

乙酸丁酯萃取法制备 枸橼酸镓^[67Ga]注射液

方奕兵 李 柏 刘 鹏 潘企元
刘佩华 王 晗 冯经伶

(中国科学院高能物理研究所, 北京 100039)

测定了示踪浓度下 Ga(III) 在 HCl-乙酸丁酯体系中的分配比 D 。实验表明, HCl 浓度为 6 mol/l 时, D 值最高, 达 5×10^2 。当相比为 1, HCl 浓度为 5.5—8.0 mol/l 时, 萃取率 $E \geq 98\%$ 。在相同条件下, 共存的 $ZnCl_2$ 浓度 ≤ 2 mol/l 时, E 不低于 96%。采用乙酸丁酯萃取法从质子束照射后的 Zn 靶中制备枸橼酸镓^[67Ga]注射液。萃取酸度为 6 mol/l HCl, Zn 离子浓度 ≤ 2 mol/l, 萃取前用 $TiCl_3$ 还原痕量 Fe(III) 为 Fe(II), Ga(III) 用水反萃。产品的核纯度 $\sim 100\%$, 放化纯度 $> 90\%$, Zn、Ti、Fe、Cu、Cd、Pb 的浓度低于或接近 1 mg/l, 异常毒性检查合格, 各项指标均符合中国药典和美国药典要求。化学产率为 $(92 \pm 2)\%$, 制备时间 < 3 h。

关键词 枸橼酸镓^[67Ga] 乙酸丁酯 溶剂萃取

枸橼酸镓^[67Ga]注射液是性能比较优良的软组织肿瘤显像剂, 在发达国家已有重要的应用。^{67Ga} 主要由质子或氘核照射锌靶生产, 化学分离方法以溶剂萃取法为多。最早使用的萃取剂为甲基异丁基酮^[1]。由于该萃取剂对 Zn 的去污能力不足, 程序中需附加阴离子交换法纯化, 需时约 12 h。以后广泛采用异丙醚萃取^[2,3]。该法选择性好, 速度较快, 操作简单, 但萃取剂闪点低, 易着火。本文改用安全性较好的乙酸丁酯为萃取剂, 得到与异丙醚法相似的效果。

1 实验部分

1.1 主要试剂和材料

化学试剂均为分析纯。锌靶由纯度为 99.99% 的锌压制而成, 厚度 1.5 mm。

⁶⁸GaCl₃ 示踪剂: 用 0.1 mol/l HCl 周期淋洗自制的 ⁶⁸Ge-⁶⁸Ga 发生器制得, 无载体。其中 ⁶⁸Ge 由光谱纯 Ga₂O₃ 经质子束照射后, 用 CCl₄ 萃取法制备。发生器为 Al₂O₃ 柱, 制法同文献[4], 活度约 3.7×10^7 Bq。淋洗所得 ⁶⁸GaCl₃ 溶液中, ⁶⁸Ge 相对含量在 10^{-5} 以下。

收稿日期: 1994-11-01 收到修改稿日期: 1995-04-24

1.2 分配比、萃取率和反萃取率的测定

在分液漏斗中,加入含有无载体 $^{68}\text{GaCl}_3$ 示踪剂和一定量 ZnCl_2 的 HCl 溶液,用等体积的乙酸丁酯萃取2min。乙酸丁酯事先用相同浓度的 HCl 溶液平衡。分相后,两相各取1ml溶液,用 NaI(Tl) 井式探测器测量放射性,经衰变校正后,求出分配比 D 或萃取率 E 。预先实验表明,萃取速度快,振荡1min即达平衡。

将含有无载体 $^{68}\text{GaCl}_3$ 示踪剂和2mol/l ZnCl_2 的6mol/l HCl 溶液,用与 HCl 平衡过的等体积乙酸丁酯萃取2min,弃去水相。有机相用等体积的反萃取液反萃2min。分相后,各取1ml有机相和反萃取液,同上法测 γ 放射性,求出反萃取率。

