

回旋加速器制备 ^{89}Zr 及其纯化和标记研究

徐志宇^{1,2}, 杨大参³, 王桂香^{1,2}, 程晚亭³, 王枫清³, 马福秋^{1,2}

(1. 烟台哈尔滨工程大学研究院, 烟台 264006;

2. 哈尔滨工程大学, 哈尔滨 150001;

3. 南京江原安迪科正电子研究发展有限公司, 南京 211100)

摘要: 为了获得高质量 ^{89}Zr 核素用于核医学显像, 利用HM-20S型回旋加速器辐照 ^{89}Y 靶制备 ^{89}Zr , 对核反应激发函数进行了计算, 设计了靶系统并制备靶片通过回旋加速器辐照制备 ^{89}Zr , 对靶片放射分离方法和 ^{89}Zr 标记工艺进行了研究。结果表明, 回旋加速器制备 ^{89}Zr 最佳束流能量为9~13.5 MeV, 其中在13.5 MeV能量处获得最大反应截面。回旋加速器束流引出为14 MeV, 经真空膜和靶膜衰减后剩余能量约为12.86 MeV, 束流在 ^{89}Y 靶中呈高斯分布, 射程约为0.821 mm。 ^{89}Y 靶片经15 μA 束流辐照1.50~3.33 h, 得到轰击结束时 ^{89}Zr 活度为22.20~85.45 mCi, 产额约为36.51~63.30 MBq/($\mu\text{A}\cdot\text{h}$)。采用UTEVA树脂从辐照后的靶片中分离 ^{89}Zr , ^{89}Zr 回收率为86.27%, Y(III)去除率为99.80%。 ^{89}Zr -DFO-NCS标记化合物放射纯度>98%, 标记效果良好。

关键词: ^{89}Zr ; ^{89}Y ; 医用同位素; 回旋加速器

中图分类号: TL921.1

文献标志码: A

文章编号: 1000-7512(2024)02-0139-07

doi: 10.7538/tws.2024.37.02.0139

Preparation of ^{89}Zr by Cyclotron and its Purification and Labeling Methods

XU Zhiyu^{1,2}, YANG Dacan³, WANG Guixiang^{1,2}, CHENG Wanting³, WANG Fengqing³, MA Fuqiu^{1,2}

(1. Yantai Research Institute, Harbin Engineering University, Yantai 264006, China;

2. Harbin Engineering University, Harbin 150001, China;

3. JYAMS PET Research and Development Limited, Nanjing 211100, China)

Abstract: In order to obtain high quality ^{89}Zr nuclide for nuclear medicine imaging, ^{89}Zr was produced by irradiating ^{89}Y with HM-20S cyclotron. The nuclear reaction excitation function was calculated. The target system was designed and the target was prepared. ^{89}Zr was prepared by irradiating target with cyclotron. The radiochemical separation method of the target and the ^{89}Zr labeling process were studied. The results show that the optimum energy range of ^{89}Zr beam produced by cyclotron was 9-13.5 MeV, while, the maximum reaction cross section was 13.5 MeV energy. The extracted beam current of the cyclotron is 14 MeV, and the residual energy is about 12.86 MeV after attenuation by the vacuum film and the target film. The beam has a Gaussian distribution in the ^{89}Y target, and the range is approximately 0.821 mm. The activity of ^{89}Zr at the end of bombardment was 22.20-85.45 mCi and the yield was about 36.51-63.30 MBq/($\mu\text{A}\cdot\text{h}$) when

收稿日期: 2023-07-19; 修回日期: 2023-10-31

基金项目: 山东省重点研发计划“核动未来”科技示范工程项目(2022SFGC0501)

通信作者: 马福秋

^{89}Y target was irradiated with 15 μA beam for 1.50-3.33 h. UTEVA resin was used to separate ^{89}Zr from the irradiated target. The recovery rate of ^{89}Zr was 86.27%, and the removal rate of Y(III) was 99.80%. Successful ^{89}Zr -DFO-NCS labeling was performed with a radiochemical purity of more than 98%.

