

无载体镥-177 分离技术研究进展

李 波^{1,2,3}, 胡映江^{1,2,3}, 吴建荣^{1,2,3}, 王 磊^{1,2,3}, 陈云明^{1,2,3}, 张劲松^{1,2,3}, 罗 宁^{1,2,3}

(1. 中国核动力研究设计院, 成都 610213;

2. 同位素及药物国家工程研究中心, 成都 610213;

3. 四川省放射性同位素工程技术研究中心, 成都 610213)

摘要:医用同位素是核医学诊疗的物质基础。利用核医学技术对恶性肿瘤、心脑血管、神经退行性疾病等重大疾病进行诊断与治疗具有不可替代的优势。镥-177(¹⁷⁷Lu)具有优异的核物理和化学性质,近年来,欧美发达国家已将其广泛应用于靶向核素治疗研究及临床应用,其标记物对神经内分泌肿瘤、前列腺癌等肿瘤的诊断和治疗展示出良好效果。¹⁷⁷Lu已被公认为是目前最具前景和市场活力的靶向放射性诊疗一体化核素之一,预计未来全球对¹⁷⁷Lu的需求呈爆发式增长。本研究综述了¹⁷⁷Lu的制备原理、国内外分离工艺研究现状、未来市场需求和应用前景。

关键词:中子辐照; 有载体¹⁷⁷Lu; 无载体¹⁷⁷Lu; 放化分离; 靶向放射性核素治疗

中图分类号: TL92+3

文献标志码: A

文章编号: 1000-7512(2024)02-0185-10

doi: 10.7538/tws.2023.youxian.067

No-Carrier-Added Lutetium-177 Separation Technology Status

LI Bo^{1,2,3}, HU Yingjiang^{1,2,3}, WU Jianrong^{1,2,3}, WANG Lei^{1,2,3},

CHEN Yunming^{1,2,3}, ZHANG Jinsong^{1,2,3}, LUO Ning^{1,2,3}

(1. Nuclear Power Institute of China, Chengdu 610213, China;

2. National Engineering Research Center of Isotope and Medicine, Chengdu 610213, China;

3. Radioisotope Engineering Technology Research Center of Sichuan, Chengdu 610213, China)

Abstract: Medical isotopes are the substantial basis of the diagnostic and therapeutic nuclear medicine. There are irreplaceable advantages for utilizing the nuclear medical technology to diagnose and treat the malignant tumors, cardiovascular and cerebrovascular diseases, neurodegenerative diseases and other major diseases. Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) has excellent nuclear physical and chemical properties. In recent years, ¹⁷⁷Lu has been widely used in the research and clinical application of targeted nuclide therapy in the western developed countries, and the radio-labeled compounds have showed the good effects in the diagnosis and treatment of tumors, including neuroendocrine tumors, prostate cancer, metastatic disease in bone and etc. ¹⁷⁷Lu has been recognized as one of the most promising and dynamic economical theranostic targeted medical radio-isotopes and the global demand for ¹⁷⁷Lu can be expected to grow explosively in the future. In this text, the preparation principle of ¹⁷⁷Lu and current research status of ¹⁷⁷Lu separation technology domestically or

internationally, the future market demand and the application prospect were briefly introduced.

Key words: neutron irradiation; carrier-added (CA) ^{177}Lu ; no-carrier-added ^{177}Lu ; radiochemical separation; targeted radionuclide therapy

根据在《临床肿瘤杂志》(CA Cancer J Clin)上发布的权威数据,2020年,全世界估计有1 929万新癌症病例和近1 000万癌症患者死亡,其中中国新发癌症457万人,占全球23.7%,癌症死亡人数300万,占癌症死亡总人数30%。预计到2040年,全球癌症患者将达到2 840万例,比2020年增加47%,与全球化和经济增长相关的风险因素增加可能会进一步加剧数量的增加^[1]。2022年2月,中国国家癌症中心公布了最新一期的全国癌症统计数据,详尽阐述了2016年全国癌症疾病负担情况,癌症新发病例406.4万,新增癌症死亡病例241.35万^[2]。以上两组数据表明,随着人口老龄化问题加剧,未来我国将面临更严峻的肿瘤疾病负担。

核医学是利用核素(nuclide)及其标记物(labeled compound)进行临床诊断、疾病治疗以及生物医学研究的一门学科,借助于核医学特有的显像手段以及核素或核素对同时具有的显像属性和治疗属性,能全面反映病变基因或分子、体内代谢或功能状态,在恶性肿瘤高危人群筛选、早期精准诊断、正确分期、帮助临床确定精准治疗方案等方面都发挥着不可替代的作用。放射性同位素是核医学诊疗中不可或缺的重要组成部分,是核医学诊疗的“灵魂”。长期以来,我国放射性同位素短缺,严重依赖进口。

^{177}Lu 是一种低能 β 核素,半衰期为6.7 d,与其他“诊疗一体化”的放射性核素相比具有诸多的优点^[3]:(1)半衰期相对较长,有利于生产、运输、药物标记与质量控制;(2)易于标记抗体和多肽等药物分子;(3) β 射线能量相对较低($E_{\beta,\max}=497\text{ keV}$, $E_{\gamma}=113\text{ keV}$, 208 keV),在组织中平均射程短(约670 μm),在对病灶发生辐射作用时对骨髓抑制较轻,特别适用于小体积($<3\text{ mm}$)肿瘤及转移灶治疗,且不会对周围正常组织造成较大损伤;(4)其发射的低能 γ 射线可用于显像进行放射治疗效果评价,易于实现疾病诊断和治疗的一体化。目前, ^{177}Lu 已被公认为是目前最具前景和市场活力的靶向放射性

