



(51) МПК
A61K 51/00 (2006.01)
C01F 15/00 (2006.01)
B01D 15/04 (2006.01)
B01J 39/05 (2017.01)
B01J 41/05 (2017.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 51/00 (2022.01); A61K 2121/00 (2022.01); C01F 15/00 (2022.01); B01D 15/00 (2022.01); B01J 39/05 (2022.01); B01J 41/05 (2022.01)

(21)(22) Заявка: 2018127822, 29.12.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.12.2016

Дата регистрации:
24.03.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.01.2016 GB 1600154.7

(43) Дата публикации заявки: 06.02.2020 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 24.03.2022 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.08.2018

(86) Заявка РСТ:
EP 2016/082835 (29.12.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/118591 (13.07.2017)

Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, ЕВРОМАРКПАТ

(72) Автор(ы):

МАНЦИЛАС Димитриос (NO),
КАРЛСОН Ян Рогер (NO),
ЭСТБЮ Юдит Тьельмеланн (NO)

(73) Патентообладатель(и):
БАЙЕР АС (NO)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: EA 008195 B1, 27.04.2007. US
20130136690 A1, 30.05.2013. EA 004899 B1,
26.08.2004. LARSEN R.H. et al. Preparation of
TH227-Labeled Radioimmunoconjugates,
Assessment of Serum Stability and Antigen
Binding Ability // CANCER BIOTHERAPY &
RADIOPHARMACEUTICALS, 2007, V.22,
pp.431-437.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОТОПА

(57) Реферат:

Изобретение относится к получению тория-227. Раскрыт способ генерирования ²²⁷Th фармацевтически приемлемой чистоты, включающий I) получение смеси генератора, включающей ²²⁷Ac, ²²⁷Th и ²²³Ra; II) загрузку указанной смеси генератора на сильноосновную анионообменную смолу; III) элюирование смеси указанных ²²³Ra и ²²⁷Ac из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя первую минеральную кислоту в водном растворе; IV) элюирование ²²⁷Th из указанной

сильноосновной анионообменной смолы, применяя вторую минеральную кислоту в водном растворе, при этом генерирует первый раствор ²²⁷Th, содержащий примесь ²²³Ra и ²²⁷Ac; V) загрузку первого раствора ²²⁷Th на сильнокислотную катионообменную смолу; VI) элюирование, по меньшей мере, части примеси ²²³Ra и ²²⁷Ac из указанной сильнокислотной катионообменной смолы, применяя третью минеральную кислоту в водном растворе; VII) элюирование ²²⁷Th из указанной сильнокислотной

катионообменной смолы, применяя первый водный буферный раствор, чтобы обеспечить второй раствор ^{227}Th ; VIII) загрузку второго раствора ^{227}Th , элюированного на этапе VII) на вторую сильноосновную анионообменную смолу; IX) элюирование ^{223}Ra и/или ^{227}Ac из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя четвертую минеральную кислоту в

водном растворе; и X) элюирование ^{227}Th из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя пятую минеральную кислоту в водном растворе, чтобы обеспечить третий раствор ^{227}Th . Изобретение обеспечивает получение тория-227 высокой радиохимической чистоты и потерю не больше чем 0,05 % первоначального ^{227}Ac при каждом цикле регенерации. 24 з.п. ф-лы, 2 табл., 2 пр., 1 ил.

R U 2 7 6 8 7 3 2 C 2

R U 2 7 6 8 7 3 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 51/00 (2006.01)
C01F 15/00 (2006.01)
B01D 15/04 (2006.01)
B01J 39/05 (2017.01)
B01J 41/05 (2017.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 51/00 (2022.01); A61K 2121/00 (2022.01); C01F 15/00 (2022.01); B01D 15/00 (2022.01); B01J 39/05 (2022.01); B01J 41/05 (2022.01)

(21)(22) Application: **2018127822, 29.12.2016**(24) Effective date for property rights:
29.12.2016Registration date:
24.03.2022

Priority:

(30) Convention priority:
05.01.2016 GB 1600154.7(43) Application published: **06.02.2020 Bull. № 4**(45) Date of publication: **24.03.2022 Bull. № 9**(85) Commencement of national phase: **06.08.2018**(86) PCT application:
EP 2016/082835 (29.12.2016)(87) PCT publication:
WO 2017/118591 (13.07.2017)Mail address:
**105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str. 1,
sektsiya 1, etazh 3, EVROMARKPAT**

(72) Inventor(s):

**MANTSILAS Dimitrios (NO),
KARLSON Yan Roger (NO),
ESTBYU Yudit Telmelann (NO)**

(73) Proprietor(s):

BAYER AS (NO)**(54) METHOD OF PRODUCING ISOTOPE**

(57) Abstract:

FIELD: chemical or physical processes.

SUBSTANCE: invention relates to production of thorium-227. Disclosed is a method of generating ²²⁷Th of pharmaceutically acceptable purity, comprising I) obtaining a mixture of generator comprising ²²⁷Ac, ²²⁷Th and ²²³Ra; II) loading said generator mixture onto a strongly basic anion-exchange resin; III) elution of a mixture of said ²²³Ra and ²²⁷Ac from said strongly basic anion-exchange resin using a first mineral acid in an aqueous solution; IV) elution of ²²⁷Th from said strongly basic anion-exchange resin using a second

mineral acid in an aqueous solution, wherein first ²²⁷Th solution containing impurity of ²²³Ra and ²²⁷Ac is generated; V) loading first ²²⁷Th solution onto a strongly acidic cation-exchange resin; VI) elution of at least portion of ²²³Ra and ²²⁷Ac impurities from said strongly acidic cation-exchange resin using a third mineral acid in an aqueous solution; VII) elution of ²²⁷Th from said strongly acidic cation exchange resin using a first aqueous buffer solution to provide a second solution of ²²⁷Th; VIII) loading second ²²⁷Th solution eluted at step VII) onto a second strongly basic anion-

exchange resin; IX) elution of ^{223}Ra and/or ^{227}Ac from said strongly basic anion-exchange resin using a fourth mineral acid in an aqueous solution; and X) elution of ^{227}Th from said strongly basic anion-exchange resin using a fifth mineral acid in an aqueous solution to

provide a third solution of ^{227}Th .

EFFECT: invention enables to obtain thorium-227 of high radiochemical purity and loss of not more than 0,05 % of initial ^{227}Ac during each regeneration cycle.
25 cl, 2 tbl, 2 ex, 1 dwg

R U 2 7 6 8 7 3 2 C 2

R U 2 7 6 8 7 3 2 C 2

Область техники изобретения

Данное изобретение относится к получению тория-227 (^{227}Th), такого как хлорид тория-227, для фармацевтического применения. В особенности, данное изобретение относится к способам получения тория-227 в потенциально коммерческих масштабах, имеющего чистоту приемлемую для фармацевтического введения человеческим существам.

Описание предшествующего уровня техники

Специфическое уничтожение клеток может быть весьма важным для успешного лечения множества заболеваний у млекопитающих. Обычные примеры такового присутствуют в лечении злокачественных заболеваний, таких как саркомы и карциномы. Тем не менее выборочное удаление определенных типов клеток также может играть ключевую роль в лечении многих других заболеваний, особенно иммунологических, гиперпластических и/или других неопластических заболеваний.

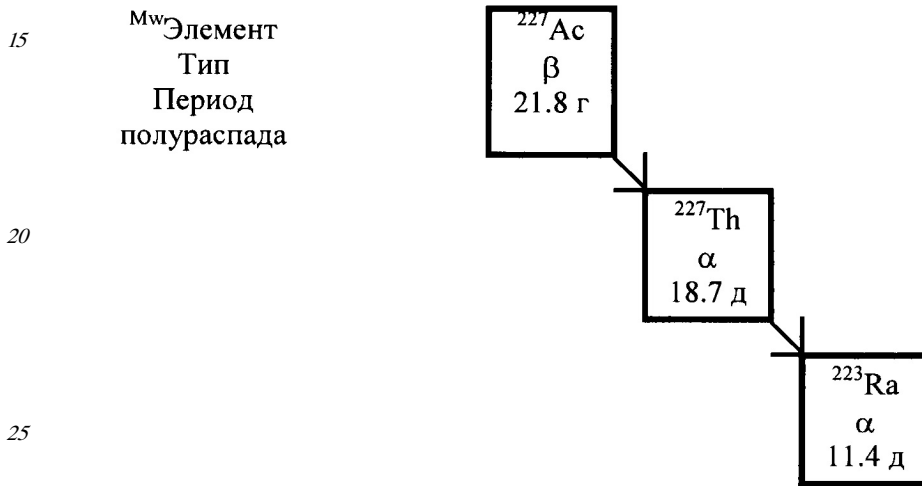
Наиболее распространенными способами выборочного лечения являются на сегодняшний день операция, химиотерапия и внешнее облучение. Специфическое эндорадиоизотопное лечение, тем не менее, является многообещающей и развивающейся областью с потенциалом для получения высоко цитотоксического излучения для нежелательных типов клеток. Наиболее распространенными формами радиофармацевтического препарата, санкционированными на сегодняшний день для применения на людях, являются бета-излучающие и/или гамма-излучающие радионуклиды. Тем не менее, был недавний рост интереса к применению альфа-излучающих радионуклидов в лечении из-за их потенциала для более определенной гибели клеток. Один альфа-излучающий нуклид, в особенности, радий-223 (^{223}Ra) имеет доказанную заметную эффективность, особенно для лечения заболеваний, связанных с костями и поверхностью костей. Дополнительные альфа-источники также активно изучают и одним из изотопов с особым значением является альфа-излучающий торий-227.

