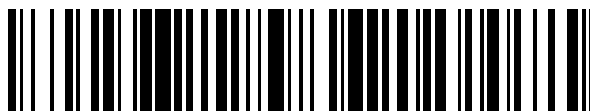


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 662**

51 Int. Cl.:

G21G 1/00 (2006.01)

C22B 3/00 (2006.01)

C22B 60/00 (2006.01)

C22B 26/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2007 E 14173527 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 2796575**

54 Título: **Método para la purificación de radio a partir de diferentes fuentes**

30 Prioridad:

08.09.2006 DE 102006042191

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

29.09.2020

73 Titular/es:

**ACTINIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
275 Madison Avenue, Suite 702
New York, NY 10016, US**

72 Inventor/es:

**KABAI, EVA;
MORENO BERMUDEZ, JOSUE MANUEL;
HENKELMANN, RICHARD y
TÜRLER, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 784 662 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para la purificación de radio a partir de diferentes fuentes

La presente invención se refiere a un método para la purificación de radio, en particular ^{226}Ra , para preparación de diana para producción de ^{225}Ac a partir de fuentes radiactivas disponibles según la reivindicación 1 así como a un método para el reciclado de ^{226}Ra , para preparación de diana para producción de ^{225}Ac a partir de fuentes de radio irradiadas con protones acelerados (p , $2n$), después de la separación del ^{225}Ac producido según la reivindicación 11.

Las investigaciones y el trabajo experimental de la presente invención se llevaron a cabo en la Universidad Técnica de Munich [TUM], Instituto de Radioquímica [RCM].

En particular, se puede usar con éxito el radionúclido ^{225}Ac en medicina nuclear - unido a anticuerpos específicos del tumor - en diversos ensayos clínicos en el tratamiento de cáncer, particularmente en forma de su núcleo hijo ^{213}Bi .

Ya en 1993, se proporcionaban por primera vez criterios para la selección de radionúclidos para inmunoterapia con emisores α y emisores β (GEERLINGS, M. W. (1993): Int. J. Biol. Markers, 8, 180-186: "Radionuclides for radioimmunotherapy: criteria for selection") donde resultó que, debido a la diferencia en la energía, la radiactividad de los emisores α que se tenían que aplicar podía estar 1000 veces por debajo de la correspondiente a los emisores β , si se había de lograr un efecto comparable.

Además, en la bibliografía anterior, los radionúclidos de ^{225}Ac que emiten α y su isótopo hijo ^{213}Bi resultó que eran altamente prometedores para los objetos de radioinmunoterapia junto con los utilizables en principio, a pesar de los relativamente poco disponibles o inestables emisores α que produce anticuerpo conjugado: ^{211}At , ^{255}Fm , $^{212}\text{Bi}/^{212}\text{Pb}$, ^{224}Ra , ^{233}Ra .

Uno de los estudios fundamentales para la cimentación de la radioinmunoterapia con emisores α se desvela en GEERLINGS, M. W., KASPERSEN, F. M., APOSTOLIDIS, C. and VAN DER HOUT, R. (1993): Nuclear Medicine Communications 14, 121-125, "The feasibility of ^{225}Ac as a source of α -particles in radioimmunotherapy". En este documento se describe que ^{225}Ac producido a partir de ^{229}Th y el isótopo hijo de ^{225}Ac , concretamente ^{213}Bi , es adecuado como isótopo para la radioinmunoterapia con emisores α . En las indicaciones se describen en particular el tratamiento de cáncer y el tratamiento de micrometástasis de tumores malignos usando anticuerpos monoclonales específicos del tumor con emisores α .

Un estudio posterior de KASPERSEN, F. M., BOS, E., DOORNALEN, A. V., GEERLINGS, M. W., APOSTOLIDIS, C. and MOLINET, R. (1995): Nuclear Medicine Communications, 16, 468-476: "Cytotoxicity of ^{213}Bi - and ^{225}Ac -immunoconjugates" confirma y cuantifica el efecto citotóxico de ^{213}Bi y ^{225}Ac con pruebas in vitro que usan la línea celular de tumor epidemoide A431.

Además, se sugiere el uso de ^{213}Bi para el tratamiento de enfermedades malignas del sistema sanguíneo, y al mismo tiempo, diversas aproximaciones radioinmunoterapéuticas con ^{225}Ac y ^{213}Bi para tratamiento del cáncer están en diversas fases de ensayos clínicos.

La significación médico-clínica de la presente invención para la preparación de ^{225}Ac a partir de ^{226}Ra por medio de protones acelerados se puede ver por ejemplo desde dos aproximaciones terapéuticas prometedoras:

Por una parte, JURCIC, J. G., LARSON, S. M., SGOUROS, G., McDEVITT, M. R., FINN, R. D., DIVGI, C. R. Åse, M. B., HAMACHER, K. A., DANGSHE, M., HUMM, J. L., BRECHBIEL, M. W., MOLINET, R., SCHEINBERG, D. A. (2002) en Blood, 100, 1233-1239 reseñan un éxito significativo en el tratamiento de pacientes con leucemia mielógena aguda (AML) y leucemia mielógena crónica (CML) usando ^{213}Bi que se une a HuM195, una formulación de un anticuerpo anti-CD33 monoclonal, que se desarrolló para medicina humana. Este estudio fue la primera prueba de concepto en la que un ser humano fue tratado con radioinmunoterapia sistémica que comprendía un emisor α , que se transportaba a una diana celular específica del tumor.

Por otra parte, HUBER, R., SEIDL, C., SCHMID, E., SEIDENSCHWANG, S., BECKER, K.-F., SCHUMACHER, C., APOSTOLIDIS, C., NIKULA, T., KREMMER, E., SCHWAIGER, M. and SENEKOWITSCH-SCHMIDTKE, R. (2003): Clinical Cancer Research (Suppl.) 9, 1s-6s: "Locoregional α -Radioimmunotherapy of Intraperitoneal Tumor Cell Dissemination Using a Tumor-specific Monoclonal Antibody" reseñan la eficacia terapéutica de ^{213}Bi -d9MAB - con baja toxicidad a la médula ósea - y la posible aplicación de una terapia locoregional para pacientes que sufren carcinoma gástrico, que expresa d9-E-Cadherine.

Se muestran más estudios y aspectos parciales respecto a esta materia en: Roswitha HUBER, disertación de doctorado en Faculty of Veterinary Medicine remitida a Ludwig-Maximilians-University of Munich, 18 de Julio de 2003: "Bewertung der lokoregionalen Radioimmuntherapie disseminierter Tumorzellen des diffusen Magenkarzinoms mit einem ^{213}Bi gekoppelten tumorspezifischen Antikörper im Mausmodell" (Evaluación de radioinmunoterapia locoregional de células tumorales diseminadas de carcinoma gástrico difuso con un anticuerpo específico del tumor unido a ^{213}Bi en el modelo de ratón).

Según HUBER 2003, cada año 18 alemanes de cada 100 000 contraen un carcinoma gástrico sólo. En Japón resultan afectadas 126 de cada 100 000 personas. Esto significa que aproximadamente 156 000 incidencias al año solamente en Japón. Allí, lo mismo que en China, Taiwan y Corea, el carcinoma gástrico es una de las causas más frecuentes de muerte a consecuencia de un tumor.

- 5 Hasta ahora, la aplicación del camino citostático dentro de la quimioterapia parecía el camino terapéutico más prometedor, pero los efectos laterales son significativos.

10 En contraposición, la radioinmunoterapia usa estructuras proteínicas situadas sobre la membrana, que se expresan mediante líneas celulares del tumor para unirse a sustancias activas citotóxicas por vía de un vehículo. La mayor parte de las veces, una sobreexpresión de la molécula de unión en la célula tumoral es crucial para la radioinmunoterapia. La molécula diana para los anticuerpos asociados al tumor también se expresa así con una intensidad más baja en las células fisiológicas del organismo. Esto implica que cualquier agente terapéutico para radioterapia también se une a estas células.

15 Particularmente, en el tratamiento de leucemia mielógena aguda o crónica el sentido de la presente invención tiene efecto, concretamente para la preparación de un emisor α adecuado, concretamente ^{225}Ac que forma durante la reacción de desintegración la unión, por ejemplo, a un anticuerpo específico del tumor.

El átomo de ^{213}Bi se desintegra por la vía de la desintegración- β a ^{213}Po , que libera su energía de desintegración- α de 8,4 MeV con un período de semidesintegración de 4 μs en el tejido dentro de una distancia a 80 μm cuando se desintegra y así mata efectivamente las células en su inmediata vecindad debido a su alta transferencia lineal de energía.

- 20 La denominada aplicación locorregional permite una unión rápida del anticuerpo específico del tumor unido a ^{213}Bi con los antígenos del tumor y con máximo éxito terapéutico y mínima toxicidad.

Uno de los pocos emisores α que cumple los criterios terapéuticos relevantes es el par de núclidos $^{213}\text{Bi}/^{213}\text{Po}$ con un período de semidesintegración de 45,6 min (^{213}Bi). La emisión de fotón de ^{213}Bi con 440 KeV permite adicionalmente un escaneado por centelleo in vivo del paciente.

- 25 Actualmente, se puede usar la irradiación de ^{226}Ra con protones acelerados para producir ^{225}Ac . En los ciclotrones, desarrollados por primera vez en 1931, partículas cargadas eléctricamente se mueven en órbitas de forma espiral en líneas de flujo magnético.

30 En particular, los protones se pueden acelerar con ayuda de un ciclotrón con corrientes que son suficientemente altas para que dichas altas velocidades se puedan usar en física nuclear experimental y aplicada para la producción de isótopos a una escala cuantitativa.

35 El documento EP 0 752 709 B1 describe, por ejemplo, un método para producir actinio-225 a partir de radio-226, en el que se proyectan protones acelerados en un ciclotrón sobre una diana de radio-226, de modo que el núcleo compuesto inestable de ^{227}Ac se transforma en actinio-225 al tiempo que emite dos neutrones (reacción p, 2n), en el que después de un período de espera, durante el cual el actinio-226, que se ha creado simultáneamente debido a la emisión de un solo neutrón, se desintegra principalmente debido a su período de semidesintegración considerablemente más corto y se separa químicamente actinio, de modo que se obtiene un isótopo de Ac-225 relativamente puro. La diana de ^{226}Ra que se usa según el procedimiento de EP 0 752 709 B1 no está especificada con detalle en ese documento.