诊疗一体化核素之一,预计未来全球对 ^{177}Lu 的需求呈爆发式增长。根据行业相关专业机构预测,到2030年 ^{177}Lu 标记药物在中国仅就前列腺癌、神经内分泌肿瘤及骨转移癌的治疗需求用量将会达到20 000 Ci/年。

近年来,在欧美发达国家 ^{177}Lu 已被广泛应用于靶向核素治疗研究及临床应用,对神经内分泌肿瘤、前列腺癌等肿瘤诊断和治疗已展示出良好的效果,结果表明,其标记药物的使用可显著延长患者生存期、提高生存质量。 ^{177}Lu 标记的放射性药物可以分为三类: ^{177}Lu 标记的多肽、 ^{177}Lu 标记的单克隆抗体和 ^{177}Lu 标记小分子化合物。2018年1月,美国食品药品监督管理局(FDA)准了第一个专门用于治疗胃肠胰腺神经内分泌肿瘤患者的药物Lutathera(^{177}Lu -DOTATATE)^[4];2022年3月,FDA批准了Pluvicto(^{177}Lu -PSMA-617)^[5]用于治疗前列腺特异性膜抗原阳性转移性去势抵抗性前列腺癌患者。与此同时,多种 ^{177}Lu 标记多肽放射性药物也正在欧洲和美国处于临床阶段,如 ^{177}Lu -NEOBOMB1^[6-8]、 ^{177}Lu -PSMA-R2^[9]等,还有大量的 ^{177}Lu 放射性药物在欧洲医疗体系发达的国家也处于医院内部临床使用,预计未来会有越来越多的 ^{177}Lu 标记药物进入临床与市场。

然而,由于我国医用同位素自主化发展受观念意识、能力瓶颈与政策障碍等的多重制约,2008年以后,我国医用同位素几乎全部依赖进口且严重短缺,已严重影响了我国核医学的正常诊疗应用, ^{177}Lu 制备技术及后端标记药物方面更是起步较晚。近几年,随着市场需求的急迫增加以及政策的向好,各院所、高校、医院以及药企等加快了 ^{177}Lu 生产制备及其标记药物的研发。中国工程物理研究院、成都中核高通同位素股份有限公司、中国核动力研究设计院等相继完成了 ^{177}Lu 制备技术的研究及工程转化。本研究总结国内外 ^{177}Lu 的生产制备技术现状,分析各种分离方法的优缺点,探讨未来 ^{177}Lu 生产及其应用发展趋势。

1 ^{177}Lu 生产方法

利用反应堆和加速器均可制备 ^{177}Lu 。加速器生产 ^{177}Lu 由于靶核反应截面极小,仅能满足基础研究及小批量的生产。在评估经济性和技术可行性基础上,目前利用反应堆生产制备 ^{177}Lu 是各国的首选^[10]。

反应堆制备 ^{177}Lu 分为直接法和间接法,直接法获得的样品称为有载体 ^{177}Lu ,间接法获得的样品称为无载体 ^{177}Lu 。

1.1 有载体 ^{177}Lu

有载体 ^{177}Lu 是利用中子辐照 ^{176}Lu ,通过核反应 $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ 制得,由于 ^{176}Lu 具有较高的中子吸收截面(2 065 b),利用反应堆辐照富集 ^{176}Lu 可获得有载体 ^{177}Lu 样品。

日本京都大学的 Soliman 等^[11]对 KUR 研究堆生产有载体 ^{177}Lu 进行了理论评估,计算表明,利用 KUR 堆(中子通量: $6 \times 10^{12} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)辐照 $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ (丰度 82%)生产 ^{177}Lu 的比活度为 0.32 Ci/mg。印度的 Pillai^[12]和 Dash^[13]等先后考察了不同通量的孔道辐照对 ^{177}Lu 产额等的影响。Dash 等^[13]将 $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ (丰度 82%)入堆辐照 21 d (Dhruva 研究堆;中子通量: $1.2 \times 10^{14} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$),辐照后的靶料经过破碎、浸泡、加热回流以及过滤收集,获得 $^{177}\text{LuCl}_3$ 产品比活度在 20~30 Ci/mg 之间,满足后续放射性核素标记治疗。德国的 Zvorakova 等^[14]在 FRM-II 反应堆(中子通量: $1.33 \times 10^{14} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)辐照 $^{176}\text{LuCl}_3$ (丰度 64.3%) 14 d,通过溶解提取得到 20 MBq 的 $^{176}\text{LuCl}_3$

样品。美国橡树岭实验室的 Knapp 等^[15]利用 HFIR 反应堆制备有载体 ^{177}Lu , ^{177}Lu 的比活度可达 20~30 Ci/mg。

国内,中国原子能科学研究院利用 49-2 泳反应堆(中子通量: $3 \times 10^{13} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)辐照 $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ (丰度 82.8%),制备的 ^{177}Lu 比活度为 2.4~3.0 Ci/mg。中国核动力研究设计院利用 HFETR 堆(中子通量: $2 \times 10^{14} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)辐照 $^{176}\text{LuCl}_3$ (丰度 86.5%) 12 d,经过提取后获得 ^{177}Lu 比活度为 28.3 Ci/mg, $^{177\text{m}}\text{Lu}$ 含量为 0.009%,指标满足行业协会标准要求(^{177}Lu 比活度 $\geq 20 \text{ Ci/mg}$ 、 $^{177\text{m}}\text{Lu}$ 杂质含量 $\leq 0.07\%$)^[16]。

