



## SOMMAIRE

- Résines TK211/212/213.....p.1-4
- Actualités.....p.2
- Agenda.....p.4

### ● Chère utilisatrice, cher utilisateur,

Dans ce 20ème numéro (déjà !) de notre lettre d'information, vous trouverez des données supplémentaires sur le travail en cours concernant la séparation du Lu-177 nca (sans porteur ajouté) et du Tb-161 nca de leurs cibles irradiées respectives de grande dimension. Le travail présenté a principalement été utilisé en complément de la résine TK221 présentée dans le N° 19 de notre lettre d'information, trois nouvelles résines identifiées en TK211, TK212 et TK213. Vous trouverez plus d'informations sur ces résines dans les pages suivantes.

Nous vous présentons aussi une nouvelle résine, la Guard Resin, qui est une alternative à la résine Préfiltre pour l'élimination des impuretés organiques fortement hydrophobes. Elle est également testée dans la séparation du Ge-68 actuellement en cours d'optimisation.

Nous annonçons aussi notre première réunion utilisateurs virtuelle organisée le 24 novembre en partenariat avec le NPL (Teddington, UK) dans le cadre de leur conférence virtuelle CARM. Vous êtes les bienvenus pour participer à cette nouvelle expérience!

**Michaela Langer, PDG**

## ● Résines TK211/212/213

Les résines TK211, TK212 et TK213 sont basées sur différents mélanges d'acides organophosphoriques, organophosphoniques et organophosphiniques. Sous certaines conditions et pour certaines paires de lanthanides ces mélanges présentent des sélectivités accrues comparées aux composants respectifs purs.

La phase organique contient aussi une petite quantité d'alcool à chaîne longue agissant comme un inhibiteur de radicaux afin d'accroître la radiostabilité de la résine. Le support inerte utilisé est composé de groupes aromatiques qui contribuent également à la radiostabilité de ces résines.

Le support inerte montre aussi une capacité d'imprégnation accrue permettant aux résines TK211/2/3 un taux d'imprégnation supérieur à celui des résines LN par exemple.

Les résines TK211/2/3 présentent des différences d'acidités comme les résines LN. La résine TK211 qui est la plus acide, extrait les lanthanides et autres éléments à des acidités plus élevées que les résines TK212 et TK213. La résine TK212 est plus acide que la résine TK213 (l'ordre d'acidité est le suivant: TK211 > TK212 > TK213). La sélectivité et la rétention des lanthanides sont généralement très similaires dans les milieux HNO<sub>3</sub> et HCl sur les trois résines indiquant que ces deux acides peuvent être utilisés pour la séparation des lanthanides.

La différence des acidités relatives de ces résines peut être utilisée pour faciliter la séparation complexe des lanthanides[1]. Ceci est particulièrement vrai pour la séparation de quantités traces d'un lanthanide de l'un de ces voisins présent en très grosse quantité.

Les exemples types sont les productions du Lu-177 nca (séparation de Lu-177 depuis des cibles irradiées d'Yb-176) et du Tb-161 nca (séparation de Tb-161 depuis des cibles irradiées de Gb-160).

L'utilisation d'une résine « moins acide » telle que la résine TK212 suivie d'une élution directe de la fraction lanthanide à purifier sur une résine « plus acide » telle que la résine TK211 (pour une purification accrue du lanthanide d'intérêt) permet d'éliminer les étapes intermédiaires telles que l'utilisation de la résine TK221 (ou DGA) pour convertir la fraction lanthanide d'un milieu fortement acide à un milieu plus dilué.

Dans un cas idéal, il est envisageable de réaliser une séparation séquentielle utilisant les trois résines (TK213 => TK212 => TK211).

Deux exemples de telles séparations séquentielles sont présentés ci-après.

La production du Lu-177 nca gagne en importance du fait de son utilisation en médecine nucléaire. Les procédés robustes et facilement automatisables permettant sa séparation des cibles irradiées de Yb-176 de grande dimension (≥500 mg) deviennent ainsi indispensables.

