

加速器制备医用 ^{68}Ga 的技术进展

赵紫宇^{1,2,3,4}, 温 凯^{2,3,4}, 杜 进^{1,3,4,5}, 李 光^{2,3,4}, 段 菲^{2,3,4}, 马承伟^{2,3,4},
慎育博^{2,3,4}, 褚浩淼^{2,3,4}

(1. 中国原子能科学研究院, 北京 102413;

2. 原子高科股份有限公司, 北京 102413;

3. 中国核工业集团有限公司放射性药物工程技术研究中心, 北京 102413;

4. 国家原子能机构核技术(放射性药物工程转化)研发中心, 北京 102413;

5. 中国同辐股份有限公司, 北京 100089)

摘要: ^{68}Ga 是一种正电子核素, 其标记的放射性药物被广泛应用于临床正电子发射断层扫描(PET)显像, 以实现肿瘤等疾病的诊断。目前, ^{68}Ga 主要通过 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器制备, 该方法适用 ^{68}Ga 用量较小或没有加速器的场景; 此外, 国内外学者开展了经 $^{68}\text{Zn}(\text{p}, \text{n})^{68}\text{Ga}$ 核反应, 采用加速器以固体靶或液体靶的方式直接制备 ^{68}Ga 的研究, 该方法适合 ^{68}Ga 用量较大或有加速器的场景, 可作为 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器方法的有效补充。本文总结加速器直接制备 ^{68}Ga 的现状, 并详述制靶、分离和富集 ^{68}Zn 靶回收等关键技术进展, 以期为国内 ^{68}Ga 制备及其标记药物的研究提供参考。

关键词: ^{68}Ga ; 制备工艺; 加速器; $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器

中图分类号: TL92+1 文献标志码: A 文章编号: 1000-7512(2025)06-0618-11

doi: 10.7538/tws.2025.youxian.033

Current Development in the Cyclotron Production of ^{68}Ga for Medical Application

ZHAO Ziyu^{1,2,3,4}, WEN Kai^{2,3,4}, DU Jin^{1,3,4,5}, LI Guang^{2,3,4}, DUAN Fei^{2,3,4}, MA Chengwei^{2,3,4},
SHEN Yubo^{2,3,4}, CHU Haomiao^{2,3,4}

(1. China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China;

2. HTA Co., Ltd., Beijing 102413, China;

3. CNNC Engineering Research Center of Radiopharmaceuticals, Beijing 102413, China;

4. CAEA Center of Excellence on Nuclear Technology Applications for Engineering and Industrialization of Radiopharmaceuticals, Beijing 102413, China;

5. China Isotope & Radiation Corporation, Beijing 100089, China)

Abstract: As a positron-emitting radionuclide, ^{68}Ga labeled radiopharmaceuticals are widely used in positron emission tomography (PET) imaging to diagnose tumor-related diseases. Currently, ^{68}Ga is primarily supplied by $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator. However, this approach is best suited for situations requiring small quantities of ^{68}Ga or lacking access to a cyclotron. Alternatively, researchers

worldwide have explored the direct production of ^{68}Ga using cyclotron, employing solid or liquid targets via the $^{68}\text{Zn}(\text{p}, \text{n})^{68}\text{Ga}$ nuclear reaction. This cyclotron-based method is ideal for generating larger quantities of ^{68}Ga where cyclotron facilities are available, thus serving as a vital supplement to the generator method. This work reviews the status of direct preparation ^{68}Ga in accelerator. It details the key steps in targetry, target chemistry, and ^{68}Zn recycling, aiming to support ^{68}Ga related research.

Key words: ^{68}Ga ; preparation process; cyclotron; $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator

^{68}Ga 是一种正电子核素, 其标记的放射性药物广泛用于临床 PET 显像。与 ^{18}F 、 ^{11}C 等非金属正电子核素相比, ^{68}Ga 标记具有方法简便、条件温和、反应快速、便于药盒化和适合普及推广的特点^[1]。目前, 几种 ^{68}Ga 标记的放射性药物已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 如用于前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 诊断的 ^{68}Ga -PSMA-11 和用于神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumors, NETs) 诊断的 ^{68}Ga -DOTATATE 及 ^{68}Ga -DOTATOC^[2]。其中 ^{68}Ga -DOTATATE 已成为美国 NETs 成像的“金标准”, 诊断灵敏度和特异性均 >90%^[3]。此外, ^{68}Ga -DOTATATE 与 ^{177}Lu -DOTATATE 联合用于 NETs 的诊断和治疗, 开启了 $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ 核素诊疗一体化新模式。

目前, ^{68}Ga 主要通过 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器制备。母体核素 ^{68}Ge 的半衰期为 270.9 d, 衰变方式为电子俘获 (EC=100%)^[4-5]。虽然 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器具有操作简便、即取即用, 但是也存在发生器和 ^{68}Ge 料液价格昂贵、总活度有限、母体核素 ^{68}Ge 易漏穿等缺点, 不适合放药生产企业长期供应, 更适合医院直接使用。加速器直接制备 ^{68}Ga 虽然核素生产时间长、放射性核纯度相对较低, 但在扩大产能、无 ^{68}Ge 漏穿方面更具优势, 适用于规模化生产 ^{68}Ga ; 该方法作为 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器的有效补充, 可满足 ^{68}Ga 日益增长的临床需求。

加速器直接制备 ^{68}Ga 包括质子、氘核、 α 粒子等轰击相应的靶材发生核反应, 再通过放射化学分离与纯化等步骤, 主要包括以下四种核反应: (1) 以富集 ^{68}Zn 为靶材 (丰度 >98%), 经 $^{68}\text{Zn}(\text{p}, \text{n})^{68}\text{Ga}$ 核反应制备, ^{68}Zn 在 12.6 MeV 的反应截面为 910 mb, ^{68}Ga 产额达 3.06 GBq/(\(\mu\text{A}\cdot\text{h}\)), ^{66}Ga 、 ^{67}Ga 等放射性杂质少^[6-7]; (2) 以富集 ^{70}Zn

为靶材, 15 MeV 以上质子辐照, 通过 $^{70}\text{Zn}(\text{p}, 3\text{n})^{68}\text{Ga}$ 核反应获得, 由于 ^{70}Zn 天然丰度较低 (0.62%) 且富集靶材成本较高^[8], 该方法并不常用; (3) 以富集 ^{68}Zn 为靶材, 氘核诱发 $^{68}\text{Zn}(\text{d}, 2\text{n})^{68}\text{Ga}$ 反应, 反应阈值为 10 MeV, ^{68}Zn 在 16 MeV 时反应截面最大达 1 100 mb; (4) α 粒子轰击富集 ^{65}Cu 靶 (丰度 >95%) 诱发 $^{65}\text{Cu}(\alpha, \text{n})^{68}\text{Ga}$ 反应, 16 MeV 时产率为 247.9 MBq/(\(\mu\text{A}\cdot\text{h}\)), ^{66}Ga 和 ^{67}Ga 杂质含量 <0.1%^[1]。其中, 基于质子回旋加速器的 $^{68}\text{Zn}(\text{p}, \text{n})^{68}\text{Ga}$ 反应体系因其设备普及性高、经济性好、靶材料相对易得、反应产物杂质含量较低, 成为 ^{68}Ga 规模化制备的首选核反应^[6,9-10]。本文以该核反应为主线, 从固体靶和液体靶两条技术路线对加速器直接制备 ^{68}Ga 进行综述。

