

(11) Número de Publicação: **PT 2546839 E**

(51) Classificação Internacional:

**G21G 1/00** (2015.01) **B01D 15/16** (2015.01)  
**B01D 15/18** (2015.01) **B01D 15/36** (2015.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2012.04.04**

(30) Prioridade(s): **2011.07.15 DE**  
**102011051868**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.01.16**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.11.04**  
**047/2016**

(73) Titular(es):

**ITM ISOTOPEN TECHNOLOGIES MÜNCHEN AG**  
**LICHTENBERGSTRASSE 1 85748 GARCHINGDE**

(72) Inventor(es):

<b>SEBASTIAN MARX, DR.</b>	<b>DE</b>
<b>MARK HARFENSTELLER</b>	<b>DE</b>
<b>KONSTANTIN ZHERNOSEKOV</b>	<b>DE</b>
<b>TUOMO NIKULA</b>	<b>DE</b>

(74) Mandatário:

<b>ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO</b>	<b>PT</b>
<b>RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA</b>	

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE COMPOSTOS DE 177LU DE ELEVADA PUREZA, BEM COMO COMPOSTOS DE 177LU SEM PORTADOR**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM PROCESSO CROMATOGRÁFICO DE COLUNA, PARA A PRODUÇÃO DE COMPOSTOS DE 177LU DE PUREZA ELEVADA, SEM PORTADOR, PARA FINS MÉDICOS. NO PROCESSO DE ACORDO COM A INVENÇÃO TÊM UTILIZAÇÃO UM PERMUTADOR DE CATIÕES E UM AGENTE COMPLEXANTE ADEQUADO. COM O PROCESSO DE ACORDO COM A INVENÇÃO É POSSÍVEL, PELA PRIMEIRA VEZ, COLOCAR À DISPOSIÇÃO COMPOSTOS DE 176YB SUJEITOS A RADIAÇÃO DE NEUTRÓES TÉRMICOS, SENDO QUE OS RADIONUCLÍDEOS DE 177LU E 176YB SE APRESENTAM PARA A PURIFICAÇÃO DE COMPOSTOS DE 177LU E 176YB DE PUREZA ELEVADA, SEM PORTADOR, EM QUANTIDADES DE MILIGRAMAS, NUMA RELAÇÃO MÁSSICA QUE VAI DE CERCA DE 1:102 A 1:1010, PARA FINS FARMACÊUTICOS E MÉDICOS.

## **RESUMO**

### **"PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE COMPOSTOS DE $^{177}\text{Lu}$ DE ELEVADA PUREZA, BEM COMO COMPOSTOS DE $^{177}\text{Lu}$ SEM PORTADOR"**

A presente invenção refere-se a um processo cromatográfico de coluna, para a produção de compostos de  $^{177}\text{Lu}$  de pureza elevada, sem portador, para fins médicos. No processo de acordo com a invenção têm utilização um permutador de catiões e um agente complexante adequado. Com o processo de acordo com a invenção é possível, pela primeira vez, colocar à disposição compostos de  $^{176}\text{Yb}$  sujeitos a radiação de neutrões térmicos, sendo que os radionuclídeos de  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{176}\text{Yb}$  se apresentam para a purificação de compostos de  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{176}\text{Yb}$  de pureza elevada, sem portador, em quantidades de miligramas, numa relação mássica que vai de cerca de 1:10<sup>2</sup> a 1:10<sup>10</sup>, para fins farmacêuticos e médicos.

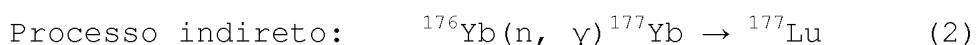
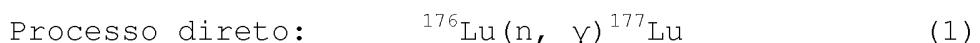
## **DESCRIÇÃO**

### **"PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE COMPOSTOS DE $^{177}\text{Lu}$ DE ELEVADA PUREZA, BEM COMO COMPOSTOS DE $^{177}\text{Lu}$ SEM PORTADOR"**

A presente invenção refere-se a um processo para a produção de compostos de  $^{177}\text{Lu}$  de elevada pureza, no essencial sem portador, para fins médicos e/ou de diagnóstico, de acordo com a reivindicação 1 e a reivindicação 10, bem como a uma utilização de uma coluna de cromatografia por permuta de catiões, para a produção de compostos de  $^{177}\text{Lu}$  de elevada pureza, sem portador, de acordo com a reivindicação 12.

Através de princípios clínicos de resultados promissores na terapia por radionuclídeos, bem como no diagnóstico cresce a nível mundial o interesse pelo nuclídeo reator  $^{177}\text{Lu}$ . Como emissor  $\beta$  de baixa energia, com um período de semidesintegração relativamente curto de  $T_{1/2} = 6,71$  dias, o  $^{177}\text{Lu}$  forma um veículo excelente para a deposição orientada de grandes quantidades de energia em pequenos volumes. Estas propriedades físicas são utilizadas sob a forma de radioimunoterapia e terapia por radionuclídeos de receptores peptídicos, com resultados muito promissores, predominantemente na oncologia, em particular para o tratamento e diagnóstico de tumores.

O  $^{177}\text{Lu}$  pode ser produzido, de modo conhecido, através das seguintes reações nucleares:



A reação nuclear (1) representa uma reação de captura de neutrões em  $^{176}\text{Lu}$ , a qual, em última consequência, conduz a  $^{177}\text{Lu}$  com portador ( $^{177}\text{Lu carrier added}$  [ $^{177}\text{Lu c.a.}$ ]) e, deste modo, a uma qualidade limitada do produto, sob a forma de atividade específica nitidamente mais reduzida. Deste modo, com a marcação de biomoléculas com  $^{177}\text{Lu}$ , a atividade ligada por quantidade a biomoléculas é nitidamente mais reduzida. Isto conduz, num número limitado de receptores, na superfície de tumores, a piores resultados na terapia ou efeitos secundários. Através da radiação de  $^{176}\text{Lu}$  é produzido adicionalmente o radionuclídeo  $^{177m}\text{Lu}$  ( $T_{1/2} := 160,1$  d), metastável por um longo período e indesejado do ponto de vista médico e da técnica de proteção contra radiações. A parte do  $^{177m}\text{Lu}$ , consoante os parâmetros de radiação pode perfazer até 0,1% da atividade do  $^{177}\text{Lu}$ . Tendo em vista a aplicação em pessoas e perante as elevadas atividades totais a produzir, esta impureza deve ser encarada de modo crítico. No âmbito dos tratamentos existe um risco persistente elevado de libertação do  $^{177m}\text{Lu}$  para o ambiente, condicionado pelo longo período de semidesintegração do nuclídeo e a precipitação renal em doentes tratados com os isótopos de Lu. Assim, o consumidor encontra-se na clínica perante o problema da manipulação segura e da eliminação das quantidades residuais de um nuclídeo de longa duração, o qual dificilmente pode ser resolvido através da habitual armazenagem dos resíduos radioativos em clínicas.

Como referido na introdução, o  $^{177}\text{Lu}$  com portador obtido atualmente no mercado apresenta diversas desvantagens, em relação ao  $^{177}\text{Lu}$  sem portador. Devido à melhor disponibilidade do  $^{177}\text{Lu}$  c.a. até agora, este, apesar das suas desvantagens é, não obstante, preferido por muitas clínicas.

O  $^{177}\text{Lu}$  obtido atualmente no mercado é distribuído, no essencial, por três fornecedores. A totalidade dos fornecedores produz  $^{177}\text{Lu}$  através da mesma via, a saber, através da reação nuclear (1) acima referida, diretamente a partir do  $^{176}\text{Lu}$ .

Isto conduz aos problemas referidos.

A opção mais atrativa, médica e comercialmente mais conveniente, mas tecnicamente mais exigente é assim a produção de  $^{177}\text{Lu}$  sem portador, através da reação nuclear (2) indireta. Uma reação nuclear deste género pode ser aproveitada, por exemplo, em fontes de neutrões de alto fluxo, para produzir  $^{177}\text{Lu}$  sem portador. Através da radiação de  $^{176}\text{Yb}$  é produzido o radioisótopo  $^{177}\text{Yb}$  de curta duração ( $T_{\frac{1}{2}} = 1,9$  h), o qual desintegra o  $^{177}\text{Lu}$ .

