

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G21G 1/10 (2006.01)



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 02813253. X

[45] 授权公告日 2006 年 7 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1264170C

[22] 申请日 2002. 6. 4 [21] 申请号 02813253. X

[30] 优先权

[32] 2001. 6. 5 [33] US [31] 60/295,980

[86] 国际申请 PCT/US2002/017678 2002. 6. 4

[87] 国际公布 WO2002/099816 英 2002. 12. 12

[85] 进入国家阶段日期 2003. 12. 30

[71] 专利权人 日本医事物理股份有限公司

地址 日本兵库县

[72] 发明人 山内博彦 吉冈稔之 南口晃

绪方伸太郎 M·德罗博尼克

G·威尔格斯

审查员 杜江峰

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 郭建新

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

靶方法

[57] 摘要

本发明涉及用于从包含固体表面物质的被照射靶回收放射性同位素的改进方法。所述改进包括使用外部声波振荡(如声波振荡浴)或内部声波振荡(如浸入溶解介质的声波振荡探针)的靶溶解介质的声波振荡。该方法提供了在温和的条件下的更快更有效的放射性同位素的回收。

1、一种用于从被照射靶分离放射性同位素的方法,其包括以下步骤:

- (i) 提供具有包含所述放射性同位素的表面固体物质的被照射靶;
- (ii) 用溶解介质处理所述被照射靶;
- (iii) 当溶解介质与所述被照射靶的表面固体物质接触的时候,对该溶解介质施用声波振荡;
- (iv) 分离含有放射性同位素的溶解介质;
- (v) 任选地重复步骤(ii) ~ (iv)。

2、如权利要求1所述的方法,其中所述被照射靶还包含载体物质。

3、如权利要求2所述的方法,其中所述载体物质包含银。

4、如权利要求3所述的方法,其中所述被照射靶还包含在表面固体物质和载体物质之间的惰性层。

5、如权利要求4所述的方法,其中只有表面固体物质被溶解。

6、如权利要求5所述的方法,其中用质子照射被照射靶。

7、如权利要求5所述的方法,其中溶解介质包含氧化剂。

8、如权利要求5所述的方法,其中溶解介质包含酸。

9、如权利要求8所述的方法,其中声波振荡是通过浸在溶解介质中的声波振荡探针来施加的。

10、如权利要求8所述的方法,其中声波振荡是通过溶解介质的外部声波振荡来施加的。

11、如权利要求10所述的方法,其中表面固体物质包含钼、镍、铈、锌、氧化锌、铜、铈、镉或氧化镉。

12、如权利要求11所述的方法,其中所述放射性同位素是 ^{201}Tl 、 ^{83}Rb 、 ^{88}Y 、 ^{88}Zr 、 ^{96}Tc 、 ^{97}Ru 、 ^{62}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 或 ^{68}Ge 。

13、权利要求1所述的方法,用于从被照射靶分离放射性同位素 ^{201}Tl ,其包含以下步骤:

- (i) 提供具有包含在载体物质上的 ^{203}Tl 的表面固体物质的被照射

靶;

(ii) 用含有稀硝酸水溶液的溶解介质处理所述被照射靶;

(iii) 当溶解介质与所述被照射靶的 ^{203}Tl 表面固体物质接触的时候, 对该溶解介质施用声波振荡;

(iv) 分离含有 ^{201}Tl 放射性同位素的稀硝酸溶解介质;

(v) 任选地重复步骤(ii) ~ (iv)。

14、如权利要求 13 所述的方法, 其中载体物质是银。

15、如权利要求 14 所述的方法, 其中声波振荡是通过溶解介质的外部声波振荡来施加的。

靶方法

技术领域

本发明涉及用于从被照射的靶,如回旋加速器的靶回收放射性同位素的改进方法。所述改进包括对靶溶解介质的声波振荡。

背景技术

通过用粒子,特别是回旋加速器中的质子轰击非放射性靶,使被照射靶表面的小部分变成一种或多种放射性同位素来制备放射性同位素是已知的。然后通过下面任一种方法将同位素与靶分离:

