

镭-223 制备技术研究进展

耿峻山^{1,2,3}, 吴建荣^{1,2,3}, 肖茜^{1,2,3}, 李波^{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. 四川省放射性同位素工程技术研究中心, 成都 610213;
3. 同位素及药物国家工程研究中心, 成都 610213)

摘要: ^{223}Ra 是一种具有较低毒性的 α 放射治疗核素, 可以用于治疗伴有骨转移症状并无内脏转移的去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC), 是第一个被批准上市的 α 治疗放射性药品。随着多菲戈 ($^{223}\text{RaCl}_2$ 注射液) 在美国上市, 标志着 α 放射性核素治疗的广泛应用。相比于其他常用的 β 、 γ 医用放射性核素, ^{223}Ra 的制备分离研究还不足。 ^{223}Ra 的制备过程存在原料获取困难、剂量较高、分离步骤繁琐、同位素杂质多等问题, 本研究主要对从天然矿石中分离、加速器制备、反应堆辐照制备、从锕/铍发生器中获取 ^{223}Ra 的制备方法及分离工艺进行综述, 并讨论 ^{223}Ra 制备面临的挑战, 为高效分离 ^{223}Ra 提供一定的参考。

关键词: α 放射性核素; 制备分离; 加速器; 反应堆; 放射性子体

中图分类号: TL92+1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-7512(2025)02-0206-11

doi: [10.7538/tws.2023.youxian.119](https://doi.org/10.7538/tws.2023.youxian.119)

Research Progress in the Preparation Technology of Radium-223

GENG Junshan^{1,2,3}, WU Jianrong^{1,2,3}, XIAO Qian^{1,2,3}, LI Bo^{1,2,3}, CHEN Yunming^{1,2,3},
ZHANG Jingsong^{1,2,3}, LUO Ning^{1,2,3}

(1. Nuclear Power Institute of China, Chengdu 610213, China;
2. Radioisotope Engineering Technology Research Center of Sichuan, Chengdu 610213, China;
3. National Engineering Research Center For Isotopes and Pharmaceuticals, Chengdu 610213, China)

Abstract: ^{223}Ra is a low toxicity substance α Radiotherapy nuclide, which can be used to treat castrated resistant prostate cancer (CRPC) with symptoms of bone metastasis and no visceral metastasis, was the first approved alpha therapy radiopharmaceutical on the market. In 2013, with the launch of Xofigo ($^{223}\text{RaCl}_2$ solution) in the United States, it marked α radionuclide therapy has widely entered people's field of vision. Compared to other commonly used β 、 γ medical radioactive isotopes, research on ^{223}Ra is still far from sufficient, especially in terms of preparation and separation. In the preparation process of ^{223}Ra , there are difficulties in obtaining raw materials, high dosage, cumbersome separation steps, and many isotopic impurities. In response to these difficulties, various methods for preparing ^{223}Ra have also been studied. This article mainly reviews the preparation methods and separation processes of ^{223}Ra through four methods: separation from natural ores, accelerator preparation, reactor irradiation preparation, and obtaining from actinium/beryllium generators. It also discusses some challenges and prospects in the preparation of ^{223}Ra , providing some reference for efficient separation of ^{223}Ra .

Key words: α radioactivity nuclide; separation; accelerator; reactor; radioactive daughter

镭(Ra)是元素周期表中的第88号元素,为放射性碱土金属元素,1898年以氯化镭的形式由皮埃尔·居里和玛丽·居里发现,并从沥青铀矿中提取镭化合物,五天后在法国科学院发表成果。镭金属则是玛丽·居里和安德烈·路易·德比埃尔内通过电解氯化镭,于1911年首次分离,镭元素逐渐走进人们的视野。在自然界中,铀系、钍系和锕系三个天然放射性衰变系中均有镭同位素,所以铀矿、钍矿中会有镭元素存在^[1],但含量极低,每吨沥青铀矿中只有七分之一克镭。镭有4种天然同位素,分别为²²³Ra、²²⁴Ra、²²⁶Ra和²²⁸Ra。其中锕系的²²³Ra、钍系的²²⁴Ra和铀系²²⁶Ra的均为 α 放射性核素,而钍系的²²⁸Ra则是 β 放射性核素^[2,3]。

在众多的镭同位素中,²²³Ra($T_{1/2}=11.4$ d)为天然²³⁵U衰变系列中的成员,其半衰期相对适中,较为适合运输及治疗。²²³Ra主要发射 α 射线,同时其子体也会产生不同能量和比例的 β 射线和 γ 射线。²²³Ra与钙的化学性质相似,其活性可模拟钙离子,通过与骨骼中的羟基磷灰石(HAP)形成复合物,因此具有很强的亲骨性。²²³Ra发射的高线性能量转移射线(80 keV/ μ m)可引起邻近细胞的双链DNA断裂,进而对骨转移产生抗肿瘤作用。²²³Ra发射 α 粒子的射程较短(不到10个细胞直径),能够最大限度地减少对周围正常组织的伤害。与其他 α 核素相比,²²³Ra具有如下优势:(1)²²³Ra具有相对较长的半衰期,在发生衰变之前大部分的²²³Ra将从软组织中去除,可降低骨与软组织的吸收剂量比。(2)较长的半衰期可使²²³Ra与骨表面结合牢固,大大降低其和子体的易位,降低对正常组织的毒性。(3)来自²²³Ra的较短半衰期子体²¹⁹Rn($T_{1/2}=4$ s)可以使来自²²³Ra的其他子体核素具有较少的易位。因此,²²³Ra是一种理想的、具有较低毒性的 α 放射治疗核素^[4-6]。2013年5月和11月,²²³RaCl₂分别由美国食品和药物管理局(FDA)和欧盟药品管理局(EMA)批准上市,用于治疗伴有骨转移症状并无内脏转移的去势抵抗性前列腺癌(mCRPC),商品名为Xofigo。因此²²³Ra成为了第一个被批准上市的 α 核素。2020年8月27日,拜耳公司研发的多菲戈(²²³RaCl

注射液)正式获得中国国家药品监督管理局的批准,用于治疗国内mCRPC患者。

²²³Ra作为 α 核素药物的发展面临着诸多挑战,其中²²³Ra获取就是制约其发展的瓶颈问题,如何快速、高效、经济的制备和分离²²³Ra核素是关键。然而,相比于其他放射性核素,²²³Ra的研究还不足。本研究主要对从天然矿石中分离、加速器制备、反应堆辐照制备、从锕/铍发生器中获取²²³Ra的制备方法及分离工艺进行综述,并讨论²²³Ra制备过程中面临的问题,以为高效分离²²³Ra提供一定参考。

