

医用 ^{188}W - ^{188}Re 发生器的制备

杜进 白红升 金小海 樊红强

(中国原子能科学研究院同位素研究所, 北京 102413)

采用酸性 Al_2O_3 为吸附剂制成医用 ^{188}W - ^{188}Re 发生器。以生理盐水或生理盐水添加抗坏血酸为淋洗剂, 并以真空快速淋洗, 发生器在3个月使用期内, 淋洗效率达70%以上, ^{188}W 的穿透率小于 $10^{-4}\%$, ^{188}Re 放射性核纯度和放射化学纯度均大于99%。

关键词 ^{188}Re Al_2O_3 ^{188}W - ^{188}Re 发生器

中图分类号 R·817

Re 有两种放射性同位素(^{186}Re , ^{188}Re), 在核医学上可用于制备体内诊断和治疗的放射性药物。 ^{188}Re 的半衰期为16.9 h, 经 β 衰变为稳定的 ^{188}Os , 其 β 能量为 $E_{\max} = 2.11 \text{ MeV}$, $\bar{E} = 764 \text{ keV}$, 适用于体内肿瘤治疗, 同时发射的155 keV γ 射线(15%), 适宜诊断显像, 以观察治疗效果。 ^{188}Re 是一种极具发展潜力的医用放射性同位素^[1]。

Re 、 Tc 同属一族, 化学性质相近, 大多数 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 放射性药物的标记方法也适用于 $^{186, 188}\text{Re}$ ^[2]。目前研究应用较多的 $^{186, 188}\text{Re}$ 标记的放射性药物有: $^{188}\text{ReMDP}$ (亚甲基二膦酸), $^{188}\text{ReHEDP}$ (1-羟基-1, 1-亚二基-二膦酸钠)可用于骨肿瘤的治疗^[3]; $^{186, 188}\text{Re(V)-DMSA}$ (二巯基琥珀酸)可用于头颈部软组织肿瘤治疗^[4]; $^{188}\text{Re}_2\text{S}_7$ 胶体可用于风湿性关节炎的放射滑膜切除^[5]; ^{188}Re 标记单克隆抗体和多肽用于肿瘤的放射免疫治疗^[6-7]。目前, 主要有两种 ^{188}W - ^{188}Re 发生器用于制备 ^{188}Re : (1)凝胶型发生器^[8, 9], 将堆照后的 WO_3 用化学方法制备疏松多孔的钨酸锆酰凝胶, 其颗粒在0.082—0.25 mm之间, 装备制成凝胶柱, 选择合适淋洗剂淋洗, 得到 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 。工艺过程复杂, 且发生器的柱体积大, 从而使淋洗体积偏大, 洗脱曲线较宽, 产率较低($< 50\%$), ^{188}W 的漏穿较高; (2)氧化铝色层型发生器^[10-13]: 将 $^{188}\text{WO}_4^-$ 吸附到 Al_2O_3 柱上, 选择合适的淋洗剂(如生理盐水或0.05 mol/L NH_4NO_3 溶液)淋洗得到 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 。色层型发生器的淋洗体积小, 洗脱曲线较窄, 产率较高($> 70\%$), 且 ^{188}W 的漏穿小, 发生器的淋洗性能稳定可靠, 国内外大多数研究主要选择氧化铝制备色层型 ^{188}W - ^{188}Re 发生器。

本文旨在研制一种适用于临床的 ^{188}W - ^{188}Re 发生器, 选择氧化铝为吸附剂, 以生理盐水或生理盐水添加抗坏血酸为淋洗剂, 考察发生器的淋洗性能。

收稿日期: 1997-03-10 收到修改稿日期: 1997-05-05

杜进: 男, 32岁, 放射化学专业, 学士, 副研究员

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

4096 道 γ 能谱分析仪, EG&G; CRC-15R 放射性活度计, Capintec; 放射性色层扫描仪, EG&G; $\text{Na}_2^{188}\text{WO}_4$ 溶液 (^{188}W 比活度约为 185 GBq/g), 俄罗斯 HNNAP 产品; 盐酸, 生理盐水, 抗坏血酸, 均为分析纯, 北京化工厂; 氧化铝, WA-1 酸型, $0.074\text{--}0.149 \text{ mm}$, Sigma

