

На правах рукописи

СТАСЮК Елена Сергеевна

**ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ
НА ЭЛЮАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$
ГЕНЕРАТОРА НА ОСНОВЕ
ОБОГАЩЕННОГО МОЛИБДЕНА-98**

Специальность 05.17.02 – технология редких, рассеянных и радиоактивных
элементов

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Томск – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждение высшего профессионального образования «Национальном исследовательском Томском политехническом университете»

Научный руководитель:	доктор технических наук, Скуридин Виктор Сергеевич
Официальные оппоненты:	доктор технических наук, профессор Матюха Владимир Александрович
	доктор химических наук профессор Новожинов Владимир Антонович
Ведущая организация:	ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г Екатеринбург

Защита состоится «10» декабря 2010 г. в 12⁰⁰ на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ДС 212.025.03 при Государственном образовательном учреждение высшего профессионального образования «Национальном исследовательском Томском политехническом университете» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина 2 (10-й корпус).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Автореферат разослан «01» ноября 2010 г.

Ученый секретарь Совета
по защите докторских и кандидатских диссертаций
Д 212.025.03, доктор химических наук,

профессор



Жерин И.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Короткоживущий радионуклид технеций-99м (^{99m}Tc) и радиофармацевтические препараты (РФП) на его основе широко используются в медицине для проведения диагностических исследований в кардиологии, онкологии, эндокринологии, пульмонологии, неврологии и других ее областях. По данным различных публикаций с препаратами ^{99m}Tc проводится более 80 % диагностических тестов от общего объема радиодиагностических процедур.

Технеций-99м образуется (генерируется) путем бета-распада материнского радиоизотопа молибден-99 (^{99}Mo), который, в свою очередь, может быть получен на ядерном реакторе по двум основным реакциям: реакции деления урана-235 (n, f) и по реакции радиационного захвата $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ путем облучения нейтронами реактора молибденовых мишеней природного состава или же обогащенных по изотопу молибден-98. В результате первой реакции образуется около 6 % «осколочного» ^{99}Mo с удельной активностью 200-500 Кюри (Ки) на 1 г и более. По второй реакции удельная активность получаемого продукта обычно находится в пределах 2-8 Ки/г.

Для отделения ^{99m}Tc от ^{99}Mo используются установки, называемые генераторами технеция. Наибольшее распространение в мировой практике получили хроматографические генераторы, которые отличаются компактностью, простотой эксплуатации и могут быть транспортированы на большие расстояния. Для их изготовления обычно используется «осколочный» ^{99}Mo . Суммарный объем его мирового производства превышает 12 кКи в неделю. При этом основными производителями являются фирмы MDS Nordion (Канада) $\geq 40\%$, Mallinckrodt (Петтен, Голландия) $\geq 25\%$, IRE (Бельгия) $\geq 15\%$ и NTP (Южная Африка) $\geq 20\%$. Для внутреннего рынка России «осколочный» ^{99}Mo производят на реакторе ВВР-Ц Обнинского филиала «ГНЦ РФ НИФХИ им Л.Я. Карпова».

Вместе с тем, следует отметить, что такие производства связаны с необходимостью переработки и утилизации больших количеств радиоактивных отходов в виде других, не используемых продуктов деления урана, что делает их экологически опасными. Это послужило одной из причин остановки ряда реакторов в Европе и отказа от их строительства в Канаде. В результате в настоящее время в мире сложилась критическая ситуация с производством ^{99}Mo из уранового сырья.

В этой связи реальной альтернативой урановой технологии является организация на исследовательских среднетопочных реакторах, достаточно широко распространенных в мире и в России, производств ^{99}Mo , основанных на использовании безотходной реакции радиационного захвата (n, γ). Основной недостаток такого способа состоит в низкой удельной активности нарабатываемого ^{99}Mo . При этом образуется активированный продукт с большим количеством носителя в виде ядер стабильного изотопа ^{98}Mo . Использование в генераторной технологии такого низкоактивного сырья приводит к необходимости нанесения на колонку генератора большой массы молибдена (порядка 100-200 мг против 1-5 мг из «осколочного» ^{99}Mo) и при-

менению хроматографических колонок увеличенных размеров. Следствием этого является снижение объемной активности выделяемого из генератора препарата ^{99m}Tc за счет увеличения его элюационного профиля. Это в конечном итоге существенно снижает потребительские характеристики генератора, поскольку для проведения ряда скintiграфических исследований требуется высокая активность препарата в минимальном объеме. Кроме того, как показала практика, на выход ^{99m}Tc из генератора существенное влияние оказывает предсорбционная подготовка сорбента (оксида алюминия), а также масса молибдена, адсорбированного на колонке генератора.

