

Método de Preparación de Isótopos

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a la preparación de torio-227 (^{227}Th), tal como cloruro de torio-227, para uso farmacéutico. En particular, la presente invención se refiere a métodos para la producción potencialmente a escala comercial de torio-227 que tiene una pureza aceptable para la administración farmacéutica a individuos humanos.

Antecedentes de la Invención

La matanza de células específicas puede ser esencial para el tratamiento exitoso de diversas enfermedades en individuos mamíferos. Los ejemplos típicos de esto se hallan en el tratamiento de enfermedades malignas tales como sarcomas y carcinomas. Sin embargo, la eliminación selectiva de ciertos tipos celulares también puede desempeñar una función clave en el tratamiento de muchas otras enfermedades, especialmente enfermedades inmunológicas, hiperplásicas y/u otras enfermedades neoplásicas.

Los métodos más comunes de tratamiento selectivo son actualmente la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia externa. Sin embargo, la terapia dirigida con endorradionúclidos es un área prometedora y que está en desarrollo con el potencial de suministrar radiación altamente citotóxica a tipos celulares no deseados. Las formas más comunes de radiofármacos actualmente autorizados para utilizar en los seres humanos emplean radionúclidos emisores beta y/o emisores gamma. Sin embargo, ha habido un reciente aumento del interés en el uso de radionúclidos emisores alfa en terapia debido a su potencial para

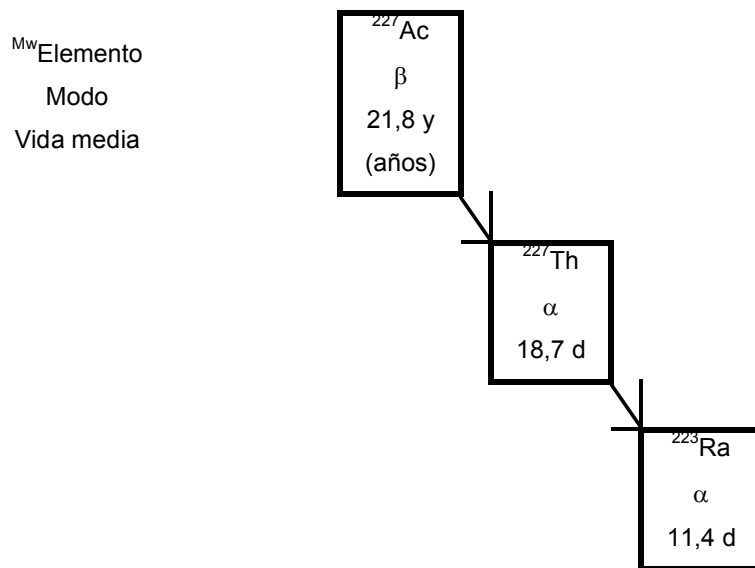
la eliminación celular más específica. Un núclido emisor alfa en particular, radio-223 (^{223}Ra) ha probado ser notablemente eficaz, particularmente para el tratamiento de enfermedades asociadas con los huesos y la superficie ósea. También, se están investigando activamente los emisores alfa adicionales y un isótopo de particular interés es el torio-227 emisor alfa.

El intervalo de radiación de los emisores alfa típicos en los entornos fisiológicos es generalmente inferior a 100 micrómetros, el equivalente de solamente unos pocos diámetros celulares. Ello hace que estos núcleos sean muy adecuados para el tratamiento de tumores, que incluyen micrometástasis, debido a que poca de la energía irradiada pasará más allá de las células objetivo y, por consiguiente, podría reducirse el daño al tejido sano circundante (véase Feinendegen et al., *Radiat Res* 148:195-201 (1997)). En contraste, una partícula beta tiene un rango de 1 mm o más en agua (véase Wilbur, *Antibody Immunocon Radiopharm* 4: 85-96 (1991)).

La energía de la radiación de partículas alfa es elevada en comparación con las partículas beta, rayos gamma y rayos X, que es generalmente de 5-8 MeV, o 5 a 10 veces la de una partícula beta y 20 veces o más la energía de un rayo gamma. Por lo tanto, esta descarga de una gran cantidad de energía a lo largo de una distancia muy corta proporciona a la radiación α una transferencia de energía lineal (LET, por sus siglas en inglés) excepcionalmente elevada, eficacia biológica relativa (RBE, por sus siglas en inglés) elevada y relación de aumento del oxígeno (OER, por sus siglas en inglés) baja en comparación con la radiación

gamma y beta (véase Hall, "Radiobiology for the radiologist", Quinta edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia PA, Estados Unidos de Norteamérica, 2000). Estas propiedades explican la citotoxicidad excepcional de los radionúclidos emisores alfa y también imponen demandas severas sobre el nivel de pureza requerido cuando se debe administrar internamente un isótopo. Así ocurre precisamente cuando cualquier contaminante también puede ser emisor alfa y, más particularmente, cuando pueden estar presentes emisores alfa de vida media larga, ya que ellos pueden ser retenidos potencialmente en el cuerpo, lo cual causa un daño importante en un período de tiempo prolongado.

La cadena de desintegración radiactiva de ^{227}Ac , genera ^{227}Th y luego conduce a ^{223}Ra y a otros isótopos radiactivos. Más adelante, se muestran los primeros tres isótopos en esta cadena. La tabla muestra el elemento, el peso molecular (Mw, por sus siglas en inglés), el modo de desintegración (modo) y la vida media (en años (y, del inglés "years") o días (d)) para ^{227}Th y los isótopos precedentes y los que lo siguen. La preparación de ^{227}Th puede comenzar a partir de ^{227}Ac , que se encuentra solamente en trazas en los minerales de uranio, y es parte de la cadena de desintegración natural que se origina en ^{235}U . Una tonelada de mineral de uranio contiene aproximadamente una décima parte de un gramo de actinio y, por ende, si bien ^{227}Ac se halla en la naturaleza, se prepara más comúnmente mediante la radiación de neutrones de ^{226}Ra en un reactor nuclear.



Puede observarse a partir de esta ilustración que ^{227}Ac , con una vida media de más de 20 años, es un potencial contaminante muy peligroso con respecto a la preparación de ^{227}Th de la cadena de desintegración antes mencionada para uso farmacéutico. En particular, si bien ^{227}Ac en sí mismo es un emisor beta, su larga vida media significa que incluso actividades muy bajas representan una exposición a la radiación significativa en el tiempo de vida, y adicionalmente, una vez que se desintegra, los núcleos descendientes resultantes (es decir, ^{227}Th) generan otras 5 desintegraciones alfa y 2 desintegraciones beta adicionales antes del alcanzar el ^{207}Pb estable. Ellos se ilustran en la tabla que aparece a continuación:

Núclido	^{227}Th	^{223}Ra	^{219}Rn	^{215}Po	^{211}Pb	^{211}Bi	^{207}Tl	^{207}Pb
vida media	18,7d	11,4d	4,0s	1,8ms	36,1m	2,2m	4,8m	estable
energía α	6,15	5,64	6,75	7,39		6,55		

/MeV								
energía β (máx)/MeV					1,37		1,42	
% de energía	17,5	16,0	19,1	21,0	3,9	18,6	4,0	

Resulta evidente a partir de las dos tablas de desintegraciones mostradas precedentemente que más de 35 MeV de energía es depositada por una cadena de desintegración de ^{227}Ac , lo cual representa un riesgo significativo de toxicidad durante esencialmente todo el tiempo de vida de cualquier individuo humano a quien se le administra ^{227}Ac . Como resultado, se recomienda que el contenido del contaminante ^{227}Ac en ^{227}Th para uso farmacéutico sea limitado a 0,002% de Ac^{227} (es decir, no más de 200 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th). Por consiguiente, con fines prácticos, un método que debe proporcionar ^{227}Th para uso farmacéutico preferentemente debería proporcionar una pureza superior a 200 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th , preferentemente superior a 100 o superior a 50 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th . Los métodos más adecuados tendrán como objetivo proporcionar una pureza de 20 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th o superior (por ejemplo, de 1 a 20 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th), preferentemente menos de 20 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th , más preferentemente menos de 10 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th para garantizar que siempre se cumpla con el límite de seguridad.