Key words: ^{89}Zr ; ^{89}Y ; medical isotopes; cyclotron

用于正电子发射断层扫描(PET)的正电子放射性核素,在核医学领域受到越来越多的关注^[1]。传统的正电子核素如 ^{18}F 、 ^{15}O 、 ^{13}N 和 ^{11}C 等多被开发用于与小分子结合制备放射性药物,但由于这些核素半衰期较短,在体内的清除速度过快,使得此类放射性药物只能在较短时间内成像,无法对持续数小时或数天的生物过程进行研究^[2]。为了研究诸如蛋白质的长期动力学和生物分布等代谢过程,需要寿命更长的正电子发射体^[3]。 ^{89}Zr 半衰期($T_{1/2}$)为 78.41 h,能够在较长一段时间内进行显像,适用于肿瘤成像的单克隆抗体标记,可以更好地反映抗体在体内的代谢过程^[4]。同时,得益于其较长的半衰期, ^{89}Zr 标记放射性药物在生产、运输和配送等环节也更具优势^[5]。此外, ^{89}Zr 具有合适的正电子分支比($I_{\beta^+} = 22.8\%$)和较低的正电子能量($E_{\max(\beta^+)} = 897 \text{ keV}$),可以获得更高分辨率的图像,在正电子发射断层显像领域优势明显^[6]。 ^{89}Zr 已被证明用于单克隆抗体标记检测毫米级肿瘤的适用性^[7-8],也可用于评估 ^{90}Y 药物在非霍奇金淋巴瘤患者放射性免疫治疗过程中的药代动力学、剂量学和生物分布^[9],应用前景十分广阔。

加速器制备 ^{89}Zr 有三种主要途径:(1)用质子或氘轰击 ^{89}Y ,即 $^{89}\text{Y}(\text{p}, \text{n})^{89}\text{Zr}$ 或 $^{89}\text{Y}(\text{d}, 2\text{n})^{89}\text{Zr}$ 反应^[10-11];(2) Sr 的 α 诱导核反应,即 $^{nat}\text{Sr}(\alpha, \text{xn})^{89}\text{Zr}$ ^[12];(3)通过中子活化反应 $^{90}\text{Zr}(\text{n}, 2\text{n})^{89}\text{Zr}$ 生产^[13]。其中,得益于 $^{89}\text{Y}(\text{p}, \text{n})^{89}\text{Zr}$ 核反应需要的质子能量较低,利用低能回旋加速器辐照 ^{89}Y 制备 ^{89}Zr 的方法得到广泛应用。同时,靶材料 ^{89}Y 同位素天然丰度为 100%,避免了复杂且昂贵的靶材富集过程,也无需进行靶材回收,这使得回旋加速器制备 ^{89}Zr 具有天然优势。 ^{89}Y 常温下为固体,靶材形式通常是铀箔、铀压制粉末或溅射铀等^[14-15]。由于 ^{89}Zr 通常用于放射性标记受体特异性靶向分子,金属离子的引入会降低标记的有效比活性,因此必须采取一定

方法对 ^{89}Zr 产品进行纯化。 ^{89}Zr 的纯化方法已多见报道,主要包括液-液萃取法、固-液萃取法、阳离子交换色谱法和阴离子交换色谱法等^[16-19]。对于 ^{89}Zr 自动纯化模块的研究正在开展^[20-21],自动化模块可用于大规模 ^{89}Zr 的自动纯化,避免了手动操作带来的辐照风险。

^{89}Zr 作为核医学领域应用前景较好的正电子发射核素,国外诸多科研机构已经对其开展了研究,但目前国内对 ^{89}Zr 制备和标记的研究较少,限制了相关药物的研发和应用。本研究利用 HM-20S 型回旋加速器辐照 ^{89}Y 靶制备 ^{89}Zr ,采用仿真程序对核反应激发函数进行了计算,对靶系统进行了设计并制造靶片进行回旋加速器辐照,开发了一种全新的 ^{89}Zr 纯化方法,对 ^{89}Zr 标记工艺进行了研究。本研究可为 ^{89}Zr 进一步应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 试剂和设备

靶钇片:纯度 99%,顾特服(上海)贸易有限公司;ZR 树脂:法国 Triskem 公司;去铁胺-异硫氰酸酯(DFO-NCS):美国 Macrocyclics 公司;碳酸钠:Sigma-Aldrich 公司;*N*-2-羟乙基哌嗪-*N*-2-乙磺酸(HEPES):阿拉丁试剂(上海)有限公司;盐酸和草酸:国药集团化学试剂有限公司;实验用水均为超纯水。

回旋加速器:HM-20S,日本住友公司;高纯锗 γ 能谱仪:GammaSpectrum-1,北京中智核安科技有限公司;放射性薄层扫描仪:Mini-Scan,美国 Eckert&Ziegler 公司;放射性活度计:CRC-55tPET,美国 CAPINTEC 公司。

