

核素 ^{68}Ge 的加速器制备工艺研究进展

赵紫宇^{1,2,3}, 马承伟^{1,2,3}, 温凯^{1,2,3}, 段菲^{1,2,3}, 褚浩森^{1,2,3}, 李光^{1,2,3}

(1. 原子高科股份有限公司, 北京 102413;

2. 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;

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)

摘要: 目前, ^{68}Ga 标记药物的PET显像应用呈现显著增长,这源于 ^{68}Ge - ^{68}Ga 发生器的普及、靶向药物的开发、标记程序的简单化以及 ^{68}Ga 标记药物的上市许可获批等有利因素。 ^{68}Ga 主要通过 ^{68}Ge - ^{68}Ga 发生器制备,母体核素 ^{68}Ge 的可得性和活度成为发生器制备的决定性因素。 ^{68}Ge 是加速器生产的人工放射性核素,其加速器制备技术对于推动PET显像药物的发展和应用具有重要意义。 ^{68}Ge 常用于设备的均一化校正和衰减校正,以确保PET图像的准确性和可靠性, ^{68}Ge 校正源是PET和PET/CT设备质量控制中的关键部件。 ^{68}Ge 核素可通过回旋加速器照射金属镓靶,经核反应 $^{nat}\text{Ga}(p,xn)^{68}\text{Ge}$ 或 $^{69}\text{Ga}(p,2n)^{68}\text{Ge}$ 制备。本文对核素 ^{68}Ge 的性质、加速器制备现状进行总结,详细介绍加速器制备 ^{68}Ge 核素的关键技术和研究进展,以期为 ^{68}Ge 的制备研究提供借鉴与帮助。

关键词: ^{68}Ge ; 制备工艺; 加速器; ^{68}Ge - ^{68}Ga 发生器

中图分类号: TL92+3; TL99

文献标志码: A

文章编号: 1000-7512(2024)06-0529-11

doi: 10.7538/tws.2024.youxian.073

The Current Development Status in Accelerator Preparation of Radionuclide ^{68}Ge

ZHAO Ziyu^{1,2,3}, MA Chengwei^{1,2,3}, WEN Kai^{1,2,3}, DUAN Fei^{1,2,3}, CHU Haomiao^{1,2,3}, LI Guang^{1,2,3}

(1. HTA Co., Ltd., Beijing 102413, China;

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

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

Abstract: In recent years, the PET imaging with ^{68}Ga -labeled radiopharmaceuticals have grown significantly, which is driven by the popularity of ^{68}Ge - ^{68}Ga generator, the development of targeted tracers, simple labeling procedures, and approval of ^{68}Ga -labeled radiopharmaceuticals. Currently, ^{68}Ga is mainly produced by ^{68}Ge - ^{68}Ga generator. Therefore, the source and activity of parent nuclide ^{68}Ge become the key factor in the ^{68}Ge - ^{68}Ga generator preparation. ^{68}Ge is an artificial radionuclide produced by accelerator, its accelerator preparation is of great significance for promoting the development and application of PET imaging drugs. ^{68}Ge can be often used for the homogenization correction and attenuation correction of the equipment to ensure the accuracy and reliability of PET

收稿日期: 2024-06-28; 修回日期: 2024-08-12

基金项目: 国防科技工业局核能开发项目(2022-2023)

通信作者: 温凯

images, and ^{68}Ge correction source is a key component in the quality control of PET and PET/CT. ^{68}Ge can be prepared by irradiating metal gallium target via proton cyclotron through $^{\text{nat}}\text{Ga}(\text{p},\text{xn})^{68}\text{Ge}$ or $^{69}\text{Ga}(\text{p},2\text{n})^{68}\text{Ge}$ nuclear reaction. This paper summarizes the properties and preparation of ^{68}Ge and introduces the key technologies and research progress of the accelerator production of ^{68}Ge in detail, hoping to provide reference and experience for the preparation of ^{68}Ge and help realize the independent.

Key words: ^{68}Ge ; preparation process; accelerator; ^{68}Ge - ^{68}Ga generator

核素 ^{68}Ge 具有较长的半衰期 ($T_{1/2}=270.93\text{ d}$), 可通过电子俘获衰变至 ^{68}Ga , 是 ^{68}Ga 的母体核素。 ^{68}Ga 作为一种正电子发射体 (衰变方式为 $E_{\beta^+}=1.9\text{ MeV}$, $E_{\gamma}=0.511\text{ MeV}$, $I_{\beta^+}=89\%$, $\text{EC}=11\%$), 是正电子发射断层扫描 (PET) 显像设备中常规使用的诊断性放射性核素 [1]。由于较短的半衰期 ($T_{1/2}=67.7\text{ min}$) 和正电子发射的高分支比 ($I_{\beta^+}=89\%$), 已被广泛应用于各种临床前和临床影像研究 [2]。目前, 三种 ^{68}Ga 标记的放射性示踪剂已经被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 分别为用于诊断前列腺癌 (PC) 的 ^{68}Ga -PSMA-11、用于诊断神经内分泌肿瘤 (NETs) 的 ^{68}Ga -DOTATATE 和 ^{68}Ga -DOTATOC。其中, ^{68}Ga -DOTATATE 对于 NETs 诊断的灵敏度和特异性可达 90% 以上, 成为 NETs 临床影像诊断、定位和分期的“金标准” [3]。此外, ^{68}Ge 校正源是 PET/CT 设备正常运行中必不可少的配置之一, 通过系统均一性校正和衰减校正等应用, 可以显著提高 PET 图像的准确性和可靠性, 为临床诊断提供更加精准的信息支持 [4]。核素 ^{68}Ga 主要通过 ^{68}Ge - ^{68}Ga 发生器制备, 发生器的有效期接近一年。 ^{68}Ge - ^{68}Ga 发生器的商品化以及 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ 简便的分离方法使 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ 能够在 PET 诊断中广泛应用 [5]。母体核素 ^{68}Ge 主要通过加速器诱发核反应 $^{\text{nat}}\text{Ga}(\text{p},\text{xn})^{68}\text{Ge}$ 或核反应 $^{69}\text{Ga}(\text{p},2\text{n})^{68}\text{Ge}$ 获得 [6]。 ^{68}Ge 的加速器制备工艺分为制靶工艺、辐照和分离纯化工艺三部分, 本文将对这三部分进行总结, 拟为今后 ^{68}Ge 的生产和制备提供参考。

1 ^{68}Ge 的性质

锗, 原子序数 32, 属于 VIB 族。金属锗在 400 °C 的空气中也能稳定, 超过 600 °C 开始缓慢氧化。锗溶于水, 但水中热力学不稳定; 锗易溶于稀硝酸和稀碱金属氢氧化物, 主要形成

+4 价氧化态。另外因其金属性, 锗易被王水、熔融碱金属和过氧化氢等氧化 [7]。

核素 ^{68}Ge , 主要通过 EC 衰变为 ^{68}Ga , 衰变分支比为 100%, 衰变时发射 9.209 keV 和 9.181 keV 的 X 射线, 衰变链示于图 1。由于 ^{68}Ge 的半衰期较长, 而 ^{68}Ga 的半衰期较短, 使用 ^{68}Ge - ^{68}Ga 发生器便于 ^{68}Ga 放射性药物的制备和应用。可以作为 ^{68}Ge - ^{68}Ga 发生器的原料, 生产放射性示踪核素 ^{68}Ga [8]。