На начало проведения настоящих исследований в литературе отсутствовали какие-либо практические рекомендации по изготовлению высокоактивных генераторов технеция-99м из $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$, а также систематизированные сведения о технологических приемах подготовки оксидов алюминия, обеспечивающих надежное связывание на сорбенте требуемой массы молибдена, и о влиянии его распределения в колонке на ширину элюационного профиля ^{99m}Tc .

Настоящая работа является фрагментом госбюджетной темы «Исследованию физико-химических закономерностей реакций изотопного обмена короткоживущих радионуклидов» (№ госрегистрации НИР 0120.0403329) и «Исследование закономерностей образования активных центров в оксидах алюминия, влияющих на процессы адсорбции-десорбции генетической пары $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ » (№ госрегистрации НИР 0120.0712705).

Цель исследований.

Целью диссертации является изучение адсорбционных характеристик генераторной пары $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ на активированных оксидах алюминия и разработка хроматографического генератора на основе обогащенного молибдена-98 с узким элюационным профилем технеция-99м.

Основные задачи исследований.

1. Изучить процесс активации оксидов Al_2O_3 при их взаимодействии с соляной кислотой и оценить влияние кислотной обработки на сорбционные характеристики оксидов.
2. Исследовать закономерности изменения выхода ^{99m}Tc из генераторов в зависимости от адсорбированной массы молибдена и поглощенного оксидом количества кислоты.
3. Исследовать элюационные профили генераторов с различной адсорбированной массой молибдена.
4. Изучить влияние распределения молибдена в объеме хроматографической колонки на величину выхода ^{99m}Tc из генератора.
5. Выполнить расчеты предельных масс адсорбированного молибдена, обеспечивающих наиболее узкий элюационный профиль ^{99m}Tc .

6. Разработать практические рекомендации для получения генераторов с заданными характеристиками по общей и объемной активности выделяемого ^{99m}Tc .

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что в ней впервые:

- Установлена закономерная связь между величиной адсорбционной емкости оксидов алюминия по молибдену и количеством поглощенной ими кислоты, используемой для предварительной обработки.
- Разработан общий принцип выбора граничных условий для проведения кислотной активации оксидов алюминия, обеспечивающих максимальную и устойчивую адсорбцию молибдена.
- Установлена общая закономерность изменения выхода ^{99m}Tc из генератора в зависимости от адсорбированной массы молибдена и количества поглощенной оксидом кислоты.
- Исследовано влияние характера распределения и степени заполнения молибденом генераторных колонок на величину элюационного выхода ^{99m}Tc .
- Разработан методологический подход и практические рекомендации для изготовления генераторов на основе $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ с заданными характеристиками по общей и объемной активности выделяемого ^{99m}Tc .

По результатам исследований получены положительные решения по 2 заявкам на изобретение.

Практическая значимость и реализация результатов работы.

Технологии и методики, созданные в процессе выполнения диссертации, используются для регулярного производства сорбционных генераторов « ^{99m}Tc –ГТ-ТОМ», поставляемых в клиники г.г. Томска, Новосибирска, Барнаула, Красноярска, Иркутска, Челябинска и других городов Сибири и Урала. Результаты работы используются в учебно-педагогическом процессе Томского политехнического университета.

Основные положения выносимые на защиту.

1. Экспериментальные исследования по изучению связи между величиной адсорбционной емкости оксида Al_2O_3 по молибдену и количеством поглощенной оксидом кислоты, используемой для его предварительной обработки.
2. Методика проведения предсорбционной подготовки оксидов Al_2O_3 , обеспечивающей устойчивую адсорбцию заданной массы молибдена.
3. Общая закономерность изменения выхода ^{99m}Tc из генератора в зависимости от адсорбированной массы молибдена и поглощенного оксидом количества кислоты.
4. Экспериментальное изучение влияния степени заполнения колонок молибденом и его распределения в колонке генератора на ширину элюационного профиля ^{99m}Tc .
5. Практические рекомендации для изготовления генераторов на основе $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ с заданными характеристиками по общей и объемной активности выделяемого ^{99m}Tc .