2 加速器制备 ^{89}Zr 的工艺路线

利用回旋加速器通过 $^{89}\text{Y}(\text{p}, \text{n})^{89}\text{Zr}$ 核反应制备 ^{89}Zr ,总体工艺路线示于图 1。首先对激发函数进行计算,确定最佳束流能量范围。设计靶系统并制备靶片,通过回旋加速器辐照进行

⁸⁹Zr的制备。对辐照后的靶件进行放化分离,以获得高纯度的⁸⁹Zr,随后开展其在螯合剂上的标记实验。

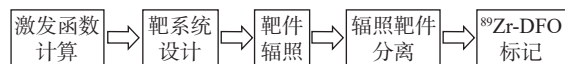


图1 加速器制备⁸⁹Zr工艺路线

Fig.1 Process route of ⁸⁹Zr preparation by accelerator

2.1 核反应激发函数模拟计算

回旋加速器辐照⁸⁹Y制备⁸⁹Zr,期望产品中目标核素产额最高,非目标放射性杂质最少,因此,需要适宜的束流能量以获得最佳的目标核素产额。TALYS是一个用于模拟核反应的开源软件包,TALYS-1.96是最新版本代码,可用于模拟0.01 keV~200 MeV能量范围内的质子、中子、光子、氘核、氚核、³He和α粒子等入射粒子从Li到Dy靶核的核反应,其计算结果与实验数据的一致性已经得到了证明^[22]。使用TALYS-1.96代码计算了0~40 MeV能量质子束流轰击⁸⁹Y发生核反应的反应截面,以确定⁸⁹Zr生产的最佳束流能量范围。

质子束流辐照⁸⁹Y发生的核反应列于表1,其中,⁸⁸Zr($T_{1/2}=83.4$ d)和⁸⁸Y($T_{1/2}=106.6$ d)半衰期过长,因此在⁸⁹Zr生产过程中需要严格控制束流能量以避免这两种核素的产生。根据TALYS-1.96代码计算得到核反应截面绘制的激发曲线示于图2,⁸⁹Zr的同质异能素^{89m}Zr($T_{1/2}=4.161$ min)通过93.77%的同质异能跃迁过程衰变至基态,因此所计算的⁸⁹Y(p,n)⁸⁹Zr反应截面是考虑^{89m}Zr衰变在内的累积结果。结果表明,回旋加速器生产⁸⁹Zr质子束流最佳能

表1 质子束辐照⁸⁹Y发生的核反应

Table 1 The nuclear reaction of ⁸⁹Y irradiated by proton beam

核素	核反应	衰变类型	半衰期
⁸⁹ Zr	⁸⁹ Y(p,n)	EC+β ⁺ (100%)	78.41 h
^{89m} Zr	⁸⁹ Y(p,n)	IT(93.77%) EC+β ⁺ (6.23%)	4.161 min
⁸⁸ Zr	⁸⁹ Y(p,2n)	EC(100%)	83.4 d
⁸⁸ Y	⁸⁹ Y(p,d) ⁸⁹ Y(p,n+p)	EC+β ⁺ (100%)	106.626 d
⁸⁷ Zr	⁸⁹ Y(p,3n)	EC+β ⁺ (100%)	1.68 h
⁸⁷ Y	⁸⁹ Y(p,t) ⁸⁹ Y(p,n+d) ⁸⁹ Y(p,2n+p)	EC+β ⁺ (100%)	79.8 h

量范围为9~13.5 MeV,在13.5 MeV能量处获得最大核反应截面。束流能量高于13.5 MeV会发生⁸⁹Y(p,2n)⁸⁸Zr,⁸⁹Y(p,np)⁸⁸Y等副反应,造成⁸⁸Zr、⁸⁸Y核素的引入;束流能量低于9 MeV则会由于反应截面太小而不利于核反应的发生,导致⁸⁹Zr产额较低。

