución viene seguida, a continuación, de una nueva etapa de purga y de secado.

25 De este modo, a partir del instante en que se termina una primera elución, el radioisótopo hijo, que no cesa de ser generado en la columna a partir del radioisótopo padre cargado en la columna, acusa un aumento de su actividad para alcanzar un valor umbral de actividad que no se puede sobrepasar y que está regido por un equilibrio secular entre el radioisótopo padre y el radioisótopo hijo. Queda así determinado un ciclo, y la frecuencia entre cada elución sucesiva (segunda, tercera, etc., elución) a la primera elución es la que determina las respectivas actividades de radioisótopos padres e hijos en el eluato obtenido para cada una de estas sucesivas eluciones.

Adicionalmente, el accionador 18 puede estar relacionado herméticamente mediante una segunda válvula 25 con la salida de eluato 12 (figura 2b).

30 La segunda válvula 25 presenta una posición de elución, en la que el tercer conducto 12' está en comunicación fluida con el recipiente de eluato 13 por mediación de un cuarto conducto 12'' que relaciona el recipiente de eluato 13 con la válvula, y una posición de purga en la que el tercer conducto 12' está en comunicación fluida con el medio de bombeo.

35 En funcionamiento, después de una primera elución y antes de una segunda elución siguiente, la segunda válvula 25, inicialmente en su posición de elución, se halla dispuesta en su posición de purga, en tanto que la primera válvula 8 se mantiene en su segunda posición de elución. A continuación se pone en movimiento el émbolo entre su primera posición de reposo R y su segunda posición de bombeo P, lo cual genera una fuerza de bombeo de la fracción restante del volumen suficiente de eluyente.

Por lo tanto, la fracción restante del volumen suficiente de eluyente se conduce desde la columna cromatográfica 3 hacia el cilindro 20 del actuador 18, el cual se llena de eluyente.

40 Si se mantiene en movimiento el émbolo y cuando el eluyente libre es aspirado de la columna, a continuación se bombea aire ambiente desde el extremo libre 15 o el extremo 9' de tramo 9 del segundo conducto 7 en orden a secar la fracción de eluyente sobrante, al objeto de obtener una columna que esté impregnada al máximo con eluyente.

45 Una vez efectuados la purga y el secado de la columna, la segunda válvula 25 se dispone en su primera posición y se realiza una nueva elución mediante, primero, un posicionamiento de la primera válvula 8 en su primera posición para cargar el tramo de derivación 9 con eluyente y mediante, a continuación, un posicionamiento de la primera válvula 8 en su segunda posición de elución.

Esta nueva elución vendrá seguida, a continuación, de una nueva etapa de purga y de secado.

50 El generador según una tercera forma de realización (figura 3) comprende además un presostato 15' relacionado con el extremo libre 15 del segundo conducto, o bien con el extremo de final 9' de tramo 9.

En esta tercera forma de realización del generador según la invención, el presostato 15' permite supervisar el caudal

de elución del volumen suficiente de eluyente como también un caudal de purga, es decir, un caudal de bombeo del eluyente, y un caudal de secado, es decir, un caudal de bombeo del aire a través de la columna, y determinar ocasionales anomalías de funcionamiento del generador.

5 Para cada una de las formas de realización del generador anteriormente descrito, la elección del volumen predeterminado suficiente viene determinada por el perfil de elución de los radioisótopos y, por tanto: (i) por las propiedades físico-químicas de la columna cromatográfica y del eluyente; (ii) así como por el par de radioisótopos padres e hijos empleado.

10 Haciendo referencia a las figuras 1 y 2, la presente invención también recae en un procedimiento de elución de una columna cromatográfica 3 de un generador de radioisótopos 1 que comprende un depósito de eluyente 2 y relacionado con una columna cromatográfica 3 mediante un primer conducto de eluyente 4, cuya columna cromatográfica 3 presenta una fase estacionaria impregnada con eluyente y cargada con un radioisótopo padre que se desintegra espontáneamente en un radioisótopo hijo.

