

^{123}I 的制备及其快速标记

罗成 宋学光 毕素欣 袁录田

(原子能研究所)

刘伯里 金显泰 刘正浩 国毓智

(北京师范大学放、辐化研究室)

本文报道了在原子能研究所 1.2 米回旋加速器上用 26MeV 的 α 粒子流轰击天然丰度的铈靶, 通过 $^{121}\text{Sb}(\alpha, 2n)^{123}\text{I}$ 反应, 以铜基铂吸附剂对碘选择性吸附法分离和浓集 ^{123}I , 制得 Na^{123}I 溶液。 Na^{123}I 的放化纯度大于 99%。在辐照结束时, 其主要放射性杂质 ^{124}I 占产品 ^{123}I 的比率小于 1.4%, 整个分离过程不到 4 小时即可完成, 总的化学收率在 95% 以上。所得产品用冠醚为溶剂, 对肾上腺显影剂 6-碘甲基-19-去甲胆固醇以及心脏显影剂 ω - ^{123}I -十七烷酸进行了快速标记。结果表明, 与国内外现用的标记方法相比较, 该法具有快速、简便、产额高等优点。

关键词 ^{123}I , 快速标记, 冠醚, 铜基铂吸附剂, 6-碘甲基-19-去甲胆固醇, ω - ^{123}I -十七烷酸。

本工作包括在加速器上通过核反应产生 ^{123}I 和随后的化学分离以及将制得的 Na^{123}I 溶液对肾上腺显影剂 6-碘甲基-19-去甲胆固醇和心脏显影剂 ω 位溴代硬脂酸进行的快速标记。以下分四部分叙述:

一、 ^{123}I 的制备

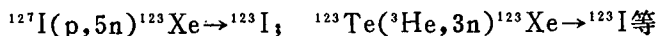
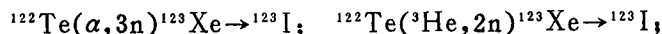
^{123}I 是近年来核医学上非常引人注目的一个放射性核素。自从 1962 年 Myers^[1] 等人全面评价了它的优越物理特性以来, 受到全世界普遍的重视。一般认为, 在碘的二十多种同位素中, ^{123}I 是最适合于用作体内诊断的同位素。 ^{123}I 的半衰期为 13 小时, 以电子俘获方式衰变, 主要 (82.9%) 放出能量为 159keV 的 γ 射线。用于甲状腺扫描时, 病人所受剂量仅为用 ^{131}I 制剂时的 1%。而且扫描的分辨率高, 图象清晰。

^{123}I 的生产方法很多, 但大体上可以分为两大类:

第一类是用带电粒子核反应先产生 ^{123}Xe , 然后让它衰变为 ^{123}I 。

即
$$^{123}\text{Xe} \xrightarrow{\text{EC}, \beta^+} ^{123}\text{I}$$

曾用过的核反应有:



这类反应得到的 ^{123}I 纯度高。不过要求加速粒子的能量也比较高, 或者要求较昂贵的富集靶料。

1982年11月30日收到。

第二类是用带电粒子轰击碲靶或铟靶直接产生 ^{123}I 。曾经用过的核反应有： $^{122}\text{Te}(\text{d}, \text{n})^{123}\text{I}$ ； $^{123}\text{Te}(\text{p}, \text{n})^{123}\text{I}$ ； $^{124}\text{Te}(\text{p}, 2\text{n})^{123}\text{I}$ ； $^{121}\text{Sb}(\alpha, 2\text{n})^{123}\text{I}$ 等^[2,3]。这类反应大多也是用的富集靶料。

我们从国内现有条件出发,使用了天然丰度的金属铟作靶(含 ^{121}Sb 57%, ^{123}Sb 43%),以 26 MeV 的 α 粒子流进行轰击,产生主要是 $^{121}\text{Sb}(\alpha, 2\text{n})^{123}\text{I}$ 的反应来制备 ^{123}I 。其中的核反应见表 1。