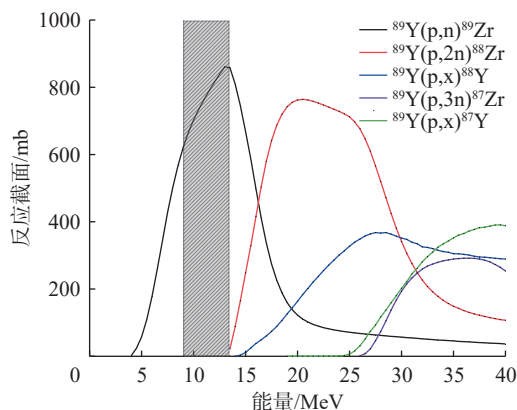


图2 TALYS代码计算的核反应激发曲线

Fig.2 The nuclear reaction excitation curve calculated by TALYS code

2.2 靶系统设计

使用高纯钇薄片作为制备⁸⁹Zr的靶材料,将其裁剪为边长10 mm左右的方形靶片装载到铝制靶托中,将靶托安装于回旋加速器固体靶室,接入冷却系统为发热部件降温。质子束流从回旋加速器真空腔引出,沿靶室方向照射,依次经过真空膜、氦气和靶膜后辐照到靶体。靶系统几何模型和制造的⁸⁹Y靶片示于图3。回旋加速器的束流引出口质子能量为14 MeV,经过真空膜和靶膜会造成一定能量损失。回旋加速器的真空膜和靶膜材料为Havar膜,厚度分别为10 μm和50 μm。Havar材料密度为8.3 g·cm⁻³,化学组成为:Co 42.5%,Cr 20%,Fe 17.46%,Ni

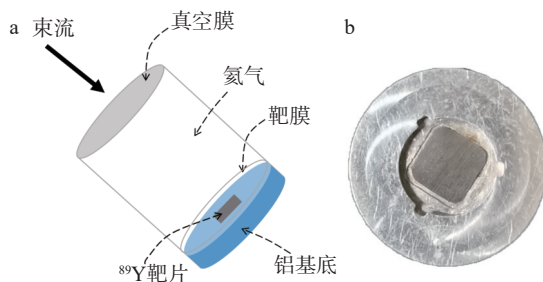


图3 靶系统几何模型(a)和装载于靶托上的⁸⁹Y靶片(b)
Fig.3 Geometric model of target system (a) and ⁸⁹Y target loaded on the target holder (b)

13%, W 2.8%, Mo 2.4%, Mn 1.6%, C 0.2%。使用物质中离子的阻止本领和范围(SRIM)代码对束流穿过真空膜和靶膜的能量损失进行了计算,并对剩余能量质子束流在钇靶中的射程以及射入靶后的能量分布进行了研究。

经过SRIM程序计算,回旋加速器引出的14 MeV质子束流经过真空膜和靶膜衰减后剩

余能量约为12.86 MeV。图4为此能量质子束流在钇靶中的能量分布和能量沉积,12.86 MeV质子束流在钇靶中的射程约为0.821 mm。质子射入钇靶后,能量在靶中呈高斯分布,中心位于质子射程处。能量逐渐沉积在钇靶内部,随着入射深度的增加造成能量损失加剧,达到射程后能量迅速衰减为零。

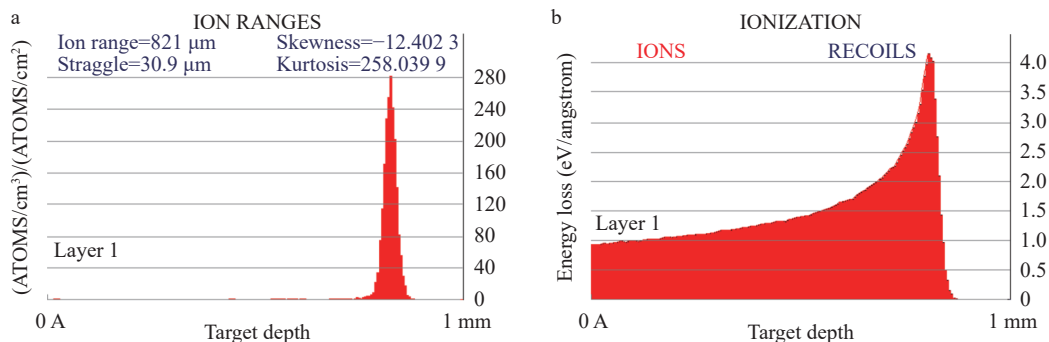


图4 质子束在钇靶中的能量分布(a)和能量沉积(b)

Fig.4 Energy distribution (a) and energy deposition (b) of proton beam in yttrium target

