



Inhalt

- TK211/212/213 Resins.....S.1-4
- Neuigkeiten.....S.2
- Agenda.....S.4

● Liebe Anwenderinnen und Anwender,

In dieser neuen Ausgabe unseres TKI Newsletter – bereits die Nr. 20! – finden Sie weitere Information zu unseren laufenden Arbeiten zur Trennung von nca Lu-177 und nca Tb-161 von den jeweiligen bestrahlten Targets höherer Masse. Die gezeigten Arbeiten wurden, zusätzlich zu dem in der letzten Ausgabe besprochenen TK221 Resin, unter Verwendung von drei neuen Harzen - TK211, TK212 and TK213 - durchgeführt. Sie finden weitere Informationen zu diesen Harzen und den Trennungen auf den folgenden Seiten.

Wir stellen in dieser Ausgabe weiterhin das neue Guard Resin vor, eine Alternative zum Prefilter Resin. Es ist insbesondere zur Entfernung stärker hydrophober organischer Verunreinigungen geeignet. Es findet darüber hinaus, in Verbindung mit dem ZR Resin, im Rahmen einer Methode zur Abtrennung von Ge-68 Anwendung, welche zurzeit optimiert wird.

Abschließend möchten wir Sie herzlich zur Teilnahme an unserem ersten virtuellen Anwendertreffen einladen! Dieses wird am 24. November in Zusammenarbeit mit dem NPL (Teddington, GB) als Teil derer virtuellen CARM Konferenz organisiert. Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie an dieser neuen Erfahrung teilhaben würden!
Michaela Langer, CEO

Typische Beispiele hierfür sind die Abtrennung von nca Lu-177 (von bestrahlten Yb-176 Targets) und nca Tb-161 (von bestrahlten Gd-160 Targets).

Die Durchführung eines ersten Trennschritts auf einem ‘weniger sauren’ Harz, wie z.B. TK212, gefolgt von einer direkten Elution der aufzureinigenden Lanthanidfraktion auf ein ‘stärker saures’ Harz, wie z.B. TK211, zur weiteren Aufreinigung („sequenzieller Trennschritt“) erlaubt es Zwischenschritte basierend auf TK221 (oder DGA) Resin zur Konvertierung der Lanthanidfraktion von einer höheren Säurekonzentration hin zu einer niedrigeren zu vermeiden.

Im Idealfall ist sogar eine vollständig sequenzielle Trennung vorstellbar (TK213 => TK212 => TK211).

Zwei Beispiele für die Verwendung solcher sequenzieller Trennschritte werden im Folgenden gezeigt.

● TK211/212/213 Resins

Die neuen TK211, TK212 und TK213 Harze basieren auf Mischungen verschiedener organischer Phosphor-, Phosphon- und Phosphinsäuren. Es konnte gezeigt werden, dass solche Mischungen unter bestimmten Bedingungen und für bestimmte Lanthanidenpaare eine höhere Selektivität aufweisen als die jeweiligen Einzelkomponenten.

Die organischen Phasen enthalten darüber hinaus eine geringe Menge eines langkettigen Alkohols welcher als Radikalfänger agiert, und somit die Radiolysestabilität des jeweiligen Harzes erhöht. Das inerte Trägermaterial auf das die organische Phase imprägniert wurde enthält, ebenfalls zur Erhöhung der Radiolysestabilität, aromatische Gruppen. Das Trägermaterial weist weiterhin eine erhöhte Kapazität für die jeweiligen Extraktanten auf, dies erlaubt es eine z.B. im Vergleich zu den LN Resins größere Menge des jeweiligen Extraktanten zu imprägnieren.

Die TK211/2/3 Harze weisen, ebenso wie die LN Resins Unterschiede in ihren jeweiligen Säurestärken auf. Das TK211 ist das Harz mit der höchsten Säurestärke, dementsprechend extrahiert es Lanthanide, und andere Elemente aus höheren Säurekonzentrationen als z.B. TK212 und TK213. Die Säurestärke des TK212 ist wiederum höher als die des TK213 (Säurestärke: TK211 > TK212 > TK213).