Neste caso, o nuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  pretendido é um nuclídeo de um outro elemento que não o elemento do nuclídeo alvo  $^{176}\text{Yb}$  e pode, por conseguinte, ser isolado quimicamente sob a forma sem portador ( $^{177}\text{Lu}$  no carrier added [ $^{177}\text{Lu}$  n.c.a.]), contanto que seja possível uma separação quantitativa de nuclídeos Yb. Uma vez que através da desintegração do nuclídeo  $^{177}\text{Yb}$  não surge qualquer  $^{177m}\text{Lu}$ , o  $^{177}\text{Lu}$  pode ser produzido com uma pureza radioisomérica e radionuclidica muito elevada.

A desvantagem na escolha desta estratégia é, no entanto, o necessário processo radioquímico para a separação do sistema  $\text{Yb}(\text{macro}) / ^{177}\text{Lu}$  (micro). Uma vez que o nuclídeo final e o nuclídeo alvo são dois elementos próximos na série de lantanídeos, a separação continua a ser um grande desafio, em função da sua semelhança química.

Um princípio de solução para a problemática da separação acima referida encontra-se na patente US 6.716.353 B1, a qual descreve a separação do  $^{177}\text{Lu}$  n.c.a. de itérbio com recurso à via indireta, de acordo com a equação (2) acima referida, para produzir assim um  $^{177}\text{Lu}$  com elevada atividade específica. Neste caso é produzido em primeiro lugar itérbio, através da utilização de ácido mineral moderadamente concentrado de uma resina de LN, a qual compreende di-(2-etilexil) ácido ortofosfórico (HDEHP) como extratante (resina Ln da firma *Eichrom*). De acordo com o processo do documento US 6.716.353 B1 é eluído com ácido clorídrico moderadamente concentrado, em primeiro lugar, o itérbio obtido de uma coluna cromatográfica contendo resina de LN e, em seguida, o  $^{177}\text{Lu}$  é obtido através da utilização de ácido clorídrico altamente concentrado.

Devido ao facto de terem de ser separadas quantidades microscópicas de  $^{177}\text{Lu}$  de quantidades macroscópicas de itérbio, a desvantagem deste processo do estado da técnica pode ver-se, de acordo com o documento US 6.716.353 B1, no facto de ser eluído primeiro o componente macroscópico presente em excesso extremo. Uma vez que uma distribuição do itérbio por arrastamento no final do pico é uma consequência do sistema cromatográfico de extração, o processo tem de ser repetido várias vezes, para obter  $^{177}\text{Lu}$  n.c.a. com a qualidade correspondente, sendo que forçosamente um teor residual não negligenciável de  $^{176}\text{Yb}$ , condicionado pelo sistema permanece no eluído de Lu. Além disso, de acordo com o estado da técnica do documento US 6.716.353 B1 são obtidas apenas quantidades ativas na gama dos MBq. Uma vez que no caso do processo divulgado de acordo com o documento US 6.716.353 B1 se trata de um processo cromatográfico de extração, isto significa, além disso, que um extratante é adsorvido na superfície do material da coluna, que naturalmente

é eluído, em parte, com o  $^{177}\text{Lu}$  pretendido e o produto é assim adicionalmente contaminado quimicamente. Além disso, para a eluição do  $^{177}\text{Lu}$  é necessária uma grande quantidade de ácido clorídrico concentrado, no qual o produto se apresenta finalmente. Para além disso, o processo descrito no documento US 6.716.353 B1 é muito demorado e necessita de um tempo de realização superior a 16 horas, numa única coluna. Com as etapas de repetição necessárias, a produção dura assim vários dias.

Os requisitos médicos muito elevados quanto à qualidade do nuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  dificultam assim o processo de produção e, desse modo, a sua exequibilidade.

Uma aplicação bem-sucedida do radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  é determinada, no entanto, através da atividade específica do nuclídeo [Bq/mg] de acordo com a técnica de produção e a sua pureza. Uma elevada atividade específica do radionuclídeo é necessária, para obter uma atividade específica a mais elevada possível e, com isso, quantidades utilizadas de modo ideal de um radiofármaco correspondente. Se não for obtida qualquer atividade específica e pureza elevada, então isso pode conduzir, entre outras coisas, a uma influência negativa na produção do radiofármaco ou na qualidade do próprio radiofármaco.

Para além disso, o documento JP 2010223827 divulga um processo de separação ou de limpeza para  $^{177}\text{Lu}$  a partir de  $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$  com utilização de uma HPLC, sendo uma solução ácida salina do  $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$  sujeita a radiação purificada previamente, através de uma permuta de catiões e de quelato e, além disso, após a etapa de permuta de catiões, segue-se uma etapa de permuta de aníões para a eliminação de Fe.

Para além disso Hashimoto et al.: "Production of no-carrier-added  $^{177}\text{Lu}$  via the  $^{176}\text{Yb} (n, \gamma) ^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$  process", J Radioanal Nucl Ch, vol. 255, Nº. 3, 1 de março de 2003, 575-579, descrevem um processo para a produção de compostos de  $^{177}\text{Lu}$  de elevada pureza, no essencial sem portador, para fins médicos, a partir de compostos de  $^{176}\text{Yb}$  sujeitos a radiação de neutrões térmicos, sendo os produtos finais da radiação de neutrões, que contêm, no essencial, uma mistura de  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{176}\text{Yb}$  numa relação mássica de cerca de 1:10<sup>2</sup> a 1:10<sup>10</sup>, utilizados como matérias-primas, sendo o  $\text{Yb}_2\text{O}_3$  insolúvel na água transformado numa forma solúvel, por meio de HCl.

Partindo do estado da técnica mais próximo de Hashimoto et al., o objetivo técnico da presente invenção é, por conseguinte, colocar à disposição um processo, para colocar à disposição  $^{177}\text{Lu}$  (*non carrier added [n.c.a.]*  $^{177}\text{Lu}$ ) de pureza elevada, sem portador, à escala industrial, para fins médicos.

A solução deste objetivo processa-se, no que respeita à técnica do processo, através das características das reivindicações 1 e 10 e, no que respeita a uma utilização, através das características da reivindicação 12.

Em particular, a presente invenção refere-se a um processo para a produção de compostos de  $^{177}\text{Lu}$  de pureza elevada, no essencial sem portador, para fins terapêuticos e/ou de diagnóstico, a partir de compostos de  $^{176}\text{Yb}$  sujeitos a radiação de neutrões térmicos, sendo que os produtos finais da radiação de neutrões, que contêm, no essencial, uma mistura dos nuclídeos  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{176}\text{Yb}$  numa relação mássica que vai de cerca de 1:10<sup>2</sup> a 1:10<sup>10</sup>, são utilizados como matérias-primas, sendo as matérias-

primas insolúveis na água transformadas numa forma solúvel, eventualmente por meio de ácidos minerais e/ou aumento de temperatura, e sendo que o processo compreende as seguintes etapas:

- a) Carregar uma primeira coluna, que é enchida com um material permutador de catiões, com as matérias-primas dissolvidas em ácido mineral, que contêm  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{176}\text{Yb}$  numa relação mássica que vai de cerca de  $1:10^2$  a  $1:10^{10}$ ; substituir os protões do material permutador de catiões com iões de amónio, com utilização de uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; e lavar o material permutador de catiões da primeira coluna com água;
- b) Ligar a saída da primeira coluna à entrada de uma segunda coluna, que é igualmente enchida com um material permutador de catiões;
- c) Aplicar um gradiente composto por água e um agente complexante, selecionado do grupo constituído por:  $\alpha$ -hidroxisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iões de amónio, começando em 100% de  $\text{H}_2\text{O}$  a 0,2 M de agente complexante à entrada da primeira coluna, para eluir compostos de  $^{177}\text{Lu}$  da primeira e da segunda coluna;
- d) Detetar a dose de radioatividade à saída da segunda coluna, para reconhecer uma eluição de compostos de  $^{177}\text{Lu}$ ; e recolher um primeiro eluído de  $^{177}\text{Lu}$  proveniente da saída da segunda coluna, num recipiente; e protonar o agente complexante, para tornar este inativo para a complexação com iões de  $^{177}\text{Lu}$ ;
- e) Carregar uma coluna de separação final, que é enchida com um material permutador de catiões, através de encaminhamento em contínuo do eluído ácido de  $^{177}\text{Lu}$  da

etapa d), para a entrada da coluna de separação final; lavar o agente complexante com ácido mineral diluído, numa concentração inferior a cerca de 0,1 M; eliminar vestígios de iões metálicos estranhos da solução de  $^{177}\text{Lu}$ , através de lavagem do material permutador de catiões da coluna de separação final com ácido mineral em concentrações diferentes, na gama de cerca de 0,1 a 2,5 M;

f) Eluir os iões de  $^{177}\text{Lu}$  da coluna de separação final, por meio de um ácido mineral de alta concentração, que vai de cerca de 3 a 12 M; recolher o eluído de  $^{177}\text{Lu}$  de pureza elevada num dispositivo de evaporação e eliminar o ácido mineral, através de evaporação.

