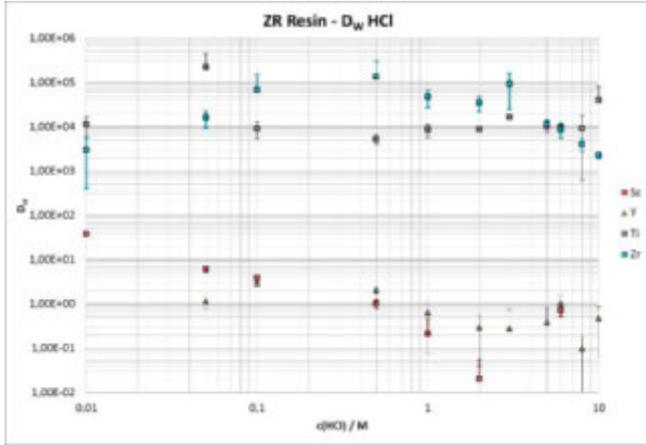
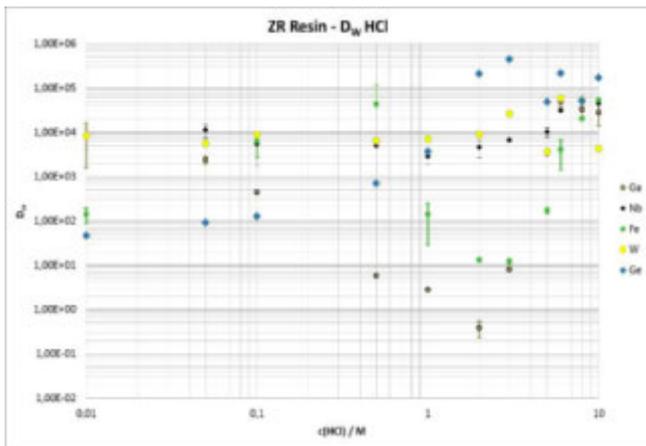


# ZR レジン

ZR レジンは、特に Y ターゲット物質から後の放射性医薬品用途としての Zr を分離する際に用いられる、ヒドロキサマートの機能をベースにした製品です。Dirks 氏らは、硝酸、塩酸、シュウ酸における元素に対する選択性において、このレジンを特徴づけました。次の図は結果をまとめたものです。



塩酸における ZR レジンの D<sub>w</sub> 値

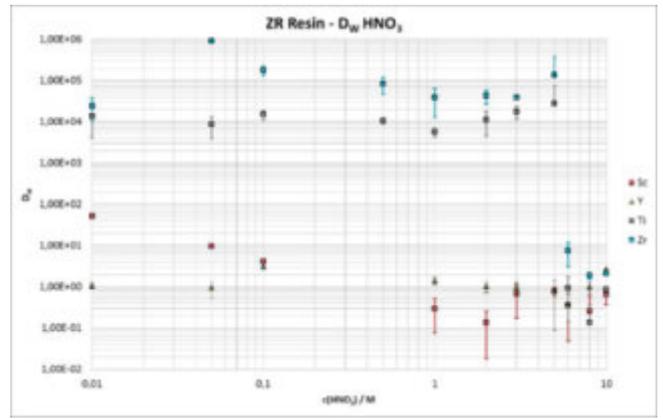


塩酸における ZR レジンの D<sub>w</sub> 値

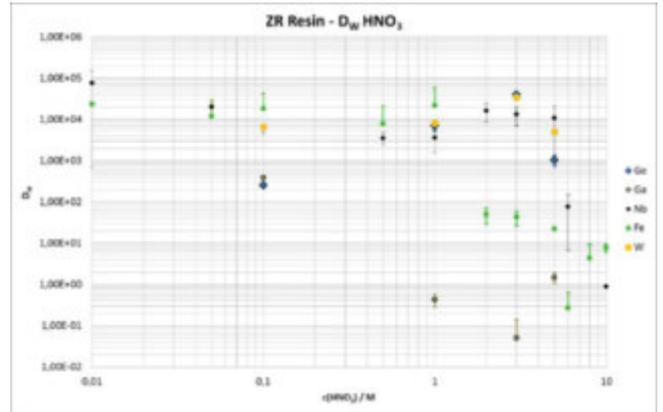
酸濃度 (0.01 ~ 10M) の幅広い範囲で、Zr、Ti、Nb に対して高い選択性を有します。Fe (III) に関しては、低・高濃度の塩酸で高い保持率を示しますが、1 ~ 6M 塩酸では保持率は低くなります。Sc や Y に対しては予想通り選択性があまりよくありません。Y から Zr の分離や、Sc から Ti の分離に使用できます。

