

文章编号: 0253-9950(2001)01-0046-05

枸橼酸镓- ^{67}Ga 的制备

刘正浩, 唐志刚

(北京师范大学 化学系, 北京 100875)

摘要: 采用自制的磷酸三丁酯(TBP)萃淋树脂作交换柱, 应用反相分配色层法研究了 ^{67}Ga 与靶材料中 Zn, Cu, Ni 等元素及活化产物 ^{65}Zn , ^{56}Co , ^{57}Co 的分离, 建立了一个简便、快速生产枸橼酸镓- ^{67}Ga 的方法。所得 ^{67}Ga 的放射性核纯达 99.5%, 每 37 MBq ^{67}Ga 中其它金属离子总量不超过 2.5 μg 。

关键词: 反相分配色层法; 枸橼酸镓- ^{67}Ga ; TBP 萃淋树脂

中图分类号: O615.42 **文献标识码:** A

1951 年, Mulry^[1]发现含载体的放射性核素 ^{67}Ga 浓集于骨瘤中。1953 年, Andrews 等^[2]发现无载体 ^{67}Ga 在软组织中具有特殊的生物分布效应。此后, 枸橼酸镓- ^{67}Ga (^{67}Ga -citrate) 一直作为软组织肿瘤的定位显像剂广泛应用于临床^[3,4]。 ^{67}Ga 的制备常用 26 MeV 质子照射天然锌靶的方法。当锌靶受照射时, 发生的核反应有 $^{68}\text{Zn}(p, 2n)^{67}\text{Ga}$ 和 $^{67}\text{Zn}(p, n)^{67}\text{Ga}$ 。此外, 还会发生 $^{68}\text{Zn}(p, n)^{68}\text{Ga}$, $^{66}\text{Zn}(p, n)^{66}\text{Ga}$ 等副反应。为了得到放射化学纯度高的 ^{67}Ga 以满足临床需要, 从靶材料和靶底材料 Zn, Cu, Ni 等元素中分离 ^{67}Ga 就成了枸橼酸镓- ^{67}Ga 生产中人们关注的热点。目前, 常用的方法有溶剂萃取法、离子交换法、电化学法和热扩散法等^[5,6]。本文用自制的 TBP 萃淋树脂和反相分配色层法, 将 ^{67}Ga 与 Zn, Cu, Ni 及其活化产物分离, 以期建立一个制备适用临床使用的枸橼酸镓- ^{67}Ga 的方法。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

磷酸三丁酯(TBP)萃淋树脂, 粒径为 0.15 ~ 0.18 mm, TBP 的质量分数为 54.5%, 自制; Zn, Cu 纯度为 99.9999%, 成都半导体材料厂; Ga 纯度为 99.9%, HCl, 枸橼酸钠, 优级纯, 北京化工厂; ^{72}Ga , ^{64}Cu 为中国原子能科学研究院微堆照射生产; ^{65}Zn 为中国原子能科学研究院同位素所供应。

CS-30 型等时性回旋加速器, 美国 TC 公司; Bu-196 双位强放工作箱, 大连核设备制造厂;

收稿日期: 1999-12-17; 修订日期: 2000-05-24

作者简介: 刘正浩(1939—), 男, 湖南澧县人, 教授, 放射化学专业

ICAP-9000 型耦合等离子体发射光谱仪,美国产品;FH-408 自动定标器,北京核仪器厂;4096 道能谱仪,英国产品。

1.2 实验方法

1.2.1 锌靶的制备与照射 在洗净的靶底 Cu 面上镀 Ni,然后在 Ni 面上镀 Zn。镀 Ni 条件:电镀液为含 67.5 g NiSO₄·6H₂O,7.0 g H₃BO₃,0.75 mL 30% H₂O₂ 的 250 mL 水溶液,pH=4,温度 25℃,工作电压 6 V,阴极电流密度 10 mA/cm²。Ni 面上镀 Zn 的条件是:电镀液为含 7.5 g ZnCl₂,50 g NH₄Cl 的 200 mL 水溶液,pH=4,工作电压 6 V,室温,阴极电流密度 15~18 mA/cm²,Zn 靶厚度为 35 mg/cm²。