虽然直接法制备 ^{177}Lu 具有产额高、辐照靶料处理简单、放射性废物少、不涉及 ^{177}Lu 产品纯化等优点,但由于样品中大量稳定 ^{176}Lu 载体(^{176}Lu 的原子比约为 75%)的存在,使得 ^{177}Lu 的比活度较低(20~30 Ci/mg)^[17],考虑到生产以及运输过程耗费的时间,一定程度影响后续单抗、多肽等靶向药物的标记率及活度,进而影响诊疗效果。此外,靶料在辐照过程中 ^{176}Lu 会吸收中子产生长半衰期 $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ($T_{1/2}=160 \text{ d}$),见图 1。 $^{177\text{m}}\text{Lu}$ 随标记药物进入患者体内后存留的时间较长,使患者受到额外照射,而通过人体排泄的 $^{177\text{m}}\text{Lu}$ 也影响环境安全,因此医院需要配备额外的专用装置,增加了放射性废物处理和处置的成本。基于以上考虑,目前无载体 ^{177}Lu 更受青睐,也具有更为广泛的临床应用前景。因此,本研究主要总结无载体 ^{177}Lu 的分离技术及研究进展。

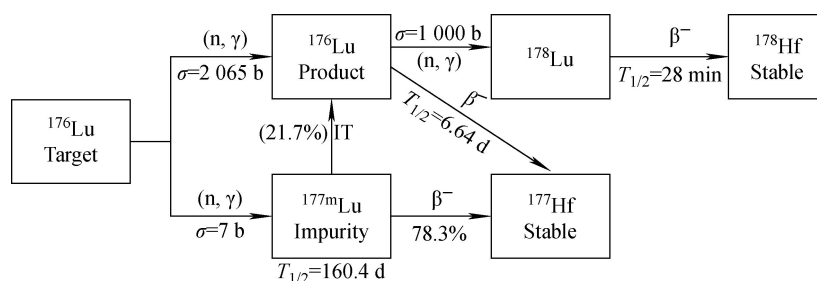


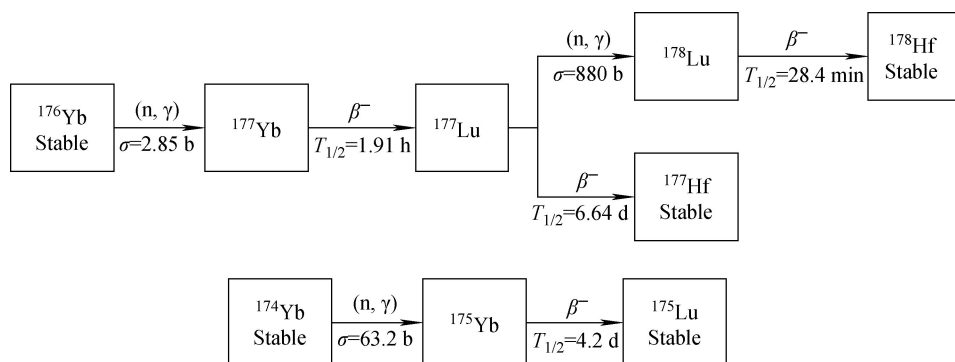
图 1 直接法制备 ^{177}Lu

Fig.1 Production of carrier-add ^{177}Lu radioisotope by 'direct' route

1.2 无载体 ^{177}Lu

无载体 ^{177}Lu 制备是利用中子辐照 ^{176}Yb ,通过核反应 $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}$ 生成 ^{177}Yb , ^{177}Yb 通过

β 衰变($T_{1/2}=1.9 \text{ h}$)生成 ^{177}Lu (核反应示意图示于图 2)。相较于直接法获得的 ^{177}Lu ,通过间接法获得的无载体 ^{177}Lu 具有更多的优点^[18]: (1)比

图2 间接法制备 ^{177}Lu Fig.2 Production of no-carrier-add ^{177}Lu radioisotope by 'indirect' route

活度可达到 80~110 Ci/mg; (2)长半衰期 $^{177\text{m}}\text{Lu}$ 杂质含量极低,满足药物质量要求,放射性废物易处理; (3)因不含稳定同位素 Lu 载体,节省标记化合物前体,且核素标记利用有效期更长。

但是,无载体 ^{177}Lu 制备过程中需要解决一个关键技术问题,即 ^{176}Yb 和 ^{177}Lu 的高效选择性分离。由于 ^{176}Yb 吸收中子截面低(2.85 b),产额低,为了获得高产额的 ^{177}Lu ,需要辐照大量(克级)的高富集度 ^{176}Yb ,因此辐照后需要将微量 ^{177}Lu 从大量 ^{176}Yb 中分离。另一方面高富集度 ^{176}Yb 靶料价格昂贵,考虑生产成本还需要对 ^{176}Yb 进行回收再利用。Yb和Lu同属镧系元素,位置相邻,化学性质相似(表1),自身分离就十分困难,再加上实际分离过程中 ^{176}Yb 和 ^{177}Lu 化学量之间的巨大差异,进一步显著增加了分离难度。例如,在中子通量为 $1 \times 10^{14} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ 的反应堆中辐照后,Yb/Lu原子比约为 $10^4 \sim 10^5$ ^[19];此外,由于靶料辐照后产生 ^{177}Lu , ^{175}Yb 等放射性核素,分离过程在强辐射极端环境下进行,对分离材料的稳定性要求高。此外,考虑到样品衰变以及后续标记应用等,对分离时间以及分

表1 镱和镥的物理化学特征

Table 1 Physical-chemical characteristics of ytterbium and lutetium

元素性质	Yb	Lu
电子构型	$[\text{Xe}]4f^{14}6s^2$	$[\text{Xe}]4f^{14}5d^16s^2$
Ln^{3+} 离子半径/pm	86.8	86.1
Ln^{2+} 离子半径/pm	114	—
$E_0(\text{Ln}^{3+}/\text{Ln})$	-2.267	-2.255
$E_0(\text{Ln}^{3+}/\text{Ln}^{2+})$	1.05	—
在汞中的水溶性	高	低

