

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 937 016**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

B01D 15/18 (2006.01)

G21G 1/00 (2006.01)

G21G 4/08 (2006.01)

C01F 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2019 PCT/FR2019/052675**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2020 WO20099769**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2019 E 19818239 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2023 EP 3863685**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de al menos un generador de alto contenido en radio-228**

30 Prioridad:

15.11.2018 FR 1860561

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

23.03.2023

73 Titular/es:

ORANO MED (100.0%)

125 Avenue de Paris

92320 Chatillon, FR

72 Inventor/es:

TORGUE, JULIEN y

DUREAU, RÉMY

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 937 016 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de al menos un generador de alto contenido en radio-228

Área técnica

La invención se relaciona con el campo de la producción de isótopos radiactivos, también llamados radioisótopos.

- 5 Más concretamente, se refiere a un procedimiento que permite preparar uno o varios generadores con un alto contenido en radio-228 a partir de una solución acuosa que comprende el torio-232 y el radio-228.

Este o estos generadores pueden utilizarse en particular para producir el torio-228 del que se puede obtener el radio-224, luego el plomo-212 y el bismuto-212.

- 10 Por lo tanto, es probable que el procedimiento y los generadores que permite preparar encuentren aplicaciones en particular en la fabricación de radiofármacos a base de plomo-212 o bismuto-212, útiles en medicina nuclear y, en particular, en radioterapia alfa dirigida para el tratamiento de cánceres.

Estado de la técnica anterior

- 15 La radioterapia alfa dirigida, también llamada terapia alfa dirigida, consiste en inyectar un isótopo radiactivo vinculado a un vector, tal como un anticuerpo, capaz de atacar con mucha precisión sitios específicos presentes en la superficie de las células cancerosas. La energía emitida por la desintegración radiactiva natural del radioisótopo hace posible la destrucción de las células cancerosas al tiempo que limita el daño a las células sanas circundantes.

- 20 Ciertos descendientes del torio-232 y, en particular, el plomo-212 y el bismuto-212, que es el radioisótopo hijo del plomo-212, probablemente se utilicen en la terapia alfa dirigida, en particular en el tratamiento de los cánceres de páncreas, otros cánceres intraperitoneales y melanomas, enfermedades para las cuales la terapia alfa dirigida ha sido objeto de pruebas preclínicas, particularmente en los EE. UU.

Como se muestra en la Figura 1 adjunta en el anexo que representa la cadena de desintegración, también denominada desintegración natural, del torio-232 en la que se incluyen el plomo-212 y el bismuto-212:

- 25
- el plomo-212 se puede producir por la desintegración radiactiva del radio-224,
 - el radio-224 se puede producir por la desintegración radiactiva del torio-228,
 - el torio-228 se puede producir por la desintegración radiactiva del radio-228, mientras que
 - el radio-228 se puede producir mediante la desintegración radiactiva del torio-232, que representa el componente principal del torio natural que se extrae de minerales como las monacitas o las toritas.

- 30 La producción de plomo-212, del radio-224 y del torio-228 puede realizarse por medio de lo que se denomina un "generador", es decir, una columna de cromatografía en fase líquida que normalmente comprende una fase estacionaria sólida sobre la que se fija selectivamente el radioisótopo original y que se lava regularmente con una fase líquida que permite eluir el o los radioisótopos hijos que se forman por la desintegración radiactiva del radioisótopo original.

- 35 Para preparar un generador destinado a la producción de torio-228 y que, por lo tanto, comprenda radio-228 como radioisótopo original, se sabe que se hace circular una solución acuosa de una sal de torio natural que comprende tanto torio-232 como radio-228 en una columna cuya fase estacionaria sólida es capaz de retener el radio de forma selectiva con respecto al torio.

Un material en fase estacionaria capaz de retener selectivamente el radio del torio es, por ejemplo, el propuesto por la empresa IBC Advanced Technologies, Inc., bajo la referencia AnaLig™ Ra-01 para concentrar soluciones acuosas radiadas antes del análisis y para separar el radio de las sustancias que interfieren.

- 40 En teoría, se espera que la cantidad de radio-228 retenida por la fase estacionaria de una columna de cromatografía aumente con el volumen de solución de la sal de torio que circula en esta columna dentro de los límites, por supuesto, de la capacidad teórica de retención de radio-228 por el material de la fase estacionaria según lo indicado por el proveedor de este material.

- 45 Sin embargo, en la práctica, esto no es así ya que se produce una reducción en la eficiencia de retención del radio-228 por parte del material de la fase estacionaria a medida que aumenta el volumen de solución de la sal de torio puesta a circular en la columna de cromatografía, con, como corolario, un aumento en la cantidad de radio-228 que se eluye junto con el torio-232.

- 50 A modo de ejemplo, para una columna de cromatografía que contiene 36 g de partículas AnaLig™ Ra-01, los inventores han observado que el rendimiento de retención de radio-228 por parte de estas partículas, que inicialmente es del 99 %, es solo del orden del 50 % después de la circulación en la columna de cromatografía de 2200 L de una solución de una sal de torio (datos no publicados).

Así, la capacidad útil del material de la fase estacionaria, que corresponde a su capacidad real de retención de radio-228 en unas condiciones de operación dadas, es notablemente inferior a su capacidad de retención teórica indicada por su proveedor.

5 Una consecuencia de esto es que, cuando la columna de cromatografía se utiliza luego como generador de torio-228, la capacidad de producción de este generador es menor de lo que podría ser si la retención de radio-228 por parte de la fase estacionaria fuera mejor. Esto se traduce, por un lado, en que las sucesivas eluciones de este generador que se realizan para recuperar el torio-228 dan lugar a eluatos que no sólo están menos cargados de torio-228 disponible sino que éste se encuentra más diluido y, por otro lado, por la necesidad de cambiar el generador con más frecuencia.

10 Además, el radio-228 que no es retenido por el material de la fase estacionaria durante la preparación del generador debe reciclarse, en caso contrario, este radio se pierde.

Por lo tanto, los inventores se han fijado el objetivo de encontrar una solución a estos problemas.

15 Más concretamente, se han fijado como objetivo conseguir un aumento de la capacidad útil de un material en fase estacionaria capaz de retener el radio de forma selectiva respecto al torio, es decir, aumentar la cantidad de radio -228 retenido por este material por unidad de peso de material o, en otras palabras, producir un generador de alto contenido en radio-228 a partir de una solución de torio-232 y radio-228.

Divulgación de la invención

Este objeto se logra mediante la invención que propone un procedimiento para la preparación de al menos un generador que comprende radio-228 a partir de una solución acuosa A1 que comprende torio-232 y radio-228, el procedimiento comprende los siguientes pasos:

20 a) circulación en una primera columna cromatográfica de un volumen V1 de solución acuosa A1, comprendiendo la primera columna cromatográfica una primera fase estacionaria constituida por un material sólido que retiene selectivamente el radio con respecto al torio;

b) al menos un lavado de la primera fase estacionaria con una solución acuosa A2;

25 c) elución de radio-228 de la primera fase estacionaria con un volumen V3 de una solución acuosa A3 que comprende un agente complejante de radio-228, siendo el volumen V3 entre 0,005% y 1% y, preferiblemente, entre 0,01% y 1 % del volumen V1 de solución acuosa A1 que ha circulado en la primera columna de cromatografía, con lo que se obtiene una solución acuosa A4 que comprende complejos de radio-228;

d) disociación de los complejos de radio-228 presentes en la solución acuosa A4 modificando el pH de la solución acuosa A4, con lo que se obtiene una solución acuosa A5 que comprende radio-228 descomplejado;

30 e) cargar una segunda columna de cromatografía con la solución acuosa A5, comprendiendo la segunda columna de cromatografía una segunda fase estacionaria que constituye el mismo material que la primera fase estacionaria; y

f) al menos un lavado de la segunda fase estacionaria con una solución acuosa A6, con lo que se obtiene dicho al menos un generador.