ZR レジンは Ga や Ge に対しても興味深い選択性を示しています。Ga は低濃度 (≤ 0.1M) や高濃度 (≥ 5M) の塩酸で保持されますが、Zn 等は全く保持されていません。中間の濃度、特に 1 ~ 2M 塩酸では保持されません。

対照的に Ge は >0.1M 塩酸でよく保持されます。特に 2M 塩酸では、Ga より Ge に対する選択性が極めて高くなります。



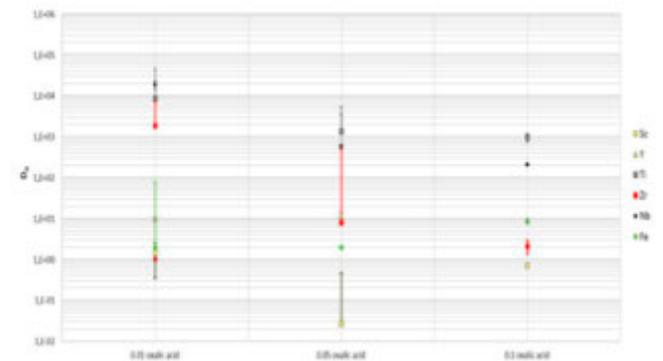
硝酸における ZR レジンの D<sub>w</sub> 値



硝酸における ZR レジンの D<sub>w</sub> 値

硝酸においても似た選択性を示します。Zr、Ti、Nb は 5M までの硝酸でよく保持され、Fe(III) は 1M までの硝酸でよく保持されます。硝酸濃度が高くなると、硝酸による抽出剤の分解が始まり、レジンの色は白から茶色へ変色します。従って、これらの条件では試験した陽イオンにはそれほど高い選択性を示しません。塩酸と同様に、ZR レジンは硝酸において Y や Sc に対する保持率がそれほど高くありません。

高濃度の硝酸では、ZR レジンは Ga (と Ni/Co) を超える高い選択性を Ge に対して示しています。



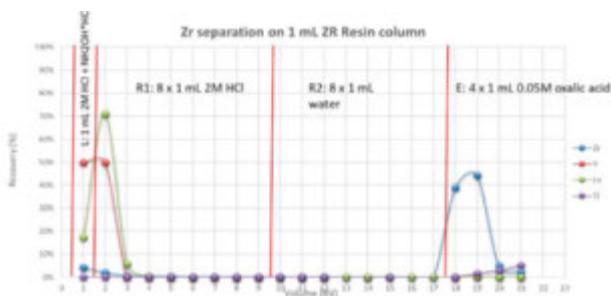
シュウ酸における ZR レジンの D<sub>w</sub> 値

シュウ酸塩は Zr の強力な鎖化剤であるため、Zr の溶出によく使用されます。

0.05M を超えるシュウ酸では、ZR レジンの Zr に対する Dw 値が大きく減少します。つまり Zr の適切な溶出剤となります。Nb は 0.05M シュウ酸においても高い Dw 値を示しているため、シュウ酸の濃度を調整することによって Zr と Nb を分離できるということがわかります。