Диапазон излучения типичных альфа-источников в физиологических средах составляет, как правило, меньше чем 100 микрометров, что эквивалентно только диаметрам нескольких клеток. Это делает их ядра хорошо подходящими для лечения опухолей, включая микрометастазы, поскольку немного излучаемой энергии будет проходить за пределами намеренных клеток и, таким образом, ущерб для окружающих здоровых тканей может быть минимизирован (см. Feinendegen et al., *Radiat Res* 148:195-201 (1997)). Напротив, бета-частица имеет диапазон 1 мм или больше в воде (см. Wilbur, *Antibody Immunocon Radiopharm* 4: 85-96 (1991)).

Энергия излучения альфа-частиц выше по сравнению с бета-частицами, гамма-лучами и рентгеновскими лучами, обычно составляет 5-8 МэВ, или в 5-10 раз больше таковой бета-частицы и в 20 или больше раз энергии гамма-луча. Таким образом, это наложение большого количества энергии на очень короткую дистанцию дает α -излучению исключительную потерю энергии на единицу длины пробега (LET - linear energy transfer), высокую относительную биологическую эффективность (RBE - relative biological efficacy) и низкий коэффициент кислородного усиления (OER - oxygen enhancement ratio) по сравнению с гамма и бета излучением (см. Hall, "Radiobiology for the radiologist", Fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA, USA, 2000). Эти свойства объясняют исключительную цитотоксичность альфа излучающих радионуклидов, а также налагают строгие требования на уровень чистоты необходимый, когда изотоп вводят во внутрь. Особенно в случае, когда любые примеси также могут быть альфа-источниками, и более особенно когда могут присутствовать альфа-источники с длинным периодом

полураспада, поскольку они могут потенциально удерживаться в теле, вызывая существенное повреждение в течение длительного периода времени.

Цепь радиоактивного распада от ^{227}Ac , генерирует ^{227}Th , потом приводит к ^{223}Ra и дополнительным радиоактивным изотопам. Первых три изотопа в этой цепи показаны ниже. Таблица показывает элемент, молекулярную массу (Mw), тип распада (тип) и период полураспада (в годах (г) или днях (д)) для ^{227}Th и изотопов предшествующих и последующих за ним. Получение ^{227}Th может начинаться из ^{227}Ac , который выявлен самостоятельно только в следовых количествах в урановых рудах, являясь частью природной цепи распада, происходящего в ^{235}U . Одна тонна урановой руды содержит около десятой грамма актиния и, таким образом, хотя ^{227}Ac выявлен в природе, его более распространено получают нейтронным облучением ^{226}Ra в ядерном реакторе.



Можно увидеть из этой иллюстрации, что ^{227}Ac , с периодом полураспада более 20 лет, является очень опасной потенциальной примесью в отношении получения ^{227}Th из вышеуказанной цепи распада для фармацевтического применения. В особенности, хотя ^{227}Ac сам по себе является бета-источником, его длинный период полураспада означает, что даже очень низкие активности составляют существенную продолжительность радиационного воздействия, и поэтому, как только он распадается, полученные в результате дочерние ядра (то есть ^{227}Th) генерируют дополнительных 5 альфа-распадов и 2 бета-распада перед тем, как достигается устойчивый ^{207}Pb . Это проиллюстрировано в таблице, ниже:

Нуклид	^{227}Th	^{223}Ra	^{219}Rn	^{215}Po	^{211}Pb	^{211}Bi	^{207}Tl	^{207}Pb
½-период распада	18.7д	11.4д	4.0с	1.8 мс	36.1мин	2.2мин	4.8мин	Устойчивый
α-энергия /МэВ	6.15	5.64	6.75	7.39		6.55		
β-энергия (макс)/МэВ					1.37		1.42	
Энергия %	17.5	16.0	19.1	21.0	3.9	18.6	4.0	

Из вышеизложенных двух таблиц распада видно, что больше чем 35 МэВ энергии

налагается на цепь распада одного ^{227}Ac , что представляет значительный риск токсичности существенно для всего срока жизни любого человеческого существа с введенным ^{227}Ac . В результате, содержание примеси ^{227}Ac в ^{227}Th для фармацевтического применения рекомендуют ограничивать до 0.002% Ac^{227} (то есть, не больше, чем 200 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th). Таким образом для практических целей, способ, который обеспечивает ^{227}Th для фармацевтического применения предпочтительно должен обеспечивать чистоту лучше, чем 200 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th , предпочтительно лучше, чем 100 или лучше, чем 50 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th . Наиболее подходящие способы будут направлены на обеспечение чистоты 20 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th или лучше (например, 1-20 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th), предпочтительно меньше, чем 20 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th , более предпочтительно меньше, чем 10 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th , с таким расчетом, чтобы всегда придерживаться предела безопасности.

Предшествующие известные способы получения для ^{227}Th , как правило, были для малых количеств и/или не проходили испытания на чистоту по фармацевтическим стандартам. В WO 2004/091668, например, ^{227}Th получали анионным обменом из одной колонны и применяли для экспериментальных целей без проверки на чистоту.

Не существует предшествующего известного способа образования ^{227}Th , устраняющего проблемы, такие как выход ^{227}Th , скорость способа очищения, автоматизация, минимизация истощенных изотопов и соответствующих производству радиоактивных отходов, или любые проблемы, связанные с клиническим и/или промышленным получением. Поэтому, несколькими способами пытаются измерить и проверить чистоту относительно примеси ^{227}Ac .

С точки зрения вышеуказанного, есть значительная необходимость в улучшенном способе, которым может быть генерирован ^{227}Th и очищен для фармацевтического применения при чистоте подходящей для прямого введения человеческим существам. Было бы значительным преимуществом, если способ будет обеспечивать высокий выход ^{227}Th , низкую потерю материнских изотопов ^{227}Ac и/или применение широко доступной среды для разделения. Было бы дополнительным преимуществом если способ будет быстрым, будет целесообразным для относительно больших (клинический/коммерческий масштаб) радиоактивных образцов, включающих только минимальное количество этапов ручного обслуживания, и/или будет подходить для автоматизации.

Краткое описание изобретения

Данные изобретатели в настоящее время установили, что разделением генератора $\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ (содержащего также ^{223}Ra и его дочерние изотопы) с применением сильноосновной анионообменной смолы, с последующим разделением, с применением сильнокислотной катионообменной смолы, может быть получен раствор ^{227}Th очень высокой радиохимической чистоты, более того обеспечивая многочисленные желательные преимущества способа.

Предпочтительно, что ^{227}Th генерируют в виде, или превращают, по меньшей мере, в одну фармацевтически приемлемую солевую форму. Хлорид тория-227 является предпочтительным в этом отношении.

Поэтому, в первом аспекте данное изобретение обеспечивает способ генерирования ^{227}Th фармацевтически приемлемой чистоты, включающий

I) получение смеси генератора, включающей ^{227}Ac , ^{227}Th и ^{223}Ra ;

II) загрузку указанной смеси генератора на сильноосновную анионообменную смолу;

III) элюирование смеси указанных ^{223}Ra и ^{227}Ac из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя первую минеральную кислоту в водном растворе;

IV) элюирование ^{227}Th из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя вторую минеральную кислоту в водном растворе при этом генерируя первый раствор ^{227}Th , включающий примесь ^{223}Ra и ^{227}Ac ;

V) загрузку первого раствора ^{227}Th на сильнокислотную катионообменную смолу;

VI) необязательно элюирование примеси ^{223}Ra и ^{227}Ac из указанной сильнокислотной катионообменной смолы, применяя третью минеральную кислоту в водном растворе;

VII) элюирование ^{227}Th из указанной сильнокислотной катионообменной смолы, применяя первый водный буферный раствор, чтобы обеспечить второй раствор ^{227}Th .

