

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **022226**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2015.11.30**

(51) Int. Cl. **G21G 1/00** (2006.01)  
**A61K 51/02** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201291061**

(22) Дата подачи заявки  
**2011.04.29**

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОТОПА РАДИЯ**(31) **1007353.4**(32) **2010.04.30**(33) **GB**(43) **2013.05.30**(86) **PCT/EP2011/002156**(87) **WO 2011/134672 2011.11.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АЛГЕТА АСА (NO)**

(72) Изобретатель:  
**Карлсон Ян Рогер, Бёрретзен Пеер  
(NO)**

(74) Представитель:  
**Поликарпов А.В. (RU)**

(56) **US-B1-6635234**

HOWELL R.W. ET AL. "RADIOTOXICITY OF GADOLINIUM-148 AND RADIUM-223 IN MOUSE TESTES: RELATIVE BIOLOGICAL EFFECTIVENESS OF ALPHA-PARTICLE EMITTERS IN VIVO", RADIATION RESEARCH, ACADEMIC PRESS INC, US, vol. 147, 1 March 1997 (1997-03-01), pages 342-348, XP000973825, ISSN: 0033-7587, page 343; figure 1

US-A1-2007131618

US-A-5809394

US-A1-2003206857

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения  $^{223}\text{Ra}$  фармацевтически приемлемой чистоты, включающему: i) приготовление исходной смеси, включающей  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ , в первом водном растворе, включающем первую неорганическую кислоту; ii) подачу указанной исходной смеси на разделительную среду (например, смолу) на основе дигликолямида (ДГА); iii) элюирование указанного  $^{223}\text{Ra}$  из указанной разделительной среды на основе ДГА с использованием второй неорганической кислоты во втором водном растворе с получением элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$  и iv) десорбцию из разделительной среды на основе ДГА указанных  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  путем пропускания третьей неорганической кислоты в третьем водном растворе через разделительную среду на основе ДГА в обратном направлении. Изобретение также относится к радию-223 высокой чистоты, полученному или получаемому таким способом, а также к фармацевтическим композициям, включающим такой радий-223 фармацевтически приемлемой чистоты.

**B1****022226****022226****B1**

### Область техники

Изобретение относится к получению радия-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) для использования в фармацевтической промышленности. В частности, настоящее изобретение относится к способам производства в промышленном масштабе радия-223, имеющего чистоту, подходящую для применения его в качестве лекарственного препарата.

### Уровень техники

Лизис определенных клеток может быть существенным для успешного лечения различных заболеваний млекопитающих. Типичными примерами является лечение злокачественных заболеваний, таких как саркома и карцинома. Однако выборочное истребление клеток определенного типа также может играть ключевую роль в лечении множества других заболеваний, в основном заболеваний иммунной системы, гиперпластических и/или других неопластических заболеваний.

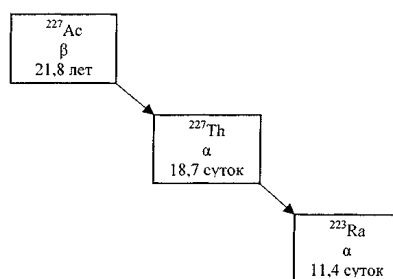
Наиболее распространенными способами избирательного лечения в настоящее время являются хирургические операции, химиотерапия и внешнее облучение. Однако направленная эндорадионуклидная терапия является многообещающей и развивающейся областью, которая предоставляет возможность оказания сильного цитотоксического воздействия на клетки нежелательных типов. В настоящее время наиболее распространенными формами радиофармацевтических средств, разрешенными для применения на человеке, являются излучающие бета-частицы и/или излучающие гамма-частицы радионуклиды. Однако в недавнее время возрос интерес к применению в терапии радионуклидов, излучающих альфа-частицы, благодаря их потенциальной способности к более специфическому лизису клеток. В частности, один из излучающих альфа-частицы нуклидов, радий-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) показал заметную эффективность, в частности, при лечении заболеваний костей и поверхностей костей.

Диапазон излучения обычных эмиттеров альфа-частиц в физиологической среде обычно составляет менее 100 мкм, что соответствует только нескольким диаметрам клетки. Таким образом, данные частицы хорошо подходят для лечения опухолей, включая метастазы, поскольку небольшая часть излучаемой энергии проходит за пределы целевых клеток, и, следовательно, повреждение окружающей здоровой ткани может быть минимизировано (см. Feinendegen et al., *Radiat Res* 148: 195-201 (1997)). Напротив, бета-частицы имеют диапазон в воде, составляющий 1 мм или более (см. Wilbur, *Antibody Immunoon Radiopharm* 4: 85-96 (1991)).

Энергия излучения альфа-частиц является высокой по сравнению с энергией бета-частиц, гамма-лучей и рентгеновских лучей и обычно составляет 5-8 МэВ или в 5-10 раз больше этой величины для бета-частиц и в 20 или более раз больше энергии гамма-луча. Таким образом, благодаря выделению такого большого количества энергии на очень короткое расстояние  $\alpha$ -излучение обладает исключительно высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ), высокой относительной биологической эффективностью (ОБЭ) и низким коэффициентом кислородного усиления (ККУ) по сравнению с гамма- и бета-излучением (см. Hall "Radiobiology for the radiologist", Fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA, USA, 2000). Все это объясняет исключительную цитотоксичность излучающих альфа-частицы радионуклидов и также налагает строгие требования на уровень чистоты для ввода изотопа внутрь человеческого организма. Это особенно верно, когда какие-либо примеси также могут быть эмиттерами альфа-частиц и, в особенности, когда могут присутствовать эмиттеры альфа-частиц с длительным периодом полураспада, поскольку они могут вызывать значительные повреждения в течение продолжительного периода времени.

Ниже представлена одна из цепочек радиоактивного распада, приводящая к образованию  $^{223}\text{Ra}$ , которую используют в качестве источника данного изотопа в небольших количествах. В квадратах указаны элементы, их молекулярная масса (Mw), форма распада и период полураспада (количество лет или суток) для  $^{223}\text{Ra}$  и двух предшествующих ему изотопов. Получение начинается с  $^{227}\text{Ac}$ , который сам по себе присутствует только в следовых количествах в урановых рудах, являясь частью цепи естественного распада, начинающегося с  $^{235}\text{U}$ . Одна тонна урановой руды содержит приблизительно десятую долю грамма актиния и поэтому, хотя  $^{227}\text{Ac}$  существует в природе, чаще его получают нейтронным облучением  $^{226}\text{Ra}$  в ядерном реакторе.

Mw Элемент  
Форма распада  
Период полураспада



Из этой схемы видно, что  $^{227}\text{Ac}$ , имея период полураспада свыше 20 лет, является очень потенциально опасной примесью при получении  $^{223}\text{Ra}$  из указанной выше цепочки радиоактивного распада для фармацевтического назначения. В частности, сам по себе  $^{227}\text{Ac}$  является эмиттером бета-излучения, его длительный период полураспада означает, что даже очень низкая активность представляет собой радиационное воздействие со значительным временем жизни, и, более того, после его распада образовавшееся дочернее ядро также образует 5 альфа-распадов и 2 бета-распада перед достижением стабильного  $^{207}\text{Pb}$ . Это показано в таблице ниже.