Личный вклад автора в работы, выполненные в соавторстве и включенные в диссертацию, состоит в общей постановке задач, активном участии в проведении экспериментальных исследований, анализе и интерпретации полученных данных, написании статей и докладов, а также внедрении результатов исследований в производство.

Апробация работы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: VIII международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии» (Томск, 2002); Научно-практической конференции «Химия и технология лекарственных препаратов и полупродуктов» (Новокузнецк, 2002); 6-ой, 7-ой международных конференциях «Ядерная и радиационная физика» (Алматы, Казахстан, 2007, 2009); III Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» (Троицк, 2008); VI Российской конференции по радиохимии «Радиохимия - 2009»; V Международная научно-практическая конференция (Северск-Томск, 2010).

Участие в выставках:

- Межрегиональная специализированная выставка-ярмарка «Медицина Здравоохранение Фармацевтика» // Диплом I степени в номинации «Новые научные разработки и технологии». - Томск, 2008 г.
- IX Московский международный салон инноваций и инвестиций // Золотая медаль за разработку «Безотходной технологии производства хроматографических генераторов технеция-99м для медицины»- Москва, 2009 г.
- Петербургская техническая ярмарка, Конкурс «Лучший инновационный проект и лучшая научно-техническая разработка года» // Золотая медаль и Диплом I степени «За разработку безотходной технологии производства хроматографических генераторов технеция-99м для медицины»- Санкт-Петербург, 2010 г.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка литературы; содержит 106 страниц, включая 26 рисунков, 19 таблиц, 112 библиографических ссылок.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 13 работ, из них 2 заявки на изобретение (положительные решения), 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и 8 тезисов докладов в материалах международных и всероссийских научных конференций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении дается обоснование актуальности работы, мотивируется выбор объектов исследования, приводятся цель работы, задачи исследований, указываются научная новизна и практическая значимость полученных результатов, формулируются основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе приводится анализ литературных данных о состоянии проблемы на сегодняшний день, обосновываются цели и задачи исследования.

Для разделения генераторной пары $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ используются специальные устройства и установки, называемые генераторами технеция. Исходя из применяемого метода разделения, генераторы подразделяются на три основных типа: сорбционные (хроматографические), сублимационные и экстракционные. По объему выпуска и применения в мировой медицине главенствующие позиции занимают генераторы сорбционного типа. Они представляют собой хроматографическую колонку, заполненную сорбентом (активированным оксидом алюминия), с подсоединенными к ней коммуникациями для подачи элюента и отбора элюата, и помещенную в защитный контейнер. Колонку «заряжают» раствором ^{99}Mo . Последующее выделение (элюирование) из нее $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в виде раствора натрия пертехнетата, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ осуществляют прокачиванием через колонку 0,9 % раствора NaCl (физиологического раствора).

Для «зарядки» генераторов требуется ^{99}Mo с высокой удельной активностью. В мировой практике, в том числе и в России, его выделяют из продуктов деления урана-235. При таком способе производства образуется большое количество долгоживущих радиоактивных отходов, представляющих высокую экологическую опасность и требующих последующей переработки и утилизации. Альтернативный и практически безотходный способ получения ^{99}Mo состоит в облучении нейтронами реактора молибденовых мишеней по реакции $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$. При среднем потоке тепловых нейтронов $1 \cdot 10^{14}$ н/(см²·с) из обогащенных мишеней может быть получена удельная активность ^{99}Mo 6-8 Ки/г, что, в принципе, достаточно для производства хроматографических генераторов.