1.3 靶子的照射

锌靶片厚度1.5mm,直径30mm,置于厚度为0.4mm的铝靶托的凹窝内,表面用0.1mm的铝箔封闭,形成靶匣,在高能物理研究所35MeV质子直线加速器同位素线固体靶靶位中央紧照射。照射时,冷却水流过靶匣前后两面。进入锌靶的质子束能量为30MeV,出射质子束能量12MeV。照射结束后,靶匣经靶子自动传送系统送入热室,放置5天,待绝大部分 ^{68}Ga 衰变后,取出锌靶片,送入工作箱中进行化学处理。

1.4 枸橼酸镓 $[^{67}\text{Ga}]$ 制备程序

冷却后的锌靶片用适量的浓 HCl 溶解,溶解时间3.5—7min。冷却后,过滤,调节溶液中 HCl 浓度为6mol/l,锌离子浓度不大于2mol/l。加入约1ml 10% TiCl_3 至溶液呈紫红色,以还原痕量的 Fe(III) 为 Fe(II) 。用等体积的乙酸丁酯萃取两次。合并有机相,用等体积的6mol/l HCl 洗涤3次。用注射用水反萃2次。合并反萃液,蒸干。用3.02%枸橼酸钠等渗溶液浸取,过滤,分装,高压蒸气灭菌,制得产品。

分离设备主要由内径为2.5mm的聚乙烯和聚四氟乙烯管连接的玻璃器皿组成。溶液的转移和混合借助于氮气压或低真空实现。

1.5 分析检验方法

半衰期用 NaI(Tl) 井式探测器按常规方法测量液体样品的总 γ 放射性近5个半衰期后求得。 γ 谱和放射性核纯度用高纯 Ge 多道 γ 谱仪系统测量。谱仪的能量和探测效率分别用 ^{152}Eu 源和 γ 标准系列源(中国原子能科学研究院产品)刻度。放射化学纯度用中国药典规定的纸色谱法 $^{[5]}$ 测定,展开剂为水-乙醇-吡啶(4:2:1(V/V), $\text{pH}=6$)溶液,上行法展开。化学纯度用原子吸收法分析,其中 Zn 、 Fe 、 Cu 、 Cd 、 Pb 用乙炔-空气焰, Ti 用石墨炉法。细菌内毒素用卫生部颁标准检查。无菌和异常毒性用中国药典标准方法检查。

2 结果与讨论

2.1 示踪浓度 Ga(III) 在 HCl -乙酸丁酯体系中的分配比

分配比 D 随 HCl 浓度 c_{HCl} 的变化示于图1。由图1可见, HCl 浓度为6mol/l时的 D 最高,达 5×10^2 。

2.2 ZnCl_2 对示踪浓度 Ga(III) 萃取的影响

实验结果示于图2。图2表明,当酸度(c_{HCl})在5.5—8mol/l范围时, ZnCl_2 浓度(c_{ZnCl_2})变化对 Ga(III) 萃取的影响很小。但当 $c_{\text{ZnCl}_2} \geq 3\text{mol/l}$,而 $c_{\text{HCl}} \geq 7\text{mol/l}$ 时,出现两相混溶。因此,最佳的 HCl 浓度应在6mol/l左右, ZnCl_2 浓度最好不超过2mol/l,此时,萃取率 $\geq 96\%$ 。