El procedimiento según la invención comprende las siguientes etapas:

- 15 - una toma de un volumen predeterminado de un tramo de toma 9 de un segundo conducto de eluyente 7 relacionado con una parte aguas arriba 4' del primer conducto de eluyente 4 y con una parte aguas abajo 4'' del primer conducto de eluyente 4 mediante una válvula 8, cuyo tramo de toma 9 está definido directamente entre la válvula 8 y un extremo de final de tramo 9'. La toma se realiza cuando la válvula 8 está en una primera posición en la que el segundo conducto 7 está en comunicación fluida con la parte aguas arriba 4' del primer conducto de eluyente; y
- 20 - una etapa de elución, bajo la acción de una fuerza de arrastre del eluyente, del volumen predeterminado de eluyente desde el tramo de toma 9 hacia la columna cromatográfica 3 cuando la válvula 8 está en una segunda posición en la que el segundo conducto 7 está en comunicación fluida con dicha parte aguas abajo 4'' del primer conducto de eluyente 4.

25 Comprende además el procedimiento una etapa de secado de la columna mediante bombeo de aire ambiente desde el extremo de final 9' de tramo 9 o desde un extremo libre 15 del segundo conducto 7 hacia la salida de eluato 12' y, además, comprende el procedimiento una etapa de bloqueo del eluyente, posterior a dicha etapa de inyección, al objeto de bloquear el paso de dicho volumen de eluyente más allá de dicho extremo de final de tramo 9'.

El aire ambiente es esterilizado al pasar a través del filtro estéril 17 presente en el segundo conducto 7.

30 Antes de la etapa de secado se puede realizar una etapa de purga. Esta etapa de purga se efectúa cuando la válvula 8 está en su segunda posición y previa elución de la fase estacionaria de la columna cromatográfica 3 mediante el volumen suficiente de eluyente, que consiste en un bombeo de una fracción restante del volumen suficiente de eluyente presente en la columna 3.

35 En este procedimiento, el volumen predeterminado de eluyente es un volumen suficiente para obtener, cuando el volumen suficiente atraviesa la columna cromatográfica 3, un eluato que comprende una actividad de radioisótopo padre comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 30,0 % con respecto a una actividad de radioisótopos hijos del eluato.

Preferentemente, el procedimiento comprende una etapa de bloqueo del eluyente, posterior a dicha etapa de inyección, al objeto de bloquear el paso de dicho volumen de eluyente más allá de dicho extremo de final de tramo 9'.

40 La etapa de bloqueo se verifica por la presencia de un filtro estéril 17 de polaridad inversa a la del eluyente, cuya función es la de dejar pasar aire ambiente al tramo de derivación 9 y la de bloquear el paso del eluyente en un sentido definido desde el extremo de parte ligada 7' del segundo conducto 7 hacia el extremo de final de tramo 9'.

45 El procedimiento según la invención permite obtener, de manera preferible, una actividad de radioisótopo padre que está comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 20 % con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

Ventajosamente, la actividad de radioisótopo padre está comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 10 % con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

De manera más preferible, la actividad de radioisótopo padre está comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 5,0 % con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

50 De manera aún más preferible, la actividad de radioisótopo padre está comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 2,0 % con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

De manera más ventajosa, la actividad de radioisótopos padres está comprendida dentro de un margen de valores

que oscila entre el 0,0 % y el 1,0 % con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

De manera ventajosa, la actividad de radioisótopos padres es igual a 0,0 mCi.

Los resultados relativos al funcionamiento del generador según la presente invención se describen a continuación para propósitos de ilustración y no habrán de considerarse en ningún caso como limitativos.

- 5 Estos resultados son relativos a ensayos de cargas y de eluciones del generador según la invención para diferentes pares de radioisótopos padre/hijo y diferentes fases estacionarias.

**Modo operativo**

Carga del generador

- 10 El ensayo 1 trata del par  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  (padre/hijo) en una primera fase estacionaria basada en titanio de un primer generador según la invención realizada en fase acuosa a pH ácido. La actividad cargada en la fase estacionaria era de 27,9 mCi a tiempo de carga  $T_0$ .

El ensayo 2 trata del par  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  en una segunda fase estacionaria basada en aluminio de un segundo generador según la invención realizada en fase acuosa a pH ácido. La actividad cargada en la fase estacionaria era de 57,8 mCi a tiempo de carga  $T_0$ .

- 15 Prueba de elución

Para los ensayos 1 y 2, el depósito consiste en una bolsa de solución salina de NaCl concentrado al 0,9 % en volumen.

Los dos generadores se eluyeron diariamente durante un periodo determinado con el fin de seguir los rendimientos de elución y los porcentajes de liberación de  $^{99}\text{Mo}$  en cada uno de los eluatos tomados diariamente ("breakthrough").