Las preparaciones previamente conocidas para ^{227}Th han sido, generalmente, para cantidades pequeñas y/o no han sido evaluadas para determinar si la pureza se encuentra conforme a las normas

farmacéuticas. En WO2004/091668, por ejemplo, se preparó ^{227}Th mediante intercambio aniónico desde una sola columna y se utilizó con fines experimentales sin validación de la pureza.

Ningún método previamente conocido para la generación de ^{227}Th aborda cuestiones tales como el rendimiento de ^{227}Th , la velocidad del proceso de purificación, automatización, minimización de isótopos desechados y correspondiente producción de desechos radiactivos o cualquier problema similar asociado con la producción a escala clínica y/o comercial. Adicionalmente, pocos métodos intentan medir y constatar la pureza con respecto a la contaminación por ^{227}Ac .

En virtud de lo anterior, existe una necesidad considerable de brindar un método mejorado mediante el cual se pueda generar y purificar ^{227}Th para uso farmacéutico a una pureza adecuada para la inyección directa en individuos humanos. Sería una ventaja considerable si el método proporcionase un elevado rendimiento de ^{227}Th , una baja pérdida de isótopos progenitores de ^{227}Ac y/o si utilizasen los medios de separación ampliamente disponibles. Sería adicionalmente ventajoso si el método fuese rápido, viable para muestras radiactivas relativamente grandes (a escala clínica/comercial), si incluyese solamente una cantidad mínima de etapas de manipulación manual, y/o si fuese adecuado para la automatización.

Breve Descripción de la Invención

Los inventores de la presente han establecido ahora que mediante la separación de un generador de $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ (que contiene también ^{223}Ra

y sus isótopos descendientes) con el uso de una resina de intercambio aniónico de base fuerte, seguido por una separación con el uso de una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte, puede producirse una solución de ^{227}Th de una pureza radioquímica muy alta mientras que a la vez se proporciona una cantidad de ventajas deseables en el método. Se prefiere que el ^{227}Th sea generado o convertido en por lo menos una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Se prefiere en este respecto el cloruro de torio-227.

En un primer aspecto, la presente invención, por consiguiente, proporciona un método para la generación de ^{227}Th de pureza farmacéuticamente tolerable que comprende

- i) preparar una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra ;
- ii) cargar dicha mezcla generadora sobre una resina de intercambio aniónico de base fuerte;
- iii) levigar una mezcla de dichos ^{223}Ra y ^{227}Ac de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un primer ácido mineral en una solución acuosa;
- iv) levigar ^{227}Th de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un segundo ácido mineral en una solución acuosa mediante lo cual se genera una primera solución de ^{227}Th que contiene ^{223}Ra y ^{227}Ac contaminantes;
- v) cargar la primera solución de ^{227}Th sobre una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte;

- vi) levigar opcionalmente los ^{223}Ra y ^{227}Ac contaminantes de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con el uso de un tercer ácido mineral en solución acuosa; y
- vii) leviga el ^{227}Th de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con el uso de una primera solución de tampón acuosa para proporcionar una segunda solución de ^{227}Th .

El proceso incluirá además opcional y preferentemente una segunda separación por intercambio aniónico que comprende los siguientes pasos:

- viii) cargar la segunda solución de ^{227}Th levigada en la etapa vii) (o el ^{227}Th del mismo) sobre una segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte;
- ix) levigar opcionalmente cualquier ^{223}Ra y ^{227}Ac remanente de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un cuarto ácido mineral en una solución acuosa; y
- x) levigar ^{227}Th de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un quinto ácido mineral en una solución acuosa.

Los pasos vi) y ix) de los métodos mencionados anteriormente se refieren a pasos opcionales. En estos métodos, el ^{223}Ra y/o el ^{227}Ac contaminantes serán levigados preferentemente y se pueden reciclar o desechar como desperdicio. En una realización alternativa, sin embargo,

se pueden omitir los pasos vi) y/o ix) y el ^{223}Ra y/o el ^{227}Ac contaminantes pueden ser retenidos en la resina cuando el ^{227}Th es levigado.

El proceso incluirá, generalmente, la recuperación del ^{227}Ac levigado en la etapa iii) y puede comprender adicionalmente los siguientes pasos:

- y) almacenar el ^{227}Ac levigado en la etapa iii) durante un período suficiente para permitir el crecimiento hacia adentro de ^{227}Th por desintegración radiactiva, con lo cual se regenera una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra .

Después de la etapa de crecimiento hacia adentro y), la mezcla generadora puede ser reutilizada para generar un lote adicional de ^{227}Th , y se utilizará preferentemente una sola muestra de ^{227}Ac en forma repetida (por ejemplo, más de 10 veces, tal como de 50 a 500 veces). Evidentemente, cuando se leviga una cantidad útil de ^{227}Ac en la etapa vi), también se puede recuperar y hacer regresar al generador.

En un aspecto adicional, la presente invención provee una solución de ^{227}Th que comprende menos de 20 Bq de ^{227}Ac por cada 1 MBq de ^{227}Th , preferentemente una solución de ^{227}Th que comprende menos de 20 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th (por ejemplo, de 1 a 20 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th), preferentemente menos de 200 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th , más preferentemente menos de 10 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th . Dicha solución se forma o se puede formar opcionalmente mediante cualquiera de los métodos descritos en la presente y se forma o

se puede formar preferentemente mediante los métodos preferidos descritos en la presente. Por consiguiente, los métodos de la invención son preferentemente para la formación de una solución de ^{227}Th que comprende menos de 10 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th (por ejemplo, de 1 a 20 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th), preferentemente menos de 20 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th , más preferentemente menos de 15 Bq de ^{227}Ac en 1 MBq de ^{227}Th .

Descripción Detallada de la Invención

Un aspecto muy significativo de la presente invención es la capacidad del ^{227}Ac de la mezcla generadora de ser separado de la resina de separación y regenerado con eficacia elevada. En particular, el presente método se refiere a un proceso para uso clínico/comercial a largo plazo, y como tal debería ser capaz de permitir el uso repetido de la mezcla generadora durante muchos años. La vida útil de la mezcla generadora sin duda será del orden de la vida media del isótopo de ^{227}Ac originante y, por lo tanto, potencialmente varios decenios (por ejemplo, de 10 a 50 años). Existen diversas cuestiones que son el resultado de esto las cuales no han sido abordadas en ninguno de los sistemas de producción o purificación de ^{227}Th previamente descritos.

Un primer problema que surge de la vida útil clínica/ comercial potencialmente larga de la mezcla generadora es la estabilidad de su entorno de almacenamiento. Específicamente, cualquier material expuesto a la mezcla generadora está recibiendo potencialmente más de un millón de desintegraciones beta por segundo del ^{227}Ac , más alrededor

de la misma cantidad de desintegraciones alfa por segundo del ^{227}Th incluido y hasta la misma cantidad de desintegraciones alfa nuevamente del ^{223}Ra que se desarrolla hacia adentro y desde cada uno de sus núclidos descendientes emisores alfa. Esto es mucho más concentrado que cualquier sistema generador/de separación de ^{227}Th previamente analizado en detalle.

