

回旋加速器固体靶生产⁶⁸Ga 及其标记药物的自动化合成

赵海涛 吕春 王成 杜富强 胡周密 刘建军

上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科, 上海 200127

通信作者: 刘建军, Email: nuclearj@163.com

【摘要】 目的 基于低能医用回旋加速器固体靶系统进行⁶⁸Ga 的生产及其标记药物的自动化合成。方法 通过电沉积将⁶⁸Zn 电镀于靶片表面。依据⁶⁸Zn(p,n)⁶⁸Ga 核反应原理,采用 10 MeV 医用回旋加速器固体靶系统轰击⁶⁸Zn(30 μA, 30 min)以生产⁶⁸Ga,测定其活度、核纯度、半衰期及纯化后金属杂质含量等。利用⁶⁸Ga 分别进行⁶⁸Ga-前列腺特异膜抗原(PSMA)-11 和⁶⁸Ga-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTATATE)的自动化合成,并对药物的性状、浓度、pH 值、放化纯、无菌和细菌内毒素等进行质量控制分析。结果 ⁶⁸Zn 电镀质量为(43.71±0.87) mg($n=35$),照射后⁶⁸Ga 产量为(10.96±0.67) GBq($n=35$),测定的半衰期为(67.64±0.06) min($n=7$), γ 能谱仪只检测到 511 keV 能量峰。经纯化获得⁶⁸Ga 纯品(6.85±0.12) GBq($n=35$),未衰减校正纯化效率为(62.46±0.96)%($n=35$),Zn 和 Fe 金属杂质含量分别为(0.18±0.06)和(1.25±0.43) μg/GBq($n=5$),符合欧洲药典规定。自动化合成⁶⁸Ga-PSMA-11 和⁶⁸Ga-DOTATATE 各 3 批,其产量、放射性浓度与放化纯分别为(3.54±0.14)和(2.74±0.20) GBq、(294.97±11.58)和(228.17±16.32) GBq/L、(99.73±0.11)%和(99.45±0.25)%,无菌与细菌内毒素检测均合格。结论 通过低能医用回旋加速器固体靶系统及自动化纯化与合成模块成功制备了高产量、质量合格的⁶⁸Ga 核素及其标记药物,可为临床提供有力保障。

【关键词】 回旋加速器;固体靶;镓放射性同位素;同位素标记;质量控制

基金项目:上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金(YG2022QN019);上海市核酸化学与纳米医学重点实验室“临床+”卓越项目(2021ZYA023)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220502-00136

⁶⁸Ga production with cyclotron solid target and automated synthesis of ⁶⁸Ga labeled drugs

Zhao Haitao, Lyu Chun, Wang Cheng, Du Fuqiang, Hu Zhoumi, Liu Jianjun

Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Liu Jianjun, Email: nuclearj@163.com

【Abstract】 **Objective** To produce ⁶⁸Ga and automatically synthesize ⁶⁸Ga-labeled drugs based on low-energy medical cyclotron solid target system. **Methods** ⁶⁸Zn was electroplated on the surface of the target by electrodeposition. According to the principle of ⁶⁸Zn(p,n)⁶⁸Ga nuclear reaction, ⁶⁸Zn was irradiated by the 10 MeV medical cyclotron solid target system (30 μA, 30 min) to produce ⁶⁸Ga, and the activity, nuclear purity, half-life and content of metal impurities of purified product were determined. ⁶⁸Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA)-11 and ⁶⁸Ga-1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide (DOTATATE) were synthesized automatically using ⁶⁸Ga respectively, and the quality control analyses of drug properties, concentration, pH, radiochemical purity, sterility and bacterial endotoxin were carried out. **Results** The electroplating mass of ⁶⁸Zn was (43.71±0.87) mg ($n=35$), the yield of ⁶⁸Ga after irradiation was (10.96±0.67) GBq ($n=35$), and the measured half-life was (67.64±0.06) min ($n=7$). Only 511 keV energy peak was detected by the gamma spectrometer. After purification, (6.85±0.12) GBq ($n=35$) of pure ⁶⁸Ga was obtained, and the purification efficiency was (62.46±0.96)% (non-attenuated correction, $n=35$). The metal impurity contents of Zn and Fe were (0.18±0.06) and (1.25±0.43) μg/GBq ($n=5$), which met the requirements of European Pharmacopoeia. Three batches of ⁶⁸Ga-PSMA-11 and ⁶⁸Ga-DOTATATE were automatically synthesized, with the yield, concentration and radiochemical purity of (3.54±0.14) and (2.74±0.20) GBq, (294.97±11.58) and (228.17±16.32) GBq/L, (99.73±0.11)% and (99.45±0.25)%, respectively. Both sterility and bacterial endotoxin were qualified. **Conclusion** High-yield and qualified nuclide ⁶⁸Ga and ⁶⁸Ga-labeled drugs are successfully prepared through the low-energy medical cyclotron solid target system and the automated purification and synthesis

