

## TK211/TK212/TK213 レジン

TK211 レジン、TK212 レジン、TK213 レジンは、有機リン酸、有機ホスホン酸および有機ホスフィン酸の様々な混合物に基づいたレジンです。特定の条件下、そして特定のランタニドの組み合わせの場合、それらの混合物は純粋な化合物と比べて高い選択性を示します。

有機相は、長鎖アルコールを微量に含み、これはレジンにおける放射線分解安定性を向上させるラジカルスカベンジャー（捕捉剤）として機能します。有機相が含浸した不活性担体にも、レジンの放射線分解安定性の向上に寄与する芳香族基が含まれています。

不活性担体が抽出剤に対する吸着量を増加させるため、TK211/TK212/TK213 レジンは Ln レジンシリーズより抽出剤のロード量が多くなります。

TK211/TK212/TK213 レジンには、Ln レジンのように特定の酸性度における違いがあります。TK211 レジンは最も酸性のレジンであり、より高い酸においてランタニドやその他の元素を TK212 レジンや TK213 レジンよりも抽出します。TK212 レジンは TK213 より酸性度の高いレジンです（酸度の高い順：TK211 > TK212 > TK213）。

ランタニドに対する選択性と保持量は、硝酸と塩酸においてどのレジンも一般的に似ているため、どちらの酸もランタニドの分離に使用されます。

レジンの相対的な酸性度の違いを利用して、複雑なランタニドの分離に用いることができます。例えば、過剰に存在する隣接のランタニドから非常に微量な 1 つのランタニドを分離するケースです。

nca Lu-177（被照射 Yb-176 ターゲットからの分離）と nca Tb-161（被照射 Gd-160 ターゲットからの分離）の製造が典型的な例です。

TK212 のような弱酸性のレジンで 1 回目の分離を行い、その後、TK211 レジンのようなより酸性度の高いレジンでランタニドフラクションを直接溶出します。追加精製（連続分離）することで、TK221 レジン（または DGA レジン）を使用してランタニドフラクションを高酸濃度から低酸濃度に切り換えるという中間ステップを省くことができます。

3 つのカラムを完全に連結させた分離が理想的です。（TK213 => TK212 => TK211）

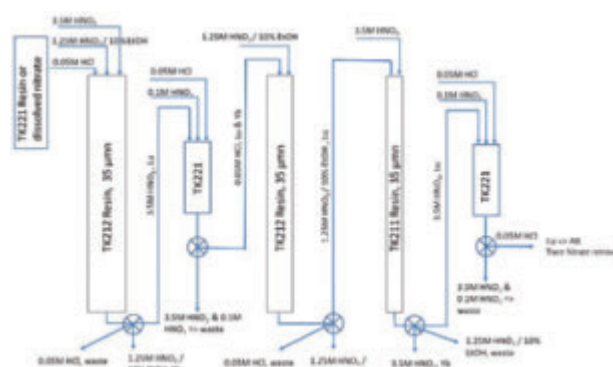
そのような連続分離ステップの使用例について 2 つの例を示します。

nca Lu-177 の製造は核医学分野での使用が増えていることにより、急速に重要視されています。多量（≥ 500mg）の被放射 Yb-176 ターゲットからの分離を可能にする、信頼性もあって自動化も簡単なメソッドが益々重要となります。

Horwitz 氏は 300mg の Yb-176 ターゲットから nca Lu-177 を分離する 3 つの LN2/DGA サイクルを基にしたメソッドについて示しています。このメソッドでは、短い分離時間（~4h）で高い収率（~73%）を実現します。ただし、多数のカラムが必要となることで自動化は複雑になります。なお、試したターゲット物質も 300mg までです。

連続分離ステップを導入することによって、このメソッドの一部は簡略化されます。

次の図で示されているメソッドにより、最大 500mg の Yb から高い Lu 回収率（~ 85%）で Lu を分離できることがわかります。最終フラクションで残る Yb も非常に少量です。