Подобная технология была реализована в СССР на реакторе ИЯФ АН Уз ССР в начале 90-х годов, а также в 2003 г. в России на реакторе ИРТ-Т НИИ ядерной физики при Томском политехническом университете. В облученных молибденовых мишенях на каждый образовавшийся нуклид ^{99}Mo приходится примерно $10^4 - 10^5$ атомов стабильного молибдена-98 – носителя. Поэтому для изготовления из такого сырья генератора с номинальной активностью выделяемого $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 0,5 Ки (18,5 ГБк) и более, на его колонку необходимо адсорбировать порядка 150-200 мг молибдена (против 1-5 мг «осколочного» продукта). Все это требует разработки специальных технологических приемов и условий проведения адсорбции.

В общем случае количество молибдена, которое может быть нанесено на колонку генератора, определяется произведением величины сорбционной емкости по

молибдену используемого сорбента на его массу. Увеличение массы сорбента в колонке, а, следовательно, и ее габаритов, крайне нежелательно, поскольку это приводит к увеличению ширины элюационного профиля генератора. На практике задача повышения адсорбированной массы молибдена чаще решается за счет подбора оптимальной химической формы адсорбата (молибдат или изополимолибдаты), подходящего сорбента и методик его подготовки к проведению адсорбции.

В качестве сорбента в генераторах технеция-99м чаще всего используют активированный оксид алюминия, представляющий собой композицию между кристаллическим тригидроксидом алюминия $\text{Al}(\text{OH})_3$ и оксидом алюминия Al_2O_3 , и отличающийся хорошими сорбционными характеристиками в сочетании с низкой токсичностью. Вместе с тем, химия процессов, происходящих на поверхности оксидов, достаточно сложна и их адсорбционные характеристики для различных веществ трудно предсказуемы. На практике, перед проведением адсорбции молибдена проводят кислотную обработку оксидов Al_2O_3 с целью активации их поверхности. Эта операция является одной из важнейших стадий в технологии изготовления сорбционных генераторов. Однако, несмотря на всю ее важность, до настоящего времени отсутствуют какие-либо научно обоснованные критерии, которые бы позволяли точно определять требуемое для обработки выбранного оксида количество кислоты, которое бы обеспечивало его максимальную сорбционную емкость по молибдену.

Из анализа литературных данных следует, что на сегодняшний день достаточно хорошо изучены и отработаны технологии изготовления хроматографических генераторов технеция-99м на основе ^{99}Mo – продукта деления урана-235, не содержащего носителя. Однако, производство высокоактивных генераторов из $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ требует решения, как минимум, двух задач. Одна из них состоит в разработке методологического подхода к проведению предсорбционной подготовки оксидов, обеспечивающего надежную адсорбцию заданной массы молибдена, требуемой для изготовления генераторов с заданным номиналом по выделяемому $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Вторая - в определении условий получения из таких генераторов высокой объемной активности препарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с учетом влияния на величину его выхода массы адсорбированного молибдена. Все это и определило цели и задачи настоящей работы.

Во второй главе диссертации приводится характеристика используемых в работе веществ, материалов и оборудования. Представлены методики подготовки сорбентов - оксидов Al_2O_3 , методики приготовления растворов полимолибдата, сборки, «зарядки», элюирования и сканирования хроматографических колонок, а также методов статистической обработки результатов.

Описаны аналитические методики, применяемые для контроля качества получаемого препарата. В основном это стандартные методики, описанные в Государственной фармакопее (ГФ XI, вып. 1 и 2), а так же в Фармакопейной статье предприятия на препарат «Натрия пертехнетат, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ из генератора, раствор для внутривен-

ного введения».

Определение величины адсорбционной емкости оксидов Al_2O_3 по молибдену проводилось по методике, основанной на регистрации разницы в величинах исходной и конечной активности растворов полимолибдататов до и после проведения сорбции. Изучение распределения адсорбированного молибдена в колонках генератора проводилось путем их сканирования над детектором с коллимирующим устройством.

В третьей главе диссертации представлены результаты экспериментального изучения влияния кислотной обработки оксидов Al_2O_3 на величину их сорбционной емкости по молибдену. Исследовались нейтральный (**M1**) и кислый (**M2**) оксиды для колоночной хроматографии фирмы «Merck».

Считается, что при кислотной обработке оксидов Al_2O_3 на их поверхности образуются некоторые активные центры адсорбции (АЦ), от количества которых в конечном итоге и зависит сорбционная емкость оксида. С целью изучения процесса активации через колонки, заполненные оксидами, последовательно пропускали порции 0,055 М раствора HCl объемом ~5 мл с последующим измерением pH элюатов (рис. 1 и 2).