Die jeweilige Selektivität und Retention der Lanthanide ist auf den Harzen für HNO₃ and HCl sehr ähnlich, entsprechend können die jeweiligen Trennungen in beiden Säuren durchgeführt werden.

Die unterschiedlichen Säurestärken der drei Harze kann verwendet werden, um ansonsten komplexe Lanthanid-Trennung zu vereinfachen [1]. Dies ist vor allem der Fall, wenn sehr geringe Mengen eines Lanthanides von einem sehr großen Überschuss eines Nachbar-Lanthanides getrennt werden müssen.

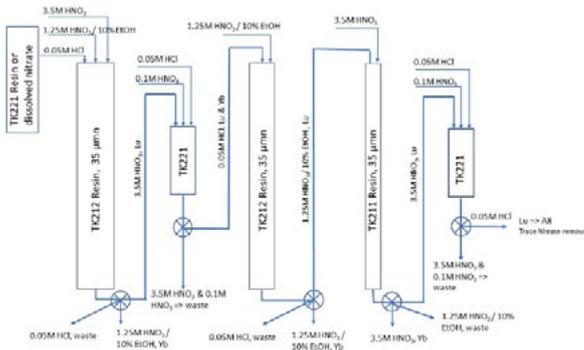


Abbildung 1: Schema einer Methode zur Abtrennung von Lu aus 500 mg Yb unter Verwendung von TK212, TK221 und TK211

Die Herstellung von nca Lu-177 wird, aufgrund seiner zunehmenden Verwendung in der Nuklearmedizin, immer wichtiger. Zuverlässige, und vorzugsweise leicht automatisierbare Methoden zu seiner Abtrennung aus bestrahlten Yb-176 Targets höherer Masse (≥ 500 mg) sind daher von großer Bedeutung.

Horwitz et al. [2] beschreiben eine Methode zur Abtrennung von nca Lu-177 aus 300 mg Yb-176 Targets, welche auf drei LN2/DGA Zyklen basiert. Die beschriebene Methode weist eine gute Ausbeute ($\sim 73\%$) in einer kurzen Trennzeit (~ 4 h) auf. Die recht hohe Anzahl an verschiedenen Säulen macht seine Automatisierung aufwendiger. Darüber hinaus wurde die Methode von den Autoren lediglich für bis zu 300 mg Yb Targets getestet. Durch die Einführung sequenzieller Trennschritte kann die Methode zumindest teilweise vereinfacht werden (Abbildung 1).

Neuigkeiten

Neues Harz: Guard Resin

Das Guard Resin ist ein hydrophobes, hochvernetztes, poröses Polydivinylbenzen-basiertes Harz. Aufgrund seiner relativ hohen Hydrophobie kann es bestimmte organische Verunreinigungen, insbesondere Verunreinigungen, die selbst recht hydrophob sind, besser entfernen als z.B. das Prefilter Resin. Das Harz ist mechanisch und chemisch stabil, und kann über den gesamten pH Bereich verwendet werden.

Eine weitere Anwendung des Guard Resin ist die Abtrennung, in Kombination mit dem ZR Resin, von Ge-68 aus GaNi oder GaCo Targets. Die Ge Abtrennung selbst findet auf zwei aufeinanderfolgenden ZR Resin Kartuschen statt. Das Guard Resin wird abschließend verwendet um das Ge-68 aus verdünnter Zitronensäure auf verdünnte Salzsäure umzukonditionieren[1].

Das Guard Resin ist TSE/BSE/GMO frei.

