

低比活度 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器研究进展

杨锐¹, 舒俊翔¹, 罗旭^{1,2}

(1. 成都中核高通同位素股份有限公司, 成都 610041;

2. 清华大学核能与新能源技术研究院, 北京 100084)

摘要: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 是由 ^{99}Mo 进行 β 衰变产生的一种被广泛应用于核医学临床诊断领域的放射性同位素,主要通过母体核素 ^{99}Mo 在发生器中衰变获得。由于核安全问题和多座生产 ^{99}Mo 的反应堆相继关停,裂变 ^{99}Mo 的供应量减少,导致裂变型色谱柱 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器的 ^{99}Mo 原料来源困难,因此国内外积极推进低比活度的反应堆辐照和基于加速器的 ^{99}Mo 生产技术及新型 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器的研发。本文对低比活度 ^{99}Mo 在国内的生产现状、国内外基于低比活度 ^{99}Mo 开发的 ^{99}Mo / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 分离方法和新型 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器进行综述,以期研发新型 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器提供参考。

关键词: 低比活度; ^{99}Mo 生产; ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器

中图分类号: TL92+1

文献标志码: A

文章编号: 1000-7512(2025)01-0048-08

doi: 10.7538/tws.2024.youxian.113

Research Progress on Low Specific Activity ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generators

YANG Rui¹, SHU Jun xiang¹, LUO Xu^{1,2}

(1. Chengdu Gaotong Isotope Co., Ltd.(CNNC), Chengdu 610041, China;

2. Institute of Nuclear and New Energy Technology, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract: The radioisotope $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is widely used in the clinical diagnostic field of nuclear medicine, which is mainly obtained by β -decay of the parent nuclide ^{99}Mo in ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator. Due to the shutdown of multiple reactors producing ^{99}Mo , the stable supply of fission ^{99}Mo is threatened. In addition, the production of fission ^{99}Mo may lead to nuclear proliferation. As a result, the raw materials for the fission- ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators decreased. Therefore, reactor irradiation and accelerator-based ^{99}Mo production technology have attracted the attention of various countries. New ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators are also constantly being developed. This paper briefly discusses the current production status of low specific activity ^{99}Mo in China and the separation methods of low specific activity ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Furthermore, the ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator is also discussed, which is expected to provide some reference for the development of new ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators in the future.

Key words: low specific activity; production of ^{99}Mo ; ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 因其相对较低的 γ 射线能量,较短的半衰期(6.020 h)和通过 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器生产的便利,在器官灌注、肿瘤显像和骨扫描等方面广泛应用,是目前核医学上最常用的诊断放

射性核素。据统计, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 用于全球85%的核医学诊断扫描,接受检查的患者每年约有 3.0×10^7 例^[1]。目前 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 主要通过 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器制备,该装置从母体核素 ^{99}Mo 中分离出子体核素

^{99m}Tc,其原理是利用⁹⁹Mo β衰变产生半衰期较短的^{99m}Tc,再将^{99m}Tc洗脱后得到最终含^{99m}Tc的溶液。因此,⁹⁹Mo/^{99m}Tc的分离技术是制备发生器的关键因素。

由于^{99m}Tc主要由发生器通过其母体核素⁹⁹Mo的衰变产生,因此⁹⁹Mo的来源与产量是限制^{99m}Tc应用的主要因素。当前国际上主要利用高浓缩或者低浓缩的²³⁵U裂变来产生高比活度的⁹⁹Mo^[2]。然而,由于国际上一些主要的⁹⁹Mo供应反应堆的退役、停堆^[3],全球⁹⁹Mo的稳定供应存在较大风险。此外,通过²³⁵U裂变生产⁹⁹Mo的方法产生的放射性废物较多、成本较高。因此,国内外开始积极开展反应堆的中子活化法和基于加速器生产⁹⁹Mo的研究^[4]。

自2019年以来,中国对⁹⁹Mo核素的需求量达到 1.6×10^4 Ci,并且以每年5%的速度增长^[5]。2021年6月八部委联合发布《医用同位素中长期发展规划(2021—2035)》,要求我国要建立稳定自主的医用同位素供应保障体系,扭转⁹⁹Mo/^{99m}Tc等医用同位素研制、生产依赖国外进口的局面。在这种情况下,研发新型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器是保证自主供应⁹⁹Mo/^{99m}Tc的重要举措。本文对低比活度⁹⁹Mo在国内的生产现状、国内外基于低比活度⁹⁹Mo开发的⁹⁹Mo/^{99m}Tc分离方法和新型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器展开综述,以期对开发新型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器提供一定参考。

