

文章编号 : 0253-9950 (2004) 02-0084-04

$^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 的分离纯化和 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP 的制备

陈大明^{1,2}, 桥本和幸²

1. 中国原子能科学研究院 同位素研究所, 北京 102413;

2. 日本原子力研究所 研究堆部, 茨城 319-1195

摘要:介绍了一种新的 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 分离纯化方法:堆照天然 Lu_2O_3 靶,经过长时间冷却后,配制成 0.1 mol/L 的 HCl 溶液并注入 NH_4^+ 型阳离子交换柱,用 0.12 mol/L α -羟基异丁酸洗脱 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 及其他放射性核素,将含有 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 的洗脱液通过 H^+ 型阳离子交换柱,用 0.1 mol/L HCl 溶液除去 α -羟基异丁酸,再用 6 mol/L 的 HCl 洗脱、蒸干后得到 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 的 0.1 mol/L HCl 溶液。最后得到 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 的放射性活度为 18.17 MBq, Lu_2O_3 比活度为 0.624 MBq/mg,放射性纯度大于 99%,产率为 97%。用得到的 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 对 EDTMP 进行标记,建立了测定 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP 标记率的快速展开体系。当 $\rho(\text{EDTMP}) > 0.15 \text{ mg/mL}$, $\rho(\text{Lu}_2\text{O}_3) = 0.047 \text{ mg/mL}$, $\text{pH} = 5 \sim 11$,在室温下反应 5 min 时, $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP 的标记率大于 97%。表明 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP 可用于潜在骨肿瘤治疗剂 ^{177}Lu -EDTMP 的进一步研究。

关键词: $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$; 分离纯化; $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP; 骨肿瘤

中图分类号: R817 **文献标识码:** A

^{177}Lu 是潜在的医用治疗核素,与 $^{153}\text{Sm}^{[1,2]}$ 相比,它的半衰期较长(^{177}Lu , $T_{1/2} = 6.71 \text{ d}$, ^{153}Sm , $T_{1/2} = 46 \text{ h}$),反应截面较大($^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$, $2.1 \times 10^{-25} \text{ m}^2$, $^{152}\text{Sm}(n, \gamma)^{153}\text{Sm}$, $2.04 \times 10^{-26} \text{ m}^2$),堆照后可得到高比活度的核素。因此, ^{177}Lu 在分子核医学受体治疗和肿瘤治疗的药物研究中越来越受到重视^[3~5]。 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 半衰期较长($T_{1/2} = 160.1 \text{ d}$),射线的能量较低,在研究中用 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 替代 ^{177}Lu ,便于 ^{177}Lu 标记放射性药物的制备和药理研究。

离子交换法常用于 Lu 与其它稀土元素的分离,在离子交换法中,一般采用强酸性的阳离子交换树脂(H^+ , NH_4^+),淋洗剂一般选用羟基羧酸类(如: α -羟基异丁酸)或氨基羧酸类(如:EDTA)等^[6]。 α -羟基异丁酸在室温下能快速有效地分离相邻稀土元素,平均分离因数大,可在广泛的浓度和 pH 范围内使用,且 α -羟基异丁酸回收方便,但其配位能力受淋洗液 pH 值的影响很大;EDTA 可与稀土形成一系列极为稳定的配合物,相互之间的解离常数相差较大,但配合物的溶解度很小,操作时浓度和 pH 范围都很窄。综合上述两种常用

淋洗剂的优缺点,本研究在堆照 Lu_2O_3 靶,又经过长时间冷却后,分别以 α -羟基异丁酸和 0.1 mol/L HCl 为淋洗剂,成功分离出高纯度的 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$,并进行 EDTMP(乙二胺四亚甲基膦酸)的 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 标记,为进行潜在骨肿瘤治疗剂 ^{177}Lu -EDTMP^[7]的研究提供依据。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

天然 Lu_2O_3 ,光谱纯,日本 Johnson-Matthey 公司产品; α -羟基异丁酸,日本 TCI 公司产品;Diaion SK-1 型阳离子交换树脂,分析纯,日本三菱化学工业公司产品;EDTMP,日本 DOJINDO 公司产品;其它试剂均为分析纯。

