

Entwicklung von Methoden zur selektiven Abtrennung von Scandium für radiopharmazeutische Anwendungen

Dirks, C.¹, Happel, S.², Jungclas, H.¹

[1] Radiochemie, Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland

[2] TrisKem International, Bruz, France

Übersicht

- Warum Scandium?
- Batch Experimente
 - Selektivität
 - Kinetik
 - Interferenzen mit Ti oder Ca
- Säulen Experimente
 - Simuliertes Ti Target
 - Simuliertes Ca Target
- Zusammenfassung
- Ausblick

Radioisotope des Scandiums

Isotope	Halbwertszeit	Strahlung	Energie	Entstehung
^{43}Sc	3,891 Std	β^+ (100%)	2,221 MeV	^{43}Ca (p,n) ^{43}Sc
^{44}Sc	3,927 Std	β^+ (100%)	3,653 MeV	^{44}Ca (p,n) ^{44}Sc ^{44}Ti (n,p) ^{44}Sc
$^{44\text{m}}\text{Sc}$	58,6 Std	β^+ (98,8%), EC (1,2%)	0,271 MeV 3,924 MeV	
^{46}Sc	83,79 Tage	β^- (100%)	2,367 MeV	^{46}Ti (n,p) ^{46}Sc ^{44}Ca (α ,n+p) ^{46}Sc
^{47}Sc	3,349 Tage	β^- (100%)		^{44}Ca (α ,p) ^{47}Sc ^{47}Ti (n,p) ^{47}Sc
^{48}Sc	43,67 Std	β^- (100%)	3,994 MeV	^{48}Ca (p,n) ^{48}Sc ^{48}Ti (n,p) ^{48}Sc
^{49}Sc	57,2 Min	β^- (100%)	2,006 MeV	^{49}Ti (n,p) ^{49}Sc ^{48}Ca (α ,2n+p) ^{49}Sc

Radiopharmazeutische Anwendung

- Angemessene Halbwertszeit
- Vielfältige Zerfallsmöglichkeiten
- Gut erforschte Koordinationschemie
- PET Imaging (bspw. ^{44}Sc , β^+ -Strahler)
- Therapie (bspw. ^{47}Sc , β^- -Strahler)

Vergleich der Herstellungsmethoden von Scandium

Nuklearer Prozess	Optimaler Energie Bereich (MeV)	mb
$^{43}\text{Ca} (p,n) ^{43}\text{Sc}$	12 → 7	309
$^{44}\text{Ca} (p,n) ^{44}\text{Sc}$	7-8	328
$^{44}\text{Ti} (n,p) ^{44}\text{Sc}$	0,025 eV	200
$^{46}\text{Ti} (n,p) ^{46}\text{Sc}$	8-10	234
$^{44}\text{Ca} (a,n+p) ^{46}\text{Sc}$	21-34	404
$^{44}\text{Ca} (a,p) ^{47}\text{Sc}$	12-16	121
$^{47}\text{Ti} (n,p) ^{47}\text{Sc}$	9-10	144
$^{48}\text{Ca} (p,n) ^{48}\text{Sc}$	4-5	255
$^{48}\text{Ti} (n,p) ^{48}\text{Sc}$	13-14	67
$^{49}\text{Ti} (n,p) ^{49}\text{Sc}$	10	19,2
$^{48}\text{Ca} (a,2n+p) ^{49}\text{Sc}$	39	114

<http://www-nds.iaea.org>

C W Cheng and J D King 1979 *J. Phys. G: Nucl. Phys.* **5** 1261

Generelles Vorgehen bei Batch Experimenten

Verteilungskoeffizienten D_w (Weight distribution coefficient)

- Wiege 50 mg der verschiedene Resins in ein 2 mL Eppendorf cap
- Füge 400 μ L der jeweiligen Säure hinzu
- Cap schließen und für 30 Minuten vorkonditionieren
- Füge 1mL der Probenlösung hinzu
 - (bspw. 1 mL Multi-element Lösung)
- Cap schließen und für 30 Minuten schütteln
- Entnehme 1 mL des Überstandes, Analyse (ICP-MS)
- **Alle Verteilungskoeffizienten werden dreifach bestimmt**

Verteilungskoeffizienten

- hoher D_w = Extraktion
- niedriger D_w = Elution

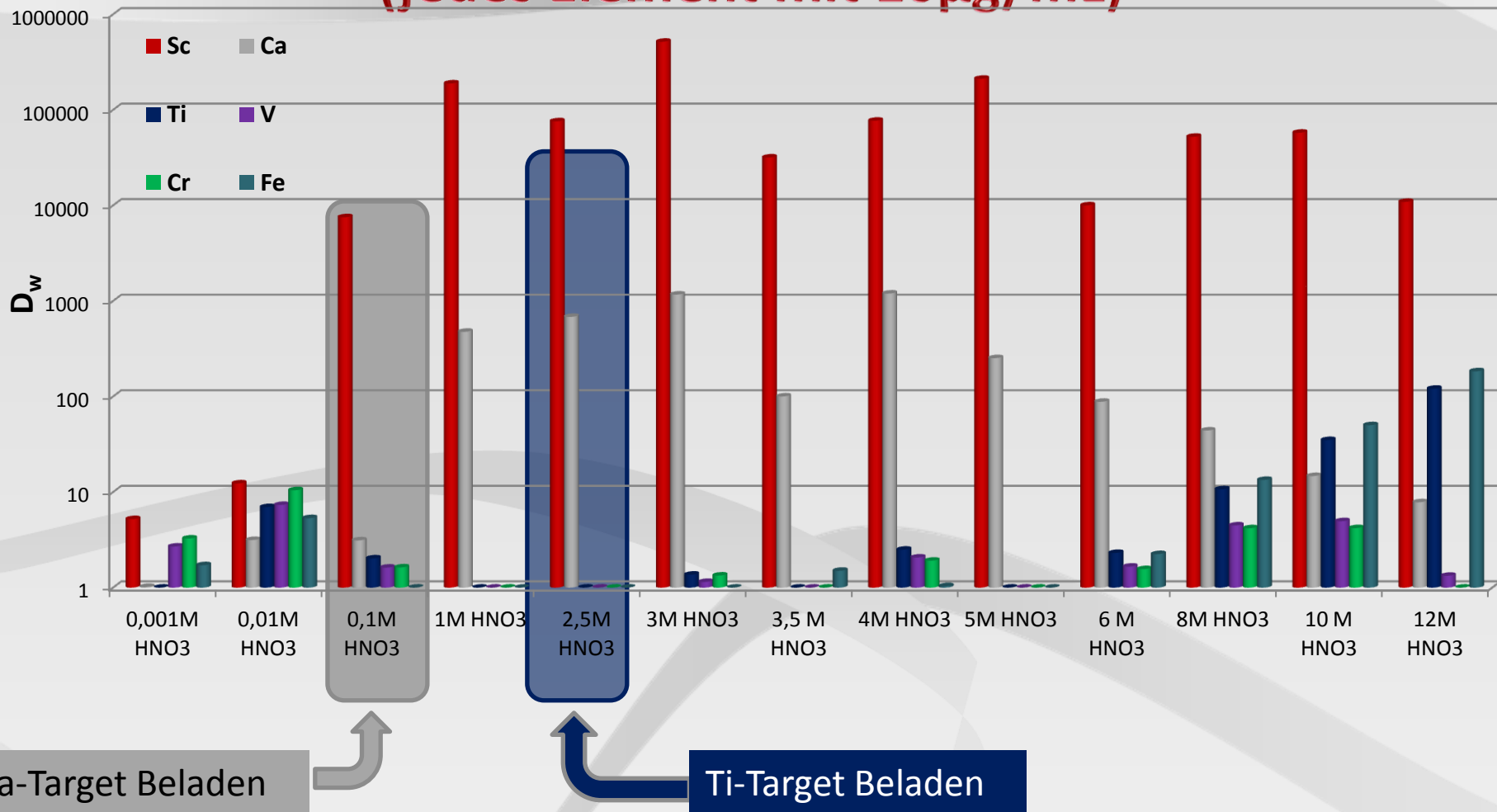
N_{A_0} = Nettozählrate in der A_0 Probe

