

中国医用 ^{99}Mo 及 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器的发展

吴宇轩, 梁积新, 罗志福*

中国原子能科学研究院 同位素研究所, 北京 102413

摘要: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 是核医学临床诊断应用最为广泛的放射性核素,其使用量占有所有诊断用放射性核素的70%左右。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 在临床上主要由其母体核素 ^{99}Mo 衰变通过 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器获得。中国从20世纪60年代末开始医用 ^{99}Mo 与 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器的研制工作,并取得了十分瞩目的成就。本文对我国医用 ^{99}Mo 及 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器的发展进行了简要回顾,分析了我国在 ^{99}Mo 及 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器生产方面存在的问题,并对其今后的发展提出了建议,以期促进国内放射性同位素技术进一步的发展。

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

中图分类号: TL921 文献标志码: A 文章编号: 0253-9950(2020)06-0539-10

doi: 10.7538/hhx.2020.YX.2020084

Development of Medical ^{99}Mo and ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ Generator in China

WU Yu-xuan, LIANG Ji-xin, LUO Zhi-fu*

China Institute of Atomic Energy, P. O. Box 275(12), Beijing 102413, China

Abstract: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ is the most frequently used for clinical diagnosis in nuclear medicine, accounting for some 70% of all radionuclides used for diagnosis. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ is mainly produced from decay of its parent nuclide ^{99}Mo via the ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ generators. China has developed technology for medical ^{99}Mo and ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ generators since 1960s, and has made remarkable achievements. In present work, the development of medical ^{99}Mo and ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ generators in China is briefly reviewed, and involved problems for production of medical ^{99}Mo and ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ generators are discussed. Furthermore, some suggestions on the future development of ^{99}Mo and ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ generators are provided, which is expected to promote the further development of radioisotopes technology in China.

Key words: ^{99}Mo ; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$; ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ generators

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ ($T_{1/2} = 6.0\text{ h}$)是目前核医学临床诊断使用最为广泛的放射性核素,全球每年约有4 000万人次使用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 药物进行核医学显像诊断,占全

世界核医学诊断用放射性核素总量的70%左右。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 主要由其母体核素 ^{99}Mo ($T_{1/2} = 65.9\text{ h}$)衰变得到,通常由 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器获得。 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$

收稿日期: 2020-09-10; 修订日期: 2020-10-31

基金项目: “十三五”核能开发科研第四批项目(后补助); 核技术创新联合基金(U1967216)

作者简介: 吴宇轩(1989—),男,湖北钟祥人,工程师,从事放射性同位素技术研究, E-mail: 891507325@qq.com

* 通信联系人: 罗志福(1962—),男,四川资阳人,研究员级高级工程师,从事放射性同位素技术研究, E-mail: Luozhifu1001@aliyun.com

发生器类型主要包括色谱发生器、凝胶发生器、萃取发生器、电化学发生器等^[1]。全球商业化的⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器有色谱型发生器和凝胶型发生器,前者通常以高比活度裂变⁹⁹Mo(²³⁵U(n,f)⁹⁹Mo, >370 TBq/g(以 Mo 计))为原料,而后者一般以低比活度堆照⁹⁹Mo(⁹⁸Mo(n,γ)⁹⁹Mo, 37~74 GBq/g(以 Mo 计))为原料。相对而言,裂变型色谱⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器具有柱体积小、⁹⁹Tc^m淋洗峰窄、⁹⁹Tc^m洗脱效率高、⁹⁹Tc^m比活度高等优势,在临床上的使用更为广泛。裂变型色谱⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器的原料裂变⁹⁹Mo由反应堆辐照高浓铀(highly enriched uranium, HEU, ²³⁵U富集度高于90%)或低浓铀(low enriched uranium, LEU, ²³⁵U富集度低于20%)靶件生产,是⁹⁹Mo的主要来源。由于 HEU 的使用受到《核不扩散条约》的控制,在2010年4月,美国和其他46个国家签署了逐步停止 HEU 民用使用以减少核扩散的协议^[2],当前世界各国裂变⁹⁹Mo的 HEU 生产技术向 LEU 转化^[3]。根据联合国经济合作与发展组织(Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)核能机构(Nuclear Energy

Agency, NEA)《Supply of Medical Radioisotopes Series》报告,2020年全球⁹⁹Mo的需求量约为10 000 Ci/周(预刻度时间为6 d, 1 Ci=3.7×10¹⁰ Bq,下同),主要由澳大利亚 ANM(ANSTO Nuclear Medicine)、阿根廷 CNEA(the Argentine Comision Nacional de Energía Atómica)、荷兰 Curium(Curium Pharma)、比利时 IRE(Institut National des Raioéléments)、南非 NTP(Nuclear Technology Products)、俄罗斯 ROSATOM(the State Atomic Energy Corporation)等供应商供应,全球用于裂变⁹⁹Mo生产的辐照设施列于表1^[4-5]。在未来十年内,随着 HFR、BR-2、LVR-15、RIAR、KARPOV、RA-3 等反应堆相继关停,国际市场上⁹⁹Mo供应能力下降,仍存在⁹⁹Mo断供风险。为应对未来⁹⁹Mo短缺局面、保证⁹⁹Mo稳定供应,国内外正积极开展基于现有反应堆或拟新建的⁹⁹Mo生产技术和基于加速器的⁹⁹Mo生产技术研究。我国在20世纪60年代末开始进行医用⁹⁹Mo及⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器研制工作,并相继建成了裂变⁹⁹Mo及裂变型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器、堆照⁹⁹Mo及凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器生产线,满足国内核医学需求。

表1 全球用于裂变⁹⁹Mo生产的辐照设施^[4-5]

Table 1 Global irradiators for production of fission ⁹⁹Mo^[4-5]

