

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 937 053**

51 Int. Cl.:

A61K 51/00 (2006.01)

G21G 4/00 (2006.01)

G21G 4/08 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

G21G 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2019** **PCT/FR2019/052676**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2020** **WO20099770**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2019** **E 19818240 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2023** **EP 3863684**

54 Título: **Procedimiento de transferencia de un radioisótopo entre dos fases estacionarias contenidas en dos columnas de cromatografía**

30 Prioridad:

15.11.2018 FR 1860562

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2023

73 Titular/es:

ORANO MED (100.0%)
125 Avenue de Paris
92320 Chatillon, FR

72 Inventor/es:

TORGUE, JULIEN y
DUREAU, RÉMY

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 937 053 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de transferencia de un radioisótopo entre dos fases estacionarias contenidas en dos columnas de cromatografía

Campo técnico

- 5 La invención se refiere al el campo de la producción de isótopos radiactivos, también llamados radioisótopos.

Más concretamente, se refiere a un procedimiento que permite transferir un radioisótopo fijado en una primera fase estacionaria contenida en una primera columna cromatográfica a una segunda fase estacionaria contenida en una segunda columna cromatográfica con el fin de fijar este radioisótopo en esta segunda fase estacionaria.

- 10 Este procedimiento puede aplicarse en particular para garantizar el mantenimiento preventivo de los generadores de radioisótopos y, en particular, de los generadores de radio-224 en los que el radio-224 se produce por desintegración radiactiva del torio-228.

Como tal, es probable que encuentre aplicaciones en la fabricación de radiofármacos basados en plomo-212 o bismuto-212, útiles en medicina nuclear y, en particular, en radioterapia alfa dirigida para el tratamiento de cánceres.

Estado de la técnica anterior

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

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

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

- 25 - el plomo-212 se puede producir por la desintegración radiactiva del radio-224,
 - el radio-224 puede ser producido por la desintegración radiactiva del torio-228,
 - el torio-228 puede ser producido por la desintegración radiactiva del radio-228, mientras que
 - el radio-228 se puede producir mediante la desintegración radiactiva del torio-232, que representa el componente principal del torio natural que se extrae de minerales como la monacita o la torita.
- 30 La producción del radio-224 puede lograrse por medio de lo que se conoce como un "generador" de radio-224, es decir, una columna de cromatografía que normalmente comprende una fase estacionaria sólida sobre la que se fija el torio-228 y que se lava periódicamente con un líquido fase que permite eluir selectivamente el radio-224 que se forma por la desintegración radiactiva del torio-228.

- 35 Un material de fase estacionaria que se puede utilizar en particular en un generador de radio-224 es, por ejemplo, el propuesto por las empresas Triskem International y Eichrom, bajo el nombre de "Resina DGA DN", para la separación por cromatografía de actínidos tri- y tetravalentes y, en particular, americio y actinio. Esta resina está formada por partículas en un polimetacrilato funcionalizado por una diglicolamida con cadenas lineales, a saber, la *N,N,N',N'*-tetraoctil-diglicolamida, más conocida como TODGA.

- 40 Un límite para el funcionamiento de un generador de radio-224 que comprende una fase estacionaria compuesta por dicha resina está relacionado con el hecho de que la resina se degrada gradualmente por radiólisis, lo que afecta gradualmente su capacidad para retener el torio-228 y conduce después de un cierto período de uso del generador a la aparición de fugas de torio-228 debido a que la resina ha perdido demasiada capacidad de retención para poder retener completamente este radioelemento.

- 45 Este proceso de degradación por radiólisis de la resina hace necesario, por lo tanto, realizar un mantenimiento regular del generador en forma de eluciones que tienen como objetivo principal eliminar de la resina los descendientes del torio-228 de vida corta que son responsables de la radiólisis, en particular por su radiación alfa, y limita la actividad máxima de torio-228 susceptible de fijarse por gramo de resina (que, más allá de un cierto umbral, requeriría una frecuencia de eluciones inalcanzable).

- 50 Sin embargo, resulta que, aun sometiendo al generador a un mantenimiento periódico para evitar la aparición de fugas de torio-228, llega un momento en el que la degradación de la resina es tal que ya no se puede evitar la aparición de

fugas de torio-228 y donde, por lo tanto, el generador de radio-224 debe ser desechado. Sin embargo, dado que la vida media del torio-228 es de 1,9 años, esta eliminación se produce mucho antes de que la mitad del torio-228 presente en el generador haya podido desintegrarse en radio-224.

Los inventores se han fijado el objetivo de encontrar una solución a este problema.