1.2 实验方法

1.2.1 Al_2O_3 活化及 Al_2O_3 色层柱制备 称取 $20 \text{ g Al}_2\text{O}_3$, 用 $100 \text{ mL } 0.1 \text{ mol/L HCl}$ 浸泡 1 天, 用约 500 mL 二次蒸馏水洗至 pH 为 $6\text{--}7$, 将洗净后的约 $1.5 \text{ g Al}_2\text{O}_3$ 填充于底部带砂芯的玻璃柱中 ($\phi 8 \text{ cm} \times 2.5 \text{ cm}$), 柱顶端用玻璃棉填塞, 用 $200 \text{ mL } 0.01 \text{ mol/L HCl}$ 溶液淋洗活化, 用真空瓶抽干, 以保持 Al_2O_3 色层柱为干式状态。

1.2.2 ^{188}W - ^{188}Re 发生器制备 将 $1.7 \text{ GBq Na}_2^{188}\text{WO}_4$ 溶液用水稀释至 20 mL 左右后, 用 0.1 mol/L HCl 溶液调节 pH 至 $2\text{--}3$, 然后负压吸附于 Al_2O_3 柱上, 流速控制为 1 mL/min 。为使吸附完全, 吸附步骤重复一次。上柱完毕, 用 100 mL 生理盐水淋洗, 以除去微量未吸附的 ^{188}W 及 ^{192}Ir , ^{191}Os 。

1.2.3 ^{188}W - ^{188}Re 发生器淋洗曲线及淋洗性能确定 分别以生理盐水、蒸馏水、 0.1 mol/L HCl 、 0.1 mol/L HNO_3 、 0.1 mol/L HCl -生理盐水、 10 g/L 抗坏血酸-生理盐水、 $0.1 \text{ mol/L NH}_4\text{NO}_3$ 、 $0.05 \text{ mol/L NH}_4\text{NO}_3$ 溶液为淋洗液, 以 1 mL/min 速度淋洗发生器, 每次收集 10 瓶, 每瓶 1 mL , 用活度计测量其放射性活度, 确定淋洗曲线。另用 10 mL 生理盐水溶液, 以抽洗方式, 淋出 ^{188}Re , 可得淋洗效率。淋出液放置两个星期, 让 ^{188}Re 衰变, 再取 1 mL 分别用比色法及 γ 多道谱仪测定其中铝及 ^{188}W 的含量。

1.2.4 淋洗产品 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 放射性核纯度和放射化学纯度的分析 ^{191}Os 和 ^{192}Ir 是 ^{188}W 母液中主要的杂质核素, 其含量用 γ 多道谱仪分析放置两个星期淋出液而得到。采用 Whatman No. 1 纸层析法测定 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 的放射化学纯度, 分别以丙酮、50% 丙烯腈-水为展开剂, 测量放射性分布。

2 结果与讨论

2.1 淋洗剂组份对发生器淋洗曲线及淋洗效率的影响

淋洗剂组份对 ^{188}W - ^{188}Re 发生器淋洗曲线的影响示于图 1。从图 1 可以看出, 当用蒸馏水和 0.1 mol/L HCl 、 0.1 mol/L HNO_3 淋洗时, ^{188}Re 的产额只有 10%。用盐溶液, 如生理盐水和 NH_4NO_3 溶液淋洗时, ^{188}Re 产额达 80%。提高盐溶液的酸性, 不能显著提高淋洗效率, 但有利于淋出液直接用于标记 DMSA、MDP 等商品药盒。当用钠盐溶液淋洗时, 95% 以上的 ^{188}Re 在前 5 mL 均淋洗下来。碱性溶液未予考虑, 因为氧化铝在碱性介质中带负电荷, 不利于吸附钨酸根, 从而增大 ^{188}W 漏穿。

^{188}W - ^{188}Re 发生器淋洗曲线示于图 2。从图 2 可以看出, 用生理盐水及生理盐水添加 10 g/L 抗坏血酸淋洗发生器时, 98% 以上的 ^{188}Re 在前 4 mL 均淋洗下来。因此, 为提高 ^{188}Re 淋出液的放射性浓度, 每次淋洗均采用 5 mL 淋洗液。