离工艺等的要求也较高。

2 $^{176}\text{Yb}/^{177}\text{Lu}$ 分离方法

为实现 $^{176}\text{Yb}/^{177}\text{Lu}$ 的高效分离,获得高核纯度、高比活度的无载体 ^{177}Lu ,国内外学者在分离方法及分离材料方面开展了大量研究。目前已报道的分离方法包括离子交换色谱法、溶剂萃取、电化学法和柱层析色谱法。

2.1 溶剂萃取

溶剂萃取在放化分离中是成熟的技术,经典的 Purex 流程已被应用于乏燃料后处理的实际应用中。但由于 Yb/Lu 化学性质接近,因此分离因子较低,一般需要采用多级分离工艺才能满足分离要求。目前只有印度的 Lahiri 等^[20]开展过液液萃取技术分离 ^{177}Lu 的研究,他们利用 16 MeV 质子束轰击 0.2 g 天然 Yb_2O_3 ,用 1 mol/L 的 HCl 溶解靶料,随后用 1% 的二(2-乙基己基)磷酸(HDEHP)-环己烷对溶解液进行多次萃取分离。结果表明,一次萃取后 ^{177}Lu 的回收率仅为 30%,而 ^{176}Yb 完全留在水相中。虽然溶剂萃取过程是一种最成熟的分离技术,但是无载体镥 ^{177}Lu 制备过程中需要从大量的镱中分离微量的镥,分离难度极大,需要多级连续萃取,产生大量的放射性有机废液,因此该方法不适合无载体镥 ^{177}Lu 分离。

2.2 离子交换色谱法

在众多的分离方法中,离子交换色谱法具有操作简单、易于远程操作等优点,已被证明是一种应用广泛、可靠、直接的放射性核素分离方法。该方法主要通过络合剂、离子交换树脂与镱/镥之间的络合稳定常数差异来实现分

离,一般分离过程为:辐照后的靶料溶解,上离子交换色谱柱,然后利用 α -羟基异丁酸(α -HIBA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)、氨三乙酸(NTA)等作为络合剂,对离子交换柱进行梯度淋洗,获得 $^{177}\text{LuCl}_3$ 样品。

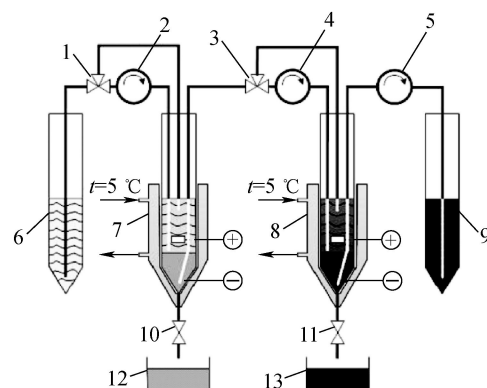
印度的Balasubramanian等^[21]利用 Zn^{2+} 型阳离子交换树脂Dowex 50W \times 8(38~75 μm)从1 g辐照后的 Yb_2O_3 (丰度12.7%)中分离 ^{177}Lu (中子通量: $1\times 10^{13} \text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$;辐照7 h),样品经过0.04 mol/L的 α -羟基异丁酸(α -HIBA)洗脱(pH=4.6 \pm 2,耗时4 h),获得约300 mCi的 ^{177}Lu 样品, ^{177}Lu 的回收率约为70%,核纯度>99%。随后,Watanabe等^[22-23]利用反向离子对色谱法从5 mg辐照后的 Yb_2O_3 (丰度97.6%)中分离 ^{177}Lu (JAERI JRR-3M;中子通量: $1\times 10^{14} \text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$;辐照7 h)。靶料溶解于3 mL 6 mol/L HCl和2 mL 30%的 H_2O_2 溶液中经过蒸发浓缩溶解到0.01 mol/L HCl中,再经Resolve C18色谱柱(ϕ 8 mm \times 300 mm)上柱后用0.25 mol/L的 α -HIBA和0.1 mol/L的1-辛基磺酸钠(1-ostanesulfonate)洗脱(pH=2.2~2.4,流速2 mL/min)可获得高纯度的 ^{177}Lu 样品,回收率可达84%(^{175}Yb 低于检测下限)。进一步研究发现,随着靶料处理量的增加,分离回收率显著下降。随后利用制备的 ^{177}Lu 进行抗体DOTA-NuB2的标记实验,研究表明 $^{177}\text{LuCl}_3$ 溶液中的 α -HIBA和1-ostanesulfonate不影响DOTA-NuB2的标记率,而溶液中的Ca、Fe和Zn等严重影响标记率,当三种金属离子的浓度分别从87、340、77 ppb降低到13、18、9 ppb, ^{177}Lu -DOTA-NuB2的标记率由不足5%上升到88%。2012年,ITM同位素技术慕尼黑股份公司的塞巴斯蒂安·马克斯本等^[24-25]研究了阳离子交换树脂以及 α -羟基异丁酸盐作为螯合剂对 ^{177}Lu 和 ^{176}Yb 的分离,结果表明,通过控制分离纯化过程可以获得毫克量级的高纯度无载体 ^{177}Lu ,产品中 ^{176}Yb 的含量可达到 10^{-10} 。该技术分别于2012年中国和2017年美国发表授权专利。

研究表明,通过该方法可以获得少量的 ^{177}Lu 样品,但还存在两个不足:1)随着靶料处理量的增加,分离效率显著降低;2)阳离子交换树脂在与镱/镥交换过程中会引入金属杂质离子,影响后续标记应用,因此该方法不适用于 ^{177}Lu 的规