2.3 辐照靶件的放化分离

^{89}Zr 纯化工作通常是通过异羟肟酸树脂实现的,将辐照后的 ^{89}Y 靶溶解后通过异羟肟酸树脂吸附,再使用0.1~1 mol/L草酸将 ^{89}Zr 洗脱。然而, ^{89}Zr 通常以氯化物形式进行标记,需要在活化的季甲基铵(QMA)阴离子交换柱上将 ^{89}Zr 草酸盐转化为 ^{89}Zr 氯化物。在实际生产过程中,基于盐酸洗脱液的 $^{89}\text{Zr}/^{89}\text{Y}$ 分离策略更具优势,采用此方法分离的 ^{89}Zr 产品液将完全不存在草酸根离子,并且简化了分离流程, ^{89}Zr 回收率也会更高。本研究开发了一种全新的 $^{89}\text{Zr}/^{89}\text{Y}$ 分离方法,基于UTEVA树脂进行辐照

靶片的放化分离,采用盐酸作为 ^{89}Zr 洗脱液,产品液以氯化物形式存在,无需进行复杂的产品转化过程。纯化过程是通过放置在屏蔽箱中的自动化模块进行的,整个分离步骤通过安装在计算机中的操作程序执行,相比手动操作更加安全高效。

分离工艺流程和自动纯化模块示于图5,具体步骤如下:(1)将辐照后的 ^{89}Y 靶片转移至屏蔽箱内,使用10 mL 6 mol/L硝酸将靶片溶解完全,启动程序,溶解液在蠕动泵推动作用下流经UTEVA树脂柱,废液进入废液瓶;(2)使用10 mL 6 mol/L硝酸对树脂柱进行清洗, ^{89}Y 及其

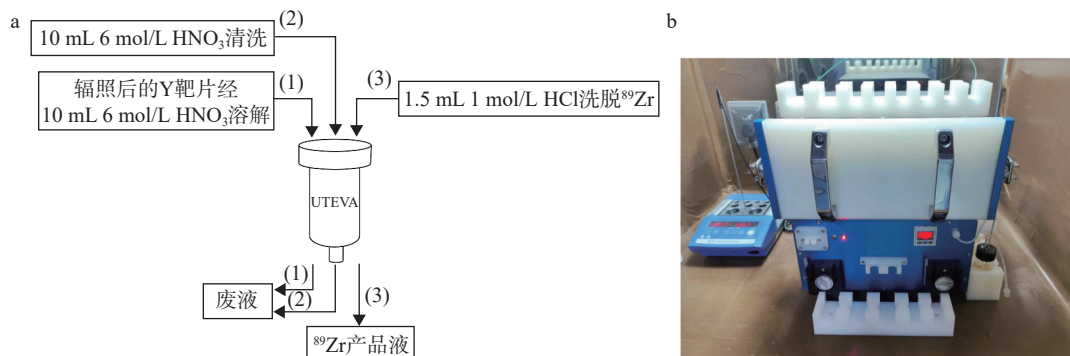


图5 辐照靶片分离工艺流程(a)和自动纯化模块(b)

Fig.5 Separation process of irradiated target (a) and automatic purification module (b)

他杂质被清洗进入废液瓶;(3)使用 1.5 mL 1 mol/L 盐酸将树脂柱中的⁸⁹Zr洗脱进入产品瓶,完成分离过程。

2.4 ⁸⁹Zr-DFO 标记

⁸⁹Zr 的物理半衰期($T_{1/2}=78.41$ h)与单克隆抗体、抗体片段、蛋白质和纳米颗粒等多种生物大分子的生物半衰期互补,这些靶向载体通常通过双功能螯合剂与⁸⁹Zr 偶联。目前,去铁胺(DFO)是临床研究中应用最广泛的⁸⁹Zr 螯合剂^[23]。在生物系统中,⁸⁹Zr 以正四价氧化态形式存在,可以与 DFO 形成 6 配位化合物。本研究采用 DFO 双功能衍生物 DFO-NCS 作为螯合剂,对⁸⁹Zr 标记工艺进行了研究。

