

电子和质子辐照 ^{100}Mo 制备 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 对比实验

陈德胜^{1,2,3}, 黄清钢^{1,2,3}, 曹石巍^{1,2,3}, 秦芝^{1,2,3}

(1. 中国科学院近代物理研究所, 兰州 730000;
2. 先进能源科学与技术广东省实验室, 惠州 516000;
3. 甘肃省同位素实验室, 兰州 730000)

摘要: $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 是全球应用最广泛的医用显影核素, 目前的供应依赖几座濒临退役的核反应堆。相比反应堆而言, 加速器的建造、运行及维护成本更低, 布局更灵活。因此, 粒子加速器制备 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 已成为研究热点, 其中利用电子加速器辐照 ^{100}Mo 制备 ^{99}Mo 和质子加速器辐照 ^{100}Mo 制备 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 是最具可行性的两种方法。本研究结合实验数据和蒙特卡罗模拟结果, 对比了两种基于加速器制备 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的优势和劣势。质子辐照 ^{100}Mo 直接产生 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 产额高, 但伴生 Tc 的其他同位素, 尤其是 $^{99\text{g}}\text{Tc}$ 。而电子辐照 ^{100}Mo , 可以产生高纯的 ^{99}Mo , 且化学分离过程简单, 能够制备成 $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器使用, 相对更具优势。

关键词: 质子; 电子; 加速器; 蒙特卡罗模拟; $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

中图分类号: TL92+1 文献标志码: A 文章编号: 1000-7512(2025)01-0030-09

doi: 10.7538/tws.2024.youxian.081

Comparative Experiment on the Preparation of $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ via Electron and Proton Irradiation of ^{100}Mo

CHEN Desheng^{1,2,3}, HUANG Qinggang^{1,2,3}, CAO Shiwei^{1,2,3}, QIN Zhi^{1,2,3}

(1. Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;
2. Advanced Energy Science and Technology Guangdong Laboratory, Huizhou 516000, China;
3. Gansu Isotope Laboratory, Lanzhou 730000, China)

Abstract: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ derived from ^{99}Mo , stands as the preeminent radiopharmaceutical employed extensively in medical diagnostics worldwide. Its current production mainly relies on some near-retirement nuclear reactors. Compared to reactors, particle accelerators have extremely low construction, operational, and maintenance costs, and their layouts are highly flexible. Given these circumstances, the production of $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ by accelerator has become a research hotspot, with using electron-beam to irradiate ^{100}Mo to produce ^{99}Mo and proton-beam to irradiate ^{100}Mo to produce $^{99\text{m}}\text{Tc}$ being the two most feasible methods. This article compares the advantages and disadvantages of two methods for preparing $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ based on accelerators through experiments and Monte Carlo simulations. Direct production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ by proton accelerators, the advantage is higher yield, but other Tc isotopes, especially $^{99\text{g}}\text{Tc}$, are produced alongside. In contrast, irradiating ^{100}Mo by electrons not only can produce high-purity ^{99}Mo with a simpler chemical separation

收稿日期: 2024-07-22; 修回日期: 2024-08-15

基金项目: 中国科学院“西部之光”项目(xbzglzb2022001)

通信作者: 秦芝

process, but also make it suitable for preparing ⁹⁹Mo-^{99m}Tc generators, which is relatively more advantageous.

Key words: proton; electron; accelerator; Monte Carlo simulation; ⁹⁹Mo/^{99m}Tc

随着人口老龄化及医疗行业的不断发展, 医用放射性同位素的需求日益增长。⁹⁹Mo 是一种广泛应用于核医学诊断的重要中间体, 其主要衰变产物^{99m}Tc 已经广泛地应用于核医学影像诊断, 因此⁹⁹Mo 的稳定供应至关重要。目前, ⁹⁹Mo 的制备方法包括反应堆制备和加速器制备两种, 其中利用反应堆中子辐照高浓缩铀生产裂变⁹⁹Mo 是产额最高, 效率最高的方法, 也是当前全球⁹⁹Mo 的主要生产方法。然而, 使用高浓缩铀存在核扩散、放射性废物难处理等问题, 对环境和核安全构成潜在的威胁。现阶段, 全球⁹⁹Mo 的供应主要依赖特定的几座核反应堆, 如荷兰的 HFR 反应堆、比利时的 BR-2 反应堆、法国的 Orphee 反应堆、捷克的 LVR-15 反应堆和澳大利亚的 OPAL 反应堆等, 其中部分反应堆老化严重, 面临退役。上述问题导致全球⁹⁹Mo 的生产和供应不稳定^[1-3], 为此国际社会致力于寻求新的、可持续的⁹⁹Mo 生产方法。

基于加速器制备⁹⁹Mo/^{99m}Tc 的部分技术可行性已经得到确认^[1,2,4], 相比反应堆法具备诸多优势, 如放射性废物量较少, 易于审批和监管, 建设成本低, 布局灵活等。加速器制备⁹⁹Mo/^{99m}Tc 的生产方法主要是通过加速器提供的粒子直接辐照目标靶材料或者先辐照转换靶, 然后利用次级粒子辐照目标靶材料, 可实施途径也有很多种, 如¹⁰⁰Mo(γ, n)⁹⁹Mo、¹⁰⁰Mo($p, 2n$)^{99m}Tc、¹⁰⁰Mo(p, pn)⁹⁹Mo、⁹⁶Zr(α, n)⁹⁹Mo、⁹⁸Mo(n, γ)⁹⁹Mo、¹⁰⁰Mo($n, 2n$)⁹⁹Mo 和 ²³⁸U(γ, f)⁹⁹Mo 等^[4-11]。其中利用电子加速器辐照¹⁰⁰Mo 制备⁹⁹Mo 和质子加速器辐照¹⁰⁰Mo 直接制备^{99m}Tc 的方法被认为具有切实的可行性, 尤其是前者, 是各国研究的重点^[12]。