1 镭-223制备方式

1.1 ²³⁵U衰变子体

自然界中,存在4种镭的天然同位素,主要的衰变方式、半衰期、能量和分支比列于表1^[7,8],因此,可以从天然矿石中提取分离²²³Ra。

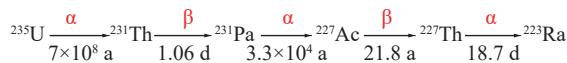
从²³¹Pa衰变子体中获取²²⁷Ac是²²⁷Ac获取途径中最常用的一种方式,而²³¹Pa则是由²³⁵U衰变而来,具体核反应过程示于图1,天然的²³⁵U通过 α 衰变为²³¹Th,²³¹Th通过 β 衰变为²³¹Pa,²³¹Pa通过 α 衰变为²²⁷Ac,²²⁷Ac通过 β 衰变为²²⁷Th,²²⁷Th通过 α 衰变为²²³Ra。

2001年,挪威奥斯陆大学的Larsen等^[9]从存放了接近30年的²³¹Pa中分离出了高纯度的²²³Ra,并制备了小型的²²⁷Ac-²²³Ra发生器,流程示于图2。200 kBq的²³¹Pa原料溶解在6 mol/L H₂SO₄与2 mol/L HF的混合溶液中,用1 mol/L HCl溶液将溶解液稀至原体积的10倍后装入含有0.35 g TRU树脂的色谱柱中(色谱柱用浓度为1 mol/L HCl溶液预平衡,柱直径4 mm,柱高70 mm,流速为0.2~0.3 mL/cm²),经过10 mL 1 mol/L的HCl溶液淋洗,99%的²³¹Pa留在了分离柱中,超过95%的²²⁷Th和²²⁷Ac随着淋洗液被分离了出来,继续用20 mL浓度为0.1 mol/L的HCl/HF的混合液淋洗可将剩余的²³¹Pa回收(回收率达85%);将²²⁷Th、²²⁷Ac和²²³Ra的淋洗液与DIPEX-2树脂混合搅拌4 h以后,装入色谱柱中,色谱柱下方则装有DIPEX-2树脂作为捕集层,以防止有²²⁷Th、²²⁷Ac漏穿;经过1 mol/L HCl

表 1 自然界中四种 Ra 同位素参数

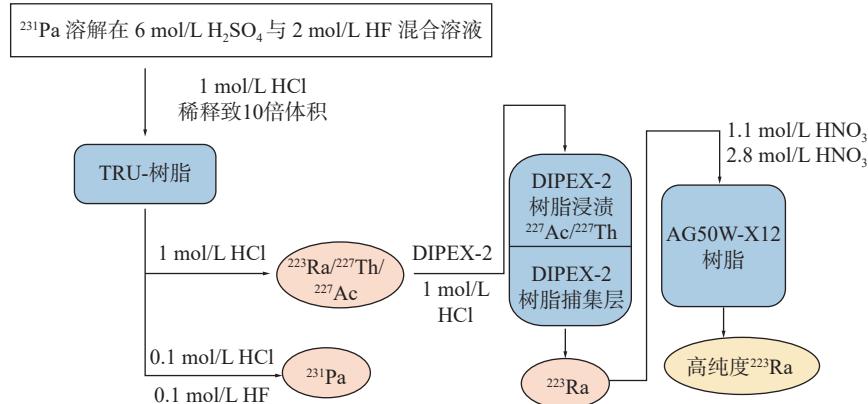
Table 1 Four Ra isotopes parameters in nature

放射性核素	主要衰变方式	半衰期	主要 E_{α} 或 $E_{\beta\max}$	分支比%
$^{228}\text{Ra}(\text{Th})$	β	5.75 a	0.039	50
			0.026	20
			0.014	30
$^{226}\text{Ra}(\text{U})$	α	1600 a	4.601 4.78434	5.95 94.038
$^{224}\text{Ra}(\text{Th})$	α	3.64 d	5.44881	5.26
			5.68550	94.72
$^{223}\text{Ra}(\text{Ac})$	α	11.43 d	5.4336	2.27
			5.5016	1.00
			5.5400	9.16
			5.6069	24.20
			5.7164	52.50
			5.7472	9.50

图 1 从 ^{235}U 中分离获取 ^{223}Ra 的核反应过程Fig.1 Separate and obtain ^{223}Ra from ^{235}U

淋洗后, ^{227}Th 和 ^{227}Ac 保留在分离柱中, ^{223}Ra 则被洗脱, 此方法中 ^{227}Th 的漏穿率(相对于 ^{223}Ra) 小于 7×10^{-6} 。所得到的 ^{223}Ra 进一步通过 AG50W-

X12 色谱柱或 DIPEX-2 色谱柱纯化, ^{227}Th (相对于 ^{223}Ra) 的漏穿率已低于 7×10^{-8} 。经测试, 该发生器使用寿命约为 18 个月, 前三个月 ^{223}Ra 的洗脱率约为 70%, 之后降至 57%~65% 之间。通过此方法, Larsen 等在 2003 年实现从 ^{231}Pa 中分离制备 $^{223}\text{RaCl}_2$ 溶液的商业化, 并成功运用于临床试验^[10]。

图 2 从 ^{231}Pa 中分离获取 ^{223}Ra 的流程^[9]Fig.2 Process diagram for separating and obtaining ^{223}Ra from ^{231}Pa ^[9]

从 ^{235}U 的子体分离获取 $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ 成本较低, 操作简便。然而, 虽然铀元素的分布极为广泛, 甚至在地壳中的含量超过了一些过渡金属, 且海水中也存在着大量的铀元素, 但是其中 99.275% 都是以放射性较低(半衰期为 4.51×10^9 a) 的 ^{238}U 同位素的形式存在, 能用做核燃料的 ^{235}U 仅占 0.720%^[11], 作为子体的 ^{231}Pa 含量就更