自动样品收集器,日本 DFC 公司产品;3066 型笔尖记录器,日本 Yokogawa Hokushin 公司产品;HM-35 V pH 计,日本 TOA 公司产品;搅拌器,美国 Thermolyne 公司产品;放射性显像分析系统,美国 Ambis 公司产品;可调温式水浴锅,日本 Thomas Kagaku 公司产品;快速薄层硅胶(简称 IILG-SG)色层纸,美国 Gelman 公司产品;Whatman No. 1 色

收稿日期:2003-06-11; 修订日期:2003-09-30

作者简介:陈大明(1970—),男,重庆人,副研究员,博士研究生,核技术应用专业。

层纸,英国 Whatman 公司产品;取样器,德国 Ependrof 公司产品。

1.2 实验方法

1.2.1 树脂和阳离子交换柱的预处理 取 100 g Diaion SK-1 型阳离子交换树脂,依次用 200 mL 30 % H₂O₂,200 mL 0.5 mol/L EDTA,200 mL 3.5 mol/L NH₃·H₂O 洗涤。使用前用 150 mL 去离子水漂洗 3 次。将 NH₄⁺ 型阳离子交换柱(φ 10 mm ×400 mm)依次用 100 mL 3 mol/L HCl,100 mL 3 mol/L NH₄Cl 和 100 mL 去离子水淋洗 2 次备用;H⁺ 型阳离子交换柱(φ 10 mm ×100 mm)依次用 100 mL 3 mol/L HCl,50 mL 去离子水淋洗 2 次备用。

1.2.2 ¹⁷⁷Lu^m 的制备和分离 取 30.0 mg Lu₂O₃ 在日本材料实验反应堆(JMTR)上辐照26 d(中子注量率为 2.7 ×10¹⁴ cm⁻²·s⁻¹),放置 11 个月后,将样品取出,用 30 mL 12 mol/L HCl 加热溶解,蒸干,加入 20 mL 0.1 mol/L HCl 溶解。取出 10 μL 样品进行 γ 谱分析。

将上述含¹⁷⁷Lu^m 的 0.1 mol/L HCl 溶液通过 NH₄⁺ 型阳离子交换柱,然后用 0.12 mol/L α-羟基异丁酸淋洗柱子,按每管 10 mL 用自动样品收集器收集淋洗液,并进行 γ 谱分析。依据不同的核素和强度,得到每种核素的淋洗曲线。收集含¹⁷⁷

Lu^m 流出液。

将收集的¹⁷⁷Lu^m 溶液通过 H⁺ 型阳离子交换柱,用 100 mL 0.1 mol/L HCl 淋洗柱子,然后用 100 mL 6 mol/L HCl 洗脱柱上的¹⁷⁷Lu^m。收集洗脱液,加热蒸干,用 25 mL 0.1 mol/L HCl 溶解,并取出 10 μL 进行 γ 谱分析。

1.2.3 ¹⁷⁷Lu^m-EDTMP 的制备 比较 2 种薄层展开体系:一种是 ILC-SG 色层纸,展开剂为体积比 1 25 的 NH₄OH-H₂O 的混合溶液^[8];另一种是 Whatman No.1 色层纸,展开剂为体积比 2 5 40 的丙酮-浓 NH₄OH-H₂O 的混合溶液(pH = 7 ~ 9)^[9]。色层纸 2.5 cm ×20 cm,展开 15 cm 后取出晾干,用放射性显像分析系统进行显像分析。通过比较选择测定¹⁷⁷Lu^m-EDTMP 标记率的方法。

将一定量的配体 EDTMP 溶液(pH = 7 ~ 9)和 20 μL ¹⁷⁷Lu^m 的 0.1 mol/L HCl 溶液混合,用 HCl 或 NaOH 调节 pH,总体积为 0.5 mL。在室温下反应 30 min 后,取样测定¹⁷⁷Lu^m-EDTMP 的标记率。

2 结果和讨论

2.1 ¹⁷⁷Lu^m 的制备

30.0 mg Lu₂O₃ 在 JMTR 上堆照 26 d,生成的核素列入表 1。放置 11 个月对样品进行 γ 谱分析,结果示于图 1。从图 1 看出,分离前样品中的杂质主要为⁴⁶Sc,¹⁶⁹Yb。