(i) 靶和放射性同位素的完全溶解,

(ii) 靶和放射性同位素的部分溶解,这样只有含有放射性同位素的靶表面被移去,而靶留下准备进一步的照射和提纯循环。

两种方法中,溶解介质都要经过进一步的提纯步骤,该步骤涉及诸如离子交换色谱法、溶剂萃取或沉淀之类的一种或多种选择分离技术。方法(ii)可以使用控制的条件,如化学品的限定浓度或量,或只有靶表面有明显溶解度的溶剂。当靶相对昂贵的时候,例如用来提高想要的放射性同位素产物的产量的人工浓缩级的特殊同位素,或者靶包含有贵金属的时候优选方法(ii)。方法(ii)还具有溶液中含有较低水平的非放射性靶物质的优点。这使接下来的放射性同位素的分离和提纯更加容易。当放射性同位素被用在涉及给药到人体(即,放射药物)的医学应用时(其中非常希望除去潜在毒性级的非放射性靶物质(典型地为重金属)),该方法特别有用。

US4487738 公开了通过氧化锌靶的质子散裂然后化学分离和提纯制备无载体的 ^{67}Cu 。用具有 800MeV 能量的质子照射氧化锌靶,并且将被照射的靶溶于浓酸。然后通过一系列离子交换色谱和沉淀程序将 ^{67}Cu 分离。

US3993538 公开了通过用 20 ~ 30MeV 的质子轰击铀靶,经过

$^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb}$ 反应, 制备适合用作心肌显象放射药物的 ^{201}Tl 。形成的 ^{201}Pb 放射性同位素的半衰期为 9.4 小时, 并衰变为想要的 ^{201}Tl 。照射后, 将靶完全溶于浓硝酸中, 形成可溶的硝酸铅和硝酸铊。经蒸发和进一步的化学提纯步骤, 得到想要的 ^{201}Tl 产物。

包含两种或多种金属的靶物质的使用是已知的。US4297166 提出了一种制备放射性同位素 ^{201}Tl 的铊靶, 其中 ^{203}Tl 靶物质被电镀到导电载体如铜或银上。导电载体有两个优点。第一, 它可以用于提供对铊层的有效冷却(借助循环流体如水或气体)。第二, 它使靶处理变得容易, 因为在处理过程中只有铊靶层和形成的放射性同位素被溶解。这使 ^{201}Tl 放射性同位素的提纯更容易, 因为被处理的靶溶液不含大量的非放射性导电载体(如铜)。化学处理后, 靶导电载体通过电镀更多的铊然后质子轰击, 可以被方便地再利用。

JP04-326096A(1992)提出了一种包含被电镀到铜载体上的银的回旋加速器靶。将所需要的靶物质(^{68}Zn)电镀到银上, 然后用质子束照射。银层意味着酸处理溶液中不含铜, 即, 想要的 ^{68}Zn 放射性同位素的回收和提纯变得容易。

US6011825 提出了一种制备放射性同位素, 特别是 ^{64}Cu 的回旋加速器方法。通过对含有沉积在金底物上的 ^{64}Ni 的靶的质子轰击得到 ^{64}Cu 。被照射的 ^{64}Ni 与 ^{64}Cu 产物一起, 在 90°C 从金盘溶于 6.0M 盐酸。

因此现有技术的用于处理靶的化学方法通常使用无机酸(如盐酸)的浓溶液, 或如过氧化氢等强氧化剂。也可以使用同时又是强氧化剂的酸, 如浓硝酸。还常常使用加热。如果考虑到被溶解的靶物质或许是相对不活泼的金属如铑, 那么上述的剧烈条件是可以理解的。实现靶的需要的溶解的困难可能还意味着需要长的接触时间。对于放射性同位素, 整个这种靶处理的时间也是想要的产物放射性衰减正在发生的时间, 即产物正在损失。放射性同位素产物的半衰期越短, 这一点所带来的潜在问题越大。

使用这类现有技术的剧烈条件所存在的另一个问题是, 因化学危险和放射性危险, 必需小心处理放射性的处理溶液。另外, 当希望只有

被照射靶的表面被溶解时,那么上述条件增加了溶解靶的其它元素如导电载体的可能性。处理溶液接下来需要更多的化学处理也是一个问题,如在进行下面的放射性同位素的分离和提纯前要中和强酸。

因此需要一种在温和的条件下处理这种放射性同位素靶的改进方法。

发明内容

第一方面,本发明提供一种从被照射的靶分离放射性同位素的方法,包括:

- (i) 提供具有包含所述放射性同位素的表面固体物质的被照射靶;
- (ii) 用溶解介质处理所述被照射靶;
- (iii) 当溶解介质与所述靶的表面固体物质接触的时候,对该溶解介质施用声波振荡;
- (iv) 分离含有放射性同位素的溶解介质;
- (v) 任选地重复步骤(ii) ~ (iv)。