5 Sin embargo, en el contexto de su trabajo, los inventores han observado que es posible transferir el torio-228, que está fijado a una primera fase estacionaria, como la fase estacionaria de un generador de radio-224 usado, a una segunda fase estacionaria, de la misma constitución o no que la primera fase estacionaria pero desprovista de uso previo y ésta, sin pérdidas significativas de torio-228 durante esta transferencia. La segunda columna de cromatografía en la que se encuentra la segunda fase estacionaria puede entonces servir, a su vez, como generador de radio-224.

10 También encontraron que es posible transferir de la misma manera y con la misma eficiencia un radioisótopo distinto del torio-228, como un radioisótopo del radio, del plomo, del bismuto o del uranio, desde una primera fase estacionaria a una segunda fase estacionaria. En particular, el radioisótopo para el que también es aplicable el proceso de la invención puede elegirse entre radio-228, radio-224, plomo-212, bismuto-212 y bismuto-213.

Y es en estas observaciones en las que se basa la invención.

15 Divulgación de la invención

Por tanto, la invención propone un procedimiento que permite transferir un radioisótopo fijado a una primera fase estacionaria contenida en una primera columna de cromatografía a una segunda fase estacionaria contenida en una segunda columna de cromatografía, para fijar el radioisótopo a la segunda fase estacionaria, siendo elegido el radioisótopo entre los isótopos radiactivos del torio, del radio, del plomo, del bismuto y del uranio, procedimiento que comprende al menos las siguientes etapas:

a) elución del radioisótopo de la primera fase estacionaria con una solución acuosa A1 que comprende un agente complejante para el radioisótopo, con lo que se obtiene una solución acuosa A2 que comprende complejos del radioisótopo;

25 b) disociación de los complejos del radioisótopo presente en la solución acuosa A2 modificando el pH de la solución acuosa A2, con lo que se obtiene una solución acuosa A3 que comprende el radioisótopo descomplejado;

c) cargar la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A3; y

d) al menos un lavado de la segunda fase estacionaria con una solución acuosa A4.

30 Así, según la invención, el radioisótopo que está fijado en la primera fase estacionaria se transfiere a la segunda fase estacionaria eluyendo este radioisótopo de la primera fase estacionaria mediante una solución acuosa que comprende un agente que eluirá el radioisótopo de la primera fase estacionaria por complejación o quelación (considerándose aquí los dos términos como sinónimos), luego, tras la disociación de los complejos del radioisótopo presente en el eluato así obtenido, por refijación del radioisótopo descomplejado sobre la segunda fase estacionaria.

35 En lo que antecede y en lo que sigue, se considera que un radioisótopo está fijado en una fase estacionaria cuando es retenido por esta fase por complejación o quelación, intercambio iónico, reconocimiento molecular o cualquier otro mecanismo que no implique la existencia de enlaces covalentes entre el radioisótopo y la fase estacionaria.

De acuerdo con la invención, el agente complejante (o quelante) presente en la solución acuosa A1 es preferiblemente un ácido aminopolicarboxílico o una sal de un ácido aminopolicarboxílico.

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

Asimismo, la solución acuosa A1 es preferentemente una solución que comprende EDTA o una sal del mismo, a una concentración ventajosamente entre 10 mmol/L a 100 mmol/L y, mejor aún, igual a 25 mmol/L y cuyo pH está entre 4 y 8 y, mejor aún, es igual a $6 \pm 0,5$.

El eluato así obtenido - o solución acuosa A2 - comprende por lo tanto el radioisótopo pero en forma de complejo.

45 Asimismo, la etapa b) tiene por objeto disociar los complejos del radioisótopo presente en el eluato para poder, en la etapa c), cargar la segunda fase estacionaria con una solución acuosa que comprende el radioisótopo descomplejado o, dicho de otro modo, libre.

De acuerdo con la invención, esta disociación se realiza modificando el pH de la solución acuosa A2 para llevar este pH a un valor en el que la capacidad del agente complejante para complejar el radioisótopo es reducida o nula.

Así, por ejemplo, si el complejante es EDTA o una de sus sales, la disociación de los complejos del radioisótopo se realiza por acidificación de la solución acuosa A2 para llevar el pH de esta solución a un valor en el que el EDTA se encuentra principalmente en forma catiónica, es decir como máximo igual a 1.

5 Esta acidificación se puede realizar simplemente añadiendo un ácido, por ejemplo ácido nítrico o clorhídrico, a la solución acuosa A2.