反应堆	国家	靶件	周最大辐照能力 (预刻度时间为6 d, ⁹⁹ Mo)/Ci	当前国际 市场份额	机构类型	预计 关闭时间
HFR	荷兰	HEU/LEU	6 200	26%	半政府/商业	2026年
OPAL	澳大利亚	LEU	3 500	16%	政府	2057年
BR-2	比利时	HEU/LEU	6 500	15%	半政府	2026年
SAFARI-1	南非	LEU	3 000	14%	半政府	2030年
LVR-15	捷克	HEU/LEU	3 000	10%	半政府/商业	2028年
MARIA	波兰	LEU	2 200	9%	半政府	2040年
RIAR	俄罗斯	HEU	540	3%	半政府	2025年
KARPOV	俄罗斯	HEU	350	2%	半政府	2025年
RA-3	阿根廷	LEU	400	2%	政府	2027年

注:1 Ci=3.7×10¹⁰ Bq,下同

1 ⁹⁹Mo发展历程

1.1 反应堆生产有载体⁹⁹Mo

中国原子能科学研究所(简称原子能院)在20世纪60年代利用重水反应堆辐照光谱纯天然MoO₃生产有载体⁹⁹Mo用于第一代色谱型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器的制备^[6]⁸⁸。

20世纪80年代,中国核动力研究设计院(简称核动力院)利用高通量工程试验堆(High Flux Engineering Test Reactor, HFETR)辐照 MoO₃靶生产有载体⁹⁹Mo用于凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器的研制^[7];中国工程物理研究院(简称中物院)利用300号堆开展放射性同位素的制备技术研究,辐照天然 MoO₃制备有载体⁹⁹Mo用于制备色谱

型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器^[8]。

利用反应堆辐照天然 MoO₃ 靶生产⁹⁹Mo,辐照靶件易于溶解,产生的放射性废物量少,但由于核反应⁹⁸Mo(n,γ)⁹⁹Mo热中子俘获截面仅为 0.13 × 10⁻²⁸ m²,得到⁹⁹Mo的产量低,且由于有钼载体存在,⁹⁹Mo比活度低(1~2 Ci/g),所制成的⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器体积大、淋洗液体积大、淋洗液中⁹⁹Tc^m放射性浓度低。此种方法适于小规模生产⁹⁹Mo,有无大规模生产⁹⁹Mo的必要需视对 Mo 具有高吸附容量和选择性的⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器技术的解决程度而定。

1.2 反应堆生产裂变⁹⁹Mo

原子能院在 20 世纪 70 年代开始裂变⁹⁹Mo的制备研究工作,采用²³⁵U丰度为 10%的 UO₂ 弥散体靶件生产裂变⁹⁹Mo^[6]⁴³⁻⁴⁵。1984 年,原子能院用氧化铝色层法从 49-2 泳池反应堆(49-2 Swimming Pool Reactor, 49-2 SPR)辐照后的 UO₂ 靶件(²³⁵U丰度为 10%)中提取⁹⁹Mo,⁹⁹Mo的回收率约为 80%,对⁹⁵Zr、⁹⁵Nb、¹⁰⁶Ru、¹⁴¹⁺¹⁴⁴Ce、⁸⁹Sr 等裂变核素有较好的去污效果,可用于大规模提取裂变⁹⁹Mo^[9]。同时为保证裂变⁹⁹Mo具有较高纯度和回收率,实现裂变⁹⁹Mo快速分离,采用氧化铝-阴离子交换双柱色层法,使得从²³⁵U裂变产物中分离⁹⁹Mo的化学分离时间从 12~14 h 缩短至 3~4 h,单次⁹⁹Mo处理量从 1~3 Ci 增至 5~10 Ci,化学回收率约为 50%~55%^[10]。

1989 年,原子能院开展了从高浓铀靶件生产裂变⁹⁹Mo的工艺研究^[11],模拟处理堆产额为 500 Ci ⁹⁹Mo的高浓铀 U-Al 合金靶件,用 NaOH+NaNO₃ 混合碱溶液溶解后,经过滤、氧化铝色层法粗分离⁹⁹Mo、阴离子交换法与活性炭柱色层法纯化⁹⁹Mo后,⁹⁹Mo 的总回收率为 65%~75%,I、Ru和 Zr 的总去污因子分别约为 1.5×10⁵、2.5×10⁴ 和 1.5×10⁵,工艺流程示于图 1。

1990 年,原子能院在高浓铀靶件生产裂变⁹⁹Mo的示踪研究基础上,开展了铀靶溶解、溶液微孔过滤、酸化等工艺条件研究,并利用玻璃设备进行²³⁵U富集度为 10%的 U-Mg 弥散体靶件和棒状贫铀 U-Al 合金靶件生产居里级⁹⁹Mo的分离、纯化及废气处理等全流程工艺研究。此次实验与高浓铀靶件生产裂变⁹⁹Mo示踪实验结果基本一致,⁹⁹Mo 全流程的化学回收率为 65%~73%,⁹⁹Mo产品的核纯度可达到国际药典规定的制备⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器的 γ 核素纯度要求,为热室内百居里级高浓铀

靶件生产裂变⁹⁹Mo奠定了良好的基础^[12]。

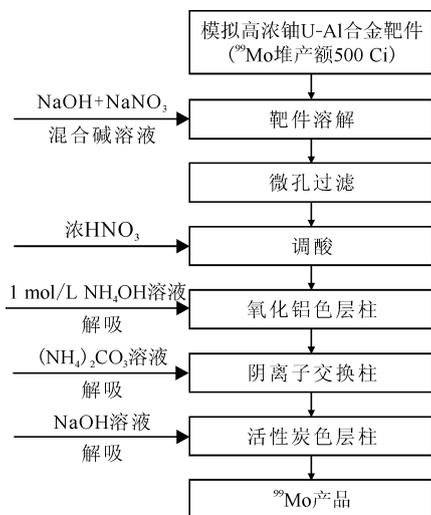


图 1 高浓铀 U-Al 合金靶件生产裂变⁹⁹Mo模拟工艺流程图

Fig. 1 Simulated process for production of fission ⁹⁹Mo using HEU U-Al alloy target