利用电子加速器辐照¹⁰⁰Mo 制备⁹⁹Mo 主要是通过光核反应¹⁰⁰Mo(γ, n)⁹⁹Mo, 需要高密度高原子序数的物质将电子能量转换为轫致辐射, 再通过 γ 射线照射¹⁰⁰Mo 产生⁹⁹Mo。BEIL 等^[13]于 1974 年报道了 γ 射线与钼同位素的反应截面, 其中¹⁰⁰Mo(γ, n)⁹⁹Mo 反应的截面最高约 165 mb (@14.5 MeV)。Martin 等^[14]理论分析了以天然钼和富集钼(¹⁰⁰Mo)作靶时⁹⁹Mo 的产额、杂质及

制备⁹⁹Mo 的可行性。该方法虽然可以产生高纯度的⁹⁹Mo, 但⁹⁹Mo 无法与¹⁰⁰Mo 靶材料分离, 导致⁹⁹Mo 的比活度低^[15]。随着同位素技术和加速器技术的发展, 通过提高¹⁰⁰Mo 丰度、改进辐照方法等策略均可提高⁹⁹Mo 的产额^[16]。另外, 发展新的钼锝分离方法, 比如提高钼锝发生器材料吸附⁹⁹Mo 的能力^[17], 反向发生器^[18], 热色谱法分离等也可以改善比活度低的问题^[6,19]。

利用质子加速器辐照¹⁰⁰Mo 制备⁹⁹Mo/^{99m}Tc 最早于 1971 年, 由 Beaver 等^[20]报道。随后对这一方法又有很多研究, Scholten 等^[21]详细测量了不同能量的质子辐照¹⁰⁰Mo 产生⁹⁹Mo/^{99m}Tc 的截面值。Gagnon 等^[22]借助 ICP-MS 测量了 8~18 MeV 质子辐照¹⁰⁰Mo 时^{99g}Tc 的激发函数, 结果显著高于^{99m}Tc。Hou 等借助 EMPIRE 程序分析了¹⁰⁰Mo 的丰度, 辐照能量等条件对该方法制备^{99m}Tc 的影响, 然后通过理论计算评估了^{99m}Tc 产品中不同放射性杂质在患者体内的辐照剂量^[21,23], 建议使用富集度较高的¹⁰⁰Mo 避免其余 Tc 同位素的干扰, 并建议^{99m}Tc 的最佳注射时间控制在辐照后 12 h 以内。利用质子辐照¹⁰⁰Mo 也能产生⁹⁹Mo, 但需要能量大于 30 MeV 的加速器, 且产额相对较低, 导致成本较高, 不具备商业推广价值, 只能作为技术储备研究。

本研究旨在通过电子和质子辐照¹⁰⁰Mo 的实验结果和 Monte Carlo 模拟分析, 来对比制备⁹⁹Mo/^{99m}Tc 两种方法的优缺点。主要针对产额、核纯度和靶材料回收等进行分析, 并对比分析医用钼锝发生器和加速器制备的^{99m}Tc 中^{99g}Tc 的含量, 以期为后续的研究和制备提供实验和理论分析数据。

1 实验材料

1.1 实验试剂

钼片: 纯度 99.965%, 中诺新材(北京)科技有限公司; 富集钼(¹⁰⁰Mo): 美国 ISOFLEX 公司; 生理盐水(0.9% 氯化钠)、氢气(99.999%)等化学试剂均为商业购买, 未进一步纯化。实验用水为去离子水。

1.2 实验仪器

XSR104 精密电子天平: 梅特勒托利多公司; DY-20 压片机: 天津科器高新技术公司; 高温炉: 定制于安徽贝意克设备技术有限公司; GEN50P-830 高纯锗探测器: 美国 ORTEC 公司, 联合蒙特卡罗模拟计算和 ^{152}Eu 等标源校准^[24]; Agilent5100 电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-OES): 美国安捷伦科技有限公司。

2 实验方法

2.1 电子辐照 ^{100}Mo 靶

利用中国科学院近代物理研究所电子加速器提供的 50 MeV, 0.2 μA 的电子束流开展辐照实验。本实验中采用 2.4 mm 厚的钼片作为转换靶材料^[25], 金属钼作为靶材料, 采用多层叠加的方式, 每层厚度约 376.7 mg/cm^2 。天然钼中 ^{100}Mo 的丰度仅有 9.6%, 此外还有多种钼同位素。为了提高 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 和 ^{99}Mo 的产额及纯度, 实验采用富集 ^{100}Mo 作靶, 其中钼同位素的丰度为: ^{92}Mo (0.003%)、 ^{94}Mo (0.003%)、 ^{95}Mo (0.003%)、 ^{96}Mo (0.003%)、 ^{97}Mo (0.003%)、 ^{98}Mo (0.172%) 和 ^{100}Mo (99.813%)。

2.2 质子辐照 ^{100}Mo 靶

利用中国科学院近代物理研究所超导直线加速器提供的 16 MeV, 1 μA 的质子束流开展辐照实验。实验同样使用富集 ^{100}Mo 作靶, 厚度约 350 mg/cm^2 , 其中钼同位素的丰度为: ^{92}Mo (0.09%)、 ^{94}Mo (0.06%)、 ^{95}Mo (0.1%)、 ^{96}Mo (0.11%)、 ^{97}Mo (0.008%)、 ^{98}Mo (0.55%) 和 ^{100}Mo (99.01%)。这和电子束辐照的 ^{100}Mo 略有差异, 主要是购买于 ISOFLEX, US 公司不同批次的产品。

2.3 钼钨化学分离

辐照后的金属钼中主要产物是 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, 采用高温转化和选择性溶解的方法进行分离^[26]。整个方法主要包括三步: 第一步, 在氧气气氛中, 约 850 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 将钼和所有核反应产物快速地转换为相应的氧化物。该步骤能利用 Mo、Tc 和 Zr 等元素氧化物的挥发性差异进行相互分离, 其中 MoO_3 和 Tc_2O_7 具有挥发性, 会随着气流脱离原位, 而 Zr 等杂质元素的氧化物不具挥发性, 会停留在原位。第二步, 利用 MoO_3 和 Tc_2O_7 在生理盐水中的溶解度差异, 选择性溶解出 90% 以上的 Tc_2O_7 。第三步, 利用酸性

氧化铝树脂去除极少量溶解在生理盐水中的 Mo, 最终得到高纯的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶液。