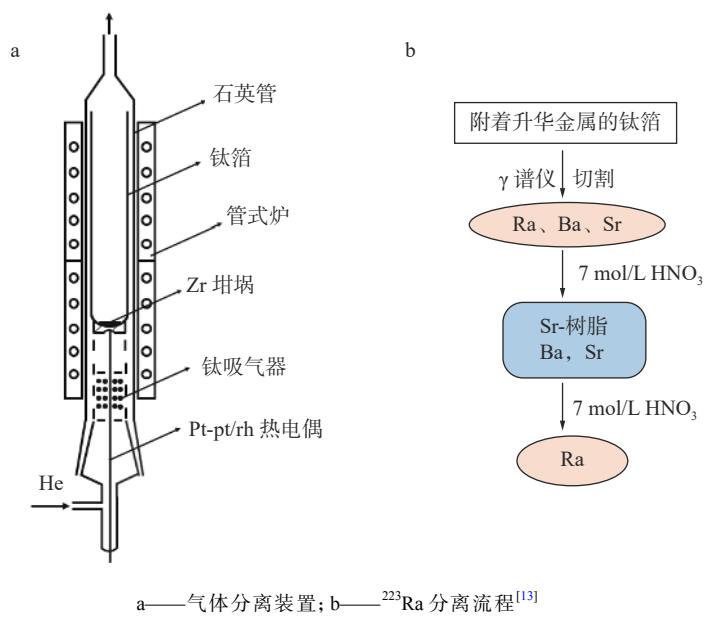
低。此外, ^{227}Ac 的获取需要从至少放置几十年的 ^{231}Pa 中分离, 存在产率低, 周期长, 不能大量制备等困难, 且 ^{235}U 还具有极高的核扩散风险。近年来, 人们一直在探索其他能够大量生产 ^{223}Ra 的途径。

1.2 加速器

利用加速器制备 ^{223}Ra 是一种比较常用的方法。

法, 主要通过加速器加速质子轰击²³²Th靶生成²²⁷Ac、²²⁷Th和²²³Ra。早在1961年, 就开始通过电子加速器制备²²³Ra的研究^[12]。2011年, 俄罗斯科学院核研究所的Zhuikov等成功使用加速器制备分离了²²³Ra^[13]。在此次实验中, 首先将²³²Th制成面积为10 mm×10 mm, 厚度为5 μm的靶件, 然后使用俄罗斯科学院的直线加速器产生的质子束对其进行辐照, 能量分别为90、110和135 MeV, 束流为5 μA。辐照结束后使用气体化学法对²²³Ra进行了分离, 相比于Ac、La等元素, 熔融状态的Ra更容易被气化。具体流程

示于图3。将钍箔和镧的混合物在1200 ℃加热1 h, 产物通过氦气转入热色谱柱中, 超过99%的Ra、Sr、Ba等同位素随着升华速度的不同沉积在色谱柱内部钛箔表面的不同位置, 将钛箔切割, 用γ能谱仪测试切割后的钛箔碎片, 得到Ra、Ba、Sr金属的混合物(图3a)。之后通过萃取色谱柱将其分开: 使用7 mol/L的HNO₃将所得到的钛箔溶解, 将所得到的溶剂通过装有4,4'(5')-二叔丁基环己烷-18-冠-6的色谱柱, Ba和Sr保留在色谱柱中, ²²³Ra则被洗脱、收集(图3b)。



a——气体分离装置; b——²²³Ra分离流程^[13]

图3 气体化学法分离²²³Ra

Fig.3 Gas chemical separation of ²²³Ra

为了进一步探究用加速器制备²²³Ra的可能性以及加速器能量与²²³Ra产额的关系, 美国洛斯阿拉莫斯国家实验室的Weidner等在2012年探究了钍靶高能质子(800 MeV)和中能质子(低于50~200 MeV)辐照下²²⁷Th、²²³Ra的产额^[14-15]。将钍靶(5 g/cm²)进行了为期10 d的加速器照射, 结果表明, 当质子能量为72~93 MeV、束流强度为250 μA时, ²²³Ra和²²⁷Th产率分别为6.8 μCi/μAh和173.1 μCi/μAh; 当质子能量为183~195 MeV、束流强度为100 μA时, ²²³Ra和²²⁷Th产率分别为18.8 μCi/μAh和95.7 μCi/μAh; 当质子能量为800 MeV、束流强度为1250 μA时, ²²³Ra和²²⁷Th产率分别为14.0 μCi/μAh和42.9 μCi/μAh。以上实验结果表明, 当质子的能

量低于200 MeV时, 随着加速器的质子能量增强, ²²³Ra产额增加, ²²⁷Th产额降低; 但当加速器的质子能量增加到800 MeV时, ²²³Ra和²²⁷Th的产额均会下降, 因此需要找到一个合适的能量, 最大限度的提高²²³Ra的产额。

在²²⁷Ac的同位素中, ²²⁵Ac也是一种具有良好应用前景的医用α核素, 近年来受到了人们的广泛关注^[16]。²²⁵Ac主要制备方式之一是采用加速器以²³²Th为起始靶料, 用质子束轰击靶材后基于核反应²³²Th(p, x)²²⁵Ac制备^[17], 其中含有极少量的²²⁷Ac, 比例约0.3%。²²⁵Ac的半衰期较短(10.0 d), 而²²⁷Ac的半衰期远高于²²⁵Ac(21.8 a), 因此可以利用两者之间半衰期的差异, 完成²²⁵Ac/²²⁷Ac的分离, 在放置90 d以后,

^{225}Ac 基本衰变完全, 从而得到较纯的 ^{227}Ac 。2017年, 约翰霍普金斯大学的 Thorek 等成功通过此方法提取了微量的 ^{227}Ac , 并制备了具有较高核纯度的 ^{223}Ra ^[18]。如图 4 所示, 将 ^{227}Ac 溶解在 0.5~1 mL 的 80% MeOH/20% MeOH 混合溶液中, 装入含有 2 mL 阴离子交换树脂的色谱分离柱, 静置吸附后用 80% MeOH/20% MeOH 混合溶液淋洗分离柱, 淋洗体积为 8~15 mL 时, 可以将大部分的 ^{223}Ra 淋洗下来, 淋洗效率约为 71.3%, 而 ^{227}Ac 和 ^{227}Th 的漏穿率均 <1%。使用 0.5 mol/L 的 HNO_3 可以将分离柱中的 ^{227}Ac 和 ^{227}Th 回收。

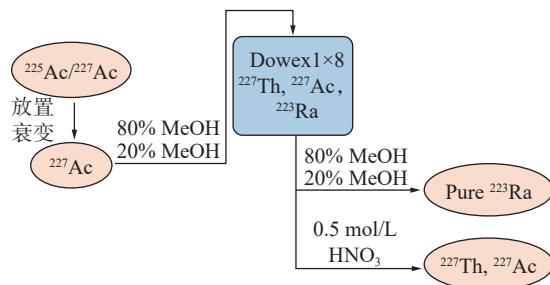


图 4 从 ^{225}Ac 中分离获得 $^{223}\text{Ra}/^{227}\text{Ac}$ 的示意图^[18]

Fig.4 Schematic diagram of separating $^{223}\text{Ra}/^{227}\text{Ac}$ from ^{225}Ac ^[18]