module, which provide a strong guarantee for clinical practice.

[Key words] Cyclotrons; Solid target; Gallium radioisotopes; Isotope labeling; Quality control

Fund program: Shanghai Jiao Tong University "Jiao Tong University Star" Program of Medical-Engineering Cross Research Fund (YG2022QN019); "Clinical +" Excellence Project of Shanghai Key Laboratory of Nucleic Acid Chemistry and Nanomedicine (2021ZYA023)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220502-00136

正电子核素 ^{68}Ga 通常由 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器产生,主要通过 β^+ 发射(89%)和电子捕获(11%)衰变,物理半衰期为67.71 min,与短生物半衰期分子的药代动力学特征相匹配^[1]。近年来,商业化 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器的推广应用促进了新型 ^{68}Ga 标记显像剂的研发和临床转化,随着 ^{68}Ga -前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)-11和 ^{68}Ga -1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE)分别在前列腺癌和神经内分泌肿瘤诊疗方面的应用相继获批,以及 ^{68}Ga -成纤维细胞激活蛋白抑制剂(fibroblast activating protein inhibitor, FAPI) PET 显像临床的大量开展^[2], $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器的供应已无法满足日益增长的临床需求^[3]。开发高产量、可替代的 ^{68}Ga 生产方法势在必行。国外已有利用医用回旋加速器液体靶^[4-5]或固体靶^[6-8]系统进行 ^{68}Ga 制备及临床应用的报道,而国内在此方面的工作尚处于起步阶段。本研究依据 $^{68}\text{Zn}(p, n)^{68}\text{Ga}$ 核反应原理,利用低能(10 MeV)医用回旋加速器固体靶系统生产高放射性活度的 ^{68}Ga ,并进行 ^{68}Ga -PSMA-11和 ^{68}Ga -DOTATATE的自动化合成和质量控制分析,从而为 ^{68}Ga 及其标记药物的临床供应提供保障。

材料与amp;方法

1. 试剂与仪器。电镀用 ^{68}Zn 粉末(^{68}Zn :98.20%, ^{64}Zn :0.10%, ^{66}Zn :0.18%, ^{67}Zn :0.96%, ^{70}Zn :0.56%)购自美国 Isoflex 公司;浓盐酸购自美国 Sigma-Aldrich 公司;PSMA-11和DOTATATE放射性标记前体购自江苏华益科技有限公司。 ^{68}Zn 电镀蠕动泵购自日本 AS ONE 株式会社; ^{68}Zn 电镀系统、HM-10 低能医用回旋加速器、固体靶系统与靶片(金材质)购自日本住友株式会社; ^{68}Ga 自动化纯化模块与相关卡套试剂由南京江原安迪科正电子研究发展有限公司提供;自动化药物合成模块 GRP 与相关卡套试剂购自德国 Scintomics 公司;薄层色谱(thin layer chromatography, TLC)放射性扫描仪(MINI-SCAN)购自德国 Eckert & Ziegler 公司;瞬时硅胶 TLC 纸购