Нуклид	$^{227}\text{Th}$	$^{223}\text{Ra}$	$^{219}\text{Rn}$	$^{215}\text{Po}$	$^{211}\text{Pb}$	$^{211}\text{Bi}$	$^{207}\text{Tl}$	$^{207}\text{Pb}$
Период полураспад	18,7 суток	11,4 суток	4,0 с	1,8 мс	36,1 м	2,2 м	4,8 м	стабилен
$\alpha$ -энергия, МэВ	6,15	5,64	6,75	7,39		6,55		
$\beta$ -энергия (макс), МэВ					1,37		1,42	
Энергия, %	17,5	16,0	19,1	21,0	3,9	18,6	4,0	

Из представленных выше схемы и таблицы распада очевидно, что более 35 МэВ энергии выделяет одна цепочка распадов  $^{227}\text{Ac}$ , представляя значительный риск токсичности, по существу, в течение всего периода полураспада для любого человека, которому введен  $^{227}\text{Ac}$ .

Что касается получения радия-223 из источника  $^{227}\text{Ac}$ , актиний-227 (период полураспада = 21,8 лет) представляет собой только одну вероятную радиоактивную примесь с большим периодом полураспада. Пределы допустимого приема различных радионуклидов здоровыми работниками предложены Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ), и максимально допустимое облучение может быть рассчитано на основании данных рекомендаций и предложенных терапевтических доз. Верхний предел для актиния-227 установлен равным 50% от наиболее ограниченной величины ППП (предельного годового поступления) для перорального приема внутрь актиния-227. Это составляет 0,0045% активности, исходя из общей дозы 300 кБк/кг м.т. (например, 50 кБк/кг м.т. за 6 приемов) и массе пациента 80 кг.

В свете вышесказанного, содержание  $^{227}\text{Ac}$  примеси в  $^{223}\text{Ra}$  для фармацевтического применения должно быть строго ограничено до 45 Бк  $^{227}\text{Ac}$  в 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$ . Таким образом, для практических целей способ, обеспечивающий получение  $^{223}\text{Ra}$  для фармацевтического применения, предпочтительно должен обеспечивать чистоту, составляющую 10 Бк  $^{227}\text{Ac}$  в 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$  или менее, для гарантии соблюдения данного безопасного предела.

Опубликован ряд исследований по очистке  $^{223}\text{Ra}$ , в первую очередь в контексте защиты окружающей среды, где авторы накапливают  $^{223}\text{Ra}$  из образца большого объема с тем, чтобы обеспечить анализ степени загрязнения окружающей среды. Известен только один ранее опубликованный способ, непосредственно направленный на получение  $^{223}\text{Ra}$  биомедицинской чистоты, и он описан в WO/2000/040275, Larsen et al. Этот способ включает необратимое поглощение  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  специальной актинидной силикагелевой смолой (Silica Actinide Resin) для f-элементов, содержащей связующие группы на основе P,P' диоктилметанбифосфоновой кислоты на носителе из диоксида кремния. Этот способ позволяет обеспечить относительно высокую чистоту, менее  $4 \cdot 10^{-3}\%$   $^{227}\text{Ac}$  по сравнению с  $^{223}\text{Ra}$ , но требует большого количества стадий, выполняемых вручную, и плохо поддается увеличению масштабов производства или автоматизации. Более того, поскольку смола необратимо поглощает материнское ядро и предшествующее материнскому ядро, проблема радиоактивного повреждения смолы становится существенной, если смола предназначена для использования в течение промышленного времени жизни источника  $^{227}\text{Ac}$  (десятки лет). Это особенно верно в промышленном масштабе, когда концентрации изотопов необходимо поддерживать как можно выше для максимизации размера партии и минимизации объема ручной обработки.

В уровне техники неизвестен способ получения  $^{223}\text{Ra}$ , направленный на решение таких проблем, как выход  $^{223}\text{Ra}$ , скорость процесса очистки, автоматизация, минимизация отправляемых в отходы изотопов и соответствующего производства радиоактивных отходов или любых подобных проблем, связанных с промышленным производством. Более того, во всех известных способах получения  $^{223}\text{Ra}$  фармацевтически приемлемой чистоты используют специальные смолы, которые не всегда доступны и потенциально являются менее надежными. Guseva et al. (Radiochemistry 46, 58-62 (2004)) предложили основную исходную систему для  $^{223}\text{Ra}$  с использованием анионообменного метода, разработанного для извлечения радия из образцов окружающей среды. Однако эту систему использовали в очень мелких масштабах производства и она не предназначена для применений в качестве системы, обеспечивающей материал фармацевтически приемлемой чистоты.

Другим способом селективного связывания f-элементов, который используют для очистки лантаноидов/актиноидов от радия, является способ, описанный в US 7553461, Horwitz. В US 7553461 описан экстрагирующий агент дигликольамид (ДГА), который может быть присоединен к смоле, и его можно использовать для отделения f-элементов от элементов основной группы. В отличие от обсуждаемой выше актинидной смолы, этот экстрагирующий агент позволяет регенерировать исходную смесь f-элементов после разделения и, таким образом, не требует стабильности смолы в течение длительного

срока. Поскольку f-элементы блока могут высвободиться, в US 7553461 этот способ описан как способ отделения катионов, таких как радий, от f-элементов, где радий считают примесью. Радий вымывают через колонку со смолой с ДГА и отделяют от оставшегося очищенного и не содержащего примесей актиноидного элемента, который затем десорбируют из колонки.

В US 7553461 продемонстрировано, что смола с ДГА обеспечивает отношение разделения, составляющее лишь  $10^2$  для  $^{223}\text{Ra}$  относительно  $^{227}\text{Ac}$  (US 7553461, столбец 19, строка 9). Это описано в контексте удаления радия и неясно, как это может быть применимо в случае получения радия, а не актиния, но даже в случае использования этого способа достигаемое в нем отношение разделения  $10^2$  гораздо ниже отношения разделения по меньшей мере  $10^4$ , требующегося для получения  $^{223}\text{Ra}$  фармацевтически приемлемой чистоты из исходной смеси, содержащей  $^{227}\text{Ac}$ . Таким образом, при использовании смолы, описанной в US 7553461, очевидно потребуются две последовательные колонки.

В свете вышеизложенного, существует значительная потребность в улучшенном способе, с помощью которого можно получать и очищать  $^{223}\text{Ra}$  для фармацевтического применения, при достижении чистоты, подходящей для непосредственного введения в организм пациента. При этом предпочтительно, чтобы способ обеспечивал высокий выход  $^{223}\text{Ra}$ , низкие потери родительских изотопов  $^{227}\text{Ac}$  или  $^{227}\text{Th}$  и/или в нем использовали только небольшое количество стадий разделения. Также предпочтительно обеспечить быстрый способ, подходящий для относительно больших радиоактивных образцов (промышленного масштаба), включающий только минимальное количество выполняемых вручную стадий и/или поддающийся автоматизации.

### Краткое описание изобретения

Авторами настоящего изобретения было установлено, что путем оптимизации условий процесса и, в частности, путем применения сочетания как прямого, так и обратного потока можно обеспечить высокую эффективность отделения  $^{223}\text{Ra}$  от исходной смеси, содержащей  $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ , при использовании только одной стадии экстракции дигликольамидом (ДГА). Более того, можно обеспечить регенерацию исходной смеси с эффективностью, не раскрытой в известном уровне техники. Извлечение как  $^{227}\text{Th}$ , так и  $^{227}\text{Ac}$  обеспечивает возможность долгосрочной эксплуатации системы с повышенной производительностью.

Таким образом, в первом аспекте настоящего изобретения обеспечивают способ получения  $^{223}\text{Ra}$  фармацевтически приемлемой чистоты, включающий:

- i) приготовление исходной смеси, включающей  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$  в первом водном растворе, включающем первую неорганическую кислоту;
- ii) подачу указанной исходной смеси на разделительную среду на основе ДГА (например, смолу);
- iii) элюирование указанного  $^{223}\text{Ra}$  из указанной разделительной среды на основе ДГА с использованием второй неорганической кислоты во втором водном растворе с получением элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$  и
- iv) десорбцию из разделительной среды на основе ДГА указанных  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  путем пропускания третьей неорганической кислоты в третьем водном растворе через разделительную среду на основе ДГА в обратном направлении (т.е. обратным потоком).