Способ будет, необязательно и предпочтительно, также включать второе анионообменное разделение, включая этапы:

VIII) загрузка второго раствора ^{227}Th , элюированного на этапе VII) (или ^{227}Th из него) на вторую сильноосновную анионообменную смолу;

IX) необязательно элюирование любого оставшегося ^{223}Ra и ^{227}Ac из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя четвертую минеральную кислоту в водном растворе; и

X) элюирование ^{227}Th из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя пятую минеральную кислоту в водном растворе.

Этапы VI) и IX) вышеуказанных способов относятся к необязательным этапам. В

этих способах, примесь ^{223}Ra и/или ^{227}Ac предпочтительно будет элюирована и может быть повторно применена или извлечена в виде отходов. В альтернативном варианте осуществления, тем не менее, этапы VI) и/или IX) могут быть пропущены и примесь ^{223}Ra и/или ^{227}Ac сохраняться на смоле, когда элюируют ^{227}Th .

Способ обычно будет включать возврат ^{227}Ac , элюированного на этапе III) и может дополнительно включать этап:

Y) хранение ^{227}Ac , элюированного на этапе III) в течение периода достаточного, чтобы дать возможность накопления ^{227}Th путем радиоактивного распада, с помощью которого регенерировать смесь генератора, содержащую ^{227}Ac , ^{227}Th и ^{223}Ra .

После накопительного этапа Y), смесь генератора может быть применена повторно, чтобы генерировать дополнительную партию ^{227}Th , и единственный образец ^{227}Ac предпочтительно будет применен повторно (например, больше, чем 10 раз, такие как 50-500 раз). Очевидно, если подходящее количество ^{227}Ac элюируют на этапе VI), оно также может быть получено обратно и возвращено в генератор.

В дополнительном аспекте, данное изобретение обеспечивает раствор ^{227}Th , содержащий меньше, чем 20 Бк ^{227}Ac на 1 МБк ^{227}Th , предпочтительно раствор ^{227}Th ,

содержащий меньше, чем 20 Бк Ас в 1 МБк Th (например, 1-20 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th), предпочтительно меньше, чем 200 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th , более предпочтительно меньше, чем 10 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th . Такой раствор необязательно сформирован или способен формироваться любыми способами, описанными здесь, и предпочтительно сформирован или способен формироваться путем предпочтительных способов, описанных здесь. Соответственно, способы изобретения предпочтительны для формирования раствора ^{227}Th , содержащего меньше, чем 10 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th (например, 1-20 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th), предпочтительно меньше, чем 20 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th , более предпочтительно меньше, чем 15 Бк ^{227}Ac в 1 МБк ^{227}Th .

Детальное описание изобретения

Очень значительным аспектом данного изобретения является возможность для ^{227}Ac из смеси генератора быть выделенным из разделяющей смолы и регенерироваться с очень высокой эффективностью. В особенности, данный способ касается процесса для длительного клинического/коммерческого применения, который способен дать возможность повторного применения смеси генератора в течение многих лет. Полезная длительность сохранения смеси генератора несомненно будет порядка периода полураспада иницирующего изотопа ^{227}Ac , и, таким образом, потенциально, несколько десятков лет (например, 10-50 лет). Существует несколько проблем, которые являются результатом этого, которым не уделяли внимания ни в одной из систем получения или очищения ^{227}Th , описанных ранее.

Первой проблемой, возникающей вследствие потенциально длинной клинической/коммерческой продолжительности срока службы смеси генератора, является устойчивость его среды хранения. Особенно, любой материал, подвергнутый действию смеси генератора потенциально принимает больше, чем миллион бета-распадов на секунду от ^{227}Ac , плюс около такого же количества альфа-распадов на секунду от содержащегося ^{227}Th , и около такого же количества альфа-распадов снова, от прироста количества радионуклидов ^{223}Ra и от каждого из его альфа-излучающих дочерних нуклидов. Это очень намного более концентрировано, чем любая система генерирования/разделения ^{227}Th , ранее проанализированная во всех деталях.

В особенности альфа-излучение является высоко ионизирующим и таким образом в течение множества лет, 10^{13} или больше, альфа-распадов на год, которым подвергается среда генератора, очень вероятно, вызывают значительный ущерб у любых органических компонентов при длительной близости. Как результат, будет желательным, чтобы иницирующий ^{227}Ac не удерживался на колонне, но регенерировался таким образом, чтобы новая колонна могла быть применена требуемое количество раз или целесообразно (например, при каждом разделении).

Периодическим замещением разделенных материалов не только избегают потери смеси генератора, но также гарантируют, что чистота продукта будет так же высока после нескольких десятилетий, какой она была, когда систему применяли впервые, поскольку свойства удерживания среды разделения не будут ухудшаться. Система генератора таким образом будет извлечена из материала разделения после каждого применения и может храниться в виде раствора или испаряться досуха (или до концентрированного раствора) для хранения.

Если смесь генератора извлекают из среды разделения, важно, чтобы это произошло с очень высокой степенью. Потеря только 0.1% генератора изотопа была бы совершенно незначительной для любой лаборатории или среды испытания, но для клинической/коммерческой системы является важным фактором. Предполагая, что если генератор применяют каждую 3-тью неделю, тогда регенерация ^{227}Ac происходит 17 раз на год. При потере 0.1% каждый раз, это будет приводить в результате к общей потере 12% первоначального ^{227}Ac в течение 10-летнего периода. Это, объединенное с потерей природного распада в течение 21-летнего полураспада изотопа, увеличивает общее уменьшение активности из 73% (первоначальной активности) через природный распад до 61%, включая потерю регенерации. При 21.8 годах, этот эффект становится еще более существенным, уменьшая 50% активность, ожидаемую после одного периода полураспада, до приблизительно 35% и очевидно уменьшая полезную коммерческую продолжительность срока службы системы этой стадией.

В данном способе регенерация смеси генератора показывает потерю только не больше, чем 0.05% первоначального ^{227}Ac при каждом цикле регенерации.

Предпочтительно это будет достижимо путем извлечения ^{227}Ac только при одной точке в процессе (этап III). Если необходимо, тем не менее, может быть включен ^{227}Ac , извлеченный на других этапах.

Этап регенерации III), как правило, будет иметь следующие особенности:

а) Первая минеральная кислота может быть любой минеральной кислотой или их смесью, но предпочтительно будет содержать азотную кислоту. Первая минеральная кислота может содержать, существенно включать или включать кислоту, выбранную из H_2SO_4 , HNO_3 и их смеси, и предпочтительно будет содержать, существенно включать или включать HNO_3 в водном растворе.

б) Первая минеральная кислота может быть применена при концентрации от 0.1 до 12 М, предпочтительно 1-12 М, более предпочтительно 6-10 М (например около 8М).

Принимая во внимание необязательный, но высоко предпочтительный этап Y), регенерация ^{227}Th будет начинаться путем природного радиоактивного распада, как только существующий ^{227}Ac элюируют на этапе III). Предпочтительно дают достаточно времени для достаточного прироста количества радионуклидов ^{227}Th перед тем, как смесь генератора снова разделяют, и подходящий период, который зависит от количества присутствующего ^{227}Ac и количества ^{227}Th , который желают разделить в каждой партии. В конечном счете, уровень активности каждого изотопа в цепи распада будет уравниваться и будет достигаться дополнительное хранение с малым или без увеличения содержания ^{227}Th . Таким образом, чтобы минимизировать необходимое усилие для разделения, будет применяться более длительное хранение, в то же время для максимизированного извлечения полезного ^{227}Th , будет предпринято повторное разделение. Как правило, время хранения будет соразмерным с периодом полураспада ^{227}Th (~19 дней) и таким образом этап хранения Y) может быть предпринят в течение около 5-100 дней, предпочтительно около 10-50 дней. Повторное разделение (например, ежедневно) может быть предпринято, если желательно, для максимизирования выхода разделенного ^{227}Th из генератора. Квалифицированный работник не будет иметь трудностей в выборе подходящего периода прироста количества радионуклидов на

основе характеристик каждой отдельной системы.

Данное изобретение обеспечивает способ получения ^{227}Th при чистоте подходящей для применения в эндо-радиоизотопном лечении. Множество предпочтительных особенностей системы определены ниже, каждая из которых может быть применена в комбинации с любой другой особенностью, если технически целесообразно, если не определено иначе.