35 De acuerdo con la invención, la solución acuosa A1, que comprende torio-232 y radio-228, es preferiblemente una solución acuosa resultante de la disolución en agua de una sal de torio natural, es decir, torio extraído de un mineral de torio tal como una monacita o una torita.

Esta sal de torio natural es preferiblemente un nitrato de torio, en cuyo caso la solución acuosa A1 comprende ácido nítrico.

40 Sin embargo, la sal de torio natural también puede ser una sal distinta de un nitrato tal como un cloruro de torio, en cuyo caso la solución acuosa A1 comprende ácido clorhídrico.

De acuerdo con la invención, el material que constituye la primera y la segunda fase estacionaria puede ser cualquier material de fase estacionaria que sea capaz de retener el radio selectivamente con respecto al torio.

45 Dicho material puede comprender un soporte sólido inorgánico (tal como partículas de sílice o alúmina o un gel de sílice), orgánico (tal como un polímero) o inorgánico-orgánico, que se funcionaliza, por injerto o impregnación, con moléculas orgánicas capaces de retener por intercambio iónico, reconocimiento molecular o cualquier otro mecanismo los iones radio (Ra^{2+}) presentes en la solución acuosa A1 selectivamente iones de torio (Th^{4+}) también presentes en esta solución acuosa.

50 Puede ser en particular un material que comprende partículas de sílice injertadas con moléculas de un ligando orgánico de radio, por ejemplo un oxacriptando. Un material particularmente adecuado para la puesta en práctica del procedimiento de la invención es, por ejemplo, el propuesto por la empresa IBC Advanced Technologies, Inc. bajo la referencia AnaLig™ Ra-01.

El contenido de ácido nítrico de la solución acuosa A1 está preferiblemente dentro del rango de acidez recomendado por el proveedor del material de la fase estacionaria, por ejemplo, de 0,01 mol/L a 4 mol/L de ácido nítrico para partículas AnaLig.[™] Ra-01.

5 La solución acuosa A2 es ventajosamente una solución acuosa ácida que comprende el mismo ácido y la misma concentración de ácido que la solución acuosa A1.

Por lo tanto, es preferible una solución acuosa que comprende ácido nítrico, a una concentración de 0,01 mol/L a 4 mol/L, si la propia solución acuosa A1 tiene tal concentración de ácido nítrico.

10 En el paso c), el radio-228 retenido por la primera fase estacionaria se eluye por medio de un agente que separará este radio-228 de la primera fase estacionaria por complejación o quelación (considerándose aquí los dos términos como sinónimos).

De acuerdo con la invención, este complejante o quelante es preferiblemente un ácido aminopolicarboxílico o una sal de un ácido aminopolicarboxílico.

15 Así, puede ser en particular el ácido nitrilotriacético (o NTA), el ácido etilendiaminotetraacético (o EDTA), el ácido dietilentriaminopentaacético (o DTPA) o una de sus sales, prefiriéndose, sin embargo, el EDTA y sus sales tales como sus sales sódicas.

Asimismo, la solución acuosa A3 es preferiblemente una solución que comprende EDTA o una sal del mismo, a una concentración ventajosamente entre 0,03 mol/L y 0,1 mol/L y, mejor aún, igual a 0,09 mol/L de EDTA y cuyo pH es preferiblemente llevado a un valor que oscila entre 10 y 11 mediante la adición de una base fuerte tal como hidróxido de sodio.

20 El eluato así obtenido -o solución acuosa A4- comprende por lo tanto radio-228 pero en forma de complejo.

Asimismo, el paso d) tiene por objeto disociar los complejos de radio-228 presentes en el eluato para poder, en el paso e), cargar la segunda columna de cromatografía con una solución acuosa que comprenda radio-228 descomplejado o, dicho de otro modo, libre.

25 Según la invención, esta disociación se realiza modificando el pH de la solución acuosa A4 para llevar este pH a un valor en el que se reduce la capacidad del complejante para complejar el radio-228.

Así, por ejemplo, si el complejante es EDTA o una de sus sales, la disociación de los complejos de radio-228 se realiza por acidificación de la solución acuosa A4 para llevar el pH de esta solución a un valor al menos igual a 3 para evitar que el EDTA precipite y, preferiblemente, como máximo igual a 5 para que el poder complejante del EDTA con respecto al radio-228 quede suficientemente reducido. En este caso, un valor de pH preferido está entre 4 y 5.

30 Esta acidificación se puede realizar simplemente añadiendo un ácido a la solución acuosa A4, que puede ser un ácido débil como el ácido acético pero preferiblemente un ácido fuerte como el ácido nítrico, para limitar el volumen de ácido a añadir.

35 Sin embargo, en el contexto de la invención, la acidificación de la solución acuosa A4 se lleva a cabo preferiblemente lavando la primera fase estacionaria con al menos una solución acuosa ácida y agregando toda o parte de la solución acuosa resultante de este lavado a la solución acuosa A4.

Además, para acidificar la solución acuosa A4, se prefiere lavar dos veces la primera fase estacionaria:

- una primera vez con una solución tampón tal como una solución tampón de acetato de sodio, cuyo pH es al menos igual a 3, preferiblemente como máximo igual a 5 e, idealmente, igual a 4,5; y

40 - una segunda vez con una solución acuosa ácida que comprende ventajosamente el mismo ácido que las soluciones acuosas A1 y A2 y que por lo tanto es preferiblemente una solución acuosa que comprende ácido nítrico, a una concentración de 0,01 mol/L a 4 mol/L si las soluciones acuosas A1 y A2 tienen tal concentración de ácido nítrico;

y añadir la totalidad o parte de las soluciones resultantes de estos dos lavados a la solución acuosa A4.

45 De hecho, es ventajoso proceder de esta manera porque no solo permite acidificar la solución acuosa A4 sino también, mediante el primer lavado, eliminar el EDTA libre así como los complejos. ²²⁸Ra-EDTA retenido en el volumen intersticial de la primera fase estacionaria y, mediante el segundo lavado, reacondicionar la primera fase estacionaria con vistas a la posterior reutilización de esta fase estacionaria.

50 Cuando la acidificación de la solución acuosa A4 se realiza mediante la adición de una o más soluciones resultantes del lavado de la primera fase estacionaria, entonces el procedimiento puede comprender, entre los pasos d) y e), un control del pH de la solución acuosa A5 que resulta de esta acidificación y, si es necesario, un ajuste de este pH a un valor entre 3 y 5 y, preferiblemente, entre 4 y 5.

En el paso e), la carga de la segunda columna de cromatografía con la solución acuosa A5 consiste en una simple circulación de esta mezcla en esta columna pero que se realiza, preferiblemente, a un caudal bajo, por ejemplo de 1 mL/min a 5 mL/min, para promover la retención de radio-228 por la segunda fase estacionaria.

- 5 Como se mencionó anteriormente, una vez cargada la segunda columna de cromatografía con la solución acuosa A5, la segunda fase estacionaria contenida en esta columna se somete al menos a un lavado con una solución acuosa A6 (paso f) del procedimiento), cuya solución acuosa A6 es preferiblemente una solución acuosa ácida.

Mejor aún, la segunda fase estacionaria se somete a dos lavados:

- 10 - un primer lavado para eliminar el complejante presente en el volumen intersticial de la segunda fase estacionaria, que se lleva a cabo con una solución tampón como una solución tampón de acetato de sodio, por ejemplo con un pH al menos igual a 3, preferiblemente como máximo igual a 5 e idealmente igual a 4,5 si el agente complejante es EDTA; y

- 15 - un segundo lavado para acondicionar la segunda fase estacionaria con vistas a la posterior utilización de la segunda columna de cromatografía como generador, por ejemplo de torio-228, y que se realiza con una solución acuosa ácida que comprende ventajosamente el mismo ácido y la misma concentración de ácido como soluciones acuosas A1, A2 y A3; por lo tanto, esta solución acuosa comprende preferiblemente ácido nítrico, a una concentración de 0,01 mol/l a 4 mol/l si las propias soluciones acuosas A1, A2 y A3 tienen tal concentración de ácido nítrico.