1 低比活度⁹⁹Mo的生产

低比活度⁹⁹Mo的生产主要有两种方式,一是基于加速器生产,另一种是通过反应堆辐照生产。

1.1 加速器生产

加速器生产⁹⁹Mo一是通过质子加速器将加速的质子与重核靶碰撞产生中子,中子再轰击⁹⁸Mo或²³⁵U靶产生⁹⁹Mo。有研究表明,采用铅铋作为重核靶,辐照富集度为19.73%的²³⁵U靶,7 d后⁹⁹Mo的产量为135.0 Ci^[6]。二是通过电子加速器产生的电子束辐照转换靶,产生的韧致辐射与¹⁰⁰Mo靶片发生¹⁰⁰Mo(γ,n)⁹⁹Mo反应得到⁹⁹Mo(比活度约为0.35~15.00 Ci/g)^[7],使用的¹⁰⁰Mo靶富集度需达到95.00%^[8]。¹⁰⁰Mo(γ,n)⁹⁹Mo反应因具有副产物少的显著优势成为研究热点,据此中国科学院近代物理研究所利用电子加速器产生的50.00 MeV电子束辐照钼转换靶成功制

备了⁹⁹Mo,其放射性纯度可达99.99%^[9]。

1.2 反应堆辐照生产

通过反应堆辐照发生⁹⁸Mo(n,γ)⁹⁹Mo反应也是获得低比活度⁹⁹Mo的方法之一。早在20世纪60年代,中国原子能科学研究所和中国核动力研究设计院等利用重水堆辐照天然钼生产了有载体的⁹⁹Mo^[10],并用于色谱型和凝胶型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器的研制。原理是利用核反应堆铀裂变产生的热(约0.02500 eV)或超热(0.020~1.000 eV)中子,轰击放置在反应堆中稳定的⁹⁸Mo靶材从而产生⁹⁹Mo,过程示于图1^[11]。但是天然三氧化钼(⁹⁸Mo丰度24.39%)的⁹⁸Mo热中子俘获截面只有0.1300 b,在热中子通量为 2.0×10^{14} n·cm⁻²·s⁻¹的反应堆中辐照4 d后,⁹⁹Mo的比活度只有约2 Ci/g,使用高富集的钼靶料(⁹⁸Mo丰度98.00%)可以提高⁹⁹Mo的比活度到6 Ci/g^[12]。

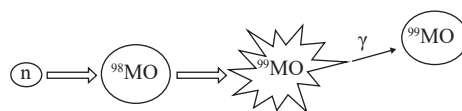


图1 中子活化⁹⁸Mo生成⁹⁹Mo^[11]

Fig.1 Neutron activation of ⁹⁸Mo to ⁹⁹Mo^[11]

我国可用于放射性同位素生产的反应堆列于表1。主要有中国原子能科学研究所的中国先进研究堆(CARR)、中国核动力研究设计院的高通量工程试验堆(HFETR)和CENTER堆、中国工程物理研究院的绵阳研究堆(CMRR)、秦山核电站两座商用CANDU重水堆。理论上以上反应堆均可用于低比活度⁹⁹Mo堆照生产,目前国内能稳定开展⁹⁹Mo堆照生产并形成商业化产能的反应堆是HFETR堆。表明我国一定程度上具备了基于反应堆辐照的⁹⁹Mo的生产能力,为自主研发新型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器奠定了基础。

表1 我国可用于生产⁹⁹Mo的反应堆

Table 1 Reactors available for the production of ⁹⁹Mo in China

反应堆	地点	运行功率/MW	中子注量率/(n·cm ⁻² ·s ⁻¹)
HFETR	四川夹江	125.0	6.0×10^{14}
CMRR	四川绵阳	20.00	2.0×10^{14}
CARR	北京	60.00	8.0×10^{14}
CANDU	浙江嘉兴	728.0	2.0×10^{14}