A forma de realização descrita pode ser repetida tantas vezes quantas se quiser, através de repetição do processo de separação com o agente complexante,  $\alpha$ -hidroxisobutirato e os sistemas de colunas descritas, como é descrito a título de exemplo na forma de realização seguinte:

Uma forma de realização alternativa do processo de acordo com a invenção é um processo para a produção de compostos de  $^{177}\text{Lu}$  de pureza elevada, no essencial sem portador, para fins médicos, a partir de compostos de  $^{176}\text{Yb}$  sujeitos a radiação de neutrões térmicos, sendo que os produtos finais da radiação de neutrões, que contêm, no essencial, uma mistura dos nuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{176}\text{Yb}$  numa relação mássica que vai de cerca de 1:10<sup>2</sup> a 1:10<sup>10</sup>, são utilizados como matérias-primas, sendo as matérias-primas insolúveis na água transformadas numa forma solúvel, por meio de ácidos minerais e/ou aumento de temperatura, e sendo que o processo compreende as seguintes etapas:

- a) Carregar uma primeira coluna, que é enchida com um material permutador de catiões, com as matérias-primas dissolvidas em ácido mineral, que contêm  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{176}\text{Yb}$  numa relação mássica que vai de cerca de 1:10<sup>2</sup> a 1:10<sup>10</sup>; substituir os protões do material permutador de catiões com iões de amónio, com utilização de uma solução de NH<sub>4</sub>Cl; e lavar o material permutador de catiões da primeira coluna com água;
- b) Ligar a saída da primeira coluna à entrada de uma segunda coluna, que é igualmente enchida com um material permutador de catiões;
- c) Aplicar um gradiente composto por água e um agente complexante, selecionado do grupo constituído por: α-hidroxisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iões de amónio, começando em 100% de H<sub>2</sub>O a 0,2 M de agente complexante à entrada da primeira coluna;
- d) Detetar a dose de radioatividade à saída da segunda coluna, para reconhecer uma eluição de compostos de  $^{177}\text{Lu}$ ; e recolher um primeiro eluído de  $^{177}\text{Lu}$  proveniente da saída da segunda coluna num recipiente; e protonar o agente complexante, para tornar este inativo para a complexação com iões de  $^{177}\text{Lu}$ ;
- e) Encaminhar em contínuo o eluído ácido de  $^{177}\text{Lu}$  da etapa d), para a entrada de uma terceira coluna, que é enchida com um material permutador de catiões, sendo que o material permutador de catiões se apresenta sob forma protonada, através do carregamento com o eluído ácido de  $^{177}\text{Lu}$ ; substituir os protões do material permutador de catiões com iões de amónio, com utilização de uma solução de NH<sub>4</sub>Cl; e lavar o material permutador de catiões da terceira coluna com água;

- f) Ligar a saída da terceira coluna à entrada de uma quarta coluna, que é enchida com um material permutador de catiões;
- g) Aplicar um gradiente composto por água e um agente complexante, selecionado do grupo constituído por:  $\alpha$ -hidroxisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iões de amónio, começando em 100% de  $H_2O$  a 0,2 M de agente complexante, à entrada da terceira coluna;
- h) Detetar a dose de radioatividade à saída da quarta coluna, para reconhecer uma eluição de compostos de  $^{177}Lu$ ; e recolher um segundo eluído de  $^{177}Lu$  proveniente da saída da quarta coluna num recipiente; e protonar o agente complexante, para tornar este inativo para a complexação com iões de  $^{177}Lu$ ;
- i) Carregar uma coluna final, que é enchida com um material permutador de catiões, através de encaminhamento em contínuo do eluído ácido de  $^{177}Lu$  da etapa h), para a entrada da coluna final; lavar o agente complexante com ácido mineral diluído; eliminar vestígios de iões metálicos estranhos da solução de  $^{177}Lu$ , através de lavagem do material permutador de catiões da coluna final com ácido mineral em concentrações diferentes, na gama de cerca de 0,01 a 2,5 M;
- j) Eluir os iões de  $^{177}Lu$  da coluna de separação final, por meio de um ácido mineral concentrado, que vai de cerca de 1 M a cerca de 12 M; recolher o eluído de  $^{177}Lu$  de pureza elevada num dispositivo de evaporação e eliminar o ácido mineral, através de evaporação.

Na verdade, o estado da técnica de acordo com Hollemann-Wieberg, "Lehrbuch der Anorganischen Chemie", Walter de Gruyter

Verlag, Berlin-New York, 102 a edição de 2007, página 1932 a 1933 divulga já desde há muito tempo o princípio fundamental da separação de lantanídeos e, em particular, de lantanídeos trivalentes, com base na permuta de catiões e complexação, no entanto isto aplica-se apenas a uma presença de quantidades semelhantes de lantanídeos e não a relações mássicas, nas quais o catião de lantânio pretendido tem de ser isolado, na pureza máxima, de um resíduo milhões de vezes relacionado com a massa de um outro lantanídeo. Além disso resulta até mesmo de acordo com o estado da técnica de Hollemann-Wieberg, em particular da fig. 393, uma nitidez de separação apenas insuficiente entre Lu e Yb, uma vez que ambos os picos se sobrepõem significativamente, quando a eluição dos lantanídeos é realizada a partir da resina Dowex-50 de permuta de iões, com  $\alpha$ -hidroxisobutirato de amónio numa mistura dos lantanídeos Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb e Lu.

Em oposição aos processos descritos no estado da técnica é possível pela primeira vez, com a presente invenção, produzir quantidades industrialmente relevantes de  $^{177}\text{Lu}$  sem portador, sob uma forma de pureza elevada, de modo que possa verificar-se uma transformação direta, como por exemplo ligação a biomoléculas para a produção de radiofármacos. Isto reside no facto, em particular, de serem satisfeitos os requisitos de pureza e de esterilização no produto de  $^{177}\text{Lu}$  obtido e o processo ser inteiramente compatível com as diretivas de boas práticas de fabrico (GMP) da UE.

Uma particular vantagem do processo de produção de acordo com a invenção é que o itérbio pode ser processado em quantidades na ordem dos gramas. Isto torna possível a produção de  $^{177}\text{Lu}$  n.c.a. de vários terabecquerel (TBq) por operação de produção. O processo de produção torna possível assim, pela primeira vez, a

produção de quantidades de miligramas do radionuclídeo de  $^{177}\text{Lu}$  n.c.a., que, em função da sua pureza química e radioquímica é adequado para a utilização na medicina nuclear ou no respetivo diagnóstico.

Uma outra vantagem do processo de acordo com a invenção fundamenta-se no facto de poder ser realizado dentro de aproximadamente 10 horas até à obtenção do produto final.

Isto pode ser atribuído, por exemplo, a vários fatores. Por um lado, decorrem muitos processos em paralelo e assim, através dos sistemas VS1 e VS2 de colunas de pré-separaçao (cf. fig. 1), utilizados numa forma preferida de realização, os processos das separações que se seguem, respetivamente, podem ser iniciadas já durante a precedente separação em curso. Além disso, os gradientes das bombas podem ser otimizados com elevados fatores de separação e curtos tempos de retenção para  $^{177}\text{Lu}$ . Se forem utilizadas, por exemplo, colunas de pré-separaçao, isto torna possível, por exemplo, o carregamento dos materiais permutadores de catiões com soluções ácidas ou aciduladas, que, sob esta forma e por si sós, não seriam idealmente adequadas para uma separação. Com isso podem ser suprimidas, pelo menos em grande parte, trabalhosas etapas do processo, como evaporação ou neutralização. Também a corrosão da instalação de produção é evitada deste modo, uma vez que assim não resultam quaisquer vapores agressivos através de etapas adicionais de evaporação. Além disso, o risco de contaminação é reduzido nitidamente. Através da lavagem das colunas de pré-separaçao podem ser removidas impurezas para fora do sistema e, em caso de necessidade, eliminadas adequadamente ou encaminhadas para uma reutilização.