1 ^{68}Ga 及其同位素

Ga 属于元素周期表的第三主族, 最常见和稳定的氧化态为 +3 价, 离子半径为 47~62 pm。由于电荷密度高, Ga^{3+} 水溶液具有酸性 (pH 通常处于 2~4 之间), 除 $\text{Ga}(\text{OH})_4^-$ 外, 所有水解物均不溶于水介质。 Ga^{3+} 由于对氢氧化物的亲和力强, 其水解复合物倾向于脱金属形成可溶性 $\text{Ga}(\text{OH})_4^-$, 且对转铁蛋白具有很强的结合亲和力^[11]。

Ga 有两种天然存在的稳定同位素, ^{69}Ga 和 ^{71}Ga (天然丰度分别为 60.11% 和 39.89%) 以及三种放射性核素 ^{66}Ga 、 ^{67}Ga 和 ^{68}Ga 。这三种放射性核素可用于标记小分子、多肽等生物分子, 制备潜在的临床显像放射性药物^[11]。其中, ^{68}Ga 是一种正电子发射体 ($T_{1/2}=67.63$ min, 衰变方式为 $E_{\beta^+}=1.9$ MeV, $E_{\gamma}=0.511$ MeV, $I_{\beta^+}=89\%$, EC=11%), 衰变纲图示于图 1^[1]。

表 1 对比了两种方法在产能、质量控制、操作简便性等方面的特点, 并总结了其应用场景。

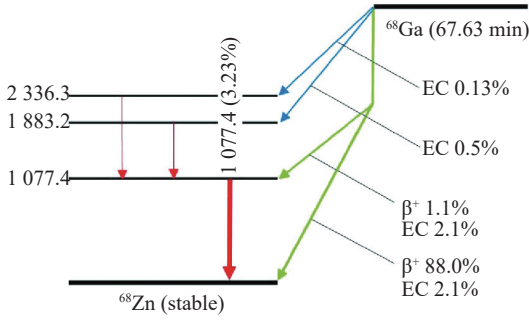


图 1 ⁶⁸Ga 的衰变纲图^[12]
Fig.1 Decay chain of ⁶⁸Ga^[12]

2 加速器制备⁶⁸Ga 技术

基于质子回旋加速器直接制备⁶⁸Ga, 主要采用富集⁶⁸Zn(丰度>99%), 通过⁶⁸Zn(p, n)⁶⁸Ga 核反应实现。相较于天然锌(⁶⁴Zn 丰度 49.17%、⁶⁶Zn 丰度 27.73%、⁶⁷Zn 丰度 4.04% 及 ⁶⁸Zn 丰度 18.45%), 采用富集⁶⁸Zn 可有效抑制竞争性核反应⁶⁶Zn(p, n)⁶⁶Ga 及 ⁶⁷Zn(p, n)⁶⁷Ga, 确保⁶⁸Ga 放射性核纯度, 同时保证产物符合对医用⁶⁸Ga 的杂质限值要求。⁶⁸Zn(p, n)⁶⁸Ga 核反应的激发函数曲线(图 2)

显示, 其在 10~14 MeV 能区内具有显著反应活性, 在 12.6 MeV 时反应截面达到峰值 910 mb, 对应⁶⁸Ga 产额为 3.06 GBq/(μA·h)^[6,13]。当质子能量高于 13 MeV 时, 将诱发⁶⁸Zn(p, 2n)⁶⁷Ga 副反应并生成⁶⁷Ga 杂质; 当能量提升至 16 MeV 时, ⁶⁸Ga 产额仅增加约 8%^[14-15]。因此, 出于产额、放射性杂质的考虑, 采用⁶⁸Zn(p, n)⁶⁸Ga 核反应制备⁶⁸Ga 时, 选择的辐照质子能量为 12~13 MeV (图 3)^[16]。

加速器直接制备⁶⁸Ga 以富集⁶⁸Zn 作为靶材, 采用固体靶或液体靶形式进行辐照, 经放射化学分离与纯化, 制备医用⁶⁸Ga。

2.1 固体靶制备⁶⁸Ga

⁶⁸Zn 固体靶主要包括电镀锌靶、压制粉末靶、铝箔靶^[17]等形式, 制备的⁶⁸Zn 靶件用于加速器质子辐照。

2.1.1 固体靶制备工艺

2.1.1.1 电镀锌靶 电镀锌靶是将天然锌或富集⁶⁸Zn(丰度>99%)通过电化学沉积到铂、金、银或铜靶托上。电沉积富集⁶⁸Zn 可以直接沉积

表 1 ⁶⁸Ga 两种制备方法的对比

Table 1 Comparison of different ⁶⁸Ga preparation methods

比较维度	⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga 发生器制备 ⁶⁸ Ga	加速器直接制备 ⁶⁸ Ga
产能	初始活度最大为 3.7 GBq, 随使用递减; 单次淋洗活度数百 MBq 至 1 GBq, 需间隔 3~4 h, 单日产量有限	固体靶 1 h 产量约 10.96 GB, 液体靶 1 h 产量约 4.8 GBq, 可在 2 h 内规模化生产
质量控制	⁶⁸ Ga 放射性核纯度 ≥ 99.9%; ⁶⁸ Ge 漏穿率 ≤ 0.001%	因含有 ⁶⁶ Ga、 ⁶⁷ Ga 杂质核素, ⁶⁸ Ga 放射性核纯度 > 98%; 无 ⁶⁸ Ge 漏穿
经济性	发生器和 ⁶⁸ Ge 料液成本	加速器运行、富集靶材和箱室成本
操作简便性	仅需淋洗步骤, 操作简单	需制靶、分离等步骤, 操作复杂
辐射防护	⁶⁸ Ge 料液半衰期长 ($T_{1/2}=270.9$ d), 需长期防护; 日常淋洗瞬时辐射低	辐照产生感生放射性, 需专业屏蔽设施; 长期防护压力小
占地空间	设备小巧(柱-瓶系统), 仅需实验室小台面	需回旋加速器主机和屏蔽机房, 占地数十到数百平方米
应用场景	中小型医院、科研机构、急诊及偏远地区等	大型医疗中心、放射性药物企业、科研机构等