模化制备。

2.3 电解还原法

由于镱镥的分离难度大,科研工作者还考虑利用价态不同来实现分离,即钠汞齐还原萃取分法,其主要原理为钠汞齐可将 Yb^{3+} 还原为 Yb^{2+} , Yb^{2+} 与汞作用生成镱汞齐进入汞相而与 Lu^{3+} 分离,其常用的分离方法和装置示于图3。Roësch等^[26]将辐照后(BERII;中子通量: $2\times 10^{14} \text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$;辐照2 d)的12.4 mg Yb_2O_3 (丰度94.7%)进行溶解后转入钠汞齐电解槽中进行4次还原分离,随后通过Aminex A6柱分离 Hg^{2+} 和 CH_3COO^- ,获得 $^{177}\text{LuCl}_3$ 样品, ^{177}Lu 的回收率约为(75 \pm 5)%, ^{176}Yb 含量 $< 10^{-8}$,样品满足后续标记使用要求。但该方法分离过程相对繁杂,时间消耗较长。为了缩短纯化时间,Bilewicz等^[27]提出将 Yb^{3+} 还原为 Yb^{2+} ,再将 Yb^{2+} 以 YbSO_4 形式沉淀分离。将57 mg Yb_2O_3 溶解到 H_2SO_4 溶液中,并向其中加入 ^{177}Lu 的溶液制备成模拟液进行沉淀分离,通过简单的沉淀分离, ^{177}Lu 的回收率约为73%, ^{176}Yb 的去除率为98%。2010年,Chakravarty等^[28]在Dhruva研究堆(中子通量: $7\times 10^{13} \text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$)中辐照天然20 mg Yb_2O_3 靶14 d,冷却2 d。靶料溶解到2 mol/L HCl溶液中蒸发、溶解后,再通过两步电解还原法(铂电极作为阳极,电压8 V, pH=6)分离得到50 mCi ^{177}Lu 产品, ^{177}Lu 核纯度为99.99%, ^{177}Lu 的回收率约为90%,汞含量小于1 ppm。



1, 3, 10, 11——电磁阀; 2, 4, 5——蠕动泵; 6——镱和镥的混合溶液; 7, 8——电解容器; 9——收集 ^{177}Lu 纯化溶液的试管; 12, 13——收集汞和汞齐混合液的废液槽

图3 电解还原法分离镱和镥的装置^[29]

Fig.3 Equipment arrangement for the separation of ytterbium and lutetium in electrolyzers^[29]

2015年, Kuznetsov等^[30]利用 SM-3 反应堆(中子通量: $1.16 \times 10^{14} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)辐照 $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ (丰度 99.8%), 通过电解分离以及 BioRad AG® 50W-X8 纯化获得 ^{177}Lu 样品, ^{177}Lu 纯化核纯度为 99.999%, ^{177}Lu 的回收率约为 70%。2016年, Salek等^[31]在 Tehran 研究堆(中子通量: $4 \times 10^{13} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)中辐照 20 mg $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ (丰度 96.4%)靶 14 d, 冷却 2 d。靶料溶解到 0.05 mol/L HNO_3 溶液中, 随后加入到 0.15 mol/L 的柠檬酸锂电解液进行电解(电压 10 V, pH=6~7), 再经过纯化除去 Hg^{2+} 获得粗产品, 重复电解过程, 最后获得的 ^{177}Lu 纯化核纯度为 99.99%, ^{177}Lu 的回收率约为 88.8%。同年, Boldyrev等^[29]在 IR-8 反应堆辐照约 10 mg 的 $^{176}\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$, 随后通过两步钠汞齐还原以及纯化分离 Hg^{2+} 和 CH_3COO^- 获得 $^{177}\text{LuCl}_3$ 样品。经过 4 个步骤分离纯化(整个过程 3~4 h), ^{176}Yb 的含量下降了 10^5 倍, 样品指标满足后续标记

使用。由于电解过程在样品溶液中引入 Hg^{2+} 和 CH_3COO^- , 粗产品需要再经过柱分离和纯化。

该方法可以获得较高纯度的 ^{177}Lu , 同时回收率也较为理想, 但是分离过程较复杂, 涉及多步循环电解还原, 同时需要增加柱分离过程除去 Hg^{2+} 和 CH_3COO^- 等, 总体耗时较长, 一定程度上限制了批量化的生产应用。

2.4 柱层析色谱法

柱层析色谱法结合了液液萃取和色层技术, 已成为稀土分离方法中应用较为广泛的一种方法, 其中以有机磷酸为固定相的萃取色层分离是当今稀土分离的“金标准”, 而用于 ^{176}Yb 和 ^{177}Lu 分离的主要为 HDEHP(二(2-乙基己基)磷酸、HEH[EHP](2-乙基己基 2-乙基己基磷酸)磷酸和 Cyanex272(二(2,2,4,4-三甲基戊基)次磷酸)等作为萃取剂, 通过多级萃取实现高效分离回收, 其常用的分离方法和装置示于图 4。