Способ может предпочтительно также включать стадию

- у) хранения указанной смеси  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  в течение периода времени, достаточного для образования  $^{223}\text{Ra}$  путем радиоактивного распада, чтобы таким образом снова получить исходную смесь, включающую  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ .

После стадии (iii) элюированный раствор  $^{223}\text{Ra}$  можно подвергать дополнительным стадиям обработки и/или подготовки, однако предпочтительно  $^{223}\text{Ra}$ , присутствующий в элюированном растворе  $^{223}\text{Ra}$ , имеет достаточную радиохимическую чистоту для фармацевтического применения без дополнительного разделения. Таким образом, в предпочтительном аспекте изобретения  $^{223}\text{Ra}$  фармацевтически приемлемой чистоты получают из исходной смеси, включающей  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ , за одну стадию разделения. Предпочтительно это можно осуществлять в промышленном масштабе и с использованием способа, подходящего для длительного применения.

После стадии (у) хранения исходную смесь можно повторно использовать для получения дополнительной партии  $^{223}\text{Ra}$  и предпочтительно использовать один образец  $^{227}\text{Ac}$  многократно (например, более 10 раз, как, например, от 50 до 500 раз). Таким образом, предпочтительно способ повторяют со стадии (i) или стадии (ii) по мере целесообразности.

В еще одном аспекте настоящего изобретения обеспечивают раствор или препарат  $^{223}\text{Ra}$ , содержащий менее 45 Бк  $^{227}\text{Ac}$  на 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$ . Такой раствор или препарат можно получать с помощью любого воплощения описанного здесь способа и предпочтительно его получают посредством предпочтительных воплощений описанного здесь способа. Такие растворы и/или препараты могут быть включены в состав фармацевтической композиции, например, включающей также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

### Подробное описание изобретения

Очень важным аспектом настоящего изобретения является возможность десорбции исходной смеси из разделительной среды (например, смолы) и регенерации ее с высокой эффективностью. В частности,

настоящий способ относится к процессу долгосрочного промышленного применения и сам по себе позволяет обеспечить многократное применение исходной смеси в течение многих лет. Срок применения исходной смеси определенно может составлять период времени, приблизительно соответствующий периоду полураспада исходного изотопа  $^{227}\text{Ac}$ , и таким образом может составлять несколько десятков лет (например, от 10 до 50 лет). В связи с этим возникает ряд проблем, которые не были рассмотрены в известных способах получения  $^{223}\text{Ra}$  или системах очистки.

Первой проблемой, возникающей из-за возможного длительного срока службы исходной смеси, является стабильность условий окружающей среды при хранении. Более конкретно, любой материал, подвергаемый воздействию относительно небольшой активности 10 ГБк исходной смеси, может получать более миллиона бета-распадов в секунду от  $^{227}\text{Ac}$  плюс приблизительно такое же количество альфа-распадов в секунду от входящего в состав  $^{227}\text{Th}$  и такое же количество альфа-распадов от образующегося  $^{223}\text{Ra}$  и других дочерних продуктов, образующихся далее в цепочке распада.

Альфа-излучение является особенно сильно ионизирующим и, таким образом, в течение ряда лет  $10^{13}$  или более альфа-распадов в год, которым подвергается материал, окружающий исходную смесь небольшой активности 10 ГБк, вероятнее всего вызовут значительные повреждения органических компонентов в долгосрочной перспективе. В результате такие системы, как описаны в WO/2000/040275, где компоненты исходной смеси необратимо связываются с разделительной смолой, не могут быть стабильными, даже когда используют неорганические смолы, поскольку связывающие компоненты, расположенные вблизи радиоактивных ядер, являются органическими и чувствительны к повреждениям. Это может привести к постепенному ослаблению связывающей способности и неизбежной потере компонентов исходной смеси и недостатку радиохимической чистоты  $^{223}\text{Ra}$ .

С точки зрения вероятных повреждений из-за продолжительного воздействия радиации значительным преимуществом является возможность регенерации исходной смеси из системы разделения, чтобы периодически использовать новый разделительный материал. Это не только обеспечит возможность избежать потерь исходной смеси, но и даст гарантии того, что чистота продукта будет такой же высокой после нескольких распадов, как и при использовании системы в первый раз. Таким образом, в настоящем способе компоненты исходной смеси регенерируют из разделительного материала после каждого применения.

В соответствующем аспекте настоящего изобретения дополнительно обеспечивают способ получения  $^{223}\text{Ra}$  фармацевтически приемлемой чистоты, в котором материнский(е) изотоп(ы) (т.е. исходную смесь) хранят в виде соли (например, в твердой форме или в растворе) и приводят в контакт с разделительной средой, только когда требуется отделение  $^{223}\text{Ra}$  (например, не более 1 суток каждые 1-8 недель, предпочтительно не более 1 суток каждые 2-9 недель).

Когда исходную смесь регенерируют из разделительной среды, важно обеспечить очень высокую степень регенерации. Как отмечено выше, специальная актинидная смола, применение которой описано в WO 2000/040275, не обеспечивает возможность регенерации исходной смеси, поскольку происходит необратимое связывание. Это приемлемо для лабораторных условий или кратковременных испытаний, но является потенциальной проблемой при долгосрочном применении в промышленных масштабах, как описано выше. Хотя известно, что смола с ДГА совместима с элюированием  $^{227}\text{Ac}$ , взаимодействие данной разделительной среды с ионами тория ранее не было исследовано.

Авторами настоящего изобретения посредством оптимизации условий установлено, что регенерационная способность описанных систем на основе ДГА позволяет обеспечить извлечение 99,9% введенного  $^{227}\text{Ac}$  в рентабельном промышленном масштабе. Это соответствует потерям только 0,1%  $^{227}\text{Ac}$  из исходной смеси на цикл.

Однако большие трудности возникли при попытке генерировать промежуточный изотоп  $^{227}\text{Th}$ , поскольку невозможно было обеспечить значительное элюирование, используя способы, известные ранее.

При условии, что исходную смесь используют через каждые 3 недели (после образования приблизительно 72% от возможного максимального количества  $^{223}\text{Ra}$ ), регенерации проводят 17 раз в год. Таким образом, потери только 0,1% изотопа исходной смеси приведут к снижению активности приблизительно на 1,7% в год. Однако из-за периода полураспада изотопа, составляющего 21 год, естественное снижение активности составит приблизительно 3,2% в год в любом случае, и, следовательно, такие потери являются приемлемыми.

Однако полная невозможность извлечения хотя бы части  $^{227}\text{Th}$  (как это известно из уровня техники) является намного более значительной проблемой в промышленном масштабе. В частности, теоретическая исходная система активностью 1 ГБк, при 1 ГБк  $^{227}\text{Ac}$  и 1 ГБк  $^{227}\text{Th}$ , обеспечивает образование 726 МБк  $^{223}\text{Ra}$  в течение 21 суток. Однако при полном отсутствии извлечения  $^{227}\text{Th}$  эта величина снижается до 265 МБк в течение 21 суток (менее 37%). На практике это означает, что исходная смесь не может быть эффективно повторно использована до тех пор, пока не образуется достаточное количество  $^{227}\text{Th}$ , что увеличивает время производственного цикла и снижает как количество циклов в год, так и общий выход в течение срока службы исходной смеси.