在 ^{225}Ac 分离纯化的过程中, 也可直接分离制备 ^{223}Ra 。2015年, 美国的 Fassbender 等^[19]从辐照后的 ^{232}Th 靶料中分离出了 ^{223}Ra (图 5)。首先使用浓 $\text{HCl}/0.05 \text{ mol/L}(\text{H}_3\text{O})_2\text{SiF}_6$ 混合溶液体系将(533±5) mg 的靶料溶解, 经过滤、蒸发、氧化等步骤后将体系转为 0.5 mol/L(pH=2) 柠檬酸体系。溶解液装预处理过的 AG 50X8 阳离子交换树脂分离柱中(200~400 目, 1.5 cm³, 柱尺寸 1.0 cm×3.1 cm), 使用 0.5 mol/L 柠檬酸和 0.5 mol/L 的柠檬酸铵将 Th 和大多数过渡金属(Zr、Ru、Ce 等)洗脱。此时使用 1 mol/L 的 HNO_3 淋洗可得到少量的 ^{223}Ra 。大量的 ^{223}Ra 则与 ^{225}Ac 一同被 6 mol/L HNO_3 洗脱。将包含 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 的洗脱液装入包含预处理过的 DGA 树脂分离柱中(1.0 cm³, 柱尺寸 1.0 cm×2.1 cm), 6 mol/L 或 4 mol/L 的硝酸淋洗可将 ^{223}Ra 洗脱, 从而与 ^{225}Ac 分离。美国的 Griswold^[20]、McAlister^[21]、Fitzsimmons^[22]、俄罗斯的 Valery^[23] 及中国的陈俊艺^[24]等也使用同样的方法分离出了 ^{223}Ra 。因在加速器辐照 ^{232}Th 的产物中存在少量的 Ba, 而 Ba 与 Ra 的化

学性质相似, 通过此方法制备的 ^{223}Ra 含有少量的 Ba 杂质。

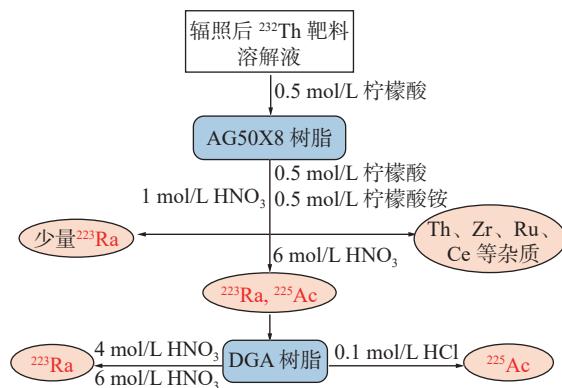


图 5 从 ^{225}Ac 中分离获得 ^{223}Ra ^[19]

Fig.5 Schematic diagram of separating ^{223}Ra from ^{225}Ac ^[19]

利用加速器通过轰击钍靶制备 $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ 具有可大量制备、靶料获取容易等优点, 但在此次过程中 $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ 的产额很低, 仅以“副产物”的形式存在, 经济性较低。此外, 加速器成本较高、制靶及靶冷却技术难度大, 以及反应后成分复杂、分离难度大, 因此鲜有应用。

1.3 反应堆

通过反应堆辐照 ^{226}Ra , 分离制备 ^{223}Ra 也是常用的一种手段。 ^{226}Ra 经反应堆辐照后, 通过(n,γ)反应生成 ^{227}Ra , ^{227}Ra 通过 β 衰变生成 ^{227}Ac , ^{227}Ac 再通过 β 衰变为 ^{227}Th , ^{227}Th 通过 α 衰变成 ^{223}Ra 。具体反应路线示于图 6。

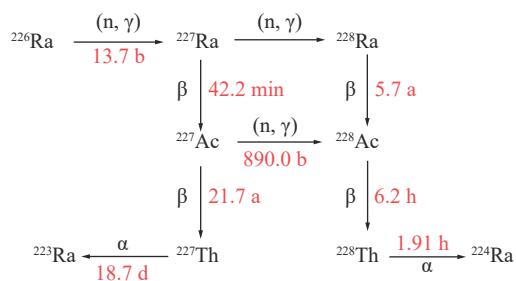


图 6 通过反应堆辐照 ^{226}Ra 制备 ^{223}Ra 的路线

Fig.6 Path of preparing ^{223}Ra by irradiation of ^{226}Ra with a reactor

早在上世纪 70 年代, Karalova 等就开展了通过反应堆辐照 ^{226}Ra 来制备 $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ 相关研究^[25]。将 15.44 mg 的 $^{226}\text{RaCO}_3$ 放入 SM-2 反应

堆中进行辐照, 热中子注量共计 $(9.8 \pm 0.2) \times 10^{21} \text{ n/cm}^2$, 经过 6.5 月的辐照后, 将样品取出, 在加热条件下用浓度为 8 mol/L 的硝酸溶解。如图 7 所示, 将溶解液加入 AB-23M 阴离子交换树脂色谱柱中(材料用量为 3 g, 粒径为 0.25~0.5 mm, 柱高 10 cm, 直径 0.8 cm), 使用 8 mol/L HNO₃ 进行淋洗(淋洗速率 0.5 mL/min)。通过此方法可以将 Th 保留在吸附柱中, 将其他核素

洗脱, 0.1 mol/L HNO₃ 淋洗可将 Th 脱附。将淋洗液蒸干, 用 5 mL 浓度为 1 mol/L 的 NH₄NO₃ 溶解, 浓度为 0.25 mol/L 的 PMBP(苯/正辛醇体系)进行萃取, 用 5 mL 浓度为 1 mol/L 的 HNO₃ 进行反萃, 即可得到²²⁷Ac 核素, 最终²²⁷Ac 的分离效率为 91%, 且²²⁷Ac 的热中子俘获界面($\sim 814 \text{ b}$)要远大于²²⁶Ra($(8.3 \pm 0.9) \text{ b}$), 随着辐照时间的增加, 产物中会有大量的²²⁸Th。

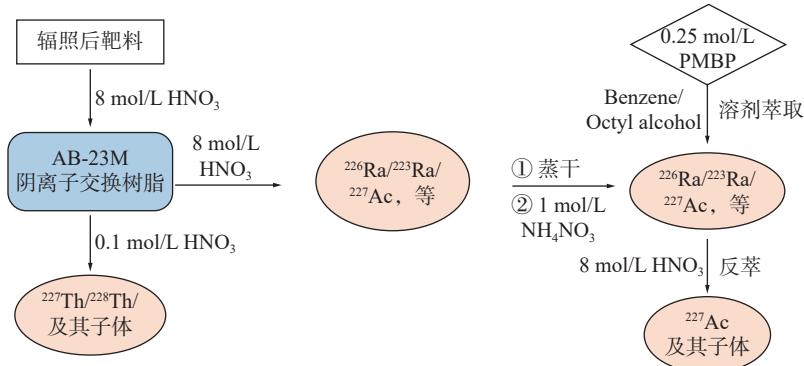


图 7 反应堆辐照制备²²⁷Ac 的流程^[25]