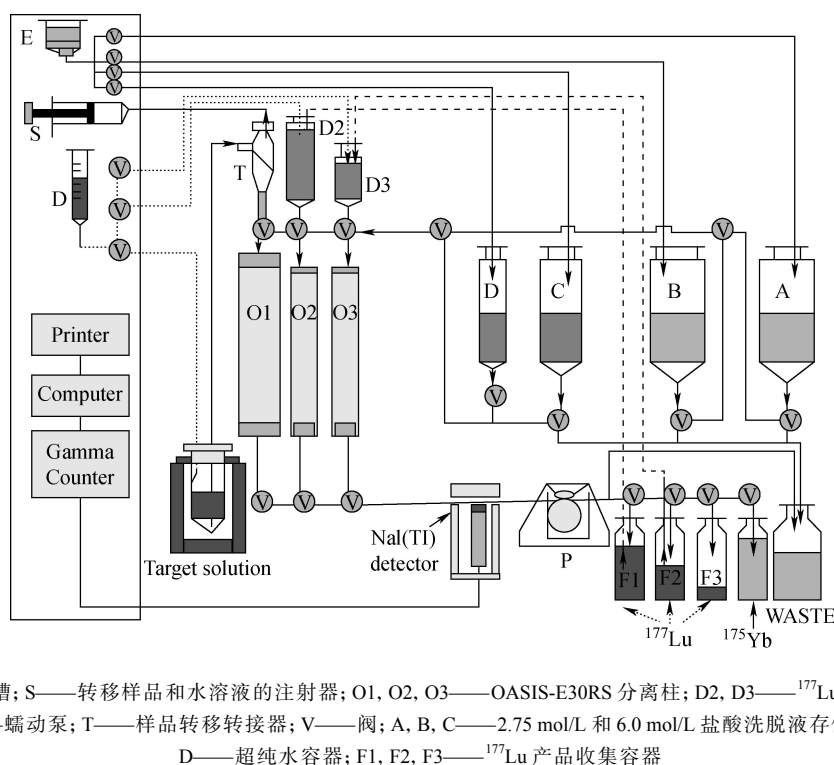


图 4 无载体 ^{177}Lu 分离装置^[32]

Fig.4 Equipment set-up for no-carrier-add ^{177}Lu separation^[32]

2004年, Mirzadeh^[33]等率先开展了利用 LN 树脂分离镱和镥的研究, 采用 10 mg 天然的镱(模拟 ^{176}Yb)与几百微居的 ^{177}Lu 和 ^{179}Yb 配制成模拟溶液, 随后通过不同梯度的 HCl (2、3、6 mol/L)

分别对 LN 树脂进行梯度淋洗, 根据模拟溶液推测 ^{177}Lu 比活度可达到 100 Ci/mg。同年, Horwitz等^[34]在吸取前人经验的基础上提出了利用 HEH[EHP] 改性陶氏树脂(Amberchrom CG-71)用

于镱和镥的高效分离。整个分离过程分为三步,第一步除去大量的 ^{176}Yb ,第二步进行 ^{177}Lu 的初步提纯,第三步进行 ^{177}Lu 的进一步纯化。每一步骤包含一个CG-71-HEH[EHP]柱(用于分离镱)和一个DGA柱(用于浓缩和调节酸度)。经过三级分离后, ^{177}Lu 的回收率约为73%, ^{176}Yb 含量 $<10^{-6}$ 。2008年, Van So等^[32]对树脂材料进行改性制备了OASIS-HDEHP的分离材料,并考察了其对镱和镥的分离性能。将11.5 mg辐照后(HIFAR反应堆;中子通量: $5\times 10^{13}\text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$;辐照10 d)的 $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ (丰度97.6%)和40 mg镱溶液混合后进行分离和纯化,通过3级基于OASIS-HDEHP柱分离获得了约44.2 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ 样品, ^{177}Lu 的回收率约为82%,核纯度为99.999%。2016年, Salek等^[30]将辐照(Tehran研究堆;中子通量: $4\times 10^{13}\text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$;辐照14 d;冷却2 d)后的20 mg $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ (丰度99.6%)溶解到0.1 mol/L HNO_3 溶液中,随后分别通过LN树脂(25~53 μm)和DGA树脂(50~100 μm)二级柱分离, ^{177}Lu 的回收率约为82%,核纯度为99.99%。同年, Park等^[35]对陶氏树脂进行改性制备了有机磷改性的分离材料Sol-POS,并将其用于对镱和镥的分离。研究表明,5 mg $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ (99.72%)经过Sol-POS柱分离纯化后(HANARO反应堆;中子通量: $1.6\times 10^{14}\text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$;辐照7 d)可获得约100 mCi的 $^{177}\text{LuCl}_3$ 溶液, ^{177}Lu 的回收率约为78%,核纯度为99.999%。

中国工程物理研究院利用CMRR堆开展了无载体 ^{177}Lu 的研发和生产,开发了一种新型、

专用的M18II型树脂对 ^{176}Yb 和 ^{177}Lu 进行分离,目前可实现单批次25 Ci的生产能力, ^{177}Lu 的回收率约为93%,核纯度为99.999%。随后又对分离工艺进行改进,引入DGA树脂柱,实现对淋洗液的“在线”循环,使得第一级分离的废液降低 $>86\%$,降低了生产过程中的放射性酸废液。中国核动力研究设计院目前已建立了以HDLY-1树脂材料分离 ^{176}Yb 和 ^{177}Lu 制备无载体 ^{177}Lu 的工艺技术方法,完成克级Yb中毫克级Lu的有效分离。通过在HFETR堆辐照富集50 mg $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ (99.2%),获得 ^{177}Lu 比活度 $\geq 90\text{ Ci/mg}$,核纯度 $\geq 99.999\%$,放化纯度 $\geq 99\%$ 。

在实际生产过程中除了考虑 ^{176}Yb 和 ^{177}Lu 的高效分离外,还需要考虑其他几个关键因素:(1)极端的强辐射和强酸环境,分离材料的稳定性;(2)能够从大量 ^{176}Yb 中有效分离微量的 ^{177}Lu ,分离提取效率高;(3) ^{176}Yb 靶料昂贵,损耗低,便于 ^{176}Yb 高效回收;(4)快速分离,尽量减少 ^{177}Lu 衰变损失,并降低射线对分离材料的辐射降解;(5)确保 ^{177}Lu 为离子形态,便于后续标记等应用;(6)操作过程简单、分离时间短、易于实现自动控制。因此高稳定分离材料的研制以及自动化分离工艺优化是后续需要持续攻克的重点。