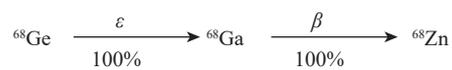


图 1 ^{68}Ge 的衰变链
Fig.1 ^{68}Ge decay chains

2 ^{68}Ge 的制备

核素 ^{68}Ge 主要通过加速器制备, 可行的核反应路径有 $^{69}\text{Ga}(\text{p},2\text{n})^{68}\text{Ge}$, $^{\text{nat}}\text{Ga}(\text{p},\text{xn})^{68}\text{Ge}$, $^{\text{nat}}\text{Ge}(\text{p},\text{xn})^{68}\text{Ge}$, $^{69}\text{Ga}(\text{d},3\text{n})^{68}\text{Ge}$ 和 $^{66}\text{Zn}(\alpha,2\text{n})^{68}\text{Ge}$, 依据加速器粒子和靶材的不同而选择相应的核反应。根据 Horiguchi 等对上述核反应激发函数和厚靶产额的研究, 以 $^{\text{nat}}\text{Ga}(\text{p},\text{xn})^{68}\text{Ge}$ 和 $^{\text{nat}}\text{Ge}(\text{p},\text{pxn})^{68}\text{Ge}$ 制备 ^{68}Ge 更加适宜 [6]。但是通过 $^{\text{nat}}\text{Ge}(\text{p},\text{pxn})^{68}\text{Ge}$ 核反应, ^{68}Ge 产品中有大量的载体, 比活度低, 不利于 ^{68}Ge - ^{68}Ga 发生器的装配。因此, 国际原子能机构 (IAEA) 推荐使用 $^{\text{nat}}\text{Ga}(\text{p},\text{xn})^{68}\text{Ge}$ 核反应制备 ^{68}Ge [9], 实际生产中多用此核反应。下面将从制靶、辐照和分离纯化介绍加速器核素 ^{68}Ge 的制备工艺。

2.1 制靶工艺

在全球范围内, 众多国家和实验室基于 $^{\text{nat}}\text{Ga}(\text{p},\text{xn})^{68}\text{Ge}$ 核反应生产 ^{68}Ge 核素 [10]。其中, 美国洛斯阿拉莫斯国家实验室 (LANL)、布鲁克海文国家实验室 (BNL)、俄罗斯奥布宁斯克回旋加速器同位素生产公司 (Cyclotron Co., Ltd, Obninsk)、南非国家加速器中心 (LABS) 可

以进行⁶⁸Ge的常规生产。具体来讲,俄罗斯和法国以Ga、Ni合金靶为靶材,⁶⁸Ge产额达到9.2 μCi/μA·h;南非以铝盖封装Ga₂O为靶,产额为15.1 μCi/μA·h。而美国LANL、BNL、南非LABS、哈萨克斯坦等则以铌封装纯镓制备密封靶,但是辐照条件有所不同:南非国家加速器中心(LABS)用36 MeV能量,37000 μA·h束流积分的质子束进行辐照;美国LANL在60 MeV 125 μA辐照492 h;哈萨克斯坦辐照条件为30 MeV 40 μA,总束流积分14000 μA·h。总体来

看,密封靶的产额处于12.1~16.2 μCi/(μA·h)水平,哈萨克斯坦的产额为23.9 μCi/(μA·h),LANL的产额则高达32 μCi/(μA·h)。虽然各个实验室采用的制靶方式不同,但⁶⁸Ge的批生产能力达18.5~74 GBq(0.5~2 Ci),核素质量优良,核纯大于99.9%,镓等元素杂质含量较低。全球范围内⁶⁸Ge的生产情况列于表1。

核素⁶⁸Ge的加速器制备制靶方法主要有合金法、氧化物法和密封靶法,三种方法各有特点,适用于不同的场景。

表1 全球范围内⁶⁸Ge生产情况汇总
Table 1 Status of ⁶⁸Ge production in the world

加速器地址	靶材	辐照参数				产品产量	
		E_p /MeV	T /h	I /μA	P /mA·h	A /GBq	产额/(μCi/μA·h)
俄罗斯奥布宁斯克回旋加速器同位素生产公司	Ga ₄ Ni	23	120-240	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
南非国家加速器中心LABS	5.2 g Nb封装4.0 g Ga	36	N.A.	N.A.	37	16.6	12.1
	Al封装4.5 g Ga ₂ O	2~34	N.A.	65	N.A.	N.A.	15.1
美国布鲁克海文国家实验室	Nb封装81 g Ga	30	640	85	45-55	33-51	16.2
美国洛斯阿拉莫斯国家实验室	5 g Nb封装4 g Ga	~60	492	125	N.A.	70	32
哈萨克斯坦核物理研究所	Nb封装5 g Ga	30	N.A.	40	14	12.4	23.9
莫斯科核研究所	Ga	50~15	250	N.A.	N.A.	18.5	N.A.
法国奥赛大学	钛托上镀3 mm Ga ₄ Ni	20(19.5)	60	45	N.A.	N.A.	9.2

注: N.A.表示文章未提及。

2.1.1 合金法 合金法为最早使用的⁶⁸Ge制备方法^[11-12]。国内外报道的镓合金靶件,一般采用Ga: Ni比例为4:1或2:1的合金。镓靶件的制备有电沉积和熔融两种方法^[13-14],电沉积法获得的镀层结构致密,与靶片结合力较强,缺点是镓靶材含量较低。熔融法的原理是利用液压机将真空熔融的镓镍合金压制到靶片上,制备出镓含量较高的靶材,缺点是需要真空熔融,靶材和靶片结合力较差^[15]。

原子高科股份有限公司采用电沉积法制备镓靶件以生产⁶⁸Ge核素,用于制备⁶⁸Ge校正源。制靶采用的方法为^[14,16]:以铜靶托为基底,温度80 °C,电流密度20 mA/cm²,镀液组分包含0.1 mol/L盐酸和4:1的Ga/Ni混合溶液,在搅拌条件下制备出镓含量75%~80%的镓靶件(即Ga₃Ni-Ga₄Ni);靶件表面镀镍以保护镓镍合金。经加速器辐照,镓靶件表面无明显变化,热实验产额达到11~17 mCi/(mA·h),产量为30~120 mCi/批。

法国南特大学在ARRONAX高能粒子回旋

加速器(70 MeV)使用串列靶的方式同时制备⁸²Sr和⁶⁸Ge核素^[17],其中⁶⁸Ge采用合金法制备,镓靶件采用电镀法,Ga³⁺和Ni²⁺为电镀液主要成分,选用导热性能和抗腐蚀性好的金靶托作为阴极,铂棒作为阳极,以恒电位仪Metrohm的PGP 201型辐射计电镀镓靶件,制得的镓镍合金的成分有Ga₄Ni, Ga₃Ni₂和Ga₄Ni₃三种。使用强度100 μA,能量21 MeV的质子束辐照靶件为厚度300 μm的Ga₄Ni₃合金靶100 h,制得的⁶⁸Ge产量为100 mCi,产额为10 μCi/(μA·h)。