表 1 天然 Lu₂O₃ 照射后产生的核素
Table 1 Radionuclides produced by irradiation of natural Lu₂O₃

放射性核素 (Radionuclides)	含量 (Content)	核反应 (Nuclear reaction)	富集度 (Enriched purity)/ %	α _p / m ²	T _{1/2}
¹⁷⁷ Lu	99.9 %	¹⁷⁶ Lu(n,γ) ¹⁷⁷ Lu	2.60	2.1 ×10 ⁻²⁵	6.71 d
¹⁷⁷ Lu ^m	99.9 %	¹⁷⁶ Lu(n,γ) ¹⁷⁷ Lu ^m	2.60	7 ×10 ⁻²⁸	160.1 d
⁴⁶ Sc	2.6 ×10 ⁻⁷	⁴⁵ Sc(n,γ) ⁴⁶ Sc	100	2.65 ×10 ⁻²⁷	83.32 d
¹⁶⁹ Yb	3.95 ×10 ⁻⁴	¹⁶⁸ Yb(n,γ) ¹⁶⁹ Yb	0.13	3.47 ×10 ⁻²⁵	32.0 d
¹⁷⁰ Ym	1.5 ×10 ⁻⁴	¹⁶⁹ Ym(n,γ) ¹⁷⁰ Ym	100	1.03 ×10 ⁻²⁶	128.6 d
¹⁶⁰ Tb	1.2 ×10 ⁻⁵	¹⁵⁹ Tb(n,γ) ¹⁶⁰ Tb	100	2.55 ×10 ⁻²⁷	72.1 d
¹⁵² Eu	2.3 ×10 ⁻⁶	¹⁵¹ Eu(n,γ) ¹⁵² Eu	47.8	9.204 ×10 ⁻²⁵	13.3 a
¹⁵⁵ Eu	2.3 ×10 ⁻⁶	¹⁵⁴ Eu(n,γ) ¹⁵⁵ Eu	52.2	3.9 ×10 ⁻²⁶	8.8 a

2.2 ¹⁷⁷Lu^m 的分离纯化

在 0.1 mol/L HCl 介质中,¹⁷⁷Lu^m 被吸附在 NH₄⁺ 型阳离子交换柱上,用 0.12 mol/L α-羟基异丁酸洗脱,洗脱液的 γ 谱分析结果示于图 2。从图 2 可看出,在 200 ~ 300 mL 流出液中含有大量⁴⁶

Sc 和少量¹⁶⁹Yb,在 1 450 mL 后为大量的¹⁶⁹Yb和少量⁴⁶Sc,而高纯度(3 个主要 γ 能量)的¹⁷⁷Lu^m 在 890 ~ 1 440 mL。合并¹⁷⁷Lu^m 溶液,再通过 H⁺ 型阳离子交换柱。¹⁷⁷Lu^m 吸附在 H⁺ 型阳离子交换柱上,而溶液中的 α-羟基异丁酸则通过柱子,用 0.1

mol/L HCl 淋洗柱子,然后用 6 mol/L HCl 洗脱柱上的 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 。将洗脱液加热蒸干,最后用 25 mL 0.1 mol/L HCl 溶解。从图 1 所示的 γ 谱线 2 可知, $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 的放射性纯度大于 99 %。分离纯化过程的放射性产率为 97.0 %,最终 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 样品的放射性活度为 18.17 MBq, Lu_2O_3 比活度为 0.624 MBq/mg。

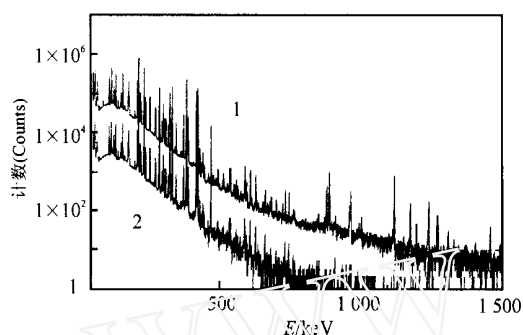


图 1 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 分离纯化前后的 γ 图谱

Fig. 1 Gamma spectra of solution before and after separation

1 ——分离前(Before separation),
2 ——分离后(After separation)