N_A = Nettozählrate in der Probe

V = Volume der wässrigen Phase (1,4 mL)

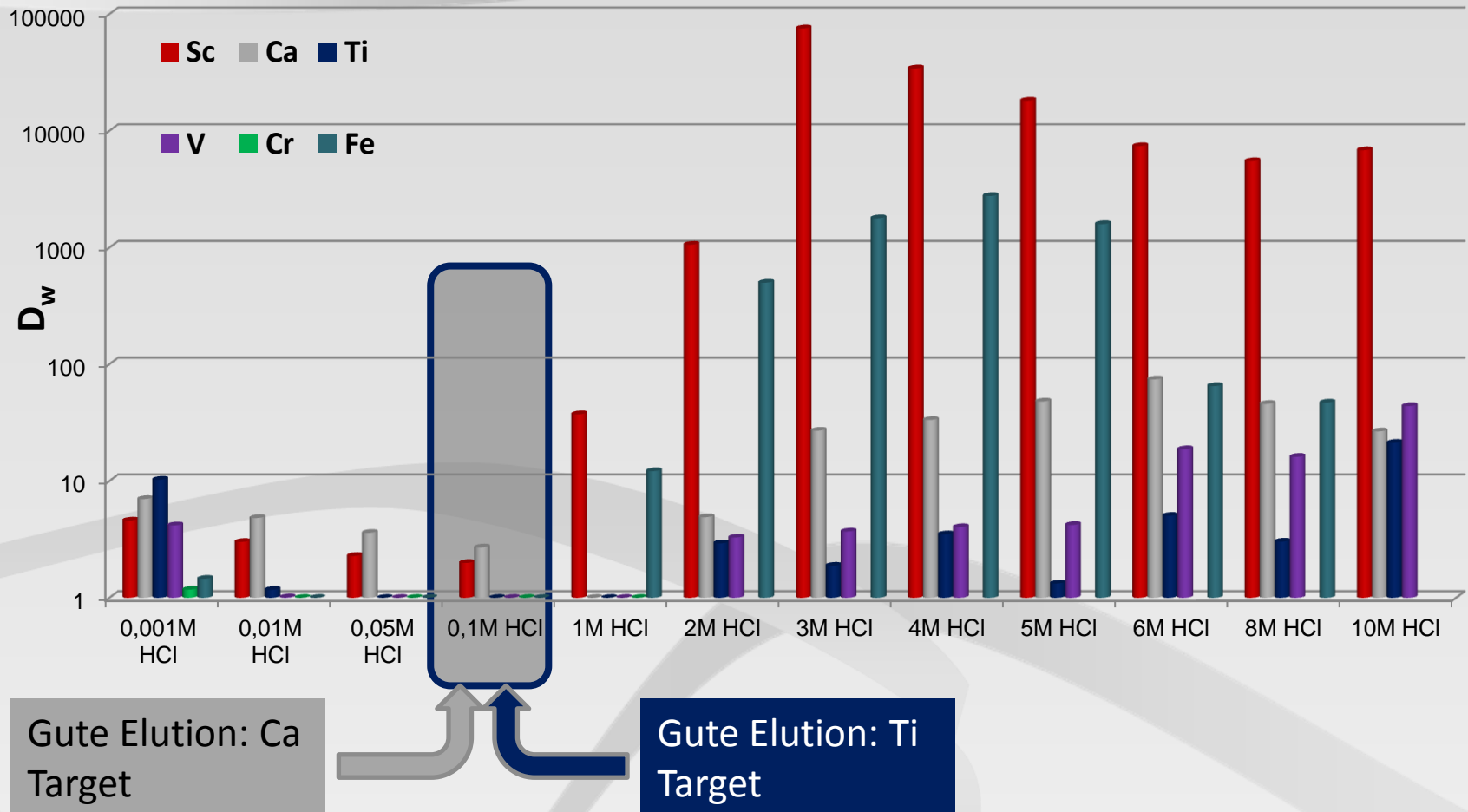
m_R = eingewogene Menge des Resins in g

DGA : D_w -Koeffizienten in HNO_3 (jedes Element mit $10\mu g/mL$)



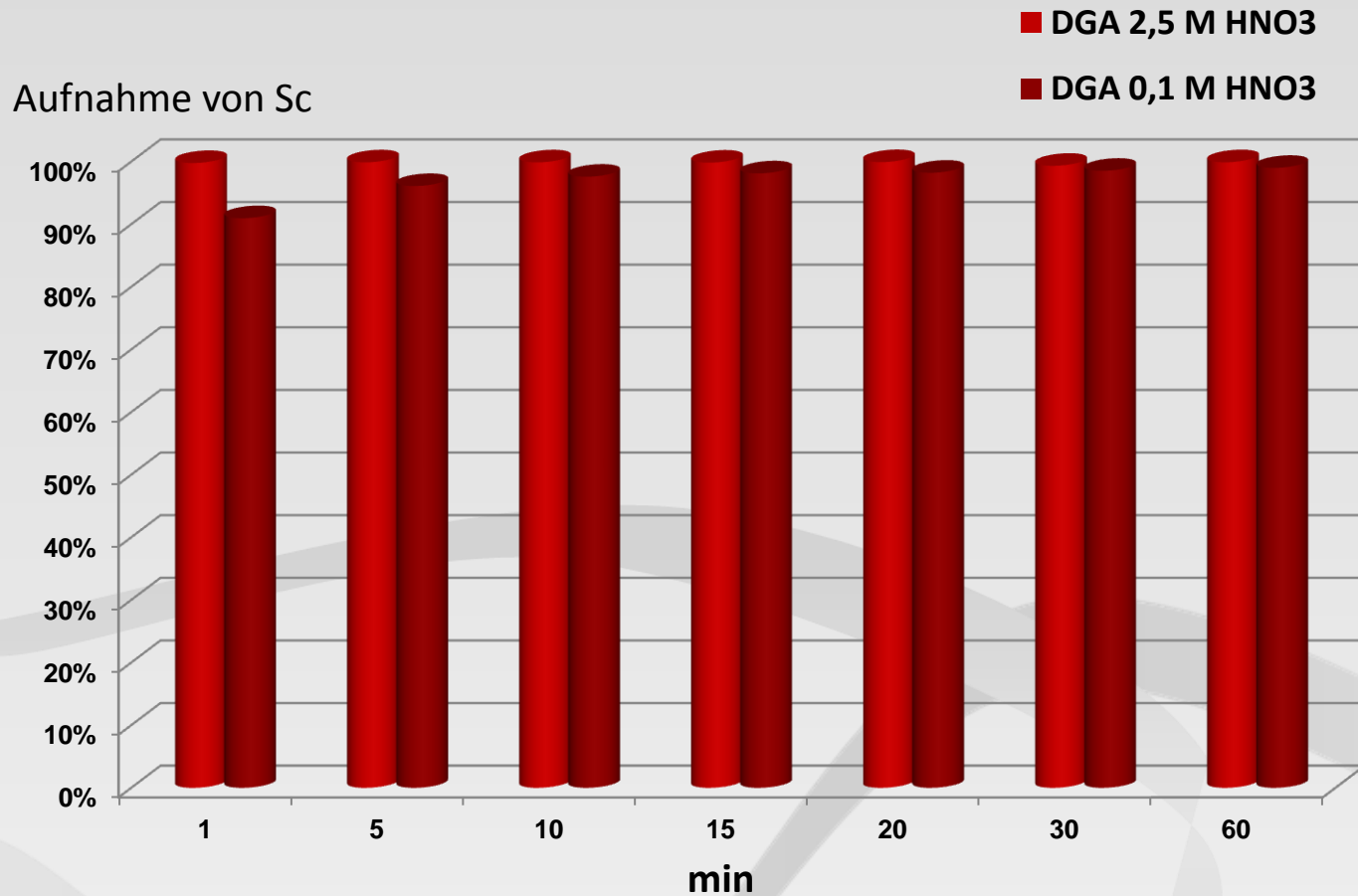
Graphik 1: D_w von Sc und ausgewählten Elementen auf DGA Resin in HNO_3 in verschiedenen pH Konzentrationen