美国威斯康星大学^[18]则采用密封式的Ga₃Ni合金制备⁶⁸Ge,以金为靶托,电镀不同比例的Ga/Ni合金,并固体靶基础上增加了正面铌环和背面铌环,以后冷却的方式制备⁶⁸Ge。电沉积6 d后,Ga/Ni合金镀层厚度为375 μm,质量密度为245.3 mg/cm²,镀层外观和扫描电镜测试表明Ga/Ni合金镀层的均匀性和光滑度均较好。电镀后的镓镍合金经过在400 °C热冲击测试,光学显微镜下镓靶件无熔化现象,且表面完整,无明显变化。辐照实验表明,该镓靶件可

承受 20 μA 以上的束流,随后采用 DGA 树脂分离, ^{65}Zn 杂质小于 0.1%, ^{68}Ge 回收率大于 75%。

合金法制靶技术成熟,工艺简单,但是靶材引入其他杂质(如 Ni),而开放式的合金靶件会在打靶过程中较易形成 ^{68}Ge 放射性气溶胶,一方面会导致靶室、加速器大厅污染,影响 ^{68}Ge 核素的稳定生产,另一方面也存在较大的安全隐患。因此,需要对其进行优化,以获得安全、稳定、可批量化生产 ^{68}Ge 的制靶工艺。

2.1.2 氧化物法 国外采用了镓的不同形式氧化物来制靶如 Ga_2O 和 Ga_2O_3 来制靶, Ga 含量更高,同时理论产量更高。1981 年,英国制备了 Ga_2O_3 靶^[1],但产额较低。2002 年,南非 Naidoo 等^[19]使用 Ga_2O 制备 ^{68}Ge , Ga_2O 制备方法为 Ga_2O_3 (1.874 g) 和 Ga (2.789 g) 在 60 $^\circ\text{C}$ 下加热,直到金属镓熔化;将此混合物在 700 $^\circ\text{C}$ 下加热并混合均匀。采用冲模(高碳高铬刀具组加工)在 523 MPa 的真空条件下,单轴挤压上述混合物,制备出约 4.5 g Ga_2O 。将 Ga_2O (直径 20 mm,厚 1 mm)封装在铝罐中,以冷焊工艺密封得到 Ga_2O 靶。质子束轰击 Ga_2O 靶(能量窗口: 2~34 MeV, 电流 65 μA),持续 10~15 min。以浓硫酸溶靶,以 AG1-X8 树脂分离纯化,硝酸解吸,产额达到 15.1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{A}\cdot\text{h}^{-1}$ 。

2006 年,南非 Aardaneh 等报道利用 Ga_2O 制备 ^{68}Ge ^[20-21]。镓靶件为 Ga_2O 圆片靶,密度为 4.23 g/cm^3 , Ga_2O 采用 Ga 和 Ga_2O_3 混合加热制备, Ga_2O 靶利用冲模装置制备。为了检查 Ga_2O 靶是否存在游离金属镓,将 Ga_2O 靶置于约 600 $^\circ\text{C}$ 的烘箱中加热 5 min。经过加热除去在 Ga_2O 靶表面以小液滴形式出现的金属镓。 Ga_2O 靶可以在 34 MeV, 80 μA 的质子束流条件辐照下长时间保持稳定,产额达到 37 $\mu\text{Ci}/\mu\text{A}\cdot\text{h}^{-1}$ 。

2.1.3 密封靶法 密封靶法选用的密封材料多为金属铌。镓性质较为活泼,作为液态金属对几乎所有的金属都有腐蚀性。而铌在 400 $^\circ\text{C}$ 以内与镓无反应,但在 400 $^\circ\text{C}$ 以上会与镓形成脆性较大、机械性能差的铌酸酯化合物。不过,金属铌的导热系数很低,仅为 54 W/mK,约为铝的四分之一,需要关注靶材导热问题^[22]。

美国布鲁克海文国家实验室(BNL)将 Ga 靶(4.0 g Ga)封装在 Nb 胶囊(5.2 g Nb)中^[23],用约

45 MeV 质子辐照镓靶件 4 周, ^{68}Ge 的批产能为 (16.6 \pm 1.3) GBq, 产额为 14.1 $\mu\text{Ci}/(\mu\text{A}\cdot\text{h})$, 对应理论厚靶产率的 85%。在质子辐照过程中,同时会生成半衰期杂质 ^{65}Zn ($T_{1/2} = 244$ d)。当采用 25 MeV 的能量辐照铌镓密封靶时, $^{68}\text{Ge}/^{65}\text{Zn}$ 的产量比高达 1.1, 利用萃取分离方法可去除上述杂质,实现 ^{68}Ge 的分离纯化。

南非国家加速器中心(LABS)同样采用密封靶制备 ^{68}Ge ^[24], 使用两种规格的镓靶, 靶厚度均为 2.54 g/cm^2 , 小靶的质量为 8 g, 直径为 20 mm, 铌壁厚 0.3 mm, 大靶的质量为 32 g, 直径为 40 mm, 铌壁厚 0.5 mm。小靶托与水平束流固体靶站兼容, 通常以 90 μA 的束流强度辐照。大靶托与垂直光束固体靶站兼容, 可以承受 250 μA 的束流轰击, 大靶托尺寸较大可提供更大的冷却表面积。在辐照过程中, 快速流动的冷却水与密封靶材直接接触, 完全包围靶体。另外, 可根据需求对靶的厚度进行微调以更好地利用靶窗。

哈萨克斯坦国家核物理实验室与美国洛斯阿拉莫斯实验室(LANL)合作开展了 ^{68}Ge 生产的研究^[25]。制作的铌镓密封靶是将天然 Ga 密封到铌外壳中, 结构为直径 20 mm 的圆形靶面, 采用双面水冷却, 以 90~100 μA 束流强度和 30 MeV 质子束辐照生产 ^{68}Ge 。质子束以螺旋形的两个圆圈方位扫描靶表面以获得更均匀的辐射。此时, 能量释放密度约为 10 W/ mm^2 , 释放的热能接近铌镓密封靶的极限。由于该方法利用靶正面冷却, 会导致束流能量降低至 25~27 MeV, ^{68}Ge 产量也会降低。

美国洛斯阿拉莫斯实验室(LANL)也报道了密封靶生产 ^{68}Ge 的方法^[22]。采用两片直径为 330 mm, 厚度为 0.3 mm 的铌盘制备铌镓密封靶, 在圆周处使用真空电子束焊接技术, 如图 2 所示。靶材选用纯度为 99.99% 天然液态金属镓, 密封靶材为纯度为 99.9% 的铌。液态镓通过注镓孔注入铌胶囊中, 铌胶囊靶增加了排气

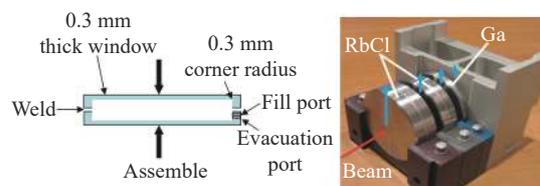


图 2 密封靶的组装示意图
Fig.2 Assembly of a target capsule

孔, 以排出靶内空气。最后用真空电子束焊接密封注镓孔和排气孔, 辐照 7~15 d。

以色列 SARAF 实验室也采用了密封靶的形式制备⁶⁸Ge^[26], 靶托采用高强度、高导热率的金属合金, 冷却则通过液态金属撞击射流实现。靶座由钛锆钼合金(TZM)制成, 靶窗则由 HAVAR 制成, 也使用 SS316L 膜进行了实验, 具有 500 °C 以上的抗拉强度。靶体与质子束流成 45°角, 以减少热通量并增加冷却面积。其中镓层的厚度不得小于质子的穿透范围, 保护钛锆钼合金体以免受氢腐蚀, 同时减小表面起泡的影响。由于 30 MeV 质子在镓中的穿透距离为 (2.5±0.1) mm, 当束流入射角为 45°时, 镓靶层厚度设置为 1.9 mm。该方法采用液态金属冷却,