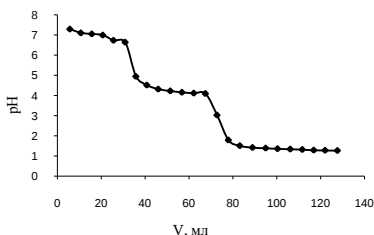


Рисунок 1- Изменение pH растворов при обработке оксида алюминия **M1** 0,055 М раствором HCl.

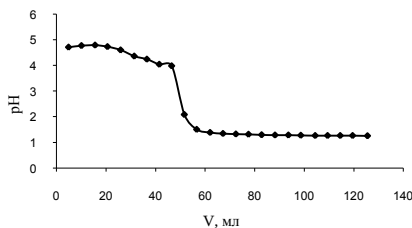


Рисунок 2 - Изменение pH растворов при обработке оксида алюминия **M2** 0,055 М раствором HCl.

На зависимости рис.1 имеется два характерных участка с резким изменением pH в пределах значений 7,0-4,5 и 4,0-1,3. Такой же участок в области изменения pH от 4,0 до 1,3 присутствует и на рис.2 для оксида **M2**.

Исходя из полученных зависимостей, были проведены расчеты поглощенных оксидами количеств HCl (v_{II}) в каждой пропущенной порции с использованием соотношения:

$$v_{II} = \frac{V_i(C - C_{pH})}{m_{OX}},$$

где V_i – объем i -й порции раствора HCl с исходной концентрацией

$C=0,055$ М; C_{pH} – концентрация HCl в растворе, прошедшем через колонку; m_{OX} – масса оксида алюминия в колонке.

Затем по результатам этих расчетов строили зависимости динамики поглощения кислоты от ее введенного количества (v_B). Эти зависимости представлены на рис.3 и 4.

Из зависимости рис.3 следует, что в пределах изменения введенного количества HCl от 0 до $4,82 \cdot 10^{-4}$ моль на 1г оксида, происходит ее полное поглощение оксидом алюминия. Начиная с этого момента, наблюдается постепенное снижение поглощения, которое полностью прекращается при некотором предельном значении $v_{Pr} = 5,59 \cdot 10^{-4}$ моль на 1г оксида.

Такой же эффект замедления поглощения в области скачка мы наблюдаем и для оксида **M2** (рис.4), только в том случае точке

начала замедления соответствует количество кислоты $v_O = 3,2 \cdot 10^{-4}$ моль/г, а полному прекращению процесса - $v_{Pr} = 3,95 \cdot 10^{-4}$ моль/г.

На основании полученных результатов было сделано предположение, что начало замедления поглощения кислоты связано с появлением в оксиде некоторых завершенных структур (центров), которые далее уже не взаимодействуют с кислотой. При этом их количество N пропорционально количеству непропорционированной кислоты, т.е. $N = K \cdot (v_B - v_{Pr}) = K \cdot f(v_{Pr} - v_O)$, где $v_O < v_{Pr} < v_{Pr}$; K - некоторый коэффициент пропорциональности.

Исходя из этого, были найдены функциональные зависимости изменения $\ln[v_B - v_{Pr}]$ от $(v_{Pr} - v_O)$, которые для оксидов **M1** и **M2**, соответственно, имеют вид:

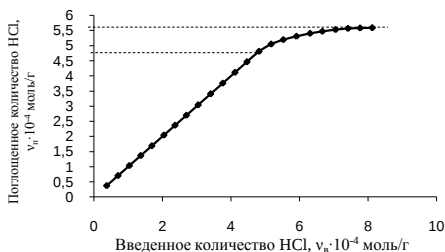


Рисунок 3 - Изменение поглощения оксидом алюминия **M1** HCl в зависимости от ее введенного количества.