2.2 淋出液中铝含量及 ^{188}W 的漏穿

根据中国药典医用 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器质量规定, 产品液中铝含量必须小于 10×10^{-6} , 本发

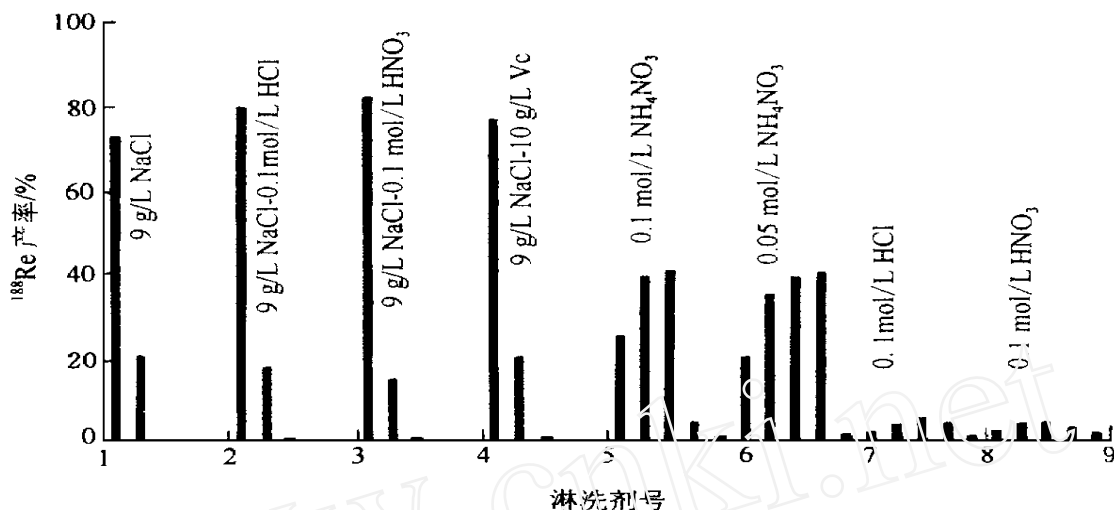
图1 淋洗剂组份对 ^{188}W - ^{188}Re 发生器淋洗曲线的影响

Fig 1 Effect of component of elution agent on elution curve

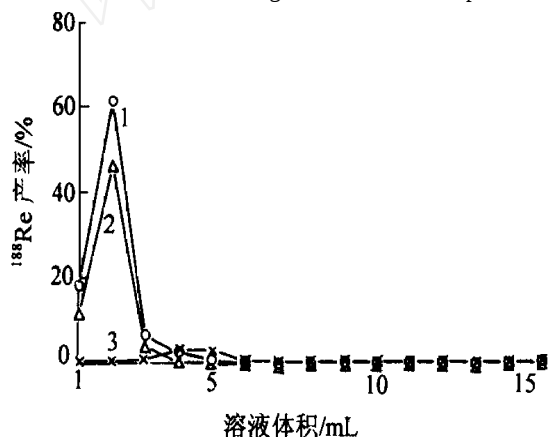
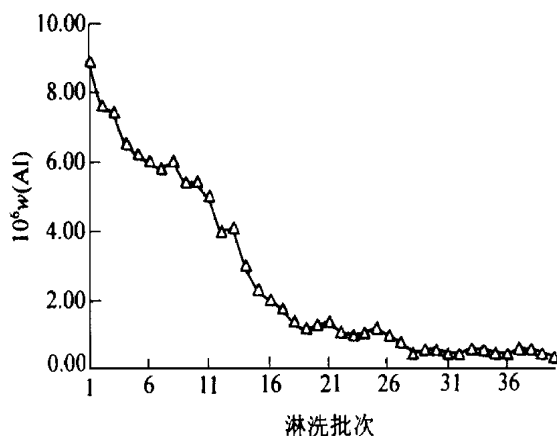
图2 ^{188}W - ^{188}Re 发生器淋洗曲线Fig 2 The elution curve of ^{188}W - ^{188}Re generator1——生理盐水, 2——10 g/L Vc-生理盐水, 3——H₂O