3 结果与讨论

3.1 产额对比

3.1.1 $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ 反应产额 利用电子加速器辐照 ^{100}Mo 制备 ^{99}Mo , 实际是先辐照转换靶, 然后通过韧致辐射产生的 γ 射线进行 $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ 光核反应产生 ^{99}Mo , 再衰变得到 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。可以直接将 ^{100}Mo 作为转换靶材料, 但会降低 ^{99}Mo 的比活度^[26]。本研究利用 FLUKA 探究了转换靶厚度、钼靶厚度、束流能量、束流强度、辐照时间和冷却时间等对 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 和 ^{99}Mo 产额及纯度的影响。

FLUKA 由意大利国家物理研究院和欧洲核子中心联合研发, 是一种开源免费的高精度蒙特卡罗程序。FLUKA 主要用于计算粒子传输和与物质相互作用, 被广泛地应用于加速器技术、核技术、核医学等领域^[27-29]。本研究利用 CERN 版的 FLUKA(4-3.3) 程序模拟分析了电子束辐照富集 ^{100}Mo 产生 ^{99}Mo 以及副产物的含量等。模拟时束流和钼靶的各项参数设置和实验中所用的保持一致, 转换靶和钼靶的半径均设置为 0.5 mm 的圆柱形, 束流半径设置为 0.3 mm, 平均分布。

模拟计算选用金属钼作为转换靶材料和富集度 99.813% 的 ^{100}Mo 作为靶材料, 计算了不同转换靶厚度和钼靶厚度下 ^{99}Mo 的产额, 结果示于图 1。当转换靶厚度小于 2.5 mm 时, ^{99}Mo 的活度随着 ^{100}Mo 靶的厚度先增大后减小。当转换靶厚度大于 2.5 mm 时, ^{99}Mo 的活度随着 ^{100}Mo 靶厚度的增加而减少, 这与 ^{99}Mo 的激发函数密切相关。图 2 为核反应 $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ 的激发函数, 表明 ^{99}Mo 产生的最高反应截面在光子能量为 14 MeV 左右。转换靶较厚时, 电子和韧致辐射高能光子的能量在钼转换靶中损失较多, 传输至钼靶时能量接近 14 MeV, 因此在钼靶中的活度呈现逐步降低的趋势。

韧致辐射产生的 γ 光子能量是连续谱分布, 最大能量与电子相近, 但对应能量下的光子强度较低, 光子能量约为电子能量一半时, 光子的强度最大。光核反应最佳的能量区间在 10~20 MeV 之间^[12]。所以, 电子加速器的最佳能量

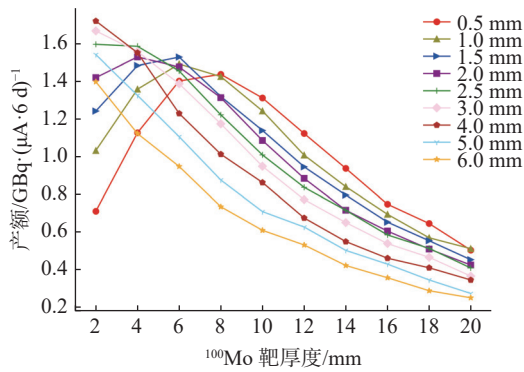


图1 转换靶(钽)和钼(¹⁰⁰Mo)靶不同厚度下产生⁹⁹Mo的产额

Fig.1 The yield of ⁹⁹Mo under different thicknesses of conversion target(Ta) and molybdenum(¹⁰⁰Mo)

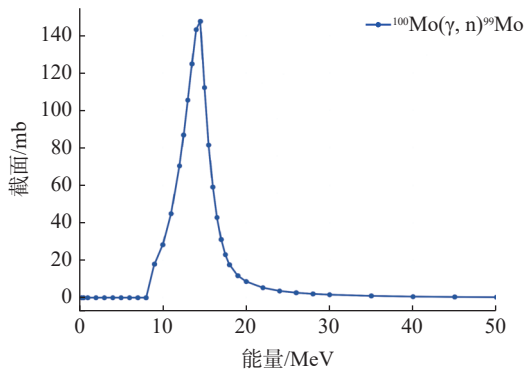


图2 光核反应¹⁰⁰Mo(γ,n)⁹⁹Mo的激发函数

Fig.2 The excitation function for the photonuclear reaction¹⁰⁰Mo(γ,n)⁹⁹Mo

在 40 MeV 左右, 能量过高, 会增加加速器的成本和核反应的副产物。

利用¹⁰⁰Mo制备⁹⁹Mo存在的最大问题是一般化学方法无法分离¹⁰⁰Mo和⁹⁹Mo, 导致获得的⁹⁹Mo比活度低。根据 FLUKA 的计算结果, 当采用 40 MeV、1 mA 的电子加速器辐照 1 g 的¹⁰⁰Mo靶 6 d, 产生⁹⁹Mo的比活度约 10¹² Bq/g。虽然相比较裂变制备的活度低, 与钼铯发生器商业最低要求的 1000 Ci/g 存在差距^[12], 但该方法存在切实可行的提升空间。光子穿透能力强, 单位靶材料上的热沉积密度较低, 且金属钼的熔点较高, 可以承受高强度束流的辐照。另外, 还可以尝试从化学分离、辐照方式、发生器材料等方面来改善这种低比活度的问题。如, 美国阿贡国家实验室研究采用双向辐照法^[16], 通过两端照射, 中间水冷的方式, 可以承受 40 MeV, 120 kW 的电子束照射; 研发反向发生器^[30-31], 先将^{99m}Tc

吸附, 然后解吸获得高比活度的^{99m}Tc溶液; 研制吸附性能更好的发生器材料, 将钼的吸附容量提高至数百毫克^[18,32]。以电子加速器辐照钼靶为例, 美国建立了 Idaho 模型, 预计 20 台 40 MeV, 14 kW 的电子加速器即可满足全美对⁹⁹Mo的需求^[6]。加拿大预测, 2 台 35 MeV, 100 kW 的即可满足其国内对^{99m}Tc的需求, 且价格低于市场价^[33]。