无载体 ^{177}Lu 分离方法的优缺点列于表2。对比已有的分离方法,柱层析色谱法具有分离效率高、分离速度快、操作简单、易于实现自动化、且无二次污染物等优点,更适合在强辐射及强酸性环境等极端条件下开展无载体 ^{177}Lu 的分离提取,目前也是商业化生产的首选。

表2 无载体 ^{177}Lu 分离方法优缺点

Table 2 Comparison of advantages and disadvantages on no-carrier-added ^{177}Lu separation method

分离方法	优点	缺点
离子交换法	/	分离效率低、产生大量有机废液。
溶剂萃取法	操作简单,易于自动化远程操作。	分离过程引入金属离子,影响后续标记应用。
电化学方法	分离效率高	分离过程引入 Hg^{2+} 和 CH_3COO^- ,需要增加分离柱除去杂质;总体耗时长。
柱层析法	分离效率高;操作简单;易于实现自动化,适用于批量化生产。	多级分离,分离时间较长。

3 市场需求

据国外市场预测,未来无载体 ^{177}Lu 的需求将呈现供不应求的状态^[19]。国际上ITM、Monrol、Curium、Isotopia、IDB Holland BV、

SHINE、MUR均可以提供商业化无载体 ^{177}Lu 。2022年市场调研结果显示,目前国内如先通药业、智核生物、纽瑞特等新兴药企对无载体 ^{177}Lu 的需求量较大,先通药业目前已在国内开

展临床实验,年需求量 50 Ci 左右;智核生物预计 2023—2024 年开始临床实验,届时年需求量将达到 200 Ci 以上;此外北京协和医院、南京医科大学附属医院、华西医院、西南医科大附属医院等对无载体 ^{177}Lu 需求迫切,预计相关患者每年达到 1 600 人。目前国内市场使用的无载体 ^{177}Lu 绝大部分为进口,产品无法满足完全稳定供应,且经济性较差(15 万元/Ci 左右),因此上述药企迫切希望使用国产核素替代进口。

4 展望

2021 年 6 月 24 日,国家原子能机构联合科技部、国家药品监督管理局等 7 部门正式发布《医用同位素中长期发展规划(2021—2035 年)》,规划中明确要求形成 3~4 条 ^{177}Lu 规模化生产线,年产量约 5 000 Ci。目前中国工程物理研究院具备 25 Ci/批次无载体 ^{177}Lu 的产能,产品质量满足 EMA 标准,已经为国内 30 余家医院、企业、科研机构批量化提供产品,并已着手 250 Ci/次、年产 12 500 Ci 生产线的建设,预计于 2024 年投入使用。中国同辐所属中核高通与德国生物技术及放射性药物集团 ITM 同位素技术公司签署技术许可协议,引入无载体 ^{177}Lu 生产线,目前正在开展生产线的安装调试。中国核动力研究院设计院已打通无载体 ^{177}Lu 制备的关键工艺技术路线,正在建设年产 12 000 Ci 的生产线,预计 2024 年投产使用。未来 3~5 年,国内将建成 3 条以上 ^{177}Lu 生产线,预计可满足国内 ^{177}Lu 的市场需求。

“十四五”以来,在“健康中国”国家战略实施的背景下,国家及各级地方政府陆续出台了数十项促进核医疗产业全领域发展的政策、规划文件,内容涵盖医用同位素的研制生产、放射性药品研发、医保政策、产业布局等诸多方面,目的是推动我国核医疗产业全方位产业发展,当前已迎来关键的战略机遇期,与此同时,随着产业化与市场应用深度和广度将不断拓展,相关领域的市场竞争将愈发激烈。相信在未来,我国将逐步解决面临的同位素原料依赖进口的问题,建立稳定自主的医用同位素供应保障体系,助力健康中国建设。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *Journal of the National Cancer Center*, 2022, 2(1): 1-9.
- [3] Dash A, Chakravarty R, Knapp F F Jr, et al. Indirect production of No carrier added (NCA) ^{177}Lu from irradiation of enriched ^{176}Yb : options for ytterbium/lutetium separation[J]. *Current Radiopharmaceuticals*, 2015, 8(2): 107-118.
- [4] Recca K, Muneeb A, Helstern C, et al. Evaluation of patient transmission factor following the administration of ^{177}Lu -DOTATATE[J]. *Health Physics*, 2022, 123(6): 457-463.
- [5] Fallah J, Agrawal S, Gittleman H, et al. FDA approval summary: lutetium ^{177}Lu vipivotide tetraxetan for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2023, 29(9): 1651-1657.
- [6] Dalm S, Blois E D, Haeck J, et al. ^{177}Lu -NeoBOMB1 for GRPR-mediated cancer treatment: the effect of peptide mass on efficacy and safety[J]. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59: 534.
- [7] Dalm S U, Bakker I L, de Blois E, et al. $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -NeoBOMB1, a novel radiolabeled GRPR antagonist for theranostic use in oncology[J]. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 2017, 58(2): 293-299.
- [8] Ruijgrok E A M, Verhoeven M, Konijnenberg M W, et al. Safety of [^{177}Lu]Lu-NeoB treatment: a preclinical study characterizing absorbed dose and acute, early, and late organ toxicity[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 49(13): 4440-4451.
- [9] Wester H J, Schottelius M. PSMA-targeted radiopharmaceuticals for imaging and therapy[J]. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2019, 49(4): 302-312.
- [10] Banerjee S, Pillai M R, Russ Knapp F F. Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: linking chemistry, radiochemistry, and practical applications[J]. *Chemical Reviews*, 2015, 115(8): 2934-2974.