对靶要求较高, 较难实现; 而且 Havar 膜的强度相对较低, 会有爆膜的风险。⁶⁸Ge 的三种制靶方式均已有多项研究, 特点对比列于表 2。合金靶技术是早期的主要制靶技术, 虽然靶材引入其他杂质, 却仍具有易于制备的优势; 但是辐照过程为开放式操作, 可能产生⁶⁸Ge 气溶胶。⁶⁸Ge 的氧化物靶存在产能不足的问题, 仅适用于小规模核素制备研究; 但靶材为固态, 无其他元素杂质。⁶⁸Ge 密封靶是一种新型制靶方法, 具有靶材装量大、辐照过程密闭可控等优势, 但是该方法为国外技术机密, 国内尚未开展研究。此外密封靶对靶系统要求较高, 既需要较好的水冷或氦冷系统, 又需要完善的制靶、装靶和传靶系统。

表 2 三种制靶方法对比

Table 2 Comparison of three targetry methods

对比	合金法	氧化物法	密封靶法
优势	制靶技术成熟, 工艺简单。	靶材为固态, 无其他元素杂质。	靶材装量大; 辐照过程密闭可控。
劣势	靶材引入其他杂质; 辐照为开放式操作, 易产生 ⁶⁸ Ge 气溶胶。	氧化物靶制靶复杂; 产能不足, 适用于小规模制备。	液态镓腐蚀性强, 靶易失效; 对靶系统要求较高。

2.2 辐照

以镓(^{nat}Ga、⁶⁹Ga 和 ⁷¹Ga)为靶材, 生产⁶⁸Ge 的激发曲线示于图 3^[13]。在 30~50 MeV 能量范围内, 产额一般可达到 10~30 μCi/(μA·h), 而在 30 MeV 以下, 产额基本在 10~20 μCi/(μA·h)^[27]。

⁶⁸Ge 制备过程主要使用天然镓(^{nat}Ga)作为靶材, 主要核反应为^{nat}Ga(p,xn)⁶⁸Ge, 根据图 3 所示的反应截面, 反应在 20 MeV 时出现 275 mb 最大反应截面。在辐照过程中大部分杂质核素的反应截面在 20~30 MeV 之间, 与⁶⁸Ge 的

最佳能量类似, 因此会产生较多的杂质。可能出现的副反应, 主要包括种类列于表 3^[26, 28-30]。根据表 3 可知, 主要杂质核素有⁶⁹Ge、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁶⁵Zn、⁶⁶Ga、^{69m}Zn。⁶⁹Ge 通过副反应^{nat}Ga(p,xn)⁶⁹Ge 产生, 在 30 MeV 时有最大反应截面 200 mb; 另一副反应^{nat}Ga(p,pxn)⁶⁷Ga 会产生⁶⁷Ga, 反应截面 20~30 MeV 时呈逐渐增大趋势, 在 30 MeV 时有最大值 225 mb; 副反应^{nat}Ga(p,pxn)⁶⁸Ga 在 20~30 MeV 时有反应截面峰值(225 mb); ⁶⁵Zn 则是通过^{nat}Ga(p,xn)⁶⁵Zn 核反应生成, 在 20 MeV 附

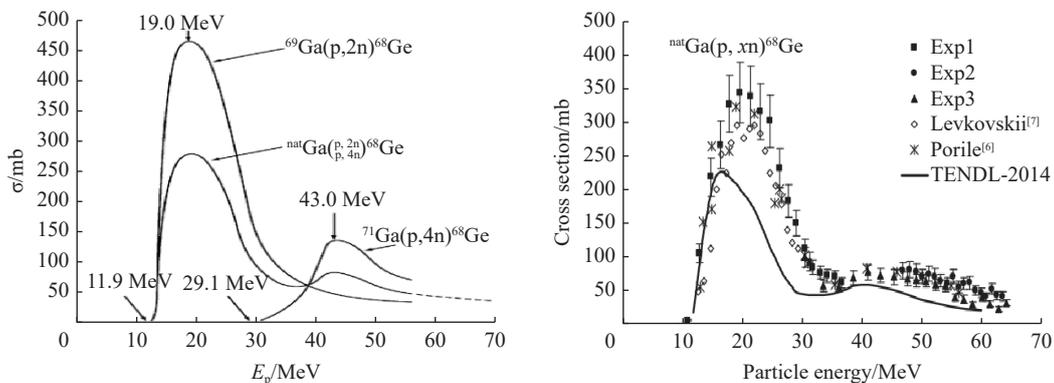


图 3 ^{nat}Ga(p, xn)⁶⁸Ge 的激发曲线
Fig.3 Excitation functions of ^{nat}Ga(p, xn)⁶⁸Ge

表3 ^{nat}Ga 的主要核反应

序号	核素	半衰期	核反应
1	^{68}Ge	270.95 d	$^{69}\text{Ga}(p, 2n)^{69}\text{Ge}$ $^{71}\text{Ga}(p, 4n)^{69}\text{Ge}$
2	^{69}Ge	39.05 h	$^{69}\text{Ga}(p, n)^{69}\text{Ge}$ $^{71}\text{Ga}(p, 3n)^{69}\text{Ge}$
3	^{66}Ga	9.49 h	$^{69}\text{Ga}(p, p3n)^{66}\text{Ga}$ $^{71}\text{Ga}(p, p5n)^{66}\text{Ga}$
4	^{67}Ga	3.26 d	$^{69}\text{Ga}(p, p2n)^{67}\text{Ga}$ $^{71}\text{Ga}(p, p4n)^{67}\text{Ga}$
5	^{68}Ga	1.129 h	$^{69}\text{Ga}(p, pn)^{68}\text{Ga}$ $^{71}\text{Ga}(p, p3n)^{68}\text{Ga}$
6	^{65}Zn	243.93 d	$^{69}\text{Ga}(p, 2p3n)^{65}\text{Zn}$ $^{69}\text{Ga}(p, \alpha n)^{65}\text{Zn}$ $^{71}\text{Ga}(p, \alpha 3n)^{65}\text{Zn}$
7	^{69m}Zn	13.76 h	$^{71}\text{Ga}(p, 2pn)^{69m}\text{Zn}$ $^{69}\text{Ga}(d, 2p)^{69m}\text{Zn}$

近有 50 mb 的反应截面峰值; 而 ^{69m}Zn 和 ^{66}Ga 对应的核反应 $^{nat}\text{Ga}(p, 2pxn)^{69m}\text{Zn}$ 、 $^{nat}\text{Ga}(p, p+xn)^{66}\text{Ga}$ 在 20~30 MeV 时反应截面较小, 仅为几 mb。在产生的杂质中, ^{66}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{69}Ge 、 ^{69m}Zn 半衰期较短, 辐照后冷却月余基本衰变完全^[31]; 而 ^{65}Zn 的半衰期长达 243.93 d, 激发曲线又与 ^{68}Ge 类似, 是 ^{68}Ge 制备过程中最主要的放射性杂质。 ^{65}Zn 会对分离过程产生较大影响, 但是可以通过选取合适的分离纯化工艺将其去除。