Através da utilização de colunas de pré-separação é melhorada, em geral, a separação do pretendido  $^{177}\text{Lu}$  de  $\text{Yb}$  e através de uma etapa final de purificação com uma outra coluna, a qualidade é ainda aumentada, uma vez que assim podem também ser eliminados do produto de  $^{177}\text{Lu}$  ainda vestígios de metais estranhos. Para além disso, o processo de acordo com a invenção torna possível proporcionar um produto final já esterilizado, o qual, além disso, está praticamente isento de toxinas e o qual pode ser utilizado diretamente para o processamento radiofarmacêutico, por exemplo, acoplamento a proteínas.

O dimensionamento de tais colunas de pré-separação e colunas de separação, no que se refere às suas dimensões geométricas, bem como às suas proporções dimensionais entre si é bem conhecido para o especialista.

É preferido realizar o processo de acordo com a invenção de acordo com a seguinte forma alternativa de realização: entre as etapas d) e f) de acordo com a reivindicação 1 são realizadas adicionalmente as seguintes etapas:

- d.1) Encaminhar em contínuo o eluído de  $^{177}\text{Lu}$  ácido da etapa d) para a entrada de uma terceira coluna, que é enchida com um material permutador de catiões, sendo que o material permutador de catiões se apresenta sob forma protonada, através do carregamento com o eluído de  $^{177}\text{Lu}$  ácido; substituir os protões do material permutador de catiões com iões de amónio, com utilização de uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; e lavar o material permutador de catiões da terceira coluna com água;

- d.2) Ligar a saída da terceira coluna à entrada de uma quarta coluna, que é enchida com um material permutador de catiões;
- d.3) Aplicar um gradiente composto por água e um agente complexante, selecionado do grupo constituído por:  $\alpha$ -hidroxisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iões de amónio, começando em 100% de  $H_2O$  a 0,2 M de agente complexante à entrada da terceira coluna, para eluir compostos de  $^{177}Lu$  da terceira e da quarta coluna;
- d.4) Detetar a dose de radioatividade à saída da quarta coluna, para reconhecer uma eluição dos compostos de  $^{177}Lu$ ; e recolher um segundo eluído de  $^{177}Lu$  proveniente da saída da terceira coluna, num recipiente; e protonar o agente complexante, para tornar este inativo para a complexação com iões de  $^{177}Lu$ .

A vantagem deste modo de procedimento reside no facto de estar à disposição, respetivamente, uma coluna de pré-separaçāo e uma coluna de separaçāo, respetivamente com dois pares de colunas ligadas uma atrás da outra na direcāo do processo. Depois de atravessar a coluna de pré-separaçāo e a coluna de separaçāo do segundo par, o eluído de  $^{177}Lu$  duplamente purificado é depois conduzido a uma coluna de separaçāo final e ainda libertado de outros vestígios de metal. Para além disso, o conceito de colunas de pré-separaçāo/colunas de separaçāo oferece ainda a vantagem de tornar possível uma rececāo nas colunas de soluções ácidas ou aciduladas, que em si e só por si apenas de modo condicionado seriam adequadas para uma separaçāo. A própria separaçāo nítida só processa-se entāo na coluna de separaçāo, portanto, por exemplo, na segunda e/ou quarta coluna. Uma outra vantagem é o

tempo encurtado do processo, em função de um carregamento mais rápido possível das colunas de pré-separação mais pequenas.

Evidentemente, é bem conhecido do especialista que, em caso de necessidade, podem também ser utilizados mais do que dois pares de colunas de pré-separação/colunas de separação.

No que se refere a uma reciclagem dos materiais de Yb utilizados e a um tempo reduzido do processo é uma vantagem quando após a eluição dos compostos de  $^{177}\text{Lu}$  nas etapas d) e d.4), a primeira e a segunda coluna, bem como a terceira e a quarta coluna são lavadas com concentrações mais elevadas de agente complexante, para eluir iões de Yb do material permutador de catiões e os eluídos de Yb obtidos, os quais contêm, no essencial, iões de  $^{176}\text{Yb}$  são recolhidos separadamente, para fins de reutilização como matéria-prima para a produção de  $^{177}\text{Lu}$ .

Como ácidos minerais adequados para a acidulação do eluído de  $^{177}\text{Lu}$  comprovam-se os seguintes:  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , HF, bem como ácidos orgânicos, como por exemplo ácido acético.

Desde que os compostos de  $^{177}\text{Lu}$  devam ser obtidos a partir de óxidos de  $^{176}\text{Yb}$  insolúveis na água, é possível e preferido transformar estes óxidos numa forma solúvel na água, por exemplo, através da utilização de 1 M a 12 M de  $\text{HNO}_3$  ou outros ácidos oxidantes.

Tipicamente, o carregamento dos materiais permutadores de catiões processa-se com uma concentração de ácido que vai de 0,01 M a 2 M de  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCl}$  ou outros ácidos inorgânicos e/ou orgânicos.

Como particularmente adequado comprovou-se um material permutador de catiões, o qual é selecionado do grupo constituído por: resinas macroporosas e em forma de gel permutadoras de catiões à base de poliestireno ou à base de outros polímeros orgânicos bem como resinas permutadoras de catiões à base de silicato.

Podem ser utilizadas, de um modo preferido, quantidades na ordem dos gramas de matérias-primas de Yb e produzidas quantidades de  $^{177}\text{Lu}$  na ordem dos miligramas, diferentes das previstas no estado da técnica.

Tipicamente, os rendimentos situam-se em vários TBq de  $^{177}\text{Lu}$  e podem ser obtidas atividades específicas de cerca de 3,9 TBq de  $^{177}\text{Lu} / \text{mg}$  de lutécio, as quais se aproximam estreitamente do limite físico teórico de 4 TBq  $^{177}\text{Lu} / \text{mg}$  de  $^{177}\text{Lu}$ .

Por razões de proteção contra radiações como também por razões de diretivas de produtos farmacêuticos, o presente processo realiza-se numa célula quente, com pelo menos a classe C de sala branca, de acordo com as regras de boas práticas de fabrico (GMP) da UE.

Para garantir a qualidade farmacêutica do produto de  $^{177}\text{Lu}$  sem portador e para conseguir a autorização de produção, o dispositivo cromatográfico para a realização do processo de acordo com a invenção foi transferido para um ambiente de sala branca. Para além disso a utilização de uma célula quente torna possível também a realização do processo de acordo com a invenção sob a forma de um processo semiautomático ou completamente automático.

Finalmente, o processo de acordo com a invenção conduz a um composto de  $^{177}\text{Lu}$  sem portador (Lu-177 n.c.a), podendo o composto de  $^{177}\text{Lu}$  ser obtido de acordo com pelo menos um dos processos de acordo com a reivindicação 1 a 11.

Uma vantagem particular do composto de  $^{177}\text{Lu}$  sem portador é que este é adequado diretamente - portanto, sem mais purificação e/ou esterilização - para a utilização radiofarmacêutica.

Com o composto de  $^{177}\text{Lu}$  produzido de acordo com o processo de acordo com a invenção é possível obter uma relação de marcação de mais de 400 MBq de  $^{177}\text{Lu}$  por  $\mu\text{g}$  de péptido ou de polipéptido ou de outras biomoléculas.

Uma outra vantagem do composto de  $^{177}\text{Lu}$  sem portador produzido de acordo com a invenção é que este, mesmo ainda várias semanas depois da sua produção, pode ser utilizado para a marcação de péptidos, polipéptidos, anticorpos ou outras biomoléculas. Isto é de atribuir, em particular, à sua elevada atividade específica, bem como à sua elevada pureza radioisotópica e química.

Com o processo de acordo com a invenção pôde ser estabelecida pela primeira vez a produção de rotina de  $^{177}\text{Lu}$  n.c.a. em quantidades industriais.

Outras vantagens e características resultam em função da descrição de um exemplo de realização, bem como com base no desenho.