40 El documento EP 0 962 942 A1 también describe un método para producir Ac-225 mediante irradiación de ^{226}Ra con protones acelerados con ciclotrón que tienen una energía de 10 a 20 MeV.

Aunque ya es posible conseguir buenos rendimientos de actinio-225 con las dianas según EP 0 962 942 A1, en la práctica ha resultado que esta construcción de diana se puede calentar por sí misma en ciertas condiciones debido al haz de protones de tal manera que la cápsula de plata se abre por desgarro y se podría así destruir la diana y contaminar los compuestos de la periferia.

- 45 Con el fin de resolver estos problemas de la diana, los inventores de las presentes invenciones han diseñado dos diferentes dianas de radio mejoradas para la producción de radionúclidos por medio de protones acelerados, sobre la base de la técnica anterior de EP 0 962 942 A1.

50 Una preparación de diana, un método de electrodeposición de material de ^{226}Ra se describe en el documento DE 103 47 459 B3 del solicitante, la otra, un sistema de evaporación-dispersión, se describe en el documento DE 10 2004 022 200 A1 del solicitante.

Los métodos de preparación de diana del solicitante proporcionan el producto de ^{225}Ac finalmente deseado sobre una superficie de aluminio y en una mezcla de diferentes radionúclidos.

Sin embargo, el producto final contiene ^{226}Ra sin convertir y otros isótopos de Ra. Además, se producen diferentes

productos de desintegración de actinio así como conversiones nucleares de elementos contaminantes tales como Al.

En la Tabla 1 se dan la impurezas en la malla de Al medidas por Análisis de Activación de Neutrones Basadas en k_0 INAA)

Tabla 1

Elemento	Contenido [$\mu\text{g/g}$]	Elemento	Contenido [$\mu\text{g/g}$]
Fe	1302	La	0,69
Cr	701	W	0,2
Ni	0,2	Sb	0,07
Ga	145	Th	0,18
Zn	39	Br	0,11
Na	9	Sm	0,08
Mo	3,5	As	0,06
U	1,3	Sc	0,02
Co	2,0	Au	0,002
Ce	1,8		

5

Es particularmente importante minimizar el contenido de Sr y Ba los cuales conducen a la producción de radioisótopos de Y y La respectivamente.

Las impurezas químicas principales típicas en el radio disponible de las ampollas radiactivas que se usan en los experimentos (consideradas como patrones secundarios) se dan en la Tabla 2.

10

Tabla 2

Elemento	mg/mg _{Ra} *
Ba	0,63
Ca	0,59
Na	0,46
Zn	0,08
*mg/mg _{Ra} - mg de impureza por mg de radio	

15

Se producen varios radioisótopos como resultado de reacciones nucleares de tipo (p, n) o (p, 2n) sobre impurezas como Ba, Ca, Fe, Zn, Sr, Pt, V, Ti, Cr, Mg, Mn, Na y Cu que pueden estar presentes en el vehículo de Al (hoja, malla) y/o en el depósito de Ra. Los radionúclidos de mayor contribución a la actividad gamma total excluyendo ²²⁶Ra e hijos son típicamente los siguientes: ⁵⁵Co, ⁵⁶Co, ⁶⁷Ga, ⁵⁷Ni, ⁵¹Cr, ⁴⁸V, ⁵²Mn, ⁵⁴Mn, ⁶⁵Zn.

Además, las impurezas radioquímicas perturbadoras son ²¹⁰Po y ²¹⁰Pb que resultan de la siguiente cadena de desintegración: Ra-226 (alfa) -> Rn-222 (alfa) -> Po-218 (alfa) -> Pb-214 (beta) -> Bi-214 (beta) -> Po-214 (alfa) -> Pb-210 (beta) -> Bi-210 (beta) -> Po-210 (alfa) -> Pb-206 (estable).

20

Sin embargo, y resumiendo, a pesar de los sistemas de diana ya optimizados que se proporcionan por los documentos DE 103 47 459 B3 y DE 10 2004 022 200 A1 del solicitante, el producto ²²⁵Ac final todavía contiene cantidades significativas de impurezas inorgánicas radionuclídicas y organoquímicas, que hacen que el producto ²²⁵Ac obtenido sea inadecuado para aplicación directa médica o farmacéutica. Se sugiere una purificación del producto ²²⁵Ac en la solicitud de patente alemana DE 10 2006 008 023.8-43 no prepublicada, presentada el 21.02.2006 por el solicitante de la presente solicitud, y que tiene el título "Method for Purification of ²²⁵Ac from irradiated ²²⁶Ra Targets".

25

Además, partiendo de radio puro como materia prima, se pueden reducir significativamente los contaminantes en el actinio producido.

Los aspectos generales de la separación radioanalítica se resumieron primeramente por KIRBY H. W. and SALUTSKY M. L (1964) "The radiochemistry of radium", NAS-NS-305 7.

5 Entre los procedimientos conocidos se pueden encontrar los que aplican el método clásico de Mme CURIE basado en la coprecipitación (con sulfato de bario) para aislar radio de pechblenda y cristalización fraccionada para separar radio de su homólogo químico bario (CURIE M.-Nobel Lecture 1911, Estocolmo). Se usó el mismo procedimiento para revisar la masa atómica del radio por HÖNIGSCHMID O. (1911) Mitteilungen aus dem Institute fur Radiumforschung--"Revision des Atomgewichtes des Radiums and Herstellung von Radiumstandardpreparaten" y HÖNIGSCHMID O. and SACHTLEBEN R. (1934)--Z. anorg. u. allg. Chem, Bd. 221, S. 65-82 avalados por GERLACH W. and RIEDL E. (1934)--Z. anorg. u. allg. Chem, Bd 221, S. 103-108. Otros autores usaron el método de precipitación con ácido nítrico concentrado. El inconveniente de este método se debe a la dificultad del manejo de ácido nítrico fumante. Más tarde, se aplicaron otros agentes de precipitación con más o menos éxito como oxalato, carbonato o cromato (SALUTSKY M. L. and STITES J. G (1955),-Ind. Eng. Chem., Vol. 47 No. 10, pp. 2162-2166).

10 Todos estos métodos clásicos engorrosos tienen el inconveniente de que el aislamiento completo del radio solo es posible después de varias repeticiones del procedimiento mencionado aunque permitan el aislamiento de altas cantidades de radio. Por ejemplo, es muy conocido que Mme Curie aisló el radio después de más de cien etapas de cristalización fraccionada.

Después de aquello, se probaron nuevos métodos químicos y se aplicaron con éxito para separación/concentración de pequeñas cantidades de radio de manera más eficaz. En el intermedio, se pueden encontrar la cromatografía, el intercambio iónico, la extracción orgánica o la cromatografía de extracción.

20 El uso de uno de estos métodos modernos para separación/purificación de radio se describe en varios trabajos científicos como los de TOMPKINS E. R. (1948),-J. Am. Chem. Soc. Vol 70, No. 10, pp. 3520-3522, POWER W. H. et al. (1959),-Anal. Chem. Vol. 31, No 6, 1077-1079, NELSON F. (1964),-J. Chromat. 16, pp. 403, CHIARIZIA R. et al. (1995),-Solv Extr. Ion. Exch. 13 (6) 1063-1082, WLODZIMIRSKA B., BARTOS B., BILEWITZ A. (2003),-Radiochim. Acta 91, 9, MOON D. S., BURNETT B. (2003),-Appl. Rad. Isot 59, pp. 288, HAGERMANN F. (1950),-J. Am. Chem. Soc. 72 p 768, BURNETT W., CABLE P. (1995),-Radioactivity and Radiochemistry Vol. 6, No. 3, pp 36-44 etc.

Debido a sus propiedades químicas, uno de los métodos frecuentemente usados para purificación de radio de los anteriormente mencionados es la cromatografía de intercambio catiónico.

30 La dificultad del procedimiento de purificación de radio basado en intercambio catiónico se debe a las limitaciones que se refieren a los agentes eluyentes. Habitualmente este método implica el uso de agentes complejantes para facilitar la separación y aumentar los factores de descontaminación. En los documentos de VDOVENKO V. M. and DUBASOV Y. U. (1973), "Analytical chemistry of radium", John Wiley & Sons, GLEASON G. (1980), "An improved ion exchange procedure for the separation of barium from radium", Ann. Arbor Science Publishers Inc. pp. 47-50 and SAMUELSON O. (1963), "Ion exchange separations in analytical chemistry", John Wiley & Sons así como TOMPKINS E. R. (1951), Patente US-554649 está muy detallado este tipo de purificación con agentes complejantes.

La diferencia principal entre las técnicas de separación clásicas y modernas enumeradas es la cantidad de radio que se usa para la prueba. Los métodos clásicos se aplicaron con éxito en cantidades altas de radio, mientras que los métodos modernos se probaron generalmente para contenidos de radio de nivel de trazas o bajo.

40 F. Chabaux et al., Chemical Geology 114 (1994), p. 191-197 describe un método para la separación cromatográfica de Ra-Ba y su aplicación a mediciones espectrométricas de masas de Ra en rocas volcánicas.

La patente US 6 511 603 B1 describe un medio extractante para extraer cationes alcalinotérreos a partir de una disolución acuosa de muestra ácida así como un método y un método para usar el mismo.

El documento WO 2006/003123 A2 describe métodos de producción de radionúclidos.

45 En esta solicitud particular, la forma final del radio (hasta un nivel de 100 mg) que se usa para preparación de diana está preferiblemente en disolución ácida de HNO₃, exenta de agente complejante. Así, la etapa de purificación propuesta basada en intercambio catiónico omite cualquier uso de tales agentes complejantes.

Este método de purificación de radio se basa en la retención de radio sobre una resina especial de intercambio catiónico y elución de los posibles contaminante. Primeramente, en los documentos de van der WALT T. N. and STRELOW F. W. E. (1983), Anal. Chem. Vol. 55, pp. 212-216 así como de STRELOW F. W. E. (1985),-Anal. Chem. Vol. 57, pp. 2268-2271 se había demostrado la utilidad de estas resinas para otros propósitos.