萃入有机相的 Ga(III) 易被水或稀酸反萃。3次实验结果表明,相比为1时,用水反萃1次

的反萃取率为(99.98±0.02)%。

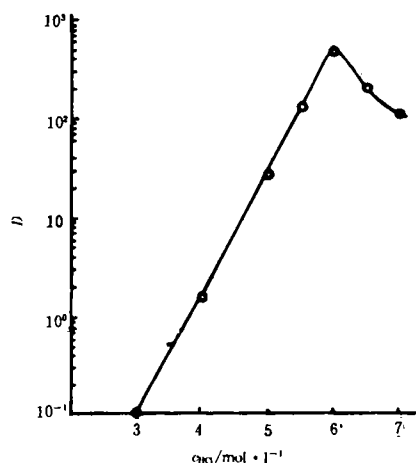


图 1 示踪浓度 Ga(Ⅲ)在 HCl-乙酸丁酯体系中的分配比

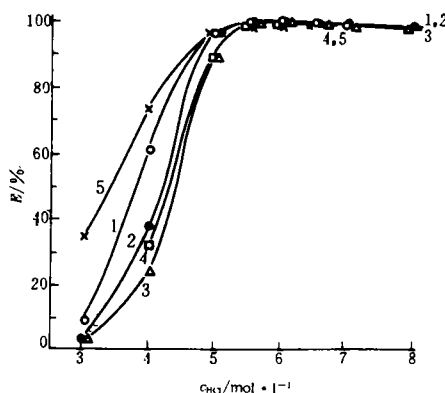


图 2 ZnCl₂ 对乙酸丁酯萃取示踪浓度 Ga(Ⅲ)的影响
c_{ZnCl₂}/mol·l⁻¹: 1——0, 2——1, 3——2, 4——3, 5——4;
相比(o/a): 1:1。

2.3 分离程序的性能

3次实验测得程序对体系中含较高的锌和钛的去污系数分别为(2.8±0.4)×10⁵和>3×10⁴,可使产品中 Zn、Ti 的含量降低到 1mg/l 左右,满足分离要求。用⁶⁸Ga 示踪法测得 3次实验的化学产率为(92±2)%。分离时间不大于 3h。结果稳定,操作简便、安全、可靠。

2.4 产品质量

产品为无色透明液体,pH 值为 6.7—7.5。半衰期为(78.3±0.2)h,与文献值^[6]一致。γ谱与标准谱一致,未发现⁶⁶Ga、⁶⁵Zn 等放射性杂质,表明放射性核纯度~100%。测得的放化纯度均大于 90%。产品中 Zn、Ti、Fe、Cu、Cd、Pb 的含量低于或接近 1mg/l。热原和无菌试验均为阴性。连续 3 批 10⁷Bq 级产品的数据列入表 1。冷样品的化学纯度数据列入表 2。3 批产品进行的小白鼠异常毒性检查,9 只小鼠无一死亡,表明注射液使用安全。

表 1 ⁶⁷Ga 注射液的质量

项目	样品号	pH 值	放化纯度/%	放射性核纯度/%
样品	90-1-1	7.5	94.5	100
	90-1-2	7.0	94.7	100
	90-1-3	7.3	95.2	100
中国药典标准 ^[5]		6.0—7.5	≥90	>99
美国药典标准 ^[7]		4.5—8.0	≥85.0	≥99

表 2 冷样品的化学纯度

样品号	元素浓度 $\rho/\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$					
	Zn	Ti	Fe	Cu	Cd	Pb
89-12-1	0.80	<0.7	1.00	0.12	<0.002	<0.01
89-12-2	0.99	<0.7	1.19	0.15	<0.002	0.01
89-12-3	0.95	<0.7	0.69	0.08	<0.006	<0.01

2.5 讨论

示踪浓度的 Ga(III) 在 6mol/l HCl-乙酸丁酯中的 D 值介于 7mol/l HCl-异丙醚的 1.6×10^2 ^[2] 和 6mol/l HCl-甲基异丁基酮的 6.3×10^2 ^[8] 之间。萃取的最宜 HCl 酸度比异丙醚的 7mol/l 稍低。相比为 1 时, 接近定量萃取的酸度范围和 Zn 离子浓度的影响与异丙醚法相近, 产品的质量、化学产率和分离时间也均与异丙醚法相当^[2,3], 萃取剂比异丙醚安全。因此应是一个比较实用的新的制备方法。