将 Zn 靶置入 CS-30 加速器内靶系统中,用 26 MeV,60 μA 的质子流以 2° 的入射角切线打靶。

1.2.2 TBP 对 Ga,Zn,Cu 萃取分配比 D 的测定 配制 0.1,1.0,2.0,3.0,4.0,6.0,8.0 mol/L HCl 溶液,各取 10 mL,分别加入 20 mg Ga³⁺和⁷²Ga 示踪剂,与等体积 TBP 在室温下充分振荡 5 min,分别测量水相和有机相中⁷²Ga 的活度,并计算分配比。

以⁶⁵Zn 和⁶⁴Cu 为示踪剂,在 20 mg Zn,Cu 载体条件下,按上述方法,分别测定 Zn,Cu 在上述各酸度条件下的分配比。

1.2.3 Ni,Co 去污因子的测定 配制含 1.0 g/mL Ni,0.1 g/mL Co,介质为 6 mol/L HCl 的模拟溶靶溶液 10.0 mL,让其通过 TBP 萃淋树脂柱(树脂床直径为 6 mm,高约 50 mm),用 10 mL 6 mol/L HCl 溶液洗涤后,再用 10 mL 0.1 mol/L HCl 洗脱残存于柱中的 Ni,Co,并用耦合等离子体发射光谱仪分析。

1.2.4 ⁶⁷Ga 的纯化与枸橼酸镓-⁶⁷Ga 的制备 将冷却 2 d 的锌靶,用 3~4 mL 浓 HCl 溶解,使靶溶液的酸度大于 6 mol/L,体积约 5~8 mL。让靶溶液通过床高为 50 mm 的 TBP 萃淋树脂柱,用 10 mL 6 mol/L HCl 溶液洗涤,再用 0.1 mol/L HCl 溶液洗脱⁶⁷Ga。弃去最初流出树脂床的约 0.2 mL 6 mol/L HCl 溶液,只收集 0.1 mol/L HCl 洗脱液 10 mL,并将其在小烧杯内慢慢加热蒸干(有时发现烧杯底有极小的棕色斑痕)。用 10 mL 0.1 mol/L HCl 溶解。加入枸橼酸钠中和,使 37 MBq⁶⁷Ga 中含 0.5 mg 枸橼酸钠,调 pH=6.0~7.5,用 0.2 μm 的微孔滤膜过滤、分装,高温高压消毒后,封装待发。

1.2.5 打靶结束时⁶⁶Ga,⁶⁷Ga 活度比的测定 取微量 0.1 mol/L HCl 洗脱液,在打靶结束后 55 h 于 4096 道能谱仪上测量 1 h,用标准源标定不同能量射线的探测效率,作工作曲线,校正分析测量的结果。

2 结果与讨论

2.1 Ga,Zn,Cu 的分配比

不同盐酸浓度下,TBP 萃取 Ga,Zn,Cu 的分配比 D 示于图 1。由图 1 可见,在 c(HCl) > 6 mol/L 时,D(Ga) D(Zn) > 100,D(Ga) D(Cu) > 1 000。故利用 TBP 萃淋树脂反相分配色层的多级平衡可以实现⁶⁷Ga 与 Zn,Cu 的分离,活化产物⁶⁵Zn 也可除去。

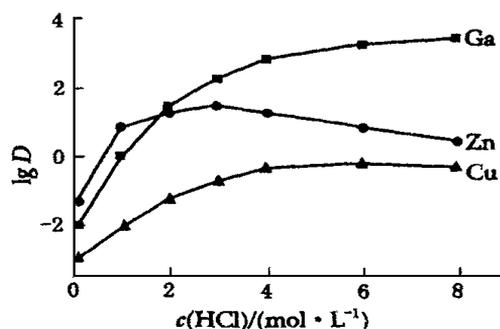


图 1 Ga,Zn,Cu 分配比随酸度的变化

Fig. 1 Influence of acidity on distribution ratios of Ga,Zn,Cu

2.2 Ni, Co 的去污

Ni, Co 的去污因子列入表 1。从表 1 可见, TBP 萃淋树脂对模拟靶溶液中 Ni, Co 的去污因子分别为 1.67×10^4 和 6.67×10^3 。

表 1 Ni, Co 的去污因子

Table 1 Decontamination coefficients of Ni and Co

元素(elements)	c_1 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	c_2 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	DF
Ni	1 000	0.060	1.67×10^4
Co	100	0.015	6.67×10^3

注(notes): c_1 为料液浓度(concentration of Ni and Co in solution for dissolving target), c_2 为洗脱液浓度(concentration of Ni and Co in eluent)