3 实验方法

3.1 靶件辐照

共进行了 6 组回旋加速器辐照⁸⁹Y 靶制备⁸⁹Zr 的实验,束流强度为 15 μ A,靶厚度分别为 0.30 mm、0.45 mm 和 0.60 mm,辐照时间为 1.50~3.33 h,辐照参数及结果列于表 2。辐照后的靶片经初始衰变 1 h 后使用活度计测定⁸⁹Zr 活度,并根据半衰期修正为轰击结束时(EOB)活度为 22.20~85.45 mCi,产额约为 36.51~63.30 MBq/(μ A·h),相关报道中⁸⁹Zr 产额一般在 10~60 MBq/(μ A·h) 之间^[24-27]。束流能量、束流强度、辐照时间和靶材厚度等因素都会对⁸⁹Zr 活度造成影响,束流能量决定反应截面的大小从而影响⁸⁹Zr 活度;束流强度越大、辐照时间越长则⁸⁹Zr 活度越高;在束流能够穿透靶材的情况下,⁸⁹Zr 活度随着靶厚的增加而增加,直到靶厚超过束流射程时达到最大。

表 2 辐照参数及结果

序号	靶厚/mm	束流强度/ μ A	辐照时间/h	EOB活度/mCi
1	0.30	15	1.50	22.20
2	0.30	15	2.17	36.02
3	0.45	15	2.50	51.96
4	0.45	15	2.83	64.77
5	0.60	15	3.00	74.66
6	0.60	15	3.33	85.45

3.2 辐照靶件的放化分离

采用自动纯化模块从辐照后的靶片中分离

⁸⁹Zr,分离结果列于表 3。⁸⁹Zr 回收率为 86.27%,Y(III)去除率为 99.80%,分离效果良好。使用高纯锗 γ 能谱仪对产品液进行分析,结果示于图 6,辐照后靶片和纯化产品液的 γ 能谱中只出现⁸⁹Zr(909 keV、1620 keV、1657 keV、1713 keV 和 1744 keV)能谱峰,未观察到其他放射性核素存在。由于⁸⁸Zr($T_{1/2}=83.4$ d)和⁸⁸Y($T_{1/2}=106.6$ d)半衰期较长,产品液经过 30 天衰变后再次进行 γ 能谱检测,结果发现⁸⁸Zr(392 keV)和⁸⁸Y(1836 keV)的存在,活度为微居里级别。

表 3 靶片分离结果

Table 3 Results of target separation

	分离前活度/浓度	分离后活度/浓度	回收率/去除率
⁸⁹ Zr	14.86 mCi	12.82 mCi	86.27%
Y(III)	10.04 g/L	0.135 g/L	99.80%

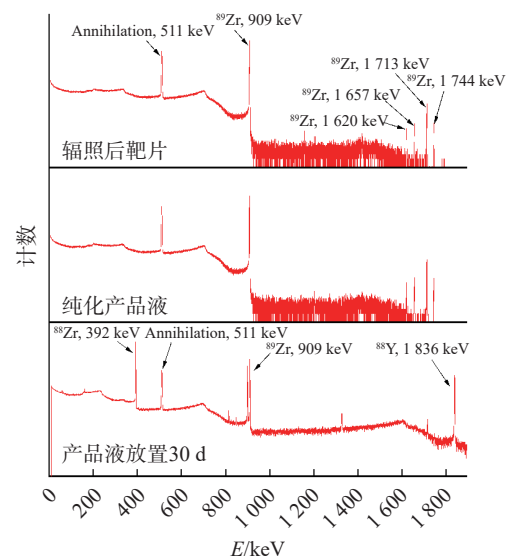


图 6 纯化产品液的 γ 能谱

Fig.6 γ energy spectrum of purified product liquid

3.3 ⁸⁹Zr-DFO 标记

取 1 mCi 纯化后的⁸⁹Zr 产品液,加入 200 μ L 0.5 mol/L HEPES 缓冲液和 50 μ L 1 mol/L NaCO₃,调节溶液 pH 至 6.8~7.4。加入 100 μ L 1 g/L DFO-NCS,室温条件下反应 30 min。采用放射性薄层色谱(TLC)扫描仪对纯化产品液和标记产物的放化纯进行检测,展开剂体系为 0.5 mol/L 柠檬酸。TLC 测试结果示于图 7,纯化产品液⁸⁹Zr 放化纯度>99.9%,标记化合物的放化纯度>98%,表明⁸⁹Zr 对 DFO-NCS 的标记效果良好。