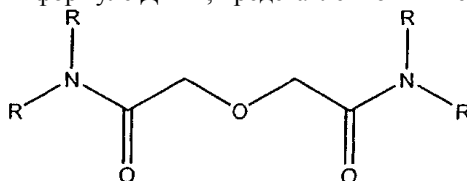
В отсутствие извлечения  $^{227}\text{Th}$  для исходной смеси 1 ГБк  $^{227}\text{Ac}$  потребуется приблизительно 55 суток для получения 722 МБк  $^{223}\text{Ra}$  (что эквивалентно 21 суткам для полностью извлеченной системы). Это

снижает количество циклов в год с 17 до менее 7, и общий годовой выход чистого  $^{223}\text{Ra}$  снизится с 12 ГБк только до 5 ГБк  $^{223}\text{Ra}$ . Однако заявителями настоящего изобретения установлено, что посредством использования подходящего раствора неорганической кислоты низкой концентрации и условий обратного потока может быть извлечено 95-99,5%  $^{227}\text{Th}$  от его количества в исходной смеси. Это означает, что исходная смесь пригодна для отделения  $^{223}\text{Ra}$  по прошествии только 21 суток и обеспечит 17 полных циклов в год. Это повышает полезный выход колонки в 2,4 раза и в такой же пропорции снижает количество радиоактивных отходов  $^{227}\text{Th}$ .

В уровне техники не описаны способы, позволяющие обеспечивать отделение  $^{223}\text{Ra}$  фармацевтически приемлемой чистоты в одну стадию, с последующим извлечением изотопов исходной смеси в количестве более 99%  $^{227}\text{Ac}$  и до 99% (например, от 80 до 99%)  $^{227}\text{Th}$ . Как описано выше, это позволяет удвоить потенциальную производительность исходной смеси и, соответственно, очень существенно снизить количество образующихся радиоактивных отходов.

Способ по настоящему изобретению, так же как и другие аспекты изобретения, включает использование разделительной среды на основе дигликолямида (ДГА). Такая среда описана в US 7553461 (включенном в данную заявку посредством ссылки) и может включать группировки дигликолямида, возможно прикрепленные, связанные или адсорбированные на носителе. Предпочтительной разделительной средой на основе ДГА является смола с ДГА, и такую смолу можно использовать в любом подходящем воплощении изобретения. Таким образом, хотя смола с ДГА здесь представляет собой пример разделительной среды на основе ДГА, можно использовать другую разделительную среду на основе ДГА во всех подходящих воплощениях, но смола с ДГА обычно является предпочтительной.

Группировки "ДГА", описываемые здесь, могут представлять собой любой подходящий дигликольамид, например, соответствующий формуле ДГА1, представленной ниже



ДГА1

Здесь каждая группа R независимо представляет собой водород или углеводородную группу, причем все четыре группы R содержат приблизительно от 10 до 60 атомов углерода, более типично, приблизительно от 15 до 40 атомов углерода. Предпочтительно каждая группа R представляет собой углеводородную группу и в одном воплощении все группы R являются одинаковыми углеводородными группами, так что в совокупности содержат 16, 20, 24, 28, 32, 36 или 40 атомов углерода в особенно предпочтительных воплощениях. Предпочтительные углеводородные группы включают алкильные группы C<sub>8</sub>, такие как n-октил и 2-этилгексил. Наиболее предпочтительной группой R является 2-этилгексил, так что особенно предпочтительная группировка ДГА представляет собой N,N,N',N'-тетра-2-этилгексильдигликольамид (соответствует формуле ДГА1, где каждая группа R представляет собой 2-этилгексил). Она может быть присоединена в любом подходящем положении к любой подходящей смоле (такой как описанные здесь и в US 7553461) непосредственно или посредством линкера, такого как углеводородный линкер.

Что касается возможной, но особенно предпочтительной стадии (y), регенерация  $^{223}\text{Ra}$  начинается посредством естественного радиоактивного распада сразу после того, как присутствующий  $^{223}\text{Ra}$  элюирован на стадии (iii). Предпочтительно обеспечивать время хранения, достаточное для образования значительного количества  $^{223}\text{Ra}$ , перед повторным разделением исходной смеси, и подходящее время хранения зависит от природы смеси, как описано выше. Предпочтительно регенерация смеси является достаточно эффективной (как описано здесь), если активность  $^{227}\text{Th}$  близка к 99% активности  $^{227}\text{Ac}$ . В таком случае, период времени приблизительно от 14 до 60 суток является подходящим для обеспечения образования  $^{223}\text{Ra}$ . Это позволит обеспечить образование от приблизительно 520 до 975 МБк  $^{223}\text{Ra}$  из теоретической смеси 1 ГБк  $^{227}\text{Ac}$  и 1 ГБк  $^{227}\text{Th}$ . В тех случаях, когда содержание  $^{227}\text{Th}$  значительно меньше из-за пониженного его извлечения, этот период времени является более продолжительным, в частности, это касается меньших значений указанного выше диапазона. Специалисту в данной области техники несложно выбрать подходящий период времени для обеспечения образования  $^{223}\text{Ra}$  на основе характеристик каждой конкретной системы.

В настоящем изобретении обеспечивают способ получения  $^{223}\text{Ra}$ , имеющего чистоту, подходящую для применения в эндорадионуклидной терапии. Ниже представлен ряд предпочтительных признаков системы, каждый из которых может быть использован в сочетании с любым другим признаком, где это возможно технически, если не указано иное.

Стадия (i) способа по изобретению относится к приготовлению исходной смеси, включающей  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ , в первом водном растворе, включающем первую неорганическую кислоту. Такая смесь по своей природе образуется при постепенном распаде образца  $^{227}\text{Ac}$ , но для использования в изобретении также предпочтительно наличие одного или более из следующих признаков, в отдельности или в любом

целесообразном сочетании:

а) радиоактивность  $^{227}\text{Ac}$  по меньшей мере 500 МБк (например, от 500 МБк до 50 ГБк), предпочтительно по меньшей мере 1 ГБк, более предпочтительно по меньшей мере 2,5 ГБк (например, от 1 до 10 ГБк);

б) радиоактивность  $^{223}\text{Ra}$  по меньшей мере 100 МБк (например, от 100 МБк до 50 ГБк), предпочтительно по меньшей мере 350 МБк, более предпочтительно по меньшей мере 1 ГБк;

в) объем не более 10 объемов колонки (например, от 0,1 до 10 объемов колонки), предпочтительно не более 5 объемов колонки, более предпочтительно от 0,1 до 1,5 объемов колонки;

г) первая неорганическая кислота может представлять собой кислоту, выбранную из  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$  и  $\text{HCl}$ , причем предпочтительной является  $\text{HCl}$ ;

д) концентрация первой неорганической кислоты может составлять по меньшей мере 3 М (например, от 3 до 12 М), предпочтительно по меньшей мере 4 М, более предпочтительно более 6 М, наиболее предпочтительно приблизительно 8 М.

Стадия (ii) способа по изобретению относится к подаче исходной смеси на разделительную среду (например, смолу с ДГА), которая обычно включает группировки ДГА и носитель, такой как органический или неорганический носитель (например, смола). Данная стадия и относящиеся к ней элементы могут иметь следующие предпочтительные признаки, в отдельности или в любом целесообразном сочетании и, при необходимости, в любом целесообразном сочетании с любыми признаками других описанных здесь стадий:

а) группировка ДГА может содержать связующие группы  $\text{R}_1\text{R}_2\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ , где  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$  являются одинаковыми или различными углеводородными группами, содержащими в совокупности от 14 до 60 атомов углерода, например, такими, как описано в US 7553461;

б) группировка ДГА может быть нанесена на неорганический или органический носитель, например частицы пористого диоксида кремния или полистирола;

в) группировка ДГА может содержать связующие группы  $\text{N,N,N',N'}$ -тетраалкил (например, *n*-октил или 2-этилгексил) дигликольамида;

г) группировки ДГА могут быть адсорбированы на частицах размером от 10 до 400 мкм, предпочтительно от 20 до 200 мкм, более предпочтительно от 50 до 100 мкм;

д) группировки ДГА могут представлять собой смолу и могут быть использованы в качестве набивки колонки;

е) объем используемой смолы (например, в качестве набивки колонки) может составлять 10 мл или менее (например, от 0,5 до 10 мл), предпочтительно 5 мл или менее, более предпочтительно от 1 до 2,5 мл (например, приблизительно 2 мл);

ж) смола с ДГА может представлять собой смолу Eichrom с ДГА или аналогичную смолу с размером частиц 50-100 мкм.

