



## Содержание

- Смолы ТК211/212/213.....с.1-4
- Новости.....с.2
- Анонс мероприятий.....с.4

### ● Дорогой пользователь,

В этом новом выпуске нашего информационного бюллетеня ТКІ – уже в 20-х! – вы найдете больше информации о нашей текущей работе по выделению безносительных Lu-177 и Tb-161 из соответствующих облученных мишеней большой массы. Главным образом, представленная работа была основана, на использовании смолы ТК221, представленной в нашем предыдущем выпуске ТКІ19, а также трех новых смол под названием ТК211, ТК212 и ТК213. На следующих страницах вы найдете информацию об этих новых смолах.

Мы также хотели бы представить новую смолу Guard, являющуюся альтернативой смоле Prefilter, для удаления органических загрязнителей с большей гидрофобностью. В дальнейшем она найдет применение в методике выделения Ge-68, которая в настоящий момент находится в стадии оптимизации.

Наконец, мы очень рады анонсировать нашу первую виртуальную Встречу Пользователей! Она будет организована 24 ноября в сотрудничестве в NPL (Теддингтон, Великобритания) в качестве части их виртуальной конференции CARM. Мы были бы очень рады вашему участию в этом новом опыте!

**Микаэла Ланже**

Выполняя первый этап разделения на «менее кислотной смоле» (ТК212), с последующим прямым элюированием фракции лантаноидов, подлежащей дальнейшей очистке, на более кислотную смолу (ТК211), для дальнейшей очистки («последовательное разделение»), можно исключить такие промежуточные операции, как использование смолы ТК221 (или DGA) для конвертации фракции лантаноидов из сильнокислой среды в слабокислую.

В идеальном случае, возможно даже полное последовательное разделение на трех колонках (ТК213 => ТК212 => ТК211).

Далее мы приведем два примера использования таких последовательных операций разделения.

Производство Lu-177 без носителя быстро приобретает всё большее значение, благодаря всё более широкому использованию в ядерной медицине. Поэтому имеет большое значение разработка воспроизводимых, по возможности автоматизируемых методов его выделения из облученных мишеней Yb-176 повышенного размера ( $\geq 500$  мг).

## ● Смолы ТК211/212/213

Смолы ТК211, ТК212 и ТК213 основаны на различных смесях органофосфорных, органофосфоновых и органофосфиновых кислот. Было показано, что при определенных условиях и для определенных пар лантаноидов такие смеси обладают большей селективностью по сравнению с соответствующими чистыми соединениями.

Кроме того, органическая фаза содержит небольшое количество высокомолекулярного спирта, который действует в качестве акцептора радикалов, увеличивая устойчивость смолы к радиолузу. Инертный носитель, на который импрегнирована органическая фаза, содержит ароматические группы, также вносящие вклад в увеличение радиолитической стойкости смол. Кроме того, данный инертный носитель обладает повышенной емкостью по отношению к экстрагентам, что наличие обеспечивает в смолах ТК211/2/3 большего количества экстрагента по сравнению, например, с серией смол LN.

Смолы ТК211/2/3, аналогично смолам LN, обладают различиями в рабочих диапазонах кислотности. ТК211 – это наиболее кислотная смола, которая экстрагирует лантаноиды и другие элементы при более высоких концентрациях кислот по сравнению со смолами ТК212 и ТК213. С другой стороны, смола ТК212 более кислотная, чем ТК213 (порядок увеличения кислотности: ТК211 > ТК212 > ТК213). Селективность и удержание лантаноидов в целом довольно схожи в средах  $\text{HNO}_3$  и  $\text{HCl}$  на всех трех смолах соответственно, обе кислоты могут быть использованы для разделения лантаноидов.

Различия в относительной кислотности смол могут быть использованы для упрощения более сложных процедур разделения лантаноидов. Это особенно справедливо для отделения очень малых количеств одного лантаноида от большого избытка соседнего лантаноида.