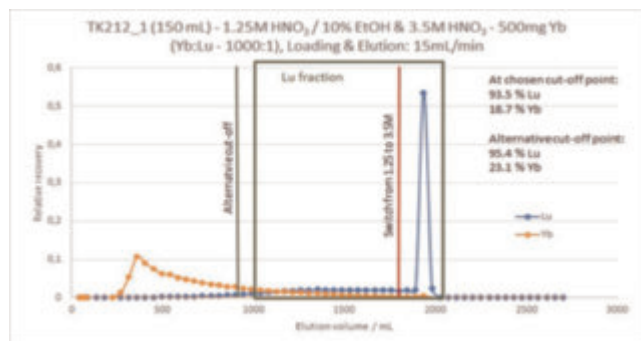


500mg の Yb から Lu を分離するメソッドの図式  
(TK212、TK221、TK211 レジンを使用)

Lu 回収率を上昇させたのは、LN2 レジンの代わりに TK212 レジンを使用することの他に、1 番目の TK212 カラムで Lu と Yb をクロマトグラフィー分離する際に用いられる溶出剤を、Horwitz 氏が推奨する 1.3M 硝酸から 1.25M 硝酸 / 10% エタノールに調製したことによるものです。

エタノールを追加すると 1.25M 硝酸の場合には改善が見られますが、3.5M 硝酸では改善は見られません。3.5M 硝酸をエタノールと混合することは、安全面から絶対にしないでください。

次の図は、500mg の Yb（初期 Lu:Yb 比率：1:1000）から Lu を分離する場合の一般的なクロマトグラムです。すべての実験では安定元素を使用して、一定のサイズのフラクションを回収、希釈し、ICP-MS によってオフラインで分析したものです。Lu と Yb の相対回収率を計算し、溶出量に対してプロットしました。



500mg の Yb から Lu を分離した例  
1 回目の TK212 カラム (2.5 × 30cm, 150mL) と、1.25M 硝酸 / 10%エタノール、3.5M 硝酸を使用

上記の実験では 3.5M 硝酸へ置換たのは分離のかなり遅い段階であることに注意してください。最終版のプロセスでは、理想的には放射線の検出をトリガーとし、選択したカットオフポイント（緑の枠内の左側）の近くの、より早い段階で置き換える必要があります。

実際に置換の瞬間は、特に最初のカラムで Lu の回収率と Yb のキャリーオーバーにかなりの影響を与えます。これは、主に多量の Yb によって引き起こされた大きなテーリングによるものです。

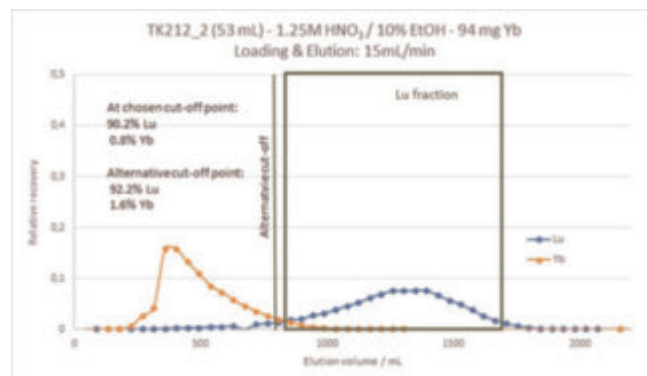
緑の枠内に含まれるフラクション（“Lu フラクション”）を一つにまとめ、5g の TK221 レジンが充填されたカートリッジを通り、 $\leq 0.05M$  塩酸に置換されます。そして、希塩酸で得られた Lu フラクションは、次の TK212 カラム (1.5 × 30cm, 53mL) にロードされます。