表 1 用天然铟靶制备 ^{123}I 的反应及副反应

靶核	核反应	产物核	半衰期	Q 值, MeV
^{121}Sb (57%)	(α, n)	^{124}I	4.2d	-7.9
	$(\alpha, 2\text{n})$	^{123}I	13h	-15.5
	$(\alpha, 3\text{n})$	^{122}I	3.5min	-25.2
^{123}Sb (43%)	(α, n)	^{126}I	13d	-6.9
	$(\alpha, 2\text{n})$	^{125}I	60d	-14.0
	$(\alpha, 3\text{n})$	^{124}I	4.2d	-23.8

从图 1 的激发函数曲线可以看出,在辐照时间不大长的条件下,关键性的放射性杂质是半衰期为 4.2 天的 ^{124}I 。它具有 603 keV 的硬 γ 线,是需要严格控制的核素。

在制备 ^{123}I 时,我们以选用适当的入射粒子能量和靶厚的办法来限制 ^{124}I 的生长。从激发函数曲线可以知道, α 粒子与天然丰度的 Sb 反应可以产生 (α, n) 、 $(\alpha, 2\text{n})$ 、 $(\alpha, 3\text{n})$ 的产物。在低能区时主要是 (α, n) 反应产生 ^{124}I ； $^{121}\text{Sb}(\alpha, \text{n})^{124}\text{I}$ ；在高能区时主要是 $(\alpha, 3\text{n})$ 反应产生 ^{124}I ； $^{123}\text{Sb}(\alpha, 3\text{n})^{124}\text{I}$ ，两者都是我们不希望的。我们将 α 粒子能量选择在中间能区的 26 MeV 处,这时的主要反应是 $(\alpha, 2\text{n})$ ， ^{123}I 的产额高,而 ^{124}I 杂质也可以限制住。我们在工作中使用的是 $17\sim 20\text{mg}/\text{cm}^2$ 的薄靶,而不是厚靶(对该反应为大于 $\sim 144\text{mg}/\text{cm}^2$)，避免了厚靶或较厚靶层情况下 α 粒子在射程末尾由于能量降低而产生较大量的 (α, n) 反应产物 ^{124}I 。这样虽然损失一部分产额,但是得到了纯度比较高的医用级 ^{123}I 产品。

辐照后的靶子经短时间冷却后溶解在柠檬酸介质中,并且把文献[4,5]利用铜载铂吸附剂分离碘的方法用到 Sb-I 体系中,用一个 0.2 ml 的微型柱完成了无机色层分离。这个方法具有快速、简便、收率高和浓集度高的特点。最终产物是高纯度的 Na^{123}I 水溶液。

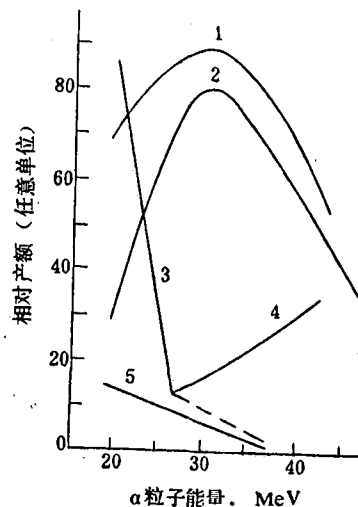


图 1 Sb(α, xn) 反应激发函数图

天然铟中 ^{121}Sb 57%, ^{123}Sb 43%。1—— $^{125}\text{I}(\alpha, 2\text{n})$; 2—— $^{123}\text{I}(\alpha, 2\text{n})$; 3—— $^{124}\text{I}(\alpha, \text{n})$; 4—— $^{124}\text{I}(\alpha, 3\text{n})$; 5—— $^{126}\text{I}(\alpha, \text{n})$ 。