В качестве типичных примеров можно привести производство Lu-177 без носителя (выделение из облученных Yb-176 мишеней) и Tb-161 без носителя (выделение из облученных Gd-160 мишеней).

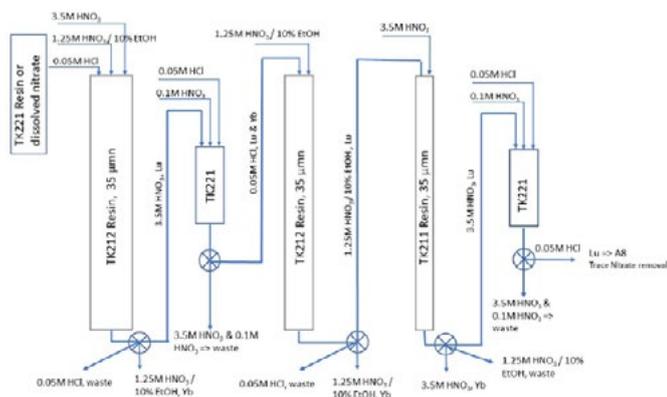


Рис. 1: Схема метода выделения Lu из 500 мг Yb с помощью смол ТК212 и ТК211

Norwitz и др.1 описали методику, основанную на использовании трехциклов сорбции на смолах LN2/DGA для выделения Lu-177 без носителя из 300-мг Yb-176 мишеней. Хотя методика обеспечивает хороший выход радионуклида (~73%) при небольшом времени разделения (~4 ч), факт использования большого количества хроматографических колонок затрудняет возможности автоматизации процесса. Кроме того, метод был протестирован только на мишенных материалах массой до 300 мг.

Данная методика может быть частично упрощена введением последовательных операций разделения (Рис. 1).

## ● Новости

### Новая смола: Guard Resin

Смола Guard Resin – это гидрофобный, пористый сорбент на основе полидивинилбензола с высокой степенью сшивки. Благодаря его высокой гидрофобности он удаляет определенный органические примеси, особенно гидрофобные, более эффективно, чем смола Prefilter Resin. Данная смола обладает высокой механической и химической стойкостью и может использоваться во всем диапазоне pH.

Другой областью применения смолы Guard Resin в комбинации со смолой ZR является выделение Ge-68 из Ga-Ni или Ga-Co мишеней.

Guard Resin не содержит прионных белков и ГМО.

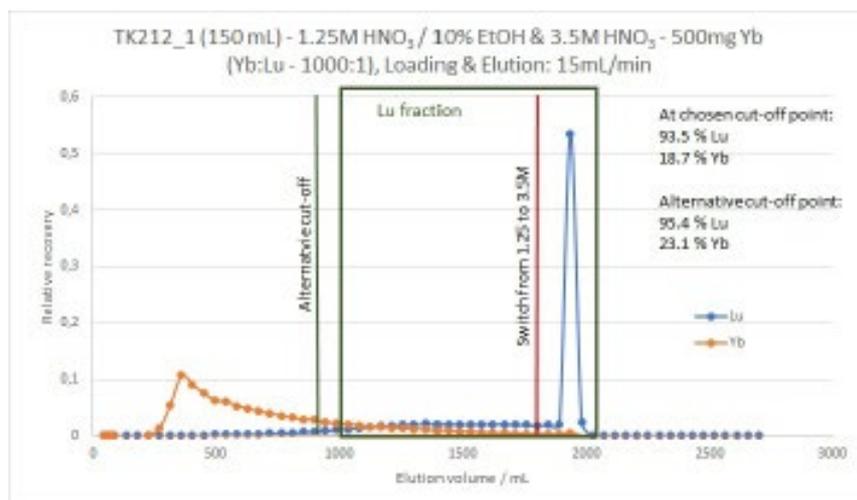


Рис. 2: Пример выделения Lu из 500 мг Yb на колонке со смолой ТК212 (2.5 x 30 см, 150 мл) с использованием растворов 1.25M HNO<sub>3</sub> / 10% EtOH и 3.5M HNO<sub>3</sub>

Следует отметить, что переключение на 3.5M HNO<sub>3</sub> в данном примере было осуществлено на довольно поздней стадии разделения. В конечном варианте методики оно должно происходить раньше, в идеале на основании детектирования излучения, близко к выбранной точке отсечки (левый край зеленой рамки). В действительности, момент переключения, особенно на первой колонке, существенно влияет на выход Lu и на остаточную концентрацию Yb. В основном это происходит из-за большого количества хвостов, вносимых макроколичеством Yb.