2 低比活度⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器

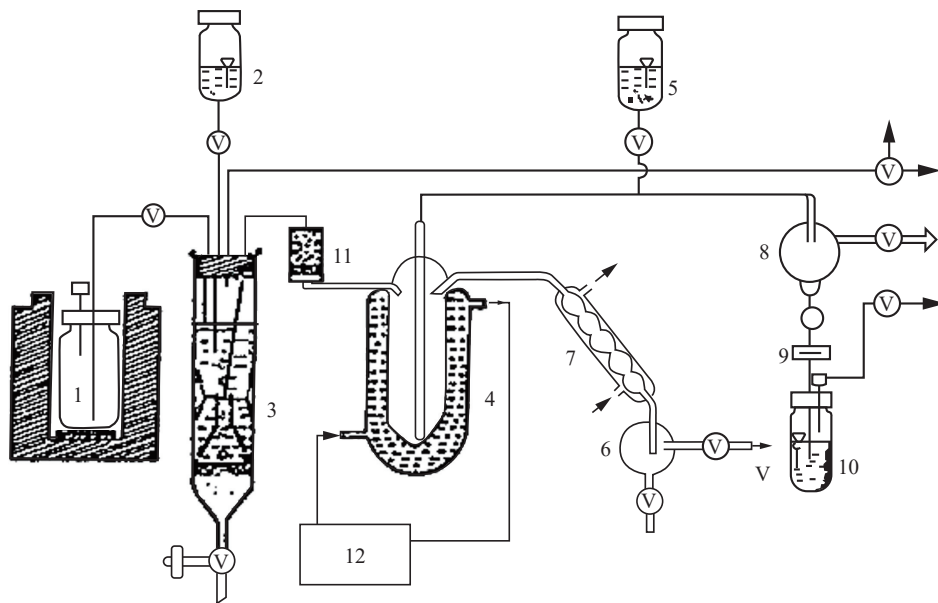
无论是反应堆辐照还是基于加速器生产的⁹⁹Mo(约0.35~15.00 Ci·g⁻¹),其比活度均低于裂变反应²³⁵U(n,f)⁹⁹Mo产生的⁹⁹Mo的比活度(1.0×10⁴ Ci·g⁻¹),因此裂变型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器所用的分离材料普通氧化铝(每克材料Mo吸附量为10.00~20.00 mg)并不适用于制备低比活度⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器。裂变型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器一般要求氧化铝柱对MoO₄²⁻的吸附量控制在总吸附容量的1%~2%,以避免在最终的^{99m}Tc盐水洗脱液中出现⁹⁹Mo^[12]。而低比活度⁹⁹Mo中包含大量的非放射性钼,若使用普通氧化铝则需要更大的柱体积和更多的淋洗液,且获得的^{99m}Tc溶液放射性浓度较低,难以满足现有医学应用的要求,因此国际上正不断开发适用的⁹⁹Mo-^{99m}Tc分离方法^[13]。用于研究分离低比活度⁹⁹Mo和^{99m}Tc的方法有溶剂萃取法、升华法、电解法、柱色谱法等^[12,14],均取得了不同程度的突破。

2.1 溶剂萃取法

溶剂萃取法是分离低比活度⁹⁹Mo/^{99m}Tc最常见的方法,分离得到的^{99m}Tc溶液放射性浓度与裂变型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器产生的^{99m}Tc溶液放射性浓度相当。萃取法的关键是萃取剂的选择,目前酮、三辛胺、三丙基甲基氯化铵和甲基乙基酮等溶剂均被开发用于⁹⁹Mo/^{99m}Tc的分离,

其中甲基乙基酮(MEK)因其高效率、高辐射稳定性、低沸点等优点被广泛研究,并建立了相对稳定的生产工艺。萃取工艺包括将含有H₂O₂的MEK溶剂混合溶液加入到碱性(⁹⁹Mo)钼酸盐溶液中,在萃取装置内静置使混合物分层,利用负压吸出上层含有^{99m}Tc的MEK有机相,通过酸性氧化铝柱去除残留的⁹⁹Mo后转移到蒸发器中。蒸发器在负压条件下升温至70℃,蒸发MEK,蒸发完毕后加入无菌生理盐水溶解^{99m}Tc,最后通过除菌过滤得到药用级^{99m}Tc溶液。萃取发生器工艺示意图示于图2^[12]。

早在20世纪80年代,澳大利亚、印度、俄罗斯、秘鲁、越南等国家部分核医学药房利用萃取法从碱性钼酸盐水溶液中萃取生产^{99m}Tc溶液^[15],但由于萃取过程繁琐、有机溶剂易残留、萃取效率低、分离时间长等缺点没有得到大规模的应用^[16]。传统的MEK萃取法要从低比活度的⁹⁹Mo溶液中提取足够放射性浓度的^{99m}Tc溶液,所需的⁹⁹Mo溶液体积较大,因此需要大型的溶剂萃取装置和大面积的铅屏蔽以减少辐射剂量。这导致⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器的体积大,限制了该发生器在医院中的使用。Chattopadhyay等^[17]为了克服该缺点,通过调整工艺参数开发一种紧凑的萃取型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器,该发生器体积较小,且整个萃取过程只需15 min。



1—碱性⁹⁹Mo-钼酸盐溶液; 2—MEK溶剂; 3—萃取装置; 4—MEK蒸发器; 5—生理盐水; 6—MEK接收器; 7—冷凝器; 8—^{99m}Tc溶液接收器; 9—除菌滤器; 10—最终^{99m}Tc溶液瓶; 11—酸性氧化铝柱; 12—恒温器; V—真空管路

图2 基于MEK萃取的⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器工艺示意图^[12]

Fig.2 Process of ⁹⁹Mo-^{99m}Tc generator based on MEK extraction^[12]