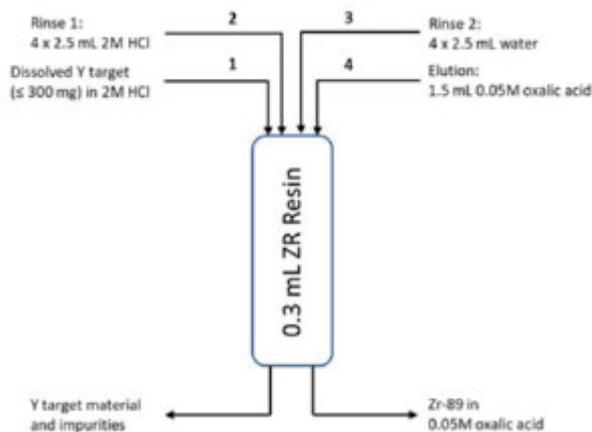
得られた Dw 値をもとに、放射性医薬品用途の放射性核種の製造に ZR レジンが使用できるかに重点をおいて、いくつかの溶出試験を実施しました。

Dw 値に表れているように、ZR レジンは幅広い塩酸濃度において Zr を保持します。洗浄条件は Holland 氏らが推奨する条件に近いものとしており、レジンを充填後、まず 4 x 2.5 mL の 2M 塩酸で洗浄、その後 4 x 2.5 mL の水で追加洗浄します。Zr は最終的に 0.05M かそれ以上の濃度のシュウ酸で溶出します。



溶出試験：ZR レジン 100mg、フラクションは ICP-MS で分析

特定の条件で、Y、Ti、Fe から Zr をきれいに分離することができました。Y と Fe は ZR レジンの充填や洗浄の最中に除去され、Ti はレジんに保持されて残ります。Zr は 0.05M シュウ酸において ~ 2 ベッドボリューム (BV) で定量的に回収されます。安定同位体 Y が 300mg まで存在している状況でも、高い化学収率を得ることができます (100 mg の ZR レジンを使用)。



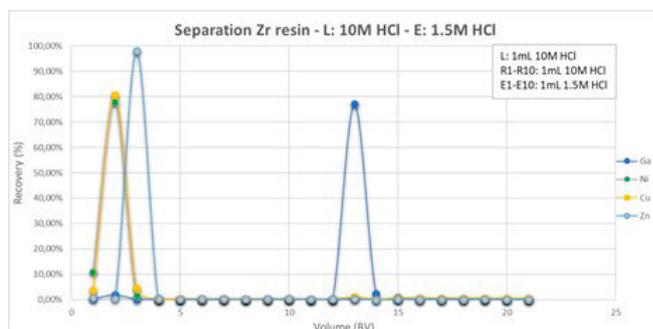
Y ターゲット (≤ 300 mg) からの Zr 分離の推奨方法

Zr-93 の定量や、TK400 レジンと組み合わせた Fe/Nb/Mo の分離 (例: 廃炉サンプル) 等の、放射分析への ZR レジンの応用についても現在試験中です。

ZR レジンの別の重要な用途として、被照射 Zn ターゲットからの Ga-68 の精製があります。サイクロトロンでの Zn-68 (液体または固体ターゲット) 照射による Ga-68 製造法は、高レベル放射能の頻繁な製造を可能にするため、Ge-68 ジェネレータによる Ga-68 製造法の代替法として使用されて来ています。

Dw 値のグラフに表れているように、ZR レジンは高濃度 (≥ 5M) の塩酸だけでなく、希塩酸または硝酸においても Ga をしっかりと保持します。一方、Zn はこれらの条件で保持されません。この選択性により、液体ターゲット (通常は希硝酸) および固体ターゲット (通常は高濃度の塩酸に溶解) の Zn ターゲット照射による Ga-68 (および Ga-67) の分離に使用することができます。

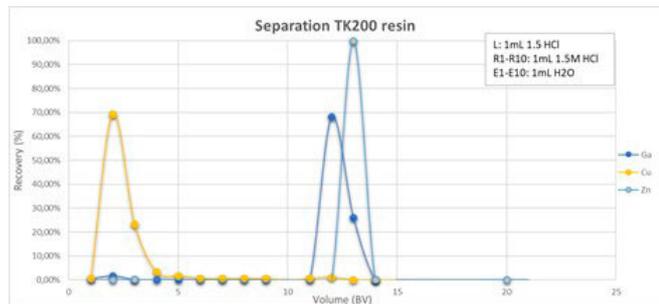
1M ~ 2M の塩酸では保持率が低くなるため、Ga 溶出にとっても適しています。次の図はそのような分離の代表例を示しています。Zn と、Cu、Ni 等のその他代表的な不純物は、ZR レジンに保持されませんが (この例では高濃度塩酸で)、Ga は非常によく保持されます。1.5M 塩酸等での Ga 溶出によって、きれいな Ga フラクションを得ることができます。