Способы и все соответствующие варианты осуществления изобретения предпочтительно будут выполняться в клиническом/коммерческом масштабе и, таким образом, будут действенными и подходящими для применения при таком масштабе, в то же время сохраняя все другие характеристики, описанные здесь, как соответствующие (такие как радиоизотопная чистота, необязательно содержание метанола и т.д.). Коммерческий масштаб обычно будет масштабом большим, чем таковой необходимый для лечения одного субъекта, и может быть, например, очищением большим чем 10, предпочтительно большим чем 25 и наиболее предпочтительно большим, чем 45 типичных доз ^{227}Th . Очевидно, типичная доза будет зависеть от применения, но предполагаемая типичная доза может составлять от 0.5 до 200 МБк или 0.5-100 МБк, предпочтительно 1-75 МБк, наиболее предпочтительно около 2-50 МБк.

Этап I) способа изобретения относится к получению смеси генератора, включающей ^{227}Ac , ^{227}Th и ^{223}Ra . Такая смесь будет по сути формироваться путем последовательного распада образца ^{227}Ac , но для применения в изобретении также будет предпочтительным иметь одну или несколько следующих особенностей, либо отдельно, либо в любой целесообразной комбинации:

а) радиоактивность ^{227}Ac , по меньшей мере, 500 МБк (например, 500 МБк - 50 ГБк), предпочтительно, по меньшей мере, 1 ГБк, более предпочтительно, по меньшей мере, 2.5 ГБк;

б) радиоактивность ^{223}Ra , по меньшей мере, 25 МБк или, по меньшей мере, 100 МБк (например, 100 МБк - 50 ГБк), предпочтительно, по меньшей мере, 800 МБк, более предпочтительно, по меньшей мере, 1.5 ГБк;

в) объем не больше чем 100 мл (например, 0.1 - 10 мл), предпочтительно не больше чем 50 мл, более предпочтительно не больше чем 10 мл.

г) радиоактивность ^{227}Th , по меньшей мере, 25 МБк, по меньшей мере, 50 МБк или, по меньшей мере, 100 МБк (например, 100 МБк - 50 ГБк), предпочтительно, по меньшей мере, 800 МБк, более предпочтительно, по меньшей мере, 1.5 ГБк;

Генератор может храниться в виде раствора или в сухой форме. Если генератор хранится в растворе, его, как правило, будут испарять и повторно растворять во время этапа загрузки II).

Этап II) способа изобретения относится к загрузке смеси генератора на сильноосновную анионообменную смолу. Этот этап и факторы, упомянутые в нем, могут иметь следующие предпочтительные особенности, либо отдельно, либо в любой целесообразной комбинации, и необязательно в любой целесообразной комбинации с любыми особенностями других этапов, как описано здесь:

а) Сильноосновная анионообменная смола может быть смолой на основе сополимера полистирол/дивинилбензол, предпочтительно содержащей 1-95%; дивинилбензола

б) Сильноосновная анионообменная смола может быть смолой типа $\text{R-N}^+\text{Me}_3$ (I тип) или смолой $\text{R-N}^+\text{Me}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (II Тип), предпочтительно смолой I типа;

в) Сильноосновная анионообменная смола может иметь ионообменную емкость от 0.2 до 5 мэкв/мл, предпочтительно 0.6-3 мэкв/мл, наиболее предпочтительно 1-1.5 мэкв/мл (например, около 1.2 мэкв/мл);

г) Сильноосновная анионообменная смола может иметь распределение по размеру частиц от 10 до 800 меш, предпочтительно 50-600 меш, более предпочтительно 100-500 меш (например, около 200-400 меш);

д) Сильноосновная анионообменная смола может быть применена в форме колонны;

е) Объем применяемой смолы (например, когда укладывают в колонну) может составлять 10 мл или меньше, (например, 0.1 - 10 мл), предпочтительно 5 мл или меньше, более предпочтительно 0.1-1 (например, около 0.25 мл);

ж) Сильноосновная анионообменная смола может быть DOWEX 1X8 (например, DOWEX AG 1X8) или эквивалентной смолой и может, необязательно и предпочтительно, иметь размер 200-400 меш;

к) Генератор может быть испарен досуха и повторно растворен в загрузочном растворителе;

л) Загрузочный растворитель может содержать минеральную кислоту, предпочтительно HNO_3 ;

м) Минеральная кислота в загрузочном растворе может находиться при концентрации от 0.1 до 5М, предпочтительно 0.5-3М, более предпочтительно 1-2 М;

н) Загрузочный раствор может содержать, по меньшей мере, один спиртовой растворитель;

п) Спиртовой растворитель может содержать или включать спирт, выбранный из метанола, этанола, н-пропанола, и-пропанола и их смесей, предпочтительно метанола;

р) Спиртовой растворитель может быть водным раствором спирта или его смеси при концентрации от 30 до 95%, предпочтительно 50-90%, более предпочтительно 75-88% (например, около 82%).

Этап III) способа изобретения относится к элюированию смеси указанных ^{223}Ra и ^{227}Ac из сильноосновной анионообменной смолы, применяя первую минеральную кислоту в водном растворе. Этот этап и факторы, упомянутые в нем, могут иметь следующие предпочтительные особенности, либо отдельно, либо в любой целесообразной комбинации, и необязательно в любой целесообразной комбинации с любыми особенностями других этапов, как описано здесь:

а) Первая минеральная кислота может быть кислотой, выбранной из H_2SO_4 или HNO_3 предпочтительно HNO_3 ;

б) Первая минеральная кислота может быть применена при концентрации от 1 до 12М, такой как 3-10 М или 5-9 М, предпочтительно 7-8.5 М (например около 8М), особенно если первая минеральная кислота представляет собой HNO_3 ;

в) Водный раствор может не содержать или значительно не содержать какой-либо спирт. В особенности, водный раствор может содержать меньше, чем 1% (например, 0-1%) любого спирта, выбранного из метанола, этанола и изопропанола, особенно метанола;

г) Смесь указанных ^{223}Ra и ^{227}Ac может быть элюированна из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя 1-200 объемов колонны первой минеральной кислоты в водном растворе. Предпочтительно количество будет 5-100 объемов колонны (например, около 50 объемов колонны).

Этап IV) способа изобретения относится к элюированию ^{227}Th из указанной

сильноосновной анионообменной смолы, применяя вторую минеральную кислоту в водном растворе при этом генерируя первый раствор ^{227}Th (как правило, содержащий низкие уровни примеси ^{223}Ra и ^{227}Ac). Этот этап и факторы, упомянутые в нем, могут иметь следующие предпочтительные особенности, либо отдельно, либо в любой целесообразной комбинации, и необязательно в любой целесообразной комбинации с любыми особенностями других этапов, как описано здесь:

а) Вторая минеральная кислота может быть кислотой, выбранной из H_2SO_4 и HCl , предпочтительно HCl .

б) Вторая минеральная кислота может быть применена при концентрации от 0.1 до 8М, предпочтительно 0.5-5М, более предпочтительно 2-4М, наиболее предпочтительно около 3М. Ее применяют особенно, если вторая минеральная кислота представляет собой HCl .

в) Первый раствор ^{227}Th может быть элюирован из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя 1-200 объемов колонны второй минеральной кислоты в водном растворе. Предпочтительно количество будет 5-100 объемов колонны (например, около 50 объемов колонны).

г) Водный раствор может не содержать или значительно не содержать других растворителей, таких как спиртовые растворители.

д) Первый раствор ^{227}Th будет предпочтительно иметь степень загрязнения не больше, чем 100 (например 1-100) Бк ^{227}Ac на 1МБк ^{227}Th , более предпочтительно не больше, чем 45 Бк ^{227}Ac на 1МБк ^{227}Th (например, не больше, чем 30) и наиболее предпочтительно не больше, чем 10 Бк ^{227}Ac на 1МБк ^{227}Th .

е) Этапы II) - IV) загрузки смеси генератора на основную анионообменную смолу, элюирования смеси указанных ^{223}Ra и ^{227}Ac и первого раствора ^{227}Th могут обеспечивать коэффициент распределения ^{227}Th к ^{227}Ac , по меньшей мере, 10,000:1 (например, 10,000:1 - 500,000:1), предпочтительно, по меньшей мере, 20,000:1, более предпочтительно, по меньшей мере, 30,000:1.

ж) ^{227}Th может быть элюирован из указанной сильноосновной анионообменной смолы в незакомплексованной форме, такой как в форме простой соли в растворе (например, в виде соли второй минеральной кислоты, такой как хлорид).

з) Необязательно, применения комплексообразователей, таких как ДТРА можно избежать, и в одном варианте осуществления все применяемые растворы на этапах II - IV) значительно не содержат комплексообразователей, таких как ДТРА.