- 20 De acuerdo con la invención, el paso a) se lleva a cabo preferiblemente siempre que la eficiencia de retención de radio-228 por parte de la primera fase estacionaria sea mayor o igual a un valor umbral. En otras palabras, el paso a) se detiene tan pronto como la eficiencia de retención de radio-228 por parte de la primera fase estacionaria cae por debajo de este valor umbral.

De ello se deduce que el volumen V1 de solución acuosa A1 del paso a) corresponde al volumen de solución acuosa A1 que circula en esta columna siempre que la eficiencia de retención de radio-228 por la primera fase estacionaria sea mayor o igual al valor umbral.

Preferiblemente, este valor umbral es del 80% y, mejor aún, del 90%.

- 25 En una primera realización preferida del procedimiento de la invención, se utilizan una única primera columna de cromatografía y una única segunda columna de cromatografía, y se lleva a cabo:

- n veces los pasos a) a d) usando la primera columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, típicamente entre 2 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, por lo que se producen n soluciones acuosas A5 que se recogen por separado o juntas para obtener una mezcla de soluciones acuosas A5;

- 30 - paso e) de cargar la segunda columna de cromatografía con las n soluciones acuosas A5 o la mezcla de soluciones acuosas A5; y

- paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.

- 35 En una segunda realización preferida de la invención, se utiliza una única primera columna de cromatografía, m segundas columnas de cromatografía y m segundas fases estacionarias, y se lleva a cabo:

- n veces los pasos a) a d) usando la primera columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 3, típicamente entre 3 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, por lo que se producen n soluciones acuosas A5 que se recogen por separado o juntas para obtener una mezcla de soluciones acuosas A5;

- 40 - paso e) de cargar las m segundas columnas con n soluciones acuosas A5 o la mezcla de soluciones acuosas A5, siendo m un número entero mayor o igual a 2 pero menor que n ; y

- paso f) de lavar las m segundas fases estacionarias con la solución acuosa A6, con lo que se obtienen m generadores.

En una tercera realización preferida del procedimiento de la invención, se utilizan una única primera columna de cromatografía y una única segunda columna de cromatografía, y se lleva a cabo:

- 45 - n veces los pasos a) a c) usando la primera columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, típicamente entre 2 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, por lo que se producen n soluciones acuosas A4 que se recogen por separado;

- paso d) añadiendo ácido a las n soluciones acuosas A4, con lo que se obtienen n soluciones acuosas A5;

- paso e) de cargar la segunda columna de cromatografía con las n soluciones acuosas A5; y

- 50 - paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.

En una cuarta realización preferida del procedimiento de la invención, se utilizan una única primera columna de cromatografía y una única segunda columna de cromatografía, y se lleva a cabo:

- 5 - n veces los pasos a) a c) usando la primera columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, típicamente entre 2 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, por lo que se producen n soluciones acuosas A4 que se recogen juntas para obtener una mezcla de soluciones acuosas A4;
- paso d) añadiendo ácido a la mezcla de soluciones acuosas A4, con lo que se obtiene una solución acuosa A5;
- paso e) de cargar la segunda columna de cromatografía con la solución acuosa A5; y
- paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.
- 10 En una quinta realización preferida del procedimiento de la invención, se utiliza una única primera columna de cromatografía, m segundas columnas de cromatografía y m segundas fases estacionarias, y se lleva a cabo:

 - n veces los pasos a) a c) usando la primera columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 3, típicamente entre 3 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, por lo que se producen n soluciones acuosas A4 que se recogen por separado;
- 15 - paso d) añadiendo ácido a las n soluciones acuosas A4, con lo que se obtienen n soluciones acuosas A5;
- paso e) de cargar las m segundas columnas de cromatografía con las n soluciones acuosas A5, siendo m un número entero mayor o igual a 2 pero menor que n ; y
- paso f) de lavar las m segundas fases estacionarias con la solución acuosa A6, con lo que se obtienen m generadores
- 20 En una sexta realización preferida del procedimiento de la invención, se utiliza una única primera columna de cromatografía, m segundas columnas de cromatografía y m segundas fases estacionarias, y se lleva a cabo:

 - n veces los pasos a) a c) usando la primera columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 3, típicamente entre 3 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, por lo que se producen n soluciones acuosas A4 que se recogen juntas para obtener una mezcla de soluciones acuosas A4;
- paso d) añadiendo ácido a la mezcla de soluciones acuosas A4, con lo que se obtiene una solución acuosa A5;
- 25 - paso e) de cargar las m segundas columnas de cromatografía con solución acuosa A5, siendo m un número entero mayor o igual a 2 pero menor que n ; y
- paso f) de lavar las m fases estacionarias con la solución acuosa A6, con lo que se obtienen m generadores
- En una séptima realización preferida del procedimiento de la invención, se utilizan una única primera columna de cromatografía y una única segunda columna de cromatografía, y se lleva a cabo:
- 30 - n veces los pasos a) a e) usando la primera y segunda columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, típicamente entre 2 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6; y
- paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.
- 35 En una octava realización preferida del procedimiento de la invención, se utilizan una única primera columna de cromatografía y una única segunda columna de cromatografía, y se lleva a cabo:

 - n veces los pasos a) a f) usando la primera y segunda columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, típicamente entre 2 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, por lo que se obtiene un solo generador al final de los n pasos a) a f).
- 40 En una novena realización preferida del procedimiento de la invención, se hace uso de / primeras columnas de cromatografía, / primeras fases estacionarias y una única segunda columna de cromatografía, y se lleva a cabo:

 - n veces los pasos a) a d) usando / primeras columnas de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, típicamente entre 2 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, y / siendo un número entero mayor o igual a 2 pero menor o igual a n , mediante el cual se producen n soluciones acuosas A5 que se recogen por separado o juntas para obtener una mezcla de soluciones acuosas A5;
- 45 - paso e) de cargar la segunda columna de cromatografía con las n soluciones acuosas A5 o la mezcla de soluciones acuosas A5; y

- paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.

En una décima realización preferida del procedimiento de la invención, se hace uso de / primeras columnas de cromatografía, / primeras fases estacionarias y una única segunda columna de cromatografía, y se lleva a cabo:

- 5 - n veces los pasos a) a c) usando / primeras columnas de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, típicamente entre 2 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, y / siendo un número entero mayor o igual a 2 pero menor o igual a n , mediante el cual se producen n soluciones acuosas A4 que se recogen por separado;
- paso d) añadiendo ácido a las n soluciones acuosas A4, con lo que se obtienen n soluciones acuosas A5;
- paso e) de cargar la segunda columna de cromatografía con las n soluciones acuosas A5; y

- 10 - paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.

En una undécima realización preferida del procedimiento de la invención, se hace uso de / primeras columnas de cromatografía, / primeras fases estacionarias y una única segunda columna de cromatografía, y se lleva a cabo:

- 15 - n veces los pasos a) a c) usando / primeras columnas de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, típicamente entre 2 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, y / siendo un número entero mayor o igual a 2 pero menor o igual a n , mediante el cual se producen n soluciones acuosas A4 que se recogen juntas para obtener una mezcla de soluciones acuosas A4;
- paso d) añadiendo ácido a la mezcla de soluciones acuosas A4, con lo que se obtiene una solución acuosa A5;
- paso e) de cargar la segunda columna de cromatografía con la solución acuosa A5; y

- 20 - paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.

En una duodécima realización preferida del procedimiento de la invención, se hace uso de / primeras columnas de cromatografía, / primeras fases estacionarias y una única segunda columna de cromatografía, y se lleva a cabo:

- 25 - n veces los pasos a) a e) usando / primeras columnas de cromatografía y la segunda columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, típicamente entre 2 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, y / siendo un número entero mayor o igual a 2 pero menor o igual a n , por lo que se obtiene una única segunda columna de cromatografía; y
- paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.