DGA : D_w -Koeffizienten in HCl (jedes Element mit $10\mu\text{g/mL}$)



Graphik 2: D_w von Sc und ausgewählten Elementen auf DGA Resin in HCl in verschiedenen pH Konzentrationen

DGA Kinetik



Kinetik: 2,5M HNO₃

- 1 min 99,7 %
- 5 min 99,8 %
- 10 min 99,9 %

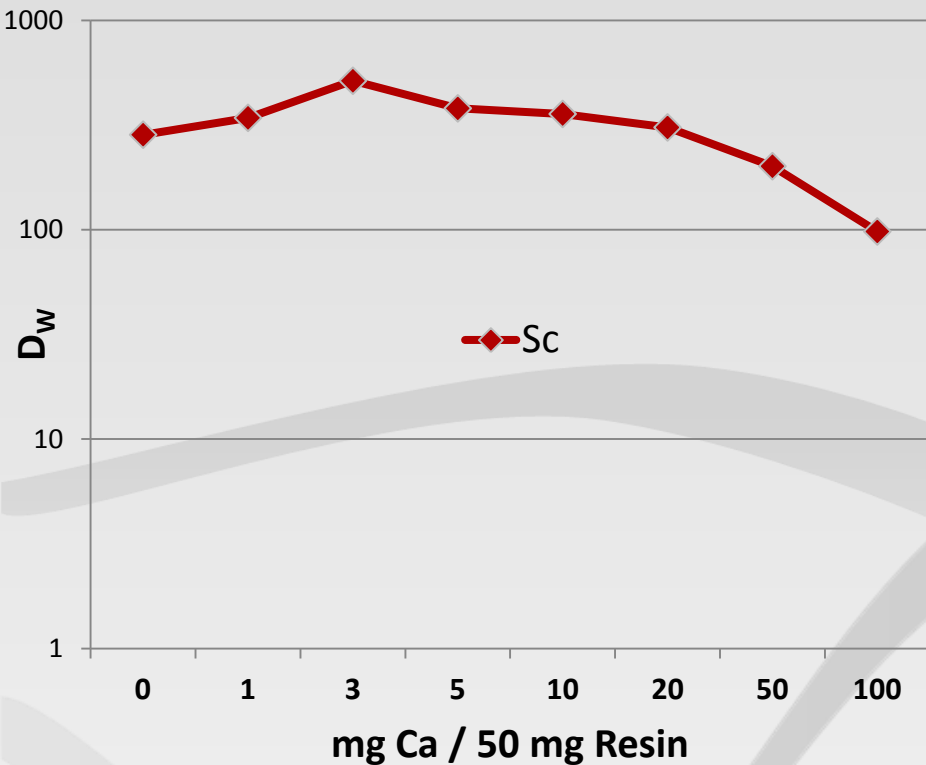
Kinetik: 0,1M HNO₃

- 1 min 90,9 %
- 5 min 96,1 %
- 10 min 97,6 %

Graphik 3: Kinetik von Sc auf DGA Resin in 0,1 und 2,5 M HNO₃

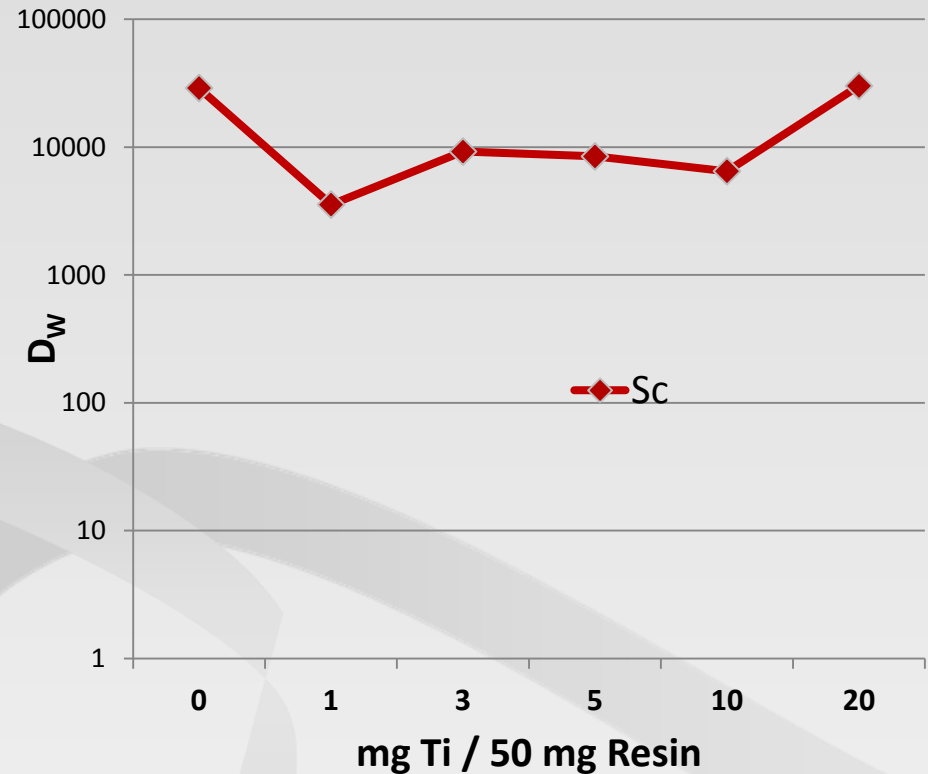
D_w Sc – Interferenzen – DGA

Ca Interferenzen



Graphik 4: D_w von Sc auf DGA Resin in 0,1 M HNO_3 in Gegenwart von verschiedenen Mengen von Ca