本发明的靶适当地包含一种‘表面固体物质’,当它被带电粒子照射时,它发生反应而给出一种或多种放射性同位素。因此该表面固体物质是被照射靶的在照射过程中发生反应给出想要的放射性同位素的那一部分。带电粒子适当来源于一种加速器,优选回旋加速器。带电粒子可以是质子、氘子、 α 粒子、 ^3He 或电子,优选质子。合适的表面固体物质包括金属,如铀、镅、铯、钼或铟,或金属氧化物,如氧化铀、氧化铯或氧化镅,再加上含有人工浓缩级的特殊同位素的物质。优选的表面固体物质是适合于镀敷(如通过电镀或无电沉积)到载体物质上的物质。

所述靶最好包含‘载体物质’,在它上面提供被照射的表面固体物质的外层。载体物质的作用是在照射过程中对被照射的表面固体物质提供有效的冷却,并且允许在载体物质没有大的变化而留作再利用的条件下分离放射性同位素。所述‘载体物质’最好包含是热和/或电的良导体的物质,即是导电体。合适的载体物质包括铜、银、铝、不锈钢

或碳(如石墨)。载体物质适当地具有容易制作并且容易安装到靶组件和从靶组件上卸下来的形状和尺寸。载体物质的优选形状是板状。

载体物质优选包含银,最优选整体由银构成,因为银优于铜。铜载体物质的非放射性铜能溶于酸性溶解介质(特别是硝酸)。这使放射性同位素的提纯和分离变得更加困难,例如,由于增加了溶解介质的粘度,使放射性同位素产物的溶剂萃取变得更加困难。因此使用银作为载体物质的一个优点是,银不易溶于硝酸,它使接下来的放射性同位素的提纯较容易。可是,银在浓氢溴酸中有一定的溶解度,因此当溶解介质含有浓氢溴酸的时候就不太具有优越性。

另外,当铜是载体物质,并且靶经过质子轰击时,任何穿过表面固体物质并被铜捕捉的质子将导致潜在的杂质放射性同位素 ^{65}Zn 的产生。至少部分所形成的 ^{65}Zn 可以溶于溶解介质,特别当溶解介质包含含水酸时,因为 $\text{Zn}(0)$ 溶于酸。 ^{65}Zn 的半衰期是 244 天,因此,铜靶载体物质和溶解介质事实上都受到长期污染。对于铜载体板,等待 ^{65}Zn 的放射性衰减所需的时间非常长(至少 10 个半衰期),以致在等待衰减的储藏阶段有可能发生铜载体的腐蚀。因此,事实上铜板不能被再利用。而且溶解介质的任何 ^{65}Zn 污染意味着即使在想要的放射性同位素产物被分离或提取后,溶解介质必需保存很长一段时间以等待 ^{65}Zn 的衰减。相反,如果载体物质包含银,任何被银捕捉的质子产生放射性同位素 ^{105}Ag 和 $^{106\text{m}}\text{Ag}$,其半衰期分别为 41.3 天和 8.5 天。结果在适当的衰减时间后(适当地是大约一年),该银靶载体可以被再利用。

可以用本发明方法制备的放射性同位素包括: ^{201}Tl 、 ^{83}Rb 、 ^{88}Y 、 ^{88}Zr 、 ^{96}Tc 、 ^{97}Ru 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ge 、 ^{57}Co 、 ^{103}Pd 、 ^{62}Cu 和 ^{67}Cu 。该方法尤其适用于 ^{201}Tl 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{103}Pd 、 ^{57}Co 和 ^{62}Cu ,特别是 ^{201}Tl 。本发明还可以被应用于母体放射性同位素的制备,该母体放射性同位素衰减而给出适合用作放射性药物的正电子发射体,如被用于所谓的放射性同位素发生器。合适的母体放射性同位素(具有正电子发射子体)包括: $^{82}\text{Sr}(^{82}\text{Rb})$ 、 $^{68}\text{Ge}(^{68}\text{Ga})$ 和 $^{62}\text{Zn}(^{62}\text{Cu})$ 。