3.1.2 ¹⁰⁰Mo(p,2n)^{99m}Tc 反应产额 利用质子辐照¹⁰⁰Mo可通过(p,2n)反应直接产生^{99m}Tc, 也可通过(p,x)等反应产生⁹⁹Mo, 两者的激发函数如图3所示。其中¹⁰⁰Mo(p,2n)^{99m}Tc的反应截面明显高于¹⁰⁰Mo(p,x)⁹⁹Mo, 但两种核反应覆盖的能量区间有所差别,^{99m}Tc产生最大截面对应的入射粒子能量约 16 MeV, 而⁹⁹Mo的约 25 MeV。本研究利用 FLUKA 模拟平均质子束直接辐照¹⁰⁰Mo, 探究了钼靶厚度、束流能量、束流强度、辐照时间和冷却时间等对^{99m}Tc/⁹⁹Mo和其他Tc同位素产额及纯度的影响。图4是蒙特卡罗模拟计算不同能量下^{99m}Tc和⁹⁹Mo的产额变化, 随着质子能量的提高, 两者的产额均迅速提高, 超过 24 MeV后,^{99m}Tc的产额变化不大,⁹⁹Mo的产额继续随能量升高而缓慢持续提高。因此, 利用质子辐照¹⁰⁰Mo直接制备^{99m}Tc时, 质子能量通常小于 24 MeV。

根据模拟计算结果, 24 MeV 质子辐照¹⁰⁰Mo生成的^{99m}Tc和⁹⁹Mo的厚靶产额分别为 701 MBq/(μA·h)和 10.8 MBq/(μA·h), ⁹⁹Mo的活度仅为^{99m}Tc的 1.54%。基于质子加速器直接产生^{99m}Tc方法最大的优势就是产额高, 需要的质子

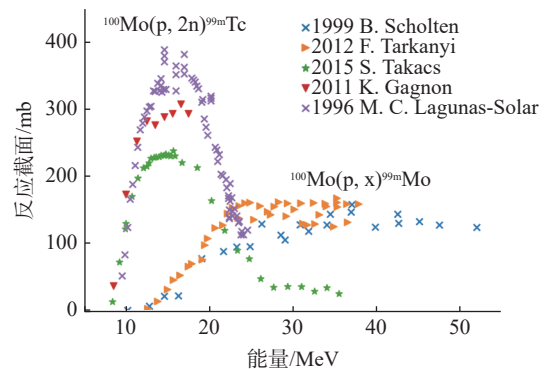


图3 核反应¹⁰⁰Mo(p,x)⁹⁹Mo和¹⁰⁰Mo(p,2n)^{99m}Tc的激发函数

Fig.3 The excitation function for the reaction¹⁰⁰Mo(p,x)⁹⁹Mo and ¹⁰⁰Mo(p,2n)^{99m}Tc

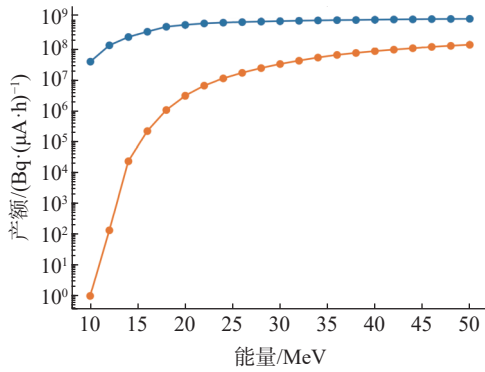


图4 不同能量的质子辐照¹⁰⁰Mo产生⁹⁹Mo和^{99m}Tc的产额

Fig.4 The yield of ⁹⁹Mo and ^{99m}Tc produced from proton irradiation of ¹⁰⁰Mo at different energies

能量相对较低,略高于制备¹⁸F所需的能量。因此,可以在医院布局一台能够同时制备^{99m}Tc和¹⁸F的加速器,估计一台数百微安束流强度的质子加速器即可满足一座百万人口大城市对^{99m}Tc的需求量^[34]。

3.2 ^{99m}Tc放射性核纯度

3.2.1 ¹⁰⁰Mo(γ,n)⁹⁹Mo反应 利用电子束辐照¹⁰⁰Mo,在实际生产中均采用富集度较高的¹⁰⁰Mo作靶,从根本上决定了核反应产物中的副产物量少。蒙特卡罗模拟和实验结果均表明,采用富集度高于99%以上的¹⁰⁰Mo作为靶材料,光核反应后杂质核素的总比活度占比不足总活度的1%。相比裂变制备的⁹⁹Mo,该方法中钼靶的化学处理过程极为简便,经过简单的纯化步骤即可装配成钼锝发生器使用。整个分离过程产生的放射性废物量也极少。经过光核反应后的钼靶和经过化学分离的^{99m}Tc γ能谱图示于图5。可以看出,辐照后的钼靶中仅有⁹⁹Mo/^{99m}Tc的γ特征峰,随后通过化学分离得到的^{99m}Tc产

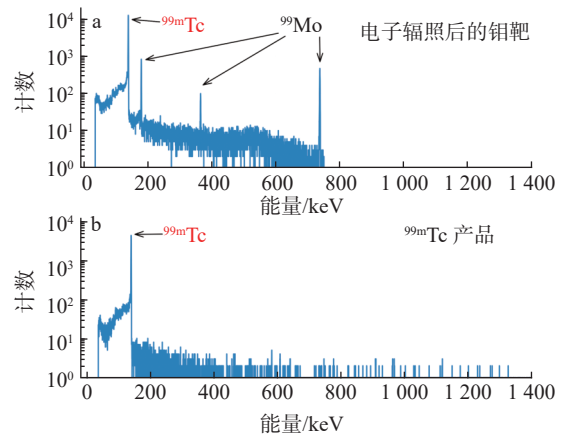


图5 电子辐照¹⁰⁰Mo后钼靶(a)和分离后产品^{99m}Tc(b)的γ能谱图

Fig.5 The γ spectrum of Mo target after irradiated by electron (a) and separated ^{99m}Tc product (b)