Ti Interferenzen

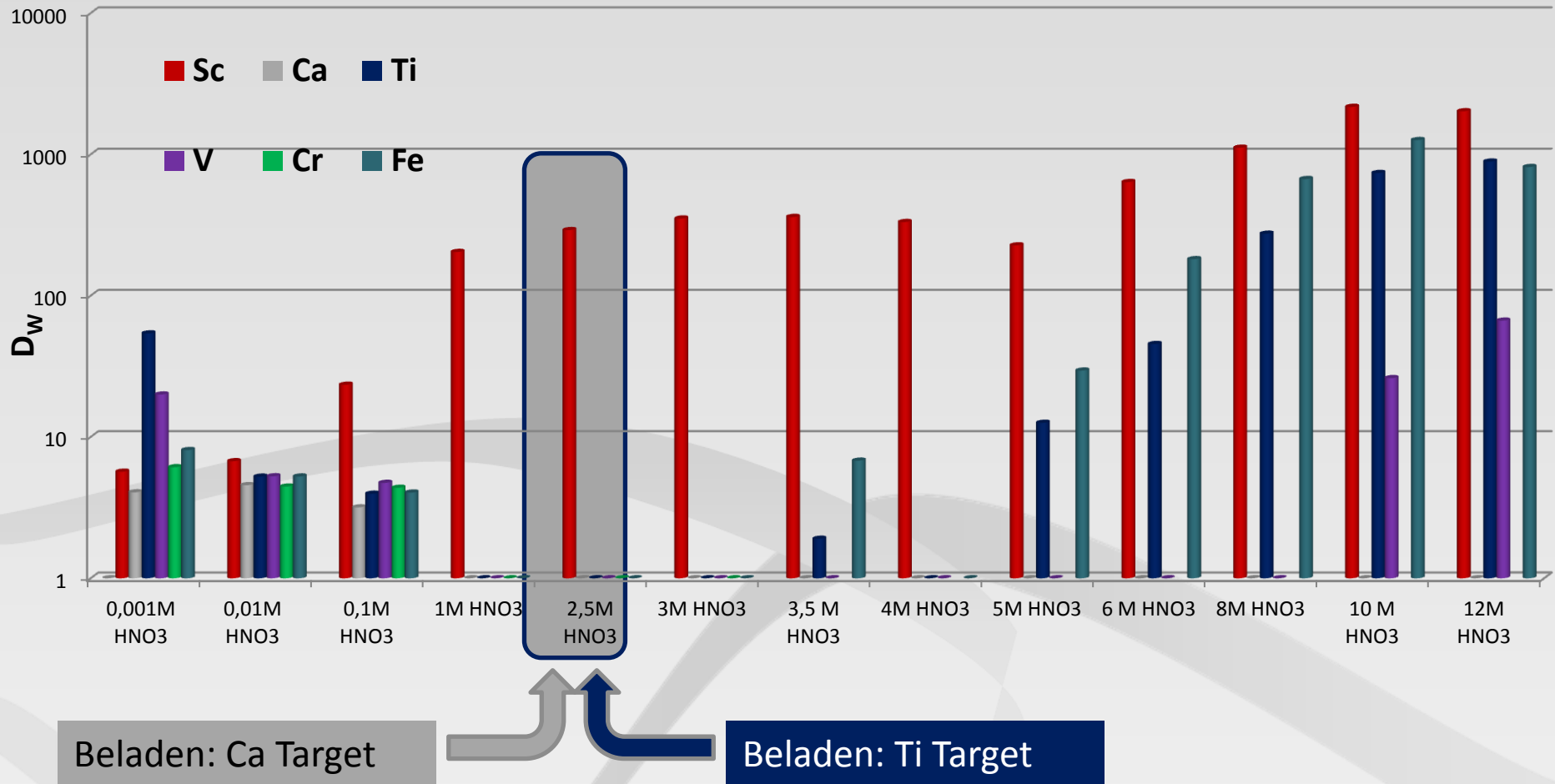


Graphik 5: D_w von Sc auf DGA Resin in 2,5 M HNO_3 in Gegenwart von verschiedenen Mengen von Ti

Zusammenfassung I DGA Resin

- Stabiler, hoher Sc D_w in HNO_3
- Hohe Selektivität für Sc
- Keine Selektivität für Ca oder Ti
- Rasche Extraktion
 - Lösung zum Beladen:
 - Ti Target 2,5 M HNO_3
 - Ca Target 0,1 M HNO_3
- Elution mit 0,1 M HCl für Ti- und Ca- Target
 - Vernachlässigbare Interferenzen!

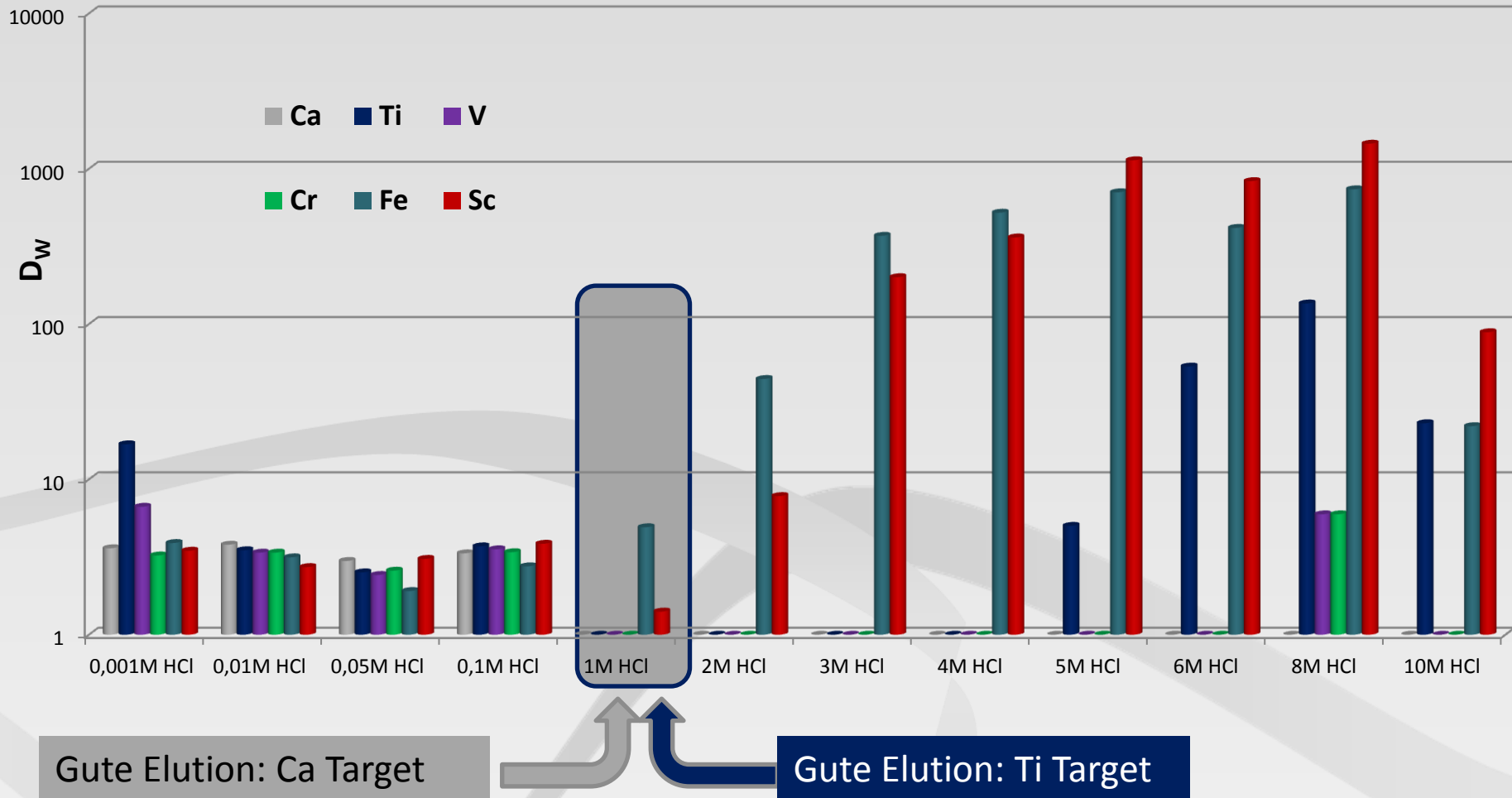
TRU : D_w Verteilungskoeffizient in HNO_3 (jedes Element mit $10\mu\text{g/mL}$)



Graphik 6: D_w von Sc und ausgewählten Elementen auf TRU Resin in HNO_3 bei verschiedenen pH Werten

