

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042622**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.03.06**

(51) Int. Cl. **G21G 1/10 (2006.01)**

(21) Номер заявки  
**201590442**

(22) Дата подачи заявки  
**2011.04.29**

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОТОПА**

---

(31) **1007354.2**

(56) **WO-A2-2000040275**

(32) **2010.04.30**

**RU-C1-2373589**

(33) **GB**

**RU-C2-2260217**

(43) **2015.11.30**

(62) **201291060; 2011.04.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БАЙЕР АС (NO)**

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

(74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В. (RU)**

(57) В изобретении предложен способ получения  $^{223}\text{Ra}$  фармацевтически приемлемой чистоты, включающий i) получение исходной смеси, включающей  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ ; ii) загрузку указанной исходной смеси в сильноосновной анионит; iii) элюирование указанного  $^{223}\text{Ra}$  из указанного сильноосновного анионита с использованием первой минеральной кислоты в спиртоводном растворе для получения первого элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$ ; iv) загрузку первого элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$  в сильнокислотный катионит; и v) элюирование  $^{223}\text{Ra}$  из указанного сильнокислотного катионита с использованием второй минеральной кислоты в водном растворе для обеспечения второго элюированного раствора. В изобретении также предложены продукты соответствующей чистоты и/или продукты, полученные или получаемые с помощью такого способа.

**B1**

**042622**

**042622**

**B1**

### Область техники

Изобретение относится к получению радия-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) для использования в фармацевтическом производстве. В частности, настоящее изобретение относится к способам производства в промышленном масштабе радия-223 с чистотой, подходящей для фармацевтического назначения обследуемым людям.

### Уровень техники

Лизис определенных клеток может быть существенным при успешном лечении ряда заболеваний млекопитающих. Типичными примерами является терапия злокачественных образований, 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.

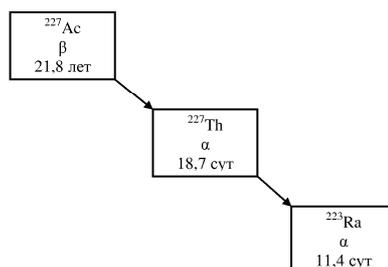
Наиболее распространенными способами избирательной терапии в настоящее время являются хирургические операции, химиотерапия и внешнее облучение. Однако, направленная эндо-радионуклидная терапия представляет интерес и является развивающейся областью с потенциалом для передачи высокоцитотоксического воздействия на клетки нежелательных типов. В настоящее время наиболее распространенными формами радио-фармацевтических средств, которые разрешены для применения на человеке, являются радионуклиды, излучающие бета- и/или гамма-частицы. Однако, наиболее интересно применение в терапии излучающих альфа-частицы радионуклидов, вследствие их потенциала большего лизиса определенных клеток. В частности, один из излучающих альфа-частицы нуклидов, радий-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) обладает определенно заметной эффективностью, в частности, для лечения заболеваний, связанных с костями и поверхностью костей.

Диапазон излучения обычных источников излучения альфа частиц в физиологической среде в основном составляет менее 100 мкм, что эквивалентно только нескольким диаметрам клетки. Что делает данное ядро хорошо подходящим для лечения опухолей, включая метастазы, поскольку небольшая часть излучаемой энергии будет проходить за пределами клетки мишени и, таким образом, повреждения окружающей здоровой ткани может быть сведено к минимуму (см. Feinendegen et al., Radiat Res 148: 195-201 (1997)). Наоборот, бета-частицы имеют диапазон 1 мм или более в воде (см. Wilbur, Antibody Immunocoon Radiopharm 4: 85-96 (1991)).

Энергия излучения альфа-частиц довольно высока по сравнению с бета-частицами, гамма-лучами и рентгеновскими лучами и обычно составляет 5-8 МэВ, что от 5 до 10 раз больше чем у бета-частиц и в 20 или более раз больше чем энергия гамма-лучей. Таким образом, выделение большого количества энергии на очень короткое расстояние дает  $\alpha$ -излучение с 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 требуемой чистоты, когда изотоп необходим для внутреннего применения. Это особенно верно, когда какие либо примеси также могут быть источниками излучения альфа-частиц и более конкретно, когда могут присутствовать источники излучения альфа-частиц с длительным периодом полураспада, поскольку они потенциально 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 схеме представлен элемент, молекулярная масса (Mw), форма распада (форма) и период полураспада (лет (л) или суток (сут)) для  $^{223}\text{Ra}$  и его двух предшественников-изотопов. Получение начинается с  $^{227}\text{Ac}$ , который сам по себе находится только в следовых количествах в урановых рудах, являясь частью цепи естественного распада, возникающей у  $^{235}\text{U}$ . Одна тонна урановой руды содержит приблизительно десятки грамм актиния и, таким образом, хотя  $^{227}\text{Ac}$  обнаружен в естественных условиях, в большинстве случаев его получают нейтронным облучением  $^{226}\text{Ra}$  в ядерном реакторе.

Mw Элемент  
Форма распада  
Период полураспада



Из схемы видно, что  $^{227}\text{Ac}$ , с периодом полураспада свыше 20 лет, является потенциально опасной

примесь, принимая во внимание получение  $^{223}\text{Ra}$  из указанной выше цепочки радиоактивного распада для фармацевтического назначения. В частности, хотя сам по себе  $^{227}\text{Ac}$  является источником 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 (т.е.  $^{227}\text{Th}$ ) также образует 5 альфа-распадов и 2 бета-распада перед достижением стабильного  $^{207}\text{Pb}$ . См. 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 сут.	11,4 сут.	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 цепь распадов  $^{227}\text{Ac}$ , представляя значительный риск токсичности по существу в течение всего периода полураспада для любого человека, которому введен  $^{227}\text{Ac}$ . В результате, содержание  $^{227}\text{Ac}$  примеси в  $^{223}\text{Ra}$  фармацевтического назначения строго ограничено до 45 Бк  $^{227}\text{Ac}$  в 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$ . Таким образом, для практических целей, способ, который обеспечивает  $^{223}\text{Ra}$  для фармацевтического назначения предпочтительно должен обеспечивать чистоту 10 Бк  $^{227}\text{Ac}$  в 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$  или выше для постоянного соблюдения данного безопасного предела.

Опубликован ряд исследований по очистке  $^{223}\text{Ra}$ , в первую очередь в контексте окружающей среды, где авторы пытаются накапливать  $^{223}\text{Ra}$  из образцов большого объема с тем, чтобы обеспечить анализ степени загрязнения окружающей среды (например, Howitz et al., *Reactive and Functional Polymers*, 33, 25-36 (1997)).

Известен только один ранее опубликованный способ, непосредственно обращенный к вопросу получения  $^{223}\text{Ra}$  биомедицинской чистоты, и этим способом является способ Larsen et al., опубликованный в WO 2000/040275. Этот способ включает постоянное поглощение  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  на f-блоке особой актинидной силикагелевой смолы (Silica Actinide Resin), содержащей связующие группы на основе Р,Р' диоктилметанбифосфоновой кислоты на подложке из диоксида кремния. Что позволяет обеспечить относительно высокую частоту, менее  $4 \times 10^{-3} \%$   $^{227}\text{Ac}$  по сравнению с  $^{223}\text{Ra}$ , но требует большого числа стадий работ вручную и плохо подходит для крупномасштабного производства или автоматизации. Более того, поскольку смола необратимо сорбирует материнское ядро и ядро предшественник, в результате радиоактивные повреждения смолы становятся значительными, если смолу используют для промышленного источника (десятки лет) со временем жизни  $^{227}\text{Ac}$ . Это особенно верно в промышленном масштабе, когда концентрации изотопов необходимо поддерживать как можно выше для максимизации размера партии и минимизации объема ручной обработки.

До сих пор не известен способ, решающий проблемы получения  $^{223}\text{Ra}$ , такие как выход  $^{223}\text{Ra}$ , скорость процесса очистки, автоматизация, минимизация отработанных изотопов и соответствующее производство или радиоактивные отходы или любые подобные проблемы, связанные с получением в промышленных масштабах. Более того, во всех известных способах получения  $^{223}\text{Ra}$  приемлемой фармацевтической чистоты используют специальные смолы, которые не имеются гарантированно в наличии и потенциально трудно утверждать, что они являются надежными. Guseva et al. (*Radiochemistry* 46, 58-62 (2004)) предложена основная система получения  $^{223}\text{Ra}$  с использованием ионообменной методики, разработанной для извлечения радия из образцов окружающей среды. Однако, эту систему использовали для очень небольших масштабов производства и никогда не предполагалось или не показано в качестве системы обеспечивающей материал фармацевтической чистоты.

В свете вышесказанного, существует существенная необходимость в улучшенном способе, с помощью которого можно было бы получить и очистить  $^{223}\text{Ra}$  для фармацевтического применения с чистотой, подходящей для непосредственного введения в обследуемого человека. Считалось бы преимуществом, если бы способ обеспечил высокий выход  $^{223}\text{Ra}$ , низкие потери  $^{227}\text{Ac}$  и/или  $^{227}\text{Th}$  материнских изотопов и/или в нем была использована широко доступная среда разделения. Также преимуществом было бы, если бы способ был быстрым, подходил для относительно больших (промышленного масштаба) радиоактивных образцов, включал только минимальное число стадий работ вручную и/или подходил бы для автоматизации.