溶出試験：ZR レジンによる Ga 分離フラクションは ICP-MS で分析

この Ga-68 は 1.5M 塩酸溶液を含んでいるため、ラベリングやインジェクションに直接使用するには酸性度が高すぎます。蒸発や再溶解等でさらに適切な条件に溶液を置き換える代わりに、TK200 レジンという別のレジンをこのステップに採用することができます。TK200 レジンの選択性については、個別の製品シートをご覧ください。1 ~ 2 M 塩酸の範囲で Ga をよく保持し、希塩酸または水で Ga を溶出することができるため、必要な置き換え条件に適していると言えます。

Cuのような不純物はTK200レジンへの充填および洗浄の間にしっかりと除去されますが、残った微量のZnは一部しか除去されません。つまり、ZRレジンによって事前にきれいに分離することが非常に重要です。(以下溶出試験を参照)



溶出試験：TK200レジンによるGa分離  
フラクションはICP-MSで分析

ZRレジンとTK200レジンを組み合わせて、液体ZnターゲットからGa-68を分離する例を紹介している文献はいくつかあります。Rodnick氏らは、通常の塩酸による洗浄ではなく、2M塩化ナトリウム/0.13M塩酸をTK200レジンカートリッジの洗浄に使用した例について興味深く述べています。これにより、溶出中により明確な塩酸濃度で最終的なGaフラクションを回収することができます。彼らが開発した分離技法は下の図式の通りです。

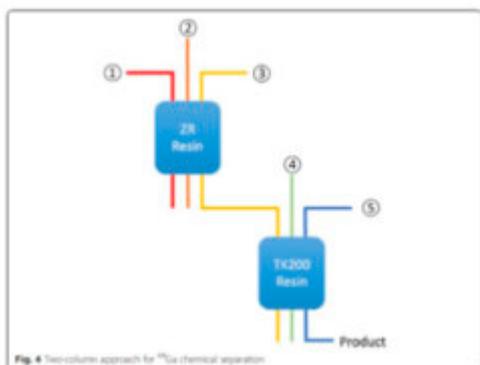


Fig. 4 Two-column approach for <sup>68</sup>Ga chemical separation

Table 1 High level schemes of <sup>68</sup>GaGaCl<sub>3</sub> purifications

	Scheme A*	Scheme B
① ZR Load	< 0.1 M HNO <sub>3</sub>	
② ZR Wash	15 mL 0.1 M HNO <sub>3</sub>	
③ ZR Elution / Trapping on TK200	5-6 mL ~ 1.75 M HCl	
④ TK Wash	-	3.5 mL 20 M NaOH in 0.13 M HCl
⑤ TK Elution	H <sub>2</sub> O	1-2 mL H <sub>2</sub> O followed by dilute HCl to formulate

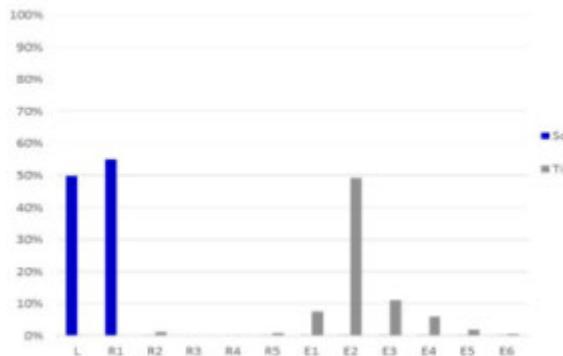
\*Process as reported previously (Nair et al. 2017)

ZRレジン、TK200レジンを使用した  
液体ZnターゲットからのGa-68分離  
(データ提供：Rodnick氏ら)

