

简报

无载体 ^{186}Re 的制备*

张晓东¹ 李文新¹ 方克明¹ 盛 荣² 何蔚瑜¹

(1 中国科学院上海原子核研究所, 上海 201800)

(2 浙江医科大学药理学系, 杭州 310031)

用 16 MeV 质子轰击 ^{186}W 同位素靶, 经 $^{186}\text{W}(\text{p}, \text{n})^{186}\text{Re}$ 反应生成 ^{186}Re , 采用酸性 AlO_3 柱分离 ^{186}Re , 并继而通过阴离子交换树脂柱浓缩等处理, 得到可供标记用的无载体 ^{186}Re 的生理盐水溶液。 ^{186}Re 的总收率约为 85%, ^{186}Re 的纯度大于 99.2%, ^{186}Re 的厚靶产额为 1.59 TBq/(A·h), ^{186}W 的回收率大于 92%。

关键词 无载体 ^{186}Re $^{186}\text{W}(\text{p}, \text{n})^{186}\text{Re}$ 酸性 AlO_3 柱 厚靶产额

中图分类号 TL 921.1

^{186}Re 是核医学界公认的极具潜力的治疗用放射性核素, 其物理半衰期为 90.64 h, β 粒子能量中等(最大能量为 1.07 MeV), 组织中射程约 2 mm, 杀伤力在 200 个细胞直径范围, 并且伴随发射可用于显像的 137 keV 的 γ 射线(丰度 9.2%)。随着近几年对放射性导向治疗的新认识, 生物大分子(如单抗、抗体片段、多肽等)的标记再次成为热点。 ^{186}Re 以其优良的核性质, 尤其是它有与单抗等生物分子在体内的药代动力学相称的半衰期, 成为导向治疗用“弹头”的理想选择^[1]。但是, 目前通过中子俘获只能生产有载体、中等比活度的 ^{186}Re 。由于大量稳定 Re 载体的存在, 使 ^{186}Re 对生物大分子的标记比活度难以达到医用要求, 而通过 $^{186}\text{W}-^{186}\text{Re}$ 发生器淋洗的无载体 ^{186}Re , 虽然对单抗等的标记不受比活度限制, 标记结果良好(标记率达 $88\% \pm 7\%$)^[2], 但因半衰期短, 仅 17 h, 在单抗浓集到靶组织峰值到达(约需 3d)之前大部分已衰变, 因而在应用上受到限制。于是, 无载体 ^{186}Re 的研制成为一个迫切的课题。日本科学家 Shigeta 等^[3]于 1996 年首次报道了加速器制备无载体 ^{186}Re 的工作, 但存在淋洗体积大, 耗时长的缺点, 且没有报道厚靶产额。本文在测定 $^{186}\text{W}(\text{p}, \text{n})^{186}\text{Re}$ 反应的激发函数^[4]、并进行钨、铼(^{187}W , ^{188}W , ^{188}Re 示踪)的放化分离研究^[5]的基础上, 通过 $^{186}\text{W}(\text{p}, \text{n})^{186}\text{Re}$ 反应制备无载体 ^{186}Re , 并经过两柱联用的放化分离流程, 以期得到可供标记用的 ^{186}Re 生理盐水溶液。

* 国家自然科学基金资助项目

收稿日期: 1998-07-20 收到修改稿日期: 1998-10-27

张晓东: 女, 25 岁, 应用化学专业, 博士

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

同位素 ^{186}W 金属粉末, 丰度 98.85%, 瑞典 Teknowledge 公司; 酸性 Al_2O_3 , 上海五四化学试剂厂, 粒径为 0.074~0.112 mm, 按常规方法处理, 使用前置于烘箱中, 110℃ 下活化 3 h; Dowex-1 阴离子交换树脂, 美国 SIGMA 公司, 粒径为 0.074~0.149 mm; 医用生理盐水; 其余试剂均为分析纯。