### Краткое описание изобретения

Заявителем в данной работе установлено, что посредством разделения исходной смеси  $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$  с использованием сильноосновного анионита с последующим разделением с использованием сильнокислотного катионита может быть получен раствор  $^{223}\text{Ra}$  очень высокой радиохимической чистоты и обеспечен ряд требуемых преимуществ способа.

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

- i) получение исходной смеси, включающей  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ ;
- ii) загрузку указанной исходной смеси в сильноосновной анионит;
- iii) элюирование указанного  $^{223}\text{Ra}$  из указанного сильноосновного анионита с использованием первой минеральной кислоты в спиртовом растворе для получения первого элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$ ;
- iv) загрузку первого элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$  в сильнокислотный катионит и
- v) элюирование  $^{223}\text{Ra}$  из указанного сильнокислотного катионита с использованием второй минеральной кислоты в водном растворе для обеспечения второго элюированного раствора.

Способ возможно и предпочтительно также включает одну или обе следующие стадии:

- x) элюирование указанных  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  из указанного сильноосновного анионита с использованием третьей минеральной кислоты в водном растворе для извлечения смеси  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  и
- y) хранение указанной смеси  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  в течение периода времени, достаточного для обеспечения прироста  $^{223}\text{Ra}$  посредством радиоактивного распада для повторного формирования исходной смеси, включающей  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ .

Стадию x) осуществляют в любой момент после стадии iii) описанного выше способа. Стадию y) начинают непосредственно вслед за стадией iii) элюирования и ее можно осуществлять главным образом на анионообменной смоле (т.е. перед или без стадии x)) и/или после извлечения смеси  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  из смолы (т.е. после стадии x)).

После стадии y) прироста исходная смесь может быть повторно использована для получения дополнительной партии  $^{223}\text{Ra}$  и предпочтительно использовать один образец  $^{227}\text{Ac}$  многократно (например, более 10 раз, т.е. от 50 до 500 раз). Если смесь  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  не элюируют из сильноосновного анионита, тогда способ можно повторять со стадии iii). Однако, предпочтительно, стадию x) осуществляют и смесь  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  элюируют из сильноосновного анионита. В этом случае способ повторяют со стадии i) или стадии ii).

В еще одном аспекте настоящего изобретения обеспечивают раствор  $^{223}\text{Ra}$ , включающий менее 45 Бк  $^{227}\text{Ac}$  на 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$ , предпочтительно раствор  $^{223}\text{Ra}$ , включающий менее 10 Бк  $^{227}\text{Ac}$  на 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$ . Такой раствор возможно получают или можно получать предпочтительными способами, описанными в данной работе.

### Подробное описание изобретения

Наиболее значимым аспектом настоящего изобретения является возможность десорбции исходной смеси из разделяющей смолы и ее повторного формирования с высокой эффективностью. В частности, настоящий способ относится к процессу долгосрочного промышленного применения, при этом способ сам по себе позволяет обеспечить многократное применение исходной смеси в течение многих лет. Срок применения исходной смеси определенно может составлять порядка времени периода полураспада возникающего  $^{227}\text{Ac}$  изотопа, и, таким образом, возможно несколько десятков лет (например, от 10 до 50 лет). Существует несколько проблем, которые возникают вследствие этого, которые не могут быть направлены к любому получению  $^{223}\text{Ra}$  или очистке систем описанных ранее.

Первой проблемой, возникающей из потенциально длительного времени сохранения товарного качества исходной смеси, является стабильность окружающих условий хранения. В частности, любой материал подвергаемый воздействию исходной смеси, возможно получает более миллиона бета-распадов в секунду за счет  $^{227}\text{Ac}$ , плюс приблизительно такое же число альфа-распадов в секунду за счет входящего в состав  $^{227}\text{Th}$  и такое же число альфа-распадов снова за счет прироста  $^{223}\text{Ra}$  и за счет излучающих альфа-частицы дочерних ядер. Что является намного более концентрированным, чем любая исходная система для получения  $^{223}\text{Ra}$ , предложенная ранее.

В частности альфа-излучение является высокоионизирующим и, таким образом, в течение ряда лет,  $10^{13}$  или более альфа-распадов в год, которому будет подвергаться окружающее исходную смесь пространство, вероятнее всего вызовет значительные повреждения каких-либо органических компонентов в долгосрочной перспективе. В результате, нельзя ожидать, что системы, такие как описанные в WO 2000/040275, где исходная смесь необратимо связана с разделяющей смолой, будут стабильными, даже когда используют неорганические смолы, поскольку связующие компоненты, расположенные вблизи радионуклидов являются органическими и чувствительны к повреждениям. Это может привести к постепенному ослаблению связующей способности и возможной потере материала исходной смеси и снижению радиохимической чистоты  $^{223}\text{Ra}$ .

С точки зрения вероятных повреждений из-за продолжительного воздействия, значительным преимуществом была бы возможность извлечения исходной смеси из системы разделения, чтобы новый от-

деленный материал можно было бы использовать периодически. Это позволило бы не только избежать потерь исходной смеси, но также гарантировать, что чистота продукта будет такой же высокой после нескольких распадов, как и когда систему использовали первый раз. Таким образом, предпочтительно исходную систему генератора из разделяющего материала периодически, наиболее предпочтительно после каждого применения. В настоящем способе данную регенерацию осуществляют на необязательной, но предпочтительной стадии х), которую осуществляют после стадии iii) элюирования, или параллельно с оставшимися стадиями или после их осуществления.

Когда исходную смесь извлекают из разделяющей среды, важно осуществлять это с очень высокой тщательностью. Как отмечалось выше, особая актинидная смола, применение которой описано в WO 2000/040275, не позволяет извлекать исходную смесь вследствие необратимой ее сорбции. Это может быть приемлемо для лаборатории или кратковременных испытаний, но является потенциальной проблемой при долгосрочном применении в промышленных масштабах, как описано выше. Однако, другие определенные материалы предложены для отделения элементов f-блока от элементов основной группы и они обладают потенциалом для извлечения исходной смеси после применения.

В US 7553461 раскрыто дигликоimidное (ДГА) экстрагирующее вещество, которое можно присоединить к смоле и использовать для отделения элементов f-блока от элементов основной группы. В отличие от ранее описанной актинидной смолы, это экстрагирующее вещество позволяет извлекать исходную смесь из f-блока после разделения и, таким образом, не требует постоянной стабильности смолы. Тем не менее, заявители настоящего изобретения протестировали регенерационную способность описанной ДГА системы и обнаружили, что в условиях, оптимизированных для эффективной работы, возникают потери приблизительно 0,1%  $^{227}\text{Ac}$  исходного и приблизительно 1-5% промежуточного изотопа  $^{227}\text{Th}$ .

Потери только 0,1% исходного изотопа совершенно незначительны в любом лабораторном или испытательном оборудовании, но в промышленных системах это является важным фактором. При условии, что исходную смесь используют каждую 3-ю неделю (после приблизительно 72% возможного максимального прироста  $^{223}\text{Ra}$ ) и регенерация требуется 17 раз в год, это приводит к общим потерям 12% исходного  $^{227}\text{Ac}$  за период 10 лет. Таким образом, в сочетании естественным распадом вследствие периода полураспада изотопа 21 год, общее снижение активности составляет от 73% вследствие естественного распада до 61%, включая регенерационные потери. При сроке 21,8 лет данный эффект будет еще более резким, сводя ожидаемую 50% активность после периода полураспада приблизительно до 35% и очевидно снижая полезную длительность сохранения товарного качества системы на данной стадии.

В настоящем способе, регенерация исходной смеси показала, что потери составляют приблизительно 0,01% исходного  $^{227}\text{Ac}$  в каждом цикле регенерации. Эти потери в десять раз меньше, чем могли бы достичь заявители с оптимизированной системой, в которой применяют дигликоimidное (ДГА) экстрагирующее вещество. Это применимо даже в таких промышленных масштабах, как партия в 2,5 ГБк. Снова рассматривая 3-недельный цикл, это приводит только приблизительно к 1,2% потерь  $^{227}\text{Ac}$  за 10 лет с помощью предлагаемого способа по сравнению с потерями 12% в колонне с дигликоimidным (ДГА) экстрагирующим веществом даже в оптимизированных условиях. Очевидно, указанное позволяет обеспечить множество дополнительных лет полезной длительности сохранения товарного качества по сравнению с системой смолы - ДГА.

Более того, заявителями настоящего изобретения установлено, что приблизительно 99,8%  $^{227}\text{Th}$  в исходной смеси можно регенерировать элюированием из основной анионообменной смолы, как описано в данной работе. Это также значительно лучше, чем можно было достичь при оптимизированных условиях с использованием дигликоimidного (ДГА) экстрагирующего вещества, которое дает максимальную 95-99% регенерацию  $^{227}\text{Th}$ . Это имеет значение не только для скорости прироста радия, но также увеличивают срок службы колонки, а возникающие отходы будут менее радиоактивны и, таким образом, потребуется меньше размещений опасных захоронений.