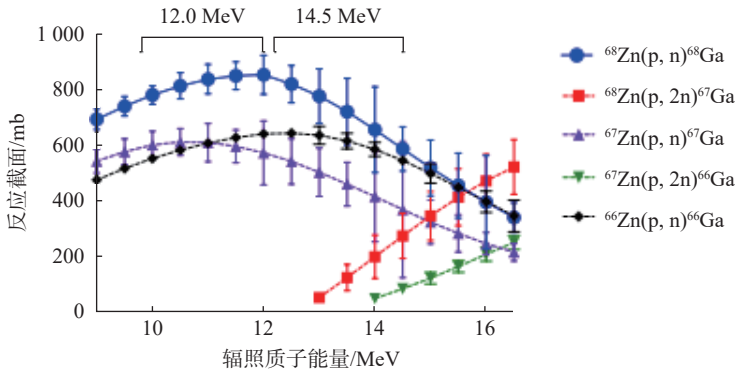


图 2 核反应⁶⁸Zn(p, n)⁶⁸Ga、⁶⁸Zn(p, 2n)⁶⁷Ga、⁶⁷Zn(p, n)⁶⁷Ga、⁶⁷Zn(p, 2n)⁶⁶Ga 以及 ⁶⁶Zn(p, n)⁶⁶Ga 激发函数^[13]
Fig.2 Excitation function of ⁶⁸Zn(p, n)⁶⁸Ga, ⁶⁸Zn(p, 2n)⁶⁷Ga, ⁶⁷Zn(p, n)⁶⁷Ga, ⁶⁷Zn(p, 2n)⁶⁶Ga and ⁶⁶Zn(p, n)⁶⁶Ga^[13]

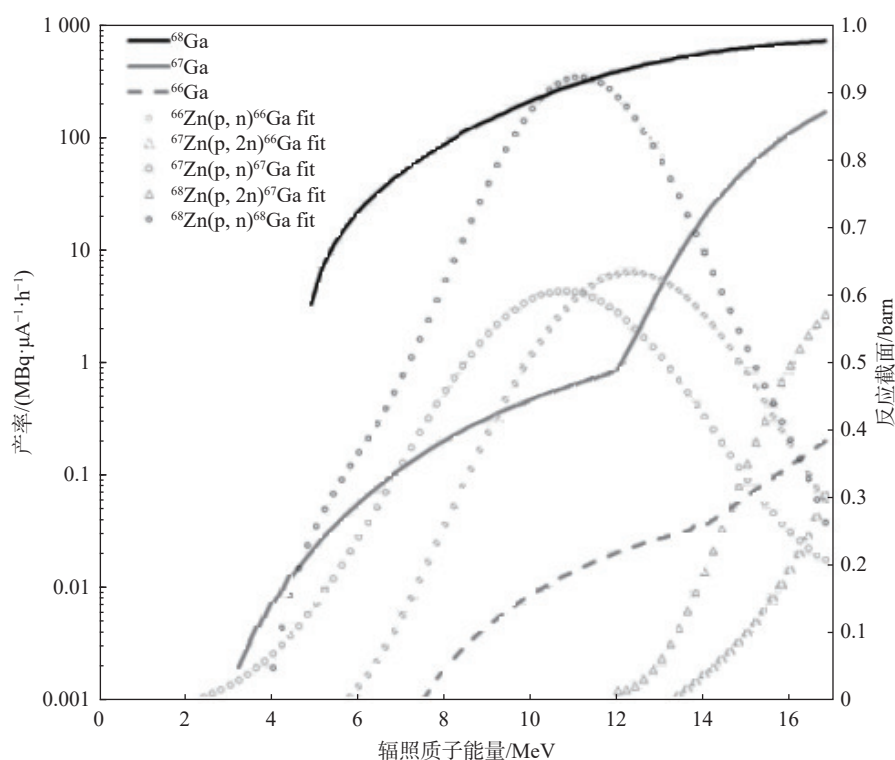


图3 质子辐照富集锌靶产生 ^{66}Ga 、 ^{67}Ga 和 ^{68}Ga 的饱和厚靶产率(实线)和激发函数(虚线)^[16]

Fig.3 Thick target yields at saturation (solid curves) and excitation functions (dashed curves) for the production of ^{66}Ga , ^{67}Ga and ^{68}Ga from a typical proton-irradiation of ^{68}Zn target^[16]

到金、铂或银靶托上,也可以沉积到有间隙金属层(最常见的是镍)的铜靶托上。镀镍的主要目的是防止铜在辐照期间扩散,最大限度减少质子辐照铜靶托时产生的 ^{65}Zn 杂质^[17-19]。

2010年, Kakavand 报道了一种以铜为靶托电镀锌靶的制备方法^[20]: 镀液组分为 2.7 g/L ZnO+7.1 g/L KCN+11.1 g/L KOH, 镀液体积约为 450 mL, pH=13~14, 温度 40 ℃, 搅拌器转速为 600 r/min, 每隔 8 s 正反转改变一次, 电流密度调节至 8.55 mA/cm², 持续电镀 2 h。为确保锌与铜托具有良好的附着力, 电镀前用砂纸打磨铜板。镀锌层扫描电镜检测结果示于图 4, 镀层的均匀性较好; 热冲击测试(靶材加热至 300 ℃持续 1 h, 然后将热靶材浸入 8 ℃冷水中)中锌镀层没有发生开裂或剥落, 表明其具有良好的附着力。

2012年, Engle 等^[15]以金或银为靶托, 采用天然锌作为靶材制备电镀锌靶, 具体工艺为: 镀液组分为 0.05 mol/L HCl+250~300 mg 的 $^{\text{nat}}\text{ZnCl}_2$ (化学纯度 >99.999%) 溶液 (体积为 2.5 mL), 阴极材料为 0.5 mm 厚的金或银盘, 电镀电压为

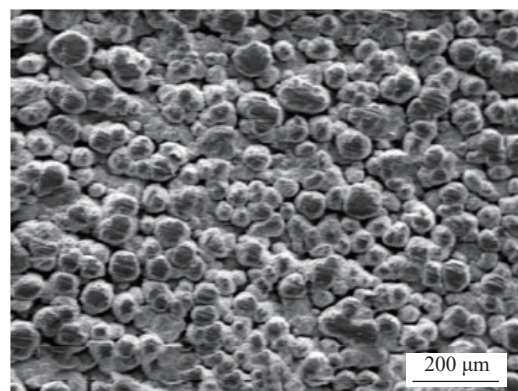


图4 铜板镀锌层扫描电镜图^[20]

Fig.4 SEM of a zinc deposit on the Cu backing^[20]

4~9 V, 电流为 30~60 mA, 电沉积 20 h。电镀天然锌靶在 13 MeV 质子辐照 4 h, ^{68}Ga 的理论厚靶产额为 $(387.5 \pm 42.5) \text{ MBq}/(\mu\text{A} \cdot \text{h})$ 。

2019年, Tieu 等^[13,21]以铂为靶托, 采用富集 ^{68}Zn 通过 Comacer 电化学沉积系统(EDS)来制备电镀锌靶: 镀液成分为 40~50 mg 的富集 ^{68}Zn (丰度 >99%) + 5 mL 2.2 mol/L NH_4Cl 溶液, 电压为 2.4~2.7 V, 电流为 15~28 mA, 氮气流速 1.5 mL/min; 电镀过程中 pH 逐渐下降, 在电沉