图3 淋出液中铝含量

Fig 3 Al quantity in the elution

淋洗液: 生理盐水

生器淋出液中的铝含量示于图3。从图3可以看出, 淋出液中的铝含量均小于 10×10^{-6} 。

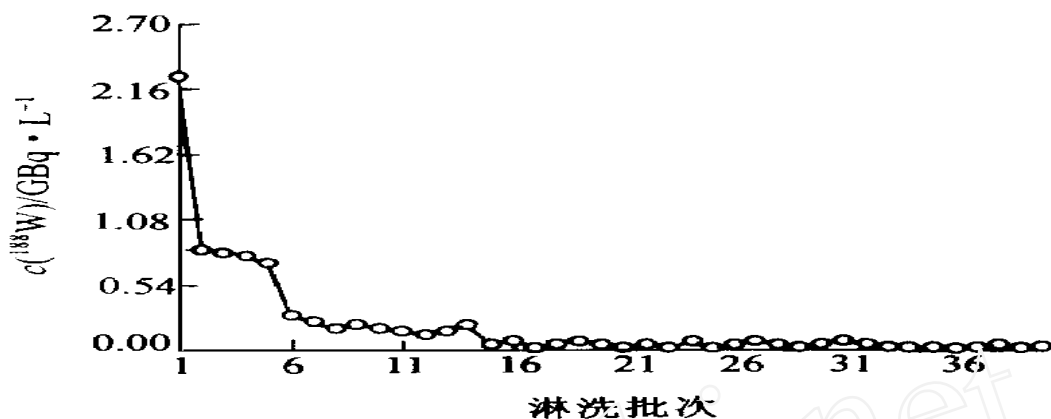
^{188}W - ^{188}Re 发生器 ^{188}W 的漏穿结果示于图4, 自第6次淋洗开始, 淋出液中 ^{188}W 的含量均小于 $3.7 \times 10^8 \text{ Bq/L}$, 即 ^{188}W 的漏穿为 $10^{-4}\%$, 与文献[12]值接近。

2.3 ^{188}Re 淋洗液的放射性核纯度及 ^{192}Ir 含量

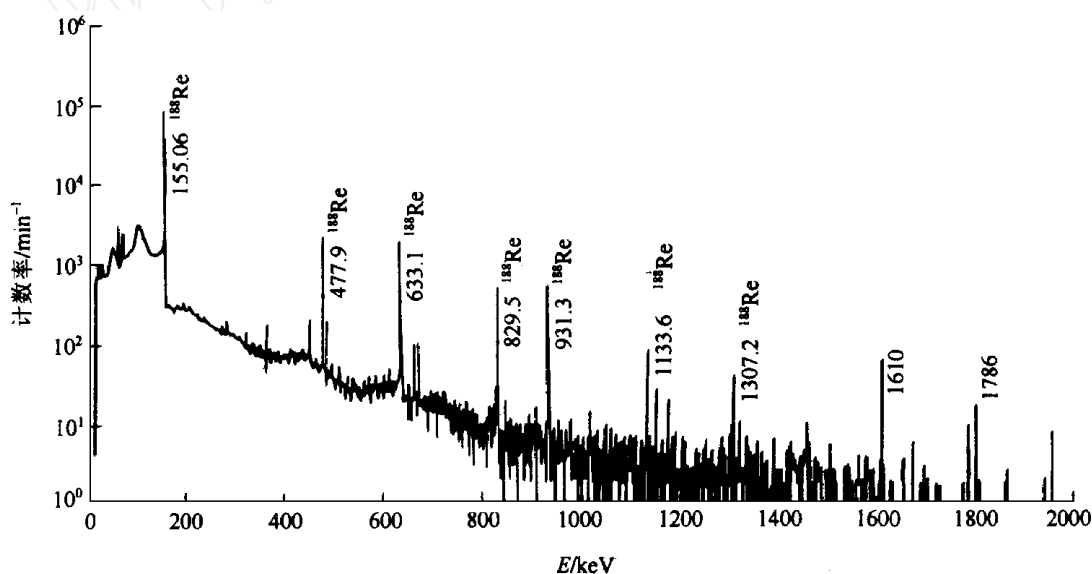
淋洗的 ^{188}Re 产品溶液 γ 能谱示于图5, 其放射性核纯度高达99%以上, 没有检测到其它放射性杂质。将生理盐水淋出液放置两个星期, 让 ^{188}Re 衰变, 再用 γ 多谱仪分析其中的 ^{191}Os 和 ^{192}Ir , 结果示于图6。从图6看出, 随着淋洗次数增加, ^{192}Ir 的含量逐渐减少, 而从首次淋洗就未检出 ^{191}Os 。