La radiación alfa en particular es altamente ionizante y, por lo tanto, en el transcurso de varios años, las 10^{13} o más desintegraciones alfa por año a las cuales serán expuestos los entornos del generador muy probablemente causen un daño significativo a cualquiera de los componentes orgánicos en la proximidad a largo plazo. Como resultado, será deseable que el ^{227}Ac originante no sea retenido en la columna sino que sea regenerado de tal modo que se pueda utilizar una nueva columna con la frecuencia necesaria o conveniente (por ejemplo, en cada separación).

El reemplazo periódico de los materiales de separación no solo evita la pérdida de la mezcla generadora sino que también garantiza que la pureza del producto sea tan elevada luego de varias décadas como lo era cuando se empleó el sistema por primera vez puesto que las propiedades de retención del medio de separación no se degradarán. Por lo tanto, el sistema del generador será recuperado del material de separación después de cada uso y se puede almacenar como una solución o se puede evaporar hasta sequedad (o hasta obtener una solución concentrada) para almacenamiento.

Cuando se recupera una mezcla generadora de un medio de separación, es importante que esto suceda en un grado muy alto. La pérdida de solamente un 0,1% del isótopo generador sería totalmente insignificante en cualquier entorno de laboratorio o de ensayos, pero para un sistema clínico/comercial es un factor importante. Si se supone que el generador se utiliza cada tres semanas, entonces la regeneración del ^{227}Ac se produce 17 veces al año. Con una pérdida del 0,1% cada vez, esto daría como resultado una pérdida total del 12% del ^{227}Ac original en un período de 10 años. Esto, combinado con la pérdida por desintegración natural debido a la vida media de 21 años del isótopo aumenta la reducción total de la actividad del 73% (de la actividad original) debido a la desintegración natural al 61% que incluye la pérdida por regeneración. A los 21,8 años, este efecto es todavía más dramático, ya que toma el 50% de actividad esperada después de una vida media hasta aproximadamente 35% y reduce evidentemente la vida útil comercial del sistema para esta etapa.

En el presente método, la regeneración de la mezcla generadora ha demostrado que pierde solamente no más del 0,05 % del ^{227}Ac original en cada ciclo de regeneración. Preferentemente, esto se podrá conseguir mediante la recuperación de ^{227}Ac solamente en un punto en el proceso (etapa iii)). Sin embargo, en caso necesario, se puede incluir el ^{227}Ac recuperado en otras etapas.

El paso de regeneración iii) tendrá generalmente las siguientes características:

- a) El primer ácido mineral puede ser cualquier ácido mineral o mezcla de los mismos, pero comprenderá, preferentemente, ácido nítrico. El primer ácido mineral puede comprender, constar esencialmente o constar de un ácido seleccionado entre H_2SO_4 , HNO_3 y las mezclas de los mismos y preferentemente comprenderá, constará esencialmente o constará de HNO_3 en solución acuosa.
- b) El primer ácido mineral se puede utilizar a una concentración de 0,1 a 12M, preferentemente de 1 a 12M, más preferentemente de 6 a 10M (por ejemplo, alrededor de 8M).

Con respecto al paso opcional aunque sumamente preferido y), la regeneración del ^{227}Th comenzará mediante desintegración radiactiva natural tan pronto como el ^{227}Ac existente sea levigado en el paso iii). Se prefiere dejar un tiempo suficiente para el crecimiento significativo hacia el interior de ^{227}Th antes de que la mezcla generadora sea nuevamente separada, y el período que es adecuado dependerá de la cantidad de ^{227}Ac presente y de la cantidad de ^{227}Th que se desee separar en cada tanda. Eventualmente, el nivel de actividad de cada isótopo en la cadena de desintegración se equilibrará y un almacenamiento posterior logrará una leve mejora o no logrará mejora alguna en el contenido de ^{227}Th . Por lo tanto, para reducir al mínimo el esfuerzo de separación requerido, se utilizará un almacenamiento más prolongado mientras que para aumentar al máximo la recuperación de ^{227}Th útil, se llevará a cabo una separación frecuente. Típicamente, el tiempo de almacenamiento será acorde con la

vida media del ^{227}Th (~19 días) y entonces el paso almacenamiento y) puede llevarse a cabo durante alrededor de 5 a 100 días, preferentemente alrededor de 10 a 50 días. Puede realizarse una separación frecuente (por ejemplo, diaria) si se desea aumentar al máximo el rendimiento del ^{227}Th separado del generador. El trabajador capacitado no tendrá dificultad alguna para seleccionar un período adecuado de crecimiento hacia el interior sobre la base de las características de cada sistema en particular.

La presente invención provee un método para la producción de ^{227}Th con una pureza adecuada para su utilización en terapia con endorradiónúclidos. Más adelante se indican diversas características preferidas del sistema, cada una de las cuales puede utilizarse en combinación con cualquier otra característica cuando resulte técnicamente viable, a menos que se indique lo contrario.

Los métodos y todas las realizaciones correspondientes de la invención se llevarán a cabo, preferentemente, a escala clínica/comercial y, por ende, podrán utilizarse y serán adecuados para ser utilizados en esta escala mientras se mantiene al mismo tiempo todas las otras características descritas en la presente según sea adecuado (tal como la pureza radionuclear, opcionalmente el contenido de metanol etc). Típicamente, una escala comercial será una escala superior a aquella requerida para el tratamiento de un único individuo, y puede ser, por ejemplo, la purificación de más de 10, preferentemente más de 25 y con máxima preferencia más de 45 dosis típicas de ^{227}Th . Evidentemente, una dosis típica dependerá de la aplicación, aunque una dosis típica

anticipada puede ser de 0,5 a 200 MBq o de 0,5 a 100 MBq, preferentemente de 1 a 75 MBq, con máxima preferencia desde alrededor de 2 hasta 50 MBq.

La etapa i) del método de la invención se refiere a la preparación de una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra . Ese tipo de mezcla se formará, inherentemente mediante la desintegración gradual de una muestra de ^{227}Ac , aunque para su utilización en la invención, también tendrá, preferentemente, una o más de las siguientes características, ya sea individualmente o en cualquier combinación viable:

- a) una radiactividad de ^{227}Ac de por lo menos 500 MBq (por ejemplo, de 500 MBq a 50 GBq), preferentemente por lo menos 1GBq, más preferentemente por lo menos 2,5 GBq;
- b) una radiactividad de ^{223}Ra de por lo menos 25 MBq o por lo menos 100 MBq (por ejemplo, 100 MBq a 50 GBq), preferentemente por lo menos 800 MBq, más preferentemente por lo menos 1,5 GBq;
- c) un volumen de no más de 100 ml (por ejemplo, de 0,1 a 10 ml), preferentemente no más de 50 ml, más preferentemente no más de 10 ml.
- d) una radiactividad de ^{227}Th de por lo menos 25 MBq, por lo menos 50MBq o por lo menos 100 MBq (por ejemplo, de 100 MBq a 50 GBq), preferentemente por lo menos 800 MBq, más preferentemente por lo menos 1,5 GBq;

El generador puede ser almacenado como una solución o en forma seca. Cuando el generador es almacenado en solución, este será evaporado, típicamente, y redisuelto durante el paso de carga ii).