液体ターゲットと比較すると、固体Znターゲットの照射の場合は製造ごとに高いアクティビティのGa-68を生成します。Thisgaard氏らは194GBqのGa-68(精製完了時)が高純度 [<sup>68</sup>Ga] 塩化ガリウム(III)として生成され、その後PSMA-11やDOATATEのラベリングへの使用に成功したと記述しています。著者は分離に3つのレジンを使用しました。ZRレジンとTK200レジンの間にLNレ

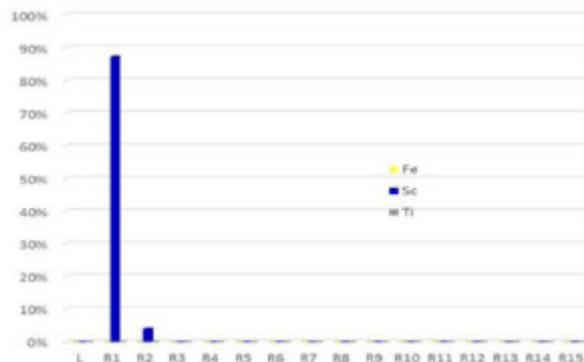
ジンカートリッジ (Eichrom Technologies社製) を使用して、存在し得る不純物、特にFeを追加除去します。

ZRレジン、Tiに対する非常に興味深い選択性を、特にScとの関係において示しています。下の図はTi/Scの分離例であり、Scは10M塩酸で保持されず、Tiはしっかりと保持されています。レジンからのTi溶出には、0.1Mのクエン酸を使用できる場合があります。しかし、溶出には溶出液の10ベッドボリューム(BV)以上を必要とします。クエン酸以外にも、高濃度の過酸化水素やシュウ酸を利用できます。



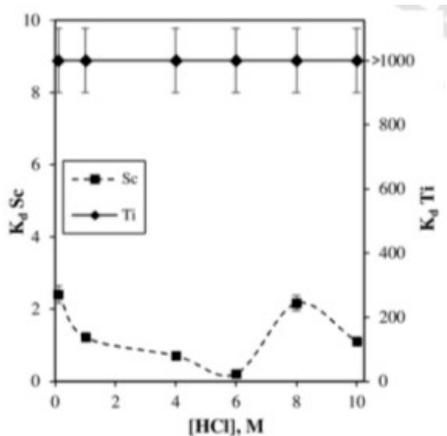
0.3mL ZRレジンを用いたTi/Sc分離  
フラクションはICP-MSで分析

Tiは希塩酸を含む幅広い塩酸濃度で保持されるため、Ti/Scジェネレータの補助としての利用の可能性について最初に評価されました。評価のため、100mgのZRレジンカラム(0.3mL)にTiとScを含んだ少量の溶液を充填しました。その後、カラムを1mLの0.01M塩酸で5回洗浄した後、5mLの0.01M塩酸で10回洗浄しました。Scは少量の希塩酸で除去されますが、Tiは試験中ずっと保持されたままです。つまり、ジェネレータの一般的な選択性が得られるということになります。



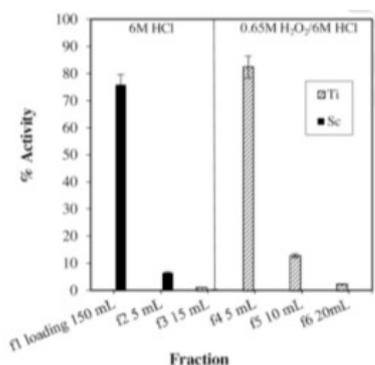
溶出試験：100mg ZRレジンによるTi/Scの分離  
0.01M塩酸から充填、繰り返し溶出、  
フラクションはICP-MSで分析

Radchenko氏らは実際の被照射サンプルを用いてこのシステムの詳細を調査しました。得られたK<sub>d</sub>値に表れているように、ScよりもTiに対するZRレジンの選択性を確認しました。



塩酸における Sc と Ti に対する  $K_d$  値  
(データ提供：Radchenko 氏ら)