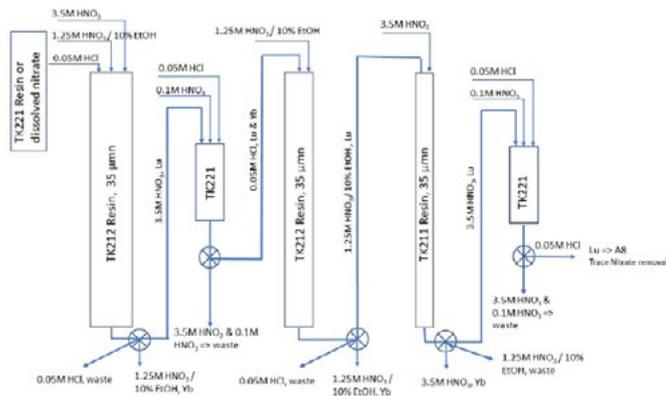


Figure 1: Schéma de la méthode de séparation de Lu de 500mg de Yb utilisant les résines TK212, TK211 et TK221

Horwitz et al.[2] ont décrit une méthode basée sur la combinaison de trois cycles sur les résines LN2/DGA pour la séparation de Lu-177 nca de 300mg de cibles d'Yb-176. Cette méthode donne de bons rendements (~73%) en un temps de séparation relativement court (~4h) mais avec un nombre élevé de colonnes ce qui d'une part complique l'automatisation du procédé. D'autre part, cette méthode a été testée pour un maximum de 300mg de matériau cible.

En introduisant une étape de séparation séquentielle, la méthode peut être partiellement simplifiée (Figure 1).

## Actualités

### Nouvelle Guard Resin

La Guard Resin est un adsorbant de type polydivinylbenzene poreux hydrophobique et à fort taux de pontage. Sa forte hydrophobicité permet d'éliminer certaines impuretés organiques notamment celles présentant un caractère hydrophobique et ce de façon plus efficace que la résine Préfiltre.

Cette résine est mécaniquement et chimiquement stable et peut être utilisée sur tout le domaine de pH

Une autre application de la Guard Resin est la séparation de Ge-68 à partir de cibles de GaNi ou GaCo en combinaison avec une résine ZR.

La Guard Resin est exempte de EST/ESB/OGM.

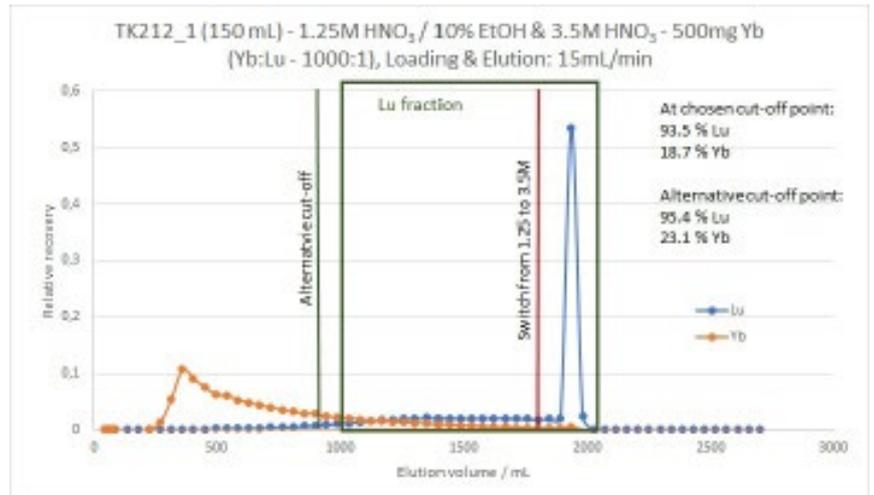


Figure 2: Exemple de séparation de Lu de 500mg d'Yb sur une colonne de résine TK212 (2.5 x 30 cm, 150 mL) en milieux HNO<sub>3</sub> 1.25M / EtOH 10% et HNO<sub>3</sub> 3.5M

La méthode décrite en Figure 1 permet de séparer Lu de jusqu'à 500mg d'Yb avec un rendement élevé en Lu (~85%) et une quantité résiduelle d'Yb très faible dans la fraction finale de Lu. Le rendement supérieur en Lu obtenu est lié à la fois au remplacement de LN2 par TK212 mais aussi à l'ajustement du solvant d'élution utilisé lors de la séparation Lu/Yb sur la première résine TK212 passant d'une solution HNO<sub>3</sub> 1.3M comme suggéré par Horwitz et al., à une solution HNO<sub>3</sub> 1.25M / EtOH 10%.

Il est à noter que l'ajout d'éthanol permet d'améliorer la séparation Lu/Yb uniquement pour le milieu HNO<sub>3</sub> 1.25M et pas pour le milieu HNO<sub>3</sub> 3.5M. De plus le mélange HNO<sub>3</sub> 3.5M avec de l'éthanol doit être évité pour des raisons de sécurité.