当本发明的靶包括载体物质时,该载体物质可以任选地在其外表

面再包含‘惰性层’。该惰性层适当地形成在表面固体物质和载体物质本体之间的非活性层。惰性层含有基本上不溶于溶解介质的物质,因而可以防止载体物质在处理被照射的靶的时候部分溶解。优选的是,提供的惰性层厚度低于 $10\ \mu\text{m}$ 以使用于靶照射的带电粒子的透过性最大化,因而也使因惰性层自身对带电粒子的捕捉而引起的潜在放射性同位素杂质最小化。惰性层的作用是,减小靶载体物质以及因照射靶载体物质而形成的任何放射性同位素杂质(如,来自于银载体物质的低能量 γ 发射体 ^{105}Ag 和 $^{106\text{m}}\text{Ag}$) 在溶解介质中的溶解。任何这种溶解都可能将潜在的杂质引入想要的放射性同位素产物中。合适的惰性层包含非活性金属,如银、金、铂、钨、钽或镍。当表面固体物质是锌,并且载体物质是铜时,那么镍是优选的惰性层物质。惰性层优选包含金或银,最优选金。金的优点是具有较大的钝性(即,较低的化学活性),并且最适合接受靶所镀敷的固体物质。

本发明的声波振荡可以适当地通过浸在溶解介质中的超声探针或借助装有溶解介质的容器或浴的外部声波振荡来提供。合适的声波振荡探针和声波振荡浴可以从市场得到。

声波振荡仪将电源的频率(如 $50\sim 60\text{Hz}$) 变成高频 20kHz 的电。该高频电能又通过声波振荡仪的转换器变成机械振动(无论声波振荡探针还是声波振荡浴)。机械振动被声波振荡仪加强,这样在溶解介质中产生压力波。这些压力波在溶解介质中形成微泡,所述微泡在负压力相时扩展,并在正压力相时剧烈内爆。这个现象被称作空化,并引起在溶解介质中的分子剧烈摇动。合适的声波振荡探针的峰值空化水平约为 $500\text{W}/\text{cm}^2$, 频率约为 20kHz , 而合适的声波振荡浴可以具有约为 $1\text{W}/\text{cm}^2$ 的较低峰值空化水平,频率为 $36\sim 42\text{kHz}$ 。

声波振荡浴可以包含任何与溶解介质相容的物质,不过优选 Teflon™。在 ^{201}Tl 的制备中,发现存在分离距离效应(见实施例 1 和 2)。即发现,尽管使用超声浸入探针能加速溶解,临近探针的经照射的 ^{203}Tl -富集靶物质容易溶解,而远离探针的被照射靶的那些部分较难溶解。也就是,浸入探针因不均一性而产生低均匀性效应,而超声波振荡浴

给出更均匀或均相的特性。因此,当靶的尺寸和几何形状适合整个浸入声波振荡浴中时,那么优选使用所述的声波振荡浴,即采用溶解介质的外部声波振荡。外部声波振荡还给出更短的溶解时间(见实施例 1),并且因在两次制备间不需要对浸入探针洗净或去污因而更加方便。可是当靶的尺寸和几何形状使得只有靶的部分能浸入声波振荡浴时,内部声波振荡可能是最好的选择。

本发明中较短的溶解时间被认为是源于混合溶解介质与表面固体物质的改进的动力学,它归因于溶解介质的空化。当被照射靶物质在溶解介质中的溶解度较低,特别是当需要溶解整个被照射靶的时候,这可以提供显著的改进。对于放射性同位素产物,靶处理时间的任何降低都将导致产率增加,因为减少了靶处理中的放射性衰减造成的损失。很清楚,当放射性同位素的半衰期越短,这个问题就越严重,如半衰期可能只有约几小时的正电子发射体。较短的处理时间还可以通过减少靶处理时间而减小对操作者的辐射危险。

本发明的方法还允许使用温和得多的条件处理被照射靶。这包括使用更稀的酸和/或氧化剂溶液,更低的温度,和更短的反应时间。在制备 ^{201}Tl 的 ^{203}Tl 靶的实例中,稀的含水硝酸可以代替常规的浓硝酸(7M)溶液用作溶解介质。术语‘稀的含水硝酸’是指 0.5~1.5M, 优选 0.8~1.2M, 最优选大约 1M 的水溶液。使用该稀硝酸可以显著降低被照射靶的银或铜载体的不期望的溶解,因而使 ^{201}Tl 产物的提纯变得容易。使用该温和溶解介质还有对实施该方法的设备带来更小的腐蚀危险的优点。

第二方面,本发明提供了制备 ^{201}Tl 的改进方法。该改进方法包括使用如上所述的声波振荡方法,连同含有 ^{203}Tl 作为靶的被质子照射部位的表面固体物质的靶,并且溶解介质是如上所述的‘稀硝酸’。载体物质优选含有银,最优选是整体由银金属构成。将银用作载体物质具有如上所述的优点,并且声波振荡方法提供了较短的处理时间,使 ^{201}Tl 的产率提高。