El paso ii) del método de la invención se refiere a la carga de la mezcla generadora en una resina de intercambio aniónico de base fuerte. Este paso y las entidades a las cuales se hace referencia en la misma pueden tener las siguientes características preferidas, ya sea individualmente o en cualquier combinación viable y, opcionalmente, en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de los otros pasos según lo descrito en esta invención:

- a) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede ser una resina a base de copolímero de poliestireno/divinilbenceno preferentemente que contiene 1-95% de divinilbenceno
- b) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede ser una resina tipo $R-N^+Me_3$ (tipo I) o una resina $R-N^+Me_2CH_2CH_2OH$ (Tipo II), preferentemente una resina tipo I;
- c) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede tener una capacidad de intercambio de 0,2 a 5 meq/ml, preferentemente de 0,6 a 3 meq/ml, con máxima preferencia de 1 a 1,5 meq/ml (por ejemplo, alrededor de 1,2 meq/ml);
- d) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede tener una clasificación del tamaño de partícula de 10 a 800 de malla, preferentemente de 50 a 600 de malla, más preferentemente de 100 a 500 de malla (por ejemplo, alrededor de 200 a 400 de malla).
- e) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede ser utilizada en forma de una columna.
- f) El volumen de resina utilizada (por ejemplo, cuando se rellena en una columna) puede ser de 10 ml o menos, (por ejemplo, de 0,1 a

10 ml), preferentemente 5 ml o menos, más preferentemente de 0,1 a 1 (por ejemplo, alrededor de 0,25 ml).

- g) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede ser DOWEX 1X8 (por ejemplo, DOWEX AG 1X8) o resina equivalente y puede tener opcional y preferentemente un tamaño de malla de 200-400.
- h) Se puede evaporar el generador hasta sequedad y se puede redissolver en una solución de carga.
- i) La solución de carga puede comprender un ácido mineral, preferentemente HNO_3 .
- j) El ácido mineral en la solución de carga puede estar a una concentración de 0,1 a 5M, preferentemente de 0,5 a 3M, más preferentemente de 1 a 2 M.
- k) La solución de carga puede comprender por lo menos un solvente alcohólico.
- l) El solvente alcohólico puede comprender o constar de un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol, i-propanol y las mezclas de los mismos, preferentemente metanol.
- m) El solvente alcohólico puede ser un alcohol acuoso o mezcla de los mismos a una concentración de 30 a 95%, preferentemente de 50 a 90%, más preferentemente de 75 a 88% (por ejemplo, alrededor del 82%).

El paso iii) del método de la invención se refiere a una levigación de una mezcla de dichos ^{223}Ra y ^{227}Ac de la resina de intercambio

aniónico de base fuerte con el uso de un primer ácido mineral en solución acuosa. Este paso y las entidades a las cuales se hace referencia en la misma pueden tener las siguientes características preferidas, ya sea individualmente o en cualquier combinación viable, y opcionalmente en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de los otros pasos según lo descrito en la presente:

- a) El primer ácido mineral puede ser un ácido seleccionado entre H_2SO_4 o HNO_3 preferentemente HNO_3 .
- b) El primer ácido mineral puede ser utilizado a una concentración de 1 a 12M, tal como de 3 a 10 M o de 5 a 9 M, preferentemente de 7 a 8,5 M (por ejemplo, alrededor de 8M), particularmente cuando el primer ácido mineral es HNO_3 .
- c) La solución acuosa puede estar libre o sustancialmente libre de cualquier alcohol. En particular, la solución acuosa puede contener menos del 1% (por ejemplo, del 0 al 1%) de cualquier alcohol seleccionado entre metanol, etanol e isopropanol, particularmente metanol;
- d) La mezcla de dichos ^{223}Ra y ^{227}Ac puede ser levigada de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de 1 a 200 volúmenes de columna del primer ácido mineral en solución acuosa. Preferentemente, la cantidad será de 5 a 100 volúmenes de columna (por ejemplo, alrededor de 50 volúmenes de columna).

El paso iv) del método de la invención se refiere a la levigación de ^{227}Th de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un segundo ácido mineral en una solución acuosa para generar de ese

modo una primera solución de ^{227}Th (que contiene generalmente niveles bajos de ^{223}Ra y ^{227}Ac contaminantes). Este paso y las entidades a las cuales se hace referencia en la misma pueden tener las siguientes características preferidas, ya sea individualmente o en cualquier combinación viable, y opcionalmente en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de los otros pasos según lo descrito en la presente:

- a) El segundo ácido mineral puede ser un ácido seleccionado entre H_2SO_4 y HCl , preferentemente HCl .
- b) El segundo ácido mineral puede utilizarse a una concentración de 0,1 a 8M, preferentemente de 0,5 a 5M, más preferentemente de 2 a 4M, con máxima preferencia de alrededor de 3M. Esto se aplica particularmente cuando el segundo ácido mineral es HCl .
- c) La primera solución de ^{227}Th puede ser levigada de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de de 1 a 200 volúmenes de columna del segundo ácido mineral en solución acuosa. Preferentemente, la cantidad será de 5 a 100 volúmenes de columna (por ejemplo, alrededor de 50 volúmenes de columna).
- d) La solución acuosa puede estar libre o sustancialmente libre de otros solventes tales como solventes alcohólicos.
- e) La primera solución de ^{227}Th tendrá, preferentemente, un nivel de contaminación de no más de 100 (por ejemplo, de 1 a 100) Bq de ^{227}Ac por cada 1MBq de ^{227}Th , más preferentemente no más de 45 Bq de ^{227}Ac por cada 1MBq de ^{227}Th (por ejemplo, no más de 30) y

con máxima preferencia no más de 10 Bq de ^{227}Ac por cada 1MBq de ^{227}Th .

- f) Los pasos ii) a iv) de carga de la mezcla generadora sobre la resina de intercambio aniónico base, de levigación de una mezcla de dichos ^{223}Ra y ^{227}Ac y una primera solución de ^{227}Th pueden proporcionar una relación de separación de ^{227}Th a ^{227}Ac de por lo menos 10.000:1 (por ejemplo, de 10.000:1 a 500.000:1), preferentemente por lo menos 20.000:1, más preferentemente por lo menos 30.000:1.
- g) Se puede levigar el ^{227}Th de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte en forma no complejada, tal como en forma de una sal simple en solución (por ejemplo, como la sal del segundo ácido mineral, tal como la sal de cloruro).
- h) Opcionalmente, se puede evitar el uso de agentes complejantes, como, por ejemplo, DTPA, y en una realización, todas las soluciones empleadas en los pasos ii a iv) están sustancialmente libres de agentes complejantes, tal como DTPA.

El paso v) del método de la invención se refiere a la carga de la primera solución de ^{227}Th levigada de la resina de intercambio aniónico del paso iv) sobre una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte. Este paso y las entidades a las cuales se hace referencia en la misma pueden tener las siguientes características preferidas, ya sea individualmente o en cualquier combinación viable, y opcionalmente en

cualquier combinación viable con cualquiera de las características de los otros pasos según lo descrito en esta invención:

- a) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte puede ser una resina basada en copolímero de poliestireno/divinilbenceno preferentemente que contiene 1-95% de DVB;
- b) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte puede ser un tipo SO_3H .
- c) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte puede tener una capacidad de intercambio de 0,2 a 5 meq/ml, preferentemente de 0,6 a 3 meq/ml, con máxima preferencia de 1 a 2 meq/ml (por ejemplo, alrededor de 1,7 meq/ml);
- d) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte puede tener una clasificación del tamaño de partícula de 10 a 800 de malla, preferentemente de 50 a 600 de malla, más preferentemente de 100 a 500 de malla (por ejemplo, alrededor de 200 a 400 de malla).
- e) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte puede ser utilizada en forma de una columna.
- f) El volumen de la resina utilizada (por ejemplo, cuando se empaqueta en una columna) puede ser de 5 ml o menos, (por ejemplo, de 0,1 a 5 ml), preferentemente 2 ml o menos, más preferentemente de 0,1 a 1 ml (por ejemplo, aproximadamente 0,15 ml).
- g) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte puede ser DOWEX 50WX8 o una resina equivalente y puede tener opcional y preferentemente un tamaño de malla de 200-400.