TRU : D_w -Verteilungskoeffizient in HCl

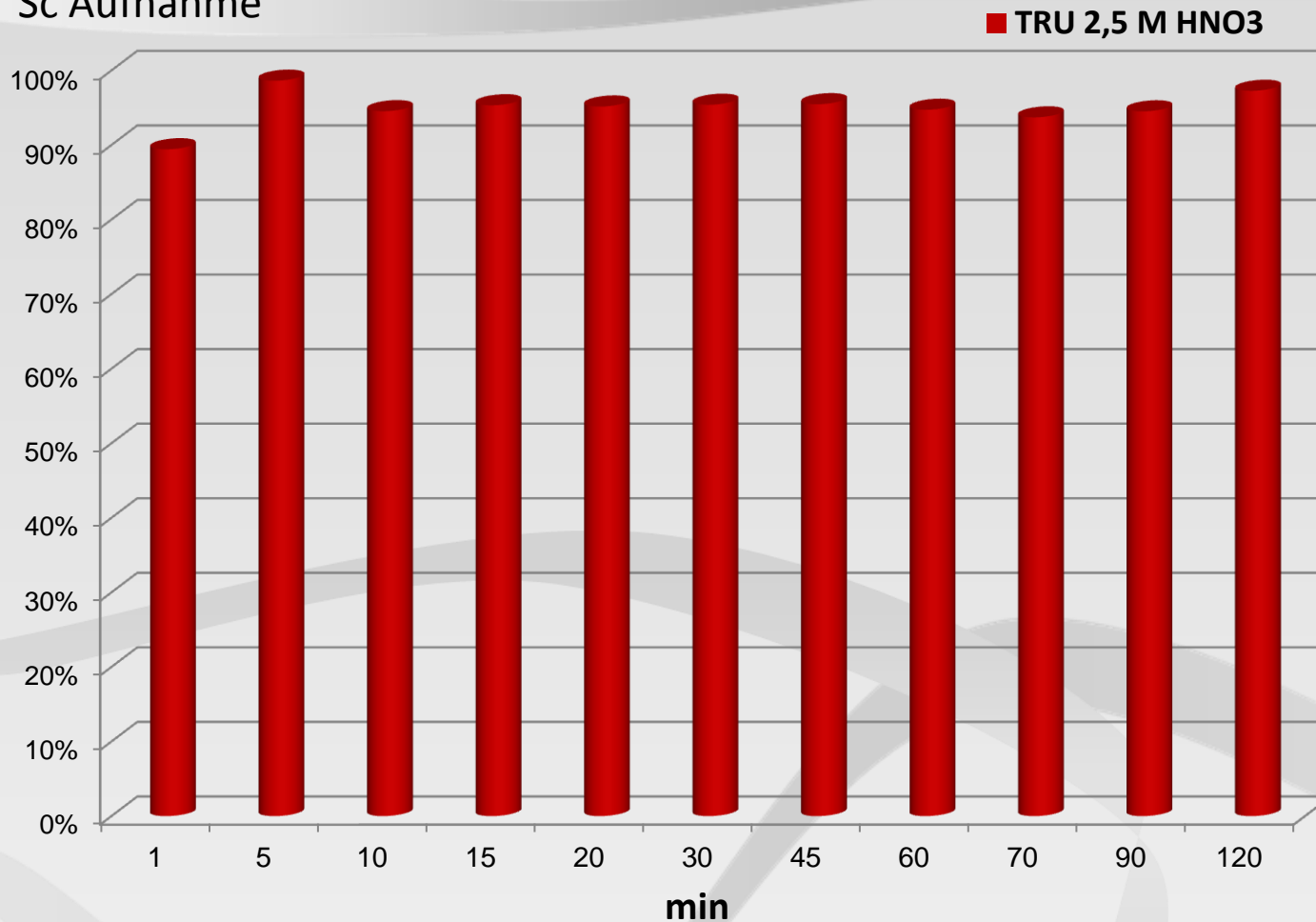
(jedes Element mit $10\mu\text{g/mL}$)



Graphik 7: D_w von Sc und ausgewählten Elementen auf TRU Resin in HCl bei verschiedenen pH Werten

TRU Kinetik

Sc Aufnahme



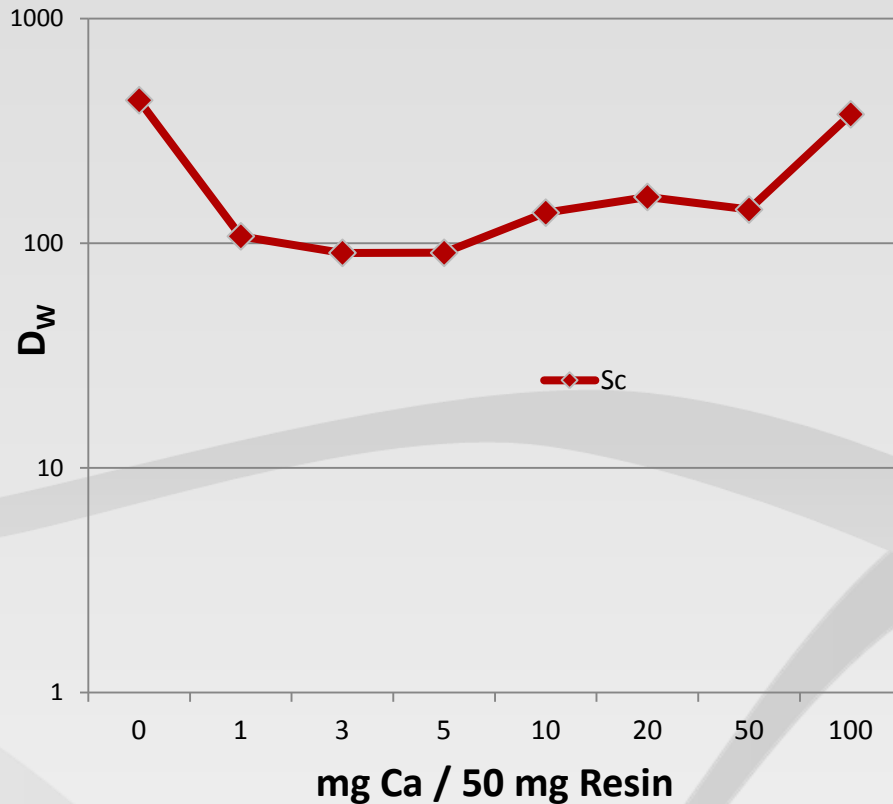
Kinetic: 2,5M HNO₃

- 1 min 89,4 %
- 5 min 98,6 %
- 10 min 95,4 %

Graphik 8: Kinetik von Sc auf TRU Resin in 2,5 M HNO₃

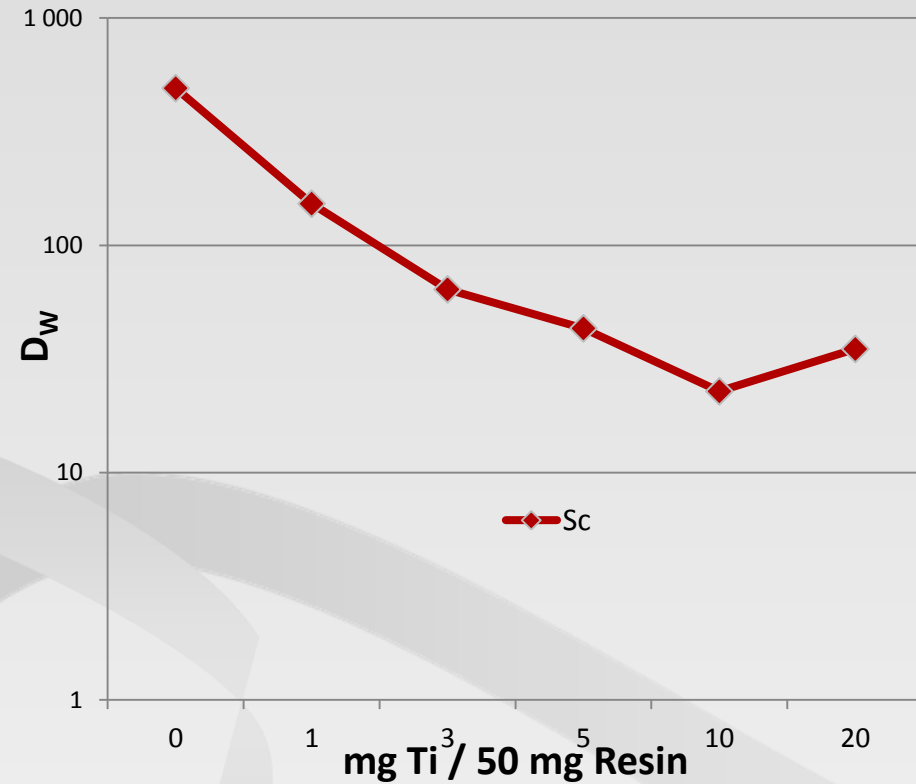
D_w Sc – Interferenzen – TRU

Ca Interferenzen



Graphik 9: D_w von Sc auf TRU Resin in 2,5 M HNO_3
In Gegenwart von verschiedenen Mengen von Ca