3 结论

用乙酸丁酯为萃取剂, 可从质子束照射后的锌靶中制备纯度符合中国药典和美国药典要求的枸橼酸镓 [⁶⁷Ga] 注射液。萃取的最佳 HCl 酸度为 6mol/l, 较宜的酸度范围为 5.5—8mol/l HCl。Zn 离子浓度应不大于 2mol/l。产品的核纯度接近 100%, 放化纯度 >90%。化学产率为 (92±2)% , 操作时间 <3h。本方法较异丙醚法安全。

本所质子直线加速器设计运行人员和药品生物制品检定所放射药品室对本工作给予热情帮助, 特表谢意。

参 考 文 献

- 1 Hupf HB, Beaver JE. Cyclotron Production of Carrier-Free Gallium-67. *Int J Appl Radiat Isot*, 1970, 21(2): 75.
- 2 Brown LC. Chemical Processing of Cyclotron-Produced ⁶⁷Ga. *Int J Appl Radiat Isot*, 1971, 22(11): 710.
- 3 陈声洋, 张留芳, 刘景芝, 等. 回旋加速器制备放射性枸橼酸镓 [⁶⁷Ga] 注射液. *核技术*, 1980, 3(3): 15.
- 4 王中央, 范我, 牛芳, 等. 镅-68-镓-68 同位素发生器. *原子能科学技术*, 1980, 14(2): 183.
- 5 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典 1990 年版二部. 北京: 化学工业出版社和人民卫生出版社, 1990. 346.
- 6 Debertin K, Pessara W, Schötzig U, et al. Decay Data of ⁶⁷Ga and ²⁰¹Tl. *Int J Appl Radiat Isot*, 1979, 30(9): 551.
- 7 The United States Pharmacopeia. 21 Revision. The National Formulary. 16ed. Official From January 1, 1985. Rockville; The United States Pharmacopeial Convention, Inc, 1984. 454.
- 8 Ishimori T, Akatsu E, Tsukuechi K, et al. Data of Inorganic Solvent Extraction: JAERI-1106. Tokyo: Japan Atomic Energy Research Institute, 1966. 20.

PRODUCTION OF ^{67}Ga CITRATE INJECTION LIQUID WITH BUTYLACETATE EXTRACTION METHOD

FANG YIBING LI BO LIU PENG

PAN QIYUAN LIU PEIHUA WANG HAN FENG JINGLING

(*Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, P. O. Box 918(11-04), Beijing 100039*)

ABSTRACT

The distribution ratios D for $\text{Ga}(\text{III})$ at trace concentration in the HCl-butylacetate extraction system are measured. It is showed that the D in 6 mol/l HCl is 5×10^2 which is maximum in 3–8 mol/l HCl. The extraction rates E in 5.5–8 mol/l HCl at phase ratio of 1 are $\geq 98\%$ and $\geq 96\%$ respectively when the concentration of ZnCl_2 in the solution are 0 and ≤ 2 mol/l. A butylacetate extraction method for the production of ^{67}Ga citrate injection liquid from Zn target irradiated by proton beam is developed. The optimal acidity of extraction is 6 mol/l HCl. The concentration of ZnCl_2 is adjusted to ≤ 2.0 mol/l and the impurity of $\text{Fe}(\text{III})$ in solution is reduced to $\text{Fe}(\text{II})$ with 10% TiCl_3 before extraction. The ^{67}Ga in organic phase is then stripped with water. The radionuclidic purity of the product is 100% while the radiochemical purity $> 90\%$. The amounts of Zn, Ti, Fe, Cu, Cd and Pb in the injection are below or near 1 mg/l. The test of abnormal toxicity is negative. The quality of the injection meets the requirements of both the Chinese Pharmacopoeia and the United States Pharmacopoeia. The chemical yield is $(92 \pm 2)\%$ while the time of operation is < 3 h.

Key words ^{67}Ga citrate injection Butylacetate Solvent extraction