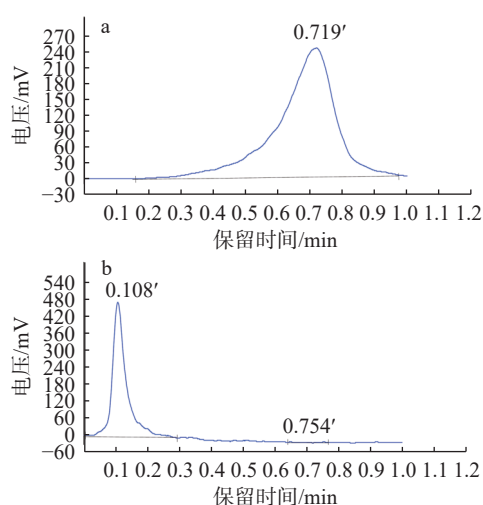


图7 纯化后产品液(a)和标记产物(b)的放化纯度图谱

Fig.7 Radiochemical purity spectrum of purified product liquid (a) and labelled product (b)

4 结论

本实验利用回旋加速器辐照 ^{89}Y 靶制备 ^{89}Zr ,对质子辐照 ^{89}Y 所发生核反应激发函数进行了计算,确定束流最佳能量范围为9~13.5 MeV,在13.5 MeV能量处获得最大核反应截面。对束流能量分布进行了研究,回旋加速器引出束流为14 MeV,经真空膜和靶膜衰减后剩余能量约为12.86 MeV,束流在钇靶中呈高斯分布,射程约为0.821 mm。对靶系统进行了设计并制造了 ^{89}Y 靶片。 ^{89}Y 靶经15 μA 束流辐照1.50~3.33 h后得到 ^{89}Zr 活度为22.20~85.45 mCi,产额约为36.51~63.30 MBq/($\mu\text{A}\cdot\text{h}$)。本研究开发了一种全新的 ^{89}Zr 纯化工艺,采用UTEVA树脂进行辐照靶片的放射化学分离, ^{89}Zr 回收率为86.27%,Y(III)去除率为99.80%。采用高纯锗 γ 能谱仪进行了核纯度测试,辐照后靶片和纯化产品液中均未观察到杂质核素,但是在长期监测后发现了 ^{88}Zr 和 ^{88}Y 的存在。对 ^{89}Zr -DFO标记工艺进行了研究,标记产物放化纯度>98%,标记效果良好。本研究结果可为 ^{89}Zr 进一步应用提供参考。

参考文献:

- [1] Lin M, Mukhopadhyay U, Waligorski G J, et al. Semi-automated production of ^{89}Zr -oxalate/ ^{89}Zr -chloride and the potential of ^{89}Zr -chloride in radiopharmaceutical compounding[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2016, 107: 317-322.
- [2] Kandil S A, Scholten B, Saleh Z A, et al. A comparative study on the separation of radiozirconium via ion-exchange and solvent extraction techniques, with particular reference to the production of ^{88}Zr and ^{89}Zr in proton induced reactions on yttrium[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2007, 274(1): 45-52.
- [3] Sajjad M, Lambrecht R M. Cyclotron production of medical radionuclides[J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 1993, 79(1-4): 911-915.
- [4] Ciarmatori A, Cicoria G, Pancaldi D, et al. Some experimental studies on ^{89}Zr production[J]. *Ract*, 2011, 99(10): 631-634.
- [5] Khandaker M U, Kim K, Lee M W, et al. Investigations of $^{89}\text{Y}(p, x)^{86, 88, 89g}\text{Zr}$, $^{86m+g, 87g, 87m, 88g}\text{Y}$, ^{85g}Sr , and ^{84g}Rb nuclear processes up to 42 MeV[J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2012, 271: 72-81.
- [6] Walther M, Gebhardt P, Grosse-Gehling P, et al. Implementation of ^{89}Zr production and *in vivo* imaging of B-cells in mice with ^{89}Zr -labeled anti-B-cell antibodies by small animal PET/CT[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2011, 69(6): 852-857.
- [7] Meijs W E, Haisma H J, Klok R P, et al. Zirconium-labeled monoclonal antibodies and their distribution in tumor-bearing nude mice[J]. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 1997, 38(1): 112-118.
- [8] Verel I, Visser G W, Boellaard R, et al. ^{89}Zr immuno-PET: comprehensive procedures for the production of ^{89}Zr -labeled monoclonal antibodies[J]. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 2003, 44(8): 1271-1281.
- [9] Perk L R, Visser O J, Stigter-van Walsum M, et al. Preparation and evaluation of ^{89}Zr -Zevalin for monitoring of ^{90}Y -Zevalin biodistribution with positron emission tomography[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2006, 33(11): 1337-1345.
- [10] Omara H M, Hassan K F, Kandil S A, et al. Proton induced reactions on ^{89}Y with particular reference to the production of the medically interesting radionuclide ^{89}Zr [J]. *Radiochimica Acta*, 2009, 97(9): 467-471.
- [11] Kandil S, Scholten B, Saleh Z A, et al. A comparative study on the separation of radiozirconium via ion-exchange and solvent extraction techniques, with