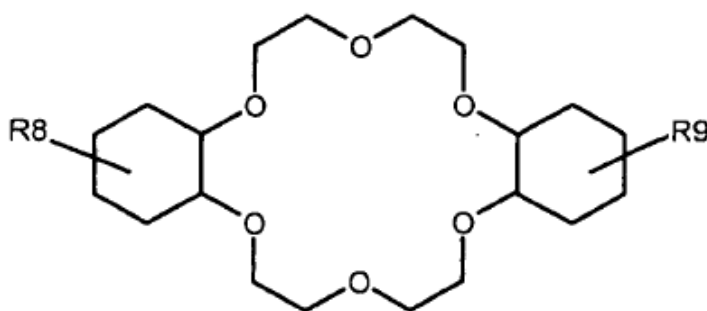
En la presente invención, esta etapa se probó con éxito para purificar radio hasta algunos miliCuries, mientras que el método de extracción cromatográfica se aplicó hasta cientos de microgramos de radio.

El uso de un disolvente extractante mixto que incluye los éteres corona BOB-CalixC6" y "DtBu18C6" para extraer cesio-137 y estradio-90 a partir de desechos líquidos ácidos se describe en el documento US 2005/0211955 A1.

Partiendo del problema anteriormente explicado de las posibles impurezas del radio, el objeto de la presente invención es proporcionar el radio, y en particular ^{226}Ra con una pureza adecuada para preparación de diana de ciclotrón para producción de ^{225}Ac a partir de fuentes radiactivas disponibles.

5 Este problema se soluciona mediante un método para la purificación de radio, en particular ^{226}Ra , para preparación de diana, particularmente preparación de diana de ciclotrón, para producción de ^{225}Ac a partir de fuentes radiactivas disponibles, que comprende las siguientes etapas:

- a) determinar la calidad del material de Ra que se ha de purificar;
- b) lixiviar el Ra con un ácido mineral desde su depósito de almacenamiento al menos una vez;
- 10 c) reunir los lixiviados de Ra, en donde los lixiviados reunidos están concentrados y redisueltos en un volumen mínimo de un ácido mineral:
- d) llevar a cabo una primera cromatografía de extracción a fin de separar los elementos químicamente similares tales como Ba, Sr y Pb del Ra deseado;
- 15 e) en donde dicha cromatografía de extracción en la etapa d) se lleva a cabo sobre un material de soporte sólido que tiene un sistema extractante como revestimiento sobre el mismo, y que comprende al menos un compuesto en conformidad con la fórmula general I en al menos un compuesto en conformidad con la fórmula general II



Fórmula I

R10-OH Fórmula II

20 en donde en la formula I:

R8 y R9 independientemente son H, alquilo C₁-C₆, o t-butilo; y en donde en la fórmula II:

R10 es alquilo C₄ a C₁₂; y en donde se usa HNO₃ o HCl como fase móvil;

e) recuperar Ra de las primeras fracciones, mientras que Ba y Sr están contenidos en las fracciones con tiempo de retención más alto y el Pb queda retenido en el sistema extractante;

25 f) reunir las fracciones de Ra; y

g) concentrar las fracciones que contienen el Ra purificado; y

h) en donde un producto ^{222}Rn de la desintegración se retira del material de Ra.

Según la presente invención, el Pb queda retenido sobre el extractante y solamente se puede retirar usando HCl muy concentrado o agentes complejantes tales como EDTA.

30 En un método preferido según la invención en el que se usa HNO₃, en particular HNO₃ 0,1 M, para la realización de la etapa b) y/o en la etapa de, se usa HNO₃ o HCl como dicha fase móvil en un intervalo de concentración de 0,1 M a 4 M, en particular 1 M.

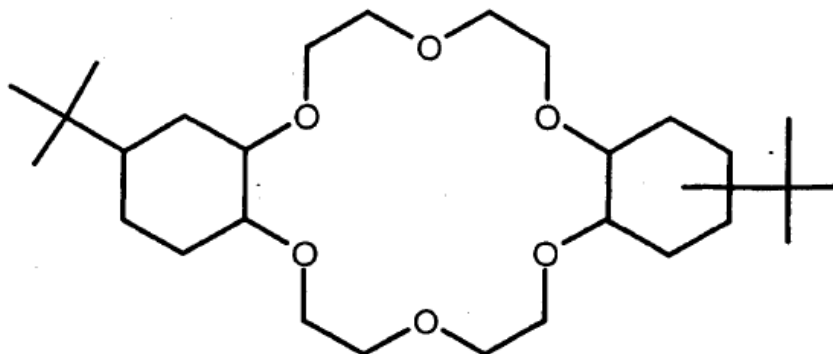
Una herramienta adecuada para concentración de disoluciones de partida o disoluciones madre que contienen Ra es un evaporador rotatorio.

35 Los residuos secos o altamente concentrados se redisuelven en un volumen mínimo de un ácido mineral, en

particular HNO₃, preferiblemente HNO₃ 0,1 M.

5 En una realización preferida de la presente invención, el producto ²²²Rn de la desintegración natural se retira del material de Ra, en particular durante la etapa de evaporación. Dicha etapa de evaporación es por ejemplo la evaporación dentro de un evaporador rotatorio. Como medio de retención de Rn se usan trampas de carbón activado.

En la práctica, se ha comprobado que es ventajoso un método que usa un sistema extractante que tiene un éter corona en conformidad con la fórmula III:



Fórmula III

10 en 1-octanol

Un sistema extractante particularmente preferido es 4,4',bis(t-butilciclohexano)-18-corona-6 en 1-octanol.

Otro sistema extractante preferido es 4,5',bis(t-butilciclohexano)-18-corona-6 en 1-octanol.

15 En la práctica, se prefiere usar una resina disponible comercialmente tal como la "Resina Sr" fabricada por EICHROM, el extractante en la fase estacionaria es un éter corona: 4,4',(5')-bis(t-butilciclohexano)-18-corona-6 en 1-octanol.

La determinación de la calidad del material de Ra se lleva a cabo mediante espectrometría-γ, en particular espectrometría-γ in situ, y mediante Espectroscopía de Emisión Óptica de Plasma Acoplado Inductivamente (ICP-OES).

20 Las fracciones de Radio purificado de la cromatografía de extracción se concentran convenientemente mediante evaporación a sequedad, en particular por medio de un calentador de tubería espiral o calentador de silicio.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un método eficaz para reciclar ²²⁶Ra, para preparación de diana de ciclotrón para producción de ²²⁵Ac a partir de dianas de radio irradiadas con protones acelerados (p,2n), después de la separación del ²²⁵Ac producido.

Este problema se soluciona mediante un método que comprende las siguientes etapas:

25 a) determinar la calidad de la disolución que contiene Ra que se ha de purificar que se proporciona en una disolución de ácido mineral;

b) concentrar la disolución que contiene Ra mediante evaporación;

b1) en donde un producto ²²²Rn de la desintegración se retira del material de Ra;

30 c) retirar las cantidades en trazas de compuestos orgánicos por medio de una columna de prefiltración en donde dicha columna de prefiltración es un material de soporte sólido inerte;

d) llevar a cabo al menos una cromatografía de intercambio catiónico a fin de separar el Ra de los contaminantes químicos principales,

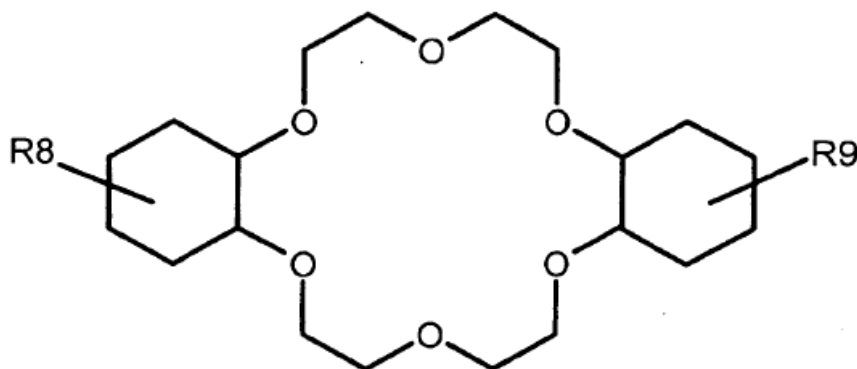
en donde dicha cromatografía de intercambio catiónico en la etapa d) se lleva a cabo sobre un intercambiador catiónico ácido, y preferiblemente sobre un intercambiador catiónico de tipo macroporoso ácido;

35 e) lavar la resina de intercambio catiónico con ácido mineral de baja molaridad para retirar los contaminantes químicos principales;

f) eluir Ra de la resina de intercambio catiónico con ácido mineral de alta molaridad que es 0,5 a 10 M en donde dichas fracciones todavía contienen elementos químicamente similares tales como Ba y Sr;

g) reunir y concentrar las fracciones de Ra parcialmente purificado; y

- 5 h) someter las fracciones que contienen Ra parcialmente purificado al menos a una cromatografía de extracción, en donde dicha etapa de cromatografía de extracción se lleva a cabo en un material de soporte sólido que tiene un sistema extractante como revestimiento sobre el mismo, y que comprende al menos un compuesto en conformidad con la fórmula general I en al menos un compuesto en conformidad con la fórmula general II,



Fórmula I

10 R10-OH Fórmula II

en donde en la formula I:

R8 y R9 independientemente son H, alquilo C₁-C₆, o t-butilo; y en donde en la fórmula II:

R10 es alquilo C₄ a C₁₂; y en donde se usa HNO₃ o HCl como fase móvil;

- 15 i) recuperar Ra de las primeras fracciones, mientras que Ba y Sr están contenidos en las fracciones con tiempo de retención más alto;

j) reunir las fracciones de Ra; y

k) concentrar las fracciones que contienen el Ra purificado.

- 20 En un método según la presente invención, el Ra en la etapa a), el Ra que se recicla se proporciona en HCl o HNO₃, en particular, HNO₃ dentro de un intervalo de concentración de 0,1 M a 4 M o HCl dentro de un intervalo de concentración de 0,1 M a 4 M y/o en la etapa h) se usa HNO₃ o HCl como dicha fase móvil en un intervalo de concentración de 0,1 M a 4 M, en particular 1 M.