- h) La resina de intercambio catiónico de ácido fuerte se puede pretartar con un ácido mineral tal como HNO_3 .
- i) La primera solución de ^{227}Th levigada de la resina de intercambio aniónico en el paso iv) puede ser cargada directamente sobre la resina de intercambio catiónico fuerte.
- j) La primera solución de ^{227}Th levigada de la resina de intercambio aniónico en el paso iv) puede mezclarse con uno o más ácidos minerales, tal como HNO_3 con anterioridad a la carga en la resina de intercambio catiónico fuerte.
- k) La primera solución de ^{227}Th levigada de la resina de intercambio aniónico en el paso iv) puede ser evaporada total o parcialmente y opcionalmente redisuelta en un ácido mineral tal como HNO_3 con anterioridad a la carga sobre la resina de intercambio catiónico fuerte.

El paso vi) del método de la invención es opcional aunque preferido y se refiere a la levigación de por lo menos una parte de los ^{223}Ra y ^{227}Ac contaminantes de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con el uso de un tercer ácido mineral en solución acuosa. Este paso y las entidades a las cuales se hace referencia en la misma pueden tener las siguientes características preferidas, ya sea individualmente o en cualquier combinación viable, y opcionalmente en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de los otros pasos según lo descrito en la presente:

- a) El tercer ácido mineral puede ser un ácido seleccionado entre H_2SO_4 , HNO_3 y HCl , preferentemente HNO_3 ;
- b) El tercer ácido mineral puede ser utilizado a una concentración de 0,1 a 8 M, preferentemente de 0,5 a 6M, más preferentemente de 1,0 a 5M, con máxima preferencia 2 a M (por ejemplo, alrededor de 2,5 M). Esto se aplica particularmente cuando el segundo ácido mineral es HNO_3 ;
- c) Preferentemente, la solución acuosa no comprende ninguna cantidad significativa (por ejemplo, menos del 0,1% v/v) de cualquier alcohol seleccionado entre metanol, etanol e isopropanol. Preferentemente, la solución acuosa está libre o sustancialmente libre de metanol;
- d) Se puede levigar el ^{223}Ra y el ^{227}Ac de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con el uso de 1 a 200 volúmenes de columna del tercer ácido mineral en solución acuosa. Preferentemente, la cantidad será de 1 a 100 volúmenes de columna, más preferentemente de 10 a 25, especialmente alrededor de 20 volúmenes de columna.

El paso vii) del método de la invención se refiere a la levigación de ^{227}Th de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con el uso de una primera solución tampón acuosa con lo cual se genera una segunda solución de ^{227}Th . Este paso y las entidades a las cuales se hace referencia en la misma pueden tener las siguientes características preferidas, ya sea individualmente o en cualquier combinación viable, y

opcionalmente en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de los otros pasos según lo descrito en esta invención:

- a) La primera solución tampón puede tener un pH de entre 2,5 y 6, preferentemente entre 3,5 y 5.
- b) La primera solución tampón puede comprender por lo menos un ácido y una sal de ese ácido, cada uno en concentraciones de entre 0,1 y 5M, preferentemente entre 0,5 y 3M.
- c) La primera solución tampón puede comprender por lo menos un ácido orgánico y una sal de ese ácido orgánico, tal como un metal o sal de amonio (por ejemplo, una sal farmacéuticamente tolerable, como, por ejemplo, sal de sodio, potasio, calcio y/o amonio).
- d) La primera solución tampón puede comprender, constar esencialmente o constar de un tampón de acetato. Preferentemente, el tampón de acetato comprenderá ácido acético y acetato amónico, con máxima preferencia cada uno en concentraciones según lo indicado en la presente (por ejemplo, entre 0,5 y 3M).
- e) La segunda solución de ^{227}Th tendrá, preferentemente, un nivel de contaminación de no más de 100 (por ejemplo, de 0,0001 a 100 o de 0,0001 a 40) Bq de ^{227}Ac por cada 1MBq de ^{227}Th , más preferentemente no más de 50 Bq de ^{227}Ac por cada 1MBq de ^{227}Th y con máxima preferencia no más de 40 Bq de ^{227}Ac por cada 1MBq ^{227}Th ;
- f) La segunda solución de ^{227}Th tendrá, preferentemente, un contenido de metanol no superior a 100 ppm por cada dosis de

^{227}Th , preferentemente no más de 50 mg, y más preferentemente no más de 10 ppm por cada dosis (donde una dosis de ^{227}Th es como se describe en la presente, tal como de 1 a 75 MBq).

- g) Los pasos de carga de la primera solución de ^{227}Th sobre la resina de intercambio catiónico de ácido y la levigación de la segunda solución de ^{227}Th pueden proporcionar una relación de separación de ^{227}Th respecto de ^{227}Ac de por lo menos 10:1 (por ejemplo, 10:1 a 10.000:1), preferentemente por lo menos 100:1, más preferentemente por lo menos 500:1.
- h) El ^{227}Th puede ser levigado de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte en forma no complejada, tal como en forma de una sal simple en solución.
- i) Se puede evitar el uso de agentes complejantes tal como DTPA, y en una realización, todas las soluciones empleadas en el paso iv) a vi) están sustancialmente libres de agentes complejantes.

Además del método de separación en dos columnas indicado anteriormente, se logra la purificación adicional de la segunda solución de ^{227}Th mediante un paso de purificación adicional, opcional aunque sumamente preferido. Este paso de purificación en general tendrá lugar directamente después del paso vii) y típicamente comprende:

- viii) cargar la segunda solución de ^{227}Th levigada en el paso vii) sobre una segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte;

- ix) levigar ^{223}Ra y/o ^{227}Ac de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un cuarto ácido mineral en una solución acuosa; y
- x) levigar ^{227}Th de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un quinto ácido mineral en una solución acuosa para proporcionar una tercera solución de ^{227}Th .

El paso viii) del método de la invención se refiere a la carga de la segunda solución de ^{227}Th levigada en el paso vii) sobre una segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte. Este paso y las entidades a las cuales se hace referencia en la misma pueden tener las siguientes características preferidas, ya sea individualmente o en cualquier combinación viable, y opcionalmente en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de los otros pasos según lo descrito en la presente:

- a) La segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte puede ser una resina basada en un copolímero de poliestireno/divinilbenceno preferentemente con un contenido de 1-95% de divinilbenceno
- b) La segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte puede ser una resina del tipo $\text{R-N}^+\text{Me}_3$ (tipo I) o una resina de $\text{R-N}^+\text{Me}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (Tipo II), preferentemente una resina del tipo I;
- c) La resina de intercambio aniónico de base fuerte puede tener una capacidad de intercambio de 0,2 a 5 meq/ml, preferentemente de

0,6 a 3 meq/ml, con máxima preferencia de 1 a 1,5 meq/ml (por ejemplo, alrededor de 1,2 meq/ml);

- d) La segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte puede tener una clasificación del tamaño de partícula de 10 a 800 de malla, preferentemente de 50 a 600 de malla, más preferentemente de 100 a 500 de malla (por ejemplo, alrededor de 200 a 400 de malla).
- e) La segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte puede ser la misma que la primera resina de intercambio aniónico de base fuerte.
- f) La segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte se puede usar en forma de una columna.
- f) El volumen de resina utilizada (por ejemplo, cuando se empaqueta en una columna) puede ser 10 ml o menos, (por ejemplo, de 0,5 a 10 ml), preferentemente 5 ml o menos, más preferentemente de 0,5 a 2 ml (por ejemplo, alrededor de 0,25 ml).
- g) La segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte puede ser DOWEX 1X8 (por ejemplo, DOWEX AG 1X8) o una resina equivalente y puede tener opcional y preferentemente un tamaño de malla de 200-400.
- h) Se puede acidular la segunda solución de ^{227}Th con anterioridad a la carga sobre la segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte.
- i) Se puede acidular la segunda solución de ^{227}Th con un ácido mineral, preferentemente HNO_3 .