另一种改进技术是通过将提取的^{99m}Tc-MEK有机相通过阳离子交换树脂或碱性/酸性氧化铝铝柱结合, 实现非蒸发去除 MEK, 水清洗以完全去除残留的^{99m}Mo 和 MEK; 将保留在酸性氧化铝铝柱上的^{99m}Tc 用小体积的生理盐水溶液洗脱, 得到医用级^{99m}TcO₄⁻盐溶液^[18-20]。

2.2 升华法

20 世纪 60 年代末, 澳大利亚开发了三种利用升华分离^{99m}Mo/^{99m}Tc 的方法, 分别是高温升华法, 中温升华法和低温升华法。高温升华法是在高温炉管中加热一个中子活化的 MoO₃ 靶, 在 > 800.0 °C 的温度条件下^{99m}TcO₄⁻ 升华, 并以 Tc₂O₇ 的形式凝结在冷凝管中, 再使用 0.1 mmol/L NaOH 热溶液溶解, 最后经过氧化铝柱提纯, 即得到^{99m}TcO₄⁻ 盐溶液。升华时间为 20~30 min 时, 最高收率约为 80%。中温升华法将^{99m}MoO₃ 和金属氧化物的共晶混合物在 500~750 °C 的空气流中加热, ^{99m}Tc 的收率达 90%; 低温升华法则将^{99m}Mo 的四价金属(如钼酸钽、钼酸锆)化合物固体粉末在 380~450 °C 的水蒸气中加热, ^{99m}Tc 的收率为 40%~65%。基于此, 升华法在澳大利亚得到了实际应用, 但产率只有 20%~25%, 后来经过匈牙利研究者^[21] 改良产率提高到 50%。但进行升华过程所需的装置体积庞大, 需要高温、高压的条件, 且分离效率较低仅有 50%, 所以目前还无法作为^{99m}Mo 和^{99m}Tc 分离的主要技术^[21]。

2.3 电解法

^{99m}Tc 与^{99m}Mo 的电化学分离主要用于放射分析, 开展了实验室工艺研究, 原理是由于 MoO₄²⁻/Mo(-1.050 V) 和 TcO₄⁻/TcO₂(0.7380 V) 在碱性溶液中的标准还原电位值相差较大, 且 MoO₄²⁻ 在水溶液中具有较高的还原电位和较小的析氢电位, 使^{99m}Mo 不会和^{99m}Tc 一样发生电沉积。沉积结束后, 在 500.0 μL 生理盐水溶液中, 通过反转电极的极性, 将沉积在阴极上的^{99m}Tc 氧化成^{99m}TcO₄⁻ 的形式返回到溶液中^[22]。Chakravarty 等^[23] 开发了一种低比活度电化学生^{99m}Mo-^{99m}Tc 发生器, 采用 100.0 V 电压、最大电流为 2 A、电流分辨率为 1.2 nA 的直流稳压电源进行电化学生分离, 得到的^{99m}Tc 产率可达 90%。在市场化应用方面, 仍需考虑放大后的可行性因素以及质量控制等条件。

2.4 柱色谱法

柱色谱法被认为是低比活度^{99m}Mo/^{99m}Tc 分离的优良方法, 许多研究均报道了相关工作。柱色谱法分离^{99m}Tc 包括: 选择性吸附^{99m}Mo、选择性吸附^{99m}Tc 和凝胶固定^{99m}Mo。

2.4.1 选择性吸附^{99m}Mo 在过去的一段时间, 开发了许多关于高吸附容量的^{99m}Mo 吸附剂, 例如功能化氧化铝, 钛聚合物(PTC), 纳米晶锆/氧化钛等, 并基于这些吸附剂开发了色谱柱型^{99m}Mo-^{99m}Tc 发生器, 如 Tanase 等^[24] 报道了聚合锆化合物(PZC)对钼离子的吸附, 结果显示每克 PZC 柱的 Mo 吸附能力(>200.0 mg)显著高于普通氧化铝(10~20 mg)。Chakravarty 等^[25] 合成了介孔 γ-Al₂O₃ (MA), 其对 Mo 的吸附容量远大于普通氧化铝, 并据此设计出了一种双柱氧化铝^{99m}Mo-^{99m}Tc 发生器。

Wang 等^[26] 以分级大孔/介孔 γ-Al₂O₃(HMMA) 为柱吸附剂, 制备了低比活度的柱色谱^{99m}Mo/^{99m}Tc 发生器。吸附实验结果表明, 吸附过程在 10 min 之内达到平衡, HMMA 每克最大的静态 Mo 吸附量约为 250.0 mg。当初始钼离子浓度为 1.0×10⁴ mg·L⁻¹ 时, Mo 穿透容量约为 200.0 mg。据此设计了 9.150 mCi 的低比活度^{99m}Mo-^{99m}Tc 发生器,^{99m}Tc 的洗脱率可达 90%, 洗脱得到的^{99m}Tc 溶液放射性浓度为 1.683 mCi/mL。