Стадия (iii) способа по изобретению относится к элюированию  $^{223}\text{Ra}$  из разделительной среды на основе ДГА с использованием второй неорганической кислоты во втором водном растворе с получением элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$ . Данная стадия и относящиеся к ней элементы могут иметь следующие предпочтительные признаки, в отдельности или в любом целесообразном сочетании и, при необходимости, в любом целесообразном сочетании с любыми признаками других описанных здесь стадий:

а) вторая неорганическая кислота может представлять собой кислоту, выбранную из  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$  и  $\text{HCl}$ , причем предпочтительной является  $\text{HCl}$ . Она может быть такой же, что и первая неорганическая кислота, или отличаться от нее, но предпочтительно является такой же;

б) вторую неорганическую кислоту можно использовать при концентрации по меньшей мере 3 М (например, от 3 до 12 М), предпочтительно по меньшей мере 4 М, более предпочтительно более 6 М, наиболее предпочтительно приблизительно 8 М. Концентрация может быть такой же, как концентрация первой неорганической кислоты или отличаться от нее, но предпочтительно является такой же;

в)  $^{223}\text{Ra}$  можно элюировать из разделительной среды на основе ДГА с использованием водного раствора второй неорганической кислоты в количестве от 0,1 до 10 объемов колонки. Предпочтительно количество составляет от 0,5 до 5 объемов колонки, более предпочтительно от 1 до 3 объемов колонки (например, приблизительно 1-2 объема колонки);

г) первый элюированный раствор предпочтительно содержит примесь в количестве не более 45 (например от 0,1 до 45) Бк  $^{227}\text{Ac}$  на 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$ , более предпочтительно не более 15 Бк  $^{227}\text{Ac}$  на 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$  и наиболее предпочтительно не более 3 Бк  $^{227}\text{Ac}$  на 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$ ;

д) на стадиях подачи исходной смеси на разделительную среду на основе ДГА и элюирования с получением первого элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$  обеспечивают отношение разделения, определяемое отношением  $^{223}\text{Ra}$  к  $^{227}\text{Ac}$ , по меньшей мере 10000:1 (например, от 10000:1 до 500000:1), предпочтительно по меньшей мере 50000:1, более предпочтительно по меньшей мере 100000:1;

е) выход  $^{223}\text{Ra}$ , элюированного из разделительной среды на основе ДГА, предпочтительно составляет не менее 60% относительно количества, подаваемого на разделительную среду на основе ДГА на стадии (ii). Предпочтительно выход составляет не менее 75%, более предпочтительно не менее 80%. Выход  $^{223}\text{Ra}$  приблизительно 90% или более является наиболее предпочтительным;

ж)  $^{223}\text{Ra}$  может быть элюирован из разделительной среды на основе ДГА не в форме комплекса, а например, в форме простой соли, находящейся в растворе (например, в качестве соли второй неорганической кислоты);

з) использования комплексообразующих агентов, таких как диэтиленetriаминпентауксусная кислота (ДТПУК), можно избежать, и в одном воплощении все растворы, используемые на стадии (ii) и/или стадии (iii), по существу, не содержат комплексообразующих агентов, таких как ДТПУК.

Стадия (iv) способа по изобретению относится к десорбции  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  из разделительной среды на основе ДГА путем пропускания потока третьей неорганической кислоты в третьем водном растворе через разделительную среду на основе ДГА (например, смолу) в обратном направлении. Данная стадия и относящиеся к ней элементы могут иметь следующие предпочтительные признаки, в отдельности или в любом целесообразном сочетании и, при необходимости, в любом целесообразном сочетании с любыми признаками других описанных здесь стадий:

а) третья неорганическая кислота может представлять собой кислоту, выбранную из  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$  и  $\text{HCl}$ , причем предпочтительной является  $\text{HCl}$ . Она может быть такой же, что и первая неорганическая кислота, или отличаться от нее, но предпочтительно является такой же;

б) третью неорганическую кислоту можно использовать при меньшей концентрации, чем концентрация первой и/или второй неорганических кислот. Предпочтительно при концентрации ниже по меньшей мере в 10 раз, более предпочтительно ниже по меньшей мере в 50 раз;

в) третью неорганическую кислоту можно использовать при концентрации от 0,01 до 3 М, предпочтительно от 0,05 до 0,2 М, более предпочтительно приблизительно 0,1 М;

г)  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  можно десорбировать из разделительной среды на основе ДГА с использованием водного раствора третьей неорганической кислоты в количестве от 1 до 30 объемов колонки. Предпочтительно количество составляет от 3 до 20 объемов колонки, более предпочтительно от 5 до 10 объемов колонки;

д) здесь указано, что поток третьей неорганической кислоты в водном растворе пропускают "в обратном направлении". Это выражение используют для указания направления потока, противоположного направлению потока, используемого на стадиях (ii) и (iii), когда подают исходную смесь и элюируют целевой  $^{223}\text{Ra}$ . Таким образом, направление подачи исходной смеси считают "прямым" направлением, и подразумевается, что поток всегда подают в этом направлении, за исключением случаев, когда предусмотрено обратное направление потока или обратный поток. Когда поток пропускают в обратном направлении, расход может составлять 0,02-1 об. кол./мин (объем колонки в мин);

е) десорбция указанных  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  из разделительной среды на основе ДГА позволяет регенерировать более 99% (например, от 99 до 99,9%)  $^{227}\text{Ac}$ , подаваемого на смолу на стадии (ii). Предпочтительно это количество составляет более 99,5%. Приблизительно 99,9% является наиболее предпочтительным;

ж) элюирование указанных  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  из указанной разделительной среды на основе ДГА позволяет регенерировать более 70% (например, от 70 до 99,5%)  $^{227}\text{Th}$ , подаваемого на смолу на стадии (ii). Предпочтительно это количество составляет более 85% и более предпочтительно по меньшей мере 90%. Количество, составляющее приблизительно 95-99% или более, является наиболее предпочтительным;

з)  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  могут быть элюированы из разделительной среды на основе ДГА не в форме комплекса, а например, в форме простой соли, находящейся в растворе (например, в качестве соли третьей неорганической кислоты);

и) использования комплексообразующих агентов, таких как ДТПУК, можно избежать, и в одном воплощении все растворы, используемые на стадии (iv), по существу, не содержат комплексообразующих агентов, таких как ДТПУК.

Дополнительным фактором, который имеет важное значение для промышленного производства, является скорость. При всех операциях с изотопами распад материала не прекращается. В частности, это является проблемой для фармацевтического продукта крупномасштабного производства, поскольку его необходимо получить, анализировать, испытать и аттестовать, распределить и употребить в качестве лекарственного средства перед тем, как его доза значительно изменится. В случае продукта  $^{223}\text{Ra}$  с периодом полураспада 11 суток это оказывает значительное давление на каждую стадию способа. Таким образом, предпочтительно обеспечивать как можно меньшее количество стадий процесса и, кроме того, как можно более быстрое их выполнение без снижения радиохимической чистоты. Более быстрое выполнение операций также обеспечивает возможность обработки более высоких доз и более высоких концентраций, поскольку радиолит разделительной среды может быть ограничивающим фактором. Доза облучения разделительной среды представляет собой произведение активности и времени контакта, и, таким образом, при снижении времени контакта можно обрабатывать материал более высокой активности без риска потери эффективности разделения.