- 30 En una decimotercera realización preferida del procedimiento de la invención, se hace uso de / primeras columnas de cromatografía, / primeras fases estacionarias y una sola segunda columna de cromatografía, y se lleva a cabo:

- n veces los pasos a) a f) usando / primeras columnas de cromatografía y la segunda columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, típicamente entre 2 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, y / siendo un número entero mayor o igual a 2 pero menor o igual a n , con lo que se obtiene un solo generador.

- 35 Téngase en cuenta que cuando las realizaciones nueve a trece se implementan con un número entero / que es igual a n , entonces esto significa que se usa, para lograr n pasos a) a c) o a) a d), una primera columna diferente cada vez.

Cualquiera que sea el modo de realización del procedimiento de la invención, el generador o generadores obtenidos están preferiblemente destinados a producir torio-228.

- 40 Otras características y ventajas del procedimiento de la invención aparecerán con la lectura de la descripción adicional que sigue y que se refiere a dos de las formas de realización preferidas de este procedimiento.

Es evidente que estos modos de realización se dan únicamente a modo de ilustraciones del objeto de la invención y no constituyen en ningún caso limitaciones de este objeto.

Breve descripción de las figuras

La figura 1, ya comentada, representa la cadena de desintegración radiactiva del torio-232.

- 45 La figura 2 representa esquemáticamente una primera realización del procedimiento de la invención.

La figura 3 representa esquemáticamente una segunda realización del procedimiento de la invención.

Explicación detallada de modos específicos de implementación

Se hace referencia en primer lugar a la figura 2 que representa esquemáticamente un primer modo de realización del procedimiento de la invención.

En este primer modo de implementación, el procedimiento tiene como objetivo preparar un único generador.

- 5 Comprende en primer lugar la realización n veces, por medio de una única primera columna 10 de cromatografía que comprende una fase 20 estacionaria, la siguiente secuencia de pasos a) a d):

a) la circulación de una solución acuosa A1 que comprende torio-232, radio-228 y ácido nítrico en la columna 10 siempre que la eficiencia de retención de radio-228 por la fase 20 estacionaria sea al menos igual a un valor umbral;

- 10 b) cuando el rendimiento en retención del radio-228 se hace inferior al valor umbral, lavar la fase 20 estacionaria con una solución acuosa A2 que comprende ácido nítrico para eliminar de la fase 20 estacionaria el torio-232 presente en el volumen intersticial de esta fase estacionaria;

c) la elución del radio-228 de la fase 20 estacionaria con una solución acuosa A3 que comprende EDTA como agente complejante, así como la recogida en un contenedor 30 del eluato, o solución acuosa A4, que comprende el radio-228 en forma de complejos $^{228}\text{Ra-EDTA}$; y

- 15 d) disociación de complejos $^{228}\text{Ra-EDTA}$ mediante dos lavados sucesivos de la fase 20 estacionaria, el primero con una solución tampón de pH ácido y el segundo con una solución nítrica acuosa, y la recogida de las dos soluciones de lavado a medida que salen de la columna 10 en el contenedor 30, con lo cual se obtiene una solución acuosa A5 que comprende radio-228 descomplejado;

siendo n un número entero al menos igual a 2, típicamente entre 2 y 10 y, preferiblemente igual a 4 o 5.

- 20 Pasos c) y d) de n secuencias de los pasos a) a d) se pueden llevar a cabo utilizando n contenedores 30, sirviendo cada contenedor para un solo paso c) y un solo paso d), en cuyo caso se obtiene, al final del último paso d) n secuencias de pasos a) a d), n soluciones acuosas A5.

Como variante, los pasos c) y d) de las n secuencias de pasos a) a d) pueden realizarse utilizando un mismo contenedor 30, en cuyo caso este contenedor contiene, al final del último paso d) n secuencias de pasos a) a d), una mezcla de n soluciones acuosas A5.

- 25 Entonces, el procedimiento comprende la realización, por medio de una única segunda columna 4 de cromatografía que comprende una fase estacionaria 50, de los dos pasos siguientes:

e) cargar la segunda columna 40 con las n soluciones acuosas A5 o con la mezcla de n soluciones acuosas A5 para fijar sobre la fase estacionaria 50 el radio-228 contenido en estas soluciones o en esta mezcla; y

- 30 f) dos lavados sucesivos de la fase estacionaria 50, el primero con una solución tampón de pH ácido para eliminar el EDTA de esta fase estacionaria, y el segundo con una solución acuosa que comprende ácido nítrico para acondicionar la fase estacionaria 50 de cara al posterior uso de la columna 4 de cromatografía como generador.

Todos los pasos del procedimiento, que se detallan a continuación, se realizan preferiblemente a temperatura ambiente, es decir a una temperatura de 20°C a 25°C.

- 35 * Paso a) :

La columna 10 comprende una fase 20 estacionaria que consta de partículas AnaLig™ Ra-01. Esta fase estacionaria retiene el radio, cualquiera que sea su isótopo, selectivamente con respecto al torio, cualquiera que sea su isótopo.

Por ejemplo, esta columna tiene un volumen de lecho (o BV para "Volumen de lecho") de 78,54 ml y contiene de 34 a 37 g de partículas AnaLig™ Ra-01.

- 40 Previo a la realización del primer paso a) de las n secuencias de pasos, la fase 20 estacionaria se acondiciona por percolación de una solución acuosa que comprende de 0,01 mol/L a 4 mol/L, preferiblemente de 0,05 mol/L a 1 mol/L y, mejor aún, 0,1 mol/L de ácido nítrico .

Una vez realizado este acondicionamiento, se alimenta la columna 10 con la solución acuosa A1 que se obtiene de la disolución de un nitrato de torio natural en agua y que tiene un contenido en ácido nítrico que oscila entre 0,01 mol/L y 4 mol/L, preferiblemente entre 0,05 mol/L y 1 mol/L y, mejor aún, 0,1 mol/L.

- 45 Esta solución acuosa contiene radio-228 (por ejemplo, hasta 1 MBq/L), preferiblemente en equilibrio radiactivo con el torio-232 del que procede.

La columna 10 se alimenta con solución acuosa de forma continua, a una velocidad de flujo típicamente entre 10 ml/min y 100 ml/min, siempre que la eficiencia de retención de radio-228 sea mayor o igual a un valor umbral que es, preferiblemente, del 80 % y más preferiblemente 90%.

- 5 Cuando la eficiencia de retención del radio-228 cae por debajo del valor umbral, entonces se detiene el suministro a la columna 10.

La eficiencia de retención, denominada R_T , se calcula determinando la actividad del radio-228 en muestras de solución acuosa A1 que se toman a la entrada y a la salida de la columna 10 y aplicando la fórmula siguiente:

$$R_T = \frac{A_{ini} - A_{fin}}{A_{ini}} \times 100$$

con :

- 10 A_{ini} : actividad del radio-228 en solución acuosa A1 cuando entra en la columna 10, expresada en MBq;

A_{fin} : actividad del radio-228 en solución acuosa A1 a la salida de la columna 10, expresada en MBq.

Como es sabido, la actividad del radio-228 se determina de forma indirecta, es decir, que se calcula a partir de la actividad de su hijo, el actinio-228, tras un periodo de 4 días desde la toma de las muestras, midiéndose la actividad del actinio-228 directamente en las muestras por espectrometría gamma.

- 15 * Paso b) :

El lavado de la fase 20 estacionaria se realiza haciendo circular en la columna 10 varios BV, por ejemplo 15 BV, de solución acuosa A2, que comprende de 0,01 mol/L a 4 mol/L, preferiblemente de 0,05 mol/L a 1 mol/L y, mejor aún, 0,1 mol/L de ácido nítrico, a razón de, por ejemplo, 40 mL/min.