В настоящем изобретении, возможная, но чрезвычайно предпочтительная стадия х) включает элюирование указанных  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  из указанного сильноосновного анионита с использованием третьей минеральной кислоты в водном растворе, тем самым обеспечивая смесь  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$ . Данная стадия и относящиеся к ней составляющие могут иметь следующие предпочтительные признаки, по отдельности или в любых возможных сочетаниях, и возможно в любом возможном сочетании с любыми признаками других стадий, как описано далее:

а) возможную стадию х) можно осуществлять после каждого случая, когда  $^{227}\text{Ac}$  элюируют из сильноосновного анионита (т.е. после каждой стадии iii)), после каждых таких двух случаев или после каждых таких трех, четырех или пяти случаев: предпочтительно стадию х) осуществляют между каждой стадией iii) элюирования и последующим случаем стадии iii) элюирования;

б) третья минеральная кислота может быть выбрана из  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HClO}_4$  и  $\text{HCl}$ , предпочтительно является  $\text{HCl}$ ;

в) третью минеральную кислоту предпочтительно использовать в таком количестве, чтобы вымыть из смолы все нитро-группы, соединенные с анионообменной смолой, и ионные группы на смоле заместить другими ионами. Предпочтительно данную минеральную кислоту используют с избытком по сравнению с количеством ионных групп на анионообменной смоле. Концентрация и объем третьей мине-

ральной кислоты будут составлять приблизительно 3 М и 10 мл при использовании колонки размером 2 мл и десорбции 1,2 ммоль/ионных групп на мл для  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$ . Если использовать  $\text{HNO}_3$  для регенерации, регенерация  $^{227}\text{Th}$  не будет эффективной, но  $^{227}\text{Ac}$  будет извлечен;

г) в одном из возможных воплощений, третья минеральная кислота в водном растворе не включает каких-либо значительных количеств (например, менее 0,1 об./об.%) любого спирта, выбираемого из метанола, этанола и изопропанола. Водный раствор может по существу не содержать метанола;

д) элюирование указанных  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  из указанного сильноосновного анионита позволяет регенерировать более 99,9% (например, от 99,9 до 100%)  $^{227}\text{Ac}$ , загруженного на смолу на стадии ii); предпочтительно, это значение составляет более 99,95, приблизительно 99,99% является наиболее предпочтительным;

е) элюирование указанных  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  из указанного сильноосновного анионита позволяет регенерировать более 85% (например, от 85 до 99,95%)  $^{227}\text{Th}$ , загруженного на смолу на стадии ii); предпочтительно это значение составляет более 95% и более предпочтительно по меньшей мере 98%; приблизительно 99,8% является наиболее предпочтительным.

Также важно, что смола с ДГА, описанная выше является только примером для обеспечения эффективности отделения  $^{223}\text{Ra}$  равной  $10^2$  по сравнению с  $^{227}\text{Ac}$  (US 7553461, колонка 19 линия 9). Неожиданным оказалось не только то, что простая основная анионообменная смола, когда ее используют в условиях идентичных данной работе, позволяет для сравнения обеспечить эффективность отделения по меньшей мере  $10^4$ , и более того, данная эффективность отделения является существенной для обеспечения изотопа с радиохимической чистотой достаточной для соответствия фармацевтическим стандартам.

Что касается возможной, но чрезвычайно предпочтительной стадии у), регенерация  $^{223}\text{Ra}$  начнется благодаря естественному радиоактивному распаду, как только существующий  $^{223}\text{Ra}$  элюируют на стадии iii). Предпочтительно обеспечивать время, достаточное для значительного прироста  $^{223}\text{Ra}$ , перед тем как снова разделять исходную смесь, как описано выше. Предпочтительно, регенерация смеси будет достаточно эффективной (как описано в данной работе), так что уровни активности  $^{227}\text{Ac}$  и активности  $^{227}\text{Th}$  будут близки к равенству, (например, в пределах 5%), и в таких обстоятельствах период времени приблизительно от 14 до 50 суток подходит для обеспечения прироста  $^{223}\text{Ra}$ . Это позволяет обеспечить приблизительно от 460 до 950 МБк из теоретической смеси 1 ГБк  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$ . Если уровень  $^{227}\text{Th}$  значительно обедняют из-за снижения регенерации, данный период может быть более продолжительным, в частности это касается значений более короткого промежутка времени. Специалисту данной области техники не составит труда выбрать подходящий период прироста на основании характеристик каждой конкретной системы.

В настоящем изобретении обеспечивают способ получения  $^{223}\text{Ra}$  с чистотой, подходящей для применения в эндо-радионуклидной 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.

Способы и все соответствующие воплощения изобретения предпочтительно осуществляют в промышленных масштабах и, таким образом, они осуществимы и подходят для применения в данных масштабах при поддержании всех других характеристик, описанных в данной работе по мере целесообразности (таких как чистота радиоизотопа, содержание возможного метанола и так далее). Промышленный масштаб обычно представляет собой масштаб больший, чем требуется для обработки одного объекта и, например, может представлять собой очистку более 10, предпочтительно более 25 и наиболее предпочтительно более 45 обычных доз  $^{223}\text{Ra}$ . Очевидно, обычная доза будет зависеть от применения, но предполагаемая доза может составлять от 0,5 до 100 МБк, предпочтительно от 1 до 50 МБк, наиболее предпочтительно приблизительно от 2 до 25 МБк.

Стадия i) способа изобретения относится к получению исходной смеси, включающей  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ . Такая смесь по сути формируется постепенным распадом образца  $^{227}\text{Ac}$ , но при использовании в изобретении также предпочтительно наличие одного или более следующих признаков, либо отдельно либо в любом возможном 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;

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 50 мл (например, от 0,1 до 50 мл), предпочтительно не более 10 мл, более предпочтительно не более 5 мл.

Стадия ii) способа изобретения относится к загрузке исходной смеси на сильноосновной анионит. Данная стадия и составляющие, относящиеся к ней, могут иметь следующие предпочтительные признаки, либо отдельно, либо в любом возможном сочетании и возможно в любом в любом возможном сочетании с любыми признаками других стадий как описано в данной работе:

а) сильноосновной анионит может быть смолой на основе сополимера полистирола и дивинилбензола, предпочтительно содержащий 1-95%; дивинилбензола;

б) сильноосновной анионит может быть смолой типа  $\text{R-N}^+\text{Me}_3$  (тип I) или смолой R-

$N^+Me_2CH_2CH_2OH$  (тип II), предпочтительно смолой типа I;

в) сильноосновный анионит может иметь обменную емкость от 0,2 до 5 мг-экв/мл, предпочтительно от 0,6 до 3 мг-экв/мл, наиболее предпочтительно от 1 до 1,5 мг-экв/мл (например, приблизительно 1,2 мг-экв/мл);

г) сильноосновный анионит может иметь градацию размера частиц от 10 до 800 меш, предпочтительно от 50 до 600 меш, более предпочтительно от 100 до 500 меш (например, приблизительно от 200 до 400 меш);

д) сильноосновный анионит может быть использован в форме колонки;

е) объем используемой смолы (например, набитой в колонну) 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) сильноосновный анионит может быть DOWEX 1X8 (например, DOWEX AG 1X8) или представлять собой равноценную смолу размером частиц 200-400 меш.

Стадия iii) способа изобретения относится к элюированию  $^{223}Ra$  из указанного сильноосновного анионита с использованием первой минеральной кислоты в спиртовом растворе для получения первого элюированного раствора  $^{223}Ra$ . Данная стадия и составляющие, относящиеся к ней, могут иметь следующие предпочтительные признаки, либо отдельно, либо в любом возможном сочетании и возможно в любом возможном сочетании с любыми признаками других стадий как описано в данной работе:

а) первая минеральная кислота может быть выбрана из  $H_2SO_4$  или  $HNO_3$ , предпочтительно представлять собой  $HNO_3$ .