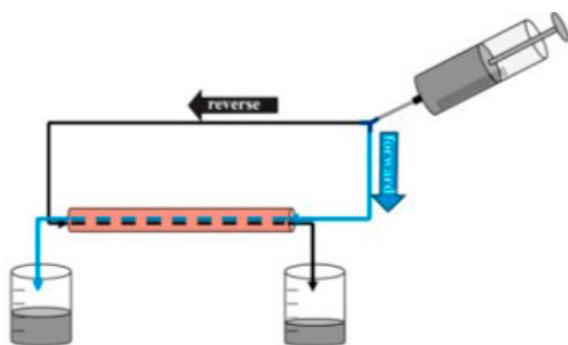
これらの値をもとに、彼らは大きいサイズ (4g) の被照射 Sc ターゲットから Ti (正確には Ti-44) を精製するための分離技法を開発しました。以下のグラフは彼らが得た溶出の分析データについて示しています。



4g の被放射 Sc ターゲットからの Ti/Sc 溶出  
(データ提供：Radchenko 氏ら)

Sc から Ti がきれいに分離されたのがわかります。Ti-44 は塩酸 / 過酸化水素溶液として得られました。

著者は精製した Ti-44 溶液を 2 種類の Ti-44/Sc-44 ジェネレータの調製に使用しました。1 つはダイレクトフロージェネレータで、もう一方は著者らの推奨オプションであるフォワード / リバースフロージェネレータです。



フォワード / リバースフロージェネレータの図解  
(データ提供：Radchenko 氏ら)

特に、フォワード / リバースフロージェネレータでは、安定した Ti の非常に少ない破過と高い Sc 溶出率という、

かなり有望な結果が得られました。得られた Sc-44 を高い収率で DOTA ラベリングに使用できたことで、その純度の高さが証明されました。

Malinconico 氏らは、被照射 Sc-45 ターゲットから Ti-45 を製造するために ZR レジンを使用しました。

Zn ターゲットからの Ga-68 精製に加えて、ZR レジンは被照射 GaNi または GaCo ターゲットから Ge-68 分離の際にも使用できる可能性があります。前述のように、Ga は低濃度の珪酸 (通常  $\leq 0.1M$ ) および高濃度の塩酸で非常にしっかりと保持されますが、中・高濃度の塩酸や硝酸、中～高濃度の硫酸で保持されません。一方、Ge は高濃度の珪酸でしっかりと保持されます。特に  $1M \sim 3M$  塩酸および硝酸において、Ga より Ge に対する保持率が非常に優れていることを Dw 値が示しています。

例えば  $5M$  の硫酸についても同じことが言える可能性があります。ZR レジンはこれらの条件で Ni や Co に対する選択性はありません。

塩酸の場合、Ga より Ge に対して高い選択性を持ちますが、四塩化ゲルマニウムの揮発性が高いため Ge 分離での使用を避けることがあります。一方、硫酸の場合、Ge は揮発せず、通常使用するターゲット物質の効果的な溶解を促します。マルチグラムの被照射 GaNi または GaCo ターゲットから Ge-68 を分離する方法を現在最適化している最中です。

技法は ZR レジンによる 2 つの連続精製ステップに基づいています。まず、溶解したターゲットを  $5M$  硫酸へ調製し、 $2mL$  の ZR カートリッジに充填します。 $5M$  硝酸で洗浄し、酸除去のためにエアパージした後、Ge を希釈したクエン酸で溶出します。Ge フラクションを再び  $5M$  硫酸に調製し、 $1mL$  の ZR カートリッジで追加精製します。Ge はもう一度、希釈したクエン酸で回収します。希塩酸 (例:  $0.05M$  塩酸) 中で最終物質を得るためには、 $9M$  塩酸に調製して、Guard レジンカートリッジへ充填後に水か希酸で溶出することで、Ge はクエン酸から希塩酸へと置き換えられます。この技法は現在さらに最適化されています。

主なアプリケーション

- Zr の分離に…
- Ga の分離に…
- Ge の分離に…
- Ti の分離に…