- 20 Resultados

El rendimiento Y (en %) de elución se entiende, dentro del ámbito de la presente invención, como la relación entre la actividad del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [ $A(^{99\text{m}}\text{Tc})^{\text{el}}$  en mCi] en el eluato y la actividad del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [ $A(^{99\text{m}}\text{Tc})^{\text{col}}$  en mCi] que está presente en la columna en el momento de la elución y se calcula según la siguiente fórmula:

$$Y \text{ (en \%)} = 100 \times [A(^{99\text{m}}\text{Tc})^{\text{el}} / A(^{99\text{m}}\text{Tc})^{\text{col}}]$$

- 25 Los porcentajes de liberación de  $^{99}\text{Mo}$  vienen dados en % y corresponden a la siguiente relación:

$$R = 100 \times [A(^{99}\text{Mo})^{\text{el}} / A(^{99\text{m}}\text{Tc})^{\text{el}}], \text{ donde } A(^{99}\text{Mo})^{\text{el}} \text{ representa la actividad de } ^{99}\text{Mo} \text{ en el eluato.}$$

Los resultados relativos a los ensayos 1 y 2 se recogen en las tablas 1 y 2 que siguen:

Tabla 1.- Par <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc sobre TiO<sub>2</sub> – ensayo 1

Tiempo T	Y (en %)	R (%)*
T <sub>0</sub>	99	< 1,4 10 <sup>-6</sup>
T <sub>0</sub> + 1 día	91	< 1,6 10 <sup>-6</sup>
T <sub>0</sub> + 2 días	93	< 2,0 10 <sup>-6</sup>
T <sub>0</sub> + 8 días	95	< 1,9 10 <sup>-6</sup>
T <sub>0</sub> + 9 días	95	< 3,2 10 <sup>-7</sup>
T <sub>0</sub> + 10 días	95	< 1,4 10 <sup>-6</sup>
T <sub>0</sub> + 11 días	97	< 1,6 10 <sup>-6</sup>
T <sub>0</sub> + 13 días	94	< 6,4 10 <sup>-6</sup>
T <sub>0</sub> + 14 días	96	< 6,9 10 <sup>-6</sup>
T <sub>0</sub> + 15 días	98	< 6,8 10 <sup>-6</sup>
T <sub>0</sub> + 16 días	98	< 7,1 10 <sup>-6</sup>
T <sub>0</sub> + 17 días	95	< 9,0 10 <sup>-6</sup>
T <sub>0</sub> + 21 días	94	< 3,0 10 <sup>-6</sup>
T <sub>0</sub> + 22 días	94	< 2,1 10 <sup>-6</sup>

\* Las especificaciones de Farmacopea Europea (Monografías del pertechnetato de sodio (<sup>99m</sup>Tc) para inyección producido por fisión “Eur.Pharm. 0124” y Monografías del pertechnetato de sodio (<sup>99m</sup>Tc) para inyección no producido por fisión “Eur. Pharm. 0283”) prevén un valor umbral que no ha de sobrepasarse del orden del 0,1 %.

5 Tabla 2.- Par <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc sobre Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – ensayo 2

Tiempo T	Y (en %)	R (%)*
T <sub>0</sub>	92	< 4,4 10 <sup>-4</sup>
T <sub>0</sub> + 1 día	100	< 3,1 10 <sup>-4</sup>
T <sub>0</sub> + 2 días	100	< 2,3 10 <sup>-4</sup>
T <sub>0</sub> + 3 días	100	< 1,2 10 <sup>-4</sup>
T <sub>0</sub> + 6 días	100	< 3,3 10 <sup>-4</sup>
T <sub>0</sub> + 7 días	101	< 4,5 10 <sup>-5</sup>
T <sub>0</sub> + 9 días	99	< 2,8 10 <sup>-4</sup>
T <sub>0</sub> + 10 días	101	< 6,3 10 <sup>-5</sup>
T <sub>0</sub> + 13 días	99	< 5,0 10 <sup>-5</sup>
T <sub>0</sub> + 14 días	99	< 2,7 10 <sup>-5</sup>

\* Las especificaciones de Farmacopea Europea (Monografías del pertechnetato de sodio (<sup>99m</sup>Tc) para inyección producido por fisión “Eur. Pharm. 0124” y Monografías del pertechnetato de sodio (<sup>99m</sup>Tc) para inyección no producido por fisión “Eur. Pharm. 0283”) prevén un valor umbral que no ha de sobrepasarse del orden del 0,1 %.