2.4 ^{188}Re 放射化学纯度分析

以生理盐水淋洗的 ^{188}Re 液, 用Whatman No. 1色层纸点样, 于不同展开剂中展开分析,

图 4 ^{188}W - ^{188}Re 发生器 ^{188}W 的漏穿Fig 4 The ^{188}W breakthrough of ^{188}W - ^{188}Re generator

淋洗液: 生理盐水

图 5 ^{188}Re 产品溶液 γ 能谱Fig 5 The γ energy spectrum of the ^{188}Re product

$^{188}\text{ReO}_4^-$ 的 R_f 值分别是: 在丙酮体系中 $R_f = 0.9$; 在 50% 丙烯腈体系中, $R_f = 1.0$, 未检出其它存在形式, 说明 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 放射化学纯度大于 99%。

2.5 ^{188}W - ^{188}Re 发生器淋洗效率的稳定性

在长达 3 个月的时间内, 淋洗效率保持在 70% 左右。 ^{188}W - ^{188}Re 发生器淋洗效率随时间的关系示于图 7。从图 7 看出, 淋洗性能稳定可靠, 每次淋出液的放射性核纯度和放射化学纯度均大于 99%, 能够满足临床使用要求。

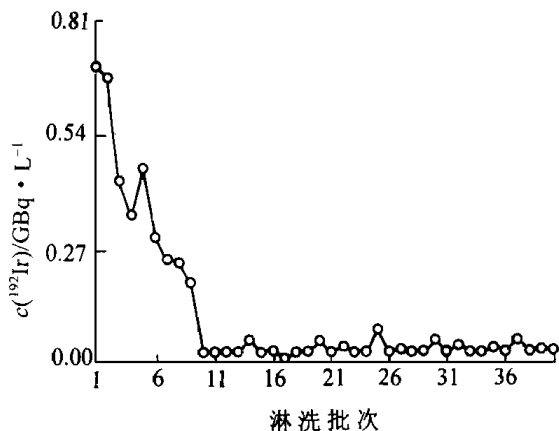
图6 淋出液中 ^{192}Ir 的含量

Fig 6 ^{192}Ir quantity in the eluate
淋洗液: 生理盐水

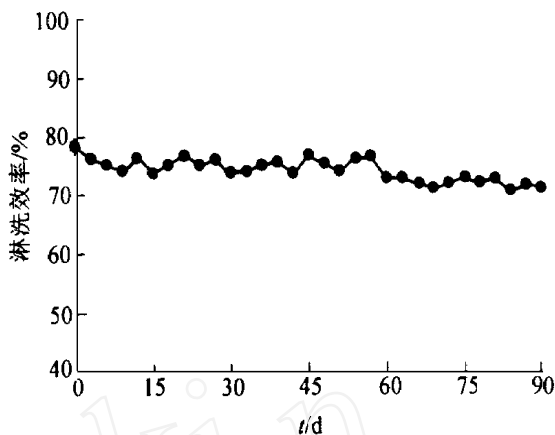
图7 ^{188}W - ^{188}Re 发生器淋洗效率随时间的关系

Fig 7 Effect of time on elution efficiency of
 ^{188}W - ^{188}Re generator

3 结论

采用氧化铝为吸附剂制备的 ^{188}W - ^{188}Re 发生器,以生理盐水为淋洗剂,淋洗性能稳定可靠,淋洗效率达70%以上, ^{188}W 的漏穿小于 $10^{-4}\%$, ^{188}Re 放射性核纯度和放射化学纯度均大于99%,满足临床使用要求,其技术指标与国外同类产品一致。