б) первая минеральная кислота может быть использована в концентрации от 0,1 до 5 М, такой как от 0,1 до 3 М или от 0,1 до 1,5 М, предпочтительно от 0,3 до 0,8 М, более предпочтительно от 0,45 до 0,55 М (например, приблизительно 0,5 М), особенно если первая минеральная кислота является  $HNO_3$ ; или альтернативно

б') первая минеральная кислота может быть использована в концентрации от 0,1 до 5 М, такой как от 0,1 до 3 М или от 0,1 до 1,5 М, более предпочтительно от 0,1 до 1,5 М, более предпочтительно от 1,25 до 1,35 М (например, приблизительно 1,3 М), особенно если первая минеральная кислота является  $HNO_3$ ;

в) спиртовой раствор может включать по меньшей мере один спирт, выбираемый из метанола, этанола и изопропанола, предпочтительно быть метанолом;

г) спиртовой раствор может включать от 20 до 95% метанола, например от 75 до 90% метанола, более предпочтительно от 83 до 87% метанола (например, приблизительно 85% метанола); или альтернативно

г') спиртовой водный раствор может включать от 20 до 95% метанола, например от 75 до 90% метанола, более предпочтительно от 79 до 84% метанола (например, приблизительно 81% метанола);

д) спиртовой раствор может включать приблизительно 0,5 М  $HNO_3$  приблизительно в 85% водном метаноле; или альтернативно

д') спиртовой водный раствор может включать приблизительно 1,3 М  $HNO_3$  приблизительно в 81% водном метаноле;

е)  $^{223}Ra$  может быть элюирован из указанного сильноосновного анионита с использованием от 10 до 100 объемов колонки первой минеральной кислоты в спиртовом растворе. Предпочтительное количество составляет от 15 до 50 объемов колонки, более предпочтительно от 20 до 40 объемов колонки (например, приблизительно 30 объемов колонки);

ж) первый элюированный раствор предпочтительно имеет примесный уровень не более 100 (например, от 1 до 100) Бк  $^{227}Ac$  на 1 МБк  $^{223}Ra$ , более предпочтительно не более 45 Бк  $^{227}Ac$  на 1 МБк  $^{223}Ra$  (например, не более 30) и наиболее предпочтительно не более 10 Бк  $^{227}Ac$  на 1 МБк  $^{223}Ra$ ;

з) на стадиях загрузки исходной смеси на сильноосновный анионит и элюирования с получением первого элюированного раствора  $^{223}Ra$  обеспечивают отношение разделения, определяемое отношением  $^{223}Ra$  к  $^{227}Ac$ , по меньшей мере 10000:1 (например, от 10000:1 до 500000:1), предпочтительно по меньшей мере 20000:1, более предпочтительно по меньшей мере 30000:1;

и)  $^{223}Ra$  может быть элюирован из указанного сильноосновного анионита не в комплексной форме, а например в форме простой соли в растворе (например, в виде соли первой минеральной кислоты);

к) возможно, применения комплексообразователей, таких как ДТПК (диэтилтриаминпентауксусная кислота), можно избежать, и в одном из воплощений все растворы, используемые на стадии м и/или iii, по существу не содержат таких комплексообразующих реагентов, таких как ДТПК.

Стадия iv) способа изобретения относится к загрузке  $^{223}Ra$ , элюированного из анионообменной смолы, на сильнокислотный катионит. Данную стадию и составляющие, относящиеся к ней, могут иметь следующие предпочтительные признаки либо отдельно, либо в любом возможном сочетании и возможно в любом возможном сочетании с любыми признаками других стадий как описано в данной работе:

а) сильнокислотный катионит может быть смолой на основе сополимера полистирола и дивинилбензола, предпочтительно содержащий 1-95% ДВБ;

б) сильнокислотный катионит может быть смолой типа  $SO_3H$ ;

в) сильнокислотный катионит может иметь обменную емкость от 0,2 до 5 мг-экв/мл, предпочти-

тельно от 0,6 до 3 мг-экв/мл, наиболее предпочтительно от 1 до 2 мг-экв/мл (например, приблизительно 1,7 мг-экв/мл);

г) сильнокислотный катионит может иметь градацию размера частиц от 10 до 800 меш, предпочтительно от 50 до 600 меш, более предпочтительно от 100 до 500 меш (например, приблизительно от 200 до 400 меш);

д) сильнокислотный катионит может быть использован в форме колонки;

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

ж) сильнокислотный катионит может быть DOWEX 50X8 или равноценной смолой с размером частиц 200-400 меш.

Стадия v) способа изобретения относится к элюированию  $^{223}\text{Ra}$  из сильноосновного анионита с использованием второй минеральной кислоты в водном растворе для обеспечения второго элюированного раствора. Данную стадию и составляющие, относящиеся к ней, могут иметь следующие предпочтительные признаки, либо отдельно, либо в любом возможном сочетании и возможно в любом возможном сочетании с любыми признаками других стадий как описано в данной работе:

а) вторая минеральная кислота может выбрана из  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$  и  $\text{HCl}$ , предпочтительно является  $\text{HNO}_3$ ;

б) вторая минеральная кислота может быть использована в концентрации от 0,5 до 5 М, предпочтительно от 1 до 2 М, более предпочтительно от 1,0 до 1,6 М (например, приблизительно 1,3 М), в частности когда вторая минеральная кислота является  $\text{HNO}_3$ ;

в) водный раствор предпочтительно не включает каких-либо значительных количеств (например, содержит менее 0,1 об./об.%) любого спирта, выбираемого из метанола, этанола и изопропанола, предпочтительно водный раствор по существу не содержит метанола;

г)  $^{223}\text{Ra}$  может быть элюирован из указанного сильнокислотного катионита с использованием от 10 до 100 объемов колонки второй минеральной кислоты в водном растворе; предпочтительно количество составляет от 15 до 80 объемов колонки, более предпочтительно от 30 до 60 объемов колонки;

ж) второй элюированный раствор предпочтительно содержит уровень примесей не более 1 (например, от 0,0001 до 1) Бк  $^{227}\text{Ac}$  на 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$ , более предпочтительно не более 0,1 Бк  $^{227}\text{Ac}$  на 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$  и наиболее предпочтительно не более 0,05 Бк  $^{227}\text{Ac}$  на 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$ ;

з) второй элюированный раствор предпочтительно имеет содержание метанола не более 30 мг на дозу  $^{223}\text{Ra}$ , предпочтительно не более 10 мг и более предпочтительно не более 2 мг на дозу;

и) на стадиях загрузки первого элюированного раствора на кислотный катионит и элюирование с получением второго элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$  можно обеспечить отношение разделения, определяемое отношением  $^{223}\text{Ra}$  к  $^{227}\text{Ac}$ , по меньшей мере 10:1 (например, от 10:1 до 10000:1), предпочтительно по меньшей мере 100:1, более предпочтительно по меньшей мере 500:1;

к)  $^{223}\text{Ra}$  может быть извлечен из указанного сильнокислотного катионита не в комплексной форме, а например в форме простой соли в растворе (например, в виде соли первой минеральной кислоты);

л) возможно, применения комплексообразователей, таких как ДТПК (диэтилентриаминпентауксусная кислота), можно избежать, и в одном из воплощений все растворы, используемые на стадии iv и/или v, по существу не содержат комплексообразующих реагентов.

Кроме указанных стадий, способы по изобретению и все соответствующие аспекты могут включать дополнительные стадии, например, подтверждение чистоты  $^{223}\text{Ra}$  для фармацевтического назначения, обмен противоионов, концентрирование и разбавление раствора или контроль таких факторов, как pH и ионная сила раствора. Таким образом, каждая из данных стадий образует возможную, но предпочтительную дополнительную стадию в различных аспектах настоящего изобретения.

В примерах, представленных ниже, определяют что с помощью соответствующей оптимизации способа, возможно достичь очистки  $^{223}\text{Ra}$  до фармацевтического уровня радиохимической чистоты (см. выше, все из которых включены в раскрытие сущности изобретения, где позволяет контекст) с использованием только стадии сильноосновного анионита. Таким образом, в альтернативном аспекте настоящего изобретения обеспечивают способ получения  $^{223}\text{Ra}$  приемлемой для фармацевтического назначения чистоты, включающий:

i) получение исходной смеси, включающей  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ ;

ii) загрузку указанной исходной смеси в сильноосновной анионит;

iii) элюирование  $^{223}\text{Ra}$  из указанного сильноосновного анионита с использованием первой минеральной кислоты в спиртовом растворе для получения первого элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$ ;

Очевидно, все стадии i)-iii) предпочтительно осуществляют, как описано в данной работе, и все соответствующие предпочтительные аспекты и воплощения, описанные в данной работе, включены в изобретение, осуществляемое данным альтернативным способом. Оставшиеся стадии, описанные в данной работе, возможно, могут быть использованы в дополнение к данным трем основным стадиям и альтернативно или дополнительно, также могут быть сделаны в любом сочетании дополнительные проверочные или иные манипуляционные стадии.

Далее изобретение также проиллюстрировано посредством ссылок на последующие не ограничительные примеры и прилагаемые чертежи, на которых:

на фиг. 1 представлен непрерывный хроматографический процесс получения чистого радия-223 из источника - актиния-227, как описано в данной работе.  $^{223}\text{Ra}$  фармацевтической чистоты извлекают из катионообменной колонны;

на фиг. 2 представлено устройство фиг. 1 с дополнительными стадиями улавливания и очистки для подтверждения чистоты  $^{223}\text{Ra}$  и регулировки противоионов и других свойств раствора.

### Примеры

#### Обзор.

Способ отделения  $^{223}\text{Ra}$  от  $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$  исходной системы проводили, как представлено на фиг. 1. Точнее говоря, емкость для хранения  $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$  выполнена с возможностью загрузки на сильноосновный анионит. Растворитель для элюирования изначально выбирают так чтобы элюировать  $^{223}\text{Ra}$  селективно, удерживая  $^{227}\text{Th}$  и  $^{227}\text{Ac}$  в анионитной колонке. Затем данные изотопы элюируют дополнительным растворителем и возвращают в емкость для хранения исходной смеси.  $^{223}\text{Ra}$ , элюированный из колонки с сильноосновным анионитом, затем выпаривают и/или повторно суспендируют по мере необходимости перед загрузкой в колонку с сильноокислотным катионитом. Снова,  $^{223}\text{Ra}$  селективно элюируют, используя второй растворитель для элюирования, чтобы получить  $^{223}\text{Ra}$  радиоизотопной чистоты, подходящей для фармацевтического назначения. Затем очищенный  $^{223}\text{Ra}$  возможно подвергают различным стадиям очистки и проверки для подтверждения соответствию окончательного раствора целям фармацевтического назначения.