* Paso c) :

- 20 La elución del radio-228 de la fase 20 estacionaria se realiza haciendo circular en la columna 10 la solución acuosa A3 que comprende de 0,03 mol/L a 0,1 mol/L y, preferiblemente, 0,09 mol/L de EDTA y cuyo pH es preferiblemente llevado a un valor de 10 a 11 mediante la adición de una base fuerte tal como hidróxido de sodio.

- 25 El número de BV de solución acuosa A3, que circulan en la columna 10, se elige de forma que corresponda a un volumen de solución acuosa A3 de entre el 0,005 % y el 1 % y, preferiblemente, entre el 0,01 % y el 1 % del volumen de solución acuosa A1 que ha circulado en esta columna durante el paso a) y esto, para obtener una elución del radio-228 concentrando, es decir una elución del radio-228 que conduce a una solución acuosa A4 en la que la actividad del radio -228 es al menos 100 veces mayor que la del radio-228 en la solución acuosa A1.

- 30 Así, por ejemplo, para un volumen de 1000 L a 1200 L de solución acuosa A1 que haya circulado en la columna 10, la elución de radio-228 se realiza con un número de BV de solución acuosa A3 correspondiente a un volumen de entre 50 mL y 12 L, preferiblemente entre 250 mL y 12 L, es decir, por ejemplo, 6 BV para una columna 10 que tenga un BV de 78,54 mL.

Para una elución óptima, la solución acuosa A3 se hace circular preferiblemente a través de la columna 10 en dos pasos. Así, por ejemplo, para 6 BV, primero se utilizan 2 BV a un caudal de 10 mL/min, luego, después de una pausa de 20 minutos, los 4 BV restantes se utilizan a un caudal de 5 mL/min.

- 35 Sin embargo, es completamente posible hacer circular la solución acuosa A3 en la columna 10 de forma continua (es decir, sin prever una interrupción) y/o a un único caudal, pudiendo oscilar este caudal entre 1 mL/min y 30 mL/min.

Por otro lado, es importante mantener el pH de la solución acuosa A3 en un valor como máximo igual a 11 para minimizar los riesgos de disolución de las partículas de sílice que constituyen el soporte sólido de la fase 20 estacionaria.

- 40 * Paso d) :

Como se indicó anteriormente, este paso consiste en someter la fase 20 estacionaria a dos lavados sucesivos y en recoger las soluciones resultantes de estos dos lavados en el contenedor 30 en el que se recogió en el paso c) el eluato, o solución acuosa A4, que comprende radio-228 en forma de complejos $^{228}\text{Ra-EDTA}$.

- 45 El primer lavado, que permite eliminar de la fase 20 estacionaria el EDTA libre así como los complejos $^{228}\text{Ra-EDTA}$ retenido en el volumen intersticial de esta fase estacionaria, se produce haciendo circular en la columna 10 varios BV, por ejemplo 5 BV, de una solución tampón cuyo pH sea al menos igual a 3 para evitar que el EDTA no precipite en el interior de la columna. 10 y como máximo igual a 5.

Esta solución tampón es, por ejemplo, una solución tampón de acetato de sodio de pH 4,5.

El segundo lavado, que permite reacondicionar la fase 20 estacionaria con vistas a su reutilización en la realización de la siguiente secuencia de pasos a) a d), se realiza haciendo circular en la columna 10 varios BV, por ejemplo 5 BV, de una solución nítrica acuosa cuya acidez permite la purificación de la fase 20 estacionaria pero sin que se añada la solución resultante de este segundo lavado a la mezcla ya presente en el contenedor 30 bajando el pH de esta mezcla por debajo de 3 para evitar que el EDTA se precipite.

Además, esta solución acuosa nítrica tiene preferiblemente un contenido de ácido nítrico de 0,1 mol/L a 1 mol/L y, mejor aún, de 0,1 mol/L.

Los caudales de la solución tampón y de la solución nítrica acuosa en la columna 10 son ventajosamente de 10 ml/min pero pueden oscilar entre 1 ml/min y 60 ml/min.

La recogida de las soluciones resultantes de estos dos lavados se realiza con agitación para que las soluciones de lavado se mezclen con el eluato a medida que se recogen y acidifiquen así este eluato.

Esto permite disminuir el poder complejante del EDTA con respecto al radio-228 y, por tanto, obtener una solución acuosa A5 en la que el radio-228 está descomplejado.

* Paso e) :

La columna 4 de cromatografía es preferiblemente una columna idéntica en todos los aspectos a la columna 10, con el mismo BV y la misma cantidad de masa de partículas Analig™ Ra-01.

Antes de realizar el paso e), la fase estacionaria 50 se acondiciona por percolación de una solución de una solución tampón cuyo pH es al menos igual a 3 para evitar que el EDTA presente en las *n* soluciones acuosas A5 (si se utilizaron *n* contenedores 30 durante los pasos c) y d) de las *n* secuencias de pasos a) a d)) o de la mezcla de soluciones acuosas A5 (si solo se utilizó un contenedor 30 durante las *n* secuencias de pasos a) a d)) no precipita dentro de la columna 40 y como máximo igual a 5.

Esta solución tampón es, por ejemplo, una solución tampón de acetato de sodio de pH 4,5.

Una vez realizado este acondicionamiento, y tras un eventual ajuste del pH a un valor al menos igual a 3 y, preferiblemente, como máximo igual a 5, e idealmente de 4 a 5, de las soluciones acuosas A5 o de la mezcla de soluciones acuosas A5, la columna 40 se carga con las *n* soluciones acuosas A5 o su mezcla.

Esta carga se realiza por circulación en esta columna de *n* soluciones acuosas A5 (que luego se inyectan en la columna una tras otra) o de la mezcla de soluciones acuosas A5, a un caudal bajo, por ejemplo de 1 mL/min a 5 mL/min, y esto, para promover la retención de radio-228 por partículas Analig™ Ra-01.

* Paso f) :

Como se indicó anteriormente, este paso consiste en someter la fase estacionaria 50 a dos lavados sucesivos, el primero con una solución tampón de pH entre 3 y 5 y el segundo con una solución acuosa nítrica.

El primer lavado, que permite eliminar de la fase estacionaria 50 el EDTA libre retenido en el volumen intersticial de esta fase estacionaria, se realiza haciendo circular en la columna 40 varios BV, por ejemplo 2,5 BV, de una solución tampón cuyo pH es al menos igual a 3 para evitar que el EDTA precipite en el interior de la columna 40 y como máximo igual a 5 para evitar que el EDTA intersticial vuelva a formar complejos con el radio-228.

Como en el caso del primer lavado del paso d), esta solución tampón es, por ejemplo, una solución tampón de acetato de sodio de pH 4,5.

El segundo lavado, que le permite acondicionar la fase estacionaria 50, se realiza haciendo circular en la columna 40 varios BV, por ejemplo 3 BV, de una solución acuosa de ácido nítrico débilmente concentrada tal como una solución acuosa que comprende desde 0,1 mol/L a 1 mol/L y, preferiblemente, 0,1 mol/L de ácido nítrico.

Los caudales de la solución tampón y de la solución acuosa de ácido nítrico en la columna 40 son ventajosamente de 5 ml/min pero pueden oscilar entre 1 ml/min y 5 ml/min.

Ahora se hace referencia a la figura 3 que representa una segunda realización del procedimiento de la invención.

Este modo de implementación, que tiene como objetivo preparar una pluralidad de generadores, difiere del ilustrado en la Figura 1 solo en que:

- el número de secuencias de pasos a) ad) es mayor o igual a 3, típicamente entre 3 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6;
- los pasos e) y f) se llevan a cabo con *m* segundas columnas 40, siendo *m* un número entero mayor o igual a 2 pero menor que el número *n* de secuencias de pasos a) a d).