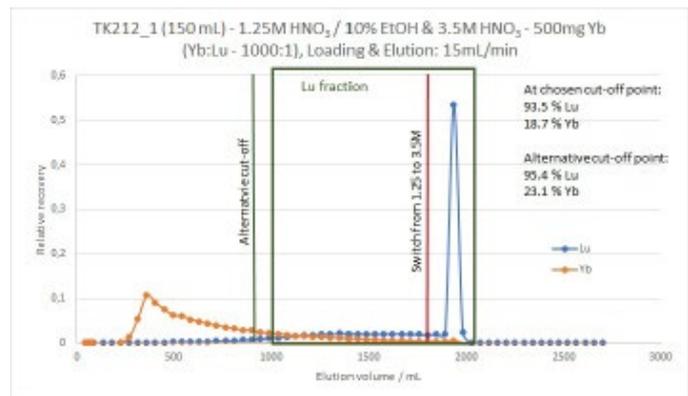


Abbildung 2: Beispiel einer Lu Abtrennung aus 500 mg Yb auf einer TK212 Säule (2.5 x 30 cm, 150 mL) mittels 1.25M HNO₃ / 10% EtOH und 3.5M HNO₃

Es konnte gezeigt werden [1], dass die in Abbildung 1 beschriebene Methode eine Abtrennung von Lu aus 500 mg Yb mit guter Ausbeute ($\sim 85\%$) und niedrigem Restgehalt an Yb erlaubt. Die im Vergleich höhere Ausbeute ist, neben der Verwendung von TK212 statt LN2, auf eine Optimierung der Elutionsbedingungen zurückzuführen.

Anstelle der in der Publikation aufgeführten 1.3M HNO₃ wurde die TK212 mittels 1.25M HNO₃ / 10% EtOH eluiert.

Die Zugabe von EtOH zeigte lediglich eine Verbesserung der Trennleistung für die 1.25M HNO₃, nicht für die 3.5M HNO₃. Darüber hinaus sollte auch aus Sicherheitsgründen von einer Mischung von 3.5M HNO₃ mit EtOH strikt vermieden werden.

Abbildung 2 – Abbildung 4 zeigen typischerweise im Rahmen der Abtrennung von Lu aus 500 mg Yb (Ausgangsverhältnis 1000:1) erhaltene Chromatogramme. Alle Experimente wurden unter der Verwendung stabiler Elemente durchgeführt. Fraktionen definierten Volumens wurden aufgefangen, verdünnt und anschließend off-line via ICP-MS analysiert. Für die jeweiligen Fraktionen wurden die relativen Ausbeuten für Lu und Yb berechnet und gegen das Elutionsvolumen aufgetragen.

In dem gezeigten Beispiel wurde zu einem sehr späten Zeitpunkt der Trennung auf die Elution mit 3.5M HNO₃ umgestellt. Im Rahmen einer realen Trennung, würde deutlich früher umgestellt, typischerweise am gewählten ‚cut-off‘ (linkes Ende des grünen Rahmens), im Idealfall über einen Strahlungsdetektor ausgelöst. Gerade auf der ersten Säule hat, bedingt durch das starke Peak tailing resultierend aus dem Vorliegen einer großen Menge an Yb, der Zeitpunkt zu dem auf die Lu Elution umgestellt wird einen großen Einfluss auf Lu Ausbeute und Yb Übertrag.

Die in dem grünen Rahmen zusammengefassten Fraktionen („Lu Fraktionen“) wurden kombiniert und über eine 5g TK221 Kartusche geladen. Lu wurde zurückgehalten, und anschließend mittels ≤ 0.05 M HCl eluiert. Die dabei erhaltenen Lu Fraktion wurde dann auf die nächste TK212 Säule (1.5 x 30 cm, 53 mL) geladen.

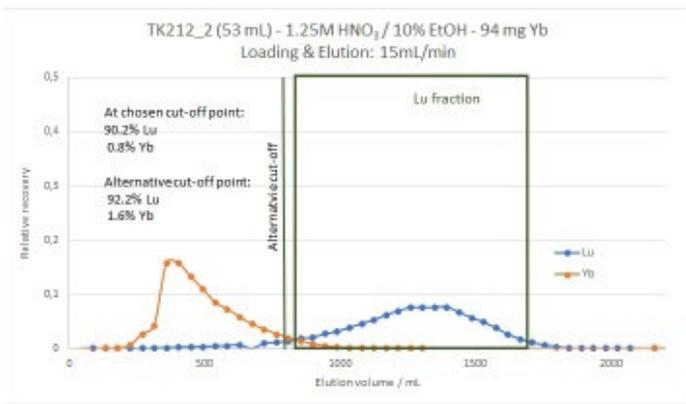


Abbildung 3: Beispiel einer Lu Abtrennung aus 94 mg Yb (Lu Fraktion erhalten von der ersten TK212 Säule) auf einer zweiten TK212 Säule (1.5 x 30 cm, 53 mL) mittels 1.25M HNO₃ / 10% EtOH