Fig.7 Process for the preparation of ²²⁷Ac by reactor irradiation^[25]

2012 年, 俄罗斯国家科学中心原子反应堆研究所的 Kuznetsov 等^[26]研究了反应堆辐照²²⁶Ra 后所生成的各核素的辐照产额, 并与理论计算结果进行了对比。首先将包含 3.16 mg²²⁶RaCO₃ 与 1 g PbCO₃ 的混合物作为靶料在高通量 SM 反应堆中辐照 25 d, 中子注量率为 $1.5 \times 10^{15} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ 。冷却 17 d 后, 用硝酸溶液将靶料进行溶解。在浓硝酸中, Pb 和 Ra 以沉淀方式析出。将滤液通过装有 AG-1×8 阴离子交换树脂的分离柱后, Th 被吸附在分离柱中, 使用 8 mol/L 的硝酸可以将 Ac 洗脱, Th 则可用 0.5 mol/L 的 HNO₃ 溶液脱附。将包含 Ac 的溶液加入二(2-乙基己基)磷酸(HDEHP)/聚四氟乙烯(Teflon)分离柱中, 使用 0.05 mol/L 的 HNO₃ 可将 Ra 洗脱, Ac 则可以通过 0.3 mol/L 的 HNO₃

脱附、回收(图 8)。通过 γ 谱仪、 α 谱仪、质谱等表征方法对²²⁷Ac、²²⁸Th、²²⁹Th、²³⁰Th、²²⁸Ra 的实际活度进行测量, 计算产额, 并与理论产额进行了对比。结果列于表 2, 除²²⁷Ac 和²²⁸Th 外, 其他核素理论产率和实验数据均有较大差异, 这是因为在实际的辐照过程中, 影响辐照产额的因素较多, 例如靶件制备方法、中子注量率、靶料纯度等因素, 而计算过程只是模拟理想情况下的辐照条件, 因此计算和实验中会存在一定差距, 实际准确产额以实验结果为准。实验结果表明, 在反应堆辐照²²⁶Ra 靶料所产生的产物中, ²²⁸Th 的产额最高。

2015 年, 伊朗的阿米尔卡比尔理工大学 Bagheri^[27]将 5 μg 的硝酸镭(²²⁶Ra, 约 185 kBq)溶液加入石英管中, 将其放置加热装置上干燥

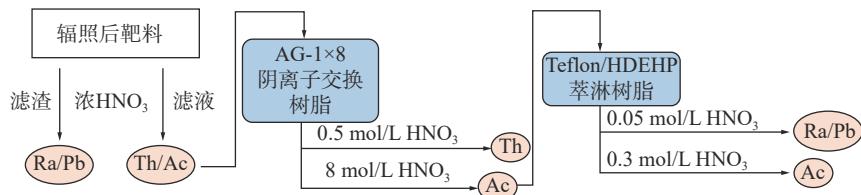


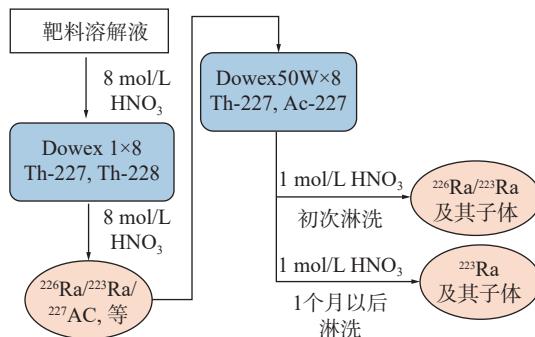
图 8 应堆辐照制备²²⁷Ac 的流程^[26]

Fig.8 Process for the preparation of ²²⁷Ac by reactor irradiation^[26]

表 2 辐照²²⁶Ra 靶料后主要核素活度理论与实际对比Table 2 Theoretical and practical comparison of main nuclide activity after irradiation of ²²⁶Ra target material

核素	实际活度/Bq	依据 ²²⁶ Ra理论产率/(Bq·g ⁻¹)	依据 ²²⁶ Ra实际产率/(Bq·g ⁻¹)
²²⁷ Ac	$(1.9 \pm 0.2) \times 10^8$	$(7.8 \pm 0.8) \times 10^{10}$	9.25×10^{10}
²²⁸ Th	$(3.8 \pm 0.26) \times 10^9$	$(1.52 \pm 0.10) \times 10^{12}$	1.70×10^{12}
²²⁹ Th	$(1.4 \pm 0.2) \times 10^5$	$(5.9 \pm 0.9) \times 10^7$	9.3×10^7
²³⁰ Th	$(2.8 \pm 0.2) \times 10^{-3}$	$(1.12 \pm 0.08) \times 10^6$	7.1×10^5
²²⁸ Ra	$(8.5 \pm 1.9) \times 10^6$	$(3.54 \pm 0.77) \times 10^9$	/
²²⁶ Ra	$(6.7 \pm 1.1) \times 10^7$	$(75 \pm 11)\%$	88%

处理后装入铝靶管中完成靶件制备。之后在德黑兰研究反应堆中辐照 24 d(中子注量率为 $5 \times 10^{13} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)。辐照完成后, 使用 3 mL 浓度 8 mol/L 的 HNO₃ 将靶料溶解, 溶液中主要包含²²⁶Ra(182.7 ± 2.1) kBq、²²⁷Ac(17.5 ± 0.38) kBq、²²³Ra(16.1 ± 0.31) kBq、²²⁸Th 和²²⁷Th 等核素。将溶解液通过装有 Dowex 1×8 树脂的色谱柱后, ²²⁸Th 和²²⁷Th 被保留在树脂柱中, 将超过 94% 的²²⁷Ac、²²⁶Ra 和²²³Ra 和一些子体核素被洗脱, 将淋洗液蒸干, 用 3 mL 1 mol/L HNO₃ 将固体溶解, 第一步分离完成。在第二步分离中所使用的柱填料为 Dowex 50W×8 阳离子交换柱, 将上述洗脱液加入到分离柱中, 使用 1 mol/L HNO₃ 作为淋洗液, 可以去除体系中接近 100% 的²²⁶Ra 和²²³Ra。至此, 分离柱中只剩余约 19.05 kBq 的²²⁷Ac 和(12.7 ± 0.31) kBq 的²²⁷Th。放置一个月后, 分离柱中的²²⁷Ac 和²²⁷Th 经过衰变产生²²³Ra, 使用 1 mol/L 的硝酸进行淋洗即可得到高纯²²³Ra 溶液(图 9)。