1995 年,原子能院完成高纯医用裂变⁹⁹Mo生产工艺研究,解决了从辐照过的高浓²³⁵U靶件中提取裂变⁹⁹Mo的一系列关键问题,建立了以高浓铀 U-Al 合金靶件生产百居里级裂变⁹⁹Mo生产线,包括裂变⁹⁹Mo分离纯化工艺、密闭生产系统和在线测量系统,裂变⁹⁹Mo批产量达到 100~200 Ci,裂变⁹⁹Mo生产工艺流程示于图 2^[7, 13-14]。

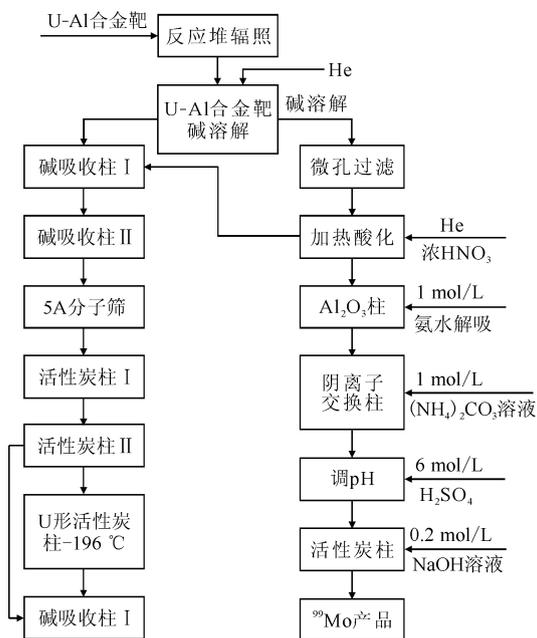


图 2 原子能院裂变⁹⁹Mo生产工艺流程^[13]

Fig. 2 Production process for fission ⁹⁹Mo at CIAE^[13]

20世纪90年代,中外学者开始着眼于可生产 ^{99}Mo 、 ^{131}I 、 ^{89}Sr 的医用同位素反应堆(Medical Isotope Production Reactor, MIPR)。核动力院于1994年开展MIPR生产 ^{99}Mo 的提取与纯化工艺研究,2000年开始反应堆初步设计和1:1燃料输送与放射性核素提取回路台架设计,开发设计了功率为200 kW的MIPR(系统示意图示于图3^[15]),以100 L $^{235}\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ 溶液作为反应堆运行燃料,同时也作为生产 ^{99}Mo 等医用同位素的靶件。该堆稳定运行24 h,可生产约2 000 Ci ^{99}Mo ,年产能可达100 000 Ci^[16]。2003年核动力院经1:1台架试验验证工艺可行,并于2005年完成1:1热工台架验证实验,此后仍不断完善反应堆设计及 ^{99}Mo 等医用同位素提取工艺^[15]。

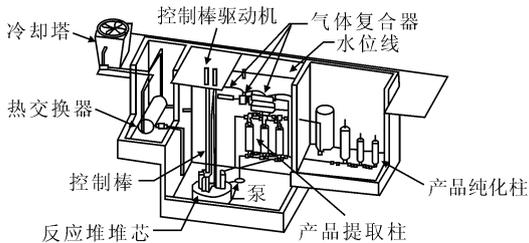


图3 MIPR系统示意图^[15]

Fig. 3 Schematic diagram of MIPR system^[15]

2005年,中物院报道了从辐照过的金属铀(^{235}U 富集度为95%)中分离 ^{99}Mo ^[17]。金属铀在中子注量率为 $2 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ 辐照后冷却5~7 d,用浓硝酸溶解,经 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 沉淀、酸化、氧化铝柱、717号阴离子树脂柱和渗银活性炭柱等分离纯化得到 ^{99}Mo 产品,工艺流程图示于图4。该工艺所得产品中总 α 杂质含量满足要求,但 γ 杂质含量偏高,尚需进一步优化。

2011年,核动力院报道了氧化铝从硝酸铀酰溶液中提取钼的分离工艺(图5^[18])。该流程中,使用2根氧化铝柱提取并分离 MoO_4^{2-} 与 IO_3^- , Mo的平均回收率为 $78.3\% \pm 7\%$,钼产品中I含量接近药典要求;I的平均回收率为 $87.9\% \pm 5.48\%$,碘产品中钼的含量满足药用要求^[18];并利用MIPR料液输送和同位素提取试验回路进行了从模拟的100 L MIPR燃料溶液提取毫克量级的 ^{99}Mo 和 ^{131}I 的可行性研究,预测模拟燃料溶液在经过提取柱与2次纯化柱的连续分离后,主体元素U和裂变产物的含量可以满足欧洲药典标准^[16]。

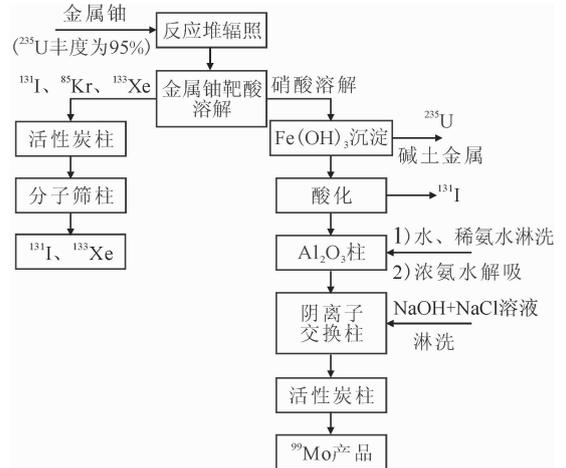


图4 中物院从辐照金属铀靶中提取 ^{99}Mo 工艺流程

Fig. 4 Process for recovering ^{99}Mo from irradiated uranium metal target

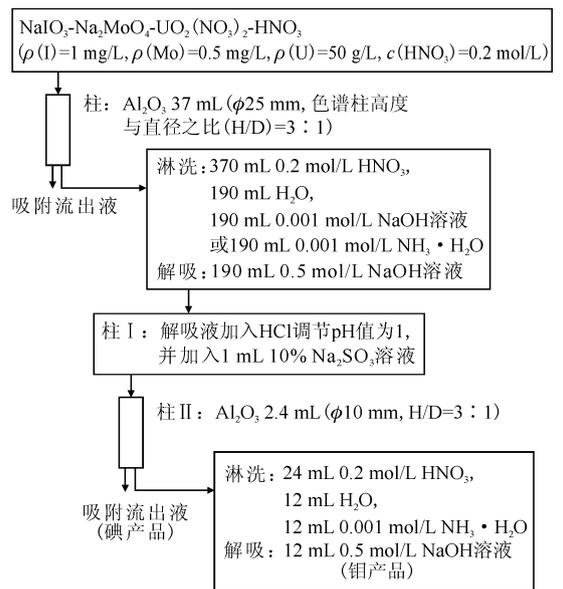


图5 MIPR模拟燃料溶液提取及分离钼和碘流程图^[18]