Basándose en los ensayos 1 y 2 y en un ensayo de referencia, se retienen los valores ilustrados en la Tabla 3:

Tabla 3.-

Par // fase estacionaria	Y (en %)	R (en %)*
$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ // $\text{TiO}_2$ §	> 70 % §§§	$10^{-4} - 10^{-6}$ §§§§
$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ // $\text{TiO}_2$ §§	~ 95 %	~ $10^{-6} - 10^{-7}$
$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ // $\text{Al}_2\text{O}_3$ §§	~ 100 %	$10^{-4} - 10^{-5}$

§: Valores medidos a tiempo  $T = T_0$

§§: Valores medios

§§§:  $Y (\text{en } \%) = 100 \times [A(^{68}\text{Ga})^{\text{el}} / A(^{68}\text{Ge})^{\text{col}}]$

5 §§§§:  $R = 100 \times [A(^{68}\text{Ge})^{\text{el}} / A(^{68}\text{Ga})^{\text{el}}]$ , donde  $A(^{68}\text{Ge})^{\text{el}}$  representa la actividad de  $^{68}\text{Ge}$  en el eluato.

\* Las especificaciones de Farmacopea Europea (Monografías del pertecnetato de sodio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) para inyección producido por fisión “Eur.Pharm. 0124”; Monografías del pertecnetato de sodio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) para inyección no producido por fisión “Eur. Pharm. 0283” y Monografías de “solución de Galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) (Cloruro de) para radiomarcaje” “Eur. Pharm. 2464”) prevén un valor umbral que no ha de sobrepasarse del orden del 0,1 %.

10 Como muestran los resultados anteriormente presentados, la actividad de radioisótopos padres detectada en el eluato es en promedio inferior en un factor de  $10^{-6} - 10^{-8}$  con respecto a la actividad de radioisótopos hijos en el mismo eluato, lo cual significa una actividad de radioisótopos padres inferior al 1,0 % con respecto a la actividad de radioisótopos hijos del eluato, cosa que es realmente destacable.

15 Claro está que la presente invención no queda en modo alguno limitada a los modos de realización anteriormente descritos y que en ella se pueden introducir abundantes modificaciones sin salir del ámbito de las reivindicaciones que se acompañan.

Por ejemplo, el generador según la presente invención se puede utilizar en otras aplicaciones distintas a las que entran dentro del ámbito de una utilización con fines farmacéuticos o médicos.

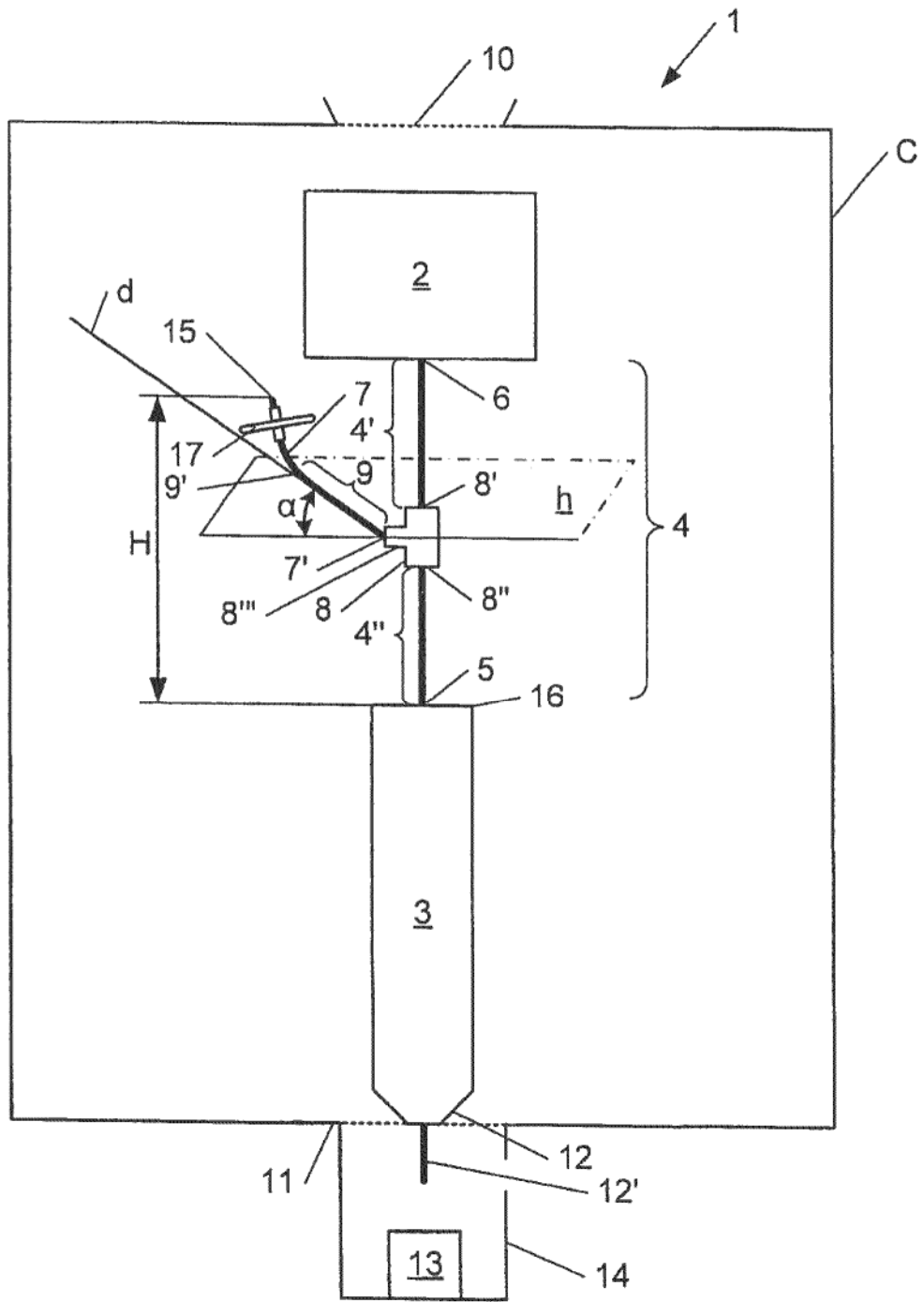
20 Adicionalmente, si bien la descripción da a conocer un generador que comprende una válvula, se entiende que la presente invención no queda limitada a un generador que no comprende más que una sola válvula, sino que también cubre otras formas de realización en las que varias válvulas conectan de manera fluida el tramo de toma al depósito y a la columna.