辐照是发生核反应的过程, 辐照方案关系辐照安全, 同时直接影响产品质量和产品产额。辐照方案(包括靶件冷却方案)因制靶方式不同而异, 同时也取决于加速器自身条件, 包括最大质子能量、最大束流和辅助装置(红外测温等)。关于三种靶件的辐照, 已有多种研究。

2.2.1 合金靶辐照 法国南特大学在 ARRONAX 加速器(最大质子能量 70 MeV, 两条 375 μA 束流线)采用串列靶同时生产 ^{82}Sr 和 ^{68}Ge 。高能槽 RbCl 靶的质子能量 40~70 MeV, 经 RbCl 靶的束流衰减后, 到达低能槽镓靶的能量约为 15~30 MeV。由 ^{68}Ge 的激发曲线可知, 20 MeV 时有最大反应截面为 550 mb^[17], 因此串列靶中的低能槽成为生产 ^{68}Ge 的理想选择。

台湾原子能委员会核能研究所 Ai-Ren Lo 等^[31] 在 INER TR 30/15 紧凑型回旋加速器(最大质子能量 30 MeV)上进行辐照, 选用 19 MeV 能量, 束流为 50~100 μA , 轰击一定时间。辐照后, 将靶件冷却一个月, 以降低伴随同位素的活性。结果表明, 三次辐照实验的平均产量为 7.06 $\mu\text{Ci}/(\mu\text{A}\cdot\text{h})/\text{g}$ (以 ^{69}Ga 计), 与 LOCH 报告的 9.2 $\mu\text{Ci}/(\mu\text{A}\cdot\text{h})$ 处于同一数量级。

美国威斯康星大学 Nickles 等^[18] 选用 GE PET trace 对电镓镍合金靶件进行辐照, 以金

靶托为基底, 金靶托后面直接水冷。辐照条件为 16 MeV 40 μA , 束流积分 60 $\mu\text{A}\cdot\text{h}$, ^{68}Ge 产额为 43 kBq/ $(\mu\text{A}\cdot\text{h})$ 。

2.2.2 氧化物靶辐照 与合金靶类似, 在南非 iThemba LABS 的 66 MeV 加速器生产 ^{68}Ge 采用串列靶同时生产 ^{82}Sr 和 ^{68}Ge ^[20]。镓靶件选择镓的氧化物, 质子束辐照条件为能量 2~34 MeV, 束流 65 μA , 10~15 min。当以 Ga_2O 为靶材时, 在 34 MeV 高能质子束和 80 μA 束流的长时间照射下, ^{68}Ge 产额为 37 $\mu\text{Ci}/(\mu\text{A}\cdot\text{h})$ ^[21]。

2.2.3 密封靶辐照 美国 LANL 实验室使用 100 MeV 230 μA 的 IPF^[22, 32], 采用串联密封靶同时生产 ^{82}Sr 、 ^{68}Ge 。靶材安装在支架上, 并固定在靶组件中, 使靶材表面被 5 mm 厚的冷却通道隔开, 流过靶材表面的冷却水速度范围为 2~5 m/s, 实现密封靶双面水冷效果。

在哈萨克斯坦 INP 回旋加速器(最大质子能量 50 MeV, 束流 500 μA)上引入圆形电子束扫描以获得均匀的圆形靶辐照, 使用 30 MeV, 30~80 μA 束流辐照密封靶^[25]。在电子束实验台上用红外温度计确定靶的局部温度, 对传热进行分析和实验评估; 实际中采用在密封靶背面水冷, 辐照 7~15 d, 密封靶结构完整, 未出现失效情况, 其中冷却水压力 5 bar, 耗水量约 4 L/min, 冷却水流厚度 0.5 mm, 水温 14 $^{\circ}\text{C}$ 。

与合金靶类似, 在 iThemba LABS 66 MeV 质子加速器仍然采用串列靶辐照密封靶, 高能槽通常生产 ^{22}Na 或 ^{82}Sr , 而低能槽通常生产 ^{68}Ge ^[24]。低能槽能量通常在 32~36 MeV 之间, 然而由于有“死层”(例如冷却水层、封装材料壁等), 实际低能槽窗口的上限能量在 21~25.5 MeV 之间。在辐照过程中, 快速流动的冷却水与密封材料直接接触, 并完全包围密封靶。

2.3 分离纯化工艺

^{68}Ge 的分离纯化有萃取、蒸馏和离子交换三种, 下面将详细介绍这三种方法。

2.3.1 萃取法 萃取法是早前分离纯化 ^{68}Ge 的常用方法, 其分离原理是利用溶质在两个互不相溶的液相中溶解度的差异而将液体混合物分离开来。萃取 ^{68}Ge 主要使用甲苯或 CCl_4 为萃取剂, 从水溶液中萃取 ^{68}Ge 。

美国布鲁克海文国家实验室(BNL)主要采用萃取法从辐照后的天然镓靶件中分离 ^{68}Ge ^[23],

用 4 mol/L 盐酸和 30% 过氧化氢溶解靶件后, 从靶件中将⁶⁸Ge 以 GeCl₄ 的形式提取出来。由于 Ga 溶解不完全, 要进行 5 次萃取才能实现定量回收。合并上述萃取液, 使用甲苯或四氯化碳/盐酸进行液/液溶剂萃取⁶⁸Ge, 同时从水相中提取⁶⁵Zn 和毫克级镓; 最后使用 0.1 mol/L 盐酸从甲苯或四氯化碳中萃取⁶⁸Ge。萃取法的回收率可达 85%, 核纯大于 99%, ⁶⁸Ge 的平均放射性浓度为 92.96 mCi/mL。这种方法可以生产用于 PET 校准源的⁶⁸Ge。南非国家加速器中心(LABS)也报道了使用四氯化碳萃取法分离纯化⁶⁸Ge 的步骤^[4], 以浓硫酸和 30% 的过氧化氢混合液溶解辐照后靶件至少 4 h, 以四氯化碳/盐酸体系中萃取纯化⁶⁸Ge, 再以 0.05 mol/L 盐酸反萃取获得⁶⁸Ge。

BNL 还报道了甲苯萃取的分离方法^[23], 在调节水相的酸度前, 加入冷却的甲苯可降低挥发性 GeCl₄ 损失。其原理为甲苯的密度小于水, 甲苯可形成覆盖水相的层, 从而防止⁶⁸Ge 因挥发性而导致损失。利用浓硝酸调节 pH 后, 使用甲苯萃取水相 (V: V=1: 5), 搅拌混合物使各相沉降, 可从萃取容器的底部除去含有⁶⁵Zn 和镓的水相。再用 10 mol/L 盐酸洗涤甲苯相, 在弃去的水相或洗涤液中检测到的⁶⁸Ge 漏穿为 0.1%。最后用 0.1 mol/L 盐酸将⁶⁸Ge 从有机相中反萃取两次, ⁶⁸Ge 的浓度范围为 0.37~2.22 GBq/mL (10~60 mCi/mL)。⁶⁸Ge 的回收率随反萃取时所用体积的水相而变化: 当水相为有机相的 30% 时, 回收率最高为 99%; 当水相为有机相体积的 5% 时, 回收率最低为 5%。