Les Figure 2 à Figure 4 présentent les chromatogrammes obtenus lors de la séparation du Lu de 500mg d'Yb (ratio initial Lu:Yb = 1:1000). Tous les tests ont été réalisés avec des solutions d'éléments stables ; des fractions de volumes définis ont été collectées, diluées et mesurées off-line par ICP-MS. Les rendements relatifs ont été calculés pour Lu et Yb en fonction du volume d'élution.

A noter que le changement de milieu en HNO<sub>3</sub> 3.5M dans cet exemple a été réalisé en fin de séparation sur la première résine TK212. Dans la version finale du procédé, ce changement de milieu doit intervenir plus tôt, proche du point d'inflexion (côté gauche du cadre vert) et idéalement il sera déclenché via une détection de radiation. Ce changement de milieu aura une forte incidence, principalement lors du passage sur la première colonne de résine TK212, sur le rendement en Lu d'une part et sur la quantité d'Yb dans la fraction Lu d'autre part, l'effet de traîne de l'Yb étant dû à sa présence massive dans la solution de départ.

Les fractions incluses dans le cadre vert (fractions « Lu ») ont été combinées et chargées sur une cartouche de 5g de résine TK221 pour une conversion en milieu HCl ≤0.05M. La fraction Lu ainsi obtenue en milieu HCl dilué est chargée sur la deuxième colonne TK212 (1.5 x 30 cm, 53 mL).

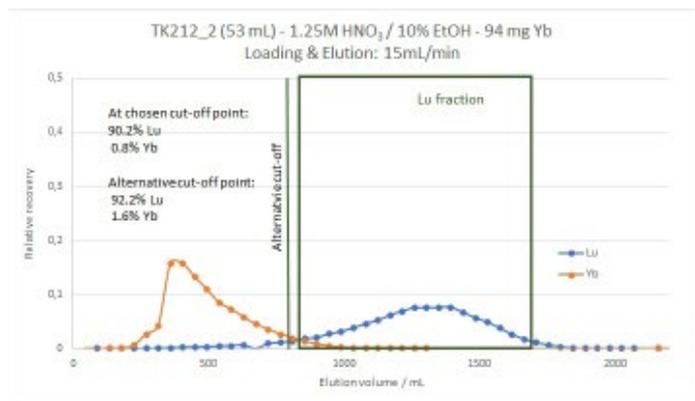


Figure 3: Exemple de séparation de Lu de 94mg d'Yb sur une colonne de résine TK212 (1.5 x 30 cm, 53 mL) en milieu HNO<sub>3</sub> 1.25M / EtOH 10%

La présence moins importante d'Yb dans cette fraction limite l'effet de traîne et l'élué de Lu est plus étalée que sur la première colonne TK212.

Bien que cela soit possible, les fractions Lu (cadre vert) n'ont pas été éluées avec des concentrations élevées de solution HNO<sub>3</sub> (tel que décrit par Horwitz et al.), ni chargées sur une cartouche TK221 (ou DGA) ni éluées en milieu HCl dilué avant d'être à nouveau chargées sur une résine TK212.

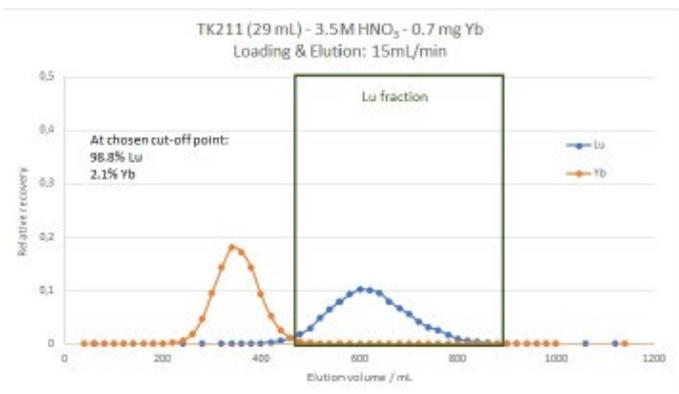


Figure 4: Exemple de séparation de la fraction Lu issue de la deuxième colonne de résine TK212 (<1 mg Yb) sur une colonne de résine TK211 (1.1 x 30 cm, 29 mL) en milieu HNO<sub>3</sub> 3.5M.

A la place, les fractions combinées de Lu ont été directement chargées sur une colonne de résine TK211 (1.1 x 30 cm, 29 mL) pour la purification de Lu.

Lu est finalement élué avec par exemple HNO<sub>3</sub> 3.5M.