实 验 部 分

1. Sb靶的制备 为避免氧化物靶导热性差的缺点,采用电镀法制备金属Sb靶。电镀装置如图2所示。

(1)电镀前铜托片预处理 铜片($\phi 30 \times 1$)用汽油和热洗衣粉溶液去油脂;顺序用水、丙酮、四氯化碳擦洗;去离子水清洗;电氧化法去油处理;在电镀槽内用铜片作阳极,欲处理铜托片为阴极,槽内充以30% $\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{Na}_3\text{PO}_4$ 的60℃热溶液,以3V、150mA电流处理2分钟,直至托片不挂水珠;浓硝酸浸泡1分钟,并用去离子水立即冲净,晾干。

(2)电镀液配制 将4g Sb_2O_3 、14g KOH和73g柠檬酸溶于200ml水中,得到20mg $\text{Sb}_2\text{O}_3/\text{ml}$ 的电镀液。

(3)电镀条件 电压6V;电流密度 $5\text{mA}/\text{cm}^2$;阴阳极间距3cm;电机搅拌1rpm;电镀3小时。

在上述条件下可以得到 $17 \sim 20\text{mg}/\text{cm}^2$ 的均匀薄靶,冲洗晾干备用。

2. 靶子辐照与溶靶 辐照靶头的结构见图3。

在1.2米回旋加速器的直通管道上用26MeV的 α 粒子流进行垂直辐照,束流强度为 $0.3 \sim 0.5\mu\text{A}$,自来水对靶进行冷却。辐照结束后靶子放置冷却2小时,让短寿命杂质衰变掉。取出靶片后,小心剥离下Sb层,将它在溶解吸收器中溶解(见图4)。溶解吸收器先用二氯二甲基硅烷处理。

溶解液是用适量柠檬酸溶液和KOH溶液及30%的 H_2O_2 混合而成。在稍稍加热的条件下仅用约10分钟即可将Sb完全溶解。溶解时可能逸出的碘蒸气被吸收器中10%的 Na_2SO_3 吸收。为防止碘在玻璃器皿上的吸附,除了用二氯二甲基硅烷处理器壁外,在溶解时加入 $30\mu\text{gNaI}$ 载体。溶解结束后,将吸收器中的溶液转入溶解瓶并以10ml蒸馏水洗器壁后合并在一起。此时的溶液可以作为下一步化学分离的料液。

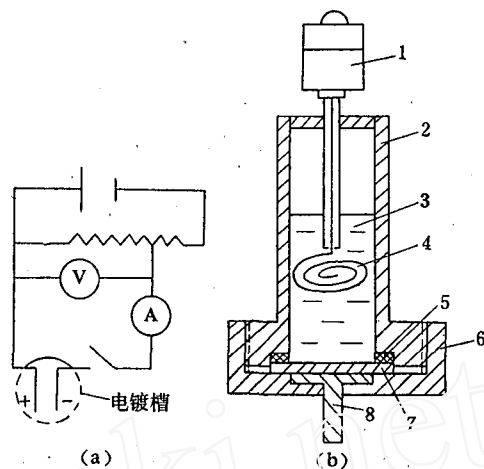


图2 电镀靶装置

(a)电镀电路图; (b)电镀槽。1——微型搅拌电机; 2——电镀槽体; 3——电镀液; 4——铂阳极; 5——橡皮垫圈; 6——电镀槽帽; 7——铜托片; 8——阴极。