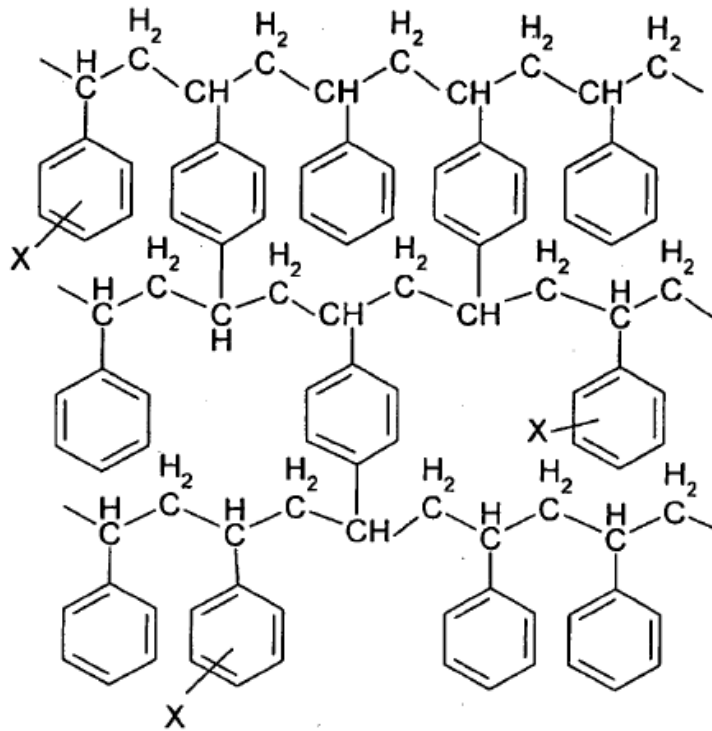
En un método preferido según la invención, los contaminantes químicos principales se seleccionan entre el grupo que consiste en Ag, Al, As, Be, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, Pb, Sr, V, Zn, así como mezclas de los mismos.

- 25 Es ventajoso llevar a cabo las etapas de concentración mediante evaporación, en particular por medio de un evaporador rotatorio y/o por medio de un calentador de tubería espiral o calentador de silicio.

En un método preferido de la presente invención el producto ²²²Rn de desintegración se retira del material de ²²⁶Ra, en particular durante la etapa de evaporación usando trampas de carbón activado.

- 30 Para eluir el Ra de la resina de intercambio catiónico usada, se usa un ácido mineral de alta molaridad, con un intervalo de concentración de 2 a 10 M, en particular, 3 a 8 M, preferiblemente 4 M aproximadamente, y como ácido mineral preferido HNO₃.

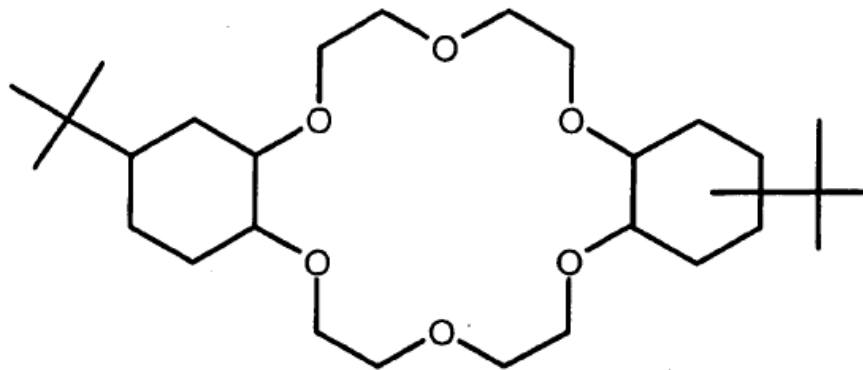
Un material adecuado de intercambio catiónico está basado en un intercambiador catiónico que es una resina ácida de intercambio catiónico en conformidad con la siguiente fórmula, y preferiblemente un intercambiador catiónico de tipo macroporoso ácido.



en donde en la formula anterior: X es SO_3H^+ .

En la práctica, para la etapa de intercambio catiónico se prefiere usar una resina disponible comercialmente tal como la resina "AG-MP50" de Bio-Rad Laboratories, Inc.

- 5 Después de la etapa de intercambio catiónico, una realización preferida de la presente invención concerniente al Ra que se recicla es la de usar un sistema extractante en forma de un éter corona en conformidad con la fórmula III, para purificación posterior:



Fórmula III

- 10 en 1-octanol.

Usando este sistema, una realización preferida de la presente invención es la de usar un sistema extractante 4,4'-bis(t-butilciclohexano)-18-corona-6 en 1-octanol o 4,5'-bis(t-butilciclohexano)-18-corona-6 en 1-octanol.

Se prefiere adicionalmente que el soporte sólido en la condición h) se seleccione entre el grupo que consiste en sílice porosa, polímeros orgánicos inertes, preferiblemente un polímero no iónico de éster acrílico.

- 15 Para la irradiación de compuestos de radio tienen que estar disponibles con calidad adecuada cantidades suficientes de radio completamente encapsuladas en un recipiente metálico de diana. El procedimiento que se refiere a la preparación de diana per se ya es conocido por los documentos WO 2005/105160, WO 2005/039647, EP1673492.

Para cubrir las necesidades de radio, se usaron dos fuentes de radio: de fuentes radiactivas existentes (disponibles) y de reciclado después de irradiación de radio en el ciclotrón y su separación de actinio.

5 El procedimiento de la presente invención describe un método que apunta a preparar/purificar radio bien a partir de fuentes radiactivas existentes o bien a partir de radio reciclado irradiado. El radio purificado tiene que corresponder a la calidad que permita su irradiación subsiguiente.

Los procedimientos radioquímicos que se proponen para la presente solicitud comprenden lo siguiente:

- i. Preparación de ^{226}Ra a partir de fuentes radiactivas existentes para preparación de diana;
- ii. Separación del radio irradiado del material de soporte de diana (aluminio) y de la mayoría de los productos de activación mediante cromatografía de intercambio catiónico
- 10 iii. Purificación de Ra de otras impurezas que pueden interferir en la calidad del producto final ^{225}Ac : como Ba o Sr usando cromatografía de extracción;
- iv. Control de calidad de la fracción de Ra preparado/purificado.

La invención se refiere a un procedimiento para la purificación de ^{226}Ra con el fin de preparar dianas de radio para irradiación en ciclotrón. Comprende las siguientes etapas:

- 15 • Purificación/reciclado de Ra-226
 - a partir de fuentes radiactivas disponibles
 - a partir de radio irradiado
- Implementación del procedimiento de separación/purificación para muestras de alta actividad. Esto es asumiendo la (casi) completa automatización del proceso radioquímico para minimizar el manejo manual de radio altamente radiotóxico;
- 20 • Control de calidad del radio preparado/purificado

25 La purificación del radio se tiene que hacer de una manera que permita obtener buena recuperación y altos factores de descontaminación para los contaminantes principales. El procedimiento de purificación tiene que cubrir la separación de Ra del aluminio como material de soporte de diana, de los contaminantes principales que resultan de la activación y de los contaminantes que pueden influir en la calidad del actinio (como Ba o Sr).

Ventajas y características adicionales vienen dadas en los ejemplos descriptivos así como en los dibujos que se acompañan.

- Fig. 1 muestra un esquema general de la producción de ^{225}Ac por la vía de la reacción $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$;
- 30 Fig. 2 muestra un esquema de preparación/purificación para ^{226}Ra a partir de fuentes radiactivas disponibles en conformidad con la invención;
- Fig. 3 muestra un perfil de elución de Ra y Ba sobre una columna de resina Sr a partir de HNO_3 1 M, 3,5x0,8cm, BV~2ml;
- Fig. 4 muestra en vista esquemática el reciclado de radio a partir de dianas de radio irradiadas;
- Fig. 5 muestra espectros gamma de la fracción de radio irradiada antes de reciclado; y
- 35 Fig. 6 muestra espectros gamma de la fracción de radio irradiada después de reciclado según la invención;

El esquema general de la producción de actinio por la vía de la reacción $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ se muestra en la Fig. 1;

Un diagrama de flujo de la separación de Ra de los principales productos de activación se presenta en la Fig. 2.

40 Para el propósito de producir ^{225}Ac por la vía de la reacción (p,2n) con protones acelerados, el radio como material de diana tiene que corresponder al de muy alta pureza, pues en caso contrario la cantidad de los productos de activación obtenidos entre el actinio producido aumentará drásticamente tras la irradiación. Por lo tanto, una de las metas principales de la presente invención es proporcionar radio tan puro como sea posible para preparación de dianas de radio con el fin de minimizar la cantidad de posibles contaminantes/impurezas.

Para obtener radio con nivel de pureza muy alto hay dos posibilidades que se ilustrarán en los Ejemplos a continuación:

Ejemplos

A. Procedimiento para la preparación de ^{226}Ra a partir de fuentes radiactivas disponibles

El esquema general del procedimiento de preparación de radio a partir de fuentes radiactivas disponibles en conformidad con la presente invención se muestra en la Fig. 2.

5 Las fuentes de radio disponibles comercialmente a nivel de Curie o miliCurie tienen diversas calidades de pureza química y radionuclídica. Cuanto mejor sea la mejor pureza del material inicial, más sencillo será el procedimiento de preparación/purificación. La gestión de la calidad (QM) consiste en una comprobación inicial de la pureza y la actividad del radio. Por lo tanto, después de la recepción del material radiactivo, se hace una primera medición de control de calidad, sobre la base de espectroscopía gamma que permite una estimación de la actividad total del radio y las principales impurezas radionuclídicas. Al trabajar con niveles de Ra de mCi o superiores la manera más rápida de comprobar la actividad que se ha dado en la especificación es mediante mediciones espectrométricas gamma in situ.

10 Después de la estimación de las actividades de ^{226}Ra y de las principales impurezas isotópicas - si las hubiera - se abren las muestras en una cámara de guantes protegida, herméticamente cerrada. Como para muchas de las fuentes radiactivas, una de las aproximaciones para transportarlas/almacenarlas es en forma seca en ampollas de vidrio cerradas. Se abren las fuentes de radio cerradas en ampollas de vidrio y se lixivia cuantitativamente el material radiactivo a partir de dichas ampollas. La apertura de las ampollas se hace usando dos aproximaciones diferentes: rompiendo las ampollas o cortándolas y vertiendo el material radiactivo seco con el fin de lixiviar la sal seca de radio con HNO_3 diluido (GDCh conf: Kabai et al. 2005). Se aplicaron aproximaciones similares para análisis de I-129 o Tc-99 por Kabai et al. (2003) y para determinación de impurezas de Lu-177 por Pawlak et al. (2004) que apuntaban a abrir ampollas con materiales radiactivos y lavar el componente radiactivo.