自美国安捷伦科技有限公司;CRC-55tR 型活度计购自美国 CAPINTEC 公司; γ 能谱仪购自美国 Canberra 公司。

2. ^{68}Zn 的电镀。称取 ^{68}Zn 粉末(首次电镀约160 mg,后续依据 ^{68}Zn 电镀质量调整)加入到洁净的100 ml 圆底烧瓶中,加入10 mol/L 盐酸(约2 ml)溶解后加热、减压抽干液体。冷却后向其中加入1 ml 超纯水,再次加热、减压抽干,重复操作以彻底除去盐酸。利用0.05 mol/L 稀盐酸(6 ml)将烧瓶中的粉末溶解得到 ^{68}Zn 电镀液。将靶片(金)依次进行抛光、洗涤、干燥、测质量后装入电镀系统的电解池底部,将 ^{68}Zn 电镀液转移至电解池中,阴极置于靶片上方约1 cm。设置电镀恒定电流为0.01 A、电压为2.2~3.5 V,进行电镀,观察靶片电镀情况。电镀约6 h后将靶片取出用超纯水清洗、烘干、测质量,2次测定的质量差即为 ^{68}Zn 电镀质量,电镀液回收重复利用。

3. ^{68}Ga 的生产、纯化与质量控制。将电镀 ^{68}Zn 的靶片置于 HM-10 低能医用回旋加速器固体靶系统中,检测固体靶系统的密封性,开启氮冷却和水冷却系统。设置固体靶照射束流30 μA ,轰击时间30 min。照射结束后用10 mol/L 的盐酸溶解靶片上的电镀层,并将液体(靶水)转移至 ^{68}Ga 自动化纯化系统,记录 ^{68}Ga 粗产品的产量,留样测定其核纯度和半衰期。开启自动化纯化模块进行 ^{68}Ga 的纯化:首先将靶水转移到羟肟酸树脂纯化柱上,然后用10 mol/L 盐酸对纯化柱进行冲洗(2次,每次8 ml)除去杂质,最后用0.1 mol/L 盐酸(3 ml)淋洗纯化柱得到 ^{68}Ga 产品溶液,记录产品的放射性活度,计算纯化效率,留样(0.1 ml)待衰变至本底水平后(≥ 3 d)利用电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS)测定产品中金属杂质含量,检测结果与欧洲药典规定进行比对。

4. ^{68}Ga -PSMA-11和 ^{68}Ga -DOTATATE的自动化合成与质量控制。利用GRP合成模块进行 ^{68}Ga -PSMA-11和 ^{68}Ga -DOTATATE 2种药物的自动化合成^[5,9]。具体步骤如下:将纯化后的 ^{68}Ga 产品溶液转移到阳离子交换柱(PS-H+)上,随后用5 mol/L 的氯化钠溶液将 ^{68}Ga 离子淋洗至装有溶解标记前体4-2-羟乙基

醇-1-哌嗪基-乙磺酸 [4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid, HEPES] 溶液 (1.5 mol/L, pH = 4) 的反应瓶中, 加热至 125 °C 反应 5 min。反应液冷却后转移至 C18 纯化柱上进行纯化, 随后利用约 1.5 ml 乙醇水溶液 (1:1, V/V) 淋洗, 产品经 PBS (10 ml) 稀释和 0.22 μm 滤膜过滤后转移到产品瓶中。观察产品溶液的性状, 测定药物浓度和 pH 值。利用放射性 TLC 测定产品的放化纯, 固定相为瞬时硅胶 TLC 纸, 展开剂为 1 mol/L 乙酸铵与甲醇的混合液 (1:1, V/V)。留样 (1 ml) 待衰变至本底水平后 (≥3 d) 进行细菌内毒素和无菌检测, 将结果与美国药典规定进行比对。

5. 统计学处理。采用 GraphPad Prism7 软件进行统计学分析, 符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结 果