Благодаря высокой оптимизации условий, обеспеченной в настоящем изобретении, возможно проводить обработку относительно больших партий (например, от 1 до 50 ГБк) исходной смеси на небольшом объеме разделительной смолы, выполняя элюирование с использованием минимального объема растворителя при высокой степени очистки. В результате период времени между началом стадии (ii) по-

дачи и элюированием очищенного  $^{223}\text{Ra}$  на стадии (iii) можно сократить до не более 4 ч (например, от 0,5 до 4 ч). Этот период времени предпочтительно составляет не более 2,5 ч, предпочтительно не более 1 ч. Стадию извлечения можно осуществлять в течение любого требуемого периода времени, но ее также предпочтительно осуществлять менее чем за 1 ч.

Далее изобретение дополнительно проиллюстрировано со ссылками на приведенные ниже неограничивающие примеры и прилагаемые чертежи, где

на фиг. 1 представлен естественный прирост дочерних изотопов в образце  $^{227}\text{Ac}$ ;

на фиг. 2 представлено схематическое изображение экспериментальной установки для осуществления способа с пропуском обратного потока через смолу с ДГА согласно эксперименту 1;

на фиг. 3 показано извлечение изотопов в способе с использованием смолы с ДГА согласно эксперименту 1;

на фиг. 4 представлено схематическое изображение экспериментальной установки для осуществления способа с использованием смолы с ДГА согласно эксперименту 2;

на фиг. 5 показано элюирование  $^{223}\text{Ra}$  в различных фракциях в способе с использованием смолы с ДГА согласно эксперименту 2;

на фиг. 6 представлено схематическое изображение экспериментальной установки для осуществления способа с использованием смолы с ДГА согласно эксперименту 3;

на фиг. 7 показано распределение  $^{227}\text{Ac}$  во фракциях, собранных в соответствии со способом с использованием смолы с ДГА согласно эксперименту 3;

на фиг. 8 показано распределение изотопов во фракциях, собранных в соответствии со способом с использованием смолы с ДГА согласно эксперименту 3, при использовании альтернативного раствора.

#### Примеры

##### Разветвленный ДГА

Смола с ДГА обладает свойствами, преимущественными для применения в способе отделения  $^{223}\text{Ra}$ , поскольку она имеет способность к разделению Ra и Ac и дает возможность извлечения Ac. Также очень предпочтительно извлекать  $^{227}\text{Th}$ , поскольку в этом случае существенно снижается время образования  $^{223}\text{Ra}$ . Показано, что для обеспечения 72% прироста  $^{223}\text{Ra}$  в  $^{227}\text{Ac}$  необходимо приблизительно 8 недель, если  $^{227}\text{Th}$  не присутствует. Однако, если  $^{227}\text{Th}$  извлекают, приблизительно на 60% меньше  $^{227}\text{Ac}$  и, таким образом, соответственно меньше времени требуется для получения такого же количества  $^{223}\text{Ra}$ .

Ранее выполненные эксперименты показали, что  $^{227}\text{Th}$  трудно поддается извлечению из смолы в достаточном небольшом объеме, при использовании нормальных условий потока.

##### Смола с ДГА, эксперимент 1

В данном эксперименте десорбирующий раствор пропускают в обратном потоке. Характеристики эксперимента приведены в табл. 1.

Таблица 1. Описание эксперимента для смолы с разветвленным ДГА - фабричная предварительная набивка в картридж Supelco объемом 2 мл

Обозначение образца	Растворы	Объем	Описание
Eq1	8 M HCl	12 мл	Равновесное состояние
S	$^{227}\text{Ac}$ в 8 M HCl	1 мл	Образец
W	8 M HCl	2 мл	Промывка
E1	0,1 M HCl	3 мл	Десорбция
E2	0,1 M HCl	3 мл	Десорбция
E3	0,1 M HCl	3 мл	Десорбция
E4	0,1 M HCl	3 мл	Десорбция
E5	0,1 M HCl	3 мл	Десорбция
E6	0,1 M HCl	3 мл	Десорбция
E7	0,1 M HCl	3 мл	Десорбция
C	не предусмотрено	Смола	Картридж

Нормированная активность  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$  в различных жидких факторах и в картридже представлены. Результаты показывают превосходное отделение  $^{223}\text{Ra}$  от его предшественников в подаваемой фракции (S и W). Расчеты на основе измерений  $^{227}\text{Th}$  показывают, что активность  $^{227}\text{Ac}$  в SW фракциях составляет  $-1,4 \pm 1,87$  Бк, т.е. от 0 до 0,47 Бк, исходя из погрешности счета 3 с/сут. Это можно сравнить с активностью  $^{227}\text{Ac}$  перед разделением, составляющей  $2,4 \times 10^5 \pm 9 \times 10^3$  Бк. Таким образом, при использовании очень низкого значения 0,47 Бк эффективность отделения  $^{227}\text{Ac}$  приблизительно составляет 500000. Таким образом, отношение  $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$  в SW фракции составляет от 0 до 2,3 Бк<sub>Ac</sub>/МБк<sub>Ra</sub>, исходя из погрешности счета 3 с/сут. Эту величину можно сравнить с существующим пределом 45 Бк<sub>Ac</sub>/МБк<sub>Ra</sub> для лекарственного препарата Alpharadin, т.е. смола с ДГА позволяет отделить  $^{223}\text{Ra}$  от  $^{227}\text{Ac}$  с получением содержания  $^{227}\text{Ac}$  значительно ниже установленного ранее предела.

Более того, представленные результаты показывают извлечение всего поддающегося определению  $^{227}\text{Ac}$  и большей части  $^{227}\text{Th}$  с первыми 6 мл десорбирующего раствора (E1-E2), когда поток пропускают в обратном направлении. В E3-E7 фракциях и картридже не обнаружено значительной активности  $^{227}\text{Ac}$  и можно обнаружить приблизительно 3%  $^{227}\text{Th}$ . Потери в выходе  $^{223}\text{Ra}$  через картридж также незначительны.

На первый взгляд может показаться необычным, что фракции с наибольшей активностью также

имеют относительно высокую погрешность. Причина состоит в том, что активности  $^{227}\text{Ac}$  косвенно оценивают из активности  $^{227}\text{Th}$ , как описано ранее. Расчеты дополнительно осложнены тем, что образующееся количество  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$  из косвенного определяемого  $^{227}\text{Ac}$  необходимо вычитать из данных детектора гамма-излучения из сверхчистого германия, чтобы активность нуклида можно было пересчитать на время разделения. Вследствие этого некоторые значения  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$  также приобретают относительно высокую погрешность.