25 A título ilustrativo, perfectamente puede contemplarse como una puesta en práctica equivalente del generador según la invención una cuarta forma de realización en la que el generador comprende una primera válvula que relaciona el tramo de toma con el depósito y una segunda válvula que relaciona el mismo tramo con la columna cromatográfica.

## REIVINDICACIONES

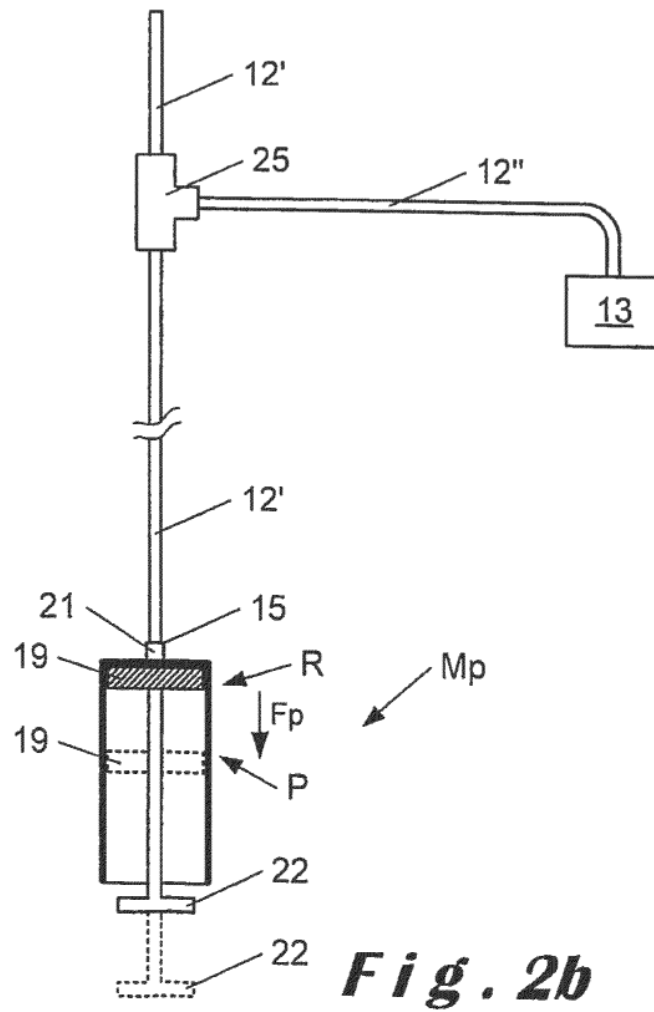
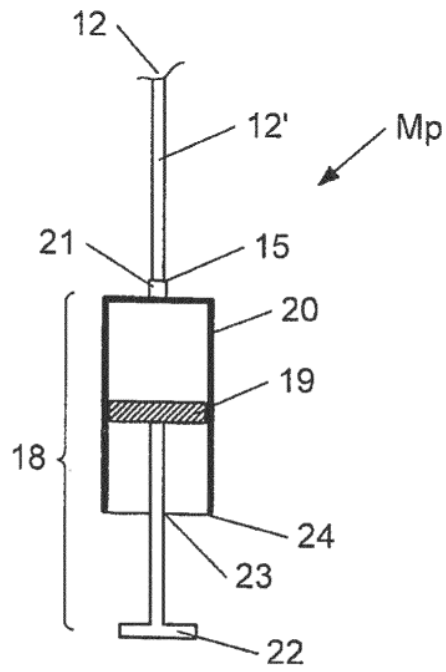
1. Generador de radioisótopos (1) que comprende un depósito de eluyente (2) y una columna cromatográfica (3) relacionados entre sí por un primer conducto de eluyente (4), cuya columna cromatográfica (3) presenta una fase estacionaria cargada con un radioisótopo padre que se desintegra espontáneamente en un radioisótopo hijo, comprendiendo dicho generador un segundo conducto (7) y una válvula (8) alojada entre una parte aguas arriba (4') del primer conducto de eluyente (4) y una parte aguas abajo (4'') del primer conducto de eluyente (4), y que relaciona dicho segundo conducto (7) con dicha parte aguas arriba (4') del primer conducto de eluyente y con la parte aguas abajo (4'') del primer conducto de eluyente, presentando dicha válvula (8) una primera posición en la que el segundo conducto (7) está en comunicación fluida con dicha parte aguas arriba (4') del primer conducto de eluyente (4) y una segunda posición en la que el segundo conducto (7) está en comunicación fluida con dicha parte aguas abajo (4'') del primer conducto de eluyente (4), presentando dicho segundo conducto (7) un tramo de derivación (9) de un volumen predeterminado de eluyente, estando dicho tramo (9) directamente definido entre dicha válvula (8) y un extremo de final de tramo (9'), siendo dicho volumen predeterminado de eluyente un volumen suficiente para obtener, cuando dicho volumen suficiente atraviesa la columna cromatográfica (3) bajo la acción de una fuerza de arrastre del eluyente, un eluato que comprende una actividad de radioisótopos padres comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 30,0 % con respecto a una actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato, caracterizado por que dicho extremo de final (9') de tramo (9) está conectado directamente a un primer filtro estéril (17) de polaridad inversa a la de dicho eluyente, determinando un medio de bloqueo del eluyente (17) en comunicación fluida con dicho tramo de derivación (9), al objeto de bloquear el paso de dicho volumen de eluyente más allá de dicho extremo de final (9') de tramo (9).
2. Generador según la reivindicación 1, en el que dicho depósito (2) se sitúa por encima de dicha columna cromatográfica (3), estando dicho extremo de final (9') de tramo (9) dispuesto a una altura suficiente (H), medida a partir de un extremo apical (16) de la columna cromatográfica (3), de modo que la fuerza gravitatoria presente una intensidad suficiente para permitir una corriente de dicho volumen de eluyente a través del tramo (9).