Этап V) способа изобретения относится к загрузке первого раствора ^{227}Th , элюированного из анионообменной смолы на этапе IV), на сильнокислотную катионообменную смолу. Этот этап и факторы, упомянутые в нем, могут иметь следующие предпочтительные особенности, либо отдельно, либо в любой целесообразной комбинации, и необязательно в любой целесообразной комбинации с любыми особенностями других этапов, как описано здесь:

а) Сильнокислотная катионообменная смола может быть смолой на основе сополимера полистирол/дивинилбензол, предпочтительно содержащей 1-95% DVB;

б) Сильнокислотная катионообменная смола может быть SO_3H типа;

в) Сильнокислотная катионообменная смола может иметь ионообменную емкость от 0.2 до 5 мэкв/мл, предпочтительно 0.6-3 мэкв/мл, наиболее предпочтительно 1-2

мэкв/мл (например, около 1.7 мэкв/мл);

г) Сильнокислотная катионообменная смола может иметь распределение по размеру частиц от 10 до 800 меш, предпочтительно 50 - 600 меш, более предпочтительно 100-500 меш (например, около 200-400 меш);

5 д) Сильнокислотная катионообменная смола может быть применена в форме колонны;

е) Объем применяемой смолы (например, когда укладывают в колонну) может составлять 5 мл или меньше, (например, 0.1-5 мл), предпочтительно 2 мл или меньше, более предпочтительно 0.1-1 мл (например, около 0.15 мл);

10 ж) Сильнокислотная катионообменная смола может быть DOWEX 50WX8 или эквивалентной смолой и может, необязательно и предпочтительно, иметь размер 200-400 меш;

к) Сильнокислотная катионообменная смола может быть предварительно обработана минеральной кислотой, такой как HNO_3 ;

15 л) Первый раствор ^{227}Th , элюированный из анионообменной смолы на этапе IV), может быть загружен прямо на сильную катионообменную смолу;

м) Первый раствор ^{227}Th , элюированный из анионообменной смолы на этапе IV), может быть перемешан с одним или несколькими минеральными кислотами, такими как HNO_3 , перед загрузкой на сильную катионообменную смолу;

н) Первый раствор ^{227}Th , элюированный из анионообменной смолы на этапе IV), может быть полностью или частично испарен и необязательно повторно растворен в минеральной кислоте, такой как HNO_3 , перед загрузкой на сильную катионообменную смолу.

25 Этап VI) способа изобретения является необязательным, но предпочтительным, и относится к элюированию, по меньшей мере, части примеси ^{223}Ra и ^{227}Ac из указанной сильнокислотной катионообменной смолы, применяя третью минеральную кислоту в водном растворе. Этот этап и факторы, упомянутые в нем, могут иметь следующие предпочтительные особенности, либо отдельно, либо в любой целесообразной комбинации, и необязательно в любой целесообразной комбинации с любыми особенностями других этапов, как описано здесь:

а) Третья минеральная кислота может быть кислотой, выбранной из H_2SO_4 , HNO_3 и HCl , предпочтительно HNO_3 ;

35 б) Третья минеральная кислота может быть применена при концентрации от 0.1 до 8 М, предпочтительно 0.5-6М, более предпочтительно 1.0-5М, наиболее предпочтительно 2 - М (например, около 2.5 М). Ее применяют особенно, если вторая минеральная кислота является HNO_3 ;

40 в) Водный раствор предпочтительно не содержит любого существенного количества (например, меньше, чем 0.1% об/об) любого спирта, выбранного из метанола, этанола и изопропанола. Предпочтительно водный раствор не содержит или значительно не содержит метанола;

г) ^{223}Ra и ^{227}Ac могут быть элюированы из указанной сильнокислотной катионообменной смолы, применяя 1-200 объемов колонны третьей минеральной кислоты в водном растворе. Предпочтительно количество будет составлять 1-100 объемов колонны, более предпочтительно 10-25, особенно около 20 объемов колонны.

Этап VII) способа изобретения относится к элюированию ^{227}Th из указанной

сильнокислотной катионообменной смолы, применяя первый водный буферный раствор, при помощи которого генерируют второй раствор ^{227}Th . Этот этап и факторы, упомянутые в нем, могут иметь следующие предпочтительные особенности, либо отдельно, либо в любой целесообразной комбинации, и необязательно в любой

целесообразной комбинации с любыми особенностями других этапов, как описано здесь:

а) Первый буферный раствор может иметь рН между 2.5 и 6, предпочтительно между 3.5 и 5.

б) Первый буферный раствор может содержать, по меньшей мере, одну кислоту и соль этой кислоты, каждую в концентрациях между 0.1 и 5М, предпочтительно между 0.5 и 3М.

в) Первый буферный раствор может содержать, по меньшей мере, одну органическую кислоту и соль такой органической кислоты, такую как соль металлического элемента или аммония (например, фармацевтически приемлемую соль, такую как соль натрия, калия, кальция и/или аммония).

г) Первый буферный раствор может содержать или существенно включать или включать ацетатный буфер. Предпочтительно ацетатный буфер будет содержать уксусную кислоту и ацетат аммония, наиболее предпочтительно каждое вещество при концентрациях как определено здесь (например, между 0.5 и 3М).

д) Второй раствор ^{227}Th предпочтительно будет иметь степень загрязнения не больше, чем 100 (например, 0.0001-100 или 0.0001-40) Бк ^{227}Ac на 1МБк ^{227}Th , более предпочтительно не больше, чем 50 Бк ^{227}Ac на 1 МБк ^{227}Th и наиболее предпочтительно не больше, чем 40 Бк ^{227}Ac на 1 МБк ^{227}Th ;

е) Второй раствор ^{227}Th предпочтительно будет иметь содержание метанола не больше, чем 100 млн.д. на дозу ^{227}Th , предпочтительно не больше, чем 50 мг, и более предпочтительно не больше, чем 10 млн.д. на дозу (если доза ^{227}Th является как описано здесь, такой как 1-75 МБк).

ж) Этапы загрузки первого раствора ^{227}Th на кислотную катионообменную смолу и элюирования второго раствора ^{227}Th могут обеспечить коэффициент распределения ^{227}Th к ^{227}Ac , по меньшей мере, 10:1 (например, 10:1 - 10,000:1), предпочтительно, по меньшей мере, 100:1, более предпочтительно, по меньшей мере, 500:1.

з) Th может быть элюирован из указанной сильнокислотной катионообменной смолы в незакомплексованной форме, такой как в форме простой соли в растворе.

л) Применения комплексообразователей, таких как ДТРА, можно избежать, и в одном варианте осуществления все растворы, применяемые на этапе IV) - VI) значительно не содержат комплексообразователей.

В дополнение к способу разделения на двух колоннах, определенному выше, дополнительного очищения второго раствора ^{227}Th достигают дополнительным, необязательным, но высшей мере предпочтительным этапом очищения. Этот этап очищения, как правило, будет осуществляться прямо после этапа VII) и как правило

включает:

VIII) загрузка второго раствора ^{227}Th , элюированного на этапе VII) на вторую сильноосновную анионообменную смолу;

IX) элюирование ^{223}Ra и/или ^{227}Ac из указанной сильноосновной анионообменной

смолы, применяя четвертую минеральную кислоту в водном растворе; и

Х) элюирование ^{227}Th из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя пятую минеральную кислоту в водном растворе, чтобы обеспечить третий
5 раствор ^{227}Th .