2.4.2 选择性吸附^{99m}Tc 基于^{99m}Tc 吸附材料开发的工艺流程不再选择吸附处理大量 MoO₄²⁻ 离子, 而直接对痕量(微克级)的 TcO₄⁻ 进行选择吸附。将残留在柱上的 Mo 离子洗脱后, 再使用脱附剂对^{99m}Tc 进行洗脱即可得到高浓度^{99m}TcO₄⁻ 溶液。目前的研究中 TEVA^[27]、ABEC^[28]、AnaLig Tc-02^[29]、Dowex-1×8^[30-31]、聚乙二醇树脂^[32-33] 和改性活性炭^[34] 在一定条件下(酸或碱体系)都具备对^{99m}TcO₄⁻ 进行选择吸附的能力。这些树脂均适用于^{99m}Mo-^{99m}Tc 发生器的生产, 因为^{99m}TcO₄⁻ 可以通过水或合适的有机溶剂从吸附材料中洗脱^[35]。Fan 等^[33] 以 PEG 树脂为分离材料, 建立了用于分离低比活度^{99m}Mo/^{99m}Tc 的三柱分离系统。通过 PEG 树脂柱, 离子交换柱和氧化铝柱的分离, ^{99m}Tc 的回收率可达 90%, 放化纯度 > 99%。美国北极星公司开发的用于低比活度^{99m}Mo/^{99m}Tc 分离的 Radio Genix 发生器, 采用由单甲基化聚乙二醇(PEG)-5000 共价结

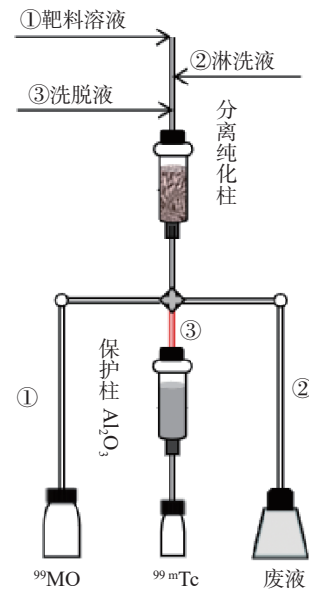
合在聚苯乙烯载体上合成的 ABEC 树脂。这种树脂对高碱性溶液中的 Tc 具有较强的选择性,因此 Mo 金属靶材打靶后必须经过 5 mol/L KOH 处理,得到 0.2 g Mo/mL 的 K_2MoO_4 溶液后,再用 Radio Genix 发生器进行分离^[36]。Radio Genix 发生器系统于 2021 年 1 月通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准,取得商业化资质;到 2023 年 10 月,由于市场和成本的影响,北极星对外宣布停止 Radio Genix 发生器系统项目。

成都中核高通同位素股份有限公司(以下简称中核高通)开发了一种基于改性活性炭的双柱全自动 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器,其原理示于图 3、构造示于图 4。该发生器的 ^{99m}Tc 淋洗效率可达 82%,得到的 ^{99m}Tc 溶液放射性浓度为 500 mCi/mL,杂质含量、放射性核纯度均满足《中国药典》标准,其工艺列于表 2。

2.4.3 凝胶固定 ^{99}Mo 以钼酸盐凝胶作为柱填料固定 ^{99}Mo 的发生器为凝胶型 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器,目前开展研究的钼酸盐凝胶主要有钼酸锆、钼酸钛、钼酸铈、钼酸铝等^[37-38]。中国、印度、哈萨克斯坦、乌兹别克斯坦、越南、巴西和其他一些欠发达国家或地区已经将凝胶型 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器商业化。中核高通利用中国核动力研究设计院上世纪 80 年代研发的 Mo-Zr 盐的凝胶型 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器的生产工艺,建立了国内唯一的 GMP 级凝胶型 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器商业化生产线。

凝胶型 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器示于图 5,填料为 Mo-Zr 不溶性化合物,母体核素 ^{99}Mo 不断衰变生成游离的 ^{99m}Tc 核素。发生器经 0.9% NaCl 溶液淋洗即可得到高锝 [^{99m}Tc] 酸钠注射液,每次淋洗后需间隔一段时间,待达到衰变平衡后才可再次淋洗。

其生产过程是利用天然 MoO_3 化合物作为辐照原料(^{98}Mo 丰度为 24.39%),装入特定入堆



- ①——碱性 ^{99}Mo -钼酸钠溶液,上柱流出后收集循环使用;
②——碱性淋洗溶液,去除分离纯化柱内残留的 ^{99}Mo ;
③——无菌生理盐水,洗脱分离纯化柱内的 ^{99m}Tc ,经氧化铝保护柱后得到 $^{99m}TcO^-$ 溶液