图 9 反应堆辐照制备²²⁷Ac 的流程^[27]Fig.9 Process for the preparation of ²²⁷Ac by reactor irradiation^[27]

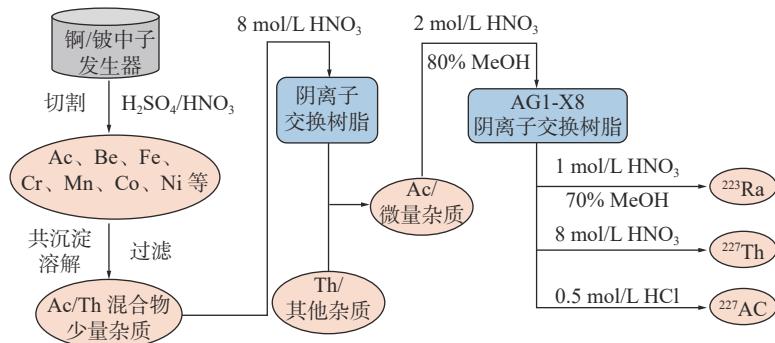
通过反应堆辐照²²⁶Ra 制备²²³Ra 具有周期短、产率高, 可大量制备²²³Ra 等优势。然而, 通

过此方法制备²²³Ra 需要有充足的²²⁶Ra 原料。²²⁶Ra 的获取极为困难, 每吨沥青铀矿中仅含几百毫克的²²⁶Ra, 且提取技术较为困难。通过此方法制备²²³Ra, 原料是一个亟待解决的问题。此外。因为²²⁷Ac 反应截面较大, ²²⁷Ac 经过(n,γ)反应生成大量的²²⁸Ac, 分离较为困难; 过程中需要反应堆, 成本较高, 限制了这种方法的使用范围。

1.4 钢-铍中子发生器

²²⁷Ac 作为典型的强放射性核素, 半衰期为 21.7 a, 具有良好的应用价值, 例如, ²²⁷Ac 可用来制作钢-铍中子发生器^[28-29]。可从报废装置中提取²²⁷Ac, 从而制备²²³Ra。

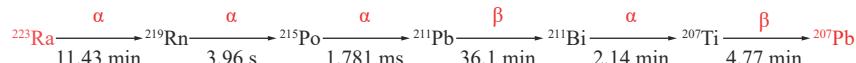
2012 年, 西北太平洋国家实验室的 Fisher 等^[30]就“变废为宝”, 从 2 台报废的钢-铍中子发生器中提取了²²⁷Ac 并制备了高纯度²²³Ra。如图 10 所示, 首先将 2 个钢-铍中子发生器逐层切开并用硝酸/硫酸混合液体系溶解, 得到绿色溶解液(除 Be、Ac 其子体外还包含 Fe、Cr、Mn、Co 和 Ni 等一些杂), 通过多次共沉淀、过滤、溶解等化学处理, 将钢与其他杂质元素分离得到 Ac 和 Th 的混合物。用 8 mol/L 硝酸将混合物溶解, 使用阴离子交换树脂将 Ac/Th 分离, 将淋洗液蒸干得到粗 Ac。用 2 mol/L HNO₃/80%MeOH 体系溶液将粗 Ac 溶解, 加入到含有 AG1×8 阴离子交换树脂的分离柱中, 将 1 mol/L HNO₃/70% MeOH 混合溶液作为淋洗液, 经过 14 倍柱体积的淋洗, 可将 Ra 全部洗脱液; 用 8 倍柱体积的 8 mol/L HNO₃ 作为淋洗液, 可将 Th 全部洗脱; 用 0.5 mol/L 的 HCl 可将 Ac 洗脱, 其他的杂质则都保留在分离柱中。最终, 通过此方法获得了约 50 GBq 的纯²²⁷Ac 固体粉末。

图 10 从 Ac/Be 中子发生器中分离²²³Ra/²²⁷Ac^[30]Fig.10 Separation of ²²³Ra/²²⁷Ac from Ac/Be neutron generators^[30]

2 ²²³Ra 分离提取

²²³Ra 属于碱土金属元素, 通常显+2 价。而其母体核素²²⁷Ac 和²²⁷Th 均属于锕系元素, 其中²²⁷Ac 常呈现+3 价, ²²⁷Th 常呈现+4 价。价态和化学性质上的较大差异, 可轻易从母体核素²²⁷Ac 和²²⁷Th 中分离提取出高纯度的²²³Ra。目前²²³Ra 的分离方法主要包括柱色谱法^[31-36]和萃取法^[25, 37-38]。因溶剂萃取法存在操作复杂、产生大量放射性废液/有机废液难以处理等缺点, 主要选择柱色谱法来分离提取²²³Ra。目前, 主流的柱色谱分离材料为离子交换树脂或萃淋树脂, 通常将母体核素²²⁷Ac 和²²⁷Th 吸附在树脂材料中, 使用特定浓度的酸淋洗即可得到满足纯度要求的²²³Ra。例如, 2014 年, 匈牙利学者 Olga 将母体核素²²⁷Ac^[39]吸附在装有 0.5 g Dowex-1×8 阴离子交换树脂中, 用 MeOH/HNO₃ 混合溶

液 (0.7~0.75 mol/L HNO₃ 和 80%CH₃OH) 淋洗, 即可收集到高纯度的²²³Ra, 经检测分析所制备淋洗液中²²³Ra 与²²⁷Ac/²²⁷Th 的比例超过 10⁶。伊朗的 Bagheri^[27] 等则是用 Dowex50W×8 阳离子交换树脂从母体核素²²⁷Ac/²²⁷Th 中分离提纯²²³Ra, 只需要 1 mol/L 的 HNO₃ 即可将²²³Ra 洗脱, 洗脱率接近 100%。其他常用于提取分离²²³Ra 的柱色谱材料还包括 DIPEX-2 树脂、AG50W-×12 树脂、AG1×8 树脂、HDEHP 树脂等。然而, ²²³Ra 在衰变为稳定核素²⁰⁷Pb 的过程中, 会发射 4 个 α 粒子和 2 个 β 粒子(图 11), 对分离材料的耐辐照性能要求极高, 现有的纯有机分离体系的耐辐照性能难以满足长期使用要求。此外, 现有分离材料还存在淋洗体积较大、淋洗酸度较高等缺点, 未来仍需要对新型²²³Ra 分离材料进行研发。