15 Después de que se lixivia el radio de la ampolla y se disuelve en un volumen mínimo de HNO_3 0,1 M, se concentra mediante evaporación en un evaporador rotatorio y se convierte a la forma de nitrato. Para las fuentes cerradas de radio el ^{222}Rn formado está en equilibrio con el núclido madre ^{226}Ra . Se ha de evitar lo más posible la presencia de radón junto con el radio porque es el principal contribuyente a la dosis eficaz que se ha de minimizar. Por lo tanto, la etapa de evaporación también se usa para retirar el radón formado.

A continuación, se lleva a cabo la evaporación del radio en un sistema cerrado seguro. Antes de su expulsión, el aire evacuado se pasa a través de dos trampas de carbón consecutivas con el fin de retener el radón dentro de la cámara de guantes, minimizando la cantidad de radón que se expulsa.

20 Con el fin de controlar la pureza química del radio, se toma una pequeña parte alícuota de la disolución que se envía al evaporador rotatorio.

Esta parte alícuota se diluye posteriormente y se analiza la muestra de control de calidad mediante métodos espectrométricos. Se encontró que el método de Espectroscopía de Emisión Óptica de Plasma Acoplado Inductivamente (ICP-OES) era adecuado para este análisis, teniendo sensibilidad suficiente para todos los contaminantes químicos esperados en la disolución de radio.

25 La muestra se concentra casi a sequedad y se redisuelve en unos pocos mililitros de HNO_3 0,1 M. A continuación, la disolución se transfiere a un vial-V usando argón de alta pureza. La última etapa se repite dos-tres veces con el fin de lavar todo el radio del matraz del evaporador rotatorio. El vial-V protegido que contiene la disolución de radio se evapora a sequedad usando un calentador de tubería espiral o un calentador de silicón. El vial-V se cierra con una tapa fenólica, se coloca en un contenedor de plomo y se calcula la actividad del radio sobre la base de una segunda medición-gamma in situ. El radio así cuantificado en el vial-V de pared gruesa se usa para preparación de diana de ciclotrón o bien se envía a almacenamiento.

Para la preparación de diana el vial-V con la actividad deseada se abre otra vez, y la sal de radio se disuelve en HNO_3 0,1 M.

30 Después de la homogeneización completa, la disolución se transfiere a un dispensador. La dosificación de la disolución de radio para la preparación de diana se controla a través del dispensador. El vial-V se lava dos veces con unos pocos ml de HNO_3 0,1 M con el fin de minimizar las pérdidas en la pared del vial.

35 Como se ha mencionado anteriormente, la Tabla 2 muestra las proporciones típicas de impurezas a radio que se obtienen de las ampollas de radio. Las principales impurezas inactivas son Na, Ca, Ba y Zn mientras que la pureza radioisotópica es muy alta, habitualmente más de 99%. Solamente se pudieron medir actividades diferentes de hijos de radio en los espectros gamma, dependiendo del tiempo transcurrido desde la última evacuación de radón.

40 Si el radio tuviera peores parámetros de calidad, se aplicaría una etapa de purificación sobre la base de resina Sr que apunta a retirar especialmente el bario presente junto al radio. En este caso, el radio se carga en HNO_3 1 M sobre una pequeña columna de resina Sr (volumen del lecho - VL ~ 2 ml) antes del secado completo en el vial-V. El radio se recoge en VL 1 - 4, a continuación el bario que tiene tiempos de retención mayores y aparece en VL 5-10.

El Sr quedará retenido en la columna.

El perfil de elución de Ra y Ba sobre columna de resina de Sr a partir de HNO₃ 1 M, 3,5x0,8 cm, VL ~ 2 ml se muestra en la Fig. 3.

5 Esta etapa de purificación se aplicó con éxito para cantidades de radio hasta niveles de varios cientos de microgramos.

B. Procedimiento para reciclado de ²²⁶Ra a partir de dianas de radio irradiadas

10 Otra posibilidad de obtener radio puro es a partir de reciclado del radio, que ya ha sido irradiado con protones acelerados para producción de ²²⁵Ac. Esta aproximación es más complicada que la anterior debido al hecho de que el radio irradiado tiene un grado de pureza mucho más bajo que el material original. El esquema general del procedimiento aplicado de reciclado de radio se representa en la Fig. 4.

15 El procedimiento que se ha desarrollado se basa en la composición química y radioscópica de la fracción de radio después de la separación de actinio. Los principales contaminantes químicos y radioscópicos presentes en la fracción de radio después de la irradiación y separación de actinio - en particular en conformidad con el documento DE 10 2006 008 023.8 - se resumen en la Tabla 3 que muestra las proporciones del elemento correspondiente con respecto al radio.

Tabla 3

Contaminantes químicos principales típicamente presentes en la fracción de radio irradiado después de la separación de actinio antes de reciclado (proporciones en masa con relación al radio)			
Elemento	mg Contam/mg Ra	Elemento	mg Contam/mg Ra
Ag	0,06	K	3,01
Al	172,2	Li	0,02
As	0,15	Mg	7,69
Ba	0,81	Mn	1,16
Be	0,06	Na	3,27
Bi	0,13	Ni	3,20
Ca	0,94	Pb	-
Cd	0,04	Rb	-
Co	0,42	Se	
Cr	0,15	Sr	0,09
Cu	0,57	Ti	-
Fe	0,80	U	-
Ga	-	V	-
In	-	Zn	1,79

20 Partiendo de esta composición y de las impurezas radioscópicas presentes en la fracción de radio, el objetivo de la presente invención con respecto al reciclado es proporcionar un procedimiento combinado basado en un esquema de purificación multietapa que permita la separación del radio de los contaminantes según la Tabla 3. El procedimiento propuesto se basa en un intercambio catiónico combinado con cromatografía de extracción.

En la presente solicitud, la forma final del radio que se usa para preparación de diana es preferiblemente una disolución ácida en HNO₃, exenta de agente complejante alguno. Así, la etapa de purificación que se propone basada en intercambio catiónico omite cualquier uso de tales agentes complejantes.

25 En este procedimiento, después de la separación del ²²⁵Ac producido del radio irradiado, se evapora la fracción de radio en HNO₃ 2 M con el fin de concentrarla. A continuación, la disolución concentrada de radio, que podría contener algunos contaminantes orgánicos, se pasa a través de una columna de prefiltrado (un material de soporte sólido inerte) para retirar las cantidades en trazas de componentes orgánicos. La etapa de intercambio catiónico que se incluye inmediatamente después de la columna de prefiltrado permite la separación del radio de los principales
30 contaminantes químicos como aluminio en cuanto material de soporte de diana, Mg, Co, Ni, Zn y Fe. Para esto la disolución original se convierte en primer lugar a HCl 0,1 M. A continuación, la disolución se pasa a través de la

resina de intercambio catiónico Biorad AG-MP50. La resina es una resina de intercambio catiónico de tipo macroporoso ácido con superficie muy efectiva, aproximadamente 35% de porosidad y capacidad nominal de 1,5 meq/ml. Por lo tanto, tiene propiedades de retención más altas que una resina normal de intercambio catiónico. Gracias a estas propiedades, se podría retener fácilmente el radio hasta varios mCi en una columna con volumen de lecho de 5-6 ml a partir de medios de HCl 0,1 M. Después de esto, la columna se lava intensamente con HCl que tiene diferentes molaridades con el fin de eluir cualquier posible contaminante retenido en la columna. Finalmente, el radio fuertemente retenido se eluye con 150 ml aproximadamente de disolución de HNO₃ 4 M.

Los resultados muestran que bajo estas condiciones experimentales la recuperación del radio es mayor del 90%. Los factores de descontaminación obtenidos para Al son 10³, para metales de transición 10². Con el fin de aumentar los factores de descontaminación con relación al radio, se introduce en el procedimiento una segunda columna idéntica a la previa. De esta manera fue posible obtener factores de descontaminación altos para todos los metales de transición. Después de que se eluye el radio de la segunda columna en HNO₃ 4 M, se evapora hasta residuo húmedo y se redisuelve en HNO₃ 1 M. A continuación, se usa el radio en HNO₃ 1 M como disolución de alimentación a una columna de extracción cromatográfica rellena con resina Sr (EICHROM). Esta resina permite la separación del radio de bario y cantidades en trazas de estroncio todavía presentes en la fracción de radio.

El Ba es químicamente similar al radio. Por lo tanto, es muy difícil separarlo en una resina de intercambio catiónico. La cromatografía de extracción dio a los inventores la oportunidad de separar radio del bario habitualmente presente junto al radio en las muestras y de separar cualquier (el eventual, el posible) estroncio detectado entre el radio. La separación sobre resina Sr se realizó con mezclas de radio-bario hasta de varios cientos de microgramos.

La composición química que se obtiene después del proceso de reciclado que usa dos columnas de intercambio catiónico y una columna de resina Sr se muestra en la Tabla 4. Sobre la base de estos resultados, se puede concluir que la pureza química del radio se mejoró sustancialmente durante el procedimiento multietapa y es comparable con la del radio original no irradiado.

Tabla 4

Contaminantes químicos principales típicamente presentes en la fracción de radio irradiado después de la separación de actinio y reciclado (proporciones en masa con relación al radio)			
Elemento	Imp/Ra [mg/mg]	Elemento	Imp/Ra [mg/mg]
Ag	0,06	K	-
Al	0,15	Li	-
As	-	Mg	0,03
Ba	0,04	Mn	0,01
Be	0,02	Na	4,43
Bi	-	Ni	0,03
Ca	0,63	Pb	-
Cd	0,02	Rb	-
Co	0,01	Se	-
Cr	0,04	Sr	0,02
Cu	0,03	Ti	-
Fe	0,06	U	-
Ga	-	V	-
In	-	Zn	006

Es evidente que incluyendo más etapas en el proceso, se puede mejorar adicionalmente la calidad del radio, pero al mismo tiempo descenderá la recuperación del radio. Para evitar este hecho, el procedimiento radioquímico que se presenta se probará al respecto de la separación de varios miligramos de radio.

C. Implementación del procedimiento de separación/purificación para muestras de alta actividad

Para obtener la cantidad requerida de ²²⁵Ac, hay que implicar cientos de miligramos de radio en el proceso. Trabajar con el radio altamente radiotóxico a nivel de cientos de miligramos solamente es posible con una planificación cuidadosa de los procesos radioquímicos. Con el fin de minimizar la exposición del personal, hay que automatizar

todos los procesos radioquímicos implicados.