Sin embargo, en el marco de la invención, la acidificación de la solución acuosa A2 se realiza preferentemente realizando al menos un lavado de la primera fase estacionaria con una solución acuosa ácida, por ejemplo de ácido nítrico o clorhídrico, y añadiendo todos o parte de la solución acuosa resultante de este lavado a la solución acuosa A2.

10 Además, para acidificar la solución acuosa A2, se prefiere lavar dos veces la primera fase estacionaria:

- una primera vez con una solución acuosa ácida, cuya concentración de ácido se elige convenientemente para que el lavado no favorezca la retención por la primera fase estacionaria de los complejos del radioisótopo y de eventuales trazas del radioisótopo no complejo retenidas en el volumen intersticial de la primera fase estacionaria;

- una segunda vez con una solución acuosa ácida típicamente de mayor acidez que la anterior.

15 De hecho, es ventajoso proceder de esta manera porque no solo permite acidificar la solución acuosa A2 sino también recuperar los complejos del radioisótopo y cualquier rastro del radioisótopo no complejo retenido en el volumen intersticial de la primera fase estacionaria.

20 Cuando la acidificación de la solución acuosa A2 se realiza mediante la adición de una o más soluciones resultantes del lavado de la primera fase estacionaria, entonces el procedimiento puede comprender, entre las etapas b) y c), un control del pH de la solución acuosa A3 que se obtiene al final de esta acidificación y, si es necesario, un ajuste de este pH a un valor como máximo igual a 1 por adición de un ácido, por ejemplo ácido nítrico o clorhídrico.

25 En la etapa c), la carga de la segunda fase estacionaria con la solución acuosa A3 consiste ventajosamente en una simple circulación de esta solución en la segunda columna de cromatografía pero que se realiza, preferiblemente, a bajo caudal, por ejemplo a partir de 0,1 mL/min a 5 mL/min, para promover la retención del radioisótopo en la parte superior de la columna.

Como se ha mencionado anteriormente, en la etapa d), la segunda fase estacionaria se somete al menos a un lavado con una solución acuosa A4 para, por un lado, eliminar el complejante libre que queda retenido en el volumen intersticial de la segunda fase estacionaria y, por otra parte, acondicionar la segunda fase estacionaria de cara a la posterior utilización de la segunda columna de cromatografía, por ejemplo como generadora de radioisótopo(s).

30 La solución acuosa A4 es preferiblemente una solución acuosa ácida, por ejemplo de ácido nítrico o clorhídrico, cuya concentración se elige adecuadamente para evitar que el agente complejante retenido en el volumen intersticial de la segunda fase estacionaria se precipite mientras se mantiene la retención del radioisótopo por esta fase estacionaria en su punto óptimo.

35 Así, si el agente complejante es EDTA o una de sus sales, la concentración de ácido de la solución acuosa A4 está ventajosamente entre 0,5 mol/L y 4 mol/L y, mejor aún, igual a 0,5 mol/L si el ácido es ácido nítrico, mientras que está ventajosamente comprendido entre 2 mol/L y 4 mol/L y, mejor aún, igual a 2 mol/L si el ácido es ácido clorhídrico.

40 De acuerdo con la invención, el procedimiento puede comprender además, antes de la etapa a), una etapa de acondicionamiento de la primera fase estacionaria, es decir una etapa encaminada a llevar la acidez que predomina en el volumen intersticial de esta fase estacionaria a su uso anterior, hasta un valor adecuado para evitar, durante la etapa a), cualquier riesgo de precipitación del agente complejante presente en la solución acuosa A1.

Típicamente, este acondicionamiento se realiza lavando la primera fase estacionaria con una solución ácida acuosa, por ejemplo de ácido nítrico o clorhídrico, cuya acidez es inferior a la que prevalece en el volumen intersticial de la primera fase estacionaria.

45 Cada una de las primeras y segundas fases estacionarias consta de un material de fase estacionaria, que puede ser idéntico para las dos fases o, por el contrario, diferente de una fase a otra según la finalidad de la transferencia del radioisótopo.

Así, por ejemplo, si la transferencia del radioisótopo se realiza en el marco del mantenimiento preventivo de un generador de radio-224, es decir, para anticiparse a las fugas de torio-228 de este generador, entonces la primera y la segunda fase estacionaria constan del mismo material de la fase estacionaria.

50 Por otro lado, si por ejemplo, la transferencia del radioisótopo se realiza para obtener diferentes perfiles de elución para su descendencia, o para mover este radioisótopo a una fase estacionaria más resistente a la radiación que aquella en la que se encuentra, entonces las fases estacionarias primera y segunda pueden estar constituidas de dos materiales de fase estacionaria diferentes.