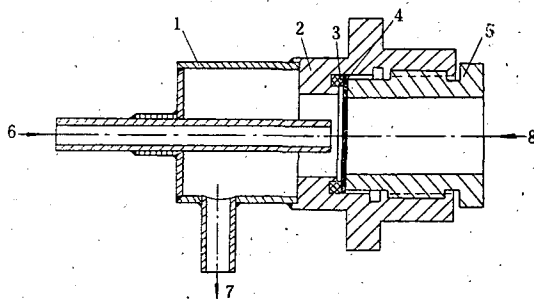


图3 辐照靶头结构

1——冷却室; 2——螺母; 3——垫圈; 4——靶片; 5——螺母; 6——入水; 7——出水; 8—— α 粒子流。

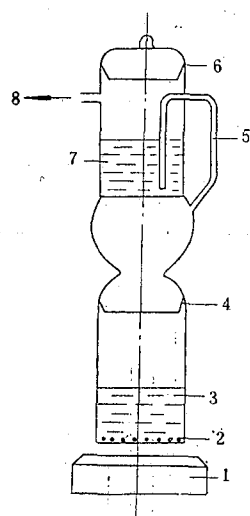


图4 溶解吸收装置

1——电炉；2——Sb屑；3——溶解液；
4——磨口；5——回流管；6——磨口；
7——10%Na₂SO₃吸收液；8——负压。

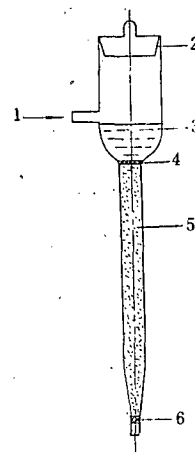


图5 铜基铂微型色层分离柱

1——氮气加压；2——磨口；3——料液；
4——玻璃毛；5——铜基铂吸附剂；6——
玻璃毛。

3. 化学分离 I 与 Sb 及其它杂质的化学分离是在一个 $\phi_{P1}=2\text{mm}$ 的微型玻璃柱上进行的（见图5）。

铜基铂吸附剂以湿法装入色层柱内，料液上柱前分别用 2ml 蒸馏水和 2ml 稀柠檬酸洗色层柱。料液上柱的速度控制在 0.66ml/min。上柱以后，分别用稀柠檬酸和蒸馏水洗涤，最后以稀 NaOH 溶液将吸附在柱上的碘洗脱。¹²³I 主要收集在前 3ml 淋洗液内。如欲进一步去除碘中的钠盐，可以再通过一个普通 H⁺ 型阳离子交换柱并加热蒸发浓缩。经以上步骤即可获得高纯度的 ¹²³I 产品。

4. 实验结果

(1)产额 用 26MeV 的 α 粒子流轰击 Sb 靶时，同时测定束流强度和轰击时间，在测得最终产品中 ¹²³I 的放射性强度并对衰变时间、收率进行修正以后，即可用下式计算得到相应于不同厚度靶子的产额：

$$Y = \frac{A}{It \left(\frac{1 - e^{-\lambda t}}{\lambda t} \right)} \quad \text{或} \quad Y = \frac{A\lambda}{I(1 - e^{-\lambda t})}$$

式中，Y 为产额， $\mu\text{Ci}/\mu\text{A}\cdot\text{h}$ ；A 为辐照结束时的放射性强度， μCi ；I 为束流强度， μA ；t 为辐照时间，h； λ 为 ¹²³I 的衰变常数， h^{-1} 。结果见表 2。

表2 ¹²³I 的产额

照射次数	靶厚, mg/cm ²	照射时间, h	平均束流, μA	积分束流, $\mu\text{A}\cdot\text{h}$	产额, $\mu\text{Ci}/\mu\text{A}\cdot\text{h}$
1	17.7	30	0.4	12.0	72
2	19.6	30	0.3	9.0	70
3	20.3	24	0.4	9.6	74

(2) 产品的化学纯度 模拟实验得到的冷产品经光谱分析测定得到表 3 所列的主要杂质分析数据。

表 3 ^{123}I 中的杂质元素含量

元 素	As	Sb	Pb	Fe	Cu
含量, ppm	<0.2	0.6	0.3	0.09	0.6

(3) 产品的放化纯度 用纸色层法测定。展开剂为 75% 甲醇, 在 Whatman No.1. 纸上展开, 原点加载体 0.1% KI, 0.2% KIO_3 , 1% NaHCO_3 。前沿 10cm, 所需展开时间为 1 小时。 R_f 值分别为: I_2 , $R_f=0$; IO_3^- , $R_f=0.3-0.4$; I^- , $R_f=0.66$ 。结果如图 6 所示。