Каждая из ключевых стадий в указанном выше воплощении была оптимизирована заявителями с тем, чтобы обеспечить очень высокую степень чистоты продукта получаемого в промышленном масштабе в ходе способа с минимальным числом стадий работ вручную. Только после оптимизации стало очевидно, что может быть получен продукт фармацевтической чистоты и выше с помощью такого небольшого числа простых, в большей степени автоматизированных стадий.

Пример 1 - анионообменная колонка.

#### 1.1. Выход радия-223 из анионитной колонки.

В ходе разработки методики очистки радия 223, выход радия 223 в способе является важным вопросом. Чтобы иметь возможность определить, количество раствора, которое необходимо использовать для получения большого выхода радия-223, чистый радий-223 загружали в колонку объемом 2,0 мл, набитую частицами анионита Dowex 1-X8 размером 200-400 меш.

Радий-223 элюировали из трех разных колонок, соответственно 80; 82,5 и 85% метанолом. Концентрация  $\text{HNO}_3$  составляла 0,5 М во всех трех экспериментах. Определяли объем, необходимый для получения приблизительно 95% выхода радия-223 на данной хроматографической стадии.

На фиг. 1 представлена соответствующая экспериментальная установка для определения выхода радия-223 из анионитной колонки объемом 2 мл, набитой частицами анионита Dowex AG1-X8 размером 200-400 меш. Весь радий-223 разбавляли 2 мл элюирующей жидкости и загружали в колонку. Затем колонку промывали тем же раствором метанола/ $\text{HNO}_3$ .

На фиг. 2 представлен профиль элюирования радия-223 из анионитной колонки объемом 2 мл, набитой частицами анионита AG1-X8 размером 200-400 меш. Представлены три разные концентрации метанола в 0,5 М  $\text{HNO}_3$ .

Следует отметить, что промывки колонок также включены на чертеже для получения общих количеств радия-223.

Комментарии.

Радий-223 элюируется из анионообменной смолы медленнее, когда концентрация метанола возрастает.

#### 1.2. Утечка актиния-227 из анионитной колонки.

Для задержки большей части актиния-227 на анионообменной смоле, первоначальные эксперименты показали, что уровень метанола должен составлять 80% или выше. Это верно, когда концентрация азотной кислоты составляет 0,5 М. Если концентрация азотной кислоты возрастает, концентрацию метанола можно понизить и может быть достигнут тот же результат.

Приблизительно 25% актиния-227 утекает в элюат с радием-223 из анионитной колонки при использовании 10 мл 70% метанола в сочетании с 0,5 М  $\text{HNO}_3$ . (см. табл. 1). Если концентрацию метанола увеличивали до 80%, менее 0,2% актиния-227 утекало через анионитную колонку при использовании такого же количества элюента (10 мл).

Таблица 1

Содержание актиния-227 в элюате с радием-223 из анионитной колонки объемом 2 мл, набитой частицами Dowex 1-X8 размером 200-400 меш

Элюент	Содержание актиния-227 в элюате, в % от общей загрузки актиния-227
10мл 70 % метанола/0,5 М HNO <sub>3</sub>	23,8
10мл 75 % метанола/0,5 М HNO <sub>3</sub>	1,3
10мл 80 % метанола/0,5 М HNO <sub>3</sub>	< 0,2

Согласно данным результатам очевидно, что утечка актиния-227 из смолы зависела от концентрации метанола. Также очевидно, что довольно небольшое различие в концентрации метанола оказывает сильное воздействие на утечку актиния-227.

Как видно из указанной выше таблицы, концентрация метанола, когда его используют в сочетании с 0,5 М HNO<sub>3</sub>, должен составлять 80% или более, если весь актиний-227 необходимо удержать. Основываясь на данной информации, в эксперименте для исследования устанавливали концентрацию метанола 80-85% в сочетании с 0,5 М HNO<sub>3</sub>.

На фиг. 3 представлена установка для оценки утечки актиния-227 из анионитных колонок. Все колонки были набиты частицами Dowex AG1-X8 размером 200-400 меш. Условия работы были следующими: 0,5 М HNO<sub>3</sub> с 80; 82,5 и 85% метанола, соответственно. Во всех опытах использовали исходную смесь с актинием 180 МБк. Все образцы актиния-227 разбавляли в 2 мл элюента и загружали в колонку. Затем колонку промывали тем же раствором метанола/HNO<sub>3</sub>.

Таблица 2

Количество актиния-227, измеренное в элюате (катионитная колонка) после загрузки источника актиния-227 в колонку объемом 2 мл, набитую частицами Dowex AG1-X8 размером 200-400 меш

Элюент	*Объем элюента	Утечка элюата актиния-227 в Бк или % от общей загрузки актиния-227	**Отношение разделения (актиний-227, уловленный в колонке/актиний-227 в элюате)
80% метанола 0,5 М HNO <sub>3</sub>	35	5800 Бк/(0,0032%)	$3,1 \cdot 10^4$
82,5% метанола 0,5 М HNO <sub>3</sub>	50	280 Бк/(0,00016%)	$6,4 \cdot 10^5$
85% метанола 0,5 М HNO <sub>3</sub>	60	385 Бк/(0,00021%)	$4,7 \cdot 10^5$

\* Для достижения 95% выхода радия-223 в способе, объем элюента, используемого в данном эксперименте, изменяют.

\*\* Измерения осуществляют на 40-50 сутки после разделения.

Обсуждение результатов.

Результаты показывают, что сочетание большего объема и более высокой концентрации метанола позволяет снизить утечку актиния-227. Объемы, используемые в данном эксперименте, основаны на объемах, которые позволяют получить приблизительно 95% выход радия-223.

Наблюдали, что большая часть актиния-227 удерживается в колонке. Для осуществления технических характеристик относительно концентрации актиния-227 в лекарственной субстанции, отношение разделения, выражаемое отношением "удерживаемого" актиния-227 и "вытекшему" актинию-227, должно составлять приблизительно  $3,1 \times 10^4$ . Данный критерий выполняется для всех экспериментов. При 85% метанола критерий выполняется с коэффициентом 15.

Утечка актиния-227 из анионитной колонки является такой низкой, что она не оказывает влияние на извлечение актиния-227 в способе. Данная стадия разделения является первой и наиболее важной стадией во всем хроматографическом способе. Это показывает, что важно обеспечивать строгий контроль концентрации метанола при приготовлении элюента. Это важно для обеспечения низкой утечки актиния-227 из колонки и, таким образом, концентрацию метанола необходимо аккуратно соотносить с требуемой концентрацией HNO<sub>3</sub>.

Вероятно, возможно использование более высоких концентраций метанола для получения даже более лучшего разделения. Однако, объемы возрастут и время разделения и объем отходов будут также увеличиваться.

Пример 2. Катионообменная колонка.

Основной целью данной хроматографической стадии являются:

улавливание радия-223 с хроматографической стадии 1, удаление большей части метанола, используемого на первой стадии разделения, дальнейшая очистка/доочистка радия-223 от актиния-227.

2.1. Улавливание радия-223.

При разработке настоящего способа показано, что соответствующие катионообменные колонки позволяют связывать радий-223, когда молярность кислоты находится в диапазоне 1 М или менее. Катионообменная среда Dowex 50W-X8 показывает дополнительное увеличенное сродство к радью-223, когда метанол присутствует в элюенте.

В ходе разработки данного способа подтверждено, что сродство радия-223 к соответствующей катионообменной смоле высоко. Когда 60 мл элюата радия-223 прокачивают через катионитную колонку объемом 0,5 мл 85% метанола/0,5 М  $\text{HNO}_3$ , весь радий-223 улавливают.

## 2.2. Удаление метанола.

Поскольку метанол является растворителем 2 класса, предпочтительно поддерживать количество метанола в лекарственной субстанции как можно ниже. ДСД (допустимая суточная доза) для данного растворителя не должна превышать 30 мг/сутки. Концентрация метанола в лекарственной жидкости также должна составлять менее 3000 ppm (Европейское агентство по оценке лекарственных средств, ЕАЛС).

Приблизительно 99,75% метанола, используемого в данном способе, удаляют просто пропуская элюат через колонку для сброса. Это представляет собой главную стадию удаления метанола в способе. Поскольку катионитная смола имеет низкое объемное содержание (например, только 0,5 мл), количество метанола, остающееся на данной колонке после данной хроматографической стадии, будет низким.