可变量回旋加速器, 上海原子核研究所; NaI(Tl) 阱型探测器, 上海原子核研究所科盛公司; HPGe γ 能谱仪, 美国 ORTEC 公司; LDB 电子蠕动泵, 浙江象山定山仪器厂。

1.2 实验方法

1.2.1 制靶与照射 用油压机将 ^{186}W 金属粉压入铝制圆盘中(直径 10 mm, 靶厚为 $617\text{ mg}/\text{cm}^2$), 将 $9.43\text{ mg}/\text{cm}^2$ 的铜箔覆盖其上, 用于照射时质子束流强度的准确检测。然后将靶装入通有冷却水的靶固定装置中, 靶系统和束流真空系统间用 $20\text{ }\mu\text{m}$ 的 Havar 膜隔离。加速器引出质子能量为 16 MeV, 经过 Havar 膜及 Cu 箔, 照射在 ^{186}W 靶上的质子能量范围在 15.4~5 MeV (能量损失计算依据文献[6])。照射时质子束流强度用法拉第筒记录, 平均流强 $3.5\text{ }\mu\text{A}$, 最高达 $7\text{ }\mu\text{A}$, 照射时间 2 h, 积累积分束流为 $7\text{ }\mu\text{A}\cdot\text{h}$ 。照射结束冷却 16 h 后, 将靶取出。

1.2.2 靶溶解 将照射过的 ^{186}W 金属粉转移到 50 mL 锥形瓶中, 依次加入 6 mL 30% H_2O_2 , 8 mL 1.0 mol/L NaOH, 加热至溶液基本澄清, 过滤除去少量不能溶解的残渣。滤出液用 4 mol/L HCl 调节至 $\text{pH} = 3\sim 4$, 取 $200\text{ }\mu\text{L}$ 制成测量样品, 其余溶液转入 Al_2O_3 色层柱。

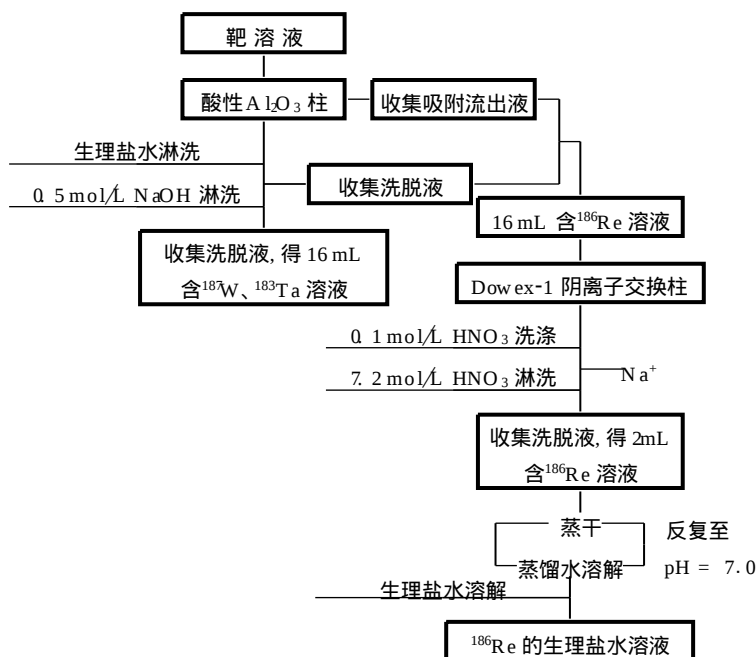


图 1 ^{186}Re 制备流程图

Fig 1 Schematic diagram for radiochemical separation of ^{186}Re

1.2.3 钨、铼的放化分离 酸性 Al_2O_3 柱: 称取 4.5 g 活化后的酸性 Al_2O_3 , 以湿法装入自制玻璃柱中(0.78 cm (Φ) $\times$ 11 cm), 用 60 mL 生理盐水预平衡。吸附和淋洗过程中, 以高位槽方式控制流速为 1~1.5 mL/min。