A l'étape finale, les fractions de Lu (cadre vert) sont combinées et chargées sur une cartouche de 2ml de résine TK221 qui permet d'éliminer toute impureté potentielle de la fraction Lu en rinçant successivement la résine avec HNO<sub>3</sub> 3.5M et HNO<sub>3</sub> 0.1M. Lu est alors élué en milieu HCl ≤0.05M. Si des traces de nitrates sont suspectées, elles peuvent être éliminées en passant la solution sur une cartouche 1ml de résine anionique (A8 Resin).

Le changement d'échelle de ce procédé est en cours de finalisation.

Un autre radio-lanthanide à fort potentiel en médecine nucléaire est le Terbium. Les radioisotopes du Tb peuvent être utilisés en imagerie TEP (Tb-152), en imagerie TEMP (Tb-155), en alpha-thérapie (Tb-149) et bêta-thérapie (Tb-161) ce qui lui vaut le surnom de « couteau suisse » de la médecine nucléaire[3,4]. L'intérêt pour le radioisotope Tb-161 est particulièrement grandissant et nécessite là aussi l'élaboration de procédés de séparation du Tb à partir de cibles irradiées de Gd de masses élevés. Le développement d'une méthode pour la séparation du Tb de 500mg de Gd est actuellement en cours. La Figure 5 présente un schéma potentiel de séparation. Comme cela peut être noté, le procédé est plus rapide comparé à la séparation Lu/Yb (Figure 1).

Les Figure 6 et Figure 7 montrent les chromatogrammes obtenus (Gd, Tb et Dy stables, ratio initial de 1000:1:1).

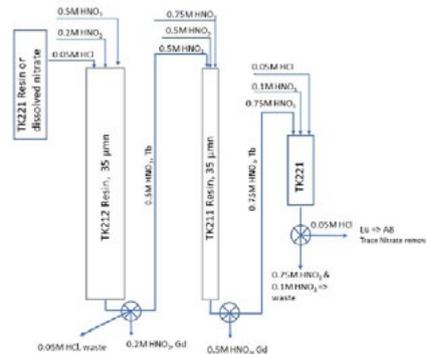


Figure 5: Schéma de la méthode de séparation de Tb de 500mg de Gd utilisant les résines TK212, TK211 et TK221 actuellement en cours de développement

Comme pour la séparation Lu/Yb, les éléments utilisés sont stables, des volumes de fractions définis sont collectés, dilués et analysés par ICP-MS off-line.

Une première séparation est effectuée sur une colonne de résine TK212. Cette étape permet la séparation initiale de Tb de Gd et Dy.

Les fractions de Tb obtenues (cadre orange) sont combinées et directement chargées sur une colonne de résine TK211 pour la purification de Tb.

La Figure 7 montre que pour les conditions utilisées, le Gd est majoritairement élué lors de la charge, et les traces restantes sont éluées lors du rinçage en milieu HNO<sub>3</sub> 0.5M.

Il a aussi été vu précédemment que la séparation de Lu avait été améliorée en ajoutant de l'éthanol au milieu d'élué (10% v/v). Ce point est actuellement testé sur la séparation du Tb.

## Agenda

Vous trouverez ci-après la liste des conférences auxquelles Triskem participe cette année. La majorité des événements auxquels nous devons assister ont été reportés pour des raisons de sécurité sanitaire. Nous comprenons et soutenons ces mesures.

Vous trouverez la liste de ces conférences et de leurs nouvelles dates (lorsqu'elles sont connues) mise à jour sur notre site web : <https://www.triskeminternational.com/ma/events>.

Réunion utilisateurs **TrisKem UGM 2020**: notre première réunion utilisateurs virtuelle, 24 Novembre 2020 13h - 17h CET. Cette réunion fait partie de la conférence virtuelle CARM organisée par le Laboratoire National de Physique (NPL) du 23 au 27 Novembre. Inscriptions : <https://www.eventbrite.co.uk/e/virtual-conference-on-appliedradiation-metrology-vcarm-registration-116885598973>

Nous participons aux stands virtuels de l'**EANM** et **WMIC**.

N'hésitez pas à contacter le Dr. Steffen HAPPEL ([shappel@triskem.fr](mailto:shappel@triskem.fr)) pour organiser une vidéo conférence ou une discussion pendant ces événements.

Un document présentant les travaux récents sur la séparation des radionucléides à usage médical est accessible dans la section «Présentations» de notre site web (<https://www.triskem-international.com/posters-and-presentations.php>).