图 3 新型 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器原理图
(分离纯化柱内为改性活性炭)

Fig.3 Schematic of the new ^{99}Mo - ^{99m}Tc generator
(modified activated carbon in the separation and purification column)

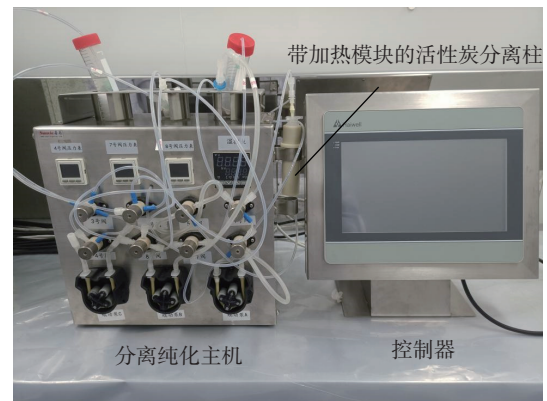


图 4 新型 ^{99m}Tc 发生器装置
Fig.4 New ^{99}Mo - ^{99m}Tc generator unit

表 2 基于改性活性炭的双柱全自动 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器

Table 2 Dual-column automatic ^{99}Mo - ^{99m}Tc generator based on modified activated carbon

产品类型	基于改性活性炭的双柱全自动 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器
使用原料	三氧化钼(天然/富集)
发生器原理	1.辐照后的 ^{99}Mo 使用碱液溶解;2.溶解液过柱;3. ^{99m}Tc 固定在活性炭柱上; 4.洗脱残留在活性炭上的 ^{99}Mo 并回收;5.淋洗液洗脱 ^{99m}Tc 。
技术特点	选择性吸附料液中的 ^{99m}Tc ,让 ^{99}Mo 流动回收,再洗脱 ^{99m}Tc 。
优势	1.得到的 ^{99m}Tc 溶液放射性浓度较高;2.使用反应堆辐照三氧化钼,成本低、废物量少,经济性好。
劣势	1.淋洗操作复杂;2.单次淋洗时间长。

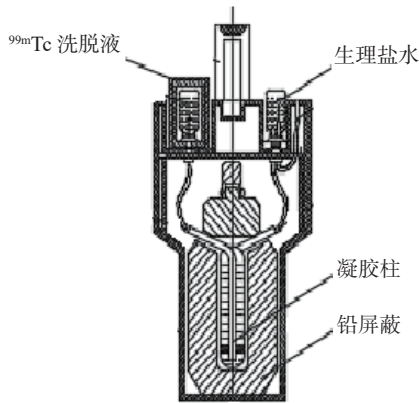


图5 凝胶型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器
Fig.5 ⁹⁹Mo-^{99m}Tc gel type generator

靶管内进行堆内辐照,在HFETR反应堆内辐照4 d后,得到比活度约1.2 Ci/g的⁹⁹Mo。将⁹⁹MoO₃经过溶解处理后与锆化合物进行沉淀反应制备出凝胶,实现对⁹⁹Mo核素的化学固定。凝胶经干燥、漂洗、筛分、装柱等工序后得到凝胶型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器,每条活度可达2 Ci。

由于反应堆辐照天然钼生产的⁹⁹Mo比活度较低,因此凝胶型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器的柱体积较大,淋洗峰较宽,淋洗效率也较低,每次淋洗均需使用较大体积的淋洗液,尤其是在发生器使用后期,对一些需要较高浓度^{99m}Tc的药物标记有一定影响。近年来,中核高通对凝胶型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器进行了工艺改进,对辐照条件、辐照时间、凝胶粒度、凝胶填料等工艺参数进行了优化,辐照后⁹⁹Mo比活度达到1.5 Ci/g,凝胶填

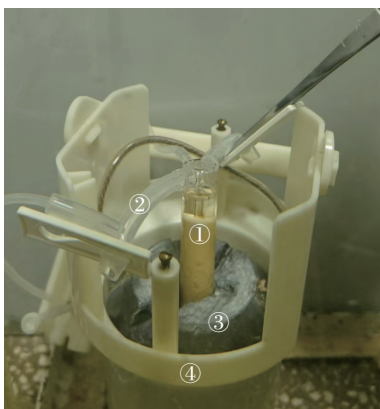
料量增加近20%,⁹⁹Mo-Zr凝胶柱示于图6。单条发生器最大活度从2 Ci提升至3 Ci,^{99m}Tc溶液放射性浓度由200.0 mCi/mL提升至300.0 mCi/mL,产品的质量指标与裂变型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器一致,满足国内放射性药品企业及核医学药房的应用需求。