积 45 min 后, 用 25%~30% 氨水和 6 mol/L HCl 调节镀液 pH 为 2~4, 控制电沉积总时间为 2.5~3 h。实验表明, 长时间电镀(>4 h)会导致靶材劣化如镀层变黑和腐蚀, 镀层与基底结合力变差, 需要优化时间与电流密度的平衡, 电镀时间一般不超过 4 h。当电镀时间为 2.5 h, 锌镀层质量为 (36 ± 2) mg ($n=7$, 产率 73%)。但是在质子能量 14.5 MeV, 束流积分为 $5 \mu\text{A} \cdot \text{h}$ 时, ^{68}Ga 的产额为 (6.30 ± 0.42) GBq (EOB, $n=7$)。

2023 年, 赵海涛等^[22]以金为靶托, 利用 HM-10 医用回旋加速器配套的电镀系统电沉积制备 ^{68}Zn (丰度 98.20%), 电镀条件为 0.01 A 电流、2.2~3.5 V 电压电镀约 6 h, 所得 ^{68}Zn 镀层均匀致密, 清洗烘干后呈灰黑色。镀层质量为 (43.71 ± 0.87) mg ($n=35$)。以 10 MeV 30 μA 束流轰击 30 min, ^{68}Ga 的产量为 (10.96 ± 0.67) GBq (EOB, $n=35$)。

综上, 可以将电镀锌靶分为碱性、酸性和带缓冲的酸性体系三种。碱性氰化物体系以 KCN、ZnO 和 KOH 组成强碱性溶液, 靶材耐热冲击, 但过程中使用氰化物剧毒品限制该方法的应用。酸性体系以 HCl 为介质, 操作简便但酸性强易腐蚀设备、靶材均匀性差。带缓冲的酸性体系用 NH_4Cl 调节 pH 至 2~4, 电沉积均匀性较好, 易实现自动化分离纯化, 可集成溶解、分离、标记全流程, 适合临床大规模药物生

产, 但是需严控缓冲剂纯度以避免杂质引入。

2.1.1.2 压制粉末靶 压制粉末靶是使用液压机将天然锌或富集锌压制到银或铝靶托中。虽然压制粉末靶制靶方法简单, 但是粉末靶的热阻较小, 通常仅能承受较低的束流; 同时粉末靶由于自身机械强度及耐久性不足, 难以满足自动化靶件传送系统的严苛要求^[17]。

2019 年, Zeisler 等^[23]使用压制法制备了天然锌金属粉末靶, 具体方法为: 使用液压机将 150~300 mg 天然金属锌屑 (纯度化学 99.9%) 在约 12500 MPa 下压制成直径为 10 mm 的小球; 再将压制后的锌球放入铝靶托的直径为 0.3 mm 中心凹槽中, 在 450~500 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 20~30 s 以熔合, 冷却后用砂纸将天然锌靶表面抛光。压制熔合好的天然锌金属粉末靶示于图 5。以质子能量 12.8 MeV, 束流强度 20 μA 照射该天然锌金属粉末靶 15 min, ^{68}Ga 的产额为 3.1 GBq (EOB)。

2020 年, Nelson 等报道了压制粉末金属锌靶制备方法: 首先将富集金属 ^{68}Zn 粉末 (丰度 99.3%) 装入硬化不锈钢模具中, 使用液压机将其压缩为直径 10 mm, 厚度 400 μm 的压片, 并在空气中以 350 $^{\circ}\text{C}$ 烧结 5 h 以提高球团的坚固性和延展性。该方法使用银靶托, 靶托直径 24 mm, 厚度 1 mm, 中心有一直径为 10 mm, 深度为 100 μm 的凹槽。然后将单个金属锌压片置于银靶托中

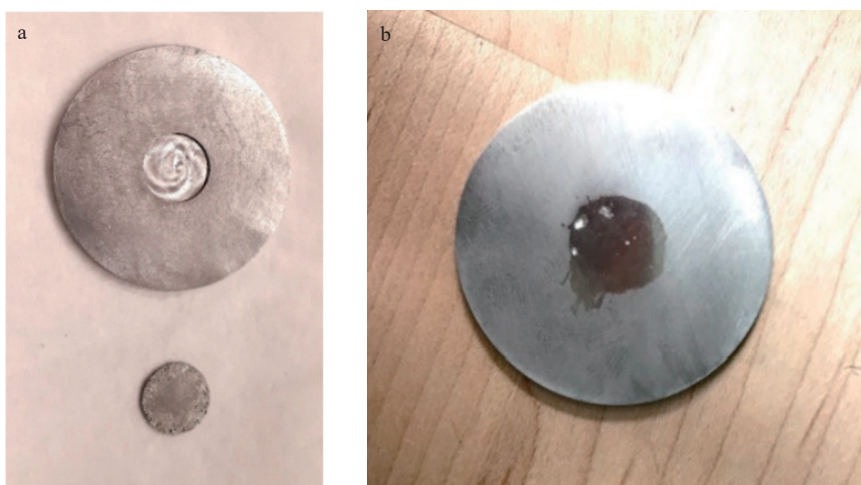


图 5 带有 $\phi 10 \text{ mm} \times 0.3 \text{ mm}$ 中心凹槽的 $\phi 35 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ 铝靶托和 150~300 mg 天然锌 (a) 以及抛光前将锌球熔合到靶托上 (b)

Fig.5 Target plate preparation. A $\phi 35 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ aluminum backing plate with a $\phi 10 \text{ mm} \times 0.3 \text{ mm}$ recess for the target material and the pellet formed from zinc (150-300 mg) before fusing (a) and Zinc pellet fused to the backing plate before polishing (b)

心凹槽处,在120℃时使用液压机以20 kN挤压夹在两片银箔之间锌靶件30 s,之后取出银箔。压制好的富集锌金属粉末靶示于图6^[4,24]。在TR-24回旋加速器上以12.5 MeV,10~30 μA质子束辐照该靶件20 min,采用氦冷和水冷双重冷却,⁶⁸Ga的产额为(13.8±1.4) GBq,饱和产率为(7.44±0.75) GBq/(μA·h)。

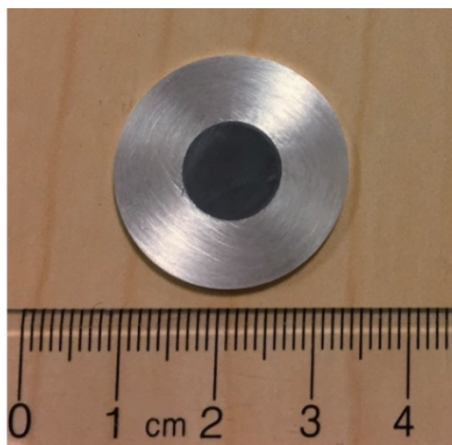


图6 压制在银靶托上富集⁶⁸Zn靶^[24]

Fig.6 Target consisting of a ⁶⁸Zn pellet pressed onto a silver backing^[24]