La automatización de los procesos radioquímicos se realiza teniendo en cuenta los esquemas y detalles anteriormente descritos.

5 La implementación del proceso de automatización se hace sobre la base de la estrecha colaboración del Instituto de Radioquímica con el Instituto para la Maquinaria Herramienta y Gestión Industrial (iwb), ambos de la Universidad Técnica de Munich. A este respecto, se aporta un trabajo continuo en los planes de automatización de la preparación y reciclado de radio respectivamente.

D. Control de calidad (QC) del radio purificado/reciclado

10 Es muy importante la gestión de la calidad del producto - actinio - pero también de la materia prima, en este caso del radio. La calidad del material de partida influirá no solamente en la calidad y el rendimiento del actinio producido, sino que definirá el procedimiento radioquímico que se aplique para el reciclado del radio irradiado. Por lo tanto, se aportó un esfuerzo adicional en el control de calidad (QC) del radio utilizado como material de partida y también durante el proceso de purificación/reciclado. Se usó QC al principio del proceso para extender la caracterización y comprobar la calidad de las fuentes de radio que se han dado en la especificación oficial. Más tarde, se hizo control
15 de calidad para verificar la eficacia del proceso.

En el QC los principales aspectos cubrieron:

- la pureza: incluyendo la pureza química y radioquímica, y
- la recuperación del radio purificado/reciclado.

20 El primer aspecto se realizó con el fin de asegurar que la pureza del radio era suficientemente alta para que fuera irradiado con seguridad mediante protones acelerados, y asegurar que la presencia de diferentes contaminantes/impurezas no fuera a malograr el rendimiento de la irradiación y de los tratamientos de postirradiación, respectivamente. Con vistas a la comprobación de pureza, se realizaron análisis de pureza radionuclídica y química.

25 Desde el punto de vista de la técnica, la determinación de la pureza radionuclídica del radio de fuentes radiactivas disponibles se hizo mediante mediciones espectrométricas gamma in situ de la muestra total o tomando una pequeña parte alícuota de la muestra. Para la identificación de los principales contaminantes químicos/impurezas, se analizó la misma parte alícuota usando Espectrometría de Emisión Óptica de Plasma Acoplado Inductivamente (ICP-OES). Este método se usó con éxito para identificar las impurezas químicas esperadas en la fracción de radio.

30 El segundo aspecto - la recuperación del radio - es tan importante como el primero. Debido a la aplicación del procedimiento radioquímico multietapa, es inevitable perder radio durante el proceso. Con el fin de minimizar las pérdidas, los procedimientos que se apliquen deben ser lo más sencillos posible, comprendiendo el mínimo número de etapas necesarias para conseguir los requisitos de pureza. Se verificó la recuperación del radio durante el proceso mediante espectrometría gamma.

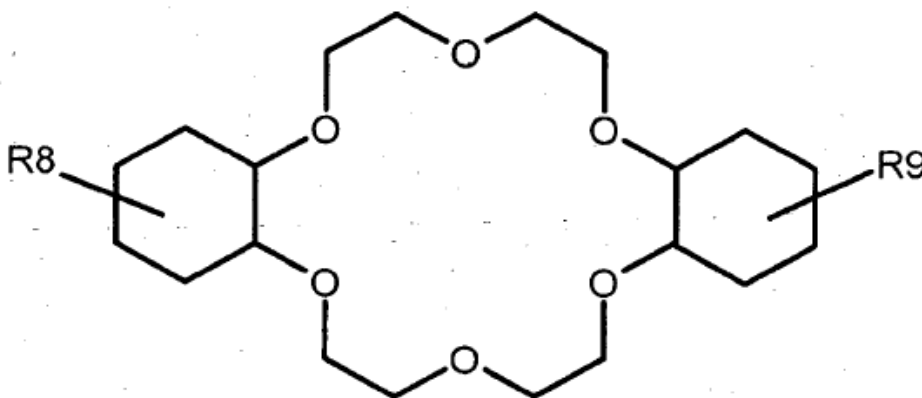
35 Las Figs. 5 y 6 muestran los espectros gamma típicos de la fracción de radio antes y después del reciclado. Se puede observar en los espectros que los radioisótopos de los metales de transición originalmente presentes: ^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{67}Ga , ^{57}Ni , ^{51}Cr , ^{48}V , ^{52}Mn , ^{54}Mn , y ^{65}Zn se separaron bien después de aplicar el procedimiento radioquímico anteriormente detallado. Otros isótopos detectados en los espectros de la Fig. 5, tales como ^{208}Ti , ^{212}Pb , y ^{221}Fr son isótopos de vida corta (períodos de semidesintegración de minutos a horas), que no son relevantes para la purificación posterior. La pureza radioisotópica típica del radio obtenido usando el procedimiento
40 anteriormente descrito fue superior al 99%

En los espectros de las Figs. 5 y 6 "Ann. Rad." quiere dar a entender "radiación de aniquilación".

REIVINDICACIONES

1. Método para la purificación de radio, en particular ^{226}Ra , para preparación de diana para producción de ^{225}Ac a partir de fuentes radiactivas disponibles, que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) determinar la calidad del material de Ra que se ha de purificar en donde la detección de la calidad del material de Ra se lleva a cabo mediante espectrometría- γ y mediante espectroscopía de Emisión Óptica de Plasma Acoplado Inductivamente, ICP-OES;
- b) lixiviar el Ra con un ácido mineral desde su depósito de almacenamiento al menos una vez;
- c) reunir los lixiviados de Ra, en donde los lixiviados reunidos están concentrados y redisolutos en un volumen mínimo de un ácido mineral:
- 10 d) llevar a cabo una primera cromatografía de extracción a fin de separar los elementos químicamente similares tales como Ba, Sr y Pb del Ra deseado;
- e) en donde dicha cromatografía de extracción en la etapa d) se lleva a cabo sobre un material de soporte sólido que tiene un sistema extractante como revestimiento sobre el mismo, y que comprende al menos un compuesto en conformidad con la fórmula general I en al menos un compuesto en conformidad con la fórmula general II,



15

R10-OH Fórmula II

en donde en la fórmula I:

R8 y R9 independientemente son H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o t-butilo; y en donde en la fórmula II:

R10 es alquilo C_4 a C_{12} ; y en donde se usa HNO_3 o HCl como fase móvil;

- 20 f) recuperar Ra de las primeras fracciones, mientras que Ba y Sr están contenidos en las fracciones con tiempo de retención más alto y el Pb queda retenido en el sistema extractante;
- g) reunir las fracciones de Ra;
- h) concentrar las fracciones que contienen el Ra purificado; y
- i) en donde un producto ^{222}Rn de la desintegración se retira del material de Ra.

25 2. Método según la reivindicación 1, en donde se usa HNO_3 diluido, en particular HNO_3 0,1 M, para la realización de la etapa b).

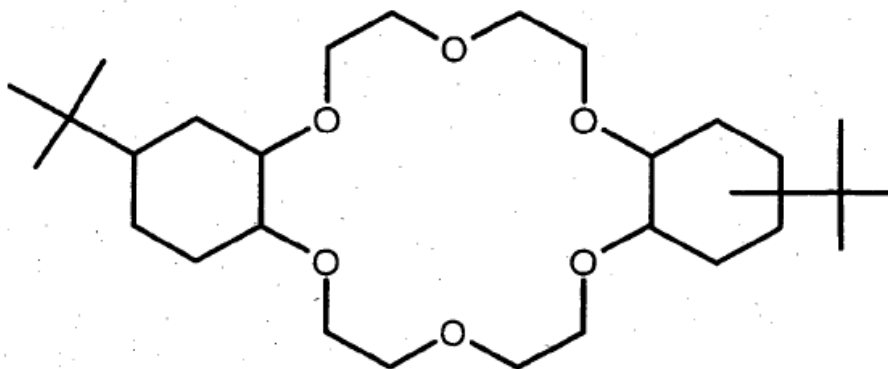
3. Método según la reivindicación 1 o 2, en donde en la etapa e), se usa HNO_3 o HCl como dicha fase móvil en un intervalo de concentración de 0,1 M a 4 M, en particular 1 M.

30 4. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el soporte sólido en la condición e) se selecciona entre el grupo que consiste en sílice porosa, polímeros orgánicos inertes, preferiblemente un polímero no iónico de éster acrílico.

5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ácido mineral de la etapa c) es HNO_3 , preferiblemente HNO_3 0,1 M.

6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho producto ^{222}Rn de la desintegración se retira del material de Ra durante una etapa de evaporación usando trampas de carbón activado.

7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sistema extractante es un éter corona en conformidad con la fórmula III



5

Fórmula III

en 1-octanol.

8. Método según la reivindicación 7, en donde el sistema extractante es 4,4'-bis(t-butilciclohexano)-18-corona-6 en 1-octanol o 4,5'-bis(t-butilciclohexano)-18-corona-6 en 1-octanol.

10 9. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las fracciones de Ra purificado de la cromatografía de extracción se concentran mediante evaporación a sequedad o residuos húmedos, en particular por medio de un evaporador.