3 展望

^{99m}Tc在核医学影像诊断中起着重要作用,且随着近年来国家政策对核医学的支持以及更多的放射性药品在医学诊断、治疗中的应用,^{99m}Tc的生产越来越受到关注。按照目前放射性药品发展趋势,在不久的将来,全国对⁹⁹Mo的需求将以平均每年3%~8%的速度增长。因此,完善反应堆辐照和电子加速器的低比活度⁹⁹Mo生产方法,开发或改进基于低比活度⁹⁹Mo的⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器对于填补市场具有重要的意义。除了凝胶型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器和北极星Radio Genix发生器系统实现商业化外,其他如色谱柱发生器等都还有待开发和改进以进一步提高淋洗效率和产品纯度,目前有多种材料如聚乙二醇树脂,改性活性炭等材料表现出了较为优异的吸附性能和洗脱效率,具有一定的商业化潜力,但仍存在选择能力不足、分离时间长以及成本控制等问题。随着新材料和方法的不断开发,未来凝胶型⁹⁹Mo-^{99m}Tc发生器的性能将进一步提高,色谱柱发生器等其他发生器也将出现较为成熟的产品。

参考文献:

- [1] OECD/NEA. The supply of medical isotopes: an economic diagnosis and possible solutions [EB/OL]. [2024-12-23].
- [2] Pillai M R, Dash A, Knapp F F. Sustained availability of ^{99m}Tc: possible paths forward[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2013, 54(2): 313-323.
- [3] Ruth T J. The shortage of technetium-99m and possible solutions[J]. *Annual Review of Nuclear and Particle Science*, 2020, 70: 77-94.
- [4] 吴宇轩,梁积新,罗志福. 中国医用⁹⁹Mo及⁹⁹Mo-^{99m}Tcm发生器的发展[J]. *核化学与放射化学*, 2020, 42(6): 539-548.
Wu Yuxuan, Liang Jixin, Luo Zhifu. Development of medical ⁹⁹Mo and ⁹⁹Mo-^{99m}Tcm generator in China[J]. *Journal of Nuclear and Radiochemistry*, 2020, 42(6):



①—⁹⁹Mo-Zr凝胶;②—淋洗管路;
③—屏蔽铅罐;④—包装桶

图6 ⁹⁹Mo-Zr化合物凝胶柱
Fig.6 ⁹⁹Mo-Zr compound gel column

- 539-548 (in Chinese).
- [5] Wang S Y. Notice on issuing the “Medium- and long-term development plan for medical isotopes(2021–2035)”. [EB/OL]. [2024-12-23].
- [6] 李紫薇, 韩运成, 王晓彧, 等. 医用放射性同位素 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 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 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ [J]. *Nuclear Physics Review*, 2019, 36(2): 170-183 (in Chinese).
- [7] Bennett R G, Christian J D, Petti D A, et al. A system of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ production based on distributed electron accelerators and thermal separation[J]. *Nuclear Technology*, 1999, 126(1): 102-121.
- [8] Bradley E. Non-HEU production technologies for molybdenum-99 and technetium-99m [M]. Austria: International Atomic Energy Agency, 2013.
- [9] 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.
- [10] 张锦荣, 罗志福. 中国放射性同位素技术与应用进展[J]. *中国工程科学*, 2008, 10(1): 61-69.
- Zhang Jinrong, Luo Zhifu. Radioisotope technique and its application progress in China[J]. *Strategic Study of CAE*, 2008, 10(1): 61-69 (in Chinese).
- [11] Hasan S, Prelas M A. Molybdenum-99 production pathways and the sorbents for $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator systems using $(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$: a review[J]. *SN Applied Sciences*, 2020, 2(11): 1782.
- [12] Le V S. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator development: up - to - date $^{99\text{m}}\text{Tc}$ recovery technologies for increasing the effectiveness of ^{99}Mo utilisation[J]. *Science and Technology of Nuclear Installations*, 2014, 2014(1): 345252.
- [13] Ma C, Vasileiadis A, Wolterbeek H T, et al. Adsorption of molybdenum on Zr-based MOFs for potential application in the $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator[J]. *Applied Surface Science*, 2022, 572: 151340.
- [14] Dash A, Knapp F F, Pillai M R. $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ separation: an assessment of technology options[J]. *Nucl Med Biol*, 2013, 40(2): 167-176.
- [15] Boyd R E. Technetium-99m generators—The available options[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 1982, 33(10): 801-809.
- [16] Nawar M F, Türler A. New strategies for a sustainable $^{99\text{m}}\text{Tc}$ supply to meet increasing medical demands: Promising solutions for current problems[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2022, 10: 926258.
- [17] Chattopadhyay S, Saha Das S, Barua L, et al. A compact solvent extraction based $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator for hospital radiopharmacy[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2019, 143: 41-46.
- [18] Chattopadhyay S, Barua L, De A, et al. A computerized compact module for separation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radionuclide from molybdenum[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2012, 70(11): 2631-2637.
- [19] Chattopadhyay S, Das S S, Barua L. A simple and rapid technique for recovery of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from low specific activity $(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ based on solvent extraction and column chromatography[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2010, 68(1): 1-4.
- [20] Kuznetsov A, Kudrin A, Reshetnik Y, et al. Semi-automatic $^{99\text{m}}\text{Tc}$ solvent extraction system [C]//7th International symposium on technetium and rhenium-science and utilization Book of abstracts. [S. l]: [s. n.], 2011.
- [21] 陈捷, 傅梦韬, 姚运友, 等. 医用同位素 ^{99}Mo 吸附分离研究进展[J]. *同位素*, 2024, 37(2): 173-184.
- Chen Jie, Fu Mengtao, Yao Yunyou, et al. Research progress in adsorption and separation of medical isotope ^{99}Mo [J]. *Journal of Isotopes*, 2024, 37(2): 173-184(in Chinese).
- [22] Patra S, Chakraborty S, Chakravarty R. Emerging role of electrochemistry in radiochemical separation of medically important radiometals: state of the art[J]. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 14(5): 282-294.
- [23] Chakravarty R, Venkatesh M, Dash A. A novel electrochemical $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2011, 290(1): 45-51.
- [24] Tanase M, Tatenuma K, Ishikawa K, et al. A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator using a new inorganic polymer adsorbent for $(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 1997, 48(5): 607-611.
- [25] Chakravarty R, Ram R, Mishra R, et al. Mesoporous alumina (MA) based double column approach for development of a clinical scale $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator using $(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$: an enticing application of nanomaterial[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2013, 52(33): 11673-11684.
- [26] Wang J, Gao R, Huang Q, et al. Practicality of