美国洛斯阿拉莫斯实验室(LANL)也采用四氯化碳萃取法分离纯化⁶⁸Ge^[33]。使用 30 mol/L 氢氟酸和浓硝酸作为溶靶液以使靶件缓慢溶解, 加入 18 mol/L 浓硫酸并蒸发溶液以除去挥发性酸。随后用四氯化碳/盐酸萃取⁶⁸Ge 至有机

相中, 再用水反萃取⁶⁸Ge。最后上柱分离阶段用氧化铝柱除去⁸⁸Zr 和铈: ⁸⁸Zr 先被吸附在氧化铝柱上, 再用盐酸/氢氟酸混酸洗脱 90% 的⁸⁸Zr; 铈以氢氧化物形式部分沉淀, 需要过滤溶液; 使用 AG1-X8 阴离子交换树脂柱以 5 mol/L 盐酸淋洗⁸⁸Zr。

萃取法虽然可以有效地去除辐照产生的锌、镓等杂质, 获得较高纯度的⁶⁸Ge, 但是采用四氯化碳或甲苯等有毒有机溶剂大规模生产出来的⁶⁸Ge 却不宜制造药物, 原因是 FDA 在其《工业指南》(FDA, 2003) 中将四氯化碳列为 Q3C 1 类溶剂 (已知可致癌且对人和环境有害的溶剂), 将甲苯列为 Q3C 2 类溶剂 (有动物致癌性的溶剂, 按每日允许接触量计算的规定限度为 899 ppm)。要制备出符合 FDA 标准的⁶⁸Ge-⁶⁸Ga 发生器, 需要使用无毒试剂且高分离产率的放射化学分离方法来生产⁶⁸Ge 核素。

2.3.2 柱分离法 柱分离法是一种广泛应用于化学和生物学领域的分离技术, 其基本原理是利用混合物中各组分物理化学性质的差异, 如吸附力、分子形状及大小、分子亲和力、分配系数等, 使各组分在固定相和流动相之间进行不同的分配和移动速度, 从而实现分离。⁶⁸Ge 分离纯化常用的分离柱列于表 4, AG 1-X8 的装载量和柱体积适中, 对 Zn 离子有较好的分离作用; AG 50W-X8 和 Chelex 100 最终均能只保留 Co 离子, 区别在于 Chelex 100 能同时淋洗掉 Ga、Ge, 而 AG 50W-X8 能单独淋洗 Ge; Sephadex G-25 凝胶柱的装载量和柱体积均适中, 可以实现 Ge、Ga 分离。以镓为靶件, 溶靶后存在 Ga 元素杂质, 使用 Sephadex G-25 凝胶柱单柱即可有效地分离纯化⁶⁸Ge。单独的 AG 1-X8 和 Chelex 100 无法分离 Ge、Ga, 需要串联多柱分离纯化 Ge; 但是 AG 1-X8 和 Chelex 100 分别对 Zn、Co 有较

表 4 不同离子交换树脂柱的对比

Table 4 Comparison of different ion exchange resin columns

序号	柱名称	成分	离子形式	作用	装载量/g	柱体积/mL	保留	淋洗
1	AG 1-X8	苯乙烯-二烯苯共聚物-季铵盐	Cl ⁻	低分子量的无机阴离子	1.5	3	Zn	Ga、Ge、Co
2	AG 50W-X8	苯乙烯-二烯苯共聚物-磺酸基	H ⁺	低分子量的阳离子	0.5	1	Co	Ge
3	Chelex 100	苯乙烯、二烯苯共聚体	亚氨基二乙酸盐	螯合高价态金属离子	3.5	5	Co	Ga、Ge
4	Sephadex G-25	羧丙基衍生物	交联葡聚糖	分子量大小层析	0.8	4	Ge、Co	Ga
5	硅胶	SiO ₂	Cl ⁻	特异性地吸附不同分子量、极性官能团	/	/	Ge	Zn、Ga

好的分离效果。硅胶柱有独特的介孔结构(比表面积 $400 \text{ m}^2/\text{g}$, 平均粒径 $70 \text{ }\mu\text{m}$), 研究表明 Ge 在硅胶柱上由于酸度不同而吸附量不同, 据此可以分离 Ge 和其他元素杂质如 Ga、Zn 等, 在实际中, 分离效果较好的是硅胶柱和 Sephadex G-25 凝胶柱^[34-35]。

原子高科采用硅胶柱分离法进行 ^{68}Ge 的分离^[14], 首先使用 5% 的 HNO_3 煮沸 2 h 对柱体进行预处理, 再用去离子水洗涤数次。然后使用 9 mol/L 的硫酸或 10 mol/L 的硝酸体系上柱, 再用 10 mol/L 的硝酸溶液淋洗杂质。采用 3 mol/L 硝酸作为 ^{68}Ge 解吸液, 然后加热除去解吸液中的硝酸, 最后用 0.1 mol/L 的盐酸浸提 7 d, ^{68}Ge

的溶出率可达 100%。

美国布鲁克海文国家实验室(BNL)主要采用 Sephadex G-25 凝胶柱的柱分离^[1]。使用 4 mol/L 盐酸和过氧化氢加热溶解辐照后的靶件, 再将溶解后的靶材加入到 0.25 mol/L 柠檬酸钠的 PBS 溶液中, 用氢氧化钠调节至 $\text{pH}=12.5$ 。将上述溶液加入 Sephadex G-25 凝胶柱中, 最后用 3 倍柱体积 0.1 mol/L 盐酸解吸 ^{68}Ge 。在后续研究中, 使用 Sephadex G-25 凝胶柱前增加了 AG1-X8 树脂柱^[21], 以提前去除 ^{65}Zn 杂质。经多次实验, 最后选定了 AG1-X8 和 Sephadex G-25 柱组合柱分离法, 使用该方法获得了 $2.5 \text{ Ci } ^{68}\text{Ge}$, 分离方案示于图 4。

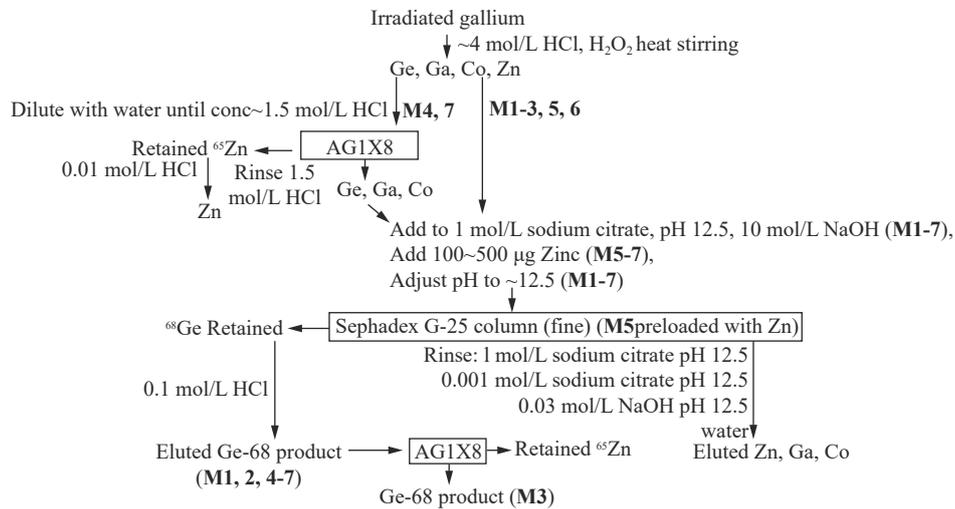


图 4 改进后的 AG1-X8/Sephadex G-25 分离方案
Fig.4 Improved AG1-X8/Sephadex G-25 separation scheme