品γ能谱中仅有140.5 keV的特征峰。因此,该方法制备的^{99m}Tc核纯度高,能够满足临床的应用要求。

3.2.2 ¹⁰⁰Mo(p,2n)^{99m}Tc反应 质子辐照钼靶的产物比电子辐照的更为复杂,能量大于16 MeV的质子辐照天然钼会引起很多核反应,采用富集的¹⁰⁰Mo作为靶材料能够大幅减少副产物杂质的产量^[35]。但富集度较高的¹⁰⁰Mo中仍存在其它的钼同位素,且部分核反应的截面非常高,因此会产生⁹⁷Tc、⁹⁶Tc和⁹⁵Tc等同位素^[35]。根据FLUKA程序的计算,质子辐照钼靶产生的所有产物中^{99m}Tc的产额最高。其中寿命较短的核素随着冷却时间快速衰变,使得^{99m}Tc的放射性核纯度迅速升高,当冷却时间超过2 h,^{99m}Tc的放射性核纯度均大于99.9%(表1),满足药典中的使用要求。然而,^{99m}Tc产品中依旧存在其他Tc的同位素,其无法用化学方法分离,这对

表1 不同质子辐照能量,辐照时间和冷却时间下^{99m}Tc的放射性核纯度

Table 1 The radiopurity of ^{99m}Tc under different irradiation energy, irradiation time and cooling time

辐照时间/h	冷却时间/h	不同能量区间的 ^{99m} Tc核纯度/Mev			
		12~8	16~8	20~8	24~8
1	0	12.00%	27.04%	36.51%	36.57%
	2	99.97%	99.97%	99.96%	99.92%
	4	99.99%	99.99%	99.99%	99.98%
3	0	26.80%	49.87%	60.67%	60.72%
	2	99.98%	99.98%	99.98%	99.95%
	4	99.99%	99.99%	99.99%	99.98%
6	0	38.47%	62.94%	72.49%	72.54%
	2	99.99%	99.99%	99.98%	99.96%
	5	99.99%	99.99%	99.99%	99.98%

药物标记、显影效果和患者吸收剂量等都有一定的负面影响。图 6a 上为辐照后 1.2 h 的钼靶和分离后^{99m}Tc 产品的 γ 能谱图, 能谱较光核反应后的复杂, 表明质子辐照钼靶产生了很多的副反应产物。随着质子能量的升高, 产物将会更复杂。图 6b 下是分离纯化获得的^{99m}Tc 产品, 其能谱图中也存在其余 Tc 同位素的 γ 特征峰。

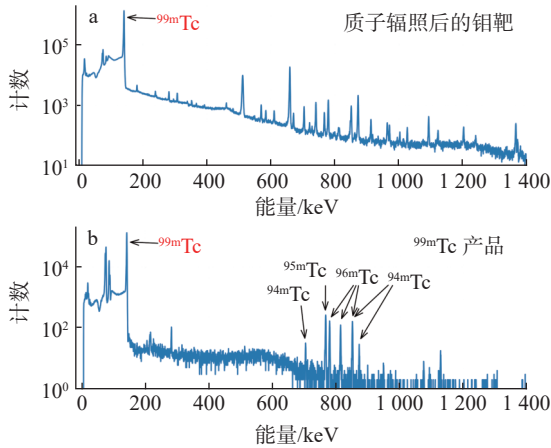


图 6 质子辐照¹⁰⁰Mo 后钼靶(a)和分离后产品^{99m}Tc(b)的 γ 能谱图

Fig.6 The γ spectrum of Mo target after irradiated by proton (a) and separated ^{99m}Tc product (b)

3.3 ^{99g}Tc 的含量

3.3.1 钼钨发生器中^{99g}Tc 的含量 当前医院使用的钼钨发生器中的⁹⁹Mo 来源于核反应堆中²³⁵U 的裂变, 装配后的钼钨发生器中只有衰变得到的^{99m}Tc 和^{99g}Tc 两种 Tc 同位素。^{99g}Tc 在^{99m}Tc 标记药物过程中会抢占反应位点, 且本身又不具备显影功能。因此, 若^{99g}Tc 含量较高, 会使得^{99m}Tc 的标记率下降而影响显影效果。结合衰变公式(1)和(2), 可以计算出钼钨发生器中^{99g}Tc 和^{99m}Tc 的含量变化, 图 7 是钼钨发生器中^{99m}Tc(^{99m}Tc/Tc) 原子个数占比在 24 h 衰变过程中的变化曲线。通常, 钼钨发生器中淋洗^{99m}Tc 的时间小于 24 h, 假设每次淋洗时不残余 Tc, 则经过 24 h 衰变, ^{99m}Tc/Tc 的比例最低为 28.1%。

$$N_2(t) = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1^0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (1)$$

$$N_3(t) = N_1^0 \left[\frac{\lambda_1 \lambda_2}{(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_1)} e^{-\lambda_1 t} + \frac{\lambda_1 \lambda_2}{(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_3 - \lambda_2)} e^{-\lambda_2 t} + \frac{\lambda_1 \lambda_2}{(\lambda_1 - \lambda_3)(\lambda_2 - \lambda_3)} e^{-\lambda_3 t} \right] \quad (2)$$

其中: N_1^0 、 $N_2(t)$ 和 $N_3(t)$: 初始⁹⁹Mo 和不同时刻^{99m}Tc、^{99g}Tc 的原子个数; λ_1 、 λ_2 和 λ_3 : ⁹⁹Mo、^{99m}Tc 和^{99g}Tc 的衰变常数。

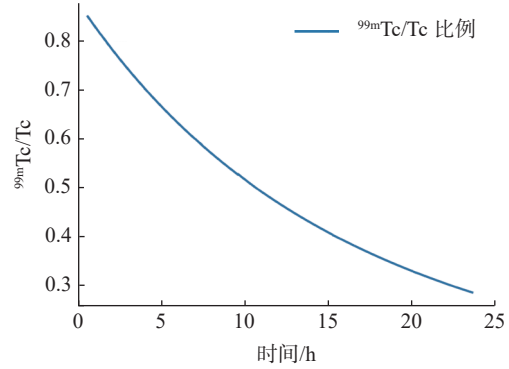


图 7 钼钨发生器中^{99m}Tc 原子个数占所有 Tc 原子的比例在 24 h 衰变过程中的变化曲线

Fig.7 The decay curve of the proportion of ^{99m}Tc to all Tc atoms in a ⁹⁹Mo-^{99m}Tc generator over a period of 24 h