Dow ex-1 阴离子树脂柱: 以湿法装柱(0.3 cm (Φ) $\times$ 2.4 cm), 先用 2 mL 4 mol/L HNO_3 洗涤, 然后用蒸馏水洗至中性, 再用生理盐水预平衡。吸附和淋洗过程中, 以电子蠕动泵控制流速约 0.4 mL/min。

靶溶液通过酸性 Al_2O_3 柱, 经淋洗后, ^{186}Re 与 ^{187}W 、 ^{183}Ta 以及大量的靶材料 ^{186}W 分离, 继而通过阴离子交换柱对 ^{186}Re 进行浓集, 洗脱液经反复蒸干, 赶去 HNO_3 , 最后制得了 ^{186}Re 的生理盐水溶液。制备 ^{186}Re 的放化分离步骤示于图 1。实验中, 为了得到每次柱分离的化学回收率, 上柱溶液与收集的淋出液均定容之后再取样测量。

1.2.4 测量和计算 淋洗曲线在 HPGe γ 谱仪或 NaI(Tl) 阱型探测器上测量; Cu 箔、靶溶液初始样品及合并后的相同组分淋出液在 HPGe 上测定 γ 能谱, 在对探测效率、测量时间和放射性衰变进行修正后, 计算化学回收率和 ^{186}Re 的纯度; Cu 箔受照后生成的 ^{65}Zn 用于束流强度的精确计算, $^{64}\text{Cu}(\text{p}, \text{n})^{65}\text{Zn}$ 的生成截面取 $68.5 \times 10^{-31} \text{ m}^2$ [7]。计算中使用的相关核数据参见文献[8]。

2 结果

2.1 钨、铼在酸性 Al_2O_3 柱上的分离

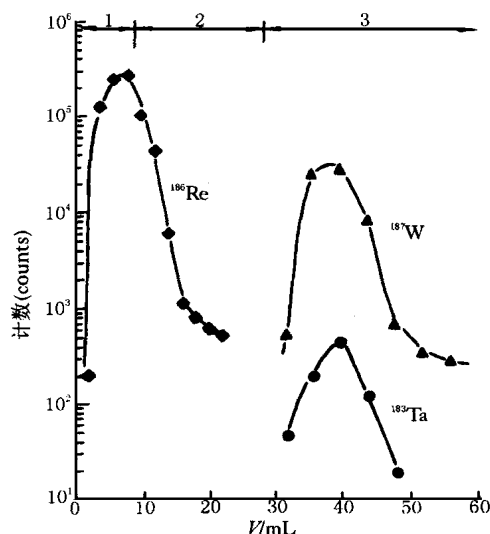


图 2 ^{186}Re 、 ^{187}W 、 ^{183}Ta 在酸性 Al_2O_3 柱上的淋洗曲线

Fig 2 Elution curves of ^{186}Re , ^{187}W , ^{183}Ta from alumina column

- 1——吸附流出液 (adsorbing solution),
- 2——生理盐水 (physiological saline),
- 3——0.5 mol/L NaOH