The World Molecular Imaging Congress (WMIC), stand virtuel, 7-9/10/2020, <https://www.wmicvirtual.org>

Virtual EANM20, Stand virtuel, 22 – 30/10/2020, <https://eanm20.eanm.org/>

**Vous trouverez la mise à jour de nos participations aux conférences sur notre site-web [www.triskem.com](http://www.triskem.com)**

## Applications principales

- Séparation des Lanthanides

## Bibliographie:

- S. Happel: An overview over some new extraction chromatographic resins and their application in radiopharmacy
- E.P. Horwitz et al.: "A Process for the Separation of Lu-177 from Neutron Irradiated Yb-176 Targets", Applied Radiation and Isotopes, Vol 63, pp 23-36, (2005)
- C Müller et al.: "A Unique Matched Quadruplet of Terbium Radioisotopes for PET and SPECT and for  $\alpha$ - and  $\beta$ -Radionuclide Therapy: An In Vivo Proof-of-Concept Study with a New Receptor-Targeted Folate Derivative" J. Nucl. Med. 53, 1951 (2012)
- CERN COURRIER: "Terbium: a new 'Swiss army knife' for nuclear medicine", 28/01/2013, accessed 23/08/2020

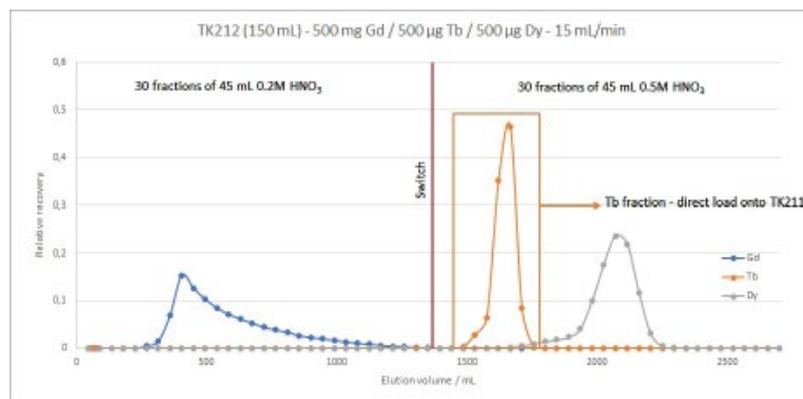


Figure 6: Exemple de séparation de Tb de 500mg de Gd sur une colonne de résine TK212 (2.5 x 30 cm, 150 mL) en milieux  $\text{HNO}_3$  0.2M et  $\text{HNO}_3$  0.5M

L'augmentation de l'acidité (ici à 0.75M  $\text{HNO}_3$ ) entraîne l'élution de Tb, laissant des traces de Dy sur la résine. En l'absence de Dy, l'élution de Tb peut être réalisée à plus forte concentration permettant ainsi la réduction du volume d'élution.

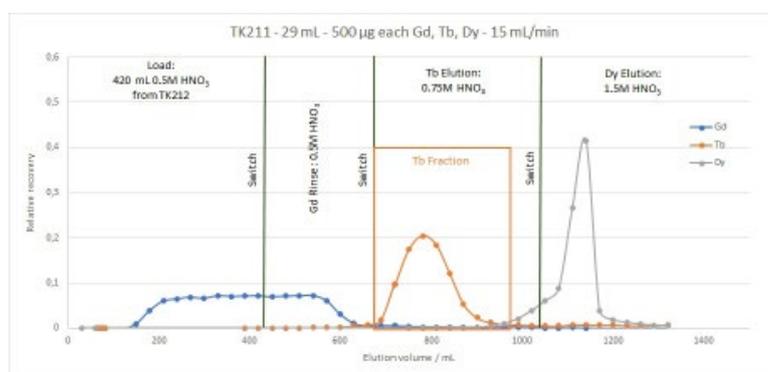


Figure 7: Exemple de séparation de Tb de 500µg de Gd sur une colonne de résine TK211 (1.1 x 30 cm, 150 mL) en milieux  $\text{HNO}_3$  0.5M et  $\text{HNO}_3$  0.75M

La dernière étape permet de concentrer Tb sur une cartouche de 2ml de résine TK221 et en même temps d'éliminer toute impureté résiduelle de la fraction Tb en rinçant la résine successivement avec  $\text{HNO}_3$  0.75M et  $\text{HNO}_3$  0.1M. Tb est alors élué en milieu  $\text{HCl}$   $\leq 0.05\text{M}$ . En présence de traces de nitrates, celles-ci peuvent être éliminées en passant la solution sur une cartouche 1ml de résine anionique (A8 Resin).

Cette méthode est en cours d'optimisation et de changement d'échelle pour des cibles  $\geq 1\text{g}$ .