Fig. 5 Process for extraction and separation of Mo and I from simulated MIPR fuel solution^[18]

自2014年以来,原子能院相继开展了电沉积LEU UO_2 靶件、LEU铀箔靶件制备千居里级裂变 ^{99}Mo 的工艺研究^[14,19-22]。2016年,原子能院完成了电沉积LEU UO_2 靶件制备裂变 ^{99}Mo 的工艺研究,工艺流程示于图6。如图6所示,靶件用硝酸溶解,再经 α -安息香酚(α -BO)沉淀、AG1-X8阴离子树脂交换柱和活性炭层柱分离纯化后, ^{99}Mo 的回收率大于65%, ^{99}Mo 产品中杂质含量满足要求^[23]。2019年,原子能院先后完成了LEU

铀箔靶件制备裂变⁹⁹Mo工艺设备箱室外、箱室内调试试验,并于2020年4月完成LEU铀箔靶件制备⁹⁹Mo居里级验证实验,所得⁹⁹Mo产品质量满足药典标准。当前原子能院正致力于LEU铀铝合金靶件生产千居里级裂变⁹⁹Mo关键技术攻关,现已突破了靶件制备、靶件溶解、⁹⁹Mo分离纯化及尾气处理等关键工艺,完成了⁹⁹Mo制备工艺系统安装、调试,下一步将进行居里级验证实验。

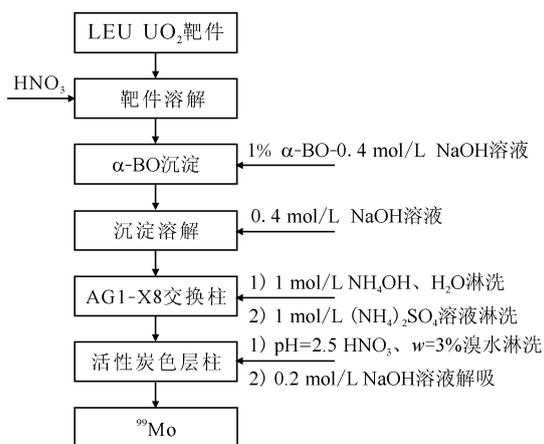


图6 电沉积LEU UO₂靶件生产⁹⁹Mo工艺流程

Fig. 6 Process for production of ⁹⁹Mo using electroplating LEU UO₂ target

近年来中物院从俄罗斯引进⁹⁹Mo生产技术,采用中国绵阳研究堆(China Mianyang Research Reactor, CMRR)辐照高浓铀靶件生产裂变⁹⁹Mo,现正在进行设备、工艺调试以及生产准备,即将正式投

入生产,届时批产量50 Ci,年产能约2 000 Ci^[14]。

2020年,中国科学院上海应用物理研究所提出从熔盐堆的LEU燃料中提取裂变⁹⁹Mo,⁹⁹Mo生产系统如图7所示,2 MW熔盐堆每天可提取1 345 Ci ⁹⁹Mo(预刻度时间6 d)^[24]。

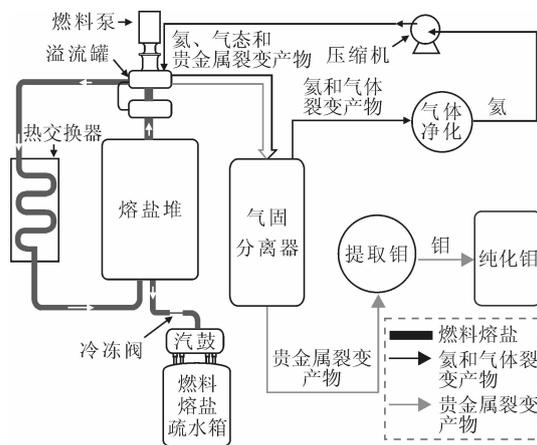


图7 2 MW熔盐堆⁹⁹Mo生产系统^[24]

Fig. 7 2 MW molten salt reactor for ⁹⁹Mo production^[24]

目前,全球范围内裂变⁹⁹Mo低浓化生产是当前裂变⁹⁹Mo生产技术的发展趋势。与HEU生产裂变⁹⁹Mo相比,LEU生产同等量的裂变⁹⁹Mo所用靶件体积增大5~6倍、分离过程中液体操作量增大5倍、铀和钚的量增大20倍、放射性废物量增加,HEU与LEU生产裂变⁹⁹Mo工艺对比列于表2。