- j) Se puede acidular la segunda solución de ^{227}Th con un ácido mineral a una concentración de 5 a 24M, preferentemente de 10 a 22M, más preferentemente de 14 a 18 M.
- k) Se puede acidular la segunda solución de ^{227}Th con un ácido mineral libre o sustancialmente libre de cualquier solvente alcohólico (por ejemplo, inferior al 1%).

El paso ix) del método de la invención es opcional aunque preferido y se refiere a la levigación de ^{223}Ra y/o ^{227}Ac de la segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un cuarto ácido mineral en solución acuosa. Este paso y las entidades a las cuales se hace referencia en el mismo pueden tener las siguientes características preferidas, ya sea individualmente o en cualquier combinación viable, y opcionalmente en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de los otros pasos según lo descrito en la presente:

- a) El cuarto ácido mineral puede ser un ácido seleccionado entre H_2SO_4 o HNO_3 preferentemente HNO_3 .
- b) El primer ácido mineral se puede usar a una concentración de 1 a 12M, tal como de 3 a 10 M o de 5 a 9 M, preferentemente de 7 a 8,5 M (por ejemplo, alrededor de 8M), particularmente cuando el cuarto ácido mineral es HNO_3 .
- c) La solución acuosa puede estar libre o sustancialmente libre de cualquier alcohol. En particular, la solución acuosa puede contener menos del 1% (por ejemplo, del 0 al 1%) de cualquier alcohol

seleccionado entre metanol, etanol e isopropanol, particularmente metanol;

- d) El ^{223}Ra y/o ^{227}Ac puede ser levigado de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de 1 a 200 volúmenes de columna del primer ácido mineral en solución acuosa. Preferentemente, la cantidad será de 5 a 100 volúmenes de columna (por ejemplo, alrededor de 50 volúmenes de columna).

El paso x) del método de la invención se refiere a la levigación de ^{227}Th de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un quinto ácido mineral en una solución acuosa mediante lo cual se genera una tercera solución de ^{227}Th . Este paso y las entidades a las cuales se hace referencia en el mismo pueden tener las siguientes características preferidas, ya sea individualmente o en cualquier combinación viable, y opcionalmente en cualquier combinación viable con cualquiera de las características de los otros pasos según lo descrito en la presente:

- a) El quinto ácido mineral puede ser un ácido seleccionado entre H_2SO_4 y HCl , preferentemente HCl .
- b) El quinto ácido mineral se puede usar a una concentración de 0,1 a 8M, preferentemente de 0,5 a 5M, más preferentemente de 2 a 4M, con máxima preferencia alrededor de 3M. Esto es aplicable particularmente cuando el segundo ácido mineral es HCl .

- c) La tercera solución de ^{227}Th puede ser levigada de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de de 1 a 200 volúmenes de columna del segundo ácido mineral en solución acuosa. Preferentemente, la cantidad será de 1 a 100 volúmenes de columna (por ejemplo, alrededor de 50 volúmenes de columna).
- d) La solución acuosa puede estar libre o sustancialmente libre de otros solventes tales como solventes alcohólicos (por ejemplo, menos del 1%).
- e) La tercera solución de ^{227}Th tendrá, preferentemente, un nivel de contaminación de no más de 100 (por ejemplo, de 1 a 50) Bq de ^{227}Ac por cada 100MBq de ^{227}Th , más preferentemente no más de 45 Bq de ^{227}Ac por cada 100MBq de ^{227}Th (por ejemplo, no más de 30) y con máxima preferencia no más de 5 Bq de ^{227}Ac por cada 100MBq de ^{227}Th . Se puede conseguir en forma más deseable una pureza de 1 Bq de ^{227}Ac por cada 100MBq de ^{227}Th o de alrededor de 0,5 Bq de ^{227}Ac por cada 100MBq de ^{227}Th en la tercera solución;
- f) Los pasos viii) a x) de carga de la segunda solución de ^{227}Th sobre la segunda resina de intercambio aniónico base, la levigación de ^{223}Ra y/o ^{227}Ac y la levigación de una tercera solución de ^{227}Th puede proporcionar una relación de separación de ^{227}Ac respecto de ^{227}Th de por lo menos 5:1000000 (por ejemplo, 5:1.000.000 a 5:10.000.000), preferentemente por lo menos 5:50.000.000, más preferentemente por lo menos 5: 100.000.000.

- g) El ^{227}Th puede ser levigado de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte en forma no complejada, tal como en forma de una sal simple en solución (por ejemplo, como la sal del quinto ácido mineral tal como la sal de cloruro).
- h) Opcionalmente, se puede evitar el uso de agentes complejantes como, por ejemplo, DTPA, y en una realización, todas las soluciones utilizadas en los pasos viii) a x) están sustancialmente libres de agentes complejantes, tal como DTPA.

Además de los pasos antes mencionadas, los métodos de la invención y todos los aspectos correspondientes pueden comprender pasos adicionales, por ejemplo para validar la pureza del ^{227}Th para fines farmacéuticos, para intercambiar contraiones, concentrar o diluir la solución o para controlar factores tales como pH y resistencias iónicas. Cada uno de estos pasos forma así un paso adicional opcional aunque preferido en los diversos aspectos de la presente invención.

Se prefiere que los métodos de la presente invención proporcionen un rendimiento elevado del producto de ^{227}Th . Esto no se debe solamente al deseo de evitar pérdidas o un producto valioso sino además debido a que todo el material radiactivo perdido forma desechos radiactivos que luego deben ser desechados en forma segura. Por consiguiente, en una realización, por lo menos un 70% del ^{227}Th cargado en el paso ii) es levigado en el paso vii). De manera similar, cuando los pasos viii) a x) se llevan a cabo, por lo menos 70% del ^{227}Th cargado en el

paso ii) es levigado en el paso x). Esto será, preferentemente, por lo menos 75%, más preferentemente por lo menos 78% y con máxima preferencia por lo menos 80% del rendimiento.

En las soluciones finales levigadas (segunda o tercera) y en el producto de ^{227}Th (opcionalmente formado o formable mediante los métodos de la invención), el ^{227}Th puede comprender menos de 10 Bq de ^{227}Ac por cada 100MBq de ^{227}Th . Esto será, preferentemente, menos de 5 Bq de ^{227}Ac por cada 100MBq de ^{227}Th .

Luego de la producción mediante los métodos descritos en la presente invención, la segunda solución o tercera solución de ^{227}Th pueden pasar por cualesquiera o todos los siguientes pasos opcionales para la validación y preparación para la distribución:

- xi) Control visual del producto, apariencia.
- xii) Colocación de una dosis en un recipiente adecuado tal como un matraz de vidrio.
- xiii) Evaporación del solvente de la solución.
- ixx) Sellado, etiquetado y/o envasado para el transporte.
- xx) Ensayo de control de calidad/muestreo, por ejemplo, para validar el ensayo de contenido de ^{227}Th , identidad radionuclídica (^{227}Th), pureza radionuclídica, especialmente para confirmar un nivel aceptable de contenido de ^{227}Ac y ^{223}Ra y/o para ensayar para la determinación de endotoxinas bacterianas.

En un aspecto correspondiente de la presente invención, se provee adicionalmente una composición farmacéutica que comprende el ^{227}Th y opcionalmente por lo menos un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición farmacéutica puede comprender ^{227}Th de una pureza indicada en la presente, opcionalmente formado o formable mediante los métodos de la presente invención. Los portadores y diluyentes adecuados que incluyen agua para inyección, ajustadores del pH y tampones, sales (por ejemplo, NaCl) y otros materiales adecuados serán bien conocidos por los expertos en la técnica.