Смола с ДГА, эксперимент 2

Элюирование  $^{223}\text{Ra}$  через смолу с разветвленным ДГА изучали в отдельном эксперименте для подтверждения низких потерь в выходе  $^{223}\text{Ra}$  из предшествующего эксперимента. При использовании раствора  $^{223}\text{Ra}$  без предшественников погрешность данных для  $^{223}\text{Ra}$  не зависит от его прироста из  $^{227}\text{Ac}$ . Характеристики эксперимента приведены в табл. 2. Экспериментальная установка схематически показана на фиг. 4

Таблица 2. Описание эксперимента для смолы с разветвленным ДГА - набивка в 4 картриджа Supelco объемом 0,5 мл

Обозначение образца	Растворы	Объем	Описание
Eq1	8 М HCl	20 мл	Равновесное состояние
S	$^{223}\text{Ra}$ в 8 М HCl	1 мл	Образец
E1	8 М HCl	1 мл	Промывка
E2	8 М HCl	1 мл	Промывка
E3	8 М HCl	1 мл	Промывка
E4	8 М HCl	1 мл	Промывка
E5	8 М HCl	1 мл	Промывка
E6	8 М HCl	1 мл	Промывка
C1	не предусмотрено	Смола	Картридж
C2	не предусмотрено	Смола	Картридж
C3	не предусмотрено	Смола	Картридж
C4	не предусмотрено	Смола	Картридж

Представленные результаты подтверждают предшествующие результаты и показывают, что приблизительно 99,5%  $^{223}\text{Ra}$  проходит через картридж объемом 2 мл, при использовании 1 объема картриджа на промывку (S, E1-E2). Преимуществом является то, что небольшой объем 1 мл подачи + 2 мл промывки требуется для отделения  $^{223}\text{Ra}$  от его предшественников и что время контакта минимизируют, поскольку операции подачи и промывки занимают приблизительно 3 мин при расходе 1 мл/мин.

Смола с ДГА, эксперимент 3

Целью данного эксперимента было исследование эксплуатационных характеристик смолы с разветвленным ДГА при подаче  $^{227}\text{Ac}$  в растворах двух различных молярных концентраций (8 М HCl и 4 М HCl) и использовании объема промывки 7 мл (по сравнению с 2 мл, необходимыми для отделения  $^{223}\text{Ra}$ , как было обнаружено в эксперименте 2 со смолой с ДГА). Эксперименты осуществляли с четырьмя установленными друг на друга картриджами объемом 0,5 мл. Описание эксперимента представлено в табл. 3. Экспериментальная установка схематически показана на фиг. 6.

Таблица 3. Описание эксперимента для смолы с разветвленным ДГА - набивка в 4 картриджа Supelco объемом 0,5 мл

Обозначение образца	Растворы (эсп. 8 М HCl)	Растворы (эсп. 4 М HCl)	Объем	Описание
Eq1	8 М HCl	4 М HCl	20 мл	Равновесное состояние
S	$^{227}\text{Ac}$ в 8 М HCl	$^{227}\text{Ac}$ в 4 М HCl	1 мл	Образец
W	8 М HCl	4 М HCl	7 мл	Промывка
C1	не предусмотрено	не предусмотрено	Смола	Картридж
C2	не предусмотрено	не предусмотрено	Смола	Картридж
C3	не предусмотрено	не предусмотрено	Смола	Картридж
C4	не предусмотрено	не предусмотрено	Смола	Картридж

Результаты показывают, что большая часть  $^{227}\text{Ac}$  распределяется в первом и втором картриджах после добавления 7 мл промывочного раствора 8 М HCl (см.).

В SW фракции не было обнаружено заметного количества  $^{227}\text{Ac}$ , т.е. не было зарегистрировано выщелачивания  $^{227}\text{Ac}$  после промывки в 3,5 раза большим количеством 8 М HCl, чем необходимо для отделения  $^{223}\text{Ra}$ . Th-227 полностью остается в первой четверти картриджа, тогда как  $^{223}\text{Ra}$  полностью извлекают в SW фракцию.

Когда используют 4 М HCl вместо 8 М HCl для подачи и промывки,  $^{227}\text{Ac}$  проходит через картридж и его извлекают в SW фракцию вместе с  $^{223}\text{Ra}$ , тогда как  $^{227}\text{Th}$  остается в первой четверти картриджа (см.).

Результаты показывают важность подачи Ac-содержащей исходной смеси в растворе высокой молярности (т.е. 8 М HCl) для отделения Ac от Ra.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения ионов  $^{223}\text{Ra}$  фармацевтически приемлемой чистоты, включающий:

i) приготовление исходной смеси, включающей ионы  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ , в первом водном растворе, включающем первую неорганическую кислоту;

ii) подачу указанной исходной смеси на разделительную среду на основе дигликолямида (ДГА) (например, смолу);

iii) элюирование указанных ионов  $^{223}\text{Ra}$  из указанной разделительной среды на основе ДГА с использованием второй неорганической кислоты во втором водном растворе с получением элюированного раствора ионов  $^{223}\text{Ra}$  и

iv) десорбцию из разделительной среды на основе ДГА указанных ионов  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  путем пропускания третьей неорганической кислоты в третьем водном растворе через разделительную среду на основе ДГА в обратном направлении и, при необходимости,

v) хранение указанной смеси ионов  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  в течение периода времени, достаточного для образования ионов  $^{223}\text{Ra}$  путем радиоактивного распада, чтобы таким образом снова получить исходную смесь, включающую ионы  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ .

2. Способ по п.1, где по меньшей мере 99,5% ионов  $^{227}\text{Ac}$ , подаваемых на смолу на стадии (ii), регенерируют на стадии (iv).

3. Способ по п.1 или 2, где по меньшей мере 95% ионов  $^{227}\text{Th}$ , подаваемых на смолу на стадии (ii), регенерируют на стадии (iv).

4. Способ по любому из пп.1-3, где активность ионов  $^{227}\text{Ac}$  в исходной смеси составляет по меньшей мере 1 ГБк.

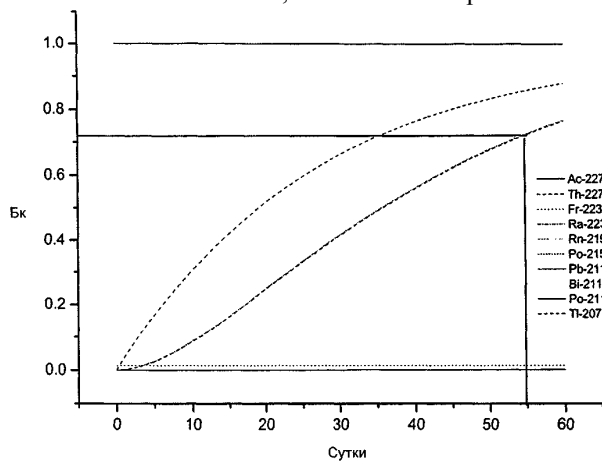
5. Способ по любому из пп.1-4, где исходную смесь хранят в виде соли и приводят в контакт с разделительной средой только тогда, когда требуется отделение ионов  $^{223}\text{Ra}$ , где указанный контакт осуществляют в течение не более 1 суток каждые 1-8 недель.

6. Способ по любому из пп.1-5, где разделительная среда на основе ДГА представляет собой смолу на основе ДГА, включающую N,N,N',N'-тетраakis-2-этилгексилдигликолямидные связующие группы.

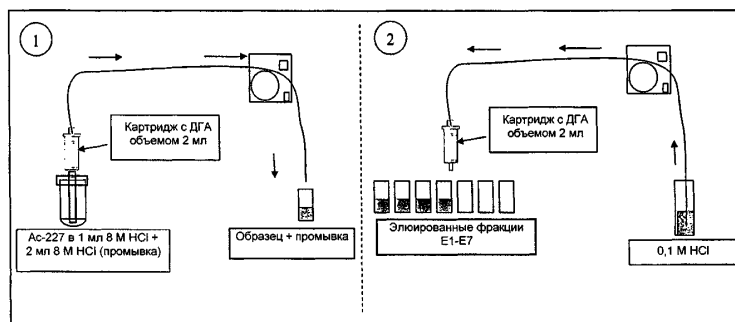
7. Способ по любому из пп.1-6, где указанную первую, вторую и третью неорганическую кислоту независимо выбирают из  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$  и  $\text{HCl}$ , причем предпочтительной является  $\text{HCl}$ .