表2 HEU与LEU生产裂变⁹⁹Mo工艺对比

Table 2 Comparison of process for production of fission ⁹⁹Mo by HEU and LEU

不同方面	⁹⁹ Mo 生产工艺				
	HEU		LEU		
靶件形式	UO ₂ 靶件	U-Al 合金靶件	UO ₂ 靶件	铀箔靶件	U-Al 合金靶件
溶解方式	HNO ₃	NaOH 或 KOH	NaOH+NaNO ₃	HNO ₃	NaOH+NaNO ₃
分离纯化	α-BO 沉淀、活性炭	阴离子交换树脂、螯合交换树脂	氧化铝、阴离子交换树脂、活性炭	α-BO 沉淀、阴离子交换树脂、活性炭	氧化铝、阴离子交换树脂、活性炭
优点	分离速率快、效率高, 废液体积小,对 U、Np、Pu 及裂变产物去除率高	靶件制造容易,热室操作方便, U 及裂变产物以沉淀形式过滤出去	分离速率快、效率高, 废液体积小,对 U、Np、Pu 及裂变产物去除率高	靶件制造容易,热室操作方便,U 及裂变产物以沉淀形式过滤出去	靶件制造容易,热室操作方便,U 及裂变产物以沉淀形式过滤出去
缺点	靶件制造困难, 热室操作复杂	分离纯化耗时长, 放射性废液体积大	靶件制造困难,热室操作复杂	分离纯化耗时长, 放射性废液体积大	分离纯化耗时长, 放射性废液体积大

1.3 加速器制备⁹⁹Mo

2019年,中国科学院近代物理研究所(简称近物所)利用超导质子直线加速器,通过质子引起天然铀靶裂变产生⁹⁹Mo;天然铀靶片在质子能量为20 MeV、束流流强为2.7 μA下辐照1 h后用HNO₃溶解,再用α-安息香肟沉淀、再溶解、400 °C焚烧、NaOH溶液溶解、过滤等处理得到⁹⁹Mo^[25]。

中国科学院合肥物质科学研究院(简称合肥研究院)设计了氘氚中子源驱动的⁹⁹Mo生产系统^[26](fusion neutron source driven subcritical system for ⁹⁹Mo production, FDSMOP),通过该单位自主建造的强流氘氚聚变中子源(High Intensity D-T Fusion Neutron Generator, HINGE)装置产生的14.1 MeV中子通过慢化、倍增后辐照UO₂(NO₃)₂或UO₂SO₄溶液(²³⁵U富集度为

19.75%)。理论计算结果显示,在铀质量浓度为125 g/L时,⁹⁹Mo每个中子最大产率为0.08;在提供加速器源强5×10¹³ s⁻¹的情况下,系统连续运行24 h可生成27.20 Ci ⁹⁹Mo^[27]。

由于^{nat}U(p,f)⁹⁹Mo核反应截面低,质子轰击天然铀生产⁹⁹Mo产额低,不利于规模化生产;氘氚中子源驱动的⁹⁹Mo生产系统需要高强度且能长期稳定运行的中子源,开发难度大、成本较高,且源中子有效利用率低,实现⁹⁹Mo规模化生产仍需解决一系列关键技术问题。

我国⁹⁹Mo生产技术发展历程列于表3,⁹⁹Mo制备技术经过多年的深入研究,现已掌握堆照⁹⁸Mo靶件生产有载体⁹⁹Mo、HEU靶件生产裂变⁹⁹Mo等生产技术,并且利用LEU、溶液堆、加速器等制备⁹⁹Mo的技术现已取得了较大的进展。

表3 我国⁹⁹Mo生产技术发展历程

Table 3 Development of ⁹⁹Mo production technology in China

⁹⁹ Mo生产/制备技术	⁹⁹ Mo发展历程
反应堆生产有载体 ⁹⁹ Mo	1960年代,原子能院开始生产有载体 ⁹⁹ Mo;1980年代,核动力院、中物院相继开始生产有载体 ⁹⁹ Mo
反应堆生产裂变 ⁹⁹ Mo	1970年代,原子能院开始裂变 ⁹⁹ Mo生产工艺研究 1990年代,原子能院建成百居里级裂变 ⁹⁹ Mo生产线;核动力院开展溶液堆生产裂变 ⁹⁹ Mo工艺研究 2000年代,核动力院完成溶液堆提取裂变 ⁹⁹ Mo台架试验;中物院进行金属铀辐照制备裂变 ⁹⁹ Mo 2010年代,原子能院相继开展电沉积LEU UO ₂ 靶件、LEU铀箔靶件和LEU铀铝合金靶件制备千居里级裂变 ⁹⁹ Mo的工艺研究;中物院进行裂变 ⁹⁹ Mo生产准备工作 2020年代,原子能院完成LEU铀箔靶件制备 ⁹⁹ Mo居里级验证实验
加速器制备 ⁹⁹ Mo	2010年代,近物所利用质子加速器制备 ⁹⁹ Mo 2020年代,合肥研究院设计了氘氚中子源驱动的 ⁹⁹ Mo生产系统

2 ⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器发展历程

2.1 色谱型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器

在20世纪60年代末70年代初,原子能院将重水反应堆辐照天然MoO₃溶于NH₄OH形成(NH₄)₂⁹⁹MoO₄溶液,调节pH后作为Al₂O₃色谱柱的上柱料液制备成第一代色谱型发生器。每个⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器的放射性活度为(2.22~3.70)×10¹⁰ Bq,⁹⁹Tc^m洗脱液体积约为20 mL^{[6] 88}。

1971年,原子能院成功研制裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器,并于1980年报道了裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器的研制过程。将从²³⁵U裂变产物中经过氧化铝色谱法和阴离子交换法分离纯化的无载体、高浓度的⁹⁹Mo进行消毒处理,再装入经过消毒处理的负载量为2 mg/g的酸性氧化铝(pH=5~6)色谱柱上制成发生器,结构示意图示于图8^[28]。该发

生器⁹⁹Tc^m淋洗效率>90%,淋洗全峰体积<10 mL,

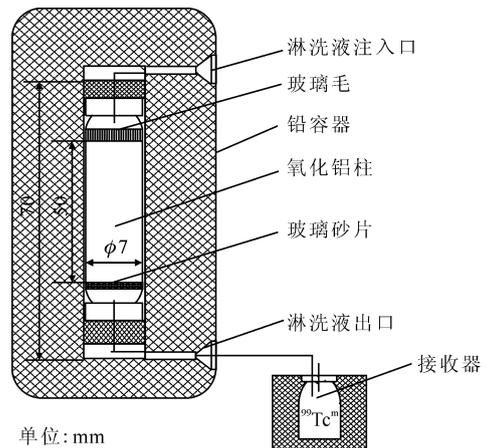


图8 裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器示意图^[28]