Фракции, заключенные в зеленую рамку (“Lu фракции”) объединяли и пропускали через картридж с 5 г смолы ТК211 для их конверсии в среду ≤0.05M HCl. Полученную таким образом фракцию Lu в разбавленной HCl затем пропускали через следующую колонку ТК212 (1,5 × 30 см, 53 мл).

Благодаря меньшему количеству Yb, присутствующего в колонке, взаимное перекрывание пиков Yb и Lu на выходной кривой менее выражено, чем на первой колонке ТК212.

Как описано в методе Norwitz, существует принципиальная возможность, Lu-содержащую фракцию (зеленая рамка) можно элюировать HNO<sub>3</sub> повышенной концентрации, пропускать через картридж ТК211 (или DGA) и смывать разбавленной HCl для последующего разделения на колонке ТК212.

Вместо этого в данном примере объединенные фракции непосредственно пропускали через колонку ТК211 (1.1 x 30 см, 29 мл) для финальной очистки Lu.

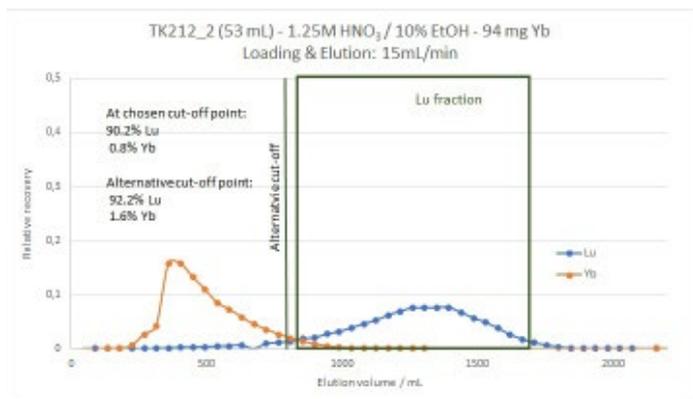


Рис. 3: Пример выделения Lu из фракции, полученной после первого выделения на смоле ТК212 из 94 мг Yb, путем десорбции с второй колонки ТК212 (1.5 x 30 см, 53 мл) раствором 1.25M HNO<sub>3</sub> / 10% EtOH

Благодаря меньшему количеству Yb, присутствующего в колонке, взаимное перекрытие пиков Yb и Lu на выходной кривой менее выражено, чем на первой колонке ТК212.

Как описано в методе Horwitz, существует принципиальная возможность, Lu-содержащую фракцию (зеленая рамка) можно элюировать HNO<sub>3</sub> повышенной концентрации, пропускать через картридж ТК221 (или DGA) и смывать разбавленной HCl для последующего разделения на колонке ТК212.

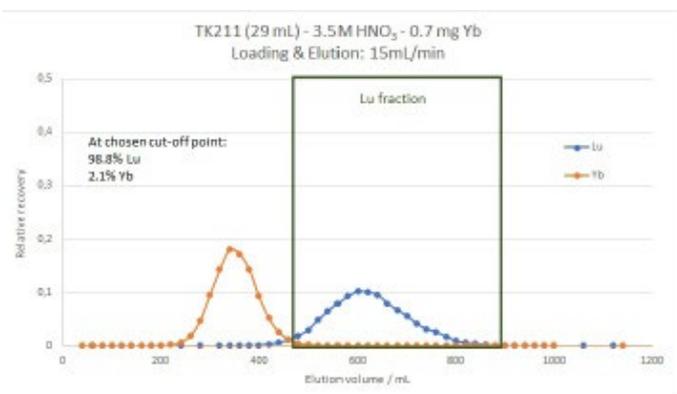


Рис. 4: Пример выделения Lu из фракции, полученной после второго выделения на колонке ТК212 (<1 мг Yb), на колонке ТК211 (1.1 x 30 см, 29 мл) в среде 3.5M HNO<sub>3</sub>