本研究得到同位素所五十四室李贵群、尹光荣及五十七室马慧民、窦春燕等同志的帮助,在此一并表示谢意。

参 考 文 献

- 1 Ingrand J. Characteristics of Radioisotopes for Intraarticular Therapy. Ann Rheum Dis, 1978, 32(supplement): 3- 9
- 2 Deutsch E, Libson K, Vanderheyden J-L, et al. The Chemistry of Rhenium and Technetium as Related to the Use of Isotopes of These Elements in Therapeutic and Diagnostic Nuclear Medicine. Nucl Med Biol, 1986, 13: 465- 477
- 3 Hashimoto K, Bagiwati S, Izumo M, et al. Synthesis of ^{188}Re -MDP Complex Using Carrier-free ^{188}Re . Appl Radiat Isot, 1996, 47: 195- 199
- 4 Liscic EC, Mirzadeh S, Callahan AP, et al. Synthesis of Carrier-free Rhenium-188 (^{188}Re) DM SA Using Triphenyl Phosphine as Facile Reducing Agent. J Label Compds Radiopharm, 1993, 33: 65- 75
- 5 Wand SJ, Lin W Y, Hsieh BT, et al. Rhenium-188 Sulfur Colloid as a Radiation Synovectomy Agent. Eur J Nucl Med, 1995, 22: 505- 507
- 6 Griffiths GL, Knapp FF Jr, Callahan AP, et al. Direct Radiolabeling of Monoclonal Antibodies With Generator-produced Rhenium-188 for Radioimmunotherapy. Cancer Res, 1991, 51: 4594- 4602
- 7 Griffiths GL, Goldenberg DM, Jones AL, et al. Radiolabeling of Monoclonal Antibodies and Fragments With Technetium and Rhenium. Bioconjugate Chem, 1992, 3: 91- 99
- 8 Ehrhardt GJ, Kerting AR, Turpin TA, et al. A Convenient Tungsten-188/Rhenium-188 Generator for Ra-

- diatherapeutic Applications Using Low Specific Activity Tungsten-188 In: Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine New York: Raven Press, 1990, 3: 631
- 9 Ehrhardt GJ, Kerting AR, Liang Q, et al Improved W-188/Re-188 Zirconium Tungstate Gel Radioisotope Generator Chemistry Radbact Radiochem, 1992, 3: 38
 - 10 Kodina G, Tulskeya T, Gureer E, et al Production and Investigation of Rhenium-188 Generator In: Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine New York: Raven Press, 1990, 3: 635
 - 11 Callanhan AP, Rice DE, McPherson DW, et al The Use of Alumina 'Sep Paks' as a Simple Method for the Removal and Detemination of Tungsten-188 Breakthrough From Tungsten-188/Rhenium-188 Generators Appl Radiat Isot, 1992, 43: 801
 - 12 Kamioki H, Mirzadeh S, Lambrecht RM, et al $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ Generator for Biomedical Applications Radiochim Acta, 1994, 65: 39
 - 13 Knapp FF Jr, Callanhan AP, Beets AL, et al Processing of Reactor-produced ^{188}W for Fabrication of Clinical Scale Alumina-based $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ Generators Appl Radiat Isot, 1994, 45: 1123-1128

THE PREPARATION OF $^{188}\text{W} - ^{188}\text{Re}$ GENERATOR FOR MEDICAL APPLICATIONS

Du Jin Bai Hongsheng Jin Xiaohai Fan Hongqiang

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

ABSTRACT

A $^{188}\text{W} - ^{188}\text{Re}$ generator based on acid-treated alumina is prepared for medical use ^{188}Re can be eluted into a vacuous vial by 9 g/L NaCl solution in the presence or absence of ascorbic acid The elution yield of ^{188}Re is more than 70% during a period of three months The ^{188}W breakthrough is less than $10^{-4}\%$. Both the radionuclide purity and the radiochemical purity of the ^{188}Re product solution are more than 99%.

Key words ^{188}W ^{188}Re Al_2O_3 $^{188}\text{W} - ^{188}\text{Re}$ generator