Así, el paso e) incluye cargar las m segundas columnas 40 con las n soluciones acuosas A5 o con la mezcla de soluciones acuosas A5 obtenida al final del paso d) de la última de las n secuencias de pasos a) a d) con, preferiblemente, una distribución equitativa, es decir en fracciones iguales, de las n soluciones acuosas A5 o la mezcla de soluciones acuosas A5 entre las m segundas columnas 40.

- 5 El paso f) comprende entonces dos lavados sucesivos de cada uno de las m fases estacionarias 50, la primera con una solución tampón de pH ácido para eliminar de las fases estacionarias 50 el EDTA libre retenido en estas fases estacionarias, y la segunda con una solución acuosa que comprende ácido nítrico para acondicionar las segundas fases estacionarias 50 para el uso posterior de m segundas columnas de cromatografía 40 como generadores.

Ejemplo de aplicación del procedimiento de la invención

- 10 El procedimiento de la invención se ha implementado según el decimotercer modo de implementación descrito en la "Presentación de la invención", para proporcionar un único generador que contiene radio-228.

En este ejemplo se usa:

- primeras tres columnas 10 (es decir / igual a 3) y una sola segunda columna 40 cada una con un BV de 78,54 ml y cada una comprende entre 34 g y 37 g de partículas Analig™ Ra-01;

- 15 - un contenedor 30 por primera columna 10 (es decir, un total de tres contenedores 30); y

- los siguientes parámetros de funcionamiento:

* n número n de veces que se han realizado las secuencias a) a f): 3, con para cada secuencia:

* paso a): circulación en una de las primeras columnas 10 de 1200 L de una solución acuosa A1 a 1 MBq/L de radio-228 (es decir, 1200 MBq para los 1200 L) y 0,1 mol/L de ácido nítrico, a un caudal medio de 35 ml/min; después

- 20 * paso b): circulación en una de las primeras columnas 10 de 15 BV de una solución acuosa A2 a 0,1 mol/L de ácido nítrico, a un caudal de 40 mL/min; después

* paso c): circulación en una de las primeras columnas 10 de una solución acuosa A3 que contiene 0,09 mol/L de EDTA y pH 10-11, según la siguiente secuencia: 2 BV, a un caudal de 10 mL/min - pausa de 20 minutos - 4 BV, a un caudal de 5 mL/min; después

- 25 * paso d): circulación en una de las primeras columnas 10 de 5 BV de una solución tampón de acetato de sodio de pH 4,5, a un caudal de 10 mL/min, luego de 5 BV de una solución acuosa a 0,1 mol/L de ácido nítrico, a un caudal de 10 ml/min para recoger 16 BV de solución A5 que contiene radio-228 descomplejado en cada contenedor 30;

* paso e): circulación en la única segunda columna 40 de los 16 BV recogidos en cada uno de los contenedores 30 al final del paso d), a un caudal de 5 mL/min;

- 30 * paso f): circulación en la segunda columna 40 de 2,5 BV de una solución tampón de acetato de sodio de pH 4,5, a un caudal de 5 mL/min, luego de 3 BV de una solución acuosa a 0,1 mol/L de ácido nítrico, a un caudal de 5 ml/min.

Al final de las dos iteraciones de los pasos a) a f), se obtuvo así una columna 40 que comprende 82 MBq de radio-228 por g de partículas AnaLig™ Ra-01, es decir, un total de 3.018 MBq de radio-228.

- 35 Esto significa que la capacidad útil de las partículas AnaLig™ Ra-01 que constituye la fase estacionaria 50 se ha multiplicado por 2,5 respecto a la capacidad útil de las partículas AnaLig™ Ra-01 constituyendo las fases estacionarias 20.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de al menos un generador que comprende radio-228 a partir de una solución acuosa A1 que comprende torio-232 y radio-228, comprendiendo dicho procedimiento al menos los siguientes pasos:
 - a) circulación en una primera columna cromatográfica (10) de un volumen V1 de solución acuosa A1, comprendiendo la primera columna cromatográfica una primera fase estacionaria (20) constituida por un material sólido que retiene selectivamente el radio con respecto al torio;
 - b) al menos un lavado de la primera fase estacionaria (20) con una solución acuosa A2;
 - c) elución de radio-228 de la primera fase estacionaria (20) con un volumen V3 de una solución acuosa A3 que comprende un agente complejante de radio-228, estando comprendido el volumen V3 entre el 0,005% y el 1% del volumen V1 de la solución acuosa A1 que ha circulado en la primera columna de cromatografía, con lo que se obtiene una solución acuosa A4 que comprende complejos de radio-228;
 - d) disociación de los complejos de radio-228 presentes en la solución acuosa A4 modificando el pH de la solución acuosa A4, con lo que se obtiene una solución acuosa A5 que comprende radio-228 descomplejado;
 - e) cargar una segunda columna de cromatografía (40) con la solución acuosa A5, comprendiendo la segunda columna de cromatografía una segunda fase estacionaria (50) hecha del mismo material que la primera fase estacionaria; y
 - f) al menos un lavado de la segunda fase estacionaria (50) con una solución acuosa A6, con lo que se obtiene dicho al menos un generador.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la solución acuosa A1 es una solución resultante de la disolución de una sal natural de torio en agua y, preferiblemente, una solución resultante de la disolución de un nitrato de torio en agua.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:
 - la solución acuosa A1 comprende de 0,01 mol/L a 4 mol/L de ácido nítrico, y/o
 - la solución acuosa A2 es una solución acuosa ácida y, preferiblemente, una solución que comprende de 0,01 mol/L a 4 mol/L de ácido nítrico.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agente complejante de radio-228 es un ácido aminopolicarboxílico o una sal de un ácido aminopolicarboxílico, siendo el ácido aminopolicarboxílico preferiblemente el ácido nitrilotriacético, el ácido etilendiaminotetraacético o el ácido dietilentriaminopentaacético y más preferiblemente el ácido etilendiaminotetraacético.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la solución acuosa A3 comprende de 0,03 mol/L a 1 mol/L de ácido etilendiaminotetraacético o una de sus sales y tiene un pH de 10 a 11.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que, en el paso d), la modificación del pH de la solución acuosa A4 es una acidificación para llevar el pH de la solución acuosa A4 a un valor al menos igual a 3 y, preferiblemente, como máximo igual a 5.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el paso d) comprende al menos un lavado de la primera fase estacionaria (20) con una solución acuosa ácida y una adición total o parcial de la solución acuosa resultante del lavado a la solución acuosa A4.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el paso d) comprende:
 - un primer lavado de la primera fase estacionaria (20) con una solución tampón cuyo pH es al menos igual a 3 y, preferiblemente, como máximo igual a 5; y
 - un segundo lavado de la primera fase estacionaria (20) con una solución acuosa de ácido y, preferiblemente, una solución que comprende de 0,1 mol/L a 4 mol/L de ácido nítrico;
 y la adición de la totalidad o parte de las soluciones resultantes de los lavados a la solución acuosa A4.
9. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el paso d) comprende la adición de un ácido a la solución acuosa A4.
10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la solución acuosa A5 tiene un pH de 3 a 5 y, preferiblemente, igual a $4,5 \pm 0,4$.
11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el paso f) comprende:

- un primer lavado de la segunda fase estacionaria (50) con una solución tampón cuyo pH es al menos igual a 3 y, preferiblemente, como máximo igual a 5; y
 - un segundo lavado de la segunda fase estacionaria (50) con una solución acuosa de ácido y, preferiblemente, una solución que comprenda de 0,1 mol/L a 4 mol/L de ácido nítrico.
- 5 12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el paso a) de circulación de la solución acuosa A1 se realiza siempre que la eficacia de retención del radio-228 por parte de la primera fase estacionaria sea superior o igual a un valor umbral, siendo el valor umbral preferiblemente del 80% y, mejor aún, del 90%.
- 10 13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 a 12, que implementa una única primera columna de cromatografía y una única segunda columna de cromatografía, y en el que:
- se realizan los pasos a) a d) n veces por medio de la primera columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, con lo que se obtienen n soluciones acuosas A5 que se recogen por separado o juntas para obtener una mezcla de soluciones acuosas A5;
 - se realiza el paso e) de cargar la segunda columna de cromatografía con las n soluciones acuosas A5 o la mezcla de soluciones acuosas A5; y
 - se realiza el paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.
14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 a 12, que implementa una sola primera columna de cromatografía, m segundas columnas de cromatografía y m segundas fases estacionarias, y en las que:
- 20 - se realizan n veces los pasos a) a d) usando la primera columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 3, por lo que se producen n soluciones acuosas A5 que se recogen por separado o juntas para obtener una mezcla de soluciones acuosas A5;
- se realiza el paso e) de cargar m segundas columnas con n soluciones acuosas A5 o la mezcla de soluciones acuosas A5, siendo m un número entero mayor o igual a 2 pero menor que n ; y
- 25 - se realiza el paso f) de lavado de m segundas fases estacionarias con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene m generadores.
15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9 a 12, que implementa una única primera columna de cromatografía y una única segunda columna de cromatografía, y en el que:
- 30 - se realizan n veces los pasos a) a c) usando la primera columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, por lo que se producen n soluciones acuosas A4 que se recogen por separado;
- se realiza el paso d) añadiendo ácido a las n soluciones acuosas A4, con lo que se obtienen n soluciones acuosas A5;
 - se realiza el paso e) de carga de la segunda columna de cromatografía con las n soluciones acuosas A5; y
 - se realiza el paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.
- 35 16. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9 a 12, que implementa una única primera columna de cromatografía y una única segunda columna de cromatografía, y en el que:
- se realizan n veces los pasos a) a c) usando la primera columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, por lo que se producen n soluciones acuosas A4 que se recogen juntas para obtener una mezcla de soluciones acuosas A4;
 - se realiza el paso d) añadiendo ácido a la mezcla de soluciones acuosas A4, con lo que se obtiene una solución acuosa A5;
 - se realiza el paso e) de carga de la segunda columna de cromatografía con la solución acuosa A5; y
 - se realiza el paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.
- 40 17. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9 a 12, que implementa una única primera columna de cromatografía, m segundas columnas de cromatografía y m segundas fases estacionarias, y en el que:
- 45

- se realizan n veces los pasos a) a c) usando la primera columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 3, por lo que se producen n soluciones acuosas A4 que se recogen por separado;
- se realiza el paso d) añadiendo ácido a las n soluciones acuosas A4, con lo que se obtienen n soluciones acuosas A5;
- 5 - se realiza el paso e) de cargar las m segundas columnas de cromatografía con las n soluciones acuosas A5, siendo m un número entero mayor o igual a 2 pero menor que n ; y
- se realiza el paso f) de lavado de las m segundas fases estacionarias con la solución acuosa A6, con lo que se obtienen m generadores.
- 10 18. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9 a 12, que implementa una única primera columna de cromatografía, m segundas columnas de cromatografía y m segundas fases estacionarias, y en el que:
 - se realizan n veces los pasos a) a c) usando la primera columna de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 3, por lo que se producen n soluciones acuosas A4 que se recogen juntas para obtener una mezcla de soluciones acuosas A4;
 - se realiza el paso d) añadiendo ácido a la mezcla de soluciones acuosas A4, con lo que se obtiene una solución acuosa A5;
 - 15 - se realiza el paso e) de cargar las m segundas columnas de cromatografía con solución acuosa A5, siendo m un número entero mayor o igual a 2 pero menor que n ; y
 - se realiza el paso f) de lavado de las m fases estacionarias con la solución acuosa A6, con lo que se obtienen m generadores
- 20 19. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 a 12, implementando / primeras columnas de cromatografía, / primeras fases estacionarias y una única segunda columna de cromatografía, y se lleva a cabo:
 - n veces los pasos a) a d) usando las / primeras columnas de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2 y / siendo un número entero mayor o igual a 2 pero menor o igual a n , mediante el cual se producen n soluciones acuosas A5 que se recogen por separado o juntas para obtener una mezcla de soluciones acuosas A5;
 - 25 - paso e) de cargar la segunda columna de cromatografía con las n soluciones acuosas A5 o la mezcla de soluciones acuosas A5; y
 - paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.
- 30 20. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9 a 12, implementando / primeras columnas de cromatografía, / primeras fases estacionarias y una única segunda columna de cromatografía, y se lleva a cabo:
 - n veces los pasos a) a c) usando / primeras columnas de cromatografía, siendo n un número entero mayor o igual a 2, típicamente entre 2 y 10 y, mejor aún, entre 4 y 6, y / siendo un número entero mayor o igual a 2 pero menor o igual a n , mediante el cual se producen n soluciones acuosas A4 que se recogen por separado o juntas para obtener una mezcla de soluciones acuosas A4;
 - 35 - paso d) añadiendo ácido a las n soluciones acuosas A4 o a la mezcla de soluciones acuosas A4, con lo que se obtienen n soluciones acuosas A5;
 - paso e) de cargar la segunda columna de cromatografía con las n soluciones acuosas A5; y
 - paso f) de lavado de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A6, con lo que se obtiene un único generador.