2.3 ^{67}Ga 的纯度鉴定

用自制的含 54.5% TBP 的萃淋树脂, 采用反相分配色层法, 分离纯化 ^{67}Ga 。分别取靶溶液和 0.1 mol/L HCl 洗脱液微量进行 能谱分析, 结果示于图 2 和图 3。比较图 2 和图 3 可见, 洗脱液中 ^{56}Co 和 ^{65}Zn 的峰消失了。表明 ^{65}Zn , ^{57}Co , ^{56}Co 均被除去, 只留下 ^{67}Ga 和 ^{66}Ga 两个放射性核素。在靶溶液 能谱中, 本应有 ^{57}Co 的 122 keV 和 136.5 keV 两个峰, 但因太弱而没有在低能区显示出来。

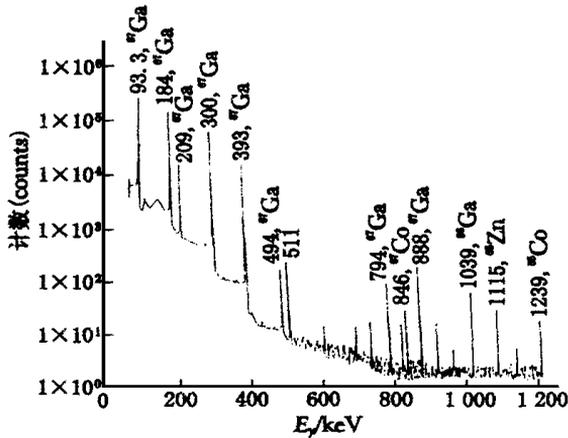


图 2 靶溶液 能谱

Fig. 2 ray spectrum of solution for dissolving target

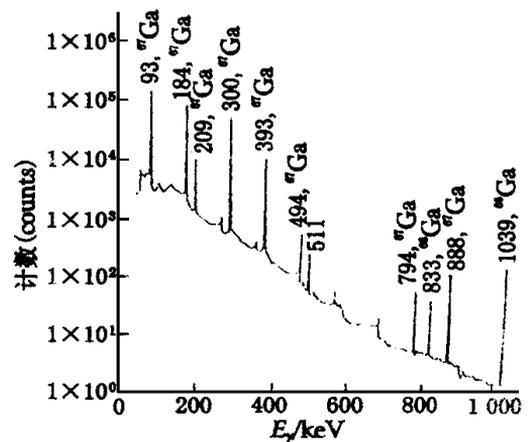


图 3 0.1 mol/L HCl 洗脱液 能谱

Fig. 3 ray spectrum of eluting solution

取 0.5 mL 0.1 mol/L HCl 洗脱液, 约含 185 MBq ^{67}Ga , 放置两个月后, 用去离子水稀释到 2.5 mL, 用发射光谱分析, 结果列入表 2。表 2 的结果表明, 37 MBq ^{67}Ga 中 Zn, Cu, Fe 等金属离子含量均低于《中华人民共和国药典》关于枸橼酸镓- ^{67}Ga 注射液规定的标准。

表 2 37 MBq ⁶⁷Ga 中金属离子含量Table 2 Contents of metal ions in 37 MBq ⁶⁷Ga

元素 (elements)	Zn	Cu	Fe	Ni	Co
$m_1 / (\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	0.980	0.427	1.516	0.108	0
$m_2 / \mu\text{g}$	2.450	1.067	3.790	0.270	0
$m / \mu\text{g}$	0.490	0.214	0.728	0.054	0

注 (notes): m_1 为测量值 (m_1 is the determination results), m_2 为 0.5 mL 洗脱液中金属离子总量 (m_2 is the overall quantity of other metal ions in 0.5 mL eluting solution), m 为 37 MBq ⁶⁷Ga 中金属离子含量 (m is content of the metal ions in 37 MBq ⁶⁷Ga)

经微孔滤膜过滤、高温消毒后得到 pH 为 6.0 ~ 7.5 的无色透明液体,按 90 '药典标准检查,证明是无菌的。

2.4 打靶结束时⁶⁶Ga 与⁶⁷Ga 活度比

能谱分析结果经过探测效率和 发射率校正后,按放射性衰变规律的指数定律计算样品在打靶结束时,即 $t = 0$ 时的⁶⁶Ga 和⁶⁷Ga 活度,结果列入表 3。由表 3 可见,当天然 Zn 靶厚约 35 mg/cm²,用 26 MeV,60 μA 束流的质子以 2° 的入射角打靶 4 h,打靶结束时,⁶⁶Ga 与⁶⁷Ga 的活度之比约等于 3。