Como se sabe, los materiales de la fase estacionaria pueden comprender un soporte sólido inorgánico (tal como partículas de sílice o alúmina o un gel de sílice), orgánico (tal como un polímero o copolímero) o inorgánico-orgánico, que está funcionalizado, por ejemplo por injerto o impregnación, por moléculas orgánicas capaces de retener por complejación, intercambio iónico, reconocimiento molecular o cualquier otro mecanismo, los iones del elemento químico cuyo radioisótopo es un isótopo radiactivo, por ejemplo, iones de torio si el radioisótopo es torio-228 .

En una realización particularmente preferida de la invención, el radioisótopo es el torio-228, en cuyo caso la primera fase estacionaria y/o la segunda fase estacionaria están constituidas preferiblemente por partículas que comprenden un polímero funcionalizado con moléculas de un ligando del torio.

Ventajosamente, el polímero es un polimetacrilato o un poli(estireno-co-divinilbenceno), mientras que el ligando del torio-228 es *N,N,N',N'*-tetraoctil-diglicolamida (o TODGA), ácido di(2-etilhexil)fosfórico (o HDEHP), óxido de trioctilfosfina (o TOPO) o una mezcla de los mismos.

Los materiales de fase estacionaria de este tipo están disponibles en particular de las empresas Triskem International y Eichrom.

De acuerdo con la invención, el procedimiento puede implementarse ventajosamente para llevar a cabo el mantenimiento de una pluralidad (al menos dos) de generadores (es decir, varias primeras columnas) de los que se recogen una pluralidad de eluatos (etapa a) del procedimiento) que, después del tratamiento (etapa b) del proceso), se cargan (etapa c) del proceso) en la misma segunda columna, que constituye, después del lavado (etapa d) del proceso), un nuevo generador.

Otras características y ventajas del procedimiento de la invención aparecerán con la lectura de la descripción adicional que sigue y que se refiere a un ejemplo de implementación de este procedimiento.

Es evidente que este modo de realización se da únicamente a título ilustrativo del objeto de la invención y en modo alguno constituye una limitación de este objeto.

Breve descripción de las figuras

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

La figura 2 representa esquemáticamente las diferentes etapas de un ejemplo de implementación del procedimiento de la invención.

Explicación detallada de un modo particular de implementación

Se hace referencia a la figura 2 que representa esquemáticamente las diferentes etapas de un ejemplo de implementación del procedimiento de la invención para la transferencia de torio-228 desde una primera resina DGA DN, denotada por 20, contenida en una primera columna, denotada por 10, a una segunda resina DGA DN, denominada 50, contenida en una segunda columna 40 de cromatografía.

La primera columna 10 de cromatografía es, por ejemplo, un generador de radio-224 usado mientras que la segunda columna 40 de cromatografía está destinada a constituir un nuevo generador de radio-224.

En este modo de implementación, el procedimiento comprende las siguientes etapas:

1. acondicionar la resina 20 con una solución acuosa de ácido nítrico o clorhídrico;
2. la elución del torio-228 fijado sobre la resina 20 con una solución acuosa A1 que comprende EDTA, y la recogida en un recipiente, indicado con 30, del tipo vaso de precipitados, matraz o similar, del eluato o solución acuosa A2 - que comprende torio-228 en forma de complejos EDTA-²²⁸Th;
3. la disociación de complejos EDTA²²⁸Th por acidificación del eluato para llevar su pH a un valor como máximo igual a 1, con lo que se obtiene una solución acuosa A3 que comprende el torio-228 descomplejado;
4. la carga de la resina 50 con la solución acuosa A3 para fijar sobre esta resina el torio-228 descomplejado presente en esta solución; y
5. un lavado de la fase estacionaria 50 con una solución acuosa A4 de ácido nítrico o clorhídrico.

Todas estas etapas, que se detallan a continuación, se realizan a temperatura ambiente, es decir a una temperatura de 20°C a 25°C.

* Etapa 1 :

La columna 10 comprende una resina DGA DN (Triskem International/Eichrom) 20 cargada con torio-228.

Este tipo de resina, que se presenta en forma de partículas, retiene el torio, sea cual sea su isótopo, pero no retiene el radio, sea cual sea su isótopo.

La resina 20 se sometió a varios ciclos de producción de radio-224, cada uno de los cuales comprendía un período durante el cual se permitió que el torio-228 produjera radio-224 por desintegración radiactiva seguida de la elución del radio-224 así producido.