40

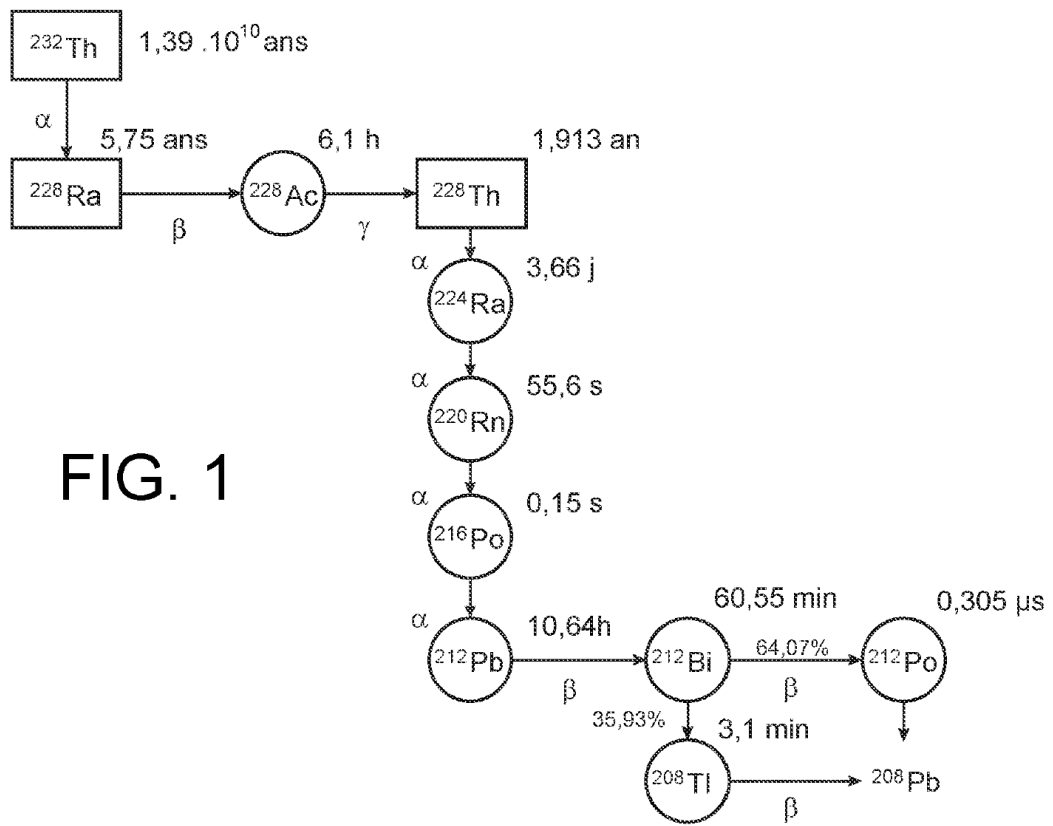


FIG. 1

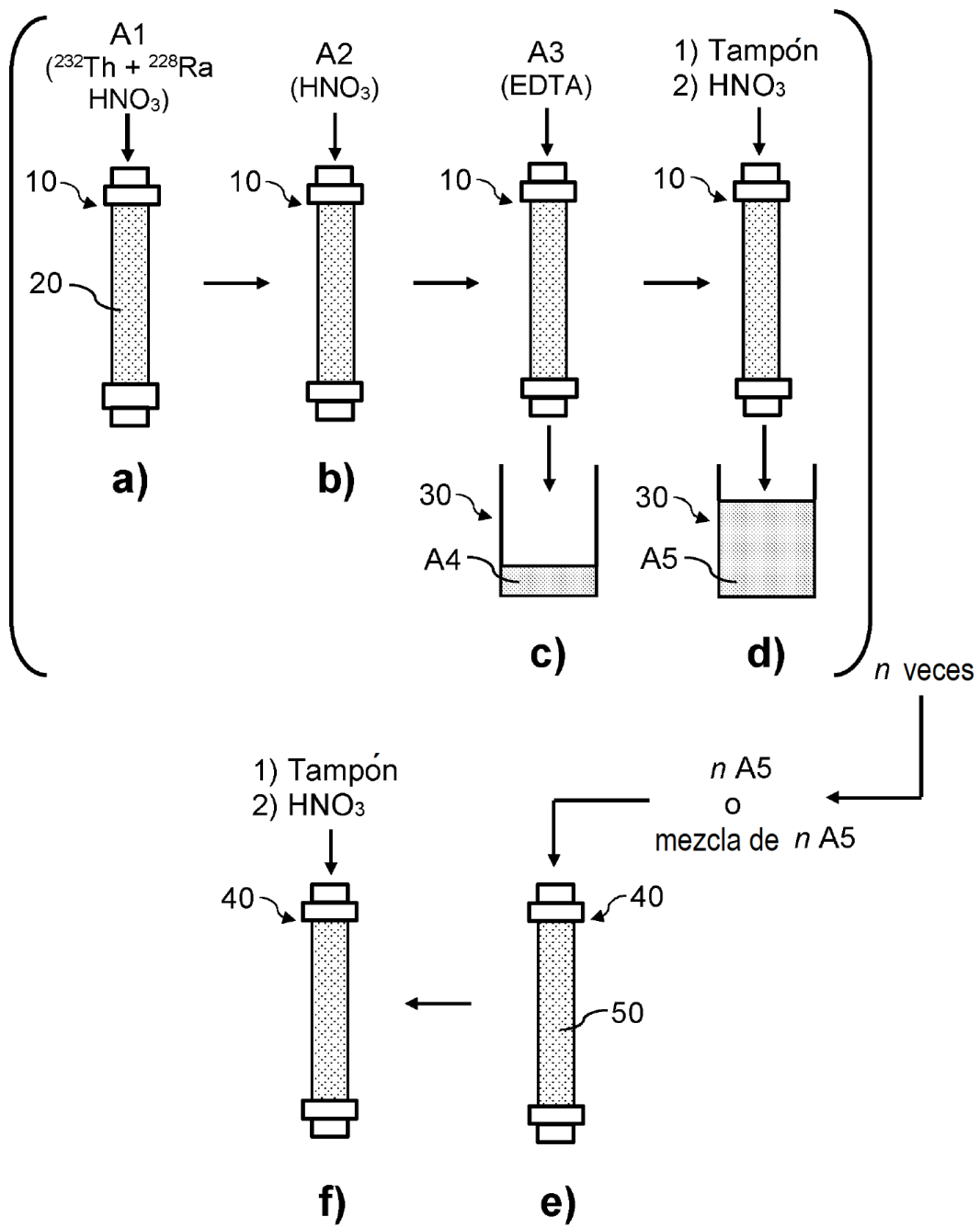


FIG. 2

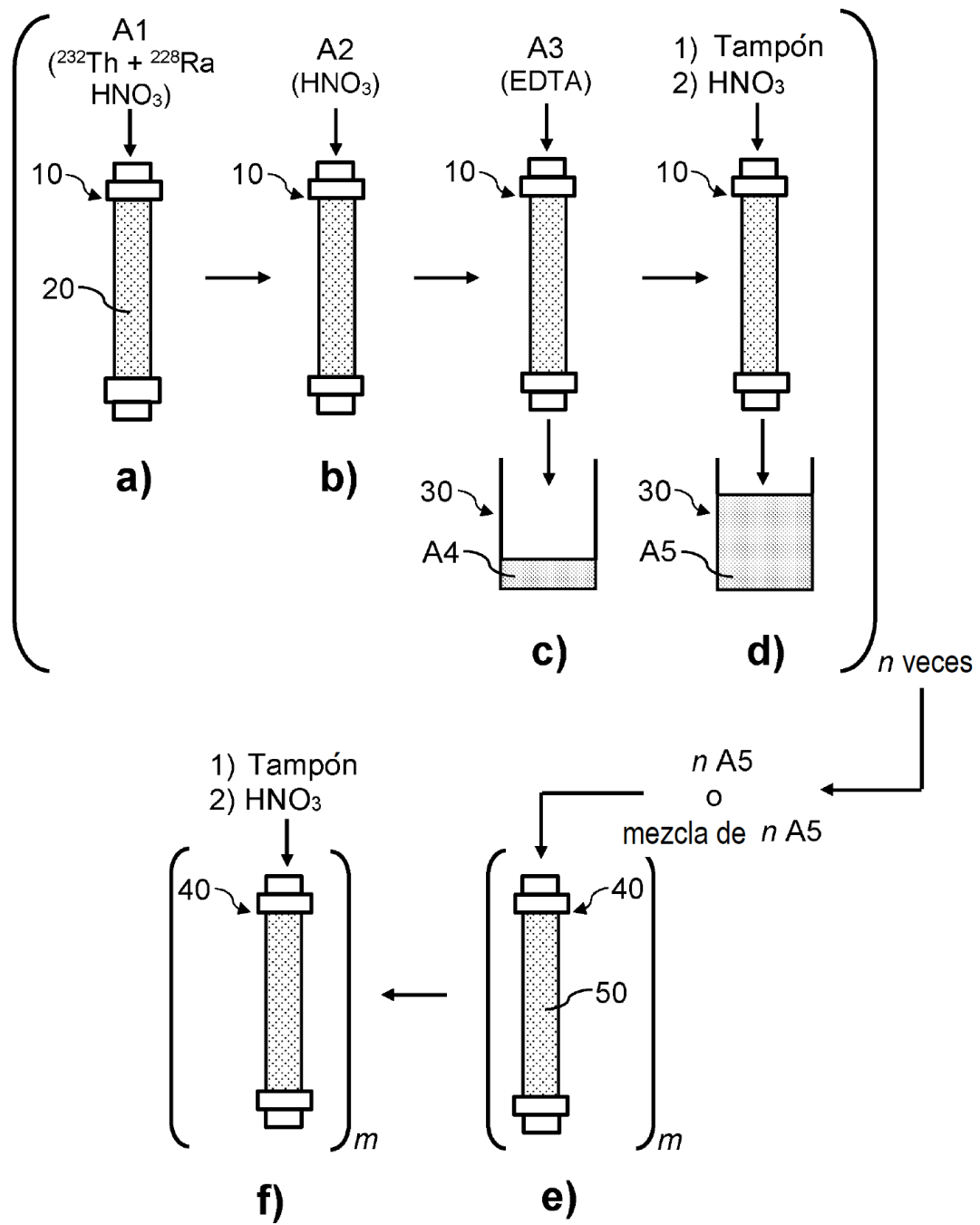


FIG. 3