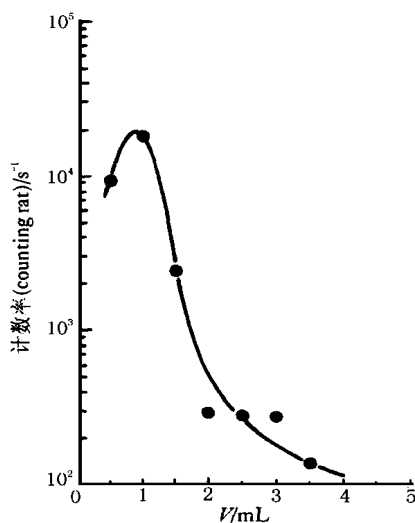


图 3 ^{186}Re 在阴离子交换柱上的淋洗曲线

Fig 3 Elution curve of ^{186}Re from anion exchange column

由于上柱的靶溶液中含有 NaCl , 所以在 W 的吸附过程中有部分 ^{186}Re 流出, 接着用 18 mL 生理盐水淋洗, 可将剩余的 ^{186}Re 洗出; 然后用 $30\text{ mL } 0.5\text{ mol/L NaOH}$ 将 ^{187}W 、 ^{183}Ta 及大量的靶物质 ^{186}W 洗脱, 其中 ^{187}W 和 ^{183}Ta 分别由照射过程中通过次级中子引起的 $^{186}\text{W}(n, \gamma)^{187}\text{W}$ 反应和 $^{186}\text{W}(p, \alpha)^{183}\text{Ta}$ 反应所生成。测得的淋洗曲线示于图2。由图2可见, 分离效果良好, 淋洗峰均相当陡峭。将收集到的高浓度 ^{186}Re 的吸附流出液和生理盐水淋洗液合并, 得到溶液 12 mL , 化学回收率大于 95% , ^{187}W 和 ^{183}Ta 的去污因子分别大于 6×10^4 和 1×10^4 ; 将收集到的高浓度 ^{187}W 的 NaOH 淋洗液合并, 得溶液 16 mL , 其化学回收率大于 92% 。

2.2 ^{186}Re 在阴离子柱上的纯化和富集

将以上收集的 $12\text{ mL } ^{186}\text{Re}$ 溶液通过Dow ex-1阴离子交换柱, 铼吸附在柱上, 用 $6\text{ mL } 0.1\text{ mol/L HNO}_3$ 洗涤, 以除去钠离子, 然后用 $3.5\text{ mL } 7.2\text{ mol/L HNO}_3$ 洗脱 ^{186}Re , 收集洗脱液, 得含高浓度 ^{186}Re 的溶液 2 mL , 回收率约 94.6% , 淋洗曲线示于图3。测得的 γ 谱示于图4。计算到照射结束时, ^{186}Re 的纯度大于 99.2% , 主要放射性杂质为 ^{182}Re (0.41%)、 ^{183}Re (0.20%), 这是因为, ^{182}Re 及 ^{183}Re 在该能区具有最高的反应截面^[4], 其次还有 ^{181}Re (0.07%)和 ^{184}Re (0.06%), 未检测到 ^{187}W 和 ^{183}Ta 。本工作得到 ^{186}Re 的纯度与Shigeta等人^[3]报道的 99% 的相似。尽管我们使用的同位素 ^{186}W 靶丰度 98.85% , 略低于他们的 99.79% 。