Habiéndose realizado estas eluciones con soluciones de ácido nítrico a 2 mol/L o de ácido clorhídrico a 3 mol/L, la resina 20 se acondiciona en primer lugar para disminuir la acidez que prevalece en el volumen intersticial de esta resina para evitar que el EDTA usado en la etapa 2 a continuación precipite durante esta etapa.

Este acondicionamiento se realiza haciendo circular en la columna 10 varios BV, por ejemplo 3 BV, a un caudal comprendido entre 0,1 mL/min y 5 mL/min, de una solución acuosa que comprende bien ácido nítrico o bien ácido clorhídrico - con una preferencia por el ácido nítrico - en una concentración sustancialmente inferior o igual a la presentada por las soluciones que se han utilizado para las eluciones del radio-224.

Esta concentración es, por ejemplo, de 0,5 mol/L para una solución acuosa de ácido nítrico y de 2 mol/L para una solución acuosa de ácido clorhídrico.

* Etapa 2:

La elución del torio-228 de la resina 20 se lleva a cabo haciendo circular en la columna 10 varios BV de solución acuosa A1, que típicamente comprende de 10 mmol/L a 100 mmol/L y, preferiblemente, 25 mmol/L de EDTA. y tiene un pH de 4 a 8 y preferiblemente igual a $6 \pm 0,5$.

Para una elución óptima, se utilizan 10 BV de solución acuosa A1 a un caudal que oscila entre 0,1 mL/min y 5 mL/min y, preferiblemente, igual a 1 mL/min, pudiendo circular los 10 BV de forma continua (es decir, todos a la vez) o de forma discontinua, es decir, dos veces separadas entre sí por una pausa de unos minutos.

* Etapa 3 :

Como se indicó anteriormente, esta etapa consiste en acidificar el eluato - o solución acuosa A2 - recogido en la etapa 2 en el recipiente 30 para llevar el pH de este eluato a un valor como máximo igual a 1.

Esta acidificación no sólo permite obtener una disociación del EDTA-²²⁸Th presente en el eluato ya que el EDTA está en forma catiónica a un pH igual o inferior a 1 pero también para dar al eluato un pH favorable a la retención del torio-228 en una resina DGA DN. Por lo tanto, estos dos efectos combinados hacen posible volver a unir el torio-228 a la resina 50 en la etapa 4 a continuación.

La acidificación del eluato se puede realizar:

- ya sea por una simple adición de ácido nítrico o clorhídrico -con preferencia por el ácido nítrico- al eluato presente en el recipiente 30;

- o, como se ilustra en la figura 2, sometiendo la resina 20 a dos lavados sucesivos, realizándose cada uno de estos lavados con una solución acuosa ácida, y añadiendo las soluciones resultantes de estos lavados al eluato presente en el recipiente 30.

El primer lavado se realiza, por ejemplo, haciendo circular en la columna 10 varios BV, por ejemplo 3 BV, de una solución acuosa que comprende:

- ya sea de 0,01 mol/L a 0,1 mol/L y, preferiblemente, 0,1 mol/L de ácido nítrico;

- ya sea de 0,1 mol/L a 1 mol/L y, preferiblemente, 0,1 mol/L de ácido clorhídrico.

El segundo lavado se realiza, por ejemplo, haciendo circular en la columna 10 varios BV, por ejemplo 3 BV, de una solución acuosa que comprende:

- ya sea de 0,5 mol/L a 4 mol/L y, preferiblemente, 0,5 mol/L de ácido nítrico;

- ya sea de 2 mol/L a 4 mol/L y, preferiblemente, 2 mol/L de ácido clorhídrico.

En ambos casos, se da preferencia, de nuevo, a soluciones acuosas de ácido nítrico.

Los caudales en la columna 10 de las soluciones acuosas utilizadas para los lavados son ventajosamente de 0,1 mL/min a 5 mL/min.

Como se ilustra en la figura 2, las soluciones resultantes de los lavados pueden recogerse directamente, a la salida de la columna 10, en el recipiente 30 en el que se encuentra el eluato.

Alternativamente, pueden recogerse en un contenedor que no sea el contenedor 30 y luego agregarse al eluato presente en el contenedor 30.

- 5 Cabe señalar que durante la acidificación del eluato, el EDTA puede precipitar y luego volver a disolverse casi por completo. Asimismo, cualquiera que sea el procedimiento elegido para acidificar el eluato, es preferible que esta acidificación se realice con agitación para garantizar la homogeneidad del eluato acidificado -o solución acuosa A3- y, por tanto, su estabilidad, una vez redisoluto el EDTA.