图 11 ²²³Ra 的衰变链Fig.11 The decay chain of ²²³Ra

3 总结与展望

作为全球首个获批的医用 α 核素, ²²³Ra 可以用于治疗伴有骨转移症状并无内脏转移的去势抵抗性前列腺癌(mCRPC), 在治疗过程中具有可明显延长患者生存时间、良好的治疗安全性、可显著改善患者生活质量的优点, 目前²²³Ra 疗法已在全球 40 多个国家获得批准上市, 已成为国内外权威指南推荐治疗 mCRPC 的优先选择。随着对其治疗机制的进一步研究和临床应用的深入, 未来²²³Ra 将在 mCRPC 治疗领域发挥更加重要的作用。然而现有的²²³Ra 产

量难以满足使用要求, 如何同时快速、高效、经济的制备和分离²²³Ra 核素仍是亟待解决的问题。目前, ²²³Ra 制备主要有四种方法, ²³⁵U 体系中获得、加速器制备、反应堆制备、从锕/铍发生器中获取。对比分析了四种方法的优缺点(表 3)。总的来说, 无论是加速器或是反应堆辐照, 单一的制备方式均无法满足²²³Ra 核素的供应需求。继续深入研究各种制备方法的优缺点, 改善制备及分离纯化工艺, 优化辐照方案, 提高²²³Ra 产额, 仍是未来²²³Ra 核素获取的研究重点。

表 3 ^{223}Ra 制备方法及其优缺点
Table 3 Preparation method and advantages and disadvantages of ^{223}Ra

镭-223制备方法	优点	缺点	应用情况
^{235}U 子体中获得	成本较低,操作简便。	^{231}Pa 核素天然丰度低、分离周期长。	^{223}Ra 制备的主要方式,已实现商业化分离。
加速器制备	靶料获取容易、存在大量制备可能。	以副产物的形式存在,反应成分复杂、分离难度大、经济型低、仅限于实验室小批量研究	
反应堆制备	分离工艺简便、分离周期短、产额高、可工程化制备。	原料 ^{226}Ra 获取困难、需要反应堆辐照、成本高。	未来 ^{223}Ra 制备的主流方式
从锕/铍发生器中获取	可废物利用	分离工艺较为繁琐、需要拥有锕/铍发生器。	仅限于实验室小批量研究

虽然 $^{223}\text{RaCl}_2$ 注射液已在国外上市十余年, ^{223}Ra 核素制备已较为成熟。但目前国内 $^{223}\text{RaCl}_2$ 注射液全部依赖进口, ^{223}Ra 核素制备面临技术难题。我国在 ^{223}Ra 及母体核素制备方面研究起步较晚,导致相关知识储备欠缺且核心技术面临国外封锁,此外镭源极为缺少也是制约我国 ^{223}Ra 发展的重要因素。迄今为止,国内暂无 ^{223}Ra 及母体核素制备相关公开报道,相关研究基本为空白。国内仅中国原子能研究院、中国核动力研究设计院等少数科研院所开展了 ^{223}Ra 制备研究,但离国产化上市还存在很大距离。在 ^{223}Ra 研发方面,需做到以下几点:(1)提升 ^{226}Ra 原料供应。 ^{226}Ra 是制备 ^{223}Ra 的必备原料,然而国内 ^{226}Ra 供应严重不足。一方面需要加快从矿石中提取分离 ^{226}Ra 技术研发,早日实现工程化 ^{226}Ra 提取分离,实现国内 ^{226}Ra 自主稳定供应;另一方面需合理利用废旧镭源,据统计目前国内拥有废旧镭源8000余枚,总活度超过90 Ci,如能实现这些废旧镭源的回收,掌握其提纯技术,可大大缓解我国镭源供应不足的问题。(2)加大研发创新力度,国内 ^{223}Ra 研发起步较晚,相关技术较为落后。需加快包括 ^{223}Ra 制备过程中涉及到的靶件制备、靶件辐照、分离材料研发、质量检测等环节技术创新,掌握关键核心技术。(3)增强管理模式,培养研发团队及专业技术人才。目前国内从事 ^{223}Ra 研发的人员和团队少,现有专业技术人员难以满足国内 ^{223}Ra 研发需求。国家需统筹布局,加大投入,发挥现有创新平台作用,更新管理模式,培养更多的 ^{223}Ra 制备团队及专业人才。

参考文献:

- [1] Moore W S, de Oliveira J. Determination of residence time and mixing processes of the Ubatuba, Brazil, inner shelf waters using natural Ra isotopes[J]. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, 2008, 76(3): 512-521.
- [2] Martin P, Akber R A. Radium isotopes as indicators of adsorption-desorption interactions and barite formation in groundwater[J]. *Journal of Environmental Radioactivity*, 1999, 46(3): 271-286.
- [3] Moise T, Starinsky A, Katz A, et al. Ra isotopes and Rn in brines and ground waters of the Jordan-Dead Sea Rift Valley: Enrichment, retardation, and mixing[J]. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 2000, 64(14): 2371-2388.
- [4] Deshayes E, Roumiguié M, Thibault C, et al. Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2017, 11: 2643-2651.
- [5] Nilsson S, Larsen R H, Fossa S D, et al. First clinical experience with α -emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases[J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11(12): 4451-4459.
- [6] Brechbiel M W. Targeted α -therapy[J]. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2020, 35(6): 397.
- [7] Jia G, Jia J. Determination of radium isotopes in environmental samples by gamma spectrometry, liquid scintillation counting and alpha spectrometry: a review of analytical methodology[J]. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2012, 106: 98-119.
- [8] Hancock G J, Webster I T, Ford P W, et al. Using Ra isotopes to examine transport processes controlling benthic fluxes into a shallow estuarine lagoon[J]. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 2000, 64(21): 3685-3699.
- [9] Henriksen G, Hoff P, Alstad J, et al. ^{223}Ra for endoradiotherapeutic applications prepared from an immobilized $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ source[J]. *Radiochimica Acta*, 2001, 89(10): 661-666.
- [10] Larsen R H, エイチ ラ 口, Gjermund H, et al. Preparation and use of radium-223 to target calcified tissue for pain palliation, bone cancer therapy, and bone surface conditioning. CNJP2010168397A[P]. 2010-08-05.
- [11] 孙占学, Fiaz Asghar, 赵凯, 等. 中国铀矿采治回顾与展望[J]. 有色金属(冶炼部分), 2021(8): 1-8.