2021年,Thisgaard等^[25]将230~315 mg富集金属⁶⁸Zn粉末(丰度>98.2%)压制到银靶托中,以13.0 MeV 80 μA的质子束辐照富集金属⁶⁸Zn粉末靶2 h,⁶⁸Ga的产额为194 GBq(EOS)。

2.1.1.3 锌箔靶 锌箔也可用作靶材以生产⁶⁸Ga,主要以天然锌箔为主,少数使用富集⁶⁸Zn^[17,26-28]。箔片厚度范围为10~250 μm,主要根据所需⁶⁸Ga产量、材料成本和靶耐热性能等参数平衡进行选择。

1996年,Lundqvist等^[29]采用天然锌箔靶制备⁶⁸Ga,采用直径15 mm,厚度分别为50 mm,100 mm和150 mm的天然锌箔,称重后制成0.8 g/cm²的堆叠锌箔,封装在铝靶托中。以12 MeV、5~10 μA质子束辐照,累计束流积分达到50~70 μA·h,锌箔总厚度为100 μm,⁶⁸Ga产额为1570 MBq/(μA·h)。

2021年,Siikanen等^[30]报道了采用富集锌箔靶制备⁶⁸Ga的方法,采用直径15.5 mm×0.1 mm的富集⁶⁸Zn锌箔(丰度:98.8%),⁶⁸Zn锌箔靶质量为140 mg。以能量为12.6 MeV,质子束流25 μA,照射锌箔靶68 min,⁶⁸Ga的产额为(31±1) GBq(EOB)。

三种制靶方法各具特点,具体对比列于表2。电镀锌靶结合紧密,机械强度高,成本适中,但制备耗时,适用于纯度要求高的规模化生产。压制粉末靶经压制与烧结,结构紧凑、机械强度高,制备时间短且成本适中,锌粉可回收,适用于实验室及中小型机构批量生产。锌箔靶材柔韧,制备较快,但是成本高,适用于应急生产或研究场景,能快速完成制靶。

表2 ⁶⁸Ga三种固体靶制备方法的对比

Table 2 Comparison of different ⁶⁸Ga preparation methods

比较维度	电镀锌靶	压制粉末靶	锌箔靶
靶件厚度	对应面积约1 cm ² 时厚度约5~10 μm(锌沉积量(36±2) mg,按锌密度7.14 g/cm ³ 估算)	100 μm(100 mg 锌粉)	50~150 μm(单靶约140 mg 锌)
机械强度	结合紧密,能耐受质子辐照热冲击,机械强度高	经液压压制与烧结处理,结构紧凑(密度达3.18 g/cm ³),机械强度高	锌箔靶材本身具一定柔韧性,可耐受400℃加热及质子辐照热冲击
制备时间	2.5~3 h/单靶	1.75 h/10 靶	5~10 min/单靶
成本	中(金和铂靶托可重复使用、富集锌消耗)	中(银靶托可重复使用、富集锌粉回收利用率高)	高(富集箔材价格高、用量大)

2.1.2 固体靶分离工艺 固体靶辐照后需进行⁶⁸Ga的化学分离与纯化,除去⁶⁸Zn及其他杂质,以满足医用要求。⁶⁸Ga的分离纯化主要包括柱色层分离法,热扩散分离法和溶剂萃取法三种。
2.1.2.1 柱色层分离法 在⁶⁸Ga分离和纯化前,在常温下采用10~12 mol/L盐酸或在60℃下采用6 mol/L盐酸和过氧化氢溶解辐照后的固体锌靶^[16]。溶靶液主要成分来源于靶材中的

⁶⁸Zn²⁺或Zn²⁺(毫克量级),还有辐照产生的目标核素⁶⁸Ga³⁺(微克量级)、⁶⁶Ga³⁺和⁶⁷Ga³⁺(总计不超过⁶⁸Ga³⁺的2%)以及实验操作引入的微量Fe²⁺、Al³⁺等元素杂质。柱色层分离法利用组分在固定相和流动相间的分配差异,通过动态吸附-解吸过程实现分离,具有高效灵活、分离时间短、大批量自动化等特点,适合短半衰期核素⁶⁸Ga的分离纯化。

2018年, Lin等^[4-5]报道了采用AG 50W-X4阳离子交换和UTEVA萃取树脂双柱分离纯化通过固体靶制备的⁶⁸Ga, 分离原理为AG 50W-X4表面的磺酸基能够释放H⁺, Ga³⁺等阳离子与H⁺进行交换并被吸附到树脂上, 随后在3~4 mol/L盐酸条件下, Fe²⁺、Zn²⁺、Al³⁺等被吸附到树脂上, Ga³⁺洗脱下来, 实现Fe²⁺等杂质离子的去除; Ga³⁺在高浓度盐酸(如4~8 mol/L盐酸)中与Cl⁻形成稳定的GaCl₄⁻阴离子络合物, UTEVA树脂对其有很强的萃取能力, 能将其从含有其他杂质的溶液中萃取出来, 进一步提高⁶⁸Ga的纯度。分离流程为: 首先, 采用10 mol/L盐酸通过AG 50W-X4阳离子树脂柱, 以去除其他金属杂质; 随后, 用4 mol/L盐酸将⁶⁸Ga³⁺从阳离子柱洗脱, 并将洗脱液加载至UTEVA萃取树脂柱; 最后, 使用0.05~0.1 mol/L盐酸洗脱⁶⁸Ga, 回收率>75%, ⁶⁷Ga ≤0.2%, 分离时间<10 min。

2020年, Nelson^[24]采用AG 50W-X8阳离子交换和UTEVA萃取树脂双柱自动化分离辐照后的固体⁶⁸Zn靶。⁶⁸Ga产额达194 GBq(EOS), 回收率为(76.7±4.3)%, 杂质⁶⁶Ga和⁶⁷Ga总活度为0.016%。⁶⁸Ga的放射性核纯度>98%, 放化纯度>95%, 金属杂质Zn<10 μg/GBq, Fe<10 μg/GBq^[25], 满足欧洲药典要求。

Alves等^[13-14,31]等建立了阳离子与阴离子双柱分离体系, 分离流程为: 首先, 使用3 mol/L盐酸从DOWEX 50W-X8树脂柱洗脱⁶⁸Ga³⁺; 随后, 用水和8 mol/L盐酸的混合溶液将Ga³⁺加载到AG 1-X8树脂柱, 施加惰性气体流以干燥色谱柱并去除微量盐酸; 最后, 用水淋洗树脂柱得到⁶⁸GaCl₃溶液(0.1~0.25 mol/L盐酸形式)。⁶⁸Ga的放化纯度为98.9%, 铝、铁、锌等金属杂质含量<100 ppb。