Fig. 8 Schematic diagram of fission ⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m generator^[28]

淋洗全峰所需时间为2~3 min,⁹⁹Tc^m产品质量满足要求。

1987年,原子能院以负压抽吸方式代替正压淋洗,研制出一种高活度裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器。该发生器玻璃色层柱规格为 $\phi 8\text{ mm} \times 70\text{ mm}$,氧化铝用量为1.5 g,加载高纯度裂变⁹⁹Mo并用适量生理盐水淋洗后,每隔23 h用10 mL生理盐水淋洗,⁹⁹Tc^m淋洗效率为86.2%,达到国外同类发生器的水平^[29]。

1988年,原子能院和中国同位素公司合作,利用进口⁹⁹Mo料液生产出高活度发生器,经医院试用、中国药品生物制品鉴定所检验,⁹⁹Tc^m淋洗液完全符合药典规定和颁布标准,发生器⁹⁹Tc^m淋洗效率、使用性能达到进口发生器水平。1988年12月5日卫生部药政管理局批文“同意用进口放射性(裂变⁹⁹Mo)料液生产放射性钼(⁹⁹Tc^m)发生器”(批文号(88)卫药政字第339号)。从1989年1月正式生产供应29.6、18.5、11.1 GBq三种规格裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器,自此高活度裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器实现国产^[30-31]。

1991年10月29日,国家技术监督局批准原子能院编制的《GB 13172-91 裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m色层发生器》国家标准,于1992年8月1日起实施^[32]。

1995年,原子能院建成了年产5000条裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器新的生产线^[7],发生器的结构示意图示于图9^[6]⁸⁸。裂变⁹⁹Mo及⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器生产线的建成标志着我国裂变⁹⁹Mo分离纯

化和高活度裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器的制备技术提升到国际先进水平,主要包含裂变⁹⁹Mo及⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器的相关成果于1998年获国家科学技术进步一等奖。

2006年,原子能院以ZrCl₄、异丙醇和四氢呋喃为原料制备锆聚合物(polymeric zirconium compound, PZC),并以此为吸附材料制备色谱型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器,所制备的发生器对⁹⁹Tc^m的淋洗峰较为理想,⁹⁹Tc^m洗脱效率达到85%以上,⁹⁹Tc^m放射化学纯度 $\geq 99.0\%$,有较好的稳定性^[33],但对Mo的吸附动力学缓慢。

2017年,原子高科股份有限公司(简称原子高科)提出用聚酰胺树脂从钼溶液中提取钼的方法^[34],随后于2018年报道了以活性炭纤维(activated carbon fiber, ACF)和聚酰胺树脂(polyamide 6, PA 6)作为色层⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器的钼钨固相分离材料,从低比活度⁹⁹Mo中提取⁹⁹Tc^m^[35-36],并基于多柱反式选择性发生器(multicolumn selectivity inversion generator, MSIG)工艺设计了高锆酸根固相萃取柱(solid phase extraction, SPE)、强酸性阳离子交换柱和酸性氧化铝柱串联的自动分离纯化装置^[37-38],该装置SPE柱填料为ACF、PA 6、双水相萃取色层(aqueous biphasic extraction chromatography, ABEC)树脂时,对⁹⁹Tc^m的淋洗效率分别为92.8%、94.3%、96.7%,⁹⁹Tc^m淋洗液中Mo的质量浓度分别为0.001 72 mg/L、0.043 mg/L、0,⁹⁹Mo的相对含量分别为 3.93×10^{-7} 、 2.05×10^{-8} 、0,⁹⁹Tc^m的核纯度为100%^[39]。

当前,中物院引进德国技术以裂变⁹⁹Mo为原料的裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器也即将投产。

2.2 凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器

20世纪80年代开始,核动力院利用HFETR辐照MoO₃靶自主生产凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器^[7],将反应堆辐照后的MoO₃制成化学性能稳定的钼酸锆酰凝胶(ZrOMoO₄),然后经造粒、烘干、分装做成凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器,并建成世界上第一条堆照⁹⁹Mo凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器生产线,实现市场供应。1992年,核动力院将常用的⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器分装装置改进成自动分装装置,相同条件下,可生产50件/次凝胶型发生器,且上柱一条发生器只需6~9 s,提高了钼酸锆酰的有效利用率和⁹⁹Tc^m的淋洗效率^[40]。

1993年12月13日,原中国核工业总公司发布《EJ 793-1993 医用凝胶型钼(⁹⁹Tc^m)发生器》

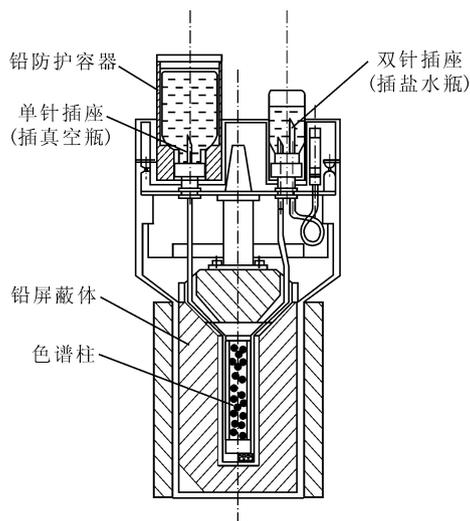


图9 改进后的裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器示意图^[6]⁸⁸

Fig. 9 Modified schematic diagram of fission ⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m generator^[6]⁸⁸

行业标准,于1994年5月1日起实施^[41]。

1996年核动力院自行设计建成当时世界上最大的凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器生产线,首批生产86件凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器供应市场。

中物院从21世纪初开始凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器研究工作。2000年,中物院研究了凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器填料钼酸锆的制备方法,建立双温干燥、水相分散新方法,简单、快速、高效制备出粒度均匀的钼酸锆柱填料;采用水合氧化锆作为发生器净化层,以降低淋洗液中Mo的含量、调