Этап VIII) способа изобретения относится к загрузке второго раствора ^{227}Th , элюированного на этапе VII) на вторую сильноосновную анионообменную смолу. Этот этап и факторы, упомянутые в нем, могут иметь следующие предпочтительные особенности, либо отдельно, либо в любой целесообразной комбинации, и необязательно
10 в любой целесообразной комбинации с любыми особенностями других этапов, как описано здесь:

а) Вторая сильноосновная анионообменная смола может быть смолой на основе сополимера полистирол/дивинилбензол, предпочтительно, содержащей 1-95%; дивинилбензол

б) Вторая сильноосновная анионообменная смола может быть смолой типа $\text{R-N}^+\text{Me}_3$ (I тип) или смолой $\text{R-N}^+\text{Me}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (II Тип), предпочтительно смолой I типа;

в) Сильноосновная анионообменная смола может иметь ионообменную емкость от 0.2 до 5 мэкв/мл, предпочтительно 0.6 - 3 мэкв/мл, наиболее предпочтительно 1-1.5
20 мэкв/мл (например, около 1.2 мэкв/мл);

г) Вторая сильноосновная анионообменная смола может иметь распределение по размеру частиц от 10 до 800 меш, предпочтительно 50-600 меш, более предпочтительно 100-500 меш (например, около 200-400 меш);

д) Вторая сильноосновная анионообменная смола может быть такой же, как первая
25 сильноосновная анионообменная смола;

е) Вторая сильноосновная анионообменная смола может быть применена в форме колонны;

е) Объем применяемой смолы (например, когда укладывают в колонну) может составлять 10 мл или меньше, (например, 0.5-10 мл), предпочтительно 5 мл или меньше,
30 более предпочтительно 0.5-2 мл (например, около 0.25 мл);

ж) Вторая сильноосновная анионообменная смола может быть DOWEX 1X8 (например, DOWEX AG 1X8) или эквивалентной смолой и может необязательно и предпочтительно иметь размер 200-400 меш;

к) Второй раствор ^{227}Th может быть подкислен перед загрузкой на вторую
35 сильноосновную анионообменную смолу;

л) Второй раствор ^{227}Th может быть подкислен минеральной кислотой, предпочтительно HNO_3 ;

м) Второй раствор ^{227}Th может быть подкислен минеральной кислотой при
40 концентрации от 5 до 24 М, предпочтительно 10-22 М, более предпочтительно 14-18 М;

н) Второй раствор ^{227}Th может быть подкислен минеральной кислотой не содержащей или значительно не содержащей любой спиртовой растворитель (например, меньше
45 чем 1%).

Этап IX) способа изобретения является необязательным, но предпочтительным и относится к элюированию ^{223}Ra и/или ^{227}Ac из второй сильноосновной анионообменной смолы, применяя четвертую минеральную кислоту в водном растворе. Этот этап и

факторы, упомянутые в нем, могут иметь следующие предпочтительные особенности, либо отдельно, либо в любой целесообразной комбинации, и необязательно в любой целесообразной комбинации с любыми особенностями других этапов, как описано здесь:

5 а) Четвертая минеральная кислота может быть кислотой, выбранной из H_2SO_4 или HNO_3 , предпочтительно HNO_3 ;

б) Первая минеральная кислота может быть применена при концентрации от 1 до 12 М, такой как 3-10 М или 5-9 М, предпочтительно 7-8.5 М (например, около 8М), особенно если четвертая минеральная кислота представляет собой HNO_3 ;

10 в) Водный раствор может не содержать или значительно не содержать любого спирта. В особенности, водный раствор может содержать меньше, чем 1% (например, 0-1%) любого спирта, выбранного из метанола, этанола и изопропанола, особенно метанола;

г) ^{223}Ra и/или ^{227}Ac может быть элюирован из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя 1-200 объемов колонны первой минеральной кислоты в водном растворе. Предпочтительно количество будет составлять 5-100 объемов колонны (например, около 50 объемов колонны).

Этап X) способа изобретения относится к элюированию ^{227}Th из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя пятую минеральную кислоту в водном растворе при помощи которой генерируют третий раствор ^{227}Th . Этот этап и факторы, упомянутые в нем, могут иметь следующие предпочтительные особенности, либо отдельно, либо в любой целесообразной комбинации, и необязательно в любой целесообразной комбинации с любыми особенностями других этапов, как описано здесь:

25 а) Пятая минеральная кислота может быть кислотой, выбранной из H_2SO_4 и HCl , предпочтительно HCl .

б) Пятая минеральная кислота может быть применена при концентрации от 0.1 до 8М, предпочтительно 0.5-5М, более предпочтительно 2-4 М, наиболее предпочтительно около 3 М. Ее применяют особенно если вторая минеральная кислота представляет собой HCl .

в) Третий раствор ^{227}Th может быть элюирован из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя 1-200 объемов колонны второй минеральной кислотой в водном растворе. Предпочтительно количество будет составлять 1-100 объемов колонны (например, около 50 объемов колонны).

г) Водный раствор может не содержать или значительно не содержать других растворителей, таких как спиртовые растворители (например, меньше чем 1%).

д) Третий раствор ^{227}Th предпочтительно будет иметь степень загрязнения не больше чем 100 (например, 1-50) Бк ^{227}Ac на 100МБк Th , более предпочтительно не больше, чем 45 Бк ^{227}Ac на 100МБк ^{227}Th (например, не больше, чем 30) и наиболее предпочтительно не больше чем 5 Бк ^{227}Ac на 100МБк ^{227}Th . Чистота 1 Бк ^{227}Ac на 100МБк ^{227}Th или около 0.5 Бк ^{227}Ac на 100МБк ^{227}Th может непременно быть достигнута в третьем растворе.

е) Этапы VIII) - X) загрузки второго раствора ^{227}Th на вторую основную анионообменную смолу, элюирования ^{223}Ra и/или ^{227}Ac и элюирования третьего

раствора ^{227}Th могут обеспечить коэффициент распределения ^{227}Ac к ^{227}Th , по меньшей мере, 5:1000000 (например, 5:1000000 - 5:10000000), предпочтительно, по меньшей мере, 5:50000000, более предпочтительно, по меньшей мере, 5:100000000.

ж) ^{227}Th может быть элюирован из указанной сильноосновной анионообменной смолы в незакомплексованной форме, такой как в форме простой соли в растворе (например, в виде соли пятой минеральной кислоты, такой как хлорид).

к) Необязательно, применения комплексообразователей, таких как ДТРА можно избежать, и в одном варианте осуществления все растворы, применяемые на этапах VIII) - X) значительно не содержат комплексообразователей, таких как ДТРА.

В дополнением к вышеуказанным этапам, способы изобретения и все соответствующие аспекты могут содержать дополнительные этапы, например, для проверки чистоты ^{227}Th для фармацевтических целей, для обмена противоионов, концентрирования или разбавления раствора или для регулирования факторов, таких как рН и ионные силы. Каждый из этих этапов, таким образом формирует необязательный, но предпочтительный дополнительный этап в различных аспектах данного изобретения.

Предпочтительно, что способы данного изобретения обеспечивают высокий выход продукта ^{227}Th . Это не только из-за желая избежать потерь или ценного продукта, но также из-за того, что весь потерянный радиоактивный материал формирует радиоактивные отходы, от которых должны потом безопасно избавляться. Таким образом, в одном варианте осуществления, по меньшей мере, 70% ^{227}Th , загруженного на этапе II) элюируют на этапе VII). Аналогично, если этапы VIII) - X) выполняют, по меньшей мере, 70% ^{227}Th , загруженного на этапе II) элюируют на этапе X). Они будут предпочтительно составлять выходы, по меньшей мере, 75%, более предпочтительно, по меньшей мере, 78% и наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 80%.

В конечных элюированных растворах (второй или третий) и в продукте ^{227}Th (необязательно сформированном или способном формироваться способами изобретения), ^{227}Th может содержать меньше, чем 10 Бк ^{227}Ac на 100МБк Th. Он предпочтительно будет составлять меньше, чем 5 Бк ^{227}Ac на 100МБк ^{227}Th .

Последующим получением способами, описанными здесь, второй или третий раствор ^{227}Th могут подвергнуться любому или всем из следующих необязательных этапов для проверки и подготовки к распределению:

XI) Визуальный осмотр продукта, внешний вид.

XII) Распределение дозы в подходящий сосуд, такой как стеклянный флакон.

XIII) Испарение растворителя из раствора.

IXX) Запечатывание, маркирование и/или упаковка для транспортировки.

XX) Испытания/выборка для контроля качества, например, чтобы проверить в течение испытания содержание ^{227}Th , радионуклидную идентичность (^{227}Th), радионуклидную чистоту, особенно, чтобы подтвердить допустимый уровень содержания ^{227}Ac и ^{223}Ra и/или чтобы провести испытание на бактериальные эндотоксины.

В соответствующем аспекте данного изобретения, дополнительно обеспечивают фармацевтическую композицию, содержащую ^{227}Th и необязательно, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый разбавитель. Такая фармацевтическая композиция

может содержать ^{227}Th , чистоты, определенной здесь, необязательно сформированной или способной формироваться способами данного изобретения. Подходящие носители и разбавители, включая воду для инъекций, регуляторы pH и буферы, соли (например, NaCl) и другие подходящие материалы будут хорошо известны специалистам в данной области техники.