3. Generador según la reivindicación 2, en el que al menos una parte de tramo de derivación (9) conectada a dicha válvula (8) está inclinada con respecto a un plano horizontal (h) en un ángulo  $\alpha$  definido entre dicho plano horizontal y una recta secante (d) a dicho plano horizontal, presentando dicho ángulo  $\alpha$  un valor predeterminado de modo que su valor de seno sea superior a 0 e inferior o igual a 1 y su valor de coseno esté comprendido entre -1 y 1.
4. Generador según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho extremo de final de tramo (9') se corresponde con un extremo libre (15) del segundo conducto (7).
5. Generador según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho extremo libre (15) está relacionado con un segundo filtro estéril (17) de polaridad inversa a la de dicho eluyente.
6. Generador según la reivindicación 4 ó 5, que comprende un medio de bombeo ( $M_p$ ) establecido para ser conectado de manera hermética a una salida de eluato (12) y destinado a bombear, cuando dicha válvula (8) está en su segunda posición y previa elución de la fase estacionaria de la columna cromatográfica (3) mediante dicho volumen suficiente de eluyente, un fluido desde el extremo de final (9') de tramo (9) o desde el extremo libre (15) del segundo conducto (17) hacia la salida de eluato, siendo dicho fluido una fracción restante de eluyente presente en la columna cromatográfica o aire ambiente bombeado desde dicho extremo libre (15) o dicho extremo (9') de tramo (9) de dicho segundo conducto (7).
7. Generador según la reivindicación 6, en el que dicho medio de bombeo ( $M_p$ ) es un recipiente a vacío.
8. Generador según la reivindicación 7, en el que el medio de bombeo ( $M_p$ ) es un accionador (18) que comprende un émbolo (19) montado dentro de un cilindro (20), cuyo cilindro presenta un primer extremo (21) que comunica con dicha salida de eluato (12) de la columna cromatográfica, prolongándose dicho émbolo (19) en un brazo (22) que se extiende fuera de dicho cilindro a través de un orificio (23) presente en un segundo extremo de cilindro (24), opuesto al primer extremo de cilindro (21), cuyo émbolo presenta una primera posición de reposo (R) y una posición de bombeo (P) del fluido, cuyo émbolo (19), cuando se pone en movimiento entre dicha primera posición de reposo (R) y dicha posición de bombeo (P), genera una fuerza de bombeo del fluido.
9. Generador según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, dispuesto dentro de un cerramiento blindado C, estando dicho cerramiento preferentemente realizado al menos en parte en un material denso, como por ejemplo en tungsteno o en plomo.
10. Generador según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la actividad de radioisótopo padre está comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 20 %, ventajosamente entre el 0,0 % y el 10 %, de manera más preferible entre el 0,0 % y el 5,0 %, de manera aún más preferible entre el 0,0 % y el 2,0 %, de manera más ventajosa entre el 0,0 % y el 1,0 %, con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