表 3 ⁶⁶Ga 与⁶⁷Ga 的活度Table 3 Activity ratios of ⁶⁶Ga and ⁶⁷Ga at the end of bombardment

核素 (nuclides)	⁶⁷ Ga	⁶⁶ Ga
E / keV	93.3	184.6
C / s^{-1}	1.40×10^6	4.87×10^5
$m_e / \%$	92	52
$A_{\text{cor1}} / \text{Bq}$	1.52×10^6	9.36×10^5
$R / \%$	38	24
$A_{\text{cor2}} / \text{Bq}$	4.01×10^6	3.90×10^6
A_0 / Bq	6.53×10^6	6.35×10^6
		1.94×10^7

根据 $T_{1/2}({}^{66}\text{Ga}) = 9.5 \text{ h}$ 和 $T_{1/2}({}^{67}\text{Ga}) = 78.3 \text{ h}$ 计算照射结束后不同时刻⁶⁷Ga 和⁶⁶Ga 的活度,结果列入表 4。按表 4 结果可以适时溶靶,放化分离以及组织发货,以便使枸橼酸镓-⁶⁷Ga 注射液到达用户手中时,⁶⁷Ga 的放射性纯度正好达 99.5%,能满足临床治疗要求。

表 4 ⁶⁷Ga 的放射性核纯度Table 4 Radionuclidie purity of ⁶⁷Ga

t / h	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
$A({}^{67}\text{Ga}) / \text{Bq}$	300	275	251	230	211	194	177	164	148	135	125
$A({}^{66}\text{Ga}) / \text{Bq}$	900	430	205	100	47.5	23.0	10.8	5.20	2.50	1.17	0.56
$r({}^{67}\text{Ga}) / \%$	25.0	39.0	55.0	69.7	81.6	89.4	94.2	96.9	98.3	99.1	99.5

3 结 论

6 年的生产实践证明,在按上述方法生产的枸橼酸镓- ^{67}Ga 产品中,没有发现 ^{65}Zn , ^{57}Co 等放射性元素, ^{67}Ga 的放射性纯度达 99.5%,其它金属离子的含量很低,符合医用要求。

致谢:感谢金昱泰教授对本工作的关心和指导,感谢高级工程师黄正新、徐志民、钮大卫等在靶辐照工作中的帮助。

参考文献:

- [1] MULRY W C, DUDLEY H C. Studies of Radiogallium as a Diagnostic Agent in Bone Tumors[J]. J Lab Clin Med, 1951, 37:239.
- [2] ADREWS G A, ROOT S W, KERMAN H D. Clinical Studies With Gallium 67 [J]. Radiology, 1953, 61: 750.
- [3] EDWARDS C L, HAYES R L. Tumor Scanning With ^{67}Ga -Citrate[J]. J Nucl Med, 1970, 11:103.
- [4] DELAND F H, SAUERBURM B J, BOUD C. Gallium 67 Citrate Imaging in Untreated Primary Lung Cancer, Preliminary Report of Cooperative Group[J]. J Nucl Med, 1974, 15:408~411.
- [5] STEYN J, MEYER B R. Separation of Gallium From Zinc Targets by Solvent Extraction[J]. Int J Appl Radiat Isot, 1973, 24:369.
- [6] VLADIMIR TOLMACHEV, HANS IUNDQVIST. Rapid Separation of Gallium From Zinc Targets by Thermal Diffusion[J]. Int J Appl Radiat Isot, 1996, 47(3):2 977~2 979.

PREPARATION OF ^{67}Ga -CITRATE

LIU Zheng-hao, TANG Zhi-gang

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract: TBP extractive-eluting resin is prepared. The separation of ^{67}Ga from targets materials Zn, Cu, Ni and activated products such as ^{65}Zn and ^{56}Co et al is carried out with the use of reversed-phase partition chromatography. Radionuclidic purity of ^{67}Ga reaches 99.5%. Overall quantity of other metal ions is not above 2.5 μg in 37 MBq ^{67}Ga .

Key words: reversed-phase partition chromatography; ^{67}Ga -citrate; TBP extractive-eluting resin