2020年, Alnahwi等^[16,32]使用7 mol/L硝酸溶靶, 用碳酸氢铵调节溶液pH=2后, 采用羟肟酸树脂(Zr树脂)和CUBCX123阳离子交换树脂双柱分离纯化⁶⁸Ga, 分离原理为: 利用Ga³⁺与Zr树脂上羟肟酸基团的强螯合作用实现初步分离, 再经CUBCX123树脂二次纯化Ga³⁺。分离流程为: 首先, 使用0.75 mol/L盐酸从Zr树脂上洗脱⁶⁸Ga; 随后, 将洗脱液加载至CUBCX123树脂柱上, 用0.01 mol/L盐酸洗脱⁶⁸Ga³⁺; 最后, 使用混合洗脱剂(5 mol/L NaCl+5.5 mol/L HCl)收

集⁶⁸Ga³⁺溶液。⁶⁸Ga的放射性核纯度>99.9%, 钴、银、铅等杂质含量<0.5 ppm。

2.1.2.2 热扩散分离法 热扩散分离法是一种经济高效且简单的方法。由于加速器轰击后的铝箔靶被认为是含有锌和镓不同熔点组分的经典二元组分, 可使用热扩散分离法以实现铝箔靶的分离。热扩散分离的原理为利用锌熔点(420 ℃)和镓熔点(30 ℃)的差异, 在高温时镓可在锌中移动且集中于锌靶表面, 且镓的沸点较高(2403 ℃), 蒸汽压很低, 镓将保留在锌靶的表面, 再使用弱酸浸渍法刻蚀锌靶以实现镓的提取。

1995年, Tolmachew^[23,29]报道了一种⁶⁸Ga热扩散分离方法, 先后使用0.05 mol/L盐酸、蒸馏水和无水乙醇洗涤对半切开的铝箔靶, 将铝箔置于氮气保护下的管式炉中段, 加热至400 ℃, 根据铝箔厚度不同选择不同加热时间(15~90 min), 重复上述步骤三次, 再用弱酸浸渍法提取⁶⁸Ga。热扩散时间<15 min, 分离时间<30 min, 分离效率>60%, 富集⁶⁸Zn损失小于0.5%。

2.1.2.3 溶剂萃取法 虽然色层分离法较为常见, 但是溶剂萃取也可用于固体靶制备⁶⁸Ga的分离。溶剂萃取根据化合物在溶剂中相对溶解度差异进行分离。研究表明采用异丙醇或4-甲基-2-戊酮作为萃取溶剂^[17], 通过氮气鼓泡来促进水相和有机相的混合, 在混合之后反萃取有机相, 可实现镓与锌的分离。

2019年, Pedersen等^[33]基于膜的流动液-液萃取实现高效萃取分离⁶⁸Ga和Zn。二异丙醚/三氟甲苯萃取系统对⁶⁸Ga的回收率为(76.3±1.9)%, 对Zn的回收率为(1.9±1.6)%; 正丁基甲基醚/三氟甲苯萃取系统对⁶⁸Ga的回收率为(95.7±2.0)%, 对Zn的回收率为(0.005±0.003)%。其中, 三氟甲苯起到控制水相和有机相之间界面张力的关键作用。虽然溶剂萃取法用时较短, 但自动化难度大, 且⁶⁸Ga产量较低。

⁶⁸Ga半衰期较短, 放化分离与纯化的时间非常重要。相比于热扩散分离和溶剂萃取法, 柱色层分离法更易于实现自动化。目前⁶⁸Ga的批量化生产更多采用AG 50W-X4阳离子交换和UTEVA萃取树脂柱双柱分离, 得到的⁶⁸Ga质量稳定、回收率高, 产品质量达到欧洲药典标准, 满足⁶⁸Ga放射性药物标记要求^[28]。

2.2 液体靶制备 ^{68}Ga

液体靶技术通过将天然或富集 ^{68}Zn 靶材溶解于特定溶剂(通常为强酸溶剂),制备成均匀液态靶体,经质子束轰击发生 $^{68}\text{Zn}(\text{p},\text{n})^{68}\text{Ga}$ 核反应,实现 ^{68}Ga 的直接制备。

2.2.1 液体靶制备工艺 采用强酸溶剂(常用硝酸或盐酸)溶解富集 ^{68}Zn 靶材,制备 $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 或 $^{68}\text{ZnCl}_2$ 溶液并装入铝靶托或铌靶托中,直接用于加速器质子辐照。在 ZnCl_2 液体靶辐照时,质子束诱导水辐解会导致氢气和氧气积聚而造成靶腔内压力波动,同时也容易引起靶窗的腐蚀;而使用 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 溶液可显著降低辐照时水辐解的速率,因此液体靶材优选 $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 溶液,靶组件可使用氦气和水组合冷却^[34]。辐照条件通常为质子能量12~14 MeV,束流强度45 μA ^[14,34-37], ^{68}Ga 产量取决于液体靶的压力和 ^{68}Zn 浓度^[3]。

2019年, Pandey等^[36]报道了液体靶制备 ^{68}Ga ,采用1.7 mol/L富集 $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 溶液(化学纯度99.23%),钽靶腔体积为1.6 mL,钽靶托外加盖0.20 mm铝箔和0.038 mm Havar膜双箔,经由氦气冷却。以14 MeV, 20 μA 质子束流辐照30 min, ^{68}Ga 产额为 (192.5 ± 11.0) MBq/($\mu\text{A} \cdot \text{h}$),校正EOB产量5.20~6.27 GBq/ μg , ^{68}Ga 的放射性核纯度>99.9%。

2021年,李桂铤等^[38]提出基于液体靶制备 $^{68}\text{GaCl}_3$ 方法,采用IBA Cyclone 18/9回旋加速器,在14~16 MeV、35~45 μA 质子束流下轰击 $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 液体靶30~70 min, ^{68}Ga 的产量为4.25~5.00 GBq。

2014年, Pandey等^[34]通过正面氦冷/背面水冷的双面冷却设计,在14 MeV质子束下实现 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 液体靶件的低压稳定运行辐照(<689 kPa)。2017年,Alves等^[16]系统性研究 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 溶液浓度、靶窗厚度与靶压(≤ 3.5 MPa)对液体靶辐照稳定性的影响,提出耐腐蚀材料选择策略,为高功率液体靶的设计提供了优化路径^[39-40]。

2.2.2 液体靶分离工艺 目前液体靶分离以柱色层分离法为主。2019年,Riga^[13,36]等采用Zr树脂和三辛基膦基树脂(TK200)组合柱分离液体靶制备的 ^{68}Ga ,其分离流程为:首先用0.1 mol/L硝酸洗涤Zr树脂柱以除去 Zn^{2+} 、 Fe^{3+} 、

Cu^{2+} 等金属杂质,而 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ 保留在色谱柱上;再用2 mol/L盐酸洗脱 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ 并保留在TK200树脂柱上;最后用0.1 mol/L盐酸或水洗脱 $^{68}\text{Ga}^{3+}$,分离总时长32 min。回收率>80%, ^{68}Ga 的放射性核纯度>99.9%,杂质 ^{66}Ga <0.005%和 ^{67}Ga <0.09%。