Mostra:

Fig. 1 uma estrutura esquemática de um dispositivo, a título de exemplo, para a realização do processo de acordo com a invenção;

Fig. 2 um cromatograma de colunas da separação de  $^{177}\text{Lu}$  e itérbio, registado à saída da coluna S1 na fig. 1;

Fig. 3 um cromatograma de colunas da restante separação de  $^{177}\text{Lu}$  do itérbio, registado à saída da coluna S2 na fig. 1; e

Fig. 4 um espetro de massa SF-ICP do produto final de  $^{177}\text{Lu}$  ( $^{177}\text{Lu}$  n.c.a.) sem portador obtido de acordo com a invenção, em comparação com o  $^{177}\text{Lu}$  c.a. de acordo com o estado da técnica.

Em seguida, a estrutura a título de exemplo de um dispositivo para a realização do processo de acordo com a invenção é descrito tomando como referência a fig. 1:

O processo é realizado, por razões de proteção contra radiações, num ambiente blindado com chumbo e/ou plexiglas. Este pode ser uma célula quente ou um outro sistema adequado. Perante o plano de fundo da utilização do produto como substância ativa farmacêutica, o ambiente deve ser classificado em correspondentes classes de pureza de acordo com os requisitos da produção farmacêutica (*good manufacturing practice*, GMP da UE). Neste caso a condição do ambiente na célula quente deve ser classe C ou melhor.

A célula quente dispõe de sistemas de comportas adequadas para o ambiente. Ali são alojados os sistemas auxiliares para a

produção, como bombas HPLC, bombas de pulverização ou outros sistemas de extração, bem como o comando.

O sistema dispõe de vários componentes individuais, como colunas (VS1, S1, VS2, S2 e S3) cromatográficas, garrafas (F1 a F6) e bombas (P1 a P7), que estão ligados entre si através de capilares e válvulas.

As bombas, consoante a função, podem estar realizadas como bombas de vácuo, bombas de pulverização, bombas HPLC, peristálticas ou com outros princípios de funcionamento. No presente exemplo de realização, as bombas (P1) e (P2) estão realizadas como bombas HPLC. Transportam  $H_2O$ , HIBA e  $NH_4Cl$  em diferentes concentrações (de 0,01 M a 10 M) e débitos (de 0,05 mL/min a 100 mL/min). As bombas (P3), (P4), (P5), (P6) transportam outros reagentes, como  $HCl$ ,  $HNO_3$ ,  $H_2O$  e ar em diferentes concentrações (de 0,01 M a 10 M) e débitos (de 0,05 mL/min bis 100 mL/min). As bombas P3 a P6, na forma de realização preferida, são bombas de pulverização ou bombas de êmbolo. Mas podem também ser realizadas através de mais válvulas para formar um sistema de bombas, na forma de realização de uma bomba de pulverização. A bomba 7 (P7) é uma bomba de vácuo, para poder aplicar no sistema uma depressão variável (de 1 mbar a 1000 mbar).

Os componentes referenciados por (N2) (sem numeração própria) são fontes de gás inerte, de um modo preferido nitrogénio ou árgon, que podem impulsionar o sistema com pressão entre 0,1 bar e até 5 bar ou mesmo mais elevada, consoante a conceção do sistema.

O componente (1) está realizado para a abertura de ampolas e, adicionalmente, para a conversão de um óxido de itérbio em nitrato de itérbio. As duas funções separadas são realizadas neste exemplo em integração funcional.

O componente (2) é uma unidade de evaporação, para a secagem de uma solução de lutécio. O componente (3) é um sistema para a receção do produto final, por exemplo, um frasco de vidro. Os componentes (2) e (3) podem ser realizados, no âmbito de uma integração funcional, como um único componente.

Todas as válvulas, neste exemplo de realização estão representadas de modo que podem ser comutadas para cada direção. A posição das válvulas é escolhida de modo que o seu número é minimizado. Como é visível a partir da fig. 1 para o especialista comum, são inteiramente concebíveis outras disposições de válvulas, em particular para a reunião ou separação de funções.

As garrafas (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6) são recipientes para a receção de soluções. A forma preferida de realização são garrafas de vidro, com um volume adaptado para o processo de acordo com a invenção. Em particular para maiores volumes, a forma preferida de realização é um reservatório de material sintético.

O sistema de colunas mostrado aqui a título de exemplo, na forma preferida de realização mostrada compreende as chamadas colunas (VS1) e (VS2) de pré-separação, através das quais se procede ao carregamento. As colunas (S1) e (S2) principais, que no caso em exemplo formam as colunas de separação propriamente ditas, associam-se às colunas de pré-separação, de modo que as

respetivas colunas associadas (VS1) e (S1) ou (VS2) e (S2) podem ser reunidas para formar um sistema de colunas.

A totalidade do esquema fluídico do dispositivo a título de exemplo para a realização da invenção é independente da disposição real - mesmo da disposição no interior de células quentes - representada na fig. 1. Uma forma preferida de realização é a disposição dos componentes (2) e (3) numa instalação blindada separada, para tornar possível o processo sequencial, o enchimento das quantidades de  $^{177}\text{Lu}$  previstas para os clientes, na totalidade de uma instalação. De um modo conveniente, os componentes (2) e (3) estão integrados num sistema. Uma outra forma preferida de realização é a disposição do componente (3) numa unidade blindada separada, de modo que o processo completo tenha lugar numa só unidade e apenas o frasco (3) para a recolha do produto esteja posicionado num ambiente mais exigente do ponto de vista farmacêutico.

Para o controlo do processo são utilizados neste exemplo sensores de atividade, que estão posicionados, respetivamente, no final das colunas (S1), (S2) e (S3), para monitorizar o decurso da separação.

#### Exemplo de realização

No caso da presente invenção trata-se de um processo de produção, no qual é extraído  $^{177}\text{Lu}$  n.c.a. a partir de  $^{176}\text{Yb}$  exposto a radiação por reator. Para isso a ampola exposta a radiação é aberta num copo para ampolas e transferida para um recipiente (F1) de conversão. O  $^{176}\text{Yb}$  pode apresentar-se como óxido insolúvel. Para a extração do  $^{177}\text{Lu}$  resultante durante a radiação,

o material inicial tem de ser transformado numa forma solúvel. Isto pode ser obtido, no presente exemplo de realização, através da utilização de 1 M a 12 M de HNO<sub>3</sub> – em caso de necessidade, sob aquecimento.

Através de diluição para uma concentração mais baixa de ácido, entre 0,01 M e 1,5 M de HNO<sub>3</sub>, a solução pode ser carregada num sistema de colunas (VS1) de pré-separação como primeira coluna. O material da coluna – um permutador de catiões macroporoso à base de poliestireno – do sistema de colunas de pré-separação é transformado através do carregamento numa forma negativa H<sup>+</sup> (forma protonada) para a separação. Através da utilização de NH<sub>4</sub>Cl, o material da coluna do sistema de colunas de pré-separação é transformado na sua forma NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Em seguida, o sistema de colunas VS1 de pré-separação é lavado com água e ligado à coluna S1 de separação como segunda coluna.

A separação é realizada por meio da bomba P1 com elevados débitos (10-50 mL/min). Para isso é ajustado um gradiente constituído por água e α-hidroxisobutirato (HIBA) utilizado no caso em exemplo como agente complexante, otimizado para a separação no sistema VS1/S1 partindo de 100% de H<sub>2</sub>O a 0,2 M de HIBA e a separação é conduzida através do sistema de colunas VS1 de pré-separação e da coluna S1 de separação. A separação é monitorizada por meio de sensores de cadênci a de dosagem. Logo que o <sup>177</sup>Lu é eluído da coluna S1, o eluído é recolhido na garrafa F2 de recolha.

A separação entre o <sup>177</sup>Lu e o itérbio é mostrada na fig. 2 como cromatograma. A ordenada indica a quantidade eluída do <sup>177</sup>Lu ou itérbio, aplicada em % sobre a coluna, a abcissa indica o tempo de retenção em minutos. A elevação maciça do pico no caso

do itérbio é de atribuir ao facto de, pouco depois do máximo do pico do lutécio ter sido comutado para uma concentração elevada de HIBA, para que o itérbio possa ser mantido dentro de um tempo razoável e num volume aceitável.