По приблизительным расчетам колонка объемом 0,5 мл, набитая катионообменной смолой Dowex 50W-X8 размером частиц 200-400 меш будет содержать приблизительно 0,15 мл жидкости или приблизительно 100 мг метанола, когда колонку осушают. Если весь метанол переместить в лекарственную субстанцию, более 4 доз должно было получено из данного элюата, что бы соответствовать ДСД 30 мг/сут. Элюат также должен быть разбавлен, чтобы концентрация метанола составляла менее 3000 ppm, как установлено ЕАЛС ссыл. 5.

## 2.3. Выход радия-223.

Для обеспечения эффективного способа очистки радия-223, важно, чтобы потери радия-223 на разных стадиях способа были как можно более низкими. Эксперимент проводили для подтверждения количеств элюента, необходимого достижения 95% выхода радия-223 из катионообменной колонки объемом 0,5 мл. Катионитная колонка была набита частицами Dowex 50W-X8 размером 200-400 меш. Оцененные концентрации  $\text{HNO}_3$  составляли 1,3; 1,45 и 1,6 М.

На фиг. 5 представлена экспериментальная установка извлечения радия-223 в колонке объемом 0,5 мл, набитой частицами Dowex 50W-X8 размером 200-400 меш. Испытываемыми элюентами были 1,3 М, 1,45 М и 1,6 М  $\text{HNO}_3$ .

На фиг. 6 показан профиль элюирования радия-223 из экспериментальной установки, представленной на фиг. 5.

### Комментарии.

Было установлено увеличение сродства радия-223 к смоле при более низких концентрациях  $\text{HNO}_3$ . Объем необходимый для элюирования, например, 95% радия-223 в колонке, возрастает при снижении концентрации  $\text{HNO}_3$ .

Таблица 3

Совокупный выход радия-223 из небольшой катионитной колонки, набитой частицами Dowex 50W-X8 (200-400 меш) при разных концентрациях  $\text{HNO}_3$ . Это соответствует данным показанным на фиг. 6

	Выход радия-223 в % (совокупный)	Выход радия-223 в % (совокупный)	Выход радия-223 в % (совокупный)
Объем	1,3 М $\text{HNO}_3$	1,45 М $\text{HNO}_3$	1,6 М $\text{HNO}_3$
0-4 мл	0,3	1,3	3,7
4-8 мл	8,3	49,9	49,2
8-12 мл	31,3	78,5	87,2
12-16 мл	52,3	91,6	98,0
16-20 мл	70,1	96,7	99,7
20-24 мл	82,8	98,7	
24-28 мл	92,4	99,2	
28-32 мл	96,4		
Колонка	100	100,0	100,0

### Комментарии.

Исходя из полученных результатов, представлены профили элюирования радия-223 из колонки объемом 0,5 мл, набитой частицами Dowex 50W-X8 (200-400 меш) при 1,3 М, 1,45 М и 1,6 М  $\text{HNO}_3$ . Существует заметная разница между оцененными наименьшей и наибольшей концентрациями  $\text{HNO}_3$ . Для достижения приблизительно 95% выхода радия-223, использовали следующие объемы и концентрации  $\text{HNO}_3$ :

1,30 М HNO<sub>3</sub>: 32 мл,

1,45 М HNO<sub>3</sub>: 20 мл,

1,60 М HNO<sub>3</sub>: 16 мл.

Для обеспечения возможности выбора концентрации HNO<sub>3</sub> в способе, необходимо исследовать для указанных выше исследуемых концентраций HNO<sub>3</sub> отношение разделения, определяемое отношением радия-223 к актинию-227. Данный эксперимент представлен ниже.

#### 2.4. Отношение разделения - радий-223/актиний-227.

Необходимо использовать предшествующие примеры относительно объема и концентрации HNO<sub>3</sub> для элюирования 95% радия-223 из колонки объемом 0,5 мл, набитой частицами Dowex 50W-X8 (200-400 меш). Также интересно подтвердить отношение разделения между актинием-227 и радием-223 при тех же условиях.

Установка в данном эксперименте подобна установке, представленной на фиг. 5, но с актинием-227 в качестве образца.

Образец актиния-227 0,5 МБк в равновесии со своими дочерними ядрами загружали в колонку 0,5 мл.

Объемы и концентрации HNO<sub>3</sub> в данном эксперименте идентичны тем, которые дают 95% выход радия-223 в предшествующем примере.

Отношение разделения, полученное для радия-223 и актиния-227, представлено на фиг. 7 и в табл. 4. Измерения актиния-227 основаны на приросте дочернего ядра актиния-227 - тория-227.

На фиг. 7 представлены концентрации HNO<sub>3</sub> и отношение разделения между радием-223 и актинием-227 (Бк) в элюате из катионитной колонки объемом 0,5 мл, набитой частицами Dowex 50W-X8 (200-400 меш).

Комментарии.

Установлено линейное соотношение между отношением разделения радия-223 и актиния-227 и молярностью используемой HNO<sub>3</sub>.

В табл. 4 представлены концентрации и объемы, а также отношение разделения радия-223 и актиния-227 (Бк) в элюате из катионитной колонки объемом 0,5 мл, набитой частицами катионита Dowex 50W-X8 (200-400 меш).

Таблица 4

Концентрация HNO <sub>3</sub> (М)	*Объемы используемого элюента (мл)	Радий-223 Бк/актиний-227 Бк в элюате
1,3	32	787
1,45	20	379
1,6	16	52

\* Используемые объемы, дающие 95% радия-223 из катионитной смолы объемом 0,5 мл.

Заключение.

Разделение радия-223 и актиния-227 на катионитной смоле возрастает при повышении молярности HNO<sub>3</sub>. Наилучшее разделение радия-223 и актиния-227 в данном случае достигнуто при 1,3 М HNO<sub>3</sub>. В соответствии с данными результатами, выбираемыми условиями для хроматографической стадии являются: 1,3 М HNO<sub>3</sub> и 30-35 мл элюента. Тогда выход радия-223 составляет приблизительно 95%. Отношение разделения радия-223 и актиния-227 в Бк близко к 800.

Вероятно, возможно использовать более низкие концентрации кислоты для получения даже лучшего разделения сепарации. Но тогда объемы будут возрастать и время разделения и объем отходов также будут увеличиваться.

#### 2.6. Чистота элюата с радием.

Если используют 85% метанола/0,5 М HNO<sub>3</sub> на стадии анионообменной хроматографии, тогда отношение разделения радия-223 и актиния-227 приблизительно составляет  $4,7 \cdot 10^5$ . На стадии катионообменной хроматографии отношение разделения радия-223 и актиния-227 составляет приблизительно 750 при соответствующих условиях.

Общее отношение разделения, в Бк, данных двух нуклидов будет находиться в диапазоне:

$$4,7 \times 10^5 \times 750 = 3,5 \times 10^8$$

### 3. Регенерация актиния-227 и тория-227.

Основной целью данной стадии является регенерация актиния-227 и тория-227 из среды разделения для дальнейшего применения в повторяющемся способе.

Вымывание актиния-227 и тория-227 из анионитной смолы обратно в емкость для исходной смеси является важным вопросом. Потери актиния-227 имеют непосредственное влияние на объем выхода радия-223 со временем. Снижение потерь тория-227 также является важным, поскольку здесь потери дадут более низкий прирост радия-223 из исходной смеси.

На фиг. 8 представлена схема вымывания актиния-227 и тория-227 обратно в емкость исходной смеси.

Комментарии.

Торий-227 и актиний-227 наиболее возможно присутствует в виде нитратного комплекса в анионо-обменной колонке. Такой комплекс следует удалить, чтобы торий-227 и актиний-227 можно было подавать рециклом.

Используя 10 мл 3М HCl, Cl<sup>-</sup> замещают нитратом в качестве противоиона. Когда все это осуществляют, нитратный комплекс актиния/тория не будет больше присутствовать на смоле. Тогда актиний-227 и торий-227 не имеют сродства к смоле и их элюируют. Существует несколько других факторов, способствующих сохранению эффективной десорбции актиния-227 и тория-227.

1. Плотность 3 М HCl выше, чем плотность раствора метанола, присутствующего в частице, когда начинают процедуру десорбции. Такая разница плотности будет вносить вклад в более эффективную процедуру промывки частиц.

2. Торий-227 и актиний-227 также имеет такой же заряд как ионные группы на смоле; это также является преимуществом для эффективной рециркуляции нуклидов.

3. Размер частиц, используемых в данном случае, относительно небольшой. Небольшой размер частиц предпочтителен для эффективной процедуры промывки.

4. Также важно, что скорость потока ниже (1-2 мл/мин в данном случае) скорости, используемой в способе разделения, так что время контакта в ходе процедуры десорбции возрастает. Рекомендуемая скорость потока меньше половины скорости разделения (например, 0,5 мл/мин или менее).

Испарение 10 мл HCl необходимо осуществлять перед последующим разделением/элюированием радия-223 из исходной смеси.

Пример 3 - промышленное изготовление лекарственной субстанции из источника актиния-227 2,5 ГБк.

После первоначальных экспериментов проводили опыт в промышленном масштабе. Исходная смесь содержала приблизительно 2,5 ГБк актиния-227. Количество радия-223 в партии за время разделения по оценкам составляло 1,2 ГБк.