放射性同位素 ^{201}Tl 说明了为什么短的处理时间重要的另一个原

因。它通常通过如下方法制备：对富集 ^{203}Tl 的固体靶物质进行质子束照射，通过 $(p,3n)$ 核反应给出 ^{201}Pb ，然后提取所产生的痕量的 ^{201}Pb 。 ^{201}Pb 初产物衰减成 ^{201}Tl ，半衰期为 9.4 小时。这意味着在能够得到想要的 ^{201}Tl 前，必需将 ^{201}Pb 与靶 ^{203}Tl 化学分离，因为一旦形成了 ^{201}Tl 衰减产物，它与 ^{203}Tl 靶物质化学性质相同，因而不可能将它们分离。因此，通过缩短质子照射完成后，实现 ^{203}Tl -富集靶物质与 ^{201}Pb 初产物分离所需的时间来减少 ^{201}Tl 的损失是非常重要的。这样，在 ^{201}Tl 的情况下，在为什么较短的被照射靶溶解时间是重要的这方面，存在着化学分离方面的原因。理论计算说明，处理时间每增加 1 小时，终产物 ^{201}Tl 的产量就损失 7.7%。

用以下实施例举例说明本发明：

实施例 1：对 ^{203}Tl 靶的声波振荡(对比例)

在三个相同的银靶板(即，固体银被用作载体物质的，呈板状的，无惰性层的靶)上电镀 $1200\text{mg}^{203}\text{Tl}$ ，并且分别浸入三个浴中的 5%硝酸水溶液(摩尔浓度大约为 1M)溶解介质中。按照下面条件完成 ^{203}Tl 靶物质的溶解：

- (a) 无声波振荡，
- (b) 用 100W 超声探针，
- (c) 用超声浴(300W)。

溶解所有的 ^{203}Tl 靶物质当使用浸入探针的内部声波振荡(b)时需要 20 分钟，当使用通过浴的外部声波振荡(c)时需要 13 分钟。无声波振荡时，即方法(a)，甚至在加入稀硝酸 30 分钟后靶物质也不能溶解。

实施例 2 使用含银靶的 ^{201}Tl 的制备

将具有板状固体银作为载体物质，并且上面镀敷有 $1200\text{mg}^{203}\text{Tl}$ -富集物质作为表面固体物质的靶安装在铝构成的靶支撑装置上。用约 30MeV 的质子束照射靶 8 小时。经照射的 ^{203}Tl -富集靶物质的溶解在 300W 声波振荡功率的超声浴中进行，用 5%硝酸水溶液(即大约 1M)作为溶解介质。溶解在约 10 分钟内完成，然后往溶液中加入盐酸。产生的 ^{201}Pb 放射性同位素的分离通过使用二异丙醚对经照射的 ^{203}Tl -富集

靶物质的溶剂萃取来实现。

从质子轰击结束到 ^{201}Pb 分离需要 1.6 小时完成。因此总处理时间与无声波振荡的例子相比如下：

	无声波振荡(现有技术)	实施例 2
溶解时间(min)	25 ~ 30	10 ~ 15
硝酸的蒸发时间(min)	40	0
总处理时间	2.4 小时	1.6 小时

因此，本发明的方法节约了大约 0.8 小时。

通过该方法得到的 ^{201}Tl 的放射性产率在 ^{201}Pb 分离完成后的 15hr 时，为 21.9GBq/靶板。

实施例 3:使用含铜靶的 ^{201}Tl 的制备

将载体物质由铜构成，并且其表面镀敷有 ^{203}Tl -富集靶物质的靶板安装在铝构成的靶支撑装置上来制备 ^{201}Tl ，用质子如实施例 2 的条件照射。在靶物质溶解于用 7M 硝酸作为溶解介质的浴后，用和实施例 2 同样的方法对经照射的 ^{203}Tl -富集靶物质进行萃取，只是分离步骤如下进行：

- (i) 硝酸的蒸发，
- (ii) 用少量(大约 10ml)王水溶解沉淀(其中包括铜盐)，
- (iii) 加入盐酸，并且
- (iv) 溶剂萃取。

使用该方法，从轰击结束到完成 ^{201}Pb 分离需要 2.5 小时。使用该方法得到的 ^{201}Tl 的放射量在用所述方法分离 ^{201}Pb 后的 15hr 时，为 18.8GBq/板。与实施例 2 相比的 ^{201}Tl 的较低产量可以归因于：

- (a) ^{201}Pb 分离的处理时间比实施例 2 长 1 小时，
- (b) 大量铜板在硝酸溶解介质中的溶解降低了 ^{201}Pb 分离后的处理效率。