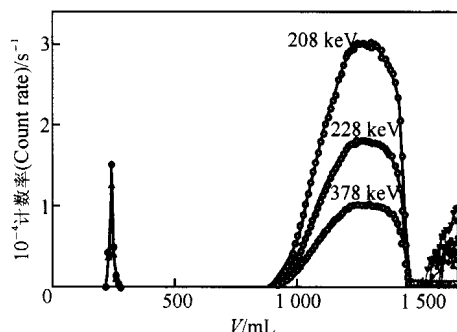


图 2 NH_4^+ 型阳离子交换柱的洗脱曲线

Fig. 2 Elution profile of $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ on the NH_4^+ type column

● —— ^{46}Sc , ○ —— $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$, ▼ —— ^{169}Yb

2.3 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP 的制备

2.3.1 展开体系的选择 2 种薄层展开体系的比较表明,都可以用于 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP 标记率的测定。 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP 的 R_f 为 0.9~1,游离 Lu^{3+} 的 R_f 为 0~0.1;但 ILC-SG 色层纸的展开时间短,展开 10 cm 时所需时间约为 5 min。本实验选择采用 ILC-SG 法。

2.3.2 pH 值对标记率的影响 当 EDTMP 的质量浓度分别为 0.10, 0.12, 1.00 mg/mL 时,在不同 pH 值下用 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 室温标记 EDTMP 30 min,测定标

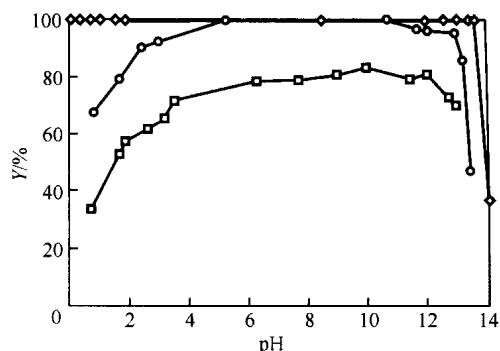


图 3 pH 值对标记率的影响

Fig. 3 Effect of pH on the labeling yield

$\rho(\text{EDTMP})$: ○ ——0.10 mg/mL,
——0.12 mg/mL, □ ——1.00 mg/mL

记率,结果示于图 3。由图 3 可见,pH 为 5~10 时,前 2 种浓度的 EDTMP 的标记率都达到最大值。

2.3.3 EDTMP 质量浓度对标记率的影响

EDTMP 质量浓度对标记率的影响示于图 4。由图 4 可知,标记率随 EDTMP 质量浓度的增大而增大,当 EDTMP 质量浓度大于 0.15 mg/mL 时,标记率达最高,并保持恒定。

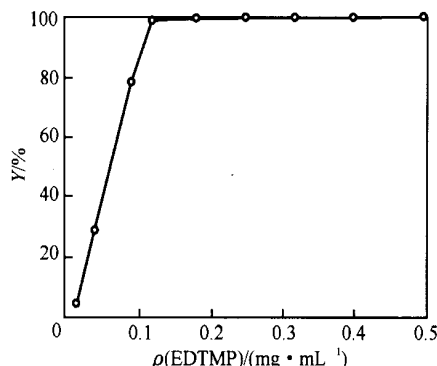


图 4 EDTMP 质量浓度对标记率的影响

Fig. 4 Effect of EDTMP mass concentration on the labeling yield

2.3.4 温度和时间对标记率的影响 按上述实验方法,比较室温和沸水不同温度时的标记率,结果发现所得标记率都大于 95 %,为方便起见,选用室温下标记。

比较不同标记时间对标记率的影响,结果表明反应时间大于 5 min 后,标记率趋于最大值(大于 97 %),并保持稳定。

3 结 论

(1) 分离纯化后得到 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 的放射性活度为

18.17 MBq, Lu_2O_3 比活度为 0.624 MBq/mg, $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ 的放射性纯度大于 99%, 该分离制备过程的产率为 97%。

(2) 建立了测定 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP 标记率的快速展开体系为: $V(\text{NH}_4\text{OH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1 : 25$, IILC-SG 色层纸, R_f 值: $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP 为 0.9 ~ 1, 游离 $^{177}\text{Lu}^{\text{m}3+}$ 为 0 ~ 0.1, 展开时间为 5 min。