Como precaución, la solución acuosa A3 se puede filtrar opcionalmente, por ejemplo mediante un filtro con una porosidad de 0,2 μm , antes de pasar a la etapa 4.

* Etapa 4 :

- 10 La columna 40 es preferiblemente una columna idéntica en todos los aspectos a la columna 10, con el mismo volumen de lecho y la misma cantidad másica de resina DGA DN, excepto que esta resina está libre de cualquier uso anterior.

La carga de la columna 40 con la solución acuosa A3 se realiza haciendo circular esta solución en la columna 40, preferiblemente a un caudal bajo, por ejemplo de 0,1 mL/min a 5 mL/min, para favorecer la retención del torio-228 en la parte superior de la columna.

- 15 * Etapa 5 :

El lavado de la resina 50 se realiza haciendo circular en la columna 40 varios BV de solución acuosa A4, que normalmente comprende:

- de 0,5 mol/L a 4 mol/L y preferiblemente 0,5 mol/L de ácido nítrico, o
- de 2 mol/L a 4 mol/L y, preferiblemente, 2 mol/L de ácido clorhídrico.

- 20 De nuevo, se da preferencia al ácido nítrico.

Para un lavado óptimo se utilizan 20 BV de solución acuosa A4 a un caudal que oscila entre 0,1 mL/min y 5 mL/min y, preferiblemente, igual a 2,5 mL/min.

- 25 La implementación del procedimiento de la invención utilizando una columna 10 y una columna 40 que tienen cada una un BV de 7,2 ml y cada una contiene 3,3 g de resina DGA DN (tamaño de partícula: 50-100 μm), así como los siguientes parámetros de funcionamiento:

* etapa 1: acondicionamiento de la resina 20 por circulación en la columna 10 de 5 BV de una solución acuosa que comprende 0,5 mol/L de ácido nítrico, a un caudal de 0,5 mL/min;

* etapa 2: elución del torio-228 por circulación en la columna 10 de 10 BV de una solución acuosa A1 que comprende 25 mmol/L de EDTA y de pH igual a $6 \pm 0,5$, a un caudal de 1 mL/min;

- 30 * etapa 3: adición a la solución acuosa A2 de la etapa 2 de 2 BV de una solución de ácido nítrico que contiene aproximadamente 14 mol/L de HNO_3 (es decir 65% en masa);

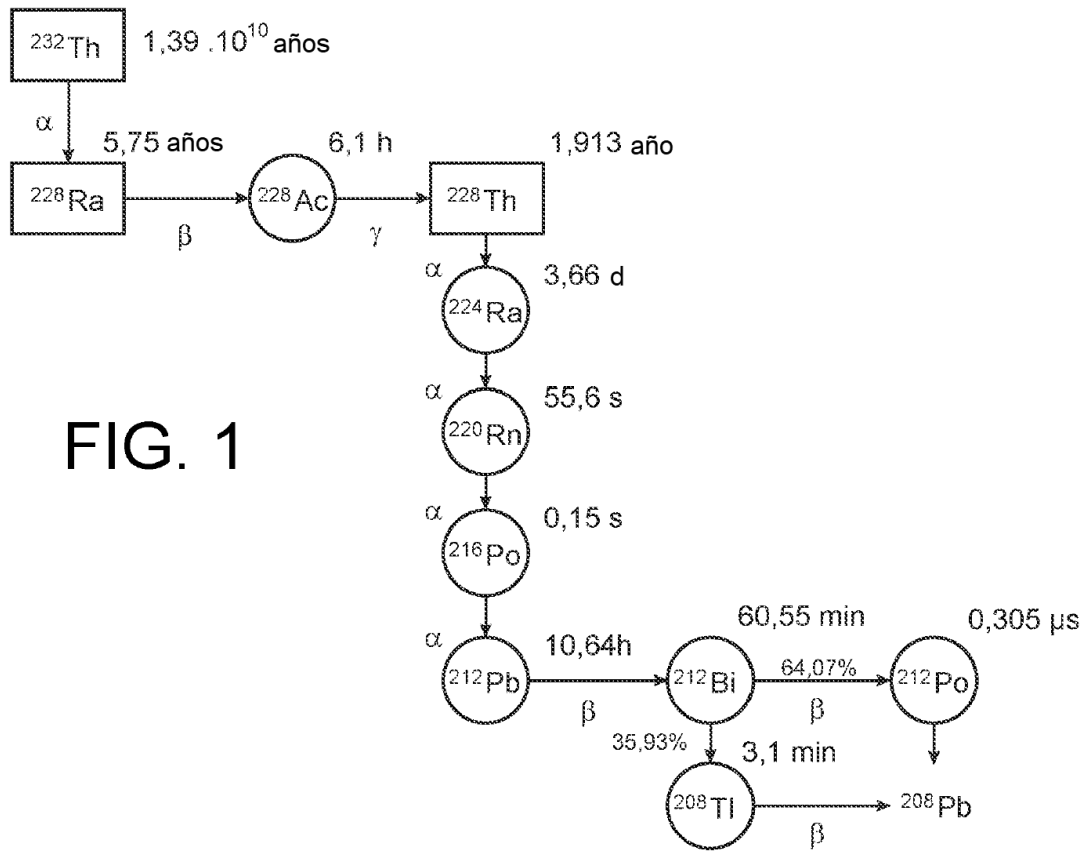
* etapa 4: carga de la resina 50 por circulación en la columna 40 de las 12 BV obtenidas en la etapa 3, a un caudal de 2,5 mL/min;