- hierarchically macro/mesoporous γ -Al₂O₃ as a promising sorbent in the preparation of low specific activity ⁹⁹Mo/^{99m}Tc generator[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2021, 178: 109986.
- [27] Paučová V, Drábová V, Strišovská J, et al. A comparison of extraction chromatography TEVA® resin and MRT AnaLig® Tc-02 methods for ⁹⁹Tc determination[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2012, 293(1): 309-312.
- [28] Bond A H, Gula M J, Harvey J T, et al. Flowsheet feasibility studies using ABEC resins for removal of pertechnetate from nuclear wastes[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 1999, 38(4): 1683-1689.
- [29] Remenec B, Dulanská S, Paučová V, et al. Determination of ⁹⁹Tc in evaporator concentrates using solid phase extraction techniques[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2011, 290(2): 403-407.
- [30] Chattopadhyay S, Das S S, Das M K, et al. Recovery of ^{99m}Tc from Na₂[⁹⁹Mo]MoO₄ solution obtained from reactor-produced (n, γ) ⁹⁹Mo using a tiny Dowex-1 column in tandem with a small alumina column[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2008, 66(12): 1814-1817.
- [31] Das M K, Madhusmita, Chattopadhyay S, et al. Production and separation of ^{99m}Tc from cyclotron irradiated 100/natural Mo targets: a new automated module for separation of ^{99m}Tc from molybdenum targets[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2016, 310(1): 423-432.
- [32] Bénard F, Zeisler S K, Vuckovic M, et al. Cross-linked polyethylene glycol beads to separate ^{99m}Tc-pertechnetate from low-specific-activity molybdenum[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2014, 55(11): 1910-1914.
- [33] Fan F, Cheng N, Jin Z, et al. Highly selective separation of medical isotope ^{99m}Tc from irradiated ¹⁰⁰Mo target using PEG-based resins[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2023, 332(4): 1113-1123.
- [34] Viglašová E, Daňo M, Galamboš M, et al. Column studies for the separation of ^{99m}Tc using activated carbon[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2016, 307(1): 591-597.
- [35] Pawlak D W, Wojdowska W, Parus L J, et al. Application of AnaLig resin for ^{99m}Tc separation from ¹⁰⁰Mo target irradiated in cyclotron[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2016, 113: 75-78.
- [36] Tkac P, Rotsch D A, Chemerisov S D, et al. Large-scale dissolution of sintered Mo disks[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2021, 327(2): 617-626.
- [37] Amin M, Abdel-Galil E A, El-Kenany W M. Effect of Al: Mo molar ratio on elution performance of ⁹⁹Mo/^{99m}Tc generators based on Al-⁹⁹Mo gels[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2016, 309(2): 485-492.
- [38] Davarpanah M R, Attar Nosrati S, Fazlali M, et al. Influence of drying conditions of zirconium molybdate gel on performance of ^{99m}Tc gel generator[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2009, 67(10): 1796-1801.