1. ^{68}Zn 的电镀。利用图 1A 所示装置进行 ^{68}Zn 电镀。初始的 ^{68}Zn 电镀液为无色透明液体, 保持电镀电流恒定为 0.01 A, 随着 ^{68}Zn 逐渐富集到靶片上, 电镀液中离子浓度逐渐减少, 电压随之升高 (2.2 ~ 3.5 V); 经约 6 h 电镀后, ^{68}Zn 均匀、致密地附着于靶片表面, 清洗烘干后电镀层呈灰黑色 (图 1B)。 ^{68}Zn 电镀质量为 (43.71 ± 0.87) mg ($n = 35$)。



图 1 ^{68}Zn 电镀装置 (A) 和靶片电镀前后 (B) 示意图

2. ^{68}Ga 的固体靶生产与纯化。将电镀 ^{68}Zn 的靶片置于低能医用回旋加速器 (HM-10) 固体靶系统中轰击后, 盐酸溶解并转移液体至 ^{68}Ga 自动化纯化系统, 此过程共耗时约 60 min。 ^{68}Ga 粗产品呈无色透明液体, 其活度为 (10.96 ± 0.67) GBq ($n = 35$), 半衰期为 (67.64 ± 0.06) min ($n = 7$), γ 能谱仪只检测到 511 keV 能量峰。 ^{68}Ga 自动化纯化模块如图 2 所示, 经羟肟酸树脂柱纯化后得到 3 ml 无色透明 ^{68}Ga 产品溶液, 此过程耗时约 25 min。其放射性活度为 (6.85 ± 0.12) GBq ($n = 35$), 未衰减校正纯化效率为

(62.46 ± 0.96)% ($n = 35$)。产品中 Zn 和 Fe 金属杂质含量分别为 (0.18 ± 0.06) 和 (1.25 ± 0.43) μg/GBq ($n = 5$), 均低于欧洲药典中 $^{68}\text{GaCl}_3$ 溶液杂质含量的规定阈值 (Zn 和 Fe 杂质含量 ≤ 10 μg/GBq)。

3. ^{68}Ga -PSMA-11 和 ^{68}Ga -DOTATATE 的自动化合成与质量控制。利用纯化后的 ^{68}Ga 溶液通过自动化合成模块 (图 3) 分别进行 ^{68}Ga -PSMA-11 和 ^{68}Ga -DOTATATE 的制备, 耗时约 35 min。药物产品溶液为无色透明液体, 体积约 11.50 ml (乙醇体积约占 6.52%), pH 值约为 7.40。 ^{68}Ga -PSMA-11 和 ^{68}Ga -DOTATATE 的产量、放射性浓度与放化纯分别为 (3.54 ± 0.14) 和 (2.74 ± 0.20) GBq、(294.97 ± 11.58) 和 (228.17 ± 16.32) GBq/L、(99.73 ± 0.11)% 和 (99.45 ± 0.25)% (均 $n = 3$), 其中放化纯均符合美国药典中 2 种药物的标准 (≥95% 和 ≥92%), 经衰减校正后药物产率分别为 (90.81 ± 1.45)% 和 (85.59 ± 1.88)%。产品经无菌检测合格, 细菌内毒素含量均低于 15 内毒素单位 (endotoxin unit, EU)/ml。

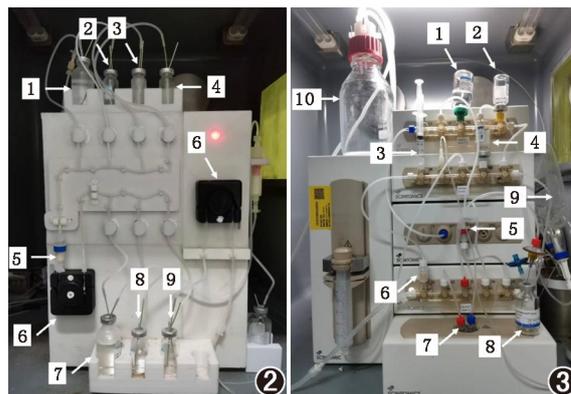


图 2 ^{68}Ga 自动化纯化示意图。1: 靶水回收瓶; 2, 3: 浓盐酸 (10 mol/L) 瓶; 4: 稀盐酸 (0.10 mol/L) 瓶; 5: 羟肟酸树脂柱; 6: 蠕动泵; 7, 8: 废液瓶; 9: 产品瓶 图 3 ^{68}Ga 标记药物自动化合成模块示意图。1: PBS; 2: 乙醇; 3: 氯化钠溶液 (5 mol/L); 4: 体积分数 50% 乙醇水溶液; 5: C18 柱; 6: 阳离子交换柱; 7: 反应瓶; 8: 产品瓶; 9: 注射用水; 10: 废液瓶