- 35 * etapa 5: lavado de la resina 50 por circulación en la columna 40 de 5 BV de una solución acuosa A4 que comprende 0,5 mol/L de ácido nítrico, a un caudal de 0,5 mL/min;

permitieron transferir más del 99% de la actividad del torio-228 que fue retenida por la resina contenida en la columna 10 en el momento t_0 de la implementación del proceso sobre la resina contenida en la columna 40.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para transferir un radioisótopo que se encuentra fijado en una primera fase (20) estacionaria contenida en una primera columna (10) de cromatografía a una segunda fase (50) estacionaria contenida en una segunda columna (40) de cromatografía, para fijar el radioisótopo en la segunda fase estacionaria, eligiéndose el radioisótopo entre los isótopos radiactivos del torio, del radio, del plomo, del bismuto y del uranio, que comprende al menos las siguientes etapas:
 - a) elución del radioisótopo de la primera fase estacionaria (20) con una solución acuosa A1 que comprende un agente complejante para el radioisótopo, con lo que se obtiene una solución acuosa A2 que comprende complejos del radioisótopo;
 - b) disociación de los complejos del radioisótopo presente en la solución acuosa A2 modificando el pH de la solución acuosa A2, con lo que se obtiene una solución acuosa A3 que comprende el radioisótopo descomplejado;
 - c) cargar la segunda fase (50) estacionaria con la solución acuosa A3; y
 - d) al menos un lavado de la segunda fase (50) estacionaria con una solución acuosa A4.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente complejante de radioisótopos es un ácido aminopolicarboxílico o una sal de un ácido aminopolicarboxílico.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el ácido aminopolicarboxílico es el ácido nitrilotriacético, el ácido etilendiaminotetraacético o el ácido dietilentriaminopentaacético y, preferiblemente, el ácido etilendiaminotetraacético.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la solución acuosa A1 comprende de 10 mmol/L a 100 mmol/L de ácido etilendiaminotetraacético o una de sus sales y tiene un pH de 4 a 8.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la solución acuosa A1 comprende 25 mmol/L de ácido etilendiaminotetraacético o una de sus sales y tiene un pH de $6 \pm 0,5$.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la modificación del pH de la solución acuosa A2 es una acidificación para llevar el pH de la solución acuosa A2 a un valor como máximo igual a 1.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la acidificación de la solución acuosa A2 comprende la adición de un ácido a la solución acuosa A2 y, preferiblemente, de ácido nítrico o clorhídrico.
8. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la acidificación de la fase acuosa A2 comprende al menos un lavado de la primera fase (20) estacionaria con una solución acuosa ácida y una adición de toda o parte de la solución acuosa resultante del lavado a la solución acuosa A2.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la solución acuosa ácida comprende de 0,01 mol/L a 0,1 mol/L de ácido nítrico o de 0,1 mol/L a 1 mol/L de ácido clorhídrico.
10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la solución acuosa A4 comprende de 0,5 mol/L a 4 mol/L de ácido nítrico o de 2 mol/L a 4 mol/L de ácido clorhídrico.
11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además, antes de la etapa a), una etapa de acondicionamiento de la primera fase estacionaria.
12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la primera fase estacionaria se compone de un primer material de fase estacionaria, la segunda fase estacionaria se compone de un segundo material de fase estacionaria, y el primero y el segundo material de fase estacionaria son idénticos.
13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la primera fase estacionaria se compone de un primer material de fase estacionaria, la segunda fase estacionaria se compone de un segundo material de fase estacionaria, y el primero y el segundo material de fase estacionaria son diferentes.
14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el radioisótopo es torio-228.
15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que la primera fase estacionaria y/o la segunda fase estacionaria se componen por partículas que comprenden un polímero funcionalizado por moléculas de un ligando de torio.
16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el polímero es un polimetacrilato o un poli(estireno-co-divinilbenceno), y el ligando del torio-228 es *N,N,N',N'*-tetraoctildiglicolamida, ácido di(2-etilhexil)fosfórico, óxido de trioctilfosfina o una mezcla de los mismos.