除此之外, BNL 也开展了 Chelex-100 树脂、AG50 树脂柱和 Sephadex G-25 凝胶柱组合分离的研究^[36], 以更好地去除 ^{65}Zn 。同时分离纯化出 ^{65}Zn , 将其用于锌的代谢研究。

柱分离法是一种常用的分离纯化方法, 其优点在于避免使用萃取法的有机溶剂, 确保 ^{68}Ge 产品能用于药物和医疗等领域。柱分离法的装置并不复杂, 操作也较为简单, 易于实现自动化, 因此该方法适宜在 ^{68}Ge 的规模化生产中使用。但是由于 Ge 和 Ga 的氯化物都易挥发, 因此 ^{68}Ge 的自动化分离必须在全密闭体系下进行。

2.3.3 蒸馏法 蒸馏是一种热力学的分离工艺, 其分离原理为利用混合液体或液-固体中各组分沸点不同的特点, 使低沸点组分蒸发、

再冷凝, 以分离整个组分。 GeCl_4 和 GaCl_3 都具有极高的挥发性^[33], GeCl_4 在常温下是一种无色的发烟液体, 熔点 $-49.5 \text{ }^\circ\text{C}$, 沸点 $82\sim 84 \text{ }^\circ\text{C}$; GaCl_3 熔点 $77.9 \text{ }^\circ\text{C}$, 沸点 $201.3 \text{ }^\circ\text{C}$ 。可采用蒸馏的方法, 使 ^{68}Ge 从其他金属中分离出来。南非国家加速器中心(LABS)报道了以蒸馏法作为分离纯化方法^[24, 37], 利用 GeCl_4 的挥发性, 将 GeCl_4 收集到特定容器, 可除去除镓外的大部分杂质, 蒸馏分离示意图和实物图示于图 5。

具体分离方法为: 首先将辐照后镓靶切开, 然后用加热的王水溶靶, 以确保所有靶材均已溶解, 且 ^{68}Ge 已挥发完全。再连接到含有 1.0 mol/L NaOH 和 $2 \text{ g Na}_2\text{SO}_3$ 的冷阱中, 通过配备有调节器的真空隔膜泵(Stuart RE3022C)将挥发性物

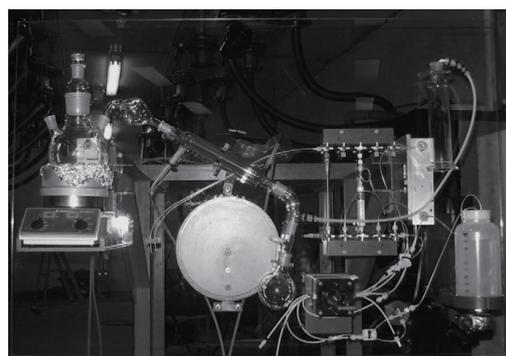
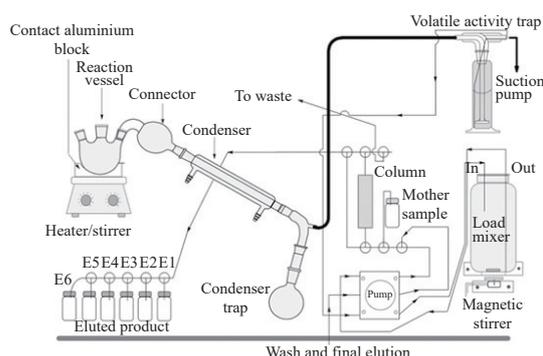


图5 南非的蒸馏分离示意图和实物图

Fig.5 Distillation separation diagram in South Africa

质转移至挥发性活度阱。然后将上述溶液加入预平衡的 AG MP-1 大孔阴离子交换树脂中, 最后用 0.1 mol/L 盐酸解析⁶⁸Ge。其中安全瓶用来防止非挥发性放射性物质从反应容器中溢出。

蒸馏法的优点在于不需要使用系统组分以外的其他溶剂, 从而保证不会引入新的杂质。但缺点一是在蒸馏过程中使用设备较多, 容易出现泄漏, 进而导致⁶⁸Ge 损失并导致污染; 二是影响蒸馏效率因素较多, 如果水蒸气用量、温度控制不当或操作人员技能和经验不足, 都会导致目标成分不能完全转化为目标产物, 从而

影响结果的准确性。上述三种分离纯化方法都有一定的应用, 并且均取得了较好的效果, 对比结果列于表 5。其中, 萃取法多数要用到有机溶剂如四氯化碳、甲苯等, 溶剂残留不可避免, 与 FDA 的要求不符, 不利于后续⁶⁸Ge-⁶⁸Ga 发生器的开发。蒸馏法和柱分离法均有较好的分离纯化效果, 柱分离法的密闭性更好, 可以减少⁶⁸GeCl₄ 的挥发, 提高⁶⁸Ge 的回收率, 同时也可以有效地减少因⁶⁸Ge 挥发对系统和环境的污染。因此, 柱分离法是⁶⁸Ge 分离纯化研究和应用最多的方法。

表 5 三种分离纯化方法对比

Table 5 Comparison of three separation and purification methods

项目	萃取法	柱分离法	蒸馏法
工艺效率	>85%(多次萃取)	>86%	>88%
核素浓度/(Ci·L ⁻¹)	85~100	260	20~30
辐射防护水平	开放式操作, 可能有气溶胶	可以实现密闭式操作	密闭式操作
产品质量水平	有机溶剂残留	质量较好	质量较好
自动化程度	较难自动化	可以自动化	可以自动化

3 结论

近年来, 国内外在核素⁶⁸Ge 的加速器制备技术方面虽然取得了显著进展, 一方面, 通过优化靶材制备工艺和加速器辐照方案, 提高了⁶⁸Ge 的产额和产品纯度; 另一方面, 开发了自动化分离装置, 提高了分离效率和可靠性。然而, 当前技术仍面临一些挑战, 如进一步提高⁶⁸Ge 的产额和纯度、降低生产成本, 以及实现大规模商业化生产等。未来, 随着技术的不断进步和应用领域的不断拓展, 核素⁶⁸Ge 的加速器制备技术有望在肿瘤早期诊断、精准治疗以及新药研发等方面发挥更加重要的作用。同时, 实现

⁶⁸Ge 的自主化生产和商业化应用也将是我国核医学领域的重要发展方向。

参考文献:

- [1] Fitzsimmons J M, Mausner L. Production scale purification of Ge-68 and Zn-65 from irradiated gallium metal [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2015, 101: 60-64.
- [2] 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.
- [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): 129-131.