Bedingt durch die geringere Menge an Yb fällt das Tailing auf dieser Säule deutlich geringer aus als auf der ersten Säule.

Obwohl Dies sehr wohl möglich wäre, die hier erhaltenen Lu Fraktionen (grüner Rahmen) wurden nicht wie in der Horwitz Methode beschrieben mit stärker konzentrierter HNO₃ eluiert und auf TK221 (oder DGA) geladen, in verdünnter HCl eluiert und abschliessend erneut auf TK212 geladen.

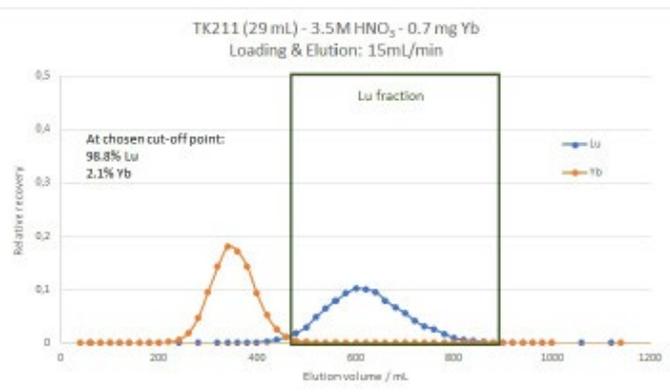


Abbildung 4: Beispiel einer Lu Abtrennung aus <1 mg Yb (Lu Fraktionen erhalten von der zweiten TK212) auf einer TK211 Säule (1.1 x 30 cm, 29 mL) mittels 3.5M HNO₃.

Stattdessen wurden die kombinierten Fraktionen direkt auf eine TK211 Säule (1.1 x 30 cm, 29 mL) zur abschließenden Aufreinigung des Lu geladen.

Lu wird somit am Ende der chromatographischen Trennungen in 3.5M HNO₃ erhalten.

Zum Abschluss der Trennung wurden die kombinierten Lu Fraktionen (grüner Rahmen) auf eine 2 mL TK221 Kartusche geladen. Letzte möglicherweise noch vorliegende Verunreinigungen werden durch Spülen der Kartusche mit 3.5M HNO₃ und 0.1M HNO₃ entfernt. Lu wird dann mittels ≤0.05M HCl von der TK221 in einem geringen Volumen eluiert. Letzte Spuren von Nitrat welche noch vorliegen könnten werden durch eine 1 mL Anionenaustauscherkartusche (A8 Resin) entfernt.

Eine weitergehende Hochskalierung des Prozesses wird zurzeit durchgeführt.

Ein weiteres Radiolanthanid welches zunehmend Verwendung findet ist Terbium. Tb Isotope eignen sich zum PET Imaging (Tb-152), SPECT Imaging (Tb-155), alpha Therapie (Tb-149) und beta Therapie (Tb-161). Es wird daher auch als das 'Schweizer Taschenmesser' der Nuklear Medizin[3,4] bezeichnet. Insbesondere das Interesse an Tb-161 steigt derzeit signifikant, entsprechend sind Methoden zur Abtrennung Tb aus bestrahlten Gd Targets höherer Masse von besonderem Interesse. Die Entwicklung, und später Hochskalierung, von Methoden zur Abtrennung von Tb aus 500mg Gd wird zurzeit durchgeführt.

Abbildung 5 zeigt das Schema eines vorgeschlagenen Trennprozesses. Wie man sehen kann ist die Trennung deutlich einfacher durchzuführen als die Lu/Yb Trennung (Abbildung 1).