- [11] Soliman M A, Mohamed N M A, Takamiya K, et al. Estimation of ^{47}Sc and ^{177}Lu production rates from their natural targets in Kyoto University Research Reactor[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2020, 324(3): 1099-1107.
- [12] Pillai M R A, Chakraborty S, Das T, et al. Production logistics of ^{177}Lu for radionuclide therapy[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2003, 59(2-3): 109-118.
- [13] Chakraborty S, Vimalnath K V, Lohar S P, et al. On the practical aspects of large-scale production of ^{177}Lu for peptide receptor radionuclide therapy using direct neutron activation of ^{176}Lu in a medium flux research reactor: the Indian experience[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2014, 302(1): 233-243.
- [14] Dvorakova Z, Henkelmann R, Lin X, et al. Production of ^{177}Lu at the new research reactor FRM-II: irradiation yield of $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)$ [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2008, 66(2): 147-151.
- [15] Knapp Jr F F, Ambrose K R, Beets A L, et al. Nuclear medicine program progress report for quarter ending September 30, 1993[R]. United States: [s.n.], 1992.
- [16] 胡映江, 王磊, 吴建荣, 等. 利用 HFETR 制备有载体 ^{177}Lu [J]. *同位素*, 2023, 36(1): 83-88.
Hu Yingjiang, Wang Lei, Wu Jianrong, et al. Production of carrier added ^{177}Lu in HFETR[J]. *Journal of Isotopes*, 2023, 36(1): 83-88(in Chinese).
- [17] Breeman W A, de Zanger R M, Chan H S, et al. Alternative method to determine Specific Activity of ^{177}Lu by HPLC[J]. *Current Radiopharmaceuticals*, 2015, 8(2): 119-122.
- [18] Dash A, Pillai M R A, Knapp F F. Production of ^{177}Lu for targeted radionuclide therapy: Available options[J]. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2015, 49(2): 85-107.
- [19] Vogel W V, van der Marck S C, Versleijen M W J. Challenges and future options for the production of lutetium-177[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2021, 48(8): 2329-2335.
- [20] Lahiri S, Nayak D, Nandy M, et al. Separation of carrier free lutetium produced in proton activated ytterbium with HDEHP[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 1998, 49(8): 911-913.
- [21] Balasubramanian P S. Separation of carrier-free lutetium-177 from neutron irradiated natural ytterbium target[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 1994, 185(2): 305-310.
- [22] Hashimoto K, Matsuoka H, Uchida S. Production of no-carrier-added ^{177}Lu via the $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ process[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2003, 255(3): 575-579.
- [23] Watanabe S, Hashimoto K, Watanabe S, et al. Production of highly purified no-carrier-added ^{177}Lu for radioimmunotherapy[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2015, 303(1): 935-940.
- [24] Marx S, Harfensteller M, Zhernosekov K, et al. method of manufacturing non-carrier-added high-purity ^{177}Lu compounds as well as non-carrier-added ^{177}Lu compounds: United States, 20140294700[P]. 2014-10-02.
- [25] 塞巴斯蒂安·马克斯, 马克·哈尔芬施特勒, 康斯坦丁·哲诺斯科夫, 等. 生产无载体添加的高纯度 ^{177}Lu 化合物的方法和无载体添加的 ^{177}Lu 化合物: 中国, CN 103718250 A[P]. 2014-04-09.
- [26] Lebedev N A, Novgorodov A F, Misiak R, et al. Radiochemical separation of no-carrier-added ^{177}Lu as produced via the $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ process[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2000, 53(3): 421-425.
- [27] Bilewicz A, Żuchowska K, Bartoś B. Separation of Yb as YbSO_4 from the ^{176}Yb target for production of ^{177}Lu via the $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ process[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2009, 280(1): 167-169.
- [28] Chakravarty R, Das T, Dash A, et al. An electroamalgamation approach to isolate no-carrier-added ^{177}Lu from neutron irradiated Yb for biomedical applications[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2010, 37(7): 811-820.
- [29] Boldyrev P P, Zagryadskii V A, Erak D Y, et al. Possibility of obtaining high-activity ^{177}Lu in the IR-8 research reactor[J]. *Atomic Energy*, 2017, 121(3): 208-213.
- [30] Tarasov V A, Andreev O I, Romanov E G. Production of no-carrier added lutetium-177 by irradiation of enriched ytterbium-176[J]. *Current Radiopharmaceuticals*, 2015, 8(2): 95-106.
- [31] Salek N, Shamsaei M, Maragheh M G, et al. Comparative studies of extraction chromatography and electroamalgamation separation to produce no-carrier added ^{177}Lu by Tehran research reactor[J]. Research Center for Nuclear Medicine (Tehran University of Medical Sciences), 2017, 25(1): 23-33.
- [32] Van So L, Morcos N, Zaw M, et al. Alternative chromatographic processes for no-carrier added ^{177}Lu

- radioisotope separation[J]. [Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry](#), 2008, 277(3): 663-673.
- [33] Saed M, Miting U, Arnold L B, et al. Method for preparing high specific activity ^{177}Lu : United States, US006716353B1[P]. 2004-04-06.
- [34] Horwitz E P, McAlister D R, Bond A H, et al. A process for the separation of ^{177}Lu from neutron irradiated ^{176}Yb targets[J]. [Applied Radiation and Isotopes](#), 2005, 63(1): 23-36.
- [35] Park U J, Lee J S, Choi K H, et al. Lu-177 preparation for radiotherapy application[J]. [Applied Radiation and Isotopes](#), 2016, 115: 8-12.