8. Способ по любому из пп.1-7, где первый элюированный раствор содержит примеси в количестве не более 45 Бк ионов  $^{227}\text{Ac}$  на 1 МБк ионов  $^{223}\text{Ra}$ .

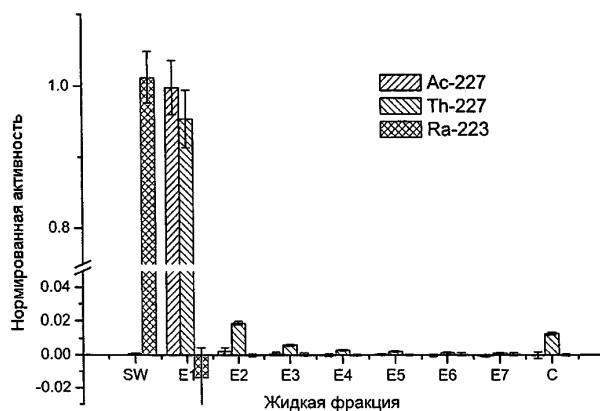
9. Способ по любому из пп.1-8, где стадии подачи исходной смеси на разделительную среду на основе ДГА и получения первого элюированного раствора ионов  $^{223}\text{Ra}$  обеспечивают отношение разделения, определяемое отношением ионов  $^{223}\text{Ra}$  к  $^{227}\text{Ac}$ , по меньшей мере 10000:1.



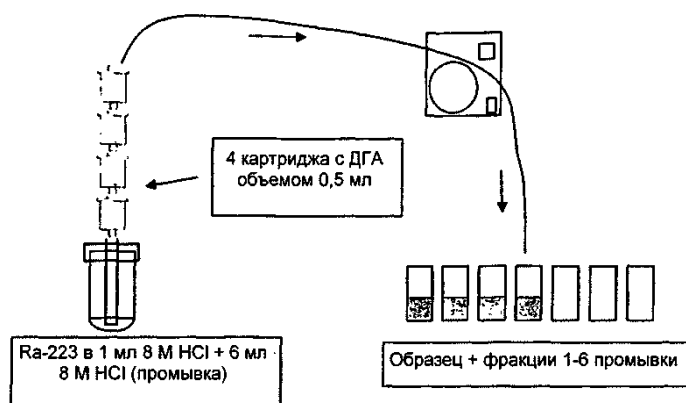
Фиг. 1. Прирост  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$  в  $^{227}\text{Ac}$ . Вертикальная линия показывает время, необходимое для 72% прироста  $^{223}\text{Ra}$



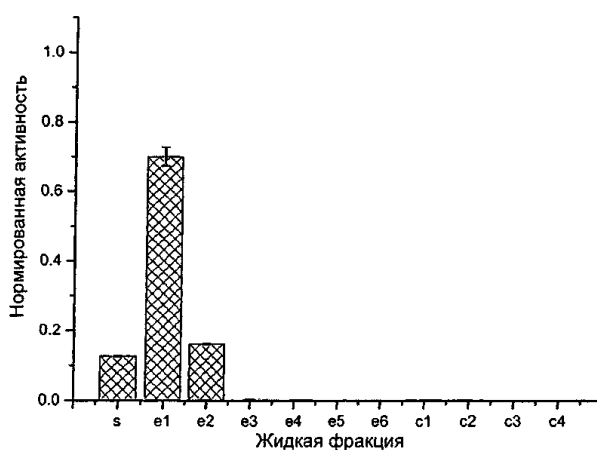
Фиг. 2. Установка для осуществления способа с использованием смолы с ДГА согласно эксперименту 1



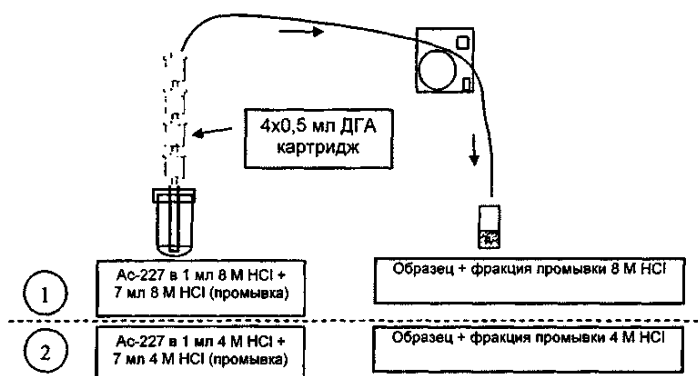
Фиг. 3. Нормированная активность  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$  в различных фракциях в смоле с разветвленным ДГА после элюирования. Вертикальные отрезки показывают погрешность счета 3 с/сут. Обозначения: SW: образец + фракция промывки (8 М HCl), E1-E7: элюированные фракции 1-7 (0,1 М HCl), C: картридж после элюирования



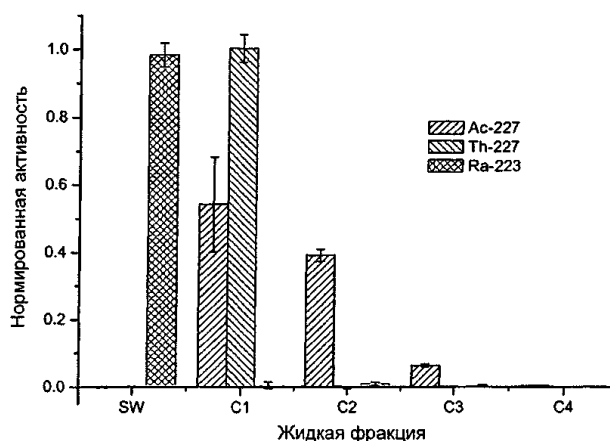
Фиг. 4. Экспериментальная установка для осуществления способа с использованием смолы с ДГА согласно эксперименту 2



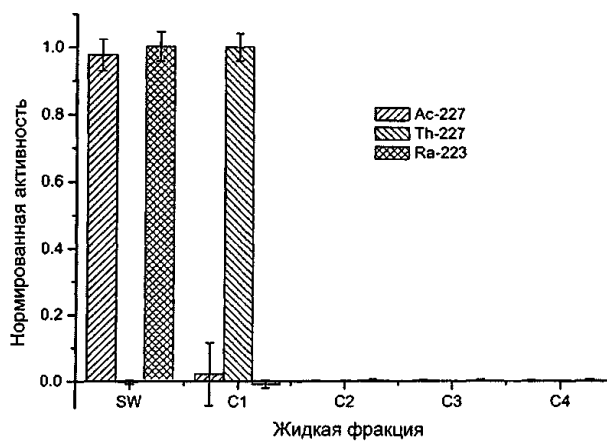
Фиг. 5. Нормированная активность  $^{223}\text{Ra}$  в различных фракциях (7×1 мл) и в смоле с разветвленным ДГА после элюирования. Вертикальные отрезки показывают погрешность счета 3 с/сут



Фиг. 6. Экспериментальная установка для осуществления способа с использованием смолы с ДГА согласно эксперименту 3



Фиг. 7. Нормированная активность  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$  в различных фракциях в смоле с разветвленным ДГА после элюирования. Вертикальные отрезки показывают погрешность счета 3 с/сут. Обозначения: SW: образец + фракция промывки (8 М НСl), C1-C4: картриджи после элюирования



Фиг. 8. Нормированная активность  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$  в различных фракциях в смоле с разветвленным ДГА после элюирования. Вертикальные отрезки показывают погрешность счета 3 с/сут. Обозначения: SW: образец + фракция промывки (4 М НСl), C1-C4: картриджи после элюирования