讨 论

近年来, 诊疗一体化药物 ($^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE、 ^{68}Ga -PSMA-11、 ^{177}Lu -PSMA-617 等) 的研发和上市凸显了 ^{68}Ga 标记显像剂在指导活组织检查和手术、提高样本准确性、患者筛选与治疗监测等方面的重要作用^[10], 同时也对 ^{68}Ga 的临床供应提出了新的挑战。目前商业化供应的 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器最大活度为 1.85 GBq, 且随着母核 ^{68}Ge 的衰变, ^{68}Ga 的淋洗量逐渐减少, 可能需要多个发生器或多次淋洗 (至少间隔 4 h) 以满足临床需求。通常 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器的淋

洗上限为 400 次,长期反复淋洗存在⁶⁸Ge 漏穿风险,并且鉴于⁶⁸Ge 的长半衰期(约 271 d),废弃发生器在销毁前需要储存数年。另外,全球需求的迅速增加,导致⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 发生器交付时间变长,且价格越来越高^[8,11]。因此,利用医用回旋加速器制备产量高、质量合格的⁶⁸Ga 核素将有效弥补上述的局限性。

目前回旋加速器生产⁶⁸Ga 主要分为液体靶和固体靶。液体靶系统以含⁶⁸Zn 的酸性溶液作为轰击靶标^[12-14],其具有操作步骤简单、靶制备容易和传输方便等优势^[15]。国外文献报道采用美国 GE 公司 PETtrace 回旋加速器液体靶系统进行⁶⁸Ga 的生产,经 60 min 照射(30~40 μA)后⁶⁸Ga 产量约为 2.04 GBq,通过美国 GE 公司 FASTlab 自动化合成模块制备⁶⁸Ga-PSMA-11 药物约 1.66 GBq,产率为 81.37%^[5]。本研究分别采用低能(10 MeV)医用回旋加速器固体靶系统、自动化纯化和药物合成模块,成功制备了符合欧洲和美国药典标准要求的高活度⁶⁸Ga-PSMA-11 [(3.54±0.14) GBq] 和⁶⁸Ga-DOTATATE [(2.74±0.20) GBq],衰变校正后药物产率分别为(90.81±1.45)%和(85.59±1.88)%,与利用相同自动化合成模块的⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 发生器药物产率(93.44%和 86.60%)相当,有望满足日益增长的临床需求,具有较好的推广应用价值。