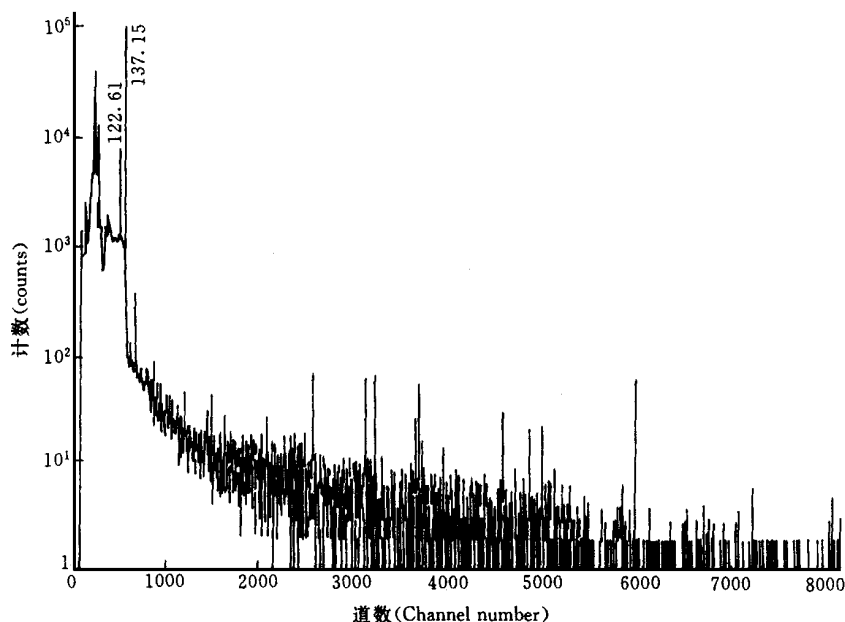


图4 阴离子树脂柱纯化后 ^{186}Re 的 γ 能谱

Fig 4 The γ -spectrum of ^{186}Re from anion exchange column

将以上 2 mL 溶液经反复蒸干赶去 HNO_3 , 用生理盐水重新溶解, 可制成任意放射性浓度的 ^{186}Re 。实验表明, ^{186}Re 在该过程中的损失可忽略不计。

2.3 总化学回收率及厚靶产额

溶靶及放化分离过程中 ^{186}Re 的总化学回收率约为 85% 。根据 Cu 检测箱中 ^{65}Zn 的活度,

计算得到照射过程中平均质子束流强度为 $3.83 \mu\text{A}$, 积分束流为 $7.66 \mu\text{A} \cdot \text{h}$, 与法拉第筒测量的 $7 \mu\text{A} \cdot \text{h}$ 相近, 由此计算得到化学分离结束后, ^{186}Re 的厚靶产额约为 $1.59 \text{TBq}/(\text{A} \cdot \text{h})$ 。

3 讨 论

Shigeta 等^[3]用阴离子交换柱制备 ^{186}Re 。先用 70mL 0.5mol/L NaOH - 0.5mol/L NaCl 洗脱 ^{187}W 及 ^{183}Ta , 再用 25mL 的 1.5mol/L HCl 进一步洗脱 ^{183}Ta , 最后用 80mL 的 4mol/L HNO_3 洗脱 ^{186}Re 。淋洗的总体积很大, 而且制取 ^{186}Re 的生理盐水溶液时, 需蒸干近 80mL 的 HNO_3 溶液, 操作很不方便。本工作使用了两柱联用的方法, 在 AlO_3 色层柱上, ^{186}Re 先于 ^{187}W 被淋洗在 12mL 溶液中, 通过阴离子交换柱后, 进一步浓缩在 2mL HNO_3 液中, 便于蒸干处理, 不仅体积减小, 操作时间也大大缩短。此外, 本工作用以分离的酸性 AlO_3 柱已广泛应用于 ^{188}W - ^{188}Re 发生器, 它对 W 的吸附容量大于阴离子交换树脂柱^[5], 且比有机阴离子交换树脂更耐辐照。在以后的大剂量生产中, 两柱联用的分离流程更具有实用价值。

文献[4]测量了 $^{186}\text{W}(\text{p}, \text{n})^{186}\text{Re}$ 反应的激发函数, 峰位在 9.2MeV , 截面约 $42 \times 10^{-31} \text{m}^2$, 与 Shigeta 等人测得的峰位相近, 但截面大约只有他们测定的 $128 \times 10^{-31} \text{m}^2$ 的 $1/3$, 差异的原因尚不清楚。本工作依据 Cu 箔受照生成的 ^{65}Zn 检测所得的束流强度及文献[4]所报道的激发曲线, 计算 ^{186}Re 的预期厚靶产额为 $2.22 \text{TBq}/(\text{A} \cdot \text{h})$; 依据对靶溶液及不溶性 ^{186}Re 残渣的测量, 将活度相加, 得到 ^{186}Re 的照射实际生成产额为 $1.85 \text{TBq}/(\text{A} \cdot \text{h})$ 。两者在实验误差范围内是合理相符的, 这进一步支持了文献[4]中激发函数的测量结果。