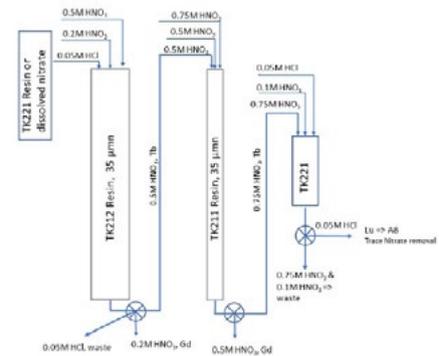


Abbildung 5: Schema einer derzeit in Entwicklung befindlichen Methode zur Abtrennung von Tb aus 500mg Gd unter Verwendung von TK212 und TK211

Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen typischerweise erhaltene Chromatogramme (stabiles Gd, Tb und Dy, Ausgangsverhältnis 1000:1:1).

Wie auch im Rahmen der Arbeiten zu Lu/Yb wurden alle Trennungen unter Verwendung stabiler Elemente durchgeführt. Fraktionen definierten Volumnes wurden aufgefangen, verdünnt und mittels ICP-MS analysiert.

Eine erste Trennung wurde auf einer TK212 Säule durchgeführt, diese erlaubt bereits eine sehr gute Trennung von Tb sowohl von Gd, als auch von Dy.

Die erhaltenen Tb Fraktionen (oranger Rahmen) wurden zusammengefasst und auf eine TK211 Säule zur Feinreinigung des Tb geladen.

Im Rahmen der Lu Abtrennung konnte gezeigt werden, dass die Zugabe geringer Mengen an EtOH (10% V/V) die Trennung verbessert, Dies wird zurzeit ebenfalls für die Tb Trennung getestet.

Agenda

Bitte finden Sie hier anbei die Konferenzen an denen wir dieses Jahr teilnehmen werden. Aus gegebenem Anlass, und sehr verständlicherweise, sind die Mehrzahl der ursprünglich geplanten Konferenzen verschoben worden, eine aktualisierte Listung mit den neuen Daten (sofern bekannt) finden Sie auf unserer Webseite: <https://www.triskeminternational.com/ma/geschehen>

TrisKems virtuelles Anwendertreffen 2020: Unser erstes virtuelles Anwendertreffen wird am 24.11.2020 von 13h bis 17h CET stattfinden. Das Treffen ist Teil der virtuellen **CARM** Konferenz welche vom National Physical Laboratory (NPL) vom 23. - 27.11.2020 organisiert wird. Sie können sich hier anmelden: <https://www.eventbrite.co.uk/e/virtual-conference-on-applied-radiation-metrology-vcarm-registration-116885598973>

Wir werden Ende diesen Jahres an zwei virtuellen Konferenzen, der **WMIC** und der **EANM**, mit einem virtuellen Stand teilnehmen. Bitte zögern Sie nicht Dr. Steffen Happel (shappel@triskem.fr) zu kontaktieren um eine Videokonferenz oder Chat im Rahmen dieser Konferenzen zu organisieren. Einen Überblick über aktuellere Arbeiten zur Abtrennung von Radioelementen zur Verwendung in Nuklear Medizin und Radiopharmazie finden Sie auf der „Presentations“ Sektion auf unserer Webseite: <https://www.triskem-international.com/posters-and-presentations.php>.

Treffen Sie uns hier:
WMIC virtual 2020, virtueller Stand, 07 – 10.10.2020, <https://www.wmicvirtual.org/>

EANM, virtueller Stand, 22. – 30.10.2020, <https://eanm20.eanm.org/>

Sie finden eine aktualisierte Liste der Konferenzen, an welchen wir teilnehmen auf unserer Webseite: www.triskem.com