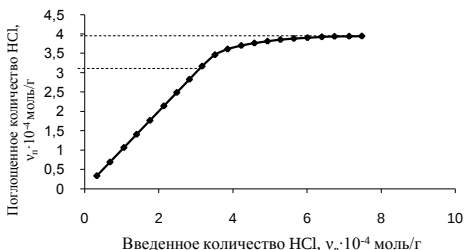


Рисунок 4 - Изменение поглощения оксидом алюминия **M2** HCl в зависимости от ее введенного количества.

$$N_1 = K(v_B - v_{Pr}) = K \cdot 3,953 \cdot 10^{-6} \cdot e^{5,197 \cdot 10^4 (v_{Pr} - 4,81)} \quad (1)$$

$$N_2 = K(v_B - v_{Pr}) = K \cdot 1,47 \cdot 10^{-6} \cdot e^{7,062 \cdot 10^4 (v_{Pr} - 3,2)} \quad (2)$$

Если на образование одного АЦ с зарядом Z^+ расходуется Z молекул HCl , то величину K можно записать в виде $K = N_a/Z$, где N_a – число Авогадро. Расчеты величин N , проведенные по уравнениям 1 и 2, показывают, что количество центров, образующихся в оксиде **M1**, при максимальном поглощении $v_{Pr} = v_{Pr}$ составляет

$K \cdot 2,4 \cdot 10^{-4}$, а для оксида **M2** - $K \cdot 2,86 \cdot 10^{-4}$ на 1 г оксида. В том случае, если эти центры представляют собой активные центры адсорбции, можно ожидать, что предельная сорбционная емкость оксида **M2** выше, чем у оксида **M1** в $2,86/2,4 = 1,19$ раза, т.е. примерно на 20 %.

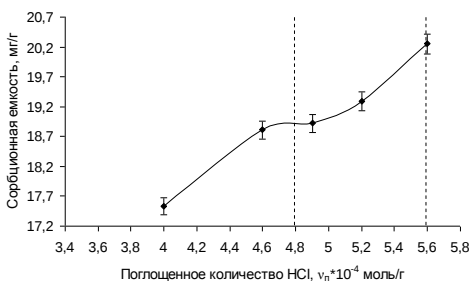


Рисунок 5 - Изменение сорбционной емкости оксида **M1** по молибдену в зависимости от количества поглощенной кислоты.

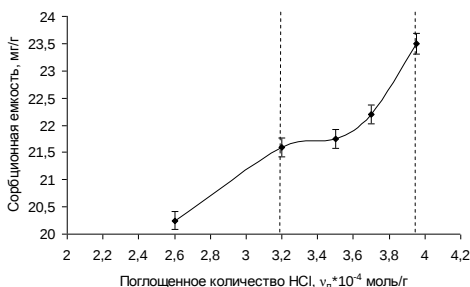


Рисунок 6 - Изменение сорбционной емкости оксида **M2** по молибдену в зависимости от количества поглощенной кислоты.

Последующее изучение закономерностей изменения сорбционной емкости оксидов алюминия по молибдену в зависимости от поглощенного ими количества кислоты показало, что максимум адсорбции молибдена (20,25 мг/г) на оксиде **M1** достигается при предельном значении поглощенного оксидом кислоты $v_{Pr} = 5,6 \cdot 10^{-4}$ моль/г с последующим экспоненциальным снижением по мере приближения к $v_0 = 4,8 \cdot 10^{-4}$ моль/г, после чего наблюдается резкое снижение адсорбции (рис.5)

Аналогичные результаты были получены и на оксиде **M2** (рис. 6).

Здесь также максимум адсорбции молибдена (23,5 мг/г) наблюдается при предельном для данного оксида поглощении $v_{Pr} = 3,95 \cdot 10^{-4}$ моль/г с последующим экспоненциальным снижением.

Элюирование генераторов, изготовленных на основе оксидов алюминия с различным поглощенным количеством кислоты, показало,

что по мере снижения количества кислоты от v_{Pr} до более низких значений, начинает наблюдаться «проскок» молибдена в элюат. При этом в области поглощения от v_0 и ниже этот проскок происходит при любой адсорбированной массе молибдена. Так, если при v_{Pr} содержание химической примеси молибдена в элюате составляет 0,1 мкг/мл при допустимой норме 0,2 мкг/мл, то при $v_n \leq v_0$ ее величина превышает 2,7 мкг/мл. Исходя из этого, можно предполагать, что в точке начала замедления поглощения