在靶标的制备方面,本文采用电沉积方法使⁶⁸Zn 均匀致密地电镀于靶片表面,不同于文献[16-17]将⁶⁸Zn 片直接置于靶托中进行轰击,后者对加速器冷却系统的要求较高。自动化纯化过程分别采用 10 mol/L 和 0.1 mol/L 的盐酸进行⁶⁸Ga 的纯化和淋洗,后续课题组将从方便标记和保护设备的角度出发尝试降低盐酸浓度。另外,⁶⁸Ga 纯化与药物合成一体机的研发将进一步有效缩减药物制备时间并降低辐射剂量,从而推进⁶⁸Ga 标记显像剂的自动化合成与临床转化进程。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 赵海涛:实验操作、论文撰写、数据整理、统计学分析;吕春、王成、杜富强、胡周密:实验操作;刘建军:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Lepareur N. Cold kit labeling: the future of ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals? [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 812050. DOI:10.3389/fmed.2022.812050.
- [2] Zhao L, Chen J, Pang Y, et al. Fibroblast activation protein-based theranostics in cancer research: a state-of-the-art review [J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1557-1569. DOI:10.7150/thno.69475.
- [3] Kumar K. The current status of the production and supply of gallium-68 [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(3): 163-166. DOI:10.1089/cbr.2019.3301.
- [4] Pandey MK, DeGrado TR. Cyclotron production of PET radiometals in liquid targets: aspects and prospects [J]. *Curr Radiopharm*, 2021, 14(4): 325-339. DOI:10.2174/1874471013999200820165734.
- [5] Rodnick ME, Sollert C, Stark D, et al. Synthesis of ⁶⁸Ga-radiopharmaceuticals using both generator-derived and cyclotron-produced ⁶⁸Ga as exemplified by [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 for prostate cancer PET imaging [J]. *Nat Protoc*, 2022, 17(4): 980-1003. DOI:10.1038/s41596-021-00662-7.
- [6] Thisgaard H, Kumlin J, Langkjær N, et al. Multi-curie production of gallium-68 on a biomedical cyclotron and automated radiolabeling of PSMA-11 and DOTATATE [J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2021, 6(1): 1. DOI:10.1186/s41181-020-00114-9.
- [7] Jussing E, Milton S, Samén E, et al. Clinically applicable cyclotron-produced Gallium-68 gives high-yield radiolabeling of DOTA-based tracers [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1118. DOI:10.3390/biom11081118.
- [8] Lin M, Waligorski GJ, Lepera CG. Production of curie quantities of ⁶⁸Ga with a medical cyclotron via the ⁶⁸Zn(p,n)⁶⁸Ga reaction [J]. *Appl Radiat Isot*, 2018, 133: 1-3. DOI:10.1016/j.apradiso.2017.12.010.
- [9] Mueller D, Breeman WA, Klette I, et al. Radiolabeling of DOTA-like conjugated peptides with generator-produced ⁶⁸Ga and using NaCl-based cationic elution method [J]. *Nat Protoc*, 2016, 11(6): 1057-1066. DOI:10.1038/nprot.2016.060.
- [10] Thuillier P, Maajem M, Schick U, et al. Clinical assessment of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE quantification by comparison of SUV-based parameters measured on both post-PRRT SPECT/CT and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in patients with neuroendocrine tumors: a feasibility study [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(2): 111-118. DOI:10.1097/RLU.0000000000003412.
- [11] Tieu W, Hollis CA, Kuan K, et al. Rapid and automated production of [⁶⁸Ga]gallium chloride and [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE on a medical cyclotron [J]. *Nucl Med Biol*, 2019, 74-75: 12-18. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2019.07.005.
- [12] Rodnick ME, Sollert C, Stark D, et al. Cyclotron-based production of ⁶⁸Ga, [⁶⁸Ga]GaCl₃, and [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 from a liquid target [J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2020, 5(1): 25. DOI:10.1186/s41181-020-00106-9.
- [13] Pandey MK, Byrne JF, Schlasner KN, et al. Cyclotron production of ⁶⁸Ga in a liquid target: effects of solution composition and irradiation parameters [J]. *Nucl Med Biol*, 2019, 74-75: 49-55. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2019.03.002.
- [14] Riga S, Cicoria G, Pancaldi D, et al. Production of Ga-68 with a General Electric PETtrace cyclotron by liquid target [J]. *Phys Med*, 2018, 55: 116-126. DOI:10.1016/j.ejmp.2018.10.018.
- [15] Lin M, Paolillo V, Ta RT, et al. Fully automated preparation of ⁶⁸Ga-PSMA-11 at curie level quantity using cyclotron-produced ⁶⁸Ga for clinical applications [J]. *Appl Radiat Isot*, 2020, 155: 108936. DOI:10.1016/j.apradiso.2019.108936.
- [16] Siikanen J, Jussing E, Milton S, et al. Cyclotron-produced ⁶⁸Ga from enriched ⁶⁸Zn foils [J]. *Appl Radiat Isot*, 2021, 176: 109825. DOI:10.1016/j.apradiso.2021.109825.
- [17] Nelson BJB, 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]. *Nucl Med Biol*, 2020, 80-81: 24-31. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2020.01.005.

(收稿日期:2022-05-02)