(3) $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP 优化后的标记条件为: $\rho(\text{EDTMP}) > 0.15 \text{ mg/mL}$, $\rho(\text{Lu}_2\text{O}_3) = 0.047 \text{ mg/mL}$, $\text{pH} = 5 \sim 10$, 室温下反应 5 min; 在此条件下标记率大于 97%。满足临床上对 ^{177}Lu -EDTMP 放射化学纯度大于 95% 的要求。

参考文献:

- [1] Geckeler W F, Edwards B, Volkert W A, et al. Radiation Absorbed Dose Calculations for Samarium 153 EDTMP Localized in Bone [J]. J Nucl Med, 1987, 28:495~504.
- [2] 刘跃民, 马崇智, 卢玉楷, 等. 骨肿瘤治疗剂 ^{153}Sm -EDTMP 的研究[J]. 同位素, 1993, 6(1): 1~6.
- [3] Hu F, Cutler C S, Hoffman T, et al. Pm149 DOTA Bombesin Analogs for Potential Radiotherapy. *in vivo* Comparison With Sm153 and Lu177 Labeled DO_3A -amide betaA₁ α -BBN (7-14) NH_2 [J]. Nucl Med Biol, 2002, 29(4): 423~430.
- [4] Li W P, Smith C J, Cutler C S, et al. Aminocarboxylate Complexes and Octreotide Complexes With no Carrier Added ^{177}Lu , ^{166}Ho and ^{149}Pm [J]. Nucl Med Biol, 2003, 30(3): 241~251.
- [5] Kwekkeboom D J, Bakker W H, Kam B L, et al. Treatment of Patients With Gastroenteropancreatic (GEP) Tumours With the Novel Radiolabelled Somatostatin Analogue [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³] Octreotate [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(3): 417~422.
- [6] 易宪武, 黄春辉, 王 慰, 等. 钆、稀土元素[M]. 《无机化学丛书》第7卷. 北京: 科学出版社, 1990. 403~414.
- [7] Ando A, Ando I, Tonami N, et al. ^{177}Lu -EDTMP: a Potential Therapeutic Bone Agent [J]. Nucl Med Commun, 1998, 19(6): 587~591.
- [8] International Atomic Energy Agency. Final Report a Coordinated Research Project, 1994-1998. Optimization of Production and Quality Control of Therapeutic Radionuclides and Radiopharmaceuticals[R]: IAEA-TECDOC-1114. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency, 1999. 47~48.
- [9] 陈大明, 金小海, 白宏升, 等. ^{153}Sm -EDTMP 的纸层研究[J]. 同位素, 1998, 11(1): 48~52.

Separation, Purification of $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ and Preparation of $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP

CHEN Da-ming^{1,2}, K Hashimoto²

1. China Institute of Atomic Energy, P. O. Box 275(58), Beijing 102413, China;

2. Department of Research Reactor, Japan Atomic Energy Research Institute, Ibaraki-ken 319-1195, Japan

Abstract: The new separation and purification method for $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ is investigated: the solution of 30 mg natural Lu_2O_3 target irradiated with thermal neutron for 26 d and decayed for 11 months is passed through a NH_4^+ type cation exchange column, $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ and other radionuclides are separated with 0.12 mol/L α -hydroxyisobutyric acid eluent. The $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ is purified from the 0.12 mol/L α -hydroxyisobutyric acid by elution 0.1 mol/L HCl from a H^+ type cation exchange column. The labeling of EDTMP with $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ is obtained. The results show radioactivity of purified $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ is 18.17 MBq, special activity 0.624 MBq/mg Lu_2O_3 , radioactive purity over 99%, the yield is 97%. The fast paper chromatography of $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP is established, the labeling efficiency of $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP is more than 97% with the optimized labeling condition: $\rho(\text{EDTMP}) > 0.15 \text{ mg/mL}$, $\rho(\text{Lu}_2\text{O}_3) = 0.047 \text{ mg/mL}$, $\text{pH} = 5 \sim 10$, the room temperature, 5 min. $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP can be used in the further study of $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP, which a potential therapeutic agent for bone metastases.

Key words: $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$; separation and purification; $^{177}\text{Lu}^{\text{m}}$ -EDTMP; bone metastases