На фиг. 9 представлена установка для опыта в промышленном масштабе для получения лекарственной субстанции.

Комментарии.

Разделение осуществили, и результаты подтвердили предположения. Способ позволил получить лекарственную субстанцию в количестве приблизительно 1100 МБк радия-223. Это соответствует общему выходу способа 92%, поскольку общее количество радия-223 в исходной смеси при времени разделения по оценкам составляет 1,2 ГБк. Чистоту определяли на соответствие пределам требований фармацевтического управления, и извлечение материнского изотопа было высоким, как подробно описано далее.

Измерения с помощью ГДВСЧ (германиевого детектора высокой степени чистоты).

В табл. 5 представлены уровни тория-227, радия-223 и актиния-227 в различных фракциях/колонки из партии. Измерения проводили в разное время после разделения. Вероятно, уровень, данный для актиния-227, является переоцененным, поскольку полный распад тория-227 не был получен.

В табл. 5 показаны концентрации актиния-227, тория-227 и радия-223 в различных фракциях из колонок в партии промышленного производства.

Таблица 5

	Концентрация радия-223 в день разделения, расчет в Бк*	Концентрация тория-227 в день разделения, расчет в Бк**	Концентрация актиния-227 в день разделения, расчет в Бк***
Анионитная колонка	<2360	$1,86 \cdot 10^6$	$2,96 \cdot 10^5$ ****
Небольшая катионитная колонка 0,5 мл	$1,9 \cdot 10^7$	9928	619
Элюат с радиом	$1,1 \cdot 10^9$	Нет замеров	Нет размеров

\* Концентрация радия рассчитана по измерениям на 13 сутки после разделения.

\*\* Торий-227 рассчитывают на основании того, что все измерения тория-227 возникают из распада тория-227. Расчеты основаны на измерениях на 77-80 сутки после разделения.

\*\*\* Концентрации актиния-227 основаны на всем тории-227 возникающем из актиния-227. Расчеты основаны на измерениях на 77 сутки после разделения. За это время происходит 92,5% прироста тория-227 из актиния-227.

\*\*\*\* Концентрацию актиния-227 на анионите рассчитывают на основании уровня тория-227, измеренного на 126 студи после разделения.

Потери актиния-227.

Наиболее важным в способе является снижение потерь актиния-227 до минимума. Количество актиния-227, оставшегося в анионообменной колонке рассчитывали по измерениям уровня тория-227 на

126 сутки после разделения. В соответствии с данными измерениями оставшееся в колонке количество актиния-227 составляет приблизительно  $3 \times 10^5$  Бк или 0,3 МБк. Загрузка колонки составляла 2500 МБк. На основе этих цифр потери составляют приблизительно 0,012%. Никакого значительного количества актиния-227 не наблюдалось в других колонках/растворах в способе.

Регенерация тория-227.

Приблизительно  $1,8 \times 10^6$  Бк тория-227 намерили на анионообменной колонке после десорбции. Никакого значительного уровня тория-227 не измерили в какой-либо другой колонке или растворах. На основании этих данных, регенерация тория-227 в способе составляет более 99,5%.

Потери радия-223 в способе.

В соответствии с разработкой способа приблизительно 95% радия-223 следует элюировать на первой хроматографической стадии из анионообменной колонки. Такой выход невозможно измерить непосредственно, поскольку оставшийся радий-223 в анионитной колонке вымывают обратно в емкость исходной смеси вместе с актинием-227 и торием-227. Можно измерить содержание радия-223 во всех колонках, а также жидких фракций, используемых в способе. В табл. 6 представлены измерения на разных жидких фракциях и колонках. Потери радия-223 на различных стадиях также рассчитывают в % от общего количества полученного радия-223.

В табл. 6 представлен % радия-223 в разных фракциях/колонках на день разделения. Результаты рассчитаны на основе германиевых измерений на 13 сутки после разделения.

Таблица 6

Колонки/фракции	Радий-223 относительно общего количества радия-223 в лекарственной субстанции (%)
Анионитная колонка перед промывкой HCl	Нет измерений
Анионитная колонка после промывки HCl	0,000
Небольшая катионитная колонка 0,5 мл	1,685
Отходы 1	0,000

Заключение.

Потери радия-223 в виде отходов и в колонке является низким. Как ожидалось большие потери в маленькой катионитной колонке. Способ эффективен в отношении получения радия-223 с высоким выходом.

Измерение второй (катионообменной) смолы.

Можно рассчитать содержание актиния-227 в элюате из катионообменной колонки объемом 0,5 мл. Данный расчет основан на информации о том, что в небольшой катионитной колонке остается 750 Бк актиния-227 на каждый 1 Бк элюированного актиния-227. Данное отношение составляет приблизительно 750 для 30 мл 1,3 М HNO<sub>3</sub>.

После 77 суток % прироста тория-227 из актиния-227 составляет 92%. Количество измеренного тория-227 на катионообменной смоле составляло менее 572 Бк. Если весь торий-227 возникает из актиния-227, что является наихудшим сценарием, максимальное количество актиния-227 на колонке составляет:  
 $572 \text{ Бк} / 0,92 = 619 \text{ Бк}$  актиния-227.

Общее количество актиния-227 в партии 1100 МБк элюата радия-223 из катионообменной колонки будет составлять:

Уровень актиния-227, измеренный на колонке/Отношение разделения "удержанного" актиния-227/элюированного актиния-227 в колонке:  $619 \text{ Бк} / 750 = 0,82 \text{ Бк}$ .

Конечная чистота лекарственной субстанции.

Количество радия-223 в лекарственной субстанции: 1100 МБк.

Количество актиния-227 в элюате: 0,82 Бк.

Бк актиния-227/МБк радия-223 =  $0,82 \text{ Бк} / 1100 \text{ МБк} = 0,00075$ .

Характеристики: 45 Бк актиния-227 на МБк радия-223: 45 Бк/МБк.

Характеристики удовлетворяют коэффициенту  $45 / 0,00075 = 60000$

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- $^{223}\text{Ra}$ , включающий менее 0,05 Бк  $^{227}\text{Ac}$  на 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$ .
- $^{223}\text{Ra}$  по п. 1, полученный или получаемый способом, включающим:
  - получение исходной смеси, включающей  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ ;
  - загрузку указанной исходной смеси в сильноосновной анионит;
  - элюирование указанного  $^{223}\text{Ra}$  из указанного сильноосновного анионита с использованием первой минеральной кислоты в спиртовом растворе для получения первого элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$ ;
  - загрузку  $^{223}\text{Ra}$  из первого элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$  в сильнокислотный катионит; и
  - элюирование  $^{223}\text{Ra}$  из указанного сильнокислотного катионита с использованием второй мине-

ральной кислоты в водном растворе для обеспечения второго элюированного раствора.

3.  $^{223}\text{Ra}$  по п.2, где способ дополнительно включает стадию:

х) элюирование указанных  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  из указанного сильноосновного анионита с использованием третьей минеральной кислоты в водном растворе для обеспечения смеси  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$ , причем эту стадию осуществляют в любой момент после стадии ii).

4.  $^{223}\text{Ra}$  по п.3, где по меньшей мере 99,9%  $^{227}\text{Ac}$  и/или 98%  $^{227}\text{Th}$ , загруженного в смолу на стадии ii), извлекают на стадии х).

5.  $^{223}\text{Ra}$  по любому из пп.2-4, где указанный способ дополнительно включает стадию:

у) хранение указанной смеси  $^{227}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$  в течение периода времени, достаточного для обеспечения прироста  $^{223}\text{Ra}$  посредством радиоактивного распада, для повторного формирования исходной смеси, включающей  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ .

6.  $^{223}\text{Ra}$  по любому из пп.2-5, где указанным способом очищают количество  $^{223}\text{Ra}$ , достаточное для более чем 10 обычных доз.

7.  $^{223}\text{Ra}$  по любому из пп.2-6, где на стадии i) используют  $^{227}\text{Ac}$  радиоактивностью по меньшей мере 500 МБк.

8.  $^{223}\text{Ra}$  по любому из пп.2-7, где сильноосновный анионит является смолой на основе сополимера полистирола и дивинилбензола, предпочтительно содержащей 1-95% ДВБ, и/или является смолой типа  $\text{R-N}^+\text{Me}_3$  (тип I) или смолой  $\text{R-N}^+\text{Me}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  (тип II).

9.  $^{223}\text{Ra}$  по любому из пп.2-8, где первую минеральную кислоту выбирают из  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и  $\text{HNO}_3$ , предпочтительно  $\text{HNO}_3$ , и/или используют в концентрации от 0,01 до 5 М.

10.  $^{223}\text{Ra}$  по любому из пп.2-9, где спиртовый раствор включает по меньшей мере один спирт, выбранный из метанола, этанола и изопропанола, предпочтительно метанол.

11.  $^{223}\text{Ra}$  по любому из пп.2-10, где спиртовый раствор может включать от 20 до 99% метанола.

12.  $^{223}\text{Ra}$  по любому из пп.2-11, где первый элюированный раствор имеет примесный уровень не более 100 Бк  $^{227}\text{Ac}$  на 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$ .