4 结 论

用 16MeV 质子轰击丰度为 98.85% 的浓缩同位素 ^{186}W 靶, 通过酸性 AlO_3 柱, ^{186}Re 与 ^{187}W 、 ^{183}Ta 以及大量的靶材料 ^{186}W 分离, 再通过阴离子交换柱进一步纯化和浓缩后, 经反复蒸干处理, 得到了 ^{186}Re 的生理盐水溶液。所得样品已用于单抗标记实验。 ^{186}Re 的总收率约 85% , 纯度大于 99.2% , 厚靶产额约为 $1.59 \text{TBq}/(\text{A} \cdot \text{h})$, 靶材料 ^{186}W 的回收率大于 92% 。本工作给出的分离流程也适用于对 WO_3 靶的处理。由于 W 和 WO_3 均有相当高的熔点, 如使用流强为 $200 \mu\text{A}$ 的质子轰击 20h , 则一次可得到近 6.29GBq 的 ^{186}Re , 能满足临床需要。靶材料 ^{186}W 虽价格较高, 但可回收再利用。

致谢: 本工作得到了石双惠和张步发同志的支持和帮助, 回旋加速器运行人员为本工作提供了良好的照射条件, 在此谨表深切谢意。

参 考 文 献

- 1 Hazel B Breitz, Paul L, et al Clinical Experience With Rhenium-186 Labeled Monoclonal Antibodies for Radioimmunotherapy: Results of Phase I Trials J Nucl Med, 1992, 33: 1099
- 2 Rhodes B A, Lambert C R, Merek M J, et al Re-188 Labelled Antibodies Int J Appl Radiat Isot, 1996, 47(1): 7
- 3 Shigeta N, Matsuoka H, Osa A, et al Production Method of No-carrier-added ^{186}Re J Radioanal Nucl Chem, Articles, 1996, 205(1): 85
- 4 李文新, 何蔚瑜, 尹端止, 等 $^{186}\text{W}(\text{p}, \text{xn})^{181\sim 186}\text{Re}$ 反应的激发函数 核化学与放射化学, 1996, 18(4): 193
- 5 盛 荣, 李文新, 尹端止, 等 钨和铼的色层分离研究 核技术, 1998, 21(10): 602

- 6 Ziegler J F, Biersack J P, Littmark U. The Stopping and Ranges of Ions in Matter Vol 1. New York: Pergamon, 1985
- 7 Grütter A. Excitation Functions for Radioactive Isotopes Produced by Proton Bombardment of Cu and Al in the Energy Range of 16 to 70 MeV. Nuc Phys, 1982, A 383: 98
- 8 Reus U, Westmeier W. Catalog of Gamma Rays From Radioactive Decay Part II. Atomic Data & Nuclear Data Tables, 1983, 29: 193

PREPARATION OF CARRIER-FREE ^{186}Re

Zhang Xiaodong¹ Li Wenxin¹ Fang Ken ing¹ Sheng Rong² He Wei yu¹

(1 Shanghai Institute of Nuclear Research, the Chinese Academy
of Sciences, P. O. Box 800-204, Shanghai 201800)

(2 Pharmac Department, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310031)

ABSTRACT

^{186}Re is prepared via the $^{186}\text{W}(\text{p}, \text{n})^{186}\text{Re}$ reaction with 16 MeV protons on enriched isotopic ^{186}W target. Following separation by AlO_3 column, ^{186}Re is concentrated by anion exchange column, and finally the carrier-free ^{186}Re saline solution is achieved. The overall yield of ^{186}Re is about 85%, with purity of $^{186}\text{Re} > 99.2\%$. The thick-target yield of ^{186}Re is approximately 1.85 TBq/(A · h), and the ^{186}W recovery is higher than 92%.

Key words Carrier-free ^{186}Re $^{186}\text{W}(\text{p}, \text{n})^{186}\text{Re}$ AlO_3 column Thick-target yield