Вместо этого в данном примере объединенные фракции непосредственно пропускали через колонку ТК211 (1.1 x 30 см, 29 мл) для финальной очистки Lu.

Конечная фракция Lu получается при последующем разделении/элюировании, например, раствором 3.5M HNO<sub>3</sub>.

В качестве финальной операции фракции Lu (показаны в зеленой рамке) объединяли и пропускали через 2-мл картридж со смолой ТК221; при этом остатки потенциально присутствующих загрязнений удаляли последовательной промывкой 3.5M HNO<sub>3</sub> и 0.1M HNO<sub>3</sub>.

После этого Lu окончательно смывали раствором ≤0.05M HCl. Последние следы нитратов, которые могут еще оставаться, удаляются путем пропускания через 1-мл картридж с анионитом A8 Resin.

В настоящее время близится к завершению адаптация данного разделительного процесса для мишеней массой 1 г и более 2 г.

Тербий – другой радиолантаноид, потребность в котором постоянно растет. Поскольку изотопы Tb могут использоваться в ПЭТ (Tb-152), ОФЭКТ (Tb-155), альфа-терапии (Tb-149) и бета-терапии (Tb-161), этот элемент также называют «швейцарским ножом» ядерной медицины<sup>3,4</sup>. В частности, сегодня особенно стремительно возрастает интерес к Tb-161, соответственно, существует потребность в методике выделения Tb из облученных Gd мишеней большого размера.

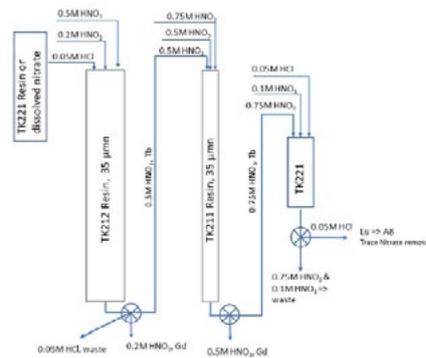


Рис. 5: Схема разрабатываемой методики выделения Tb из 500 мг Gd на основе смол ТК212 и ТК211

В настоящее время изучаются возможности разработки и последующей адаптации метода выделения Tb из 500 мг Gd. На Рис 5 представлена схема предлагаемого процесса разделения. Как можно видеть, схема разделения заметно проще по сравнению с выделением Lu из Yb мишеней (Рис 2).

На рисунках 6 и 7 представлены типичные выходные хроматографические кривые (стабильные Gd, Tb и Dy с исходным соотношением 1000:1:1).

Так же, как и в случае выделения Lu, схема была изучена на стабильных элементах, при этом отбирали фракции определенного объема и анализировали на ICP-MS.

Первое разделение осуществляли на колонке ТК212. Эта операция обеспечивает первичное отделение Tb от Gd и Dy.

## Анонс мероприятий

Ниже вы найдёте список конференций с нашим участием, большая часть конференции была перенесена из-за пандемии. Мы понимаем и поддерживаем данные меры.

Список конференций с нашим участием доступен на нашем сайте : <https://www.triskeminternational.com/ma/events>.