- particular reference to the production of ⁸⁸Zr and ⁸⁹Zr in proton induced reactions on yttrium[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2007, 45: 1143-1147.
- [12] Kandil S A, Spahn I, Scholten B, et al. Excitation functions of (α, xn) reactions on ^{nat}Rb and ^{nat}Sr from threshold up to 26 MeV: possibility of production of ⁸⁷Y, ⁸⁸Y and ⁸⁹Zr[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2007, 65(5): 561-568.
- [13] Semkova V, Bauge E, Plompen A J M, et al. Neutron activation cross sections for zirconium isotopes[J]. *Nuclear Physics A*, 2010, 832(3-4): 149-169.
- [14] 张海琼, 胡楠, 刘宇, 等. 医用回旋加速器常见固体靶金属核素应用优势与生产实施[J]. *原子能科学技术*, 2021, 55(6): 1139-1146.
- Zhang Haiqiong, Hu Nan, Liu Yu, et al. Application and production implementation of common solid target metal radionuclide produced by medical cyclotron[J]. *Atomic Energy Science and Technology*, 2021, 55(6): 1139-1146 (in Chinese).
- [15] Link J M, Krohn K A, O'Hara M J. A simple thick target for production of ⁸⁹Zr using an 11 MeV cyclotron[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2017, 122: 211-214.
- [16] Dejesus O T, Nickles R J. Production and purification of ⁸⁹Zr, a potential PET antibody label[J]. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation Part A Applied Radiation and Isotopes*, 1990, 41(8): 789-790.
- [17] Meijs W E, Herscheid J D M, Haisma H J, et al. Production of highly pure no-carrier added ⁸⁹Zr for the labelling of antibodies with a positron emitter[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 1994, 45(12): 1143-1147.
- [18] Tang Y, Li S, Yang Y, et al. A simple and convenient method for production of ⁸⁹Zr with high purity[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2016, 118: 326-330.
- [19] Dutta B, Maiti M, Lahiri S. Production of ⁸⁸, ⁸⁹Zr by proton induced activation of natY and separation by SLX and LLX[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2009, 281(3): 663-667.
- [20] Wooten A, Madrid E, Schweitzer G, et al. Routine production of ⁸⁹Zr using an automated module[J]. *Applied Sciences*, 2013, 3(3): 593-613.
- [21] O'Hara M J, Murray N J, Carter J C, et al. Optimized anion exchange column isolation of zirconium-89 (⁸⁹Zr) from yttrium cyclotron target: Method development and implementation on an automated fluidic platform[J]. *Journal of Chromatography A*, 2018, 1545: 48-58.
- [22] Sharifian M, Sadeghi M, Alirezapour B. Utilization of GEANT to calculation of production yield for ⁸⁹Zr by charge particles interaction on ⁸⁹Y, ^{nat}Zr and ^{nat}Sr[J]. *Applied Radiation and Isotopes: Including Data, Instrumentation and Methods for Use in Agriculture, Industry and Medicine*, 2017, 127: 161-165.
- [23] Chomet M, Schreurs M, Bolijn M J, et al. Head-to-head comparison of DFO* and DFO chelators: Selection of the best candidate for clinical ⁸⁹Zr-immuno-PET[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2021, 48(3): 694-707.
- [24] Infantino A, Cicoria G, Pancaldi D, et al. Prediction of ⁸⁹Zr production using the Monte Carlo code FLUKA[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2011, 69(8): 1134-1137.
- [25] Pandey M, Ellinghuysen J, Vail D, et al. Production of ⁸⁹Zr from cyclotron using yttrium foil: A new target design[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2021, 96-97: S103.
- [26] Lee J Y, Hur M G, Kong Y B, et al. Medical radioisotope ⁸⁹Zr production with RFT-30 cyclotron[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2021, 330(2): 455-460.
- [27] Cisternino S, Cazzola E, Skliarova H, et al. Target manufacturing by Spark Plasma Sintering for efficient ⁸⁹Zr production[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2022, 104-105: 38-46.