3.3.2 ¹⁰⁰Mo(p,2n)^{99g}Tc 产生的^{99g}Tc 利用质子辐照¹⁰⁰Mo 会经 (p,2n) 反应产生大量的^{99g}Tc, 已有研究结果表明, 与^{99m}Tc 相比, 生成^{99g}Tc 的截面要高的多, 说明辐照时会伴随产生大量的^{99g}Tc [23]。通过该方法制备^{99m}Tc 时, 其产品中的^{99g}Tc 有三个产生途径。第一是核反应直接产生, 量大, 不可忽略; 第二是^{99m}Tc 的衰变产生, 量大, 不可忽略; 第三是通过产生的⁹⁹Mo 衰变, 对⁹⁹Mo 和^{99m}Tc 产额分析表明, 当质子能量控制在 24 MeV 以内, ⁹⁹Mo 的产额较低, 对^{99m}Tc 和^{99g}Tc 的贡献较低, 基本可以忽略。因此, ^{99g}Tc 的主要贡献源于直接产生和^{99m}Tc 的衰变累积。蒙特卡罗程序模拟计算的结果表明(表 2), 在不同能量区间下, ¹⁰⁰Mo 靶经历不同的辐照和冷却时间后^{99m}Tc 的活度及其占总 Tc 的原子个数比。从表 2 数据可以看出, 随着入射质子能量增大, 辐照和冷却时间越长, ^{99m}Tc 的原子个数占总 Tc 的比例越低。12 MeV 的质子辐照¹⁰⁰Mo 辐照 1 h 后, ^{99m}Tc 占总 Tc 的比例约 30.6%; 辐照 6 h, 冷却 4 h, 这一比例约为 10.7%。与钼钨发生器对比, 质子辐照¹⁰⁰Mo 产生的^{99m}Tc 产品中^{99g}Tc 的含量更高, 这与文献中的理论分析结果吻合 [22, 35]。

关于^{99g}Tc 和其他 Tc 同位素对^{99m}Tc 标记和显像的影响已经有不少研究结果, Uccelli 等 [36] 利用钼钨发生器研究了不同^{99g}Tc/^{99m}Tc 比例下^{99m}Tc 的标记药物的放化纯度和稳定性, 结果表

表 2 不同质子能量, 辐照时间和冷却时间下^{99m}Tc的活度和原子个数占比Table 2 The activity and the atoms ratio of ^{99m}Tc/Tc under different energy, irradiation time and cooling time

辐照时间/h	冷却时间/h	不同能量区间的 ^{99m} Tc核纯度(Bq)及 ^{99m} Tc/Tc(%)							
		12~8		16~8		20~8		24~8	
1	0	1.28×10 ⁸	30.6%	3.55×10 ⁸	25.4%	5.92×10 ⁸	22.9%	7.01×10 ⁸	21.98%
	2	1.02×10 ⁸	24.2%	2.82×10 ⁸	20.2%	4.71×10 ⁸	18.2%	5.59×10 ⁸	17.5%
	4	8.10×10 ⁷	19.2%	2.24×10 ⁸	16.0%	3.74×10 ⁸	14.4%	4.45×10 ⁸	13.9%
3	0	3.45×10 ⁸	27.3%	9.53×10 ⁸	22.7%	1.59×10 ⁹	20.5%	1.89×10 ⁹	19.7%
	2	2.74×10 ⁸	21.7%	7.57×10 ⁸	18.1%	1.26×10 ⁹	16.3%	1.50×10 ⁹	15.7%
	4	2.17×10 ⁸	17.2%	6.01×10 ⁸	14.3%	1.01×10 ⁹	12.9%	1.20×10 ⁹	12.5%
6	0	5.89×10 ⁸	23.3%	1.63×10 ⁶	19.4%	2.72×10 ⁹	17.5%	3.23×10 ⁹	16.9%
	2	4.67×10 ⁸	18.5%	1.29×10 ⁹	15.4%	2.16×10 ⁹	13.9%	2.57×10 ⁹	13.4%
	4	3.71×10 ⁸	14.7%	1.03×10 ⁹	12.2%	1.72×10 ⁹	11.1%	2.05×10 ⁹	10.7%

明, 在^{99g}Tc/^{99m}Tc比例低于11.84下, 多种标记药物的放化纯度和稳定性均表现良好。Selivanova等^[37]对照研究了钼铯发生器和质子辐照¹⁰⁰Mo制备的^{99m}Tc在患者身上的具体表现, 结果表明, 在标准能量窗口中的图像清晰度等效, 并且没有区分^{99m}Tc来源的特定特征, 但在较高能量窗口中的计数确有增加, 可能⁹⁶Tc等同位素造成。因此, 在大量其余Tc同位素存在的条件下, ^{99m}Tc的临床应用具有很高的可行性, 但部分药物的标记、⁹⁶Tc的影响等需要进一步地研究^[38-39]。

总体来说, 利用质子辐照¹⁰⁰Mo制备的^{99m}Tc中^{99g}Tc的含量较高, 且存在其余Tc的同位素。利用质子辐照¹⁰⁰Mo直接生产^{99m}Tc时, 需要开发快速的分离方法, 以缩短分离和标记的时间, 这一点至关重要。目前研究中, 用于¹⁰⁰Mo中直接分离^{99m}Tc的方法有柱色谱分离法^[31]、溶剂萃取法^[40]、化学沉淀法^[41]和热色谱分离法^[42]。前三种方法均需溶解钼靶, 用时相对较长, 热色谱法分离时间虽然较短, 但自动化操作较难实现^[6,26]。