Фармацевтические композиции будут содержать ^{227}Th , как описано здесь, как правило, в виде иона, такого как ион Th^{4+} . Такие композиции могут содержать простую соль ^{227}Th изобретения, но более предпочтительно будут содержать комплекс ^{227}Th изобретения, по меньшей мере, с одним лигандом, таким как октадентатный лиганд 3,2-гидроксипиридинон (3,2-НОРО), лиганд DOTA (тетраазациклододекан-тетрауксусная кислота, такая как 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота) и/или лиганд NOTA (триазациклононан-триуксусная кислота, такая как 1,4,7-триазациклононан-N,N',N''-триуксусная кислота). Подходящие лиганды раскрываются в WO 2011/098611, которая настоящим документом включена путем ссылки, особенно ссылкой на формулы I - IX, раскрытые здесь, которые представляют обычные подходящие лиганды НОРО. Такие лиганды могут быть применены самостоятельно или соединенными, по меньшей мере, с одним меченным фрагментом, таким как антитело. Антитела, конструкции антител, фрагменты антител (например, фрагменты FАВ или F(АВ)'2 или любой фрагмент, содержащий, по меньшей мере, один антиген, связанный с областью(ями)), конструкции фрагментов (например, одноцепочечные антитела) или их смеси являются особенно предпочтительными. Фармацевтические композиции изобретения, таким образом, могут содержать ион Th^{4+} из ^{227}Th фармацевтической чистоты, как раскрыто здесь, образующий комплекс, соединенный с лигандом, таким как лиганд 3,2-гидроксипиридинон (3,2-НОРО), и, по меньшей мере, с одним антителом, фрагментом антитела или конструкцией антитела, плюс необязательно фармацевтически приемлемые носители и/или разбавители.

Как применено здесь, термин "содержащий" дают в явном значении, таким образом, что необязательно могут присутствовать дополнительные компоненты (таким образом раскрывается и "явная" и "неявная" формы). В отличие от него термин "включающий" дают только в неявном значении, таким образом, что (до эффективной, измеряемой и/или абсолютной степени), будут присутствовать только определенные вещества (включая любые необязательные вещества если требуется). Соответственно, смесь или вещество, описанное как "существенно включающее" будет в сущности включать указанные компоненты таким образом, что любые дополнительные компоненты не затрагивают сущность поведения в любой значительной мере. Такие смеси, например, могут содержать меньше чем 5% (например, 0-5%) других компонентов, предпочтительно меньше, чем 1% и более предпочтительно меньше чем 0.25% других компонентов. Аналогично, если термин дают в виде "значительно", "около", "в пределах" или "приблизительно" данного значения, это дает возможность для данного точного значения, и независимо дает возможность для малой вариабельности, особенно если он не затрагивает сущности описанного признака. Таким образом вариабельность может составлять, например, $\pm 5\%$ (например, $\pm 0.001\%$ - 5%), предпочтительно $\pm 1\%$, более предпочтительно $\pm 0.25\%$. Все % здесь даются по массе, если не определено иначе.

Изобретение сейчас будет дополнительно проиллюстрировано ссылкой на следующие неограничивающие примеры и приложенные фигуры, на которых:

Фиг. 1 Показывает обычный производственный процесс и контроль, содержащие вариант осуществления способа данного изобретения, включая несколько

необязательных этапов. На Фиг. 1 определено следующие этапы:

(1) Хранение генератора в течение прироста количества радионуклидов ^{227}Th .

(2) Испарение генератора досуха перед загрузкой.

5 (3) Растворение сухого генератора в растворе азотной кислоты в метаноле и загрузка на первую анионообменную колонну.

(4) Элюирование ^{223}Ra и ^{227}Ac , применяя азотную кислоту (регенерация ^{227}Ac для генератора) и элюирование первого раствора ^{227}Th HCl.

10 (5) Загрузка первого раствора ^{227}Th на катионообменную колонну, элюирование ^{227}Ac и ^{223}Ra азотной кислотой (в отходы) и элюирование второго раствора ^{227}Th ацетатным буфером.

(6) Подкисление второго раствора ^{227}Th концентрированной азотной кислотой и загрузка на вторую анионообменную колонну.

15 (7) Элюирование ^{227}Ac и ^{223}Ra азотной кислотой (в отходы) и элюирование третьего раствора ^{227}Th HCl.

(8) Распределение ^{227}Th в стеклянные флаконы.

20 (9) Испарение третьего раствора ^{227}Th , чтобы остался хлорид ^{227}Th .

(10) Контроль качества лекарственного вещества хлорида ^{227}Th .

Примеры

Пример 1 - План типичного процесса

25 Торий-227 генерируют природным распадом актиния-227. Разделение и очищение для формирования радионуклидного компонента хлорида тория-227, осуществляют в профильной производственной линии для хлорида тория-227.

Исходным материалом в производственном процессе хлорида тория-227 является актиний-227 в растворе азотной кислоты (А-генератор).

30 А-генераторы хранят в течение прироста количества радионуклидов тория-227 промежуточного производства партий хлорида тория-227, и применяют неоднократно для производства хлорида тория-227. Количество актиния-227 в А-генераторе и время прироста количества радионуклидов для применяемого А-генератора, будет определять уровень радиоактивности в полученной в результате партии хлорида тория-227. Твердофазную экстракцию (ТФЭ) на анионо- и катионообменных смолах применяют 35 для отделения тория-227 от предшествующего ему нуклида актиния-227 и для дополнительного удаления радия-223 и дочерних радио-223 нуклидов.

Производство тория-227 включает следующие этапы:

1) хранение в течение прироста количества радионуклидов тория-227,

2) испарение досуха,

40 3) растворение,

4) разделение Тория-227,

5) очищение #1 Тория-227,

6) подкисление элюата Тория-227 из Очищения #1,

7) очищение #2 Тория-227,

45 8) распределение элюата тория-227,

9) испарение путем нагрева,

10) испытание и Выпуск.

Этап разделения на первом анионообменном ТФЭ картридже (этап 4) основывается на формировании негативно заряженных комплексов тория-227 с раствором элюента

и улавливании этих негативно заряженных комплексов на первом анионообменном ТФЭ картридже, при этом актиний-227 и радий-223 проходят через смолу при примененных условиях, и регенерируются назад в А-генератор. Элюат тория-227 из анионообменного ТФЭ картриджа загружают на катионообменный ТФЭ картридж (второй картридж - этап 5). За этим следует дополнительное очищение на дополнительном анионообменном ТФЭ картридже (третий картридж - этап 7).

Второй и третий ТФЭ картриджи, как правило, применяют, чтобы удалить избыточные количества актиния из первого элюата тория-227, который прошел первый очищающий картридж. Для этих этапов разделения и очищения применяют растворы сырьевых материалов и растворы предварительно смешанных сырьевых материалов с определенными объемами, чтобы минимизировать количество этапов ручного обслуживания и средств управления без остановки процесса. Во время процесса эти растворы применяют, улавливают и элюируют, как, например, твердофазной экстракцией, без отбора фракций на любом из трех этапов разделения/очищения. Конечный очищенный элюат тория-227 распределяют во флаконы и испаряют путем нагрева, чтобы сформировать пленку хлорида тория-227.

Пример 2 - Очищение партии

Данные из одной партии флаконов ^{227}Th П 110 МБк обеспечены в поданной ниже таблице.

20

Испытание	Партия A503001	по.
Внешний вид	Нет видимой жидкости	
Радионуклидная идентичность (РНИ) (торий-227)	Удовлетворяет	
Радионуклидная чистота (РНЧ) Актиний-227	Не определяется, МЧ 0.001%	
Радионуклидная чистота (РНЧ) Радий-223	МЧ 0.2%	
Испытание тория-227	110 МБк/флакон	
Бактериальные эндотоксины	МЧ 5 ЭЕ/флакон	
Дата производства	2015-03-09	
Применяемый Актиний-227	3800 МБк	
Прирост количества радионуклидов	75%	
Полученный Торий-227	2280 МБк	
Выход Тория-227	80%	
Размер партии	18 флаконов	

25

30

35

40

ЭЕ = Эндотоксиновая единица; МЧ = Меньше, чем.