La composición farmacéutica comprenderá el ^{227}Th según lo descrito en la presente, típicamente como un ión, tal como el ión Th^{4+} . Dichas composiciones pueden comprender una sal simple del ^{227}Th de la invención aunque comprenderán, más preferentemente, un complejo del ^{227}Th de la invención con por lo menos un ligando, tal como un ligando de 3,2- hidroxipiridinona (3,2-HOPO) octadentado, un ligando de DOTA (ácido tetraazaciclododecano-tetraacético, tal como ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) y/o un ligando de NOTA (ácido triazaciclononano-triacético, tal como el ácido 1,4,7-triazaciclononano-N,N',N''-triacético). Los ligandos adecuados se encuentra descritos en el documento WO2011/098611, que se incorpora a la presente a modo de referencia, particularmente con referencia a las fórmulas I a IX descritas en dicho documento, que representan ligandos de HOPO adecuados típicos. Pueden utilizarse dichos ligandos en sí mismos o conjugados a por lo menos un resto de direccionamiento, tal como un anticuerpo. Se prefieren particularmente los anticuerpos, constructos de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, fragmentos FAB o F(AB)'₂ o cualquier fragmento que comprende por lo menos una región(es) de unión al antígeno, constructos de fragmentos

(por ejemplo, anticuerpos de cadena única) o una mezcla de los mismos. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender, por lo tanto, ión Th^{4+} de ^{227}Th de pureza farmacéutica según lo descrito en la presente, complejo a un conjugado de un ligando, tal como un ligando de 3,2- hidroxipiridinona (3,2-HOPO), y por lo menos un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o constructo de anticuerpo, más portadores y/o diluyentes opcional y farmacéuticamente aceptables.

En el presente contexto, el término “que comprende” tiene un significado abierto de tal modo que pueden estar presentes, opcionalmente, componentes adicionales (por lo que se describen así tanto las formas “abierta” como “cerrada”). Por el contrario, el término “que consta de” tiene un significado cerrado solamente, de tal modo que (en una medida eficaz, medible y/o absoluta), solamente estarán presentes aquellas sustancias indicadas (incluso cualquier sustancia opcional según corresponda). Por consiguiente, una mezcla o sustancia descrita como “que consta esencialmente de” constará, en esencia, de los componentes indicados de tal modo que cualquier componente adicional no afecta el comportamiento esencial de ninguna manera significativa. Dichas mezclas pueden contener, por ejemplo, menos del 5% (por ejemplo, del 0 al 5%) de otros componentes, preferentemente menos del 1% y más preferentemente menos del 0,25% de otros componentes. De manera similar, cuando se utiliza un término tal como “sustancialmente”, “alrededor de” o “aproximadamente” un valor determinado, esto da lugar a un valor exacto determinado, e independientemente da lugar a una pequeña variabilidad, particularmente donde esto no afecta la sustancia

de la propiedad descrita. Tal variabilidad puede ser, por ejemplo, del $\pm 5\%$ (por ejemplo, $\pm 0,001\%$ al 5%), preferentemente $\pm 1\%$, más preferentemente $\pm 0,25\%$. Todos los % de la presente se brindan en peso a menos que se indique lo contrario.

A continuación, la invención será ilustrada adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos no limitativos y a las figuras adjuntas, en las cuales:

Figura 1 Muestra un proceso de manufactura y control típicos, que comprende una realización del método de la presente invención que incluye diversas etapas opcionales. En la Figura 1, se incluyen las siguientes etapas:

- (1) Almacenamiento del generador para el crecimiento hacia el interior de ^{227}Th .
- (2) Evaporación del generador hasta sequedad con anterioridad a la carga
- (3) Disolución del generador seco en ácido nítrico metanólico y carga sobre una primera columna de intercambio aniónico.
- (4) Levigación de ^{223}Ra y ^{227}Ac con el uso de ácido nítrico (regeneración de ^{227}Ac para el generador) y levigación de una primera solución de ^{227}Th con HCl.
- (5) Carga de la primera solución de ^{227}Th sobre una columna de intercambio catiónico, levigación de ^{227}Ac y ^{223}Ra con ácido nítrico

(a desperdicio) y levigación de una segunda solución de ^{227}Th con tampón de acetato.

(6) Acidulación de la segunda solución de ^{227}Th con ácido nítrico concentrado y carga sobre una segunda columna de intercambio aniónico.

(7) Levigación de ^{227}Ac y ^{223}Ra con ácido nítrico (a desperdicio) y levigación de una tercera solución de ^{227}Th con HCl.

(8) Colocación de dosis de ^{227}Th en matraces de vidrio

(9) Evaporación de la tercera solución de ^{227}Th para que quede cloruro de ^{227}Th

(10) Control de calidad de la sustancia farmacológica de cloruro de ^{227}Th .

Ejemplos

Ejemplo 1 – Descripción general del proceso típico

El torio-227 es generado mediante la desintegración natural de actinio 227. La separación y purificación para formar el componente radionúclido cloruro de torio-227, se llevan a cabo en una línea de fabricación dedicada para el cloruro de torio-227.

El material de partida en el proceso de fabricación del cloruro de torio-227 es actinio 227 en solución de ácido nítrico (generador A).

Se almacenan generadores A para el crecimiento hacia el interior de torio-227 entre la manufactura de lotes de cloruro de torio-227, y se utilizan en forma repetida para la manufactura de cloruro de torio-227. La

cantidad de actinio-227 en el generador A y el tiempo de crecimiento hacia el interior para el generador A utilizado, determinarán el nivel de radiactividad en el lote resultante de cloruro de torio-227. Se aplican la extracción en fase sólida (SPE, por sus siglas en inglés) en resinas de intercambio aniónico y catiónico para separar el torio-227 de su predecesor el núclido actinio-227 y para eliminar adicionalmente el radio-223 y los descendientes del radio-223.

La fabricación de torio-227 consta de los siguientes pasos:

- 1) Almacenamiento para el crecimiento hacia el interior de torio-227
- 2) Evaporación hasta Sequedad
- 3) Disolución
- 4) Separación de torio-227
- 5) Purificación #1 de Torio-227
- 6) Acidulación del levigado de Torio-227 de la Purificación #1
- 7) Purificación #2 del Torio-227
- 8) Administración del levigado de torio-227
- 9) Evaporación por calor
- 10) Prueba y Lanzamiento

El paso de separación en el primer cartucho de SPE de intercambio aniónico (paso 4) se basa en la formación de complejos cargados negativamente de torio-227 con la solución levigante y el atrapamiento de estos complejos cargados negativamente en el primer cartucho de SPE de intercambio aniónico, mientras que el actinio-227 y el

radio-223 pasan a través de la resina bajo las condiciones aplicada y son regenerados nuevamente en el generador A. Se carga el levigado de torio-227 del cartucho SPE de intercambio aniónico sobre un cartucho SPE de intercambio catiónico (segundo cartucho – paso 5). A esto le sigue una purificación posterior en un cartucho SPE de intercambio aniónico adicional (tercer cartucho – paso 7).

El segundo cartucho y el tercer cartucho de SPE se utilizan principalmente para eliminar las cantidades residuales de actinio del primer levigado de torio-227 que pasó el primer cartucho de purificación. Para estos pasos de separación y purificación, se utilizan soluciones de materias primas y soluciones premezcladas de materias primas con volúmenes especificados para reducir al mínimo la cantidad de pasos de manipulación y los controles dentro del proceso. Durante el proceso, estas soluciones se aplican, atrapan y levigan, como en la extracción en fase sólida, sin selección alguna de fracciones en ninguno de los tres pasos de separación/purificación. El levigado de torio-227 purificado final se coloca en matraces y se evapora por calor para formar una película de cloruro de torio-227.