3.4 ¹⁰⁰Mo的循环利用

目前, 富集¹⁰⁰Mo的价格远高于天然钼, 所以, 无论电子束辐照还是质子束辐照, 均需考虑靶材料的循环利用。主要考虑回收后¹⁰⁰Mo的纯度、回收效率及回收过程中残余放射性的影响。其中回收的¹⁰⁰Mo纯度和回收率与^{99m}Tc的分离提取工艺密切相关, 分离时需尽可能减少试剂的使用量, 必用试剂的化学纯度越高, 引入的杂质越少。辐照后, Mo/Tc分离方法基本不会影响¹⁰⁰Mo的同位素纯度, 其余杂质可以通过化学方法去除, 因此, 针对不同的钼铯分离方法开发对应的回收方法, 以提高化学纯度和回收

率即可。

残余放射性主要影响¹⁰⁰Mo循环利用过程中的操作。通过分析FLUKA的模拟结果, 利用质子辐照钼靶制备^{99m}Tc, 辐照后产生的主要放射性来源于Mo和Tc的同位素, 经过后续的化学分离, 剩余的放射性核素主要是⁹⁹Mo, 经过3个月左右的衰变, 整体¹⁰⁰Mo靶的放射性可降低至本底水平, 回收和再生钼靶过程基本不需要屏蔽。基于电子加速器制备⁹⁹Mo, 经光核反应后¹⁰⁰Mo靶中的产物相对更少, 主要产物是⁹⁹Mo和^{99m}Tc, 其放射性占总放射性的99%以上, 因此, 经过辐照、分离和衰变, ¹⁰⁰Mo中残余的放射性非常低, 同样不影响循环利用。

4 总结

本研究结合实验和蒙特卡罗模拟, 对比了利用电子加速器和质子加速器两种制备⁹⁹Mo/^{99m}Tc的方法。利用电子加速器辐照¹⁰⁰Mo能够制备⁹⁹Mo, 产物核纯度高, 后续的化学分离简单, 靶材料循环利用易于实现。缺点是⁹⁹Mo的比活度较低, 但可以通过多种措施来提高实际使用的可行性。利用质子加速器辐照¹⁰⁰Mo即可以制备⁹⁹Mo, 也能够直接制备^{99m}Tc。该方法虽然能够产生高产额的^{99m}Tc, 但是^{99m}Tc半衰期短, 伴生Tc的其他同位素, 尤其是^{99g}Tc, 会导致供应范围较小, 药物标记或显影质量受影响。

综合加速器的发展现状、辐照方法和生产布局等因素, 电子加速器辐照¹⁰⁰Mo更具优势。根据中国同位素与辐射协会的报告, 2023年国内⁹⁹Mo的使用量约2.2万Ci(423 Ci/6 d)^[43], 2台百千瓦的电子加速器即可达到目标。

参考文献:

- [1] Naafs M A. The global impact of the Mo-99 shortage[J]. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 2018, 4(5): 1-6.
- [2] Ruth T J. The shortage of technetium-99m and possible solutions[J]. *Annual Review of Nuclear and Particle Science*, 2020, 70: 77-94.
- [3] Noorden R V. The medical testing crisis[J]. *Nature*, 2013, 504(7479): 202-204.
- [4] Lyra M, Charalambatos P, Roussou E, et al. Alternative production methods to face global molybdenum-99 supply shortage[J]. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 2011, 14(1): 49-55.
- [5] 李紫薇, 韩运成, 王晓彧, 等. 医用放射性同位素⁹⁹Mo/^{99m}Tc生产现状和展望[J]. *原子核物理评论*, 2019, 36(2): 170-183
- Li Ziwei, Han Yuncheng, Wang Xiaoyu, et al. Production status and technical prospects of medical radioisotope ⁹⁹Mo/^{99m}Tc[J]. *Nuclear Physics Review*, 2019, 36(2): 170-183 (in Chinese).
- [6] Bennett R G, Christian J D, Petti D A, et al. A system of 99 production based on distributed electron accelerators and thermal separation[J]. *Nuclear Technology*, 1999, 126(1): 102-121.
- [7] Pupillo G, Esposito J, Haddad F, et al. Accelerator-based production of ⁹⁹Mo: a comparison between the ¹⁰⁰Mo(p, x) and ⁹⁶Zr(α, n) reactions[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2015, 305(1): 73-78.
- [8] Naik H, Suryanarayana S V, Jagadeesan K C, et al. An alternative route for the preparation of the medical isotope ⁹⁹Mo from the ²³⁸U(γ, f) and ¹⁰⁰Mo(γ, n) reactions[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2013, 295(1): 807-816.
- [9] Badwar S, Ghosh R, Lawriniang B M, et al. Measurement of formation cross-section of ⁹⁹Mo from the ⁹⁸Mo(n,γ) and ¹⁰⁰Mo(n,2n) reactions[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2017, 129: 117-123.
- [10] Schaffer P, Bénard F, Bernstein A, et al. Direct production of ^{99m}Tc via ¹⁰⁰Mo(p, 2n) on small medical cyclotrons[J]. *Physics Procedia*, 2015, 66: 383-395.
- [11] Gao X, Zhang P, Li J, et al. Production of ⁹⁹Mo via photoneutron reaction using a 50 MeV electron linear accelerator[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2023, 332(8): 3037-3045.
- [12] Yi W, Zifang G U O, Lan W, et al. Development status and prospect for the medical isotope molybdenum-99 produced by electron accelerator[J/OL]. *Journal of Isotopes*, 2022, 35(2): 114-127.
- [13] Beil H, Bergère R, Carlos P, et al. A study of the photoneutron contribution to the giant dipole resonance in doubly even Mo isotopes[J]. *Nuclear Physics A*, 1974, 227(3): 427-449.
- [14] Martin T M, Harahsheh T, Munoz B, et al. Production of ⁹⁹Mo/^{99m}Tc via photoneutron reaction using natural molybdenum and enriched ¹⁰⁰Mo: Part 1, theoretical analysis[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2017, 314(2): 1051-1062.
- [15] Avagyan R, Avetisyan A, Kerobyan I, et al. Photo-production of ⁹⁹Mo/^{99m}Tc with electron linear accelerator beam[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2014, 41(8): 705-709.
- [16] Strons P, Bailey J, Patapenka A, et al. Integration of high-Z converter into full-scale production target for accelerator-based production of ⁹⁹Mo: ANL-20/13 [R/OL]. Argonne National Lab. (ANL), Argonne, IL (United States), 2020[2023-11-03].
- [17] Gopalakrishna A, Naik H, Suryanarayana S V, et al. Preparation of ⁹⁹Mo from the ¹⁰⁰Mo(γ, n) reaction and chemical separation of ^{99m}Tc[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2016, 308(2): 431-438.
- [18] 范芳丽, 程念炜, 吴晓蕾, 等. 加速器直接生产^{99m}Tc的化学分离纯化研究现状[J]. *同位素*, 2021, 34(6): 556-564
- Fan Fangli, Cheng Nianwei, Wu Xiaolei, et al. Current status of chemical separation and purification for direct production of ^{99m}Tc on cyclotron accelerator[J]. *Journal of Isotopes*, 2021, 34(6): 556-564 (in Chinese).
- [19] Nagai Y, Kawabata M, Sato N, et al. High thermo-separation efficiency of ^{99m}Tc from molten ¹⁰⁰MoO₃ samples by repeated milking tests[J]. *Journal of the Physical Society of Japan*, 2014, 83(8): 083201.
- [20] Beaver J E. Production of ^{99m}Tc on a medical cyclotron: a feasible study[J]. *J Nucl Med*, 1971, 12: 739.
- [21] Scholten B, Lambrecht R M, Cogneau M, et al. Excitation functions for the cyclotron production of ^{99m}Tc and ⁹⁹Mo[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 1999, 51(1): 69-80.
- [22] Gagnon K, Bénard F, Kovacs M, et al. Cyclotron production of ^{99m}Tc: experimental measurement of the ¹⁰⁰Mo(p, x)⁹⁹Mo, ^{99m}Tc and ^{99g}Tc excitation functions from 8 to 18 MeV[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2011, 38(6): 907-916.