15 10. Método para reciclado de ^{226}Ra , para preparación de diana para producción de ^{225}Ac a partir de fuentes de radio irradiadas con protones acelerados (p,2n), después de la separación del ^{225}Ac producido, que comprende las siguientes etapas:

a) determinar la calidad de la disolución que contiene Ra que se ha de purificar que se proporciona en una disolución de ácido mineral;

b) concentrar la disolución que contiene Ra mediante evaporación;

b1) en donde un producto ^{222}Rn de la desintegración se retira del material de Ra;

20 c) retirar las cantidades en trazas de compuestos orgánicos por medio de una columna de prefiltración en donde dicha columna de prefiltración es un material de soporte sólido inerte;

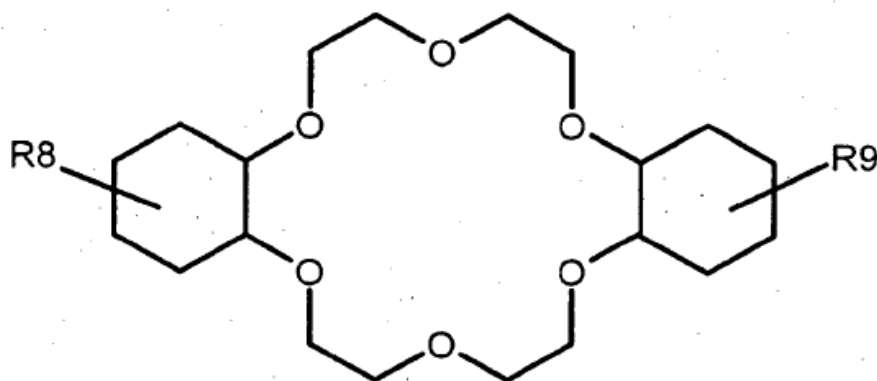
d) llevar a cabo al menos una cromatografía de intercambio catiónico con el fin de separar el Ra de los contaminantes químicos principales, en donde dicha cromatografía de intercambio catiónico en la etapa d) se lleva a cabo sobre un intercambiador catiónico de tipo macroporoso ácido;

25 e) lavar la resina de intercambio catiónico con ácido mineral de baja molaridad para retirar los contaminantes químicos principales;

f) eluir Ra de la resina de intercambio catiónico con ácido mineral de alta molaridad que es 0,5 a 10 M en donde dichas fracciones todavía contienen elementos químicamente similares tales como Ba y Sr;

g) reunir y concentrar las fracciones de Ra parcialmente purificado; y

30 h) someter las fracciones que contienen Ra parcialmente purificado al menos a una cromatografía de extracción, en donde dicha etapa de cromatografía de extracción se lleva a cabo en un material de soporte sólido que tiene un sistema extractante como revestimiento sobre el mismo, y que comprende al menos un compuesto en conformidad con la fórmula general I en al menos un compuesto en conformidad con la fórmula general II,



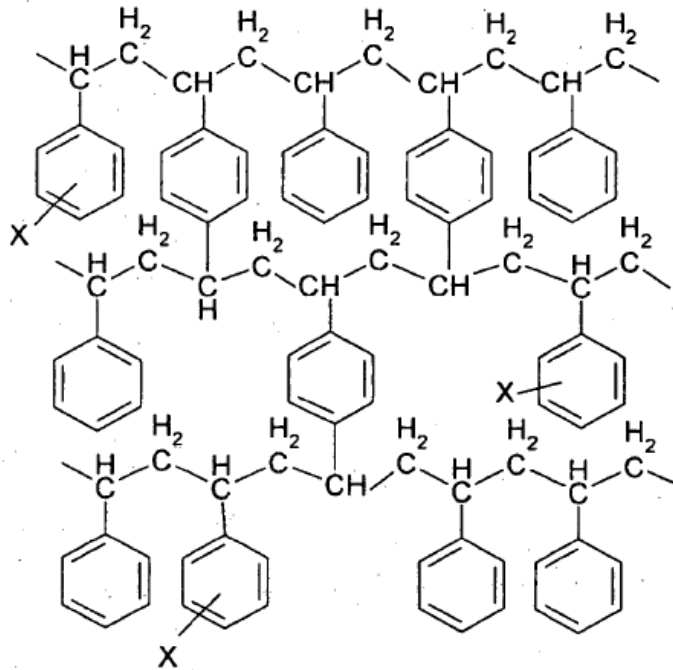
Fórmula I

R10-OH

Fórmula II

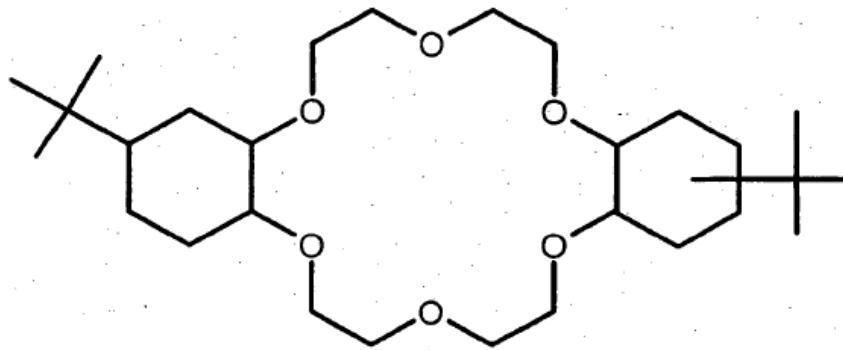
en donde en la formula I:

- 5 R8 y R9 independientemente son H, alquilo C₁-C₆, o t-butilo; y en donde en la fórmula II:
R10 es alquilo C₄ a C₁₂; y en donde se usa HNO₃ o HCl como fase móvil;
- i) recuperar Ra de las primeras fracciones, mientras que Ba y Sr están contenidos en las fracciones con tiempo de retención más alto;
- j) reunir las fracciones de Ra; y
- 10 k) concentrar las fracciones que contienen el Ra purificado.
11. Método según la reivindicación 10, en donde el Ra en la etapa a) se proporciona en HCl o HNO₃, en particular, HNO₃ dentro de un intervalo de concentración de 0,5 M a 4 M o HCl dentro de un intervalo de concentración de 0,5 M a 4 M.
- 15 12. Método según la reivindicación 10 u 11, en donde en la etapa h) se usa HNO₃ o HCl como dicha fase móvil en un intervalo de concentración de 0,1 M a 4 M, en particular 1 M.
13. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde los contaminantes químicos principales se seleccionan entre el grupo que consiste en Ag, Al, As, Be, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, Pb, Sr, V, Zn, así como mezclas de los mismos.
- 20 14. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde el ácido mineral de alta molaridad es 1 a 8 M, preferiblemente 2 a 6 M, más preferiblemente 4 M aproximadamente, y se usa HNO₃, como ácido mineral preferido
15. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde el intercambiador catiónico es una resina de intercambio catiónico de tipo macroporoso ácido en conformidad con la siguiente fórmula:



en donde X es SO_3H^+ .

16. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en donde el sistema extractante es un éter corona en conformidad con la fórmula III:



Fórmula III

en 1-octanol.

17. Método según la reivindicación 16, en donde el sistema extractante es 4,4'-bis(t-butilciclohexano)-18-corona-6 en 1-octanol o 4,5'-bis(t-butilciclohexano)-18-corona-6 en 1-octanol.

10 18. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en donde el soporte sólido en la condición h) de la reivindicación 10 se selecciona entre el grupo que consiste en sílice porosa y polímeros orgánicos inertes, preferiblemente un polímero no iónico de éster acrílico.

15 19. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, en dichas etapas de concentración se llevan a cabo mediante evaporación, y en donde dicho producto ^{222}Rn de la desintegración se retira del material de Ra usando trampas de carbón activado.