O agente complexante - no caso em exemplo HIBA - ainda contido no eluído da coluna S1 é protonado através da adição de ácido e assim tornado sem efeito. Depois de o  $^{177}\text{Lu}$  ser recolhido, o itérbio é eluído através da utilização de HIBA de concentração mais elevada, proveniente da primeira e segunda coluna e recolhido à parte, para a finalidade de reutilização.

Através da adição de ácido no F2, o eluído do S1 pode ser retido num segundo sistema de colunas VS2 de pré-separação. O eluído, no caso em exemplo, é aplicado através de pressão de nitrogénio, ainda enquanto é recolhido mais eluído, sobre o sistema de colunas VS2 de pré-separação, como terceira coluna. Neste caso é necessária uma adição de ácido na garrafa F2, em intervalos regulares ou mesmo continuamente. O material das colunas do sistema VS2, com o carregamento é igualmente transformado na sua forma  $\text{H}^+$ . Para a transformação da forma  $\text{H}^+$  indesejada na forma  $\text{NH}_4^+$  preferida para a separação, o sistema VS2 é lavado com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e em seguida, com água. Em seguida, o sistema de colunas VS2 de pré-separação é ligado à coluna S2 de separação como quarta coluna.

A outra separação é realizada por meio de uma bomba P2 HPLC com débitos médios (1-10 mL/min). Para isso é ajustado um gradiente constituído por água e HIBA otimizado para a separação no sistema VS2/S2, como acima referido e a separação é conduzida através do sistema de colunas VS2 de pré-separação e da coluna S2 de separação.

A separação é monitorizada por meio de sensores de cadência de dosagem. Logo que o  $^{177}\text{Lu}$  da coluna S2 é eluído, o eluído é recolhido na garrafa F3 de recolha. O agente complexante HIBA ainda contido no eluído é protonado através da adição de ácido e assim tornado sem efeito. Depois de o  $^{177}\text{Lu}$  ser recolhido, o itérbio é eluído através da utilização de HIBA de concentração mais elevada, proveniente das colunas VS2 e S2 e recolhido à parte, para a finalidade de reutilização.

A fig. 3 mostra uma secção de um cromatograma de colunas na coluna S2, no qual, por sua vez, é registada a cadência de dosagem (*dose rate*) em relação ao tempo de retenção, em minutos. De modo semelhante à fig. 2, na fig. 3 o pico do itérbio (por agora, apenas ainda muito pequeno) aparece apenas por pouco tempo (com um tempo de retenção de cerca de 135) após o pico do lutécio, uma vez que pouco depois do máximo do pico do lutécio (cerca de 115 min) foi comutado para uma elevada concentração de HIBA. De outra forma, o itérbio emergiria nesta separação só após várias horas, o que atrasaria desnecessariamente o processo, uma vez que é naturalmente conveniente destinar o itérbio, em particular o  $^{176}\text{Yb}$ , para uma reutilização.

O eluído da coluna S2 proveniente da garrafa F3 de recolha é carregado numa coluna S3 final, como quinta coluna. Para isso o eluído é aplicado sobre a coluna S3 ainda durante a recolha, através de pressão de nitrogénio, da garrafa F3 de recolha. Neste caso é necessária uma adição de ácido na garrafa F3, em intervalos regulares. Após conclusão do carregamento da coluna S3 de separação final, esta é libertada de HIBA, através de lavagem com ácido diluído. A lavagem seletiva da coluna S3 com

ácido em concentrações diferentes torna possível uma outra separação de resíduos de metais estranhos ou de impurezas.

Após a purificação final na coluna S3, o  $^{177}\text{Lu}$  é eluído numa unidade 2 de evaporação, por meio de ácido altamente concentrado. O ácido é eliminado através de evaporação. Esta etapa serve também para a esterilização simultânea do produto final.

O  $^{177}\text{Lu}$  n.c.a. pode agora ser absorvido no solvente desejado e na concentração pretendida. Após uma determinação final da atividade obtida e um controlo da qualidade, o  $^{177}\text{Lu}$  produzido é vazado num frasco 3, correspondendo aos desejos do cliente.

Tipicamente, o composto de  $^{177}\text{Lu}$  sem portador, obtido por meio do presente processo, é caracterizado por apresentar no espetro de massa SF-ICP apenas um pico, com uma massa atómica de 177, enquanto o  $^{177}\text{Lu}$  c.a. apresenta, no essencial, três picos principais com 175, 176 e 177 unidades de massa atómica. Esta diferença é mostrada no espetro de massa da fig. 4. A ordenada indica a distribuição isotópica numa escala de frequência relativa de 0 a 12. A abcissa na fig. 4 indica a massa atómica. Como processo espetroscópico de massa teve utilização uma espetrometria de massa de campo de setor com plasma acoplado indutivamente [*Sector Field Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry, SF-ICP-MS*].

Lisboa, 1 de fevereiro de 2016

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de compostos de  $^{177}\text{Lu}$  de elevada pureza, no essencial sem portador, para fins médicos, a partir de compostos de  $^{176}\text{Yb}$  sujeitos a radiação de neutrões térmicos, sendo que os produtos finais da radiação de neutrões, que contêm, no essencial, uma mistura de  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{176}\text{Yb}$  numa relação mássica que vai de cerca de  $1:10^2$  a  $1:10^{10}$ , são utilizados como matérias-primas, sendo as matérias-primas insolúveis na água transformadas numa forma solúvel, por meio de ácidos minerais, e sendo que o processo compreende as seguintes etapas:
  - a) Carregar uma primeira coluna (VS1), que é enchida com um material permutador de catiões, com as matérias-primas dissolvidas em ácido mineral, que contêm  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{176}\text{Yb}$  numa relação mássica que vai de cerca de  $1:10^2$  a  $1:10^{10}$ ; substituir os protões do material permutador de catiões com iões de amónio, com utilização de uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; e lavar o material permutador de catiões da primeira coluna (VS 1) com água;
  - b) Ligar a saída da primeira coluna (VS1) à entrada de uma segunda coluna (S1), que é igualmente enchida com um material permutador de catiões;
  - c) Aplicar um gradiente composto por água e um agente complexante, selecionado do grupo constituído por:  $\alpha$ -hidroxisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iões de amónio, começando em 100% de  $\text{H}_2\text{O}$  a 0,2 M de agente complexante à entrada da primeira coluna (VS1), para eluir compostos de  $^{177}\text{Lu}$  da primeira (VS1) e da segunda coluna (S1);

- d) Detetar a dose de radioatividade à saída da segunda coluna (S1), para reconhecer uma eluição de compostos de  $^{177}\text{Lu}$ ; e recolher um primeiro eluído de  $^{177}\text{Lu}$  proveniente da saída da segunda coluna (S1), num recipiente (F2); e protonar o agente complexante, para tornar este inativo para a complexação com iões de  $^{177}\text{Lu}$ ;
- e) Carregar uma coluna (S3) de separação final, que é enchida com um material permutador de catiões, através de encaminhamento em contínuo do eluído ácido de  $^{177}\text{Lu}$  da etapa d), para a entrada da coluna (S3) de separação final; lavar o agente complexante com ácido mineral diluído, numa concentração inferior a cerca de 0,1 M; eliminar vestígios de iões metálicos estranhos da solução de  $^{177}\text{Lu}$ , através de lavagem do material permutador de catiões da coluna (S3) de separação final com ácido mineral em concentrações diferentes, na gama de cerca de 0,1 a 2,5 M;
- f) Eluir os iões de  $^{177}\text{Lu}$  da coluna (S3) de separação final, por meio de um ácido mineral de alta concentração, que vai de cerca de 3 a 12 M; recolher o eluído de  $^{177}\text{Lu}$  de pureza elevada num dispositivo de evaporação e eliminar o ácido mineral, através de evaporação.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por entre as etapas d) e f) serem realizadas adicionalmente as seguintes etapas:

- d.1) Encaminhar em contínuo o eluído de  $^{177}\text{Lu}$  ácido da etapa d) para a entrada de uma terceira coluna (VS2), que é enchida com um material permutador de catiões, sendo que o material permutador de catiões se apresenta sob forma protonada, através do carregamento

com o eluído de  $^{177}\text{Lu}$  ácido; substituir os protões do material permutador de catiões com iões de amónio, com utilização de uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; e lavar o material permutador de catiões da terceira coluna (VS2) com água;