(57) Формула изобретения

1. Способ генерирования ^{227}Th фармацевтически приемлемой чистоты, включающий

I) получение смеси генератора, включающей ^{227}Ac , ^{227}Th и ^{223}Ra ;

45

II) загрузку указанной смеси генератора на сильноосновную анионообменную смолу;

III) элюирование смеси указанных ^{223}Ra и ^{227}Ac из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя первую минеральную кислоту в водном растворе;

IV) элюирование ^{227}Th из указанной сильноосновной анионообменной смолы,

применяя вторую минеральную кислоту в водном растворе, при этом генерирует первый раствор ^{227}Th , содержащий примесь ^{223}Ra и ^{227}Ac ;

V) загрузку первого раствора ^{227}Th на сильнокислотную катионообменную смолу;

5 VI) элюирование, по меньшей мере, части примеси ^{223}Ra и ^{227}Ac из указанной сильнокислотной катионообменной смолы, применяя третью минеральную кислоту в водном растворе;

VII) элюирование ^{227}Th из указанной сильнокислотной катионообменной смолы, применяя первый водный буферный раствор, чтобы обеспечить второй раствор ^{227}Th ;

VIII) загрузку второго раствора ^{227}Th , элюированного на этапе VII), на вторую сильноосновную анионообменную смолу;

IX) элюирование ^{223}Ra и/или ^{227}Ac из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя четвертую минеральную кислоту в водном растворе; и

15 X) элюирование ^{227}Th из указанной сильноосновной анионообменной смолы, применяя пятую минеральную кислоту в водном растворе, чтобы обеспечить третий раствор ^{227}Th .

20 2. Способ по п. 1, в котором, по меньшей мере, 99.9% ^{227}Ac , загруженного на смолу на этапе II), элюируют на этапе III).

3. Способ по п. 1 или 2, в котором, по меньшей мере, 70% ^{227}Th , загруженного на смолу на этапе II), элюируют на этапе VII) и/или на этапе X).

4. Способ по любому из пп. 1-3 дополнительно включающий этап:

25 Y) хранение ^{227}Ac , элюированного на этапе III), в течение периода достаточного, чтобы дать возможность накопления ^{227}Th путем радиоактивного распада, с помощью которого регенерировать смесь генератора, содержащую ^{227}Ac , ^{227}Th и ^{223}Ra .

30 5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором применяют ^{227}Th с радиоактивностью по меньшей мере 50 МБк, на этапе I).

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором сильноосновная анионообменная смола и вторая сильноосновная анионообменная смола содержат одинаковые основные фрагменты.

35 7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором сильноосновная анионообменная смола представляет собой смолу на основе сополимера полистирол/дивинилбензол, предпочтительно содержащую 1-95 % DVB.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором сильноосновная анионообменная смола и необязательно вторая сильноосновная анионообменная смола являются независимо смолой $\text{R-N}^+\text{Me}_3$ типа (I тип) или смолой $\text{R-N}^+\text{Me}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (II Тип).

40 9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором первая минеральная кислота представляет собой кислоту, выбранную из H_2SO_4 , HNO_3 и их смеси, и предпочтительно включает HNO_3 .

45 10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором первую минеральную кислоту применяют при концентрации от 1 до 12 М.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором вторая минеральная кислота представляет собой кислоту, выбранную из H_2SO_4 и HCl , предпочтительно HCl .

12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором вторую минеральную кислоту

применяют при концентрации от 0.1 до 8 М.

13. Способ по любому из пп. 1–12, в котором сильноокислотная катионообменная смола представляет собой смолу на основе сополимера полистирол/дивинилбензол, предпочтительно содержащая 1–95% DVB.

5 14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором сильноокислотная катионообменная смола является SO_3H типом.

15. Способ по любому из пп. 1–14, в котором третья минеральная кислота представляет собой кислоту, выбранную из H_2SO_4 , HNO_3 и HCl , предпочтительно HNO_3 .

10 16. Способ по любому из пп. 1–15, в котором третью минеральную кислоту применяют при концентрации от 0.1 до 8 М.

17. Способ по любому из пп. 1–16, в котором буферный раствор имеет рН между 2.5 и 6.

15 18. Способ по любому из пп. 1–17, в котором буферный раствор является ацетатным буфером.

19. Способ по любому из пп. 1–18, в котором второй раствор ^{227}Th имеет степень загрязнения не больше, чем 200 Бк ^{227}Ac на 1 МБк ^{227}Th .

20 20. Способ по любому из пп. 1–19, в котором указанную смесь генератора растворяют в спиртовом водном растворе, содержащем загрузочную минеральную кислоту, перед загрузкой указанной смеси генератора на сильноосновную анионообменную смолу на этапе II).

21. Способ по любому из пп. 1–20, в котором этап VIII) включает подкисление второго раствора ^{227}Th перед загрузкой на указанную вторую сильноосновную смолу.

25 22. Способ по любому из пп. 1–21, в котором указанная четвертая минеральная кислота представляет собой кислоту, выбранную из H_2SO_4 , HNO_3 и HCl , предпочтительно HNO_3 .

23. Способ по любому из пп. 1–22, в котором указанную четвертую минеральную кислоту применяют при концентрации от 1 до 12 М.

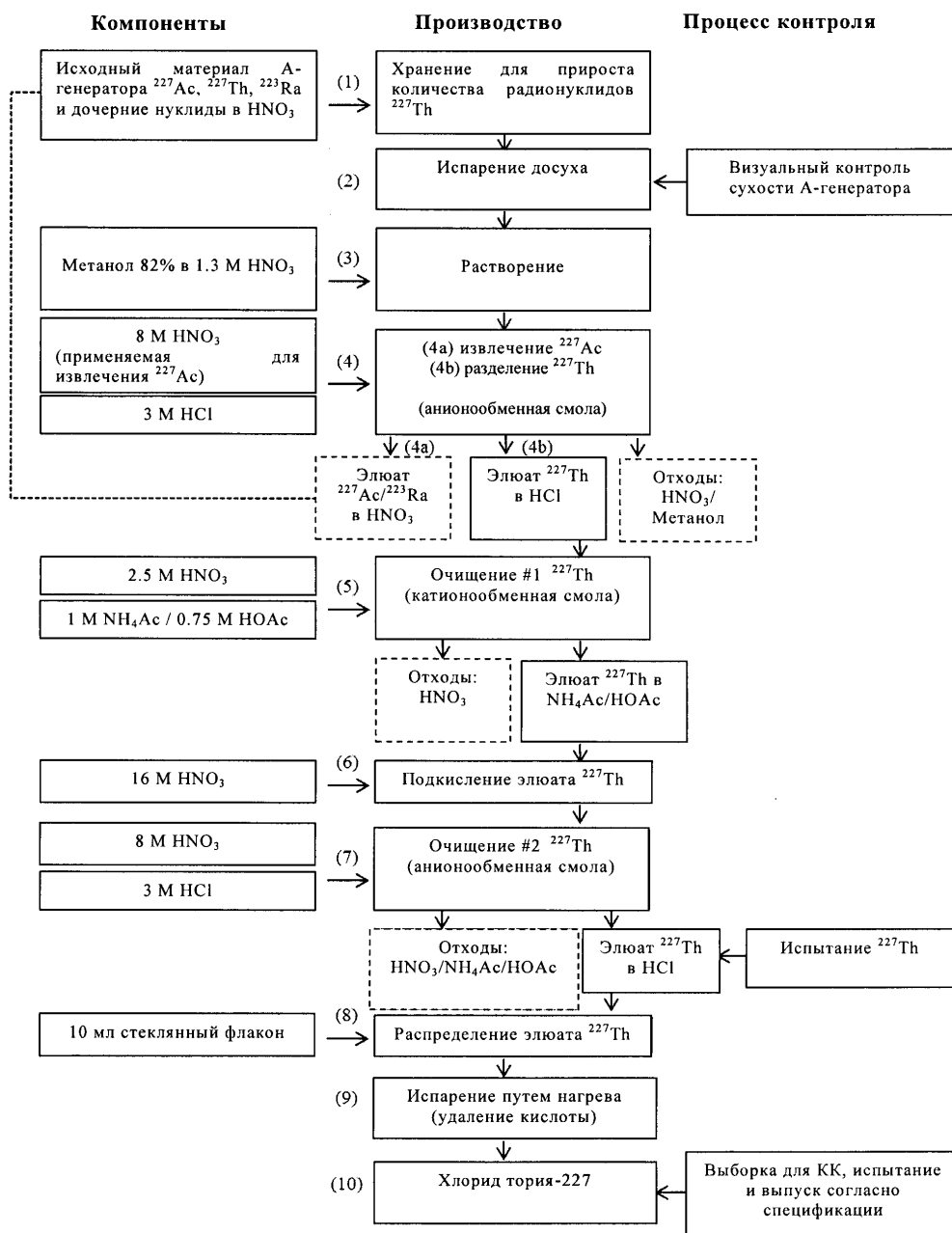
30 24. Способ по любому из пп. 1–23, в котором пятая минеральная кислота представляет собой кислоту, выбранную из H_2SO_4 и HCl , предпочтительно HCl .

25. Способ по любому из пп. 1–24, в котором пятую минеральную кислоту применяют при концентрации от 0.1 до 8 М.

35

40

45



Фигура 1 – Процесс производства и процесс контроля