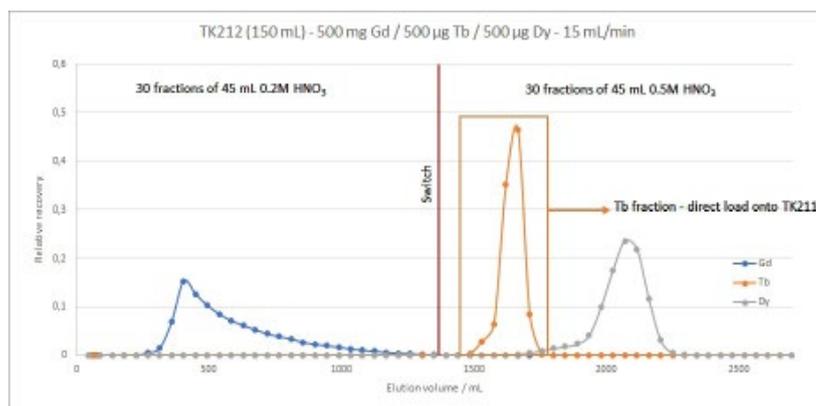


Abbildung 6: Beispiel einer Tb Abtrennung von 500mg Gd auf einer TK212 Säule (2.5 x 30 cm, 150 mL) mittels 0.2M HNO₃ und 0.5M HNO₃

Wie Abbildung 7 zeigt, unter den gegebenen Bedingungen bricht Gd bereits beim Laden der TK211 durch, verbleibendes Gd kann dann durch Spülen mit 0.5M HNO₃ entfernt werden.

Durch die Erhöhung der Konzentration der Säure (hier auf 0.75M HNO₃) kann Tb eluiert werden, während potentiell noch vorhandene Spuren von e.g. Dy auf der Säule verbleiben. Sollte sichergestellt sein, dass kein Dy vorliegt, so kann Tb mit einer höheren Säurekonzentration eluiert werden, dies erlaubt auch eine Elution in einem geringeren Volumen.

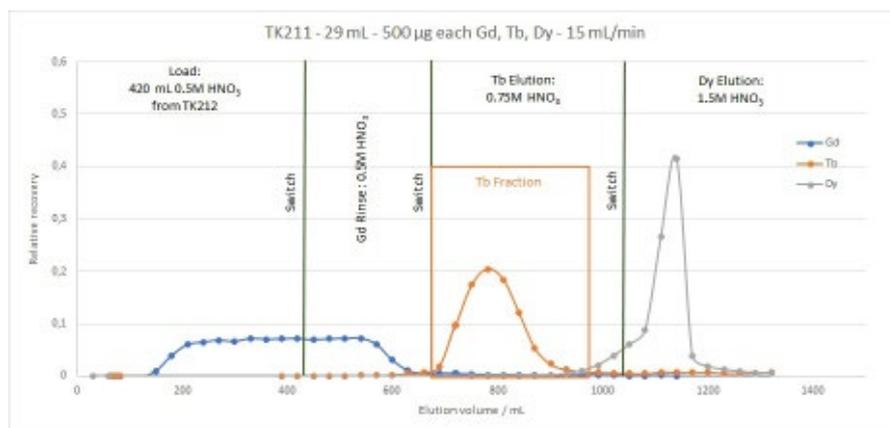


Abbildung 7: Beispiel einer Tb Abtrennung von 500µg Gd auf einer TK211 Säule (1.1 x 30 cm, 150 mL) mittels 0.5M HNO₃ und 0.75M HNO₃

Abschließend wird Tb, analog zum Lu, auf einer 2 mL TK221 Kartusche aufgefangen. Letzte möglicherweise vorhandene Spuren von Verunreinigungen werden durch Spülen mit 0.75M HNO₃ und 0.1M HNO₃ entfernt. Letzte Spuren von Nitrat welche noch vorliegen könnten werden durch eine 1 mL Anionenaustauscherkartusche (A8 Resin) entfernt.

Die gezeigte Methode wird zurzeit weiter optimiert und auf ≥1g hochskaliert.

Hauptanwendungsgebiet:
- Lanthanidentrennung

Mit TK211/212/213 vorgepackte Säulen verschiedener Größen (z.B. 150 mL, 53 mL und 29 mL) sind derzeit in Entwicklung.

Bibliography:

- 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 α- and β- 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