Наша первая виртуальная Встреча Пользователей! Она будет организована 24 ноября в сотрудничестве с NPL (Теддингтон, Великобритания) в качестве части их виртуальной конференции CARM. Запись : <https://www.eventbrite.co.uk/e/virtual-conference-on-appliedradiation-metrology-vcarm-registration-116885598973>

Виртуальный стенд в **ЕАНМ** и **WMIC**. Вы можете записаться на видеоконференцию с нашими специалистами по [shappel@triskem.fr](mailto:shappel@triskem.fr)

Документ, представляющий наши последние разработки по выделению радионуклидов для радиомедицины вы найдёте в секции «Презентации» нашего сайта (<https://www.triskem-international.com/posters-and-presentations.php>).

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

Виртуальная EANM20, 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)**

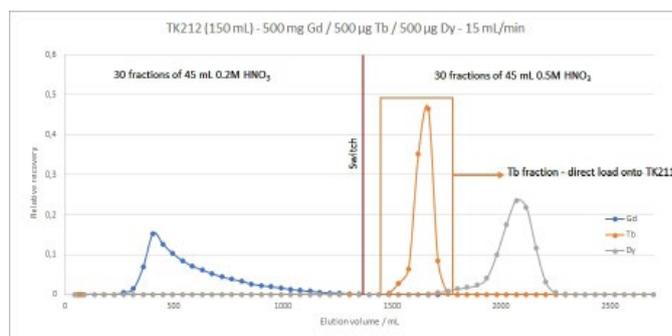


Рис. 6: Пример выделения Tb из 500 мг Gd на колонке TK212 (2.5 x 30 см, 150 мл) с помощью растворов 0.2M HNO<sub>3</sub> и 0.5M HNO<sub>3</sub>

Полученные фракции Tb (показаны оранжевой рамкой) объединяли и непосредственно пропускали через колонку TK211 для очистки Tb. Как можно заметить на рисунке 7 при выбранных условиях большая часть Gd проходит через колонку, а остатки Gd, задержавшегося в колонке, удаляются при промывке 0.5M раствором HNO<sub>3</sub>.

В процессе выделения Lu было показано, что добавление небольших количеств EtOH (10% об.) улучшает разделение; в настоящее время такая возможность проверяется для выделения Tb.

Увеличение концентрации минеральной кислоты (в данном примере до 0.75M HNO<sub>3</sub>) приводит к десорбции Tb, при этом потенциально присутствующие следы Dy остаются в колонках. В случае, если присутствие Dy исключено, эту операцию десорбции можно проводить более концентрированными кислотами, что позволит уменьшить объем элюата.

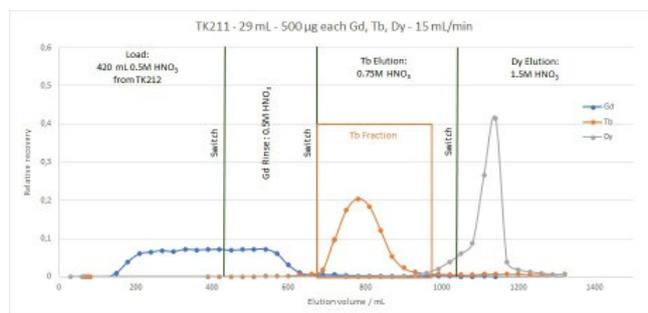


Рис. 7: Пример выделения Tb из 500 мкг Gd на колонке TK211 (1.1 x 30 см, 150 мл) с помощью растворов 0.5M HNO<sub>3</sub> и 0.75M HNO<sub>3</sub>

В качестве финального этапа Tb можно концентрировать на 2-мл картридже TK221, при этом остатки потенциально присутствующих загрязнений удаляются при последовательной промывке растворами 0.75M HNO<sub>3</sub> и 0.1M HNO<sub>3</sub>. Окончательно Tb десорбируют раствором ≤0.05M HCl. Последние следы нитратов, которые могут еще оставаться, удаляются путем пропускания элюата через 1-мл картридж с анионитом A8 Resin.

В настоящее время данная методика проходит оптимизацию и адаптацию для мишеней массой более 1 г.

## Библиография :

- 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<sup>2-</sup> 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

Область применения: -  
-Разделение лантаноидов