(4) 产品的核纯度 用 Ge (Li) 探测器和 4096 多道 γ 谱仪对产品的核纯度进行分析, 发现主要的放射性杂质是能量为 603keV 的 ^{124}I , 但其总量在辐照结束时少于 ^{123}I 的 1.4%, γ 谱图见图 7。

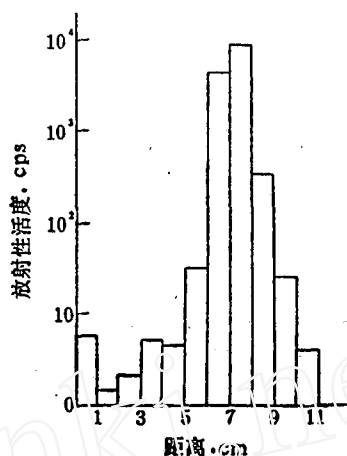


图 6 纸色层测定 ^{123}I 放化纯度

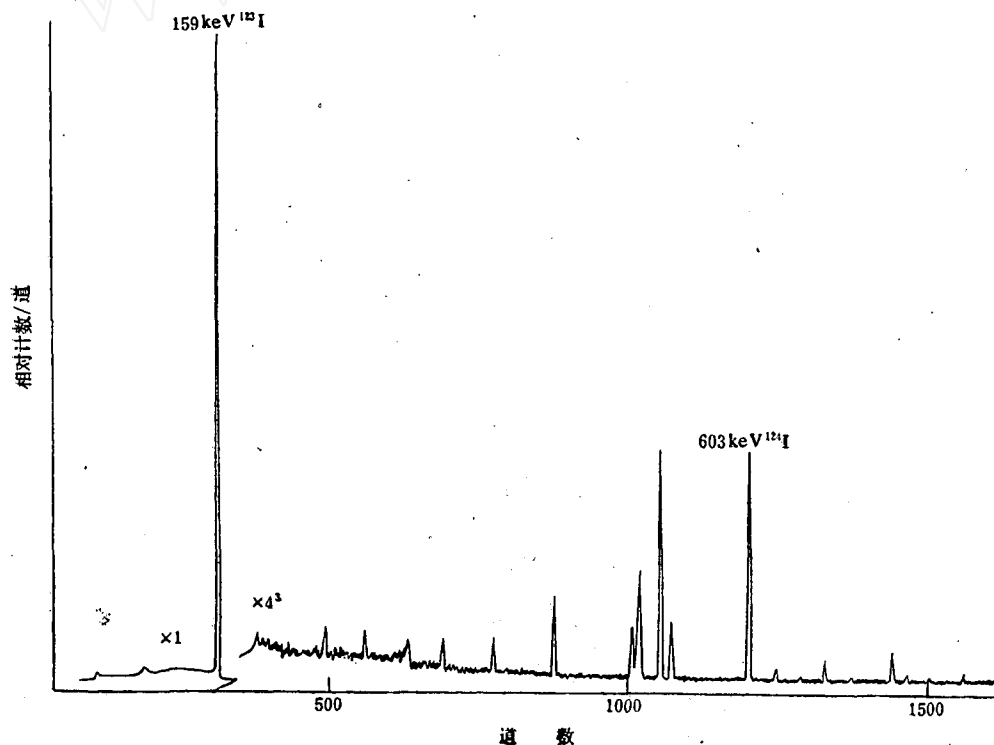


图 7 $\text{Na } ^{123}\text{I}$ 产品的 γ 能谱图

(5)化学分离的收率 用 ^{131}I 为示踪剂对溶解吸收直到色层柱分离的全过程进行多次示踪实验, 确定化学过程的总收率在95%以上。

二、6-碘甲基-19-去甲胆固醇 (NCL-6- ^{123}I) 的快速标记

自1975年 M. Kojima 等人报道 ^{131}I -6 β -Iodomethyl-19-norcholest-5(10)-en-3 α -ol (以下简称 NCL-6- ^{131}I) 作为新的肾上腺显影剂以来, 目前 NCL-6- ^{131}I 是世界上公认的较好的肾上腺显影剂。我国吴伯惠等人^[7]也合成了 NCL-6- ^{131}I , 但也有体内照射剂量大等缺点。随后, 井户等人^[8]合成了 NCL-6- ^{123}I 并用于临床^[9]取得满意的效果。

我们用制备的 ^{123}I 核素, 进一步研究了用冠醚法快速标记 NCL-6- ^{123}I 。实验结果表明, 本方法与文献 [7,8,10,11] 的方法比较, 具有快速、简便而且产额高等优点。