13.  $^{223}\text{Ra}$  по любому из пп.2-12, где стадии загрузки исходной смеси на сильноосновный анионит и элюирования первого элюированного раствора  $^{223}\text{Ra}$  обеспечивают отношение разделения  $^{223}\text{Ra}$  к  $^{227}\text{Ac}$  по меньшей мере 10000:1.

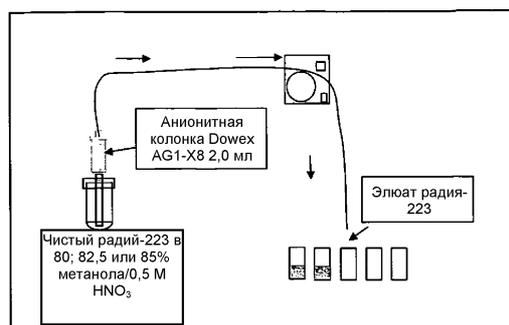
14.  $^{223}\text{Ra}$  по любому из пп.2-13, где сильнокислотный катионит является смолой на основе сополимера полистирола и дивинилбензола, предпочтительно содержащей 1-95% ДВБ, и/или смолой  $\text{SO}_3\text{H}$  типа.

15.  $^{223}\text{Ra}$  по любому из пп.2-14, где вторую минеральную кислоту выбирают из  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$  и  $\text{HCl}$ , предпочтительно  $\text{HNO}_3$ , и/или используют в концентрации от 0,5 до 5 М.

16.  $^{223}\text{Ra}$  по любому из пп.2-15, где водный раствор предпочтительно не включает значительного количества спирта, выбранного из метанола, этанола и изопропанола, предпочтительно водный раствор не содержит метанола.

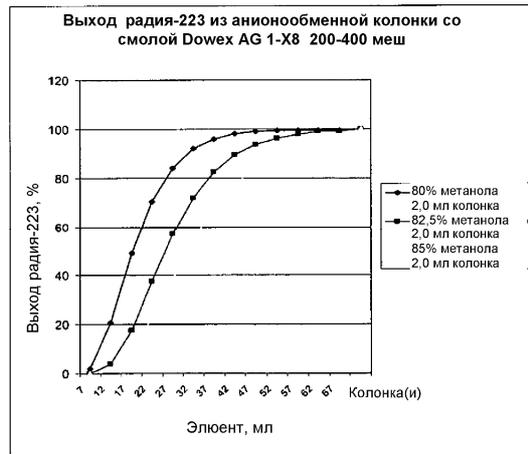
17. Фармацевтическая композиция, включающая  $^{223}\text{Ra}$  по п.1 и, необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель.

Установка для определения выхода радия-223 из анионитной колонки 2 мл



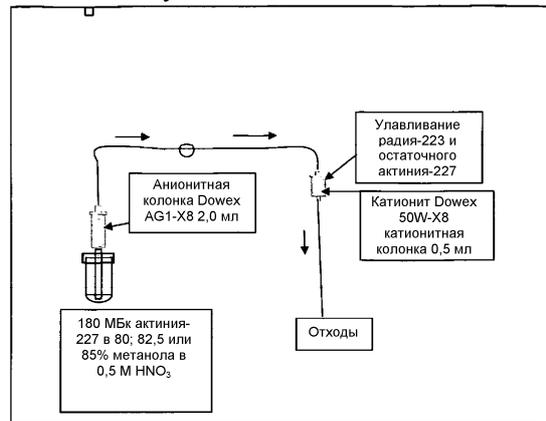
Фиг. 1

Профиль элюирования радия-223 из анионообменной колонки 2 мл, набитой частицами AG 1-X8 размером 200-400 меш



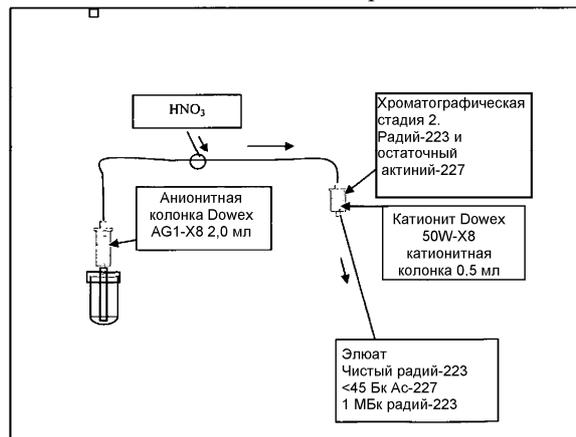
Фиг. 2

Установка для оценки утечки актиния-227 из анионитных колонок



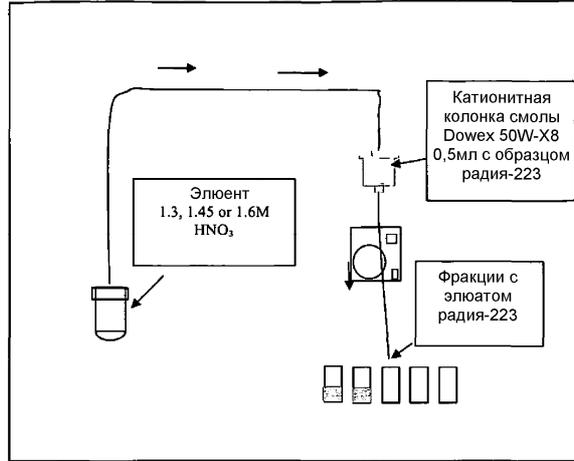
Фиг. 3

Установка для оценки катионитной разделительной колонки



Фиг. 4

Установка для оценки элюирования радия-223 из катионообменной колонки



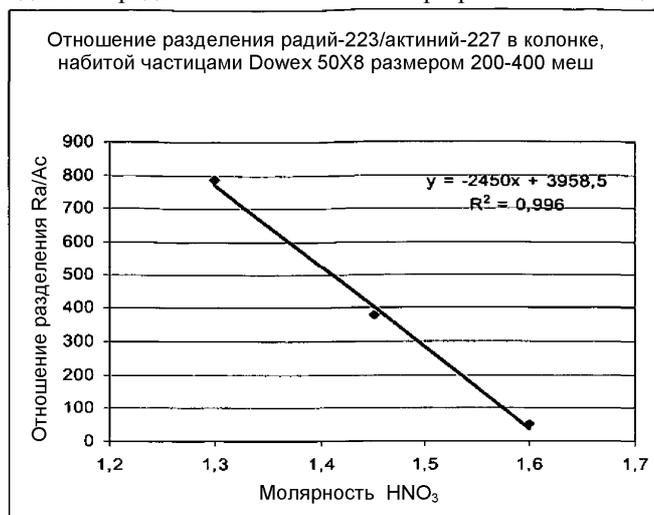
Фиг. 5

Профиль элюирования, образуемый устройством на фиг. 5



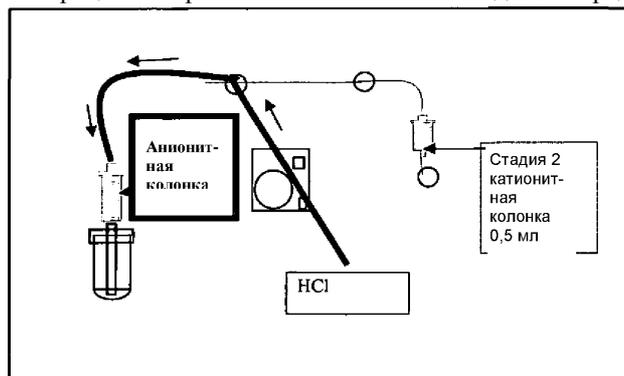
Фиг. 6

Отношение разделения радия-223 и актиния-227 при различных концентрациях HNO<sub>3</sub>



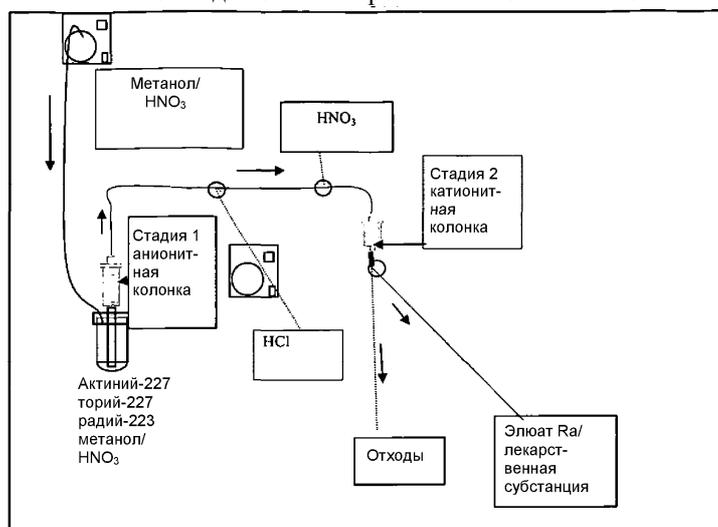
Фиг. 7

## Регенерация материнских изотопов после отделения радия



Фиг. 8

## Установка для опыта в промышленном масштабе



Фиг. 9