Ti Interferenzen

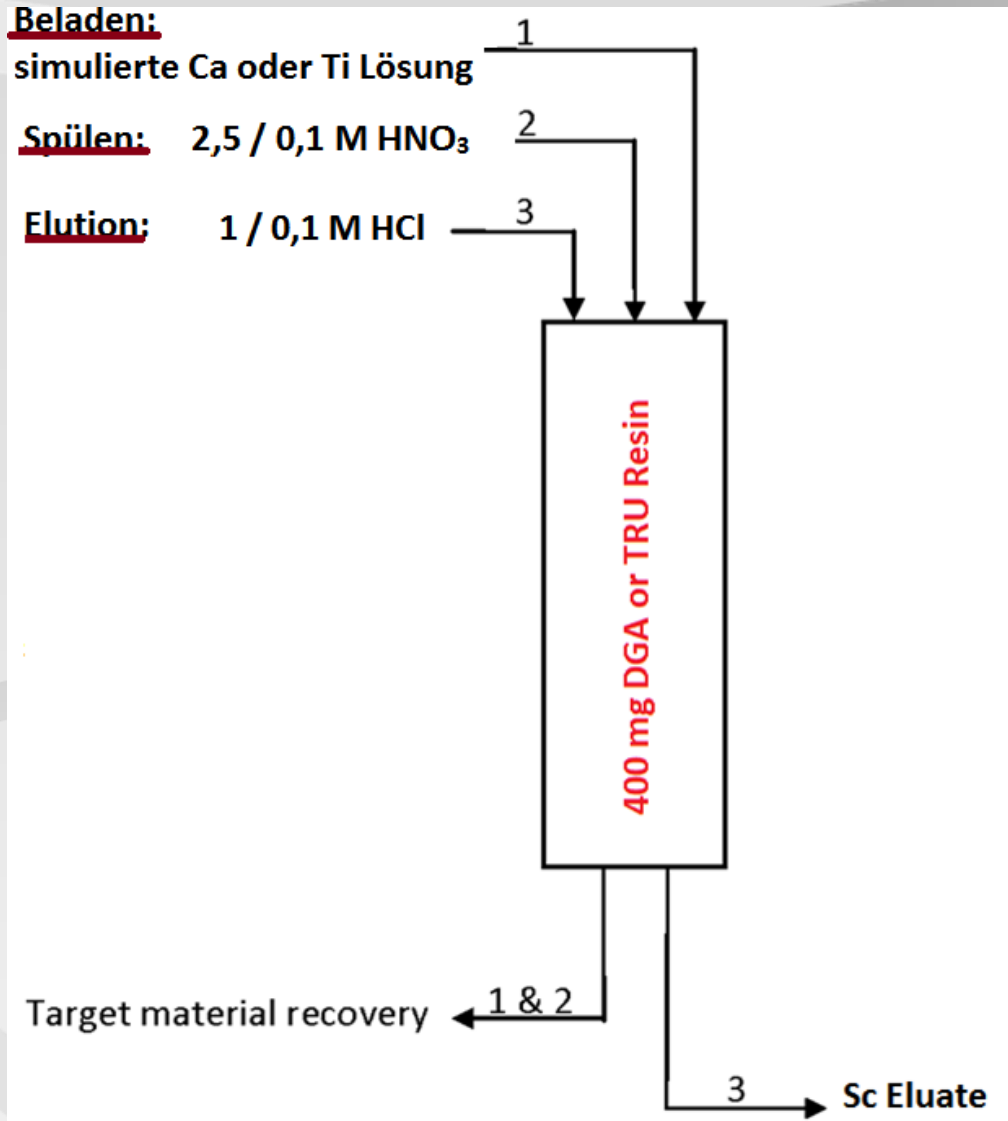


Graphik 10: D_w von Sc auf TRU Resin in 2,5 M HNO_3
In Gegenwart von verschiedenen Mengen von Ti

Zusammenfassung II TRU Resin

- ✓ Stabiler, hoher Sc D_w in 2,5 M HNO_3
- ✓ Hohe Selektivität für Sc
- ✓ Keine Selektivität für Ca oder Ti
- ✓ Rasche Extraktion
- ✓ Beladen mit: **2,5 M HNO_3**
- ✓ Elution mit : **1 M HCl für Ti- und Ca- Target**
 - Für Ca Target: **vernachlässigbare Interferenzen!**
 - Für Ti Target über 10 mg / 50 mg Resin : **Ti Interferenzen!**

Elutionsmethode

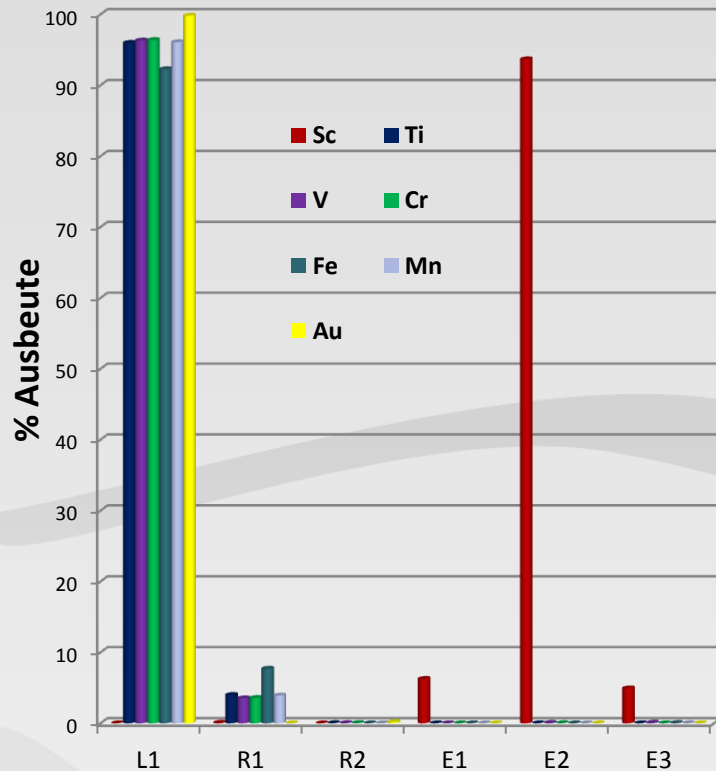


- **Beladen** : L1
- **Spülen** : R1 & R2
- **Elution** : E1 & E2

Graphik 12: Schematische Darstellung der Elutionsmethode

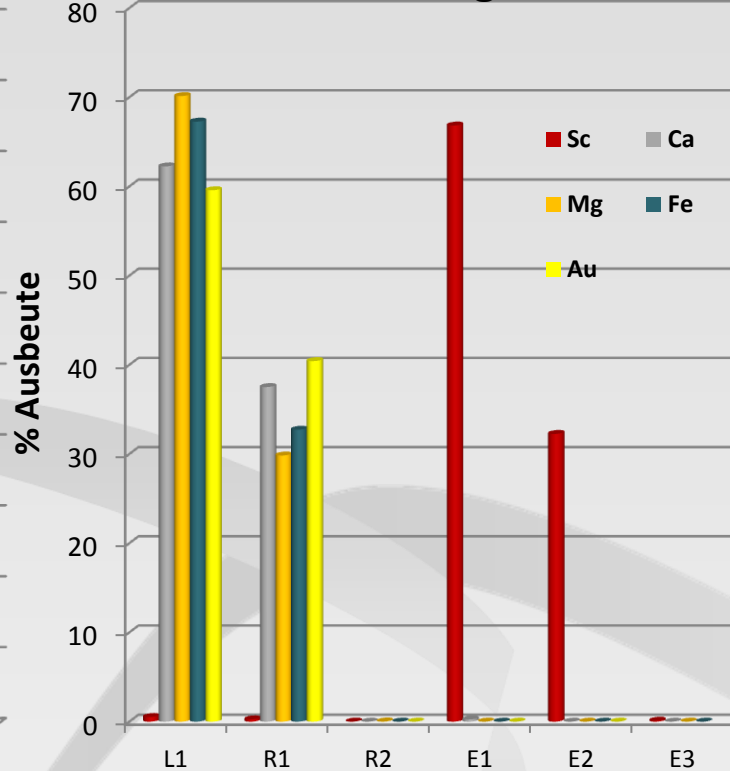
DGA: Elutionsstudien- simuliertes Ti- oder Ca-Target