1. 标记方法 将 Na^{123}I 溶液放入 5ml 小试管中, 烘干后加入 30mg 苯并-12-冠-4 (以下简称 B-12-C-4), 在40~50℃下微热使 B-12-C-4 溶化, 用玻璃棒或高频振荡器充分搅匀, 然后加入含 1mg NCL-6-I 的 0.2ml 乙醚。在70℃油浴中进行同位素交换反应。3—5分钟后取样, 在制备性薄层层析板上点样, 用苯:乙酸乙酯=9:1的展开剂进行层析。刮下 R_f 为 0.5~0.6 部分, 用乙醚洗脱, 过滤, 滤液减压蒸干即得 NCL-6- ^{123}I 。

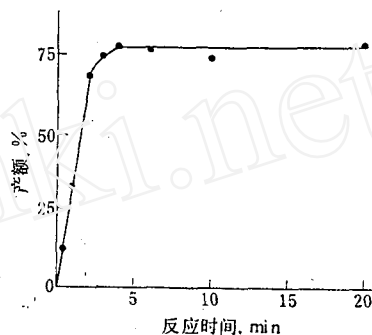


图8. 不同反应时间对 NCL-6- ^{123}I 标记产额的影响

2. 实验结果 按上述标记方法在不同时间取样分析, 结果如图8所示:

结果表明, $^{123}\text{I}^-$ 与 NCL-6-I 的同位素交换反应速度很快, 5分钟以后体系就达到平衡, 标记产额为78%。M. Kojima 等^[6]的研究表明, 以乙腈或丙酮为溶剂, 在通 N_2 下加热回流3—4小时, Na^{131}I 与 NCL-6-I 同位素交换的标记率为50—70%。由于 NCL-6-I 的热稳定性较差, 长时间回流容易脱碘。表4总结了NCL-6- $^{*}\text{I}$ 各种标记方法优缺点的比较。

表4 NCL-6- $^{*}\text{I}$ 标记方法的比较

文 献	[10]	[11]	[8]	[7]	[12]	本 文
标记物	NCL-6- ^{131}I	NCL-6- ^{131}I	NCL-6- ^{131}I	NCL-6- ^{131}I	NCL-6- ^{131}I	NCL-6- ^{123}I
标 记 方 法	在丙酮中回流	在丙酮-乙腈中回流	在乙腈中回流	在丙酮中回流	B-12-C-4 或 18-C-6 催化	B-12-C-4 催化
浴温度, °C	>58	>50	>41	>58	70	70
时 间	7h	4h	80min	4h	5min	5min
标记率, %	74 ^{a)}	~50	~80 ^{a)}	50—70	78~80	78 ^{a)}