- Sun Zhanxue, Asghar F, Zhao Kai, et al. Review and prospect of uranium mining and metallurgy in China[J]. *Nonferrous Metals (Extractive Metallurgy)*, 2021(8): 1-8 (in Chinese).
- [12] Lefort M, Simonoff G N, Tarrago X. Reactions nucléaires de spallation induites sur le thorium par des protons de 150 et 82 MeV[J]. *Nuclear Physics*, 1961, 25: 216-247.
- [13] Zhuikov B L, Kalmykov S N, Ermolaev S V, et al. Production of ^{225}Ac and ^{223}Ra by irradiation of Th with accelerated protons[J]. *Radiochemistry*, 2011, 53(1): 73-80.
- [14] Weidner J W, Mashnik S G, John K D, et al. ^{225}Ac and ^{223}Ra production via 800 MeV proton irradiation of natural thorium targets[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2012, 70(11): 2590-2595.
- [15] Weidner J W, Mashnik S G, John K D, et al. Proton-induced cross sections relevant to production of ^{225}Ac and ^{223}Ra in natural thorium targets below 200 MeV[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2012, 70(11): 2602-2607.
- [16] 宋鑫, 许波华, 陶巧玉, 等. ^{225}Ac 在肿瘤靶向治疗中的应用研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(16): 1644-1651.
- Song Xin, Xu Bohua, Tao Qiaoyu, et al. Review on application research of ^{225}Ac in tumor targeted therapy[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2023, 32(16): 1644-1651 (in Chinese).
- [17] 赵紫宇, 温凯, 马承伟, 等. α 核素 ^{225}Ac 的制备及医学应用现况[J]. *同位素*, 2022, 35(3): 179-188.
- Zhao Ziyu, Wen Kai, Ma Chengwei, et al. Research status of alpha-emitting radionuclide ^{225}Ac : Preparation and medical application[J]. *Journal of Isotopes*, 2022, 35(3): 179-188 (in Chinese).
- [18] Abou D S, Pickett J, Mattson J E, et al. A Radium-223 microgenerator from cyclotron-produced trace Actinium-227[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2017, 119: 36-42.
- [19] Radchenko V, Engle J W, Wilson J J, et al. Application of ion exchange and extraction chromatography to the separation of actinium from proton-irradiated thorium metal for analytical purposes[J]. *Journal of Chromatography A*, 2015, 1380: 55-63.
- [20] Griswold J R. Actinium-225 production via proton irradiation of thorium-232[D]. Knoxville: University of Tennessee, 2016.
- [21] McAlister D R, Horwitz E P. Selective separation of radium and actinium from bulk thorium target material on strong acid cation exchange resin from sulfate media[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2018, 140: 18-23.
- [22] Fitzsimmons J, Foley B, Torre B, et al. Optimization of cation exchange for the separation of actinium-225 from radioactive thorium, radium-223 and other metals[J]. *Molecules*, 2019, 24(10): 1921.
- [23] Baimukhanova A, Engudar G, Marinov G, et al. An alternative radiochemical separation strategy for isolation of Ac and Ra isotopes from high energy proton irradiated thorium targets for further application in Targeted Alpha Therapy (TAT)[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2022, 112: 35-43.
- [24] 陈俊艺, 李银龙, 王峰, 等. 基于 100MeV 质子回旋加速器与固相萃取方法制备与纯化靶向放射治疗核素锕-225[J]. *化学通报*, 2021, 84(11): 1210-1218.
- Chen Junyi, Li Yinlong, Wang Feng, et al. Production and isolation of actinium-225 for targeted radiotherapy with a 100 MeV proton cyclotron and solid-phase extraction[J]. *Chemistry*, 2021, 84(11): 1210-1218 (in Chinese).
- [25] Karalova Z K, Ivanov R N, Myasoedov B F, et al. Production of ^{227}Ac and ^{228}Th isotopes by irradiation of radium in the SM-2 reactor[J]. *Soviet Atomic Energy*, 1972, 32(2): 133-136.
- [26] Kuznetsov R A, Butkalyuk P S, Tarasov V A, et al. Yields of activation products in ^{226}Ra irradiation in the high-flux SM reactor[J]. *Radiochemistry*, 2012, 54(4): 383-387.
- [27] Bagheri R, Afarideh H, Ghannadi-Maragheh M, et al. Production of ^{223}Ra from ^{226}Ra in Tehran Research Reactor for treatment of bone metastases[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2015, 304(3): 1185-1191.
- [28] Runnalls O J C, Boucher R R. Neutron yields from ACTINIDE-BERYLLIUM alloys[J]. *Canadian Journal of Physics*, 1956, 34(9): 949-958.
- [29] Dixon W R, Bielech A, Geiger K W. Neutron spectrum of an ACTINIUM-BERYLLIUM source[J]. *Canadian Journal of Physics*, 1957, 35(6): 699-702.
- [30] Soderquist C Z, McNamara B K, Fisher D R. Production of high-purity radium-223 from legacy actinium-beryllium neutron sources[J]. *Current Radiopharmaceuticals*, 2012, 5(3): 244-252.
- [31] Guseva L I. A tandem generator system for production of ^{223}Ra and $^{211}\text{Pb}/^{211}\text{Bi}$ in DTPA solutions suitable for

- potential application in radiotherapy[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2009, 281(3): 577-583.
- [32] Guseva L I, Dogadkin N N. A tandem generator for production and isolation of short-lived α -emitting radionuclides of Ra, Pb, and Bi in EDTA solutions[J]. *Radiochemistry*, 2008, 50(3): 310-315.
- [33] Guseva L I, Tikhomirova G S, Dogadkin N N. An ^{227}Ac - ^{211}Pb generator for test experiments of solution chemistry of element 114[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2004, 260(1): 167-172.
- [34] Guseva L I, Tikhomirova G S, Dogadkin N N. Anion-exchange separation of radium from alkaline-earth metals and actinides in aqueous-methanol solutions of HNO_3 . ^{227}Ac - ^{223}Ra generator[J]. *Radiochemistry*, 2004, 46(1): 58-62.
- [35] Ivanov P I, Collins S M, van Es E M, et al. Evaluation of the separation and purification of ^{227}Th from its decay progeny by anion exchange and extraction chromatography[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2017, 124: 100-105.
- [36] Frenvik J O, Dyrstad K, Kristensen S, et al. Development of separation technology for the removal of radium-223 from targeted thorium conjugate formulations. Part I: purification of decayed thorium-227 on cation exchange columns[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2017, 43(2): 225-233.
- [37] Shishkin D N, Krupitskii S V, Kuznetsov S A. Extraction generator of ^{223}Ra for nuclear medicine[J]. *Radiochemistry*, 2011, 53(4): 404-406.
- [38] Mitsugashira T, Yamana H, Suzuki S. The mutual separation of actinium-227, thorium-227, radium-223 and francium-223 by the solvent extraction technique using bis(2-ethylhexyl)phosphoric acid as an extractant. *Bull*[J]. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1977, 50(11): 2913-2916.
- [39] Mokhodoeva O, Guseva L, Dogadkin N. Isolation of generator-produced ^{223}Ra in 0.9% NaCl solutions containing EDTA for direct radiotherapeutic studies[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2014, 304(1): 449-453.