カラム内に存在する Yb の量が少ないため、Yb と Lu 溶出のテーリングは 1 番目の TK212 カラムよりあまり目立たなくなります。

Horwitz 氏らによるメソッド (LN2 レジンと DGA レジンをベースにした分離) に応用すると、LN2 レジンを TK212 レジンに、DGA レジンを TK221 レジンに変更することができます。Lu は 2 つ目の TK212 レジンで 3.5M または 4M 硝酸で溶出、TK221 カラムにロードさ

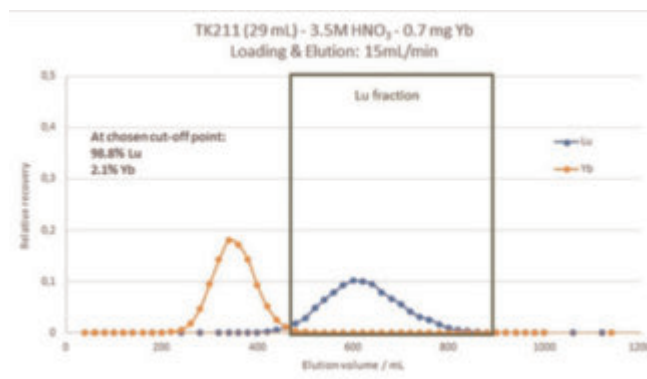
れ、希塩酸で溶出されると推測されます。この希塩酸は最後の TK212 カラムにロードされます。

記載の例ではこのような分離を行っていませんが、理論的にはこれは実施可能です。2 つめの TK212 カラムで溶出された Lu を TK211 カラムで直接分離することもできます。



94mg Yb を含む 1 回目の TK212 分離で得られた分画から、2 回目の TK212 カラム (1.5 × 30cm, 53mL) を用いて Lu を分離したフラクションの例

一方、一つにまとめたフラクションは TK211 カラム (1.1 × 30cm, 29mL) へ直接ロードされ、Lu の最終精製が行われます。



<1mg Yb を含む 2 回目の TK211 分離 (1.1 x 30cm, 29mL) から得られた Lu を分離したフラクションの例

Lu は最終的に下記の分離 / 溶出方法で得られます。  
(例：3.5M 硝酸を使用)

最終ステップで、得られた Lu フラクション（緑の枠内）を一つにまとめ、2mL の TK221 カートリッジを通り、残留している可能性のある不純物は 3.5M 硝酸と 0.1M 硝酸で連続洗浄することで取り除かれます。Lu は最終的に  $\leq 0.05M$  塩酸で溶出されます。

存在する可能性のある硝酸塩は、1mL の陰イオン交換レジンカートリッジ (A8 レジン) によって除去されます。

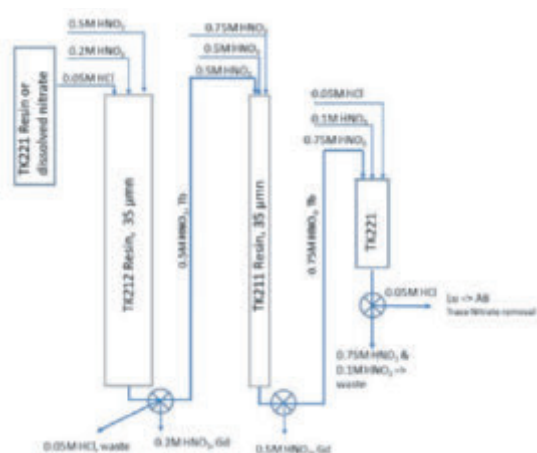
この分離プロセスのアップスケールは現在調整中です。

他の放射性ランタニドでは、テルビウムの使用も増えています。Tb アイソトープは PET イメージング (Tb-152)、SPECT イメージング (Tb-155)、アルファセラピー (Tb-149) およびベータセラピー (Tb-161) に用いられ、核医学の 'swiss army knife' と呼ばれています。