Ti Target



Graphik 13: Elutionsstudie für ein simuliertes Ti-Target,
2 mL DGA Resin Säule

Ca Target



Graphik 14: Elutionsstudie für ein simuliertes Ca-Target,
2 mL DGA Resin Säule

Beladen:

L1 : 5 mL 2,5 M oder
0,1 M HNO₃

Spülen:

R1 : 5 mL 2,5 M oder
0,1 M HNO₃

R2 : 5 mL 2,5 M oder
0,1 M HNO₃

Elution:

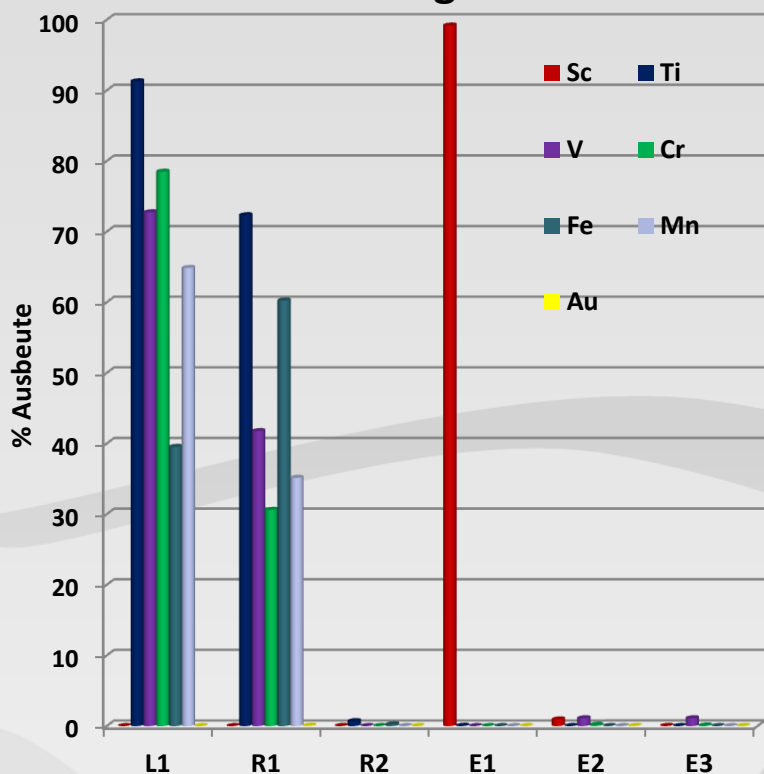
E1 : 5 mL 0,1 M HCl

E2 : 5 mL 0,1 M HCl

E3 : 5 mL 0,1 M HCl

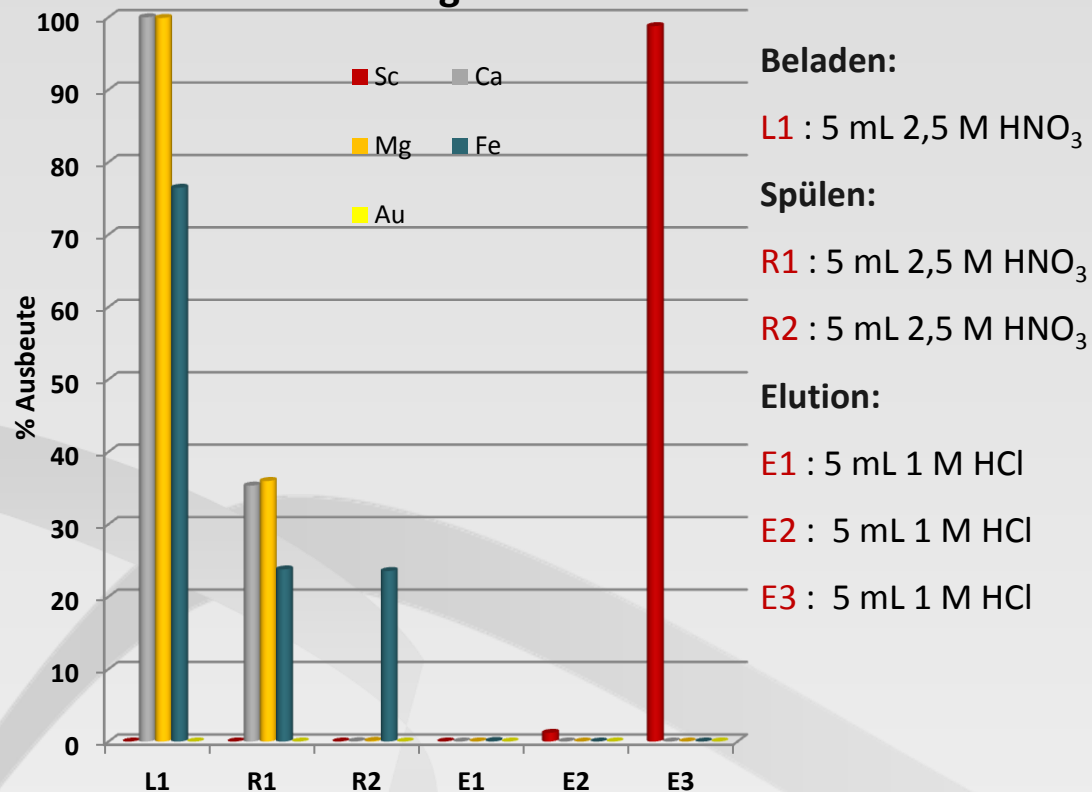
TRU: Elutionsstudien- simuliertes Ti- oder Ca-Target

Ti Target



Graphik 15: Elutionsstudie für ein simuliertes Ti-Target,
2 mL TRU Resin Säule

Ca Target



Beladen:

L1 : 5 mL 2,5 M HNO₃

Spülen:

R1 : 5 mL 2,5 M HNO₃

R2 : 5 mL 2,5 M HNO₃

Elution:

E1 : 5 mL 1 M HCl

E2 : 5 mL 1 M HCl

E3 : 5 mL 1 M HCl

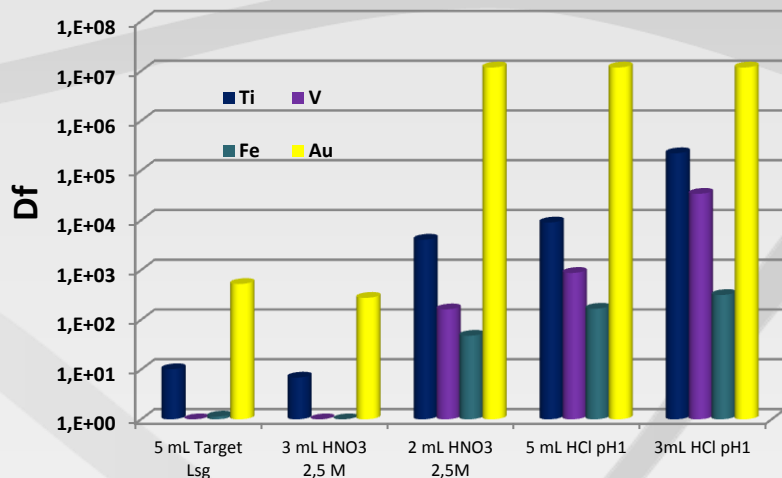
Graphik 16: Elutionsstudie für ein simuliertes Ca-Target,
2 mL TRU Resin Säule