- [23] Celler A, Hou X, Bénard F, et al. Theoretical modeling of yields for proton-induced reactions on natural and enriched molybdenum targets[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2011, 56(17): 5469-5484.
- [24] Lin M, Wang Y, Qin Z. Determination of detection efficiency on HPGe detector for point-like and volumetric samples based on Geant4 simulations[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2023, 200: 110989.
- [25] Lin M, Tian W, Wang J, et al. Optimization of target system for the production of ^{99}Mo via $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ reaction[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2023, 202: 111059.
- [26] 陈德胜, 秦芝, 吴晓蕾, 等. 一种利用加速器辐照富集 ^{100}Mo 生产 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的方法: ZL 2020 1 0606674.1[P]. 2022-05-17.
- [27] Ferrari A, Sala P R, Fasso A, et al. FLUKA: a multi-particle transport code[M]. [S. l.]:[s. n.], 2005.
- [28] Battistoni G, Cerutti F, Fassò A, et al. The FLUKA code: Description and benchmarking[C]//AIP Conference Proceedings. Batavia, Illinois (USA): AIP, 2007.
- [29] Böhlen T T, Cerutti F, Chin M P W, et al. The FLUKA code: Developments and challenges for high energy and medical applications[J]. *Nuclear Data Sheets*, 2014, 120: 211-214.
- [30] Das M K, Madhusmita, Chattopadhyay S, et al. Production and separation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from cyclotron irradiated 100/naturalMo targets: a new automated module for separation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from molybdenum targets[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2016, 310(1): 423-432.
- [31] Fan F, Cheng N, Jin Z, et al. Highly selective separation of medical isotope $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from irradiated ^{100}Mo target using PEG-based resins[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2023, 332(4): 1113-1123.
- [32] Wang J, Gao R, Huang Q, et al. Practicality of hierarchically macro/mesoporous $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ as a promising sorbent in the preparation of low specific activity $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2021, 178: 109986.
- [33] Ross C, Galea R, Saull P, et al. Using the ^{100}Mo photo-neutron reaction to meet Canada's requirement for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [J]. *Physics in Canada*, 2010, 66: 19-24.
- [34] Guérin B, Tremblay S, Rodrigue S, et al. Cyclotron production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$: an approach to the medical isotope crisis[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2010, 51(4): 13N-16N.
- [35] Qaim S M, Sudár S, Scholten B, et al. Evaluation of excitation functions of $^{100}\text{Mo}(\text{p}, \text{d}+\text{pn})^{99}\text{Mo}$ and $^{100}\text{Mo}(\text{p}, 2\text{n})^{99\text{m}}\text{Tc}$ reactions: estimation of long-lived Tc-impurity and its implication on the specific activity of cyclotron-produced $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2014, 85: 101-113.
- [36] Uccelli L, Boschi A, Pasquali M, et al. Influence of the generator in-growth time on the final radiochemical purity and stability of radiopharmaceuticals[J]. *Science and Technology of Nuclear Installations*, 2013, 2013: 379283.
- [37] Selivanova S V, Lavallée É, Senta H, et al. Clinical trial with sodium $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate produced by a medium-energy cyclotron: biodistribution and safety assessment in patients with abnormal thyroid function[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(5): 791-798.
- [38] Hou X, Tanguay J, Buckley K, et al. Molybdenum target specifications for cyclotron production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ based on patient dose estimates[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2016, 61(2): 542-553.
- [39] Boschi A, Martini P, Pasquali M, et al. Recent achievements in Tc-99m radiopharmaceutical direct production by medical cyclotrons[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2017, 43(9): 1402-1412.
- [40] Martini P, Boschi A, Cicoria G, et al. A solvent-extraction module for cyclotron production of high-purity technetium-99m[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2016, 118: 302-307.
- [41] Gumieła M, Dudek J, Bilewicz A. New precipitation method for isolation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from irradiated ^{100}Mo target[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2016, 310(3): 1061-1067.
- [42] Machan V, Vlcek J, Kokta L, et al. Thermal separation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from molybdenum trioxide. III. Diffusion separation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from molybdenum trioxide from the standpoint of its possible use in technetium generator[J/OL]. *Radiochem Radioanal Lett*, 1974: 20(1): 33-40.
- [43] 全球功率最高溶液型医用同位素堆开工, 将满足国内数千万人次核医学诊治[EB/OL]. [2024-07-04].