特に、Tb-161 に関しては重要度が高まっており、多量の被放射 Gd ターゲットから Tb を分離するメソッドが必要とされています。

500mg Gd から Tb を分離するメソッドの開発、その後のアップスケールは現在進めております。次の図は推奨する分離プロセスの図式です。

この分離は Yb ターゲットからの Lu 分離と比べて簡略化されています。



TK212 と TK211 を使用して 500mg の Gd から Tb を分離する現在開発中のメソッドの図式

次の 2 つの図は一般的に得られるクロマトグラム (安定している Gd、Tb、Dy、元の比率 1000 : 1 : 1) です。

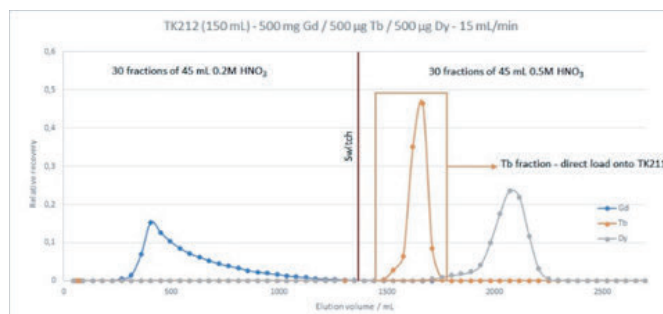
Lu 分離のように安定元素を使用して一定のサイズのフラクションを分離し、ICP-MS によって分析しました。

1 回目の分離には TK212 カラムを使用します。このステップによって、まず Gd、Dy から Tb を分離することができます。

得られた Tb フラクション (オレンジの枠で示されている所) はまとめて TK211 カラムに直接ロードされて Tb の最終精製が行われます。

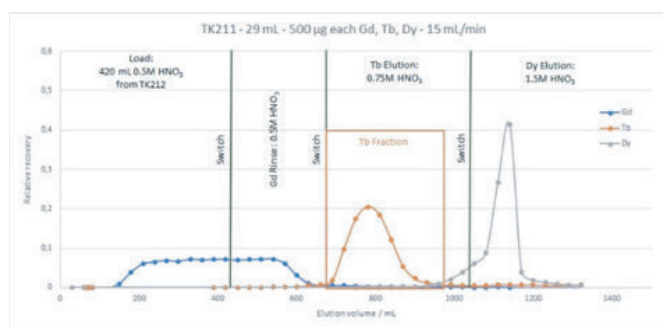
次の図でわかるように、選択された条件で Gd のほとんどはロード中にブレイクスルーし、カラムに残った Gd は 0.5M 硝酸で洗浄されます。

Lu 分離プロセスにも見られることですが、少量のエタノール (10%v/v) を追加すると分離が改善されます。Tb 分離にも応用できるかを現在試しています。



TK212 カラム (2.5 × 30cm、150mL) において、500mg の Gd から Tb を分離した例 (0.2M 硝酸、0.5M 硝酸を使用)

鉍酸濃度を上げると (この例では 0.75M 硝酸まで) Tb が溶出されますが、カラムに Dy の痕跡が残る可能性があります。残った Dy を除去できる場合は、高濃度の酸を使用することができるので、溶出量を減らすことができます。




TK211 カラム (1.1 × 30cm、150mL) において、500 µg の Gd から Tb を分離した例 (0.5M 硝酸、0.75M 硝酸を使用)

最終ステップでは、Tb は 2mL の TK221 カートリッジで濃縮され、残留している可能性のある不純物は 0.75M 硝酸と 0.1M 硝酸を用いた連続洗浄によって取り除かれます。Tb は最終的に ≤ 0.05M 塩酸で溶出されます。

残留している可能性のある硝酸塩は、1mL の陰イオン交換レジンカートリッジ (A8 レジン) によって除去できます。

示したメソッドについては、更なる最適化とアップスケールのために引続き作業中です。

TK211/212/213 レジンを充填したカラム製品は、様々なサイズ (150mL、53mL、29mL) を現在開発中です。



主なアプリケーション

- ・ランタニドの分離
- (例: nca Lu-177 と nca Tb-161)