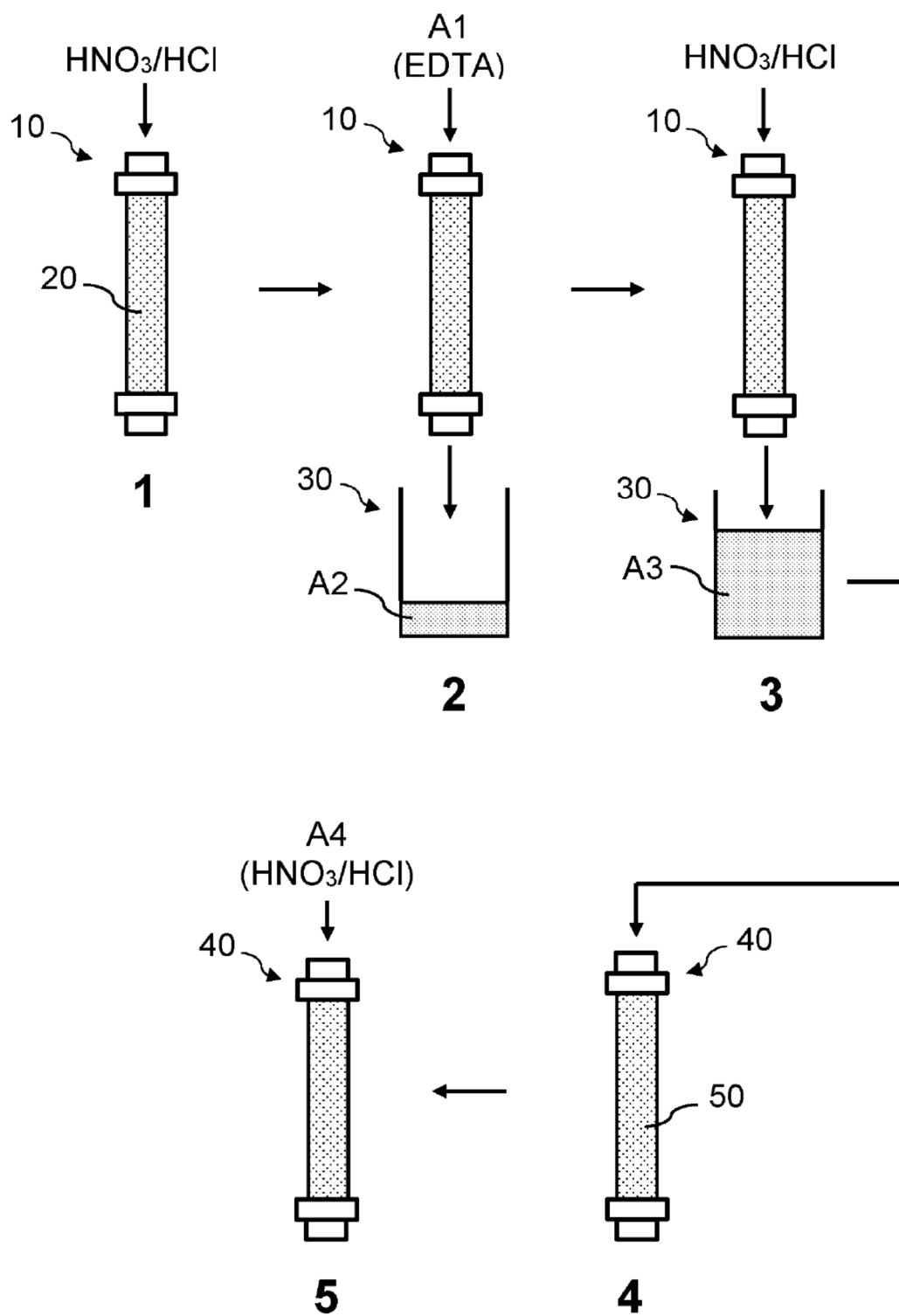


FIG. 2