- d.2) Ligar a saída da terceira coluna (VS2) à entrada de uma quarta coluna (S2), que é enchida com um material permutador de catiões;
  - d.3) Aplicar um gradiente composto por água e um agente complexante, selecionado do grupo constituído por:  $\alpha$ -hidroxisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iões de amónio, começando em 100% de  $\text{H}_2\text{O}$  a 0,2 M de agente complexante à entrada da terceira coluna (VS2), para eluir compostos de  $^{177}\text{Lu}$  da terceira (VS2) e da quarta coluna (S2);
  - d.4) Detetar a dose de radioatividade à saída da quarta coluna (S2), para reconhecer uma eluição dos compostos de  $^{177}\text{Lu}$ ; e recolher um segundo eluído de  $^{177}\text{Lu}$  proveniente da saída da terceira coluna (S2), num recipiente (F3); e protonar o agente complexante, para tornar este inativo para a complexação com iões de  $^{177}\text{Lu}$ .
3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por, após a eluição dos compostos de  $^{177}\text{Lu}$  nas etapas d) e d.4), a primeira (VS1) e a segunda (S1) coluna, bem como a terceira (VS2) e a quarta (S2) coluna serem lavadas com concentrações mais elevadas de agente complexante, para eluir iões de Yb do material permutador de catiões; e por serem recolhidos separadamente os eluídos de Yb obtidos, os

quais contêm, no essencial, iões de  $^{176}\text{Yb}$ , para fins de reutilização como matéria-prima para a produção de  $^{177}\text{Lu}$ .

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por ser utilizado como ácido  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HF}$  ou  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ou ácidos orgânicos, em particular ácido acético.
5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por óxidos de  $^{176}\text{Yb}$  insolúveis na água serem transformados numa forma solúvel na água, através da utilização de 1 M a 12 M de  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ou outros ácidos oxidantes.
6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o carregamento dos materiais permutadores de catiões se processar com uma concentração de ácido que vai de 0,01 M a 2 M de  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCl}$  ou outros ácidos inorgânicos e/ou orgânicos.
7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o material permutador de catiões ser selecionado do grupo constituído por: resinas macroporosas e em forma de gel permutadoras de catiões à base de polímeros orgânicos, em particular aquelas à base de poliestireno; e resinas permutadoras de catiões à base de silicato.
8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por serem utilizadas quantidades de matérias-primas na ordem dos gramas e serem produzidas quantidades de  $^{177}\text{Lu}$  na ordem dos miligramas.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por serem obtidos rendimentos de vários TBq de  $^{177}\text{Lu}$  e atividades específicas de cerca de 3,9 TBq de  $^{177}\text{Lu}$  por mg de lutécio.
10. Processo para a produção de compostos de  $^{177}\text{Lu}$  de elevada pureza, no essencial sem portador, para fins médicos e/ou de diagnóstico, a partir de compostos de  $^{176}\text{Yb}$  sujeitos a radiação de neutrões térmicos, sendo que os produtos finais da radiação de neutrões, que contêm, no essencial, uma mistura de  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{176}\text{Yb}$  numa relação mássica que vai de cerca de 1: $10^2$  a 1: $10^{10}$ , são utilizados como matérias-primas, sendo as matérias-primas insolúveis na água transformadas numa forma solúvel, por meio de ácidos minerais, e sendo que o processo comprehende as seguintes etapas:
- a) Carregar uma primeira coluna (VS1), que é enchida com um material permutador de catiões, com as matérias-primas dissolvidas em ácido mineral, que contêm  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{176}\text{Yb}$  numa relação mássica que vai de cerca de 1: $10^2$  a 1: $10^{10}$ ; substituir os protões do material permutador de catiões com iões de amónio, com utilização de uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; e lavar o material permutador de catiões da primeira coluna (VS1) com água;
  - b) Ligar a saída da primeira coluna (VS1) à entrada de uma segunda coluna (S1), que é igualmente enchida com um material permutador de catiões;
  - c) Aplicar um gradiente composto por água e um agente complexante, selecionado do grupo constituído por:  $\alpha$ -hidroxisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iões de amónio,

- começando em 100% de H<sub>2</sub>O a 0,2 M de agente complexante à entrada da primeira coluna (VS1);
- d) Detetar a dose de radioatividade à saída da segunda coluna (S1), para reconhecer uma eluição de compostos de <sup>177</sup>Lu; e recolher um primeiro eluído de <sup>177</sup>Lu proveniente da saída da segunda coluna (S1) num recipiente (F2); e protonar o agente complexante, para tornar este inativo para a complexação com iões de <sup>177</sup>Lu;
  - e) Encaminhar em contínuo o eluído ácido de <sup>177</sup>Lu da etapa d), para a entrada de uma terceira coluna (VS2), que é enchida com um material permutador de catiões, sendo que o material permutador de catiões se apresenta sob forma protonada, através do carregamento com o eluído ácido de <sup>177</sup>Lu; substituir os protões do material permutador de catiões com iões de amónio, com utilização de uma solução de NH<sub>4</sub>Cl; e lavar o material permutador de catiões da terceira coluna (VS2) com água;
  - f) Ligar a saída da terceira coluna (VS2) à entrada de uma quarta coluna (S2), que é enchida com um material permutador de catiões;
  - g) Aplicar um gradiente composto por água e um agente complexante, selecionado do grupo constituído por: α-hidroxisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato, EDTA, EGTA e iões de amónio, começando em 100% de H<sub>2</sub>O a 0,2 M de agente complexante, à entrada da terceira coluna (VS2);
  - h) Detetar a dose de radioatividade à saída da quarta coluna (S2), para reconhecer uma eluição dos compostos de <sup>177</sup>Lu; e recolher um segundo eluído de <sup>177</sup>Lu proveniente da saída da terceira coluna (S2) num recipiente (F3); e protonar o agente complexante, para tornar este inativo para a complexação com iões de <sup>177</sup>Lu;

- i) Carregar uma quinta coluna (S3), que é enchida com um material permutador de catiões, através de encaminhamento em contínuo do eluído ácido de  $^{177}\text{Lu}$ , obtido na etapa h), para a entrada da quinta coluna (S3); lavar o agente complexante com ácido mineral diluído; eliminar vestígios de iões metálicos estranhos da solução de  $^{177}\text{Lu}$ , através de lavagem do material permutador de catiões da quinta coluna (S3) com ácido mineral em concentrações diferentes, na gama de 0,01 a 2,5 M;
- j) Eluir os iões de  $^{177}\text{Lu}$  da quinta coluna, por meio de um ácido mineral concentrado, que vai de cerca de 1 M a cerca de 12 M; recolher o eluído de  $^{177}\text{Lu}$  de pureza elevada num dispositivo de evaporação e eliminar o ácido mineral, através de evaporação.
11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por este ser realizado numa célula quente da classe C de acordo com as diretivas de boas práticas de fabrico (GMP) da UE.
12. Utilização de uma coluna de cromatografia por permuta de catiões, com uma resina permutadora de catiões como fase estacionária e um agente complexante como fase móvel para a produção de compostos de  $^{177}\text{Lu}$  de pureza elevada, sem portador na ordem do miligrama, a partir de uma matriz de  $^{176}\text{Yb}$  na ordem do grama, sendo que a coluna é enchida com um material permutador de catiões e os protões do material permutador de catiões foram substituídos com iões de amónio, com utilização de uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; um gradiente composto por água e um agente complexante, selecionado do grupo constituído por:  $\alpha$ -hidroxisobutirato [HIBA], ácido cítrico, citrato, ácido butírico, butirato,

EDTA, EGTA e iões de amónio, começando em 100% de H<sub>2</sub>O a 0,2 M de agente complexante, é aplicado à entrada da coluna; e é detetada uma dose de radioatividade à saída da coluna, para reconhecer uma eluição dos compostos de <sup>177</sup>Lu.