- Li Fang. ^{68}Ga -radiopharmaceuticals development: Advances and opportunities of nuclear medicine[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2017, 37(3): 129-131 (in Chinese).
- [4] 王新强, 赵文锐, 川玲, 等. ^{68}Ge 源与 PET/CT 的质量控制[J]. *医疗卫生装备*, 2012, 33(6): 110-111, 146.
Wang Xinqiang, Zhao Wenrui, Chuan Ling, et al. ^{68}Ge source and PET/CT quality control[J]. *Chinese Medical Equipment Journal*, 2012, 33(6): 110-111, 146 (in Chinese).
- [5] 李龙, 周赛, 丁颂东, 等. 医用 ^{68}Ge - ^{68}Ga 发生器研究进展[J]. *同位素*, 2023, 36(2): 247-258.
Li Long, Zhou Sai, Ding Songdong, et al. The current development status of ^{68}Ge - ^{68}Ga generators for medical use[J]. *Journal of Isotopes*, 2023, 36(2): 247-258 (in Chinese).
- [6] Horiguchi T, Kumahora H, Inoue H, et al. Excitation function of $\text{Ge}(p, n\text{yp})$ reactions and production of ^{68}Ge [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 1983, 34(11): 1531-1535.
- [7] Mirzadeh S, Lambrecht R. Radiochemistry of germanium [J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2005, 202(1): 7-102.
- [8] Mirzadeh S, Lambrecht R M. Radiochemistry of germanium[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 1996, 202(1): 97-102.
- [9] Agency I A E. Production of long lived parent radionuclides for generators: ^{68}Ge , ^{82}Sr , ^{90}Sr And ^{188}W [J]. 2010: 2.
- [10] 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.
- [11] Cheng W L, Jao Y, Lee C S, et al. Preparation of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator with a binary Ga/Ag electrodepositions as solid target[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2000, 245(1): 25-30.
- [12] Gleason G I. A positron cow[J]. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 1960, 8: 90-94.
- [13] Loc'h C, Maziere B, Comar D, et al. A new preparation of germanium 68[J]. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 1982, 33(4): 267-270.
- [14] 沈亦佳, 傅红宇, 罗文博, 等. 电沉积法制备加速器生产 ^{68}Ge 用镓镍固体靶[J]. *同位素*, 2014, 27(1): 50-54.
Shen Yijia, Fu Hongyu, Luo Wenbo, et al. Preparation of Ga/Ni solid target for cyclotron-produced ^{68}Ge by electrodeposition[J]. *Journal of Isotopes*, 2014, 27(1): 50-54 (in Chinese).
- [15] 李廷取, 刘祥玲, 刘文昇, 等. 纯铜管式换热器电镀镍工艺[J]. *电镀与涂饰*, 2022, 41(15): 1049-1052.
Li Tingqu, Liu Xiangling, Liu Wenyi, et al. Nickel electroplating on pure copper tube heat exchanger[J]. *Electroplating & Finishing*, 2022, 41(15): 1049-1052 (in Chinese).
- [16] 傅红宇, 罗文博, 沈亦佳, 等. 一种放射性 ^{68}Ge 溶液的制备方法 [P]. CN201110200074.6[2024-09-20].
- [17] Sounalet T, Michel N, Alliot C, et al. Strontium-82 and future germanium-68 production at the ARRANAX facility[J]. *Nuclear Data Sheets*, 2014, 119: 261-266.
- [18] Valdovinos H, Graves S, Barnhart T, et al. Simplified targetry and separation chemistry for ^{68}Ge production [C]//Proceedings of the 15th International Workshop on Targetry and Target Chemistry. [S.l.]:[s.n.], 2015.
- [19] Bao B, Song M. A new $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator based on CeO_2 [J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 1996, 213(4): 233-238.
- [20] Naidoo C, van der Walt T N, Raubenheimer H G. Cyclotron production of ^{68}Ge with a Ga_2O target[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2002, 253(2): 221-225.
- [21] Aardaneh K, Aardaneh K, Aardaneh K, et al. Ga_2O for target, solvent extraction for radiochemical separation and SnO_2 for the preparation of a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2006, 268(1): 25-32.
- [22] Bach H T, Claytor T N, Hunter J F, et al. Improving the survivability of Nb-encapsulated Ga targets for the production of ^{68}Ge [J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2013, 299: 32-41.
- [23] Meinken G E, Kurczak S, Mausner L F, et al. Production of high specific activity ^{68}Ge at Brookhaven National Laboratory[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2005, 263(2): 553-557.
- [24] van der Meulen N P, Dolley S G, Steyn G F, et al. The use of selective volatilization in the separation of ^{68}Ge from irradiated Ga targets[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2011, 69(5): 727-731.
- [25] Arzumanov A, Borisenko A, Ignatenko D, et al. Technique for irradiation of nb-ga targets at kazakhstan isochronous cyclotron[C]//17th International Conference on Cyclotrons and Their Applications. Tokyo, Japan: [s.n.], 2004.
- [26] Silverman I, Kijel D, Arenshtam A, et al. SS316L as

- window for production target for Ge-68[J]. 11th International Topical Meeting on Nuclear Applications of Accelerators, AccApp, 2013, 2013: 226-230.
- [27] Hermanne A, Adam-Rebeles R, Tárkányi F, et al. Proton and deuteron induced reactions on natGa: Experimental and calculated excitation functions[J]. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, 2015, 359: 145-154.
- [28] Qaim S M, Tárkányi F T, Obložinský P, et al. Charged-particle cross section database for medical radioisotope production[J]. Journal of Nuclear Science and Technology, 2002, 39(sup2): 1282-1285.
- [29] Adam-Rebeles R, Hermanne A, Van den Winkel P, et al. ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga production revisited: excitation curves, target preparation and chemical separation-purification[J]. Ract, 2013, 101(8): 481-489.
- [30] Charged particle cross-section database for medical radioisotope production: diagnostic radioisotopes and monitor reactions [M]. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2001.
- [31] Fassbender M, Arzumanov A, Jamriska D J, et al. Proton beam simulation with MCNPX: Gallium metal activation estimates below 30 MeV relevant to the bulk production of ⁶⁸Ge and ⁶⁵Zn[J]. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, 2007, 261(1-2): 742-746.
- [32] Gulley M S, Bach H, Bitteker L, et al. Exploring the energy/beam current parameter space for the Isotope Production Facility (IPF) at LANSCE proceedings of the Proceedings of XXV Linear Accelerator Conference[C]// Tsukuba, Japan: [s.n.], 2010.
- [33] Mirzadeh S, Kahn M, Grant P M, et al. Studies of the chemical behavior of carrier-free ⁶⁸Ge[J]. Ract, 1981, 28(1): 47-50.
- [34] Fitzsimmons J, Mausner L. Evaluation of materials for the separation of germanium from gallium, zinc and cobalt[J]. Journal of Chemistry and Chemical Engineering, 2015, 9(7): 462-467.
- [35] Caletka R, Kotas P. Separation of germanium from some elements by adsorption on silica gel[J]. Journal of Radioanalytical Chemistry, 1974, 21(2): 349-353.
- [36] Fitzsimmons J M, Mausner L. Development of a production scale purification of Ge-68 from irradiated gallium metal[J]. Radiochimica Acta, 2015, 103(2): 117-123.
- [37] Arzumanov A, Alexandrenko V, Borisenko A, et al. Technique for irradiation of Nb-Ga targets at Kazakhstan isochronous cyclotron[C]// proceedings of the 17th International Conference on Cyclotrons and Their Applications. Tokyo, Japan: [s. n.], 2004.