Zusammenfassung III

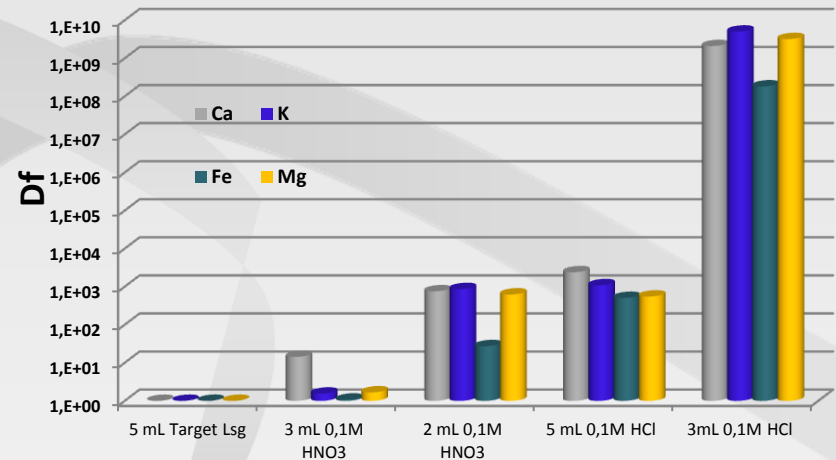
- ✓ Hohe Sc Selektivität auf DGA und TRU Resin
- ✓ Vernachlässigbare Interferenzen Ti und Ca
(außer bei TRU Ti Target)
- ✓ Schnelle Kinetik
- ✓ Quantitative Wiedergewinnung von Sc in Elutionsstudien
- ✓ **Exzellente Trennung von Sc**
- in einer hohen Reinheit
- ✓ Ti oder Ca können in einem kleinen Volumen zurückgewonnen werden

DGA: Dekontaminationsfaktoren D_f

- Fließgeschwindigkeit : 1-3 mL/min
- 0,4 g Säulen
- Stammlösung: erhöhte Konzentration von Ca, Ti, Fe, V, Mg, K und Au
- Berechnung der Dekontaminationsfaktoren D_f für Sc-Fractionen
 - Fraktion E1 (5 mL 0,1 M HCl):
 - D_f : Au, Ti > 10 000; V, Fe > 500
 - Fraktion E2 (2 mL 0,1 M HCl):
 - D_f : Ti, Au > 200000, Fe > 300 V > 34000
- Fraktion E1 (5 mL 0,1 M HCl):
 - D_f : Ca > 2500, K > 1000; Mg, Fe > 500
- Fraktion E2 (2 mL 0,1 M HCl):
 - D_f : Ca, Mg, K, Fe > 100 000 000



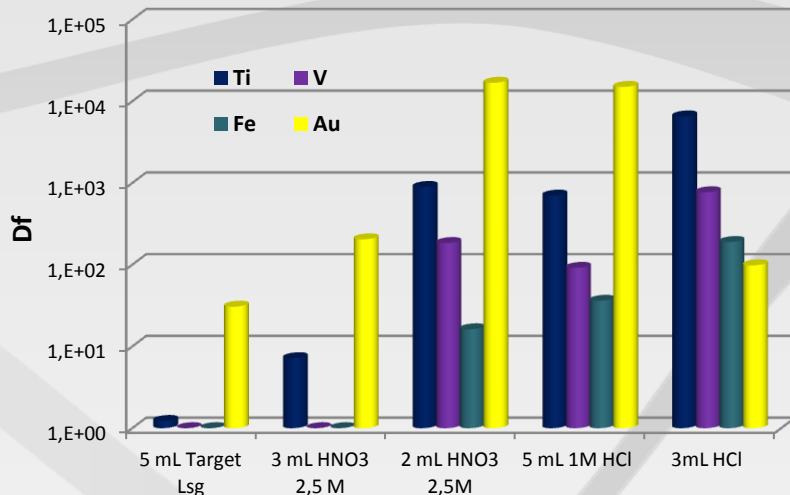
Graphik 21: Dekontaminationsfaktoren DGA Resin (Ti Target)



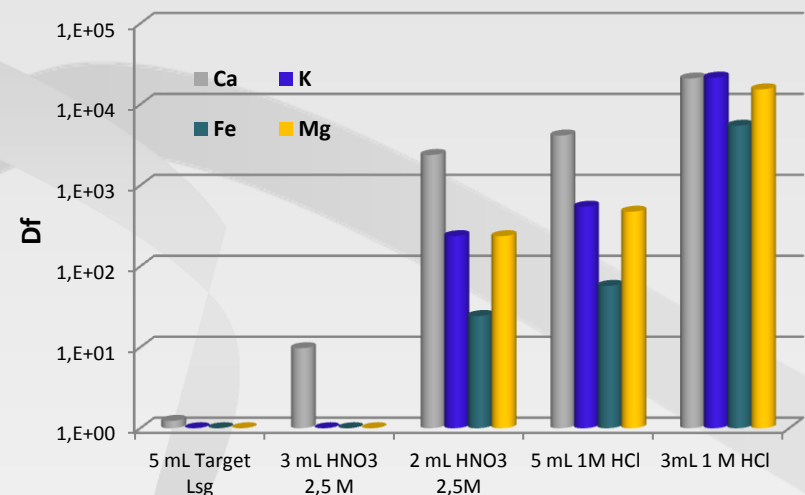
Graphik 22: Dekontaminationsfaktoren DGA Resin (Ca Target)

TRU: Dekontaminationsfaktoren D_f

- Fließgeschwindigkeit : 1-3 mL/min
- 0,4 g Säulen
- Stammlösung: erhöhte Konzentration von Ca, Ti, Fe, Mn V, Mg, K und Au
- Berechnung der Dekontaminationsfaktoren D_f für Sc-Fractionen
 - Fraktion E1 (5 mL 1 M HCl):
 - D_f : Au, Ti > 10 000; V, Fe > 100
 - Fraktion E2 (2 mL 1 M HCl):
 - D_f : Ti, Au > 6 500; Fe, V > 300
- Fraktion E1 (5 mL 1 M HCl):
 - D_f : Ca > 4000; Mg, K, Fe > 500
- Fraktion E2 (2 mL 1 M HCl):
 - D_f : Ca, Mg, K, Fe > 20 000



Graphik 23: Dekontaminationsfaktoren TRU Resin (Ti Target)



Graphik 24: Dekontaminationsfaktoren TRU Resin (Ca Target)

Optimierte Methode

➤ Vakuum-unterstützte Fließgeschwindigkeit (1 – 3 mL/min)

➤ **DGA resin** (400 mg)

- Beladen aus 5 mL 2,5 M HNO₃ (Ti) oder 0,1 M HNO₃ (Ca)
- Spülen mit 4 mL und 2 / 3 mL 2,5 M HNO₃
- Beladen und Spülen enthält ~ 100% Ti oder Ca
- Sc Elution in 5-7 mL 0,1 M HCl

➤ **TRU resin** (400 mg)

- Beladen aus 5 mL 2,5 M HNO₃
- Spülen mit 4 mL und 2 mL 2,5 M HNO₃
- Beladen und Spülen enthält ~ 100% Ti oder Ca
- Sc Elution in 5-8 mL 1 M HCl

➤ Sc Ausbeute > 98%, hohe Dekontaminationsfaktoren

➤ Zeit der Trennung: 12 Minuten

Kurzer Ausblick in die Zukunft

- Organische Verunreinigung der Sc-Fraktion bestimmen
- Wiedergewinnung von Ca und Ti für die Target Präparation
- Optimierung der Fließgeschwindigkeit
- Ti- und / oder Ca-Target Bestrahlung
- Analytische Verwendung (Konzentration und Aufreinigung von Sc für ICP-MS)

Vielen Dank

- ❖ Prof. Jungclas, Kernchemie Marburg
- ❖ TrisKem International