Lisboa, 1 de fevereiro de 2016

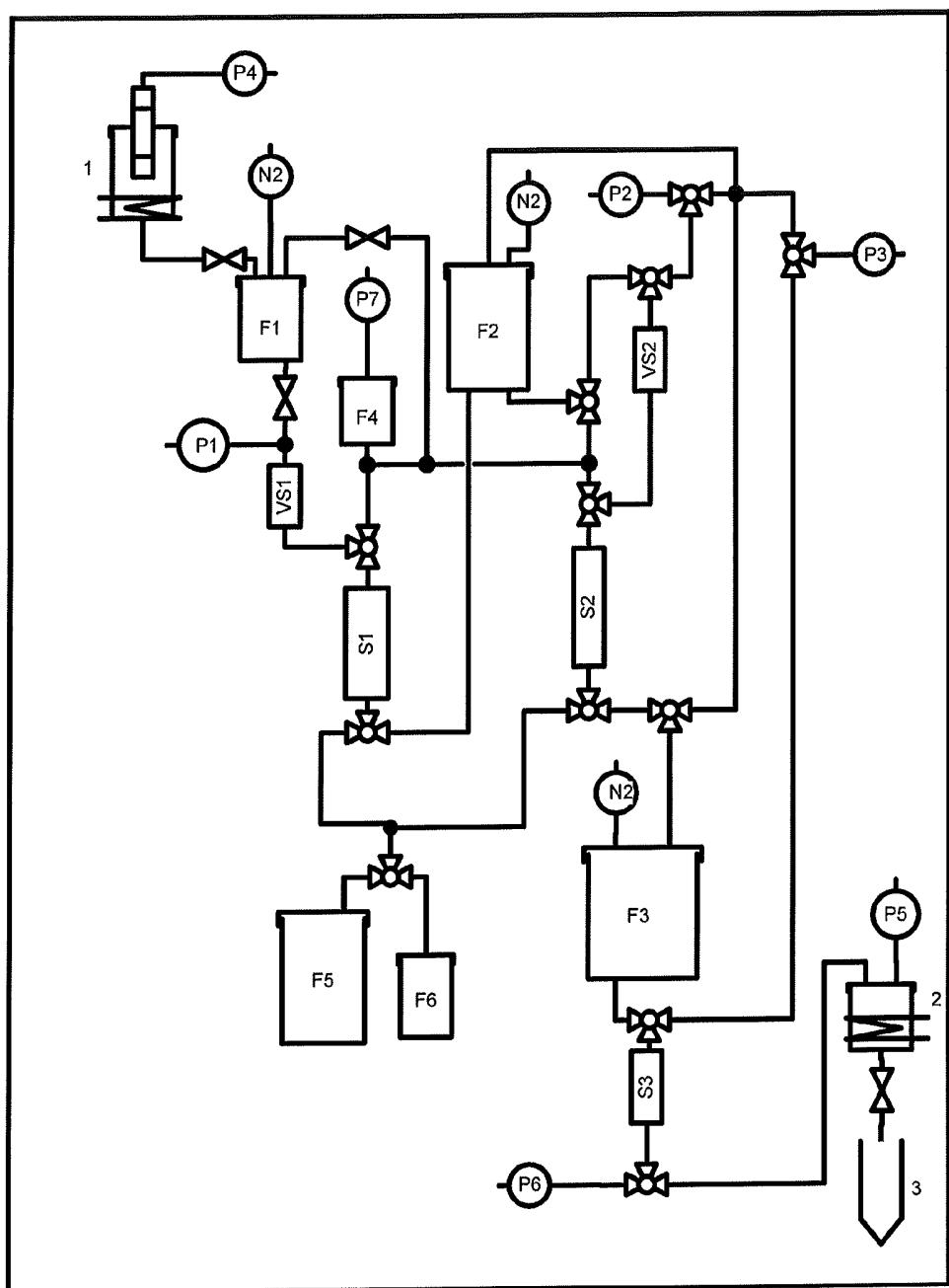


Fig. 1

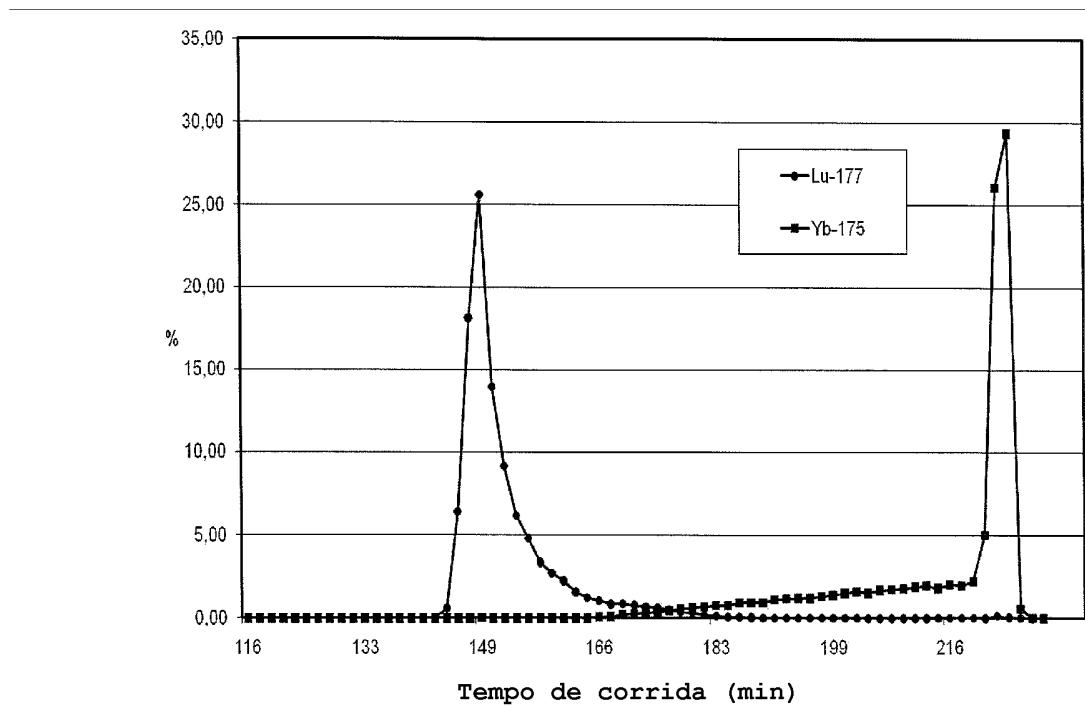


Fig. 2

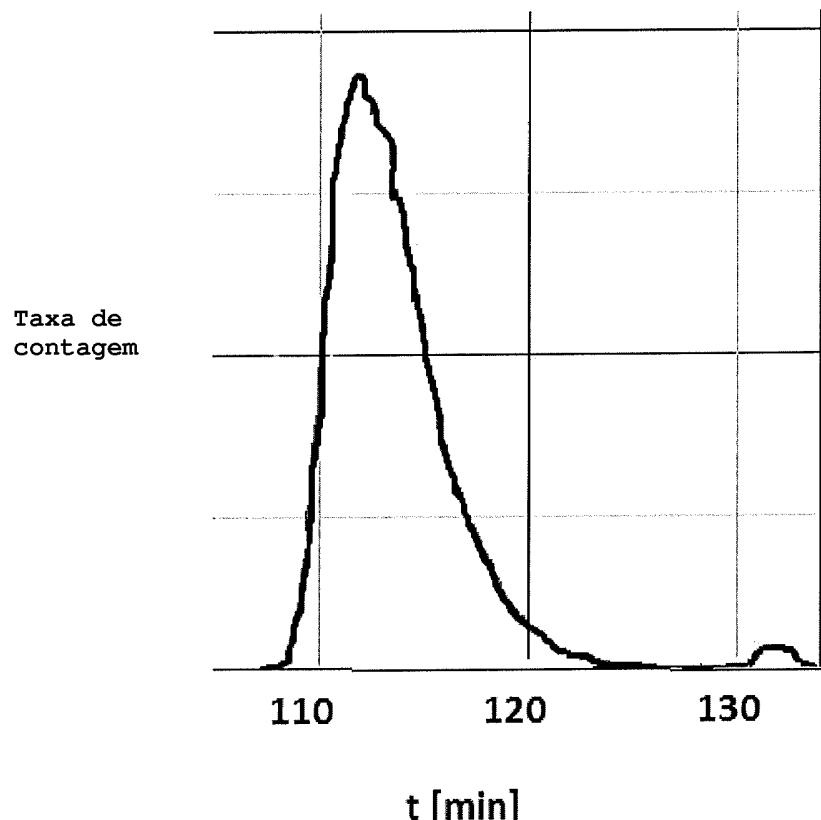


Fig. 3

Distribuição isotópica (relativa)