节淋洗液pH偏中性;所研制的凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器符合药典规定^[42-43]。钼酸锆凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器淋洗的⁹⁹Tc^m放射性纯度>99%、⁹⁹Mo含量<0.2%、Mo质量浓度<1.5 mg/L,但仍存在⁹⁹Tc^m淋洗效率偏低(约37%)、淋洗峰较宽等缺陷^[44]。

我国⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器发展历程列于表4。我国已成功研制色谱型发生器、凝胶型发生器,建成了一定规模的生产线以供应⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器,且在新型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器的研制方面取得了较大的突破。

表4 我国⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器发展历程
Table 4 Development of ⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m generators in China

⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 发生器类型	⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 发生器发展历程
色谱型 ⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 发生器	1960年代,原子能院制备堆照 ⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 色谱型发生器
	1970年代,原子能院成功研制裂变 ⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 发生器
	1980年代,原子能院生产供应29.6、18.5、11.1 GBq三种规格裂变 ⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 发生器
	1990年代,原子能院建成年产5000条裂变 ⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 发生器生产线
	2000年代,原子能院研制PZC为填料的色谱型 ⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 发生器
凝胶型 ⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 发生器	2010年代,原子高科研制多柱反式选择性 ⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 发生器装置
	1980年代,核动力院建成堆照 ⁹⁹ Mo凝胶型 ⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 发生器生产线
	1990年代,核动力院建成当时全球最大规模的凝胶型 ⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 发生器生产线
	2000年代,中物院研制凝胶型 ⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc ^m 发生器

3 总结与展望

我国在20世纪90年代前后依托重水反应堆、高通量工程试验堆分别建成了裂变⁹⁹Mo及裂变型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器、堆照⁹⁹Mo及凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器生产线,⁹⁹Mo部分满足国内市场,发生器基本停止进口。但在21世纪初,裂变⁹⁹Mo原料自主生产暂停,凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器也停止供货,导致国内市场使用的⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器原料全部从国外进口、发生器也重新进入国内市场。目前,我国可用于⁹⁹Mo生产的反应堆主要有中国先进堆(China Advanced Research Reactor, CARR)、49-2 SPR、HFETR、岷江试验堆(Minjing Test Reactor, MJTR)、CMRR、秦山CANDU重水堆(Qinshan CANDU Reactor, CANDU),另有中国工程试验堆(China Engineering Test Reactor, CENTER)在建、溶液堆MIPR、辽源堆、宁化专用同位素生产堆拟建,然而仅CMRR配有一条完

整、可用的裂变⁹⁹Mo生产线,但设计能力有限,且还未用于裂变⁹⁹Mo的生产。与国外主要裂变⁹⁹Mo供应国相比,我国在⁹⁹Mo规模化生产水平上尚存在较大差距。为实现⁹⁹Mo自主化生产以满足国内⁹⁹Mo/⁹⁹Tc^m市场需求、解决当前亟需、扭转国外“卡脖子”的窘迫局面,同时为促进⁹⁹Mo/⁹⁹Tc^m制备技术的进一步发展,提出如下建议:

(1) 健全完善⁹⁹Mo和⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器生产技术,为国产化奠定基础;研究LEU靶件制备⁹⁹Mo工程化技术;开展加速器制备⁹⁹Mo关键技术攻关;开发新型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器制备技术;

(2) 充分利用现有设施,解决近期国内对⁹⁹Mo的需求:对现有CARR、HFETR、MJTR、CANDU等反应堆进行⁹⁹Mo辐照生产的适应性改造,并新建或改造配套的生产设施;

(3) 新建专用同位素生产堆,根本上解决⁹⁹Mo的供应,并占领国际市场,掌控国际裂变⁹⁹Mo话语权。

参考文献:

- [1] Le V S. ⁹⁹Tc^m generator development: up-to-date ⁹⁹Tc^m recovery technologies for increasing the effectiveness of ⁹⁹Mo utilization[J]. Science and Technology of Nuclear Installations, 2014 (Special Issue): 4-44.
- [2] Ahmad M, Vandegrift G F, Cristini P. Molybdenum-99 (⁹⁹Mo): past, present, and future[J]. Science and Technology of Nuclear Installations, 2014: 1-3.
- [3] Raposio R, Thorogood G J, Czerwinski K R, et al. Development of LEU-based targets for radiopharmaceutical manufacturing: a review[J]. Appl Radiat Isot, 2019: 225-231.
- [4] NEA. The supply of medical radioisotopes: 2019 medical isotope demand and capacity projection for the 2019-2023 period[R]. Paris: OECD, 2019.
- [5] NEA. The supply of medical isotopes; an economic diagnosis and possible solutions[R]. Paris: OECD, 2019.
- [6] 肖伦.放射性同位素技术[M].北京:中国原子能出版社,2000:43-45,88.
- [7] 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(1):61-69.
- [8] 张华明,罗顺忠,刘国平,等.中国工程物理研究院同位素技术研究与应用进展[J].同位素,2011,24(S1):116-120.
- [9] 李大康,梁根林,闵德欣.从铀和裂变产物中提取⁹⁹Mo和¹³²Tc[J].原子能科学技术,1984,18(5):525-529.
- [10] 孙素元,梁根林,林琼芳,等. Al₂O₃-阴离子交换双柱色层法分离高纯度的⁹⁹Mo(F. P.)[J].核化学与放射化学,1984,6(1):34.
- [11] 缪增星,马会民,刘建民,等.医用裂变⁹⁹Mo的生产工艺研究[M]//中国原子能科学研究院年报.北京:中国原子能出版社,1989:146-147.
- [12] 缪增星,马会民,刘建民,等.裂变⁹⁹Mo生产工艺研究的进展[M]//中国原子能科学研究院年报.北京:中国原子能出版社,1990:162-163.
- [13] 罗志福,吴宇轩,梁积新.用于医用核素钼-99的制备方法[J].同位素,2018,31(3):129-142.
- [14] 黄伟,梁积新,吴宇轩,等.我国放射性同位素制备技术的发展[J].同位素,2019,32(3):208-217.
- [15] 罗宁,王海军,孙志中,等.医用同位素钼-99制备新技术与市场情况[J].科技视界,2019(27):6-7,16.
- [16] 邓启民,程作用,李茂良,等.利用MIPR生产⁹⁹Mo、¹³¹I和⁸⁹Sr的可行性研究[J].核动力工程,2011,32(6):115-118,124.
- [17] 李兴亮,杨玉青,钟文彬.从裂片溶液中分离⁹⁹Mo的示踪实验[C]//中国工程物理研究院科技年报(2005).绵阳:中国工程物理研究院科技年报编辑部,2005:325-326.
- [18] 邓启民,程作用,李茂良. Al₂O₃用于提取及分离硝酸铀酰溶液中钼和碘的研究[J].核动力工程,2011,32(6):129-132.
- [19] 罗志福,梁积新,向学琴,等.电沉积低浓铀靶件制备千居里级裂变⁹⁹Mo的工艺研究[M]//中国原子能科学研究院年报.北京:中国原子能出版社,2016:175-176.
- [20] Wu Yuxuan. Development of ⁹⁹Mo production in China[C]//the Technical Meeting on Global Capabilities for the Production and Manufacture of Non-High Enriched Uranium Mo-99 Targets. 23-24 October, Vienna, 2018.
- [21] 王清贵,梁积新,吴宇轩,等.α-安息香肟沉淀法分离低浓铀裂变产物中的钼[J].同位素,2016,29(4):216-222.
- [22] 梁积新,吴宇轩,向学琴,等.医用裂变⁹⁹Mo分离纯化工艺中¹³¹I和¹³¹IO₃⁻的去除[J].同位素,2019,32(1):29-36.
- [23] 梁积新,沈亦佳,吴宇轩,等.电沉积LEU UO₂靶件生产医用⁹⁹Mo的工艺研究[J].同位素,2018,31(3):165-172.
- [24] Yu Chenggang, Zhou Chunyan, Wu Chen, et al. Sustainable supply of ⁹⁹Mo source in a 2 MW molten salt reactor using low-enriched uranium[J]. Appl Radiat Isot, 2020: 109134.
- [25] 王洁茹.质子引起天然铀靶裂变产生医用同位素⁹⁹Mo的研究[C]//第五届全国核化学与放射化学青年学术研讨会.绵阳:中国核学会核化学与放射化学分会,2019.
- [26] 中国科学院合肥物质科学研究院.一种基于加速器驱动的同位素⁹⁹Mo临界生产装置及方法:CN 201910992641.2[P].2020-01-17.
- [27] 李紫薇,韩运成,王晓彧,等.医用放射性同位素⁹⁹Mo/⁹⁹Tc^m生产现状和展望[J].原子核物理评论,2019,36(2):170-183.
- [28] 李葆安,孙素元,豆春燕,等.裂变产物⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器[J].原子能科学技术,1980,14(6):753-759.
- [29] 梁根林,常洪典,尹士政,等.新型裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器的研制[M]//中国原子能科学研究院年报.北京:中国原子能出版社,1987:142-143.
- [30] 梁根林.高活度裂变⁹⁹Tc^m发生器的工艺研究[M]//中国原子能科学研究院年报.北京:中国原子能出版社,1989:147.
- [31] 孙树正.我国已正式生产高活度裂变⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发

- 生器[J]. 同位素, 1989, 2(1): 62.
- [32] 中国原子能科学研究院同位素研究所. GB 13172-91 裂变 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^m$ 色层发生器[S]. 北京: 中国标准出版社, 1991.
- [33] 向学琴, 罗志福, 梁根林. PZC 为吸附材料的 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^m$ 发生器制备研究[M]// 中国原子能科学研究院年报. 北京: 中国原子能出版社, 2006: 264.
- [34] 原子高科股份有限公司. 一种使用聚酰胺树脂从钼溶液中提取铯的方法: CN 201710027854. 2[P]. 2017-07-21.
- [35] 阳国桂, 胡骥. 用活性碳纤维从 ^{99}Mo 中提取 $^{99}\text{Tc}^m$ [J]. 核化学与放射化学, 2018, 40(2): 132-138.
- [36] 阳国桂, 胡骥. 用聚酰胺树脂从 ^{99}Mo 中提取 $^{99}\text{Tc}^m$ [J]. 核化学与放射化学, 2018, 40(3): 203-208.
- [37] 原子高科股份有限公司. 三柱反式选择型钼 99-铯 99m 发生器装置及分离方法: CN 201911240459. 8[P]. 2020-02-14.
- [38] 原子高科股份有限公司. 二柱反式选择型钼 99-铯 99m 发生器装置及分离方法: CN 201911240460. 0[P]. 2020-02-14.
- [39] Yang G, Hu J. An automated $^{99}\text{Tc}^m$ generator device using low specific activity ^{99}Mo [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2018, 59(Suppl 1): 1039.
- [40] 中国核动力研究设计院. 凝胶型铯-99m 发生器自动分装装置: CN 92111130. 4[P]. 1994-04-20.
- [41] 中国核动力研究设计院. EJ 793-1993 医用凝胶型铯(^{99m}Tc)发生器[S]. 北京: 中国核工业总公司, 1993.
- [42] 汤磊, 钟文彬, 陈琪萍, 等. 凝胶型 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^m$ 发生器的研制[C]// 中国工程物理研究院科技年报(2000). 绵阳: 中国工程物理研究院科技年报编辑部, 2000: 108-109.
- [43] 陈琪萍, 汤磊, 钟文彬, 等. 凝胶型 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^m$ 发生器质控技术[C]// 中国工程物理研究院科技年报(2000). 绵阳: 中国工程物理研究院科技年报编辑部, 2000: 107.
- [44] 李兴亮, 李凤鸣, 钟文彬, 等. 凝胶 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^m$ 发生器的研制[C]// 中国工程物理研究院科技年报(2002). 绵阳: 中国工程物理研究院科技年报编辑部, 2002: 354.