a) 放射化学产额。

三、 ω - ^{123}I -十七烷酸的快速标记

由于长链脂肪酸可作为心肌显影剂和用于心肌代谢功能的研究,近年来受到核医学界的广泛重视。目前已研制的各类长链脂肪酸标记物有五十余种。从标记的核素看,主要为放射性卤素标记物,特别是放射性碘的标记物占大多数。这一方面是由于 ^{123}I 核素具有优良的显影性质,同时也因为 ω -碘代长链脂肪酸的生理行为与脂肪酸极为相似,易被心肌所摄取。我们利用制得的 ^{123}I 核素又进一步标记了 ω - ^{123}I -十七烷酸。众所周知,它是目前比较理想的心肌显影剂,并已用于临床。对于短寿命核素 ^{123}I 来说,研究它的快速标记无疑具有实际意义。

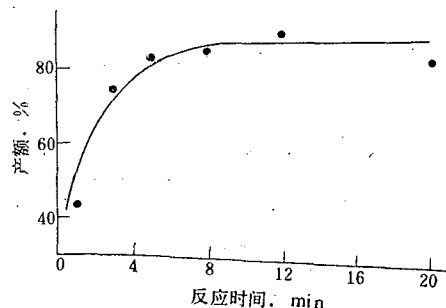


图9 不同反应时间对 ω - ^{123}I -十七烷酸标记产额的影响

1. 标记方法 将 Na^{123}I 溶液注入5ml小试管中,脱水后加入30mg 18-冠-6,溶化并搅拌均匀再加入5mg ω -Br-十七烷酸,在 56°C 油浴中进行同位素交换反应,并于不同反应时间取样分析。所用薄层层析板为硅胶G板,展开剂为苯:乙酸乙酯:甲醇(无水)=9:1:1(体积比)。这时 $^{123}\text{I}^-$ 的 $R_f=0$, 18-冠-6的 $R_f=0.1-0.2$, ω - ^{123}I -十七烷酸的 $R_f=9.4-0.5$ 。

2. 实验结果 图9给出了不同反应时间与标记产额的关系曲线。

从上图不难看出,本标记方法交换速度快。平衡时的标记产额高(89%),而且反应温度低,操作也比较简便。与文献报道的其它方法相比较,其优点如表5所示。

表5 ω - ^{123}I -十七烷酸标记方法比较^[13]

标 记 反 应	温 度, $^\circ\text{C}$	时 间, min	产 额, %
I-Br在丙酮中的交换反应	57	100	65
I-Br熔融状态下的交换反应	150	15	70
I-Br在DMFA中的交换反应	80	8	70
I-I相转移催化交换反应		10	77
I-甲苯磺酸盐在二氧六环中交换		60	85
I-Br在18-冠-6中的交换反应	56	12	89

四、结果及讨论

1. 以天然铈金属作靶子,利用 $^{121}\text{Sb}(\alpha, 2n)^{123}\text{I}$ 反应制备医用 ^{123}I ,只要根据 $\text{Sb}(\alpha, xn)$ 反应的激发曲线选择适当的能区以及选择适当的靶厚,就可以限制生成 ^{124}I 的副反应,得到核纯度比较好的医用产品。考虑到我国目前加速器能量和富集靶材料的限制,不通过

^{129}Xe 衰变, 而用直接法制备 ^{123}I 的途径是有实际意义的。

2. 在 ^{123}I 分离过程中, 金属铈靶的溶解是比较困难的步骤。无机化学文献中报道过的各种方法都包括强酸、氧化剂和长时间加热等条件。这些条件容易造成溶解过程中铈晶格中碘的逃逸, 这可能也是用蒸馏法回收 ^{123}I 收率不高的原因之一。本文采用的在柠檬酸介质中加少量 KOH 和 H_2O_2 的方法, 使 Sb 的溶解能在较低温度下快速完成, 减少了碘的逃逸, 提高了 ^{123}I 的回收率。