2021年,李桂铤等^[38]将辐照后的 $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 液体靶通过强阳离子交换色谱分离(固定相为苯磺酸键合苯乙烯-二乙烯基苯聚合物,平衡离子为氢离子),依次以0.5~0.84 mol/L氢溴酸、丙酮、水溶液洗脱杂质、3 mol/L盐酸洗脱 $^{68}\text{Ga}^{3+}$,分离时间<30 min, ^{68}Ga 的放射性核纯度>99.7%,质量与 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器制备的 ^{68}Ga 相当。

在加速器直接制备 ^{68}Ga 领域,固体靶与液体靶系统呈现出显著的技术差异,各具特点。电镀锌靶、压制粉末靶、铝箔靶等固体靶系统^[16,24]具有靶密度大,热传导效果好,可承载更大的质子束流, ^{68}Ga 产量高等优势,但其溶靶和 ^{68}Ga 分离纯化步骤多,需专用固体靶的辐照及分离等基础设施。相比于固体靶,液体靶系统则简化了制靶流程, $^{68}\text{Zn}/^{68}\text{Ga}$ 分离纯化也相对简单,但是液体靶对靶件的冷却性能要求较高,一般需要氦气和水组合冷却;靶溶液的导出需要加压靶组件;靶溶液对靶系统金属组件的腐蚀性强,液体传输管路更换频次高。因此,可根据实际情况选择合适的靶系统制备 ^{68}Ga 。

2.3 富集 ^{68}Zn 靶材料回收

从天然锌(^{68}Zn 丰度18.45%)中批量制备富集 ^{68}Zn (丰度>99%)工艺难度较大,致使该材料长期依赖进口,存在价格较高、供应不稳定等问题。2023年,核理化院豆丹丹等^[41]突破富集 ^{68}Zn 制备技术,采用气体离心法,以二甲基锌为介质,将离心得到的贫化 ^{64}Zn (丰度<0.5%)作为供料,通过级联系统多遍分离,制得 ^{68}Zn 丰度>99%的产品,预计产量可达公斤级,可满足国内部分用户需求。该方法的成本较传统离心法降低35%,每克售价接近千元。为提高 ^{68}Ga 制备的经济性,开发高效的富集 ^{68}Zn 靶材回收技术具有重要意义。研究表明,富集 ^{68}Zn 回收方法及回收率与 ^{68}Ga 的分离纯化工艺直接相关:若 ^{68}Zn 溶液中无铁等杂质,可采用硝酸进行多次溶解、蒸发、干燥的方式回收 ^{68}Zn ^[9],回收率>90%;此外,电解和柱色层分离等方法也用于富集 ^{68}Zn 回收。

Wuest 等^[24]报道了电解法回收压制粉末靶中富集⁶⁸Zn方法:初始 500 mg ⁶⁸Zn 靶材在 5 V 1.5 A 条件下电沉积 120 min,回收⁶⁸Zn 质量为(383±21.5) mg,回收率为(76.7±4.3)%。

De Grado 等^[36]则提出了液体靶回收富集⁶⁸Zn 方法。通过 AG-50W-X8 阳离子交换树脂选择性吸附和纯化,实现了⁶⁸Zn 靶材的高回收率(82.6±13.6)%和高纯度(>99%)。具体流程为:首先,收集⁶⁸Ga 分离后含⁶⁸Zn 的洗脱液,调节溶液 pH ≤5.0 后加载至 AG-50W-X8 树脂柱;随后,依次用水和 8 mol/L 硝酸溶液洗脱去除 Na⁺等杂质,获得高纯度的⁶⁸Zn(NO₃)₂溶液;最后,通过旋转蒸发和冻干处理得到固态的⁶⁸Zn(NO₃)₂·xH₂O,可直接用于后续辐照生产。MP-AES 分析表明,回收产物中主要杂质为痕量 NaNO₃(<0.5%),Ni、Cu、Co、Fe、Ga 等金属含量低于检测限,符合回收标准。若杂质含量>2.0%,可重复上述纯化过程直至满足镀靶要求。

3 结语

⁶⁸Ga 作为正电子核素,其标记的放射性药物已广泛应用于临床 PET 显像,在神经内分泌肿瘤、前列腺癌的显像诊断中发挥重要作用。传统⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 发生器因产量问题限制临床应用,质子加速器直接制备⁶⁸Ga 成为重要路径。两种路径适配场景不同,互为补充:当无加速器、小用量时,发生器优势明显;当有加速器、大用量时,质子回旋加速器可突破⁶⁸Ga 的产量瓶颈。其中液体靶制备系统具有快速、高效、低成本并可多批次辐照生产优势,但受限于低靶材密度导致⁶⁸Ga 产量不足;固体靶制备系统则通过电沉积技术实现⁶⁸Ga 的稳定、批量化生产,且固体靶放射性泄露风险更低,安全性较高,液体靶和固体靶技术路线可分别应用于临床医院和放射性药物生产配送中心,大幅提升⁶⁸Ga 产量及其标记放射性药物的产能。未来⁶⁸Ga 制备技术研究将聚焦于新型靶材开发、辐照条件优化,通过提升产量、降低成本及拓宽应用场景,推动⁶⁸Ga 放射性药物在肿瘤等疾病早期诊断与疗效评价中的应用与发展。

参考文献:

[1] Ashhar Z, Ahmad Fadzil M F, Othman M F, et al.

Cyclotron production of gallium-68 radiopharmaceuticals using the ⁶⁸Zn(p, n)⁶⁸Ga reaction and their regulatory aspects[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15(1): 70.

[2] Cavaier R F, Haddad F, Sounalet T, et al. Terbium radionuclides for theranostics applications: a focus on MEDICIS-PROMED[J]. *Physics Procedia*, 2017, 90: 157-163.

[3] 李方. ⁶⁸Ga 标记显像剂的发展:核医学的进步与契机[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(3): 3.

Li Fang. ⁶⁸Ga-radiopharmaceuticals development: advances and opportunities of nuclear medicine[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2017, 37(3): 3 (in Chinese).

[4] Nelson B J B, Andersson J D, Wuest F, et al. Good practices for ⁶⁸Ga radiopharmaceutical production[J]. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2022, 7(1): 27.

[5] Lin M, Waligorski G J, Lepera C G. Production of curie quantities of ⁶⁸Ga with a medical cyclotron via the ⁶⁸Zn (p, n) ⁶⁸Ga reaction[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2018, 133: 1-3.

[6] Szelecsényi F, Kovács Z, Nagatsu K, et al. Investigation of direct production of ⁶⁸Ga with low energy multiparticle accelerator[J]. *Ract*, 2012, 100(1): 5-11.

[7] Navin A, Tripathi V, Blumenfeld Y, et al. Direct and compound reactions induced by unstable helium beams near the Coulomb barrier[J]. *Physical Review C*, 2004, 70(4): 044601.

[8] Sadeghi M, Kakavand T, Mokhtari L, et al. Determination of ⁶⁸Ga production parameters by different reactions using ALICE and TALYS codes[J]. *Pramana*, 2009, 72(2): 335-341.

[9] International Atomic Energy Agency. Gallium-68 cyclotron production [M]. Vienna: International Atomic Energy Agency Vienna International Centre, 2019.