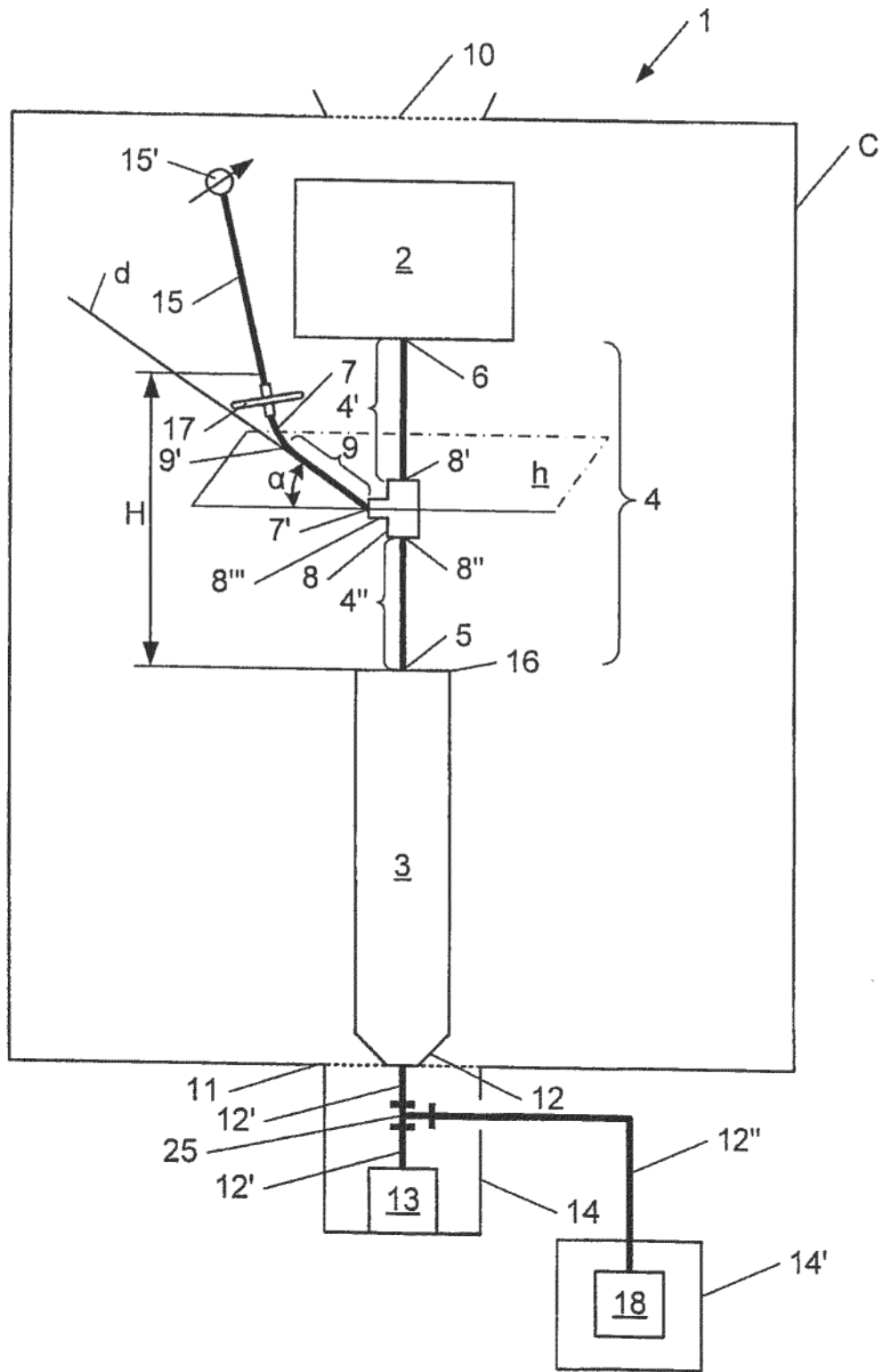
11. Generador según la reivindicación 10, en el que la actividad de radioisótopos padres es igual a 0,0 mCi.
12. Procedimiento de elución de una columna cromatográfica de un generador de radioisótopos (1) que comprende un depósito de eluyente (2) y relacionado con una columna cromatográfica (3) mediante un primer conducto de eluyente (4), cuya columna cromatográfica (3) presenta una fase estacionaria y cargada con un radioisótopo padre que se desintegra espontáneamente en un radioisótopo hijo, procedimiento que comprende las siguientes etapas:
- una toma de un volumen predeterminado de un tramo de toma (9) de un segundo conducto (7) de eluyente relacionado con una parte aguas arriba (4') del primer conducto de eluyente (4) y con una parte aguas abajo (4'') del primer conducto de eluyente (4) mediante una válvula (8), cuyo tramo de toma (9) está definido directamente entre la válvula (8) y un extremo de final de tramo (9'), realizándose la toma cuando la válvula (8) está en una primera posición en la que el segundo conducto está en comunicación fluida con dicha parte aguas arriba del primer conducto de eluyente; y
  - una elución, bajo la acción de una fuerza de arrastre del eluyente, de dicho volumen predeterminado de eluyente desde dicho tramo de toma (9) hacia dicha columna cromatográfica (3) cuando la válvula (8) está en una segunda posición en la que el segundo conducto (7) está en comunicación fluida con dicha parte aguas abajo (4'') del primer conducto de eluyente, y un secado de la columna mediante bombeo de aire ambiente esterilizado desde el extremo de final (9') de tramo (9) o desde un extremo libre (15) del segundo conducto (17) hacia la salida de eluato (12),