Fig. 1

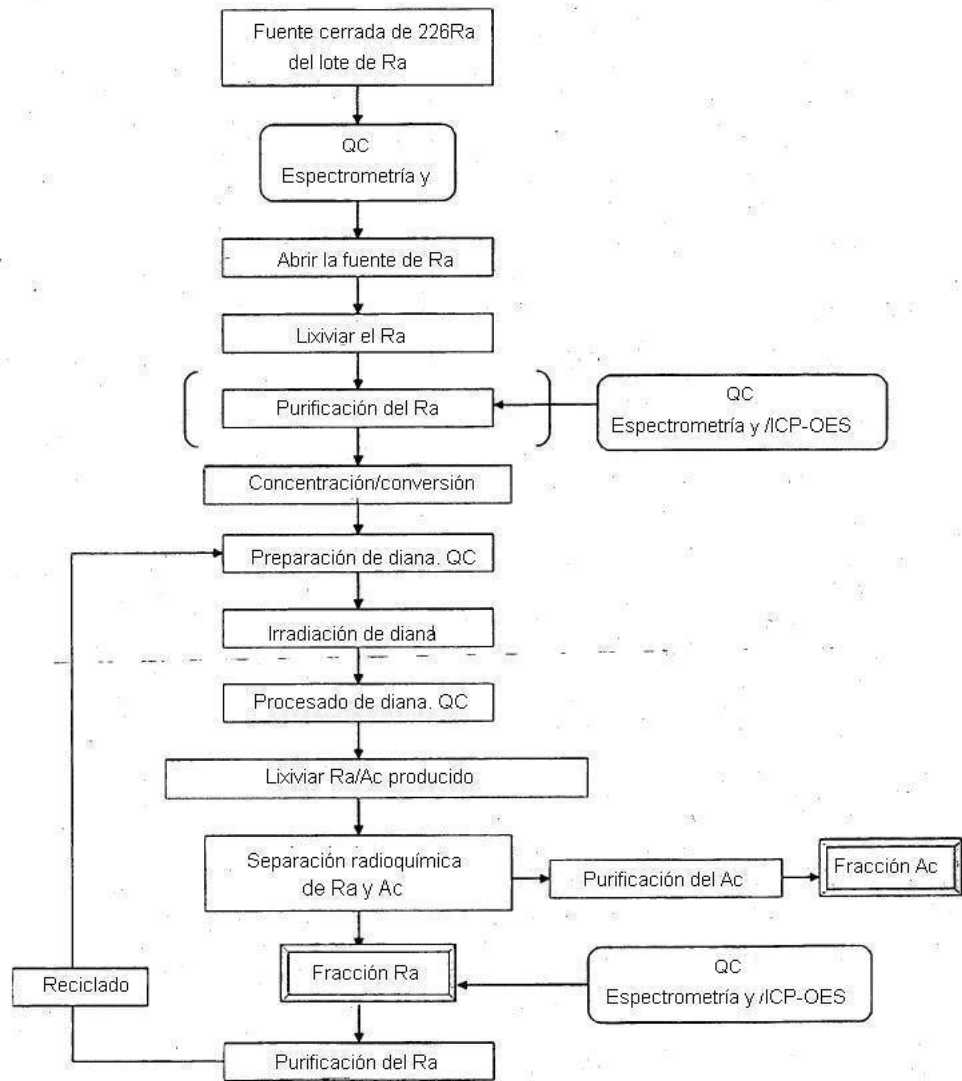


Fig. 2

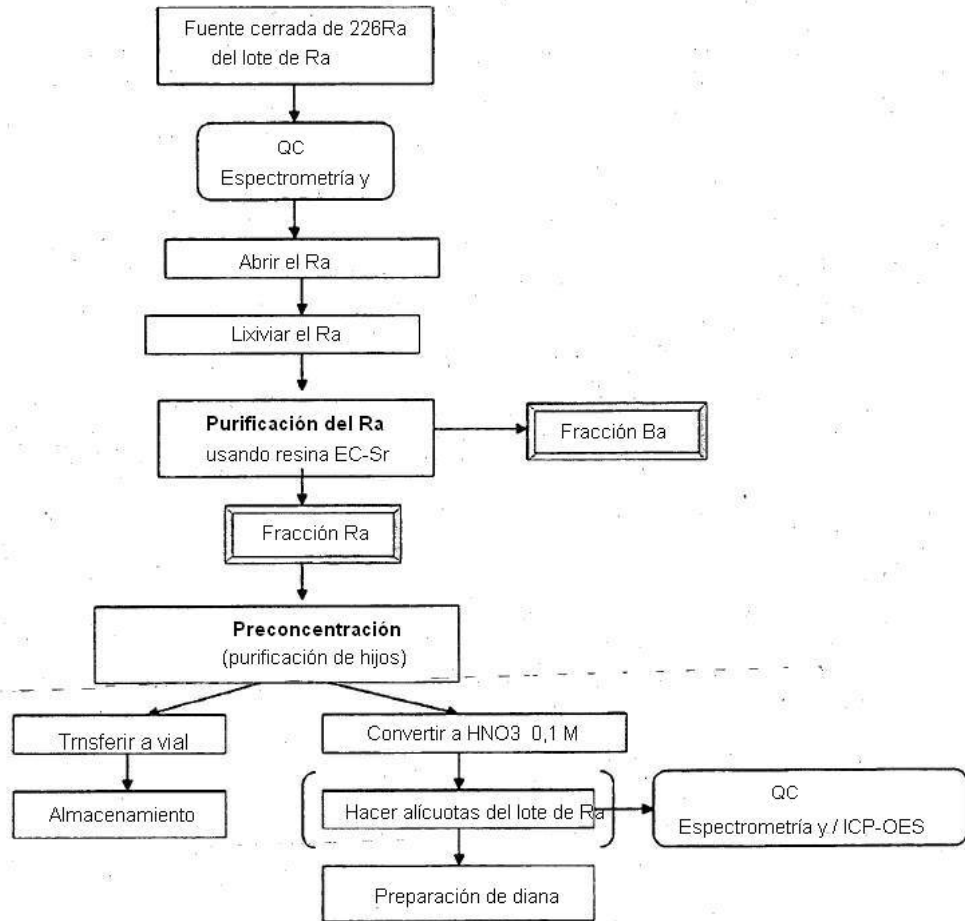


Fig. 3

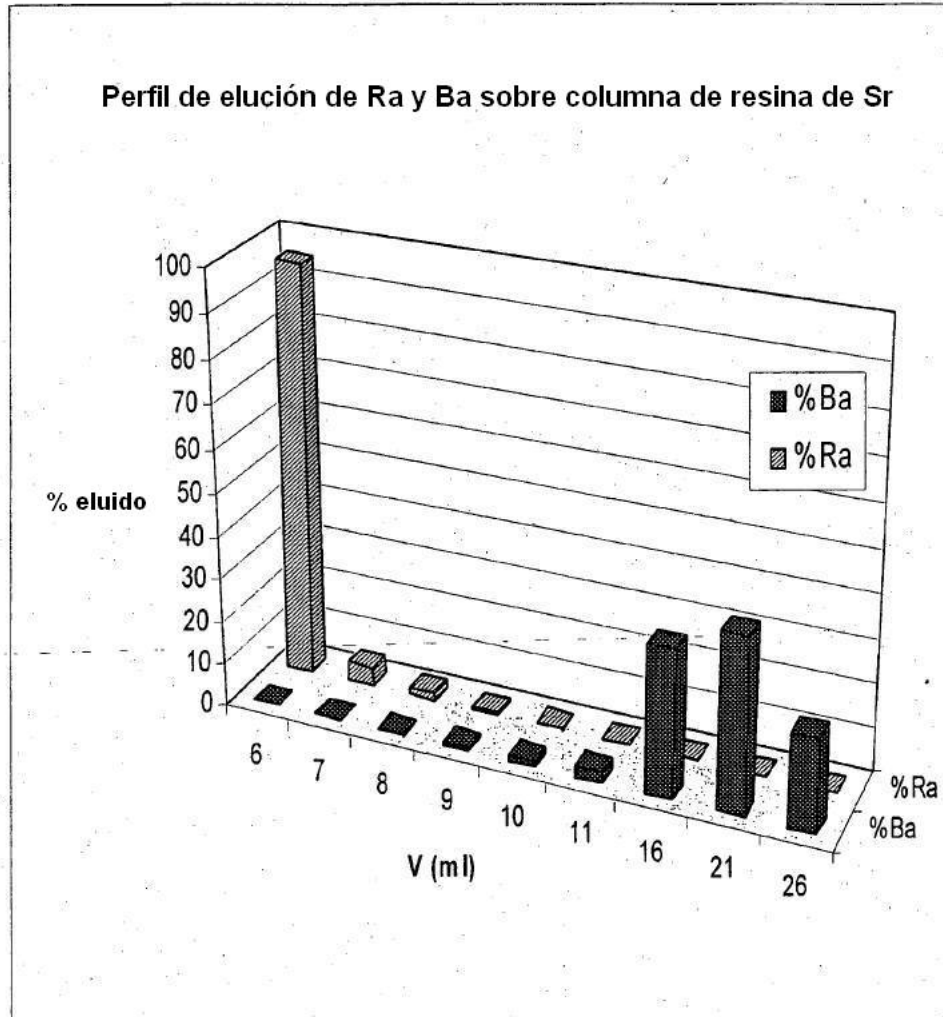


Fig. 4

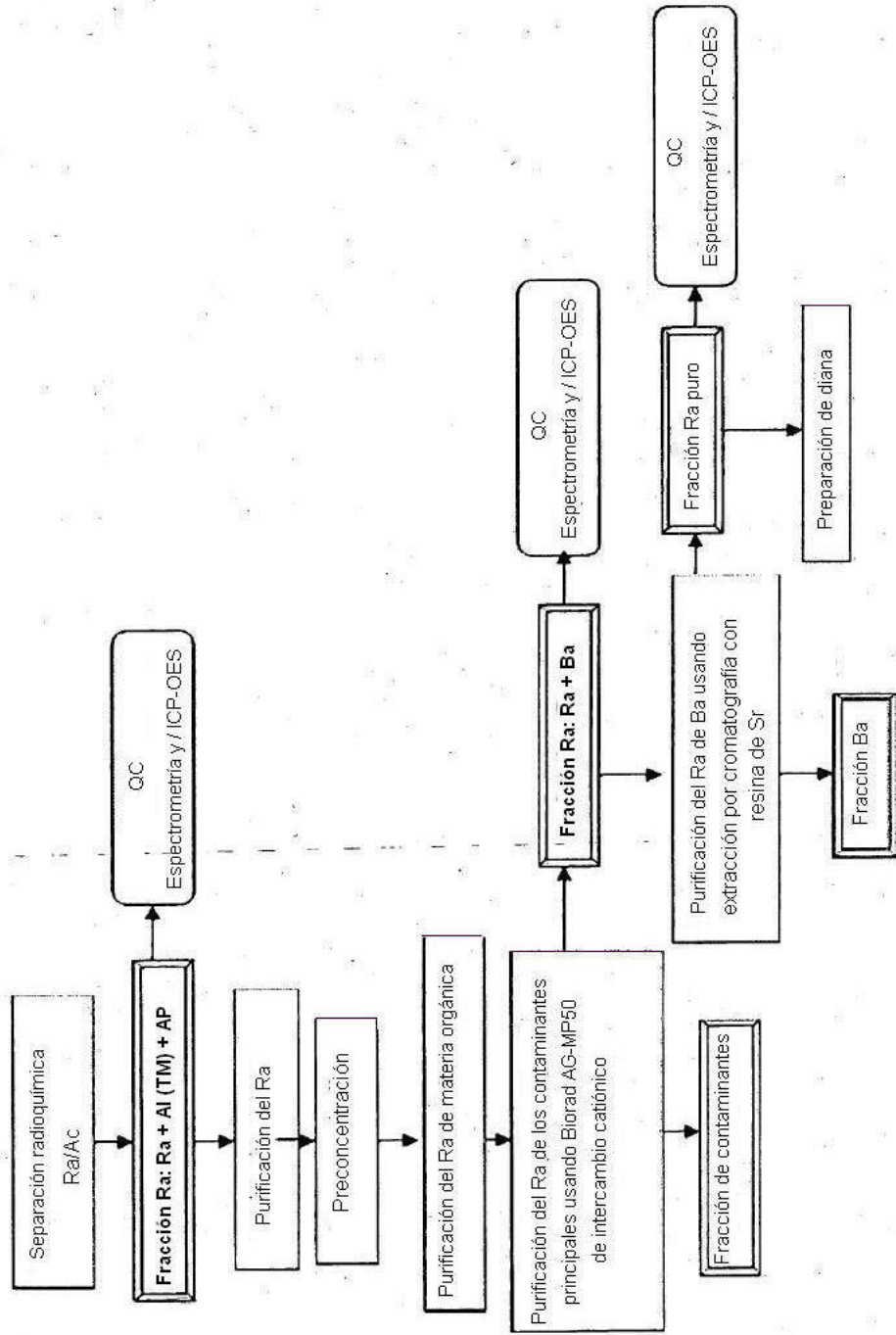


Fig. 5

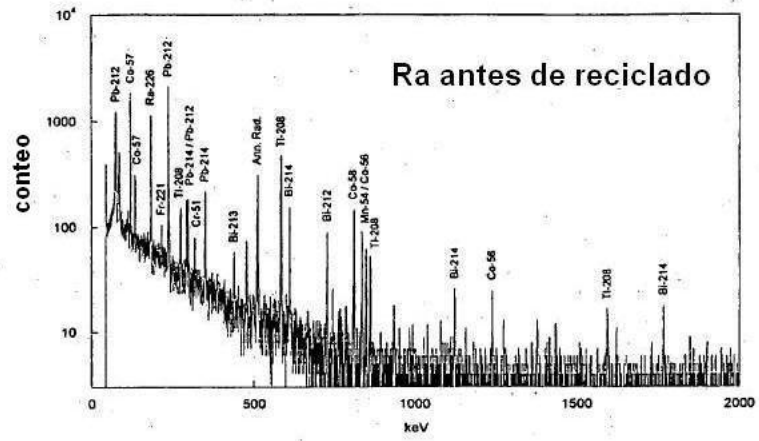


Fig. 6