3. 将铜载铂吸附剂对碘选择性吸附的方法用到 Sb-I 体系中, 革除了其它国家在制备 ^{123}I 时一直沿用的蒸馏法, 使收率由70%提高到95%以上。

4. 本文首次应用冠醚法(苯并-12-冠-4), 对6-碘甲基-19-去甲胆固醇进行了 ^{123}I 的快速标记。同时也研究了 $\omega\text{-Br}$ -十七烷酸在18-冠-6中的 I-Br 非同位素交换反应。

结果表明, 以冠醚为溶剂的标记方法, 较国内外其它方法具有快速、简便、产额高等优点。

作者在本工作中得到原子能研究所徐新、解向前、袁艳霞、贾璋同志实验条件和技术上的帮助和201室沈行方、张兴治及运行组同志在加速器辐照方面的大力支持, 北京师范大学严梅和、严煤同志为我们合成了 $\omega\text{-Br}$ -脂肪酸, 上海市第六人民医院朱瑞森等同志向我们提供了6-碘甲基-19-去甲胆固醇。对于他们的帮助, 表示衷心的感谢。

参 考 文 献

- [1] W. G. Myers et al., *J. Nucl. Med.*, **3**, 183 (1962).
- [2] D. J. Silvester et al., *Radiochem. Radioanal. Letters*, **2**, 17 (1969).
- [3] C. Clark et al., *Nucleonics*, **25**, 54 (1967).
- [4] 徐新等, 核化学与放射化学, **5**, 9 (1983).
- [5] H. Arino et al., *Int. J. Appl. Radiat. and Isotopes*, **27**, 637 (1976).
- [6] M. Kojima et al., *J. Nucl. Med.*, **16**, 666 (1975).
- [7] 吴伯惠等, 中华核医学杂志, **1**, 48 (1981).
- [8] 井户达雄等, 核医学(日), **15**, 840 (1978).
- [9] F. Shishido et al., *Radioisotopes*, **29**, 526 (1980).
- [10] H. Komatsu et al., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **16**, 253 (1979).
- [11] H. Komatsu et al., *Steroids*, **33**, 339 (1979).
- [12] 刘伯里、金昱泰, ^{131}I (^{82}Br)6-碘(溴)甲基-19-去甲胆固醇快速标记, 待发表。
- [13] H. J. Machulla, *J. Radioanal. Chem.*, **65**, 131 (1981).

PREPARATION OF ^{123}I AND ITS FAST LABELING

LUO CHENG SONG XUEGUANG BI SUXIN YUAN LUTIAN

(Institute of Atomic Energy, P.O.Box 275, Beijing)

LIU BOLI JIN YUTAI LIU ZHENGHAO GUO YUZH

(Division of Radiochemistry, Beijing Normal University)

ABSTRACT

Bombardments of 26 MeV α beam on antimony of natural abundance is carried out on the 1.2m cyclotron in Atomic Energy Institute to produce iodine-123 by the reaction: $^{121}\text{Sb} (\alpha, 2n) ^{123}\text{I}$. A technique of selective adsorption of iodine by platinum coated copper is used in a chromatographic column to separate and concentrate iodine-123. The final product is in the form of Na^{123}I solution with a radiochemical purity of $>99\%$ and an overall chemical recovery of $>95\%$. At the end of bombardment, the ratio of major radio-impurity ^{124}I to the product ^{123}I is less than 1.4% . The process can be completed within 4 hours. The ^{123}I is then used for the fast labeling of an adrenal imaging agent I-6 β -Iodo-methyl-1 β -norcholest-5(10)-en-3 α -ol and a heart imaging agent ω -bromoheptadecanoid acid with crown ether as solvents. Compared with other labeling methods used at present, this technique has advantages of speed, simplicity, and higher yield.

Key words Iodine-123; Fast labeling, Crown ether, Platinum coated copper, NCL-6- ^{123}I , ω - $^{123}\text{ICH}_2(\text{CH}_2)_{15} \text{COOH}$.