Ejemplo 2 – Purificación en Lotes

En la tabla que aparece a continuación, se proveen los datos de un lote de ^{227}Th de matraces de 110 MBq.

Prueba	Lote nro. A503001
Apariencia	Ningún líquido visible
Identidad radionuclídica (RNI) (torio-227)	Cumple
Pureza radionuclídica (RNP) Actinio-227	No detectado, LT 0,001%
Pureza radionuclídica (RNP) Radio-223	LT 0,2%
Torio-227 del ensayo	110 MBq/matraz
Endotoxinas bacterianas	LT 5 EU/matraz
Fecha de preparación	2015-03-09
Actinio-227 usado	3800 MBq
Crecimiento hacia el interior	75%
Torio-227 producido	2280 MBq
Rendimiento de torio-227	80%
Tamaño del lote	18 matraces

EU (Endotoxin Unit) = Unidad de Endotoxina; LT (Less than)= Menos de

Reivindicaciones

- 1) Un método para la generación de ^{227}Th de pureza farmacéuticamente tolerable que comprende
 - i) preparar una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra ;
 - ii) cargar dicha mezcla generadora sobre una resina de intercambio aniónico de base fuerte;
 - iii) levigar una mezcla de dichos ^{223}Ra y ^{227}Ac de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un primer ácido mineral en una solución acuosa;
 - iv) levigar ^{227}Th de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un segundo ácido mineral en una solución acuosa mediante lo cual se genera una primera solución de ^{227}Th que contiene ^{223}Ra y ^{227}Ac contaminantes;
 - v) cargar la primera solución de ^{227}Th sobre una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte;
 - vi) levigar por lo menos una parte de los ^{223}Ra y ^{227}Ac contaminantes de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con el uso de un tercer ácido mineral en solución acuosa; y
 - vii) levigar el ^{227}Th de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con el uso de una primera solución de tampón acuosa para proporcionar una segunda solución de ^{227}Th .

- 2) El método de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente los siguientes pasos:
- viii) cargar la segunda solución de ^{227}Th levigada en el paso vii) sobre una segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte;
 - ix) levigar ^{223}Ra y/o ^{227}Ac de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un cuarto ácido mineral en una solución acuosa; y
 - x) levigar ^{227}Th de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un quinto ácido mineral en una solución acuosa para proporcionar una tercera solución de ^{227}Th .
- 3) El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que por lo menos el 99,9% del ^{227}Ac cargado en la resina en el paso ii) se leviga en el paso iii).
- 4) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que por lo menos el 70% del ^{227}Th cargado sobre la resina en el paso ii) es levigado en el paso vii) y/o en el paso x).
- 5) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende adicionalmente el siguiente paso:

- y) almacenar el ^{227}Ac levigado en el paso iii) durante un período suficiente para permitir el crecimiento hacia el interior de ^{227}Th mediante desintegración radiactiva, para generar de ese modo una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra .
- 6) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde el método purifica suficiente ^{227}Th para más de 25 dosis.
- 7) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que se emplea una radiactividad del ^{227}Th de por lo menos 50 MBq en el paso i).
- 8) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 en el que la resina de intercambio aniónico de base fuerte y la segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte comprenden los mismos restos base.
- 9) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que la resina de intercambio aniónico de base fuerte es una resina basada en copolímero de poliestireno/divinilbenceno que contiene preferentemente 1- 95 % de DVB.
- 10) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que la resina de intercambio aniónico de base fuerte y opcionalmente la segunda resina de intercambio aniónico de base

fuerte es independientemente una resina tipo $R-N^+Me_3$ (tipo I) o una resina tipo $R-N^+Me_2CH_2CH_2OH$ (Tipo II).

- 11) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que el primer ácido mineral es un ácido seleccionado entre H_2SO_4 , HNO_3 y las mezclas de los mismos y preferentemente comprende HNO_3 .
- 12) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que el primer ácido mineral se utiliza a una concentración de 1 a 12 M.
- 13) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que el segundo ácido mineral es un ácido seleccionado entre H_2SO_4 y HCl , preferentemente HCl .
- 14) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el que el segundo ácido mineral se utiliza a una concentración de 0,1 a 8 M.
- 15) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en el que la resina de intercambio catiónico de ácido fuerte es una resina basada en copolímero de poliestireno/divinilbenceno que contiene, preferentemente, 1- 95 % de DVB.

- 16) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en el que la resina de intercambio catiónico de ácido fuerte es del tipo SO_3H .
- 17) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en el que el tercer ácido mineral es un ácido seleccionado entre H_2SO_4 , HNO_3 y HCl , preferentemente HNO_3 .
- 18) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en el que el tercer ácido mineral es utiliza a una concentración de 0,1 a 8 M.
- 19) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en el que la solución de tampón tiene un pH de entre 2,5 y 6.
- 20) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en el que la solución de tampón es un tampón de acetato.
- 21) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en el que la solución de tampón no comprende ninguna cantidad significativa de ningún alcohol seleccionado entre metanol, etanol e isopropanol. Preferentemente, la solución de tampón está sustancialmente libre de metanol;
- 22) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en el que la segunda solución de ^{227}Th tiene un nivel de

contaminación de no más de 200 Bq de ^{227}Ac por cada 1MBq de ^{227}Th .

- 23) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en el que dicha mezcla generadora se disuelve en una solución acuosa alcohólica que comprende la carga de un ácido mineral con anterioridad a la carga de dicha mezcla generadora sobre una resina de intercambio aniónico de base fuerte en el paso ii).
- 24) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 23 en el que el paso viii) comprende la acidulación de la segunda solución de ^{227}Th con anterioridad a la carga sobre dicha segunda resina de base fuerte.
- 25) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 24 en el que dicho cuarto ácido mineral es un ácido seleccionado entre H_2SO_4 , HNO_3 y HCl , preferentemente HNO_3 .
- 26) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 25 en el que dicho cuarto ácido mineral se utiliza a una concentración de 1 a 12 M.
- 27) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en el que el quinto ácido mineral es un ácido seleccionado entre H_2SO_4 y HCl , preferentemente HCl .

- 28) El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en el que el quinto ácido mineral se utiliza a una concentración de 0,1 a 8 M.
- 29) ^{227}Th que comprende menos de 5 Bq de ^{227}Ac por cada 100MBq de ^{227}Th .
- 30) ^{227}Th de acuerdo con la reivindicación 29 que es formado o formable mediante un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.
- 31) Una composición farmacéutica que comprende el ^{227}Th de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 30 y opcionalmente por lo menos un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Resumen

La presente invención comprende un método para la generación de ^{227}Th de pureza farmacéuticamente tolerable que comprende

- i) preparar una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra ;
- ii) cargar dicha mezcla generadora sobre una resina de intercambio aniónico de base fuerte;
- iii) levigar una mezcla de dichos ^{223}Ra y ^{227}Ac de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un primer ácido mineral en una solución acuosa;
- iv) levigar ^{227}Th de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un segundo ácido mineral en una solución acuosa mediante lo cual se genera una primera solución de ^{227}Th que contiene ^{223}Ra y ^{227}Ac contaminantes;
- v) cargar la primera solución de ^{227}Th sobre una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte;
- vi) levigar por lo menos una parte de los ^{223}Ra y ^{227}Ac contaminantes de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con el uso de un tercer ácido mineral en solución acuosa; y
- vii) levigar el ^{227}Th de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con el uso de una primera solución de tampón acuosa para proporcionar una segunda solución de ^{227}Th .

Se proporcionan además torio 227 purificado de pureza farmacéutica y una composición farmacéutica que lo comprende.