- caracterizado por que el procedimiento comprende una etapa de bloqueo del eluyente, posterior a dicha etapa de inyección, al objeto de bloquear el paso de dicho volumen de eluyente más allá de dicho extremo de final (9') de tramo (9), siendo dicho volumen predeterminado de eluyente un volumen suficiente para obtener, cuando dicho volumen suficiente atraviesa la columna cromatográfica, un eluato que comprende una actividad de radioisótopo padre comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 30,0 % con respecto a una actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, que comprende una etapa de purga, anterior a la etapa de secado, cuando dicha válvula (8) está en su segunda posición y previa elución de la fase estacionaria de la columna cromatográfica (3) mediante dicho volumen suficiente de eluyente, consistente en un bombeo de una fracción restante de dicho volumen suficiente de eluyente presente en la columna hacia un recipiente de purga previamente conectado a una salida (12) de columna (3).
14. Procedimiento según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que la actividad de radioisótopo padre está comprendida dentro de un margen de valores que oscila entre el 0,0 % y el 20 %, ventajosamente entre el 0,0 % y el 10 %, de manera más preferible entre el 0,0 % y el 5,0 %, de manera aún más preferible entre el 0,0 % y el 2,0 %, de manera más ventajosa entre el 0,0 % y el 1,0 %, con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.
15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que la actividad de radioisótopo padre es igual a 0,0 mCi.



**Fig. 1**







**Fig. 3**