[10] Gilly L J, Henriot P, Alves P, et al. Absolute cross-sections and excitation functions for α particles induced reactions on bromine between 10 and 24 MeV[J]. *Nuclear Physics*, 1964, 55: 375-385.

[11] Kumar K. The current status of the production and supply of gallium-68[J]. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 2020, 35(3): 163-166.

[12] Bjørnstad T, Portela J I, Brisset P, et al. Radiotracer generators for industrial applications, IAEA Radiation Technology Series No. 5 [M]. [S. l.]: [s. n.], 2013.

[13] Tieu W, Hollis C A, Kuan K K W, et al. Rapid and

- automated production of [⁶⁸Ga] gallium chloride and [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-TATE on a medical cyclotron[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2019, 74: 12-18.
- [14] Meisenheimer M, Saenko Y, Eppard E. Gallium-68: Radiolabeling of radiopharmaceuticals for PET imaging - A lot to consider[M]. *Medical Isotopes*, London: IntechOpen, 2021.
- [15] Engle J W, Lopez-Rodriguez V, Gaspar-Carcamo R E, et al. Very high specific activity ^{66/68}Ga from zinc targets for PET[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2012, 70(8): 1792-1796.
- [16] Alves F, Alves V H P, Do Carmo S J C, et al. Production of copper-64 and gallium-68 with a medical cyclotron using liquid targets[J]. *Modern Physics Letters A*, 2017, 32(17): 1740013.
- [17] Becker K V, Chernysheva M, Barnhart T E, et al. A review of accelerator-produced Ga-68 with solid targets[J]. *Current Radiopharmaceuticals*, 2021, 14(4): 315-324.
- [18] Arzumanov A, Batischev V, Borissenko A, et al. Development of cyclotron based high beam current technique for Ga-67 production[C]//7th European Particle Accelerator Conference (EPAC 2000). Vienna, Austria: Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, 2000.
- [19] Brown L C, Callahan A P, Skidmore M R, et al. High-yield zinc-68 cyclotron targets for carrier-free gallium-67 production[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 1973, 24(11): 651-655.
- [20] Kakavand T, Sadeghi M, Mokhtari L, et al. Zinc electrodeposition on copper substrate using cyanide bath for the production of ⁶⁶, ⁶⁷, ⁶⁸Ga[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2010, 283(1): 197-201.
- [21] Svedjehed J, Pärnaste M, Gagnon K. Demystifying solid targets: simple and rapid distribution-scale production of [⁶⁸Ga] GaCl₃ and [⁶⁸Ga] Ga-PSMA-11[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2022, 104: 1-10.
- [22] 赵海涛, 吕春, 王成, 等. 回旋加速器固体靶生产⁶⁸Ga 及其标记药物的自动化合成[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(8): 492-495.
- Zhao Haitao, Lyc Chun, Wang Cheng, et al. ⁶⁸Ga Production with cyclotron solid target and automated synthesis of ⁶⁸Ga labeled drugs[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2023, 43(8): 492-495(in Chinese).
- [23] Zeisler S, Limoges A, Kumlin J, et al. Fused zinc target for the production of gallium radioisotopes[J]. *Instruments*, 2019, 3(1): 10.
- [24] Nelson B J B, Wilson J, Richter S, et al. Taking cyclotron ⁶⁸Ga production to the next level: Expeditious solid target production of ⁶⁸Ga for preparation of radiotracers[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2020, 80-81: 24-31.
- [25] Thisgaard H, Kumlin J, Langkjær N, et al. Multi-curie production of gallium-68 on a biomedical cyclotron and automated radiolabelling of PSMA-11 and DOTATATE[J]. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2021, 6(1): 1.
- [26] Hille M, Hille P, Uhl M, et al. Excitation functions of (p, n) and (α, n) reactions on Ni, Cu and Zn[J]. *Nuclear Physics A*, 1972, 198(2): 625-640.
- [27] Ahad A, Easwaroorthy B, Zhang H, et al. Cyclotron produced ⁶⁸Ga for PET imaging of prostate cancer [J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59(supplement 1): 610.
- [28] Flores-Moreno A, Valle-Gonzalez M, Zarate-Morales A, et al. Production of Ga-68 for preclinical applications by irradiation of a natural Zn foil with 7 MeV protons[C]//19th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences. Amsterdam, Netherlands: [s. n.], 2011, 54: S249.
- [29] Tolmachev V, Lundqvist H. Rapid separation of gallium from zinc targets by thermal diffusion[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 1996, 47(3): 297-299.
- [30] Siikanen J, Jussing E, Milton S, et al. Cyclotron-produced ⁶⁸Ga from enriched ⁶⁸Zn foils[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2021, 176: 109825.
- [31] McAlister D R, Philip Horwitz E. Automated two column generator systems for medical radionuclides[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2009, 67(11): 1985-1991.
- [32] Alnahwi A H, Tremblay S, Ait-Mohand S, et al. Automated radiosynthesis of ⁶⁸Ga for large-scale routine production using ⁶⁸Zn pressed target[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2020, 156: 109014.
- [33] Pedersen K S, Nielsen K M, Fonslet J, et al. Separation of radiogallium from zinc using membrane-based liquid-liquid extraction in flow: experimental and COSMO-RS studies[J]. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 2019, 37(5): 376-391.
- [34] Pandey M K, Byrne J F, Jiang H, et al. Cyclotron production of (⁶⁸)Ga via the (⁶⁸)Zn(p, n)(⁶⁸)Ga reaction in aqueous solution[J]. *American Journal of Nuclear*

- Medicine and Molecular Imaging, 2014, 4(4): 303-310.
- [35] Rodnick M E, Sollert C, Stark D, et al. Cyclotron-based production of ^{68}Ga , [^{68}Ga] GaCl_3 , and [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 from a liquid target[J]. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2020, 5(1): 25.
- [36] Pandey M K, Byrne J F, Schlasner K N, et al. Cyclotron production of ^{68}Ga in a liquid target: effects of solution composition and irradiation parameters[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2019, 74-75: 49-55.
- [37] Riga S, Cicoria G, Pancaldi D, et al. Production of Ga-68 with a general electric PET trace cyclotron by liquid target[J]. *Physica Medica*, 2018, 55: 116-126.
- [38] 李桂铤, 毛献金, 陈海涛, 等. 一种高放射性核纯度的 $^{68}\text{Ga-GaCl}_3$ 溶液的制备方法及应用: CN113144225A[P]. 2021-07-23.
- [39] Hoehr C, Morley T, Buckley K, et al. Radiometals from liquid targets: $^{94\text{m}}\text{Tc}$ production using a standard water target on a 13 MeV cyclotron[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2012, 70(10): 2308-2312.
- [40] do Carmo S J C, Scott P J H, Alves F. Production of radiometals in liquid targets[J]. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2020, 5(1): 2.
- [41] 豆丹丹, 解金鹏, 丛艺坤, 等. 一种富集丰度 99% 以上 Zn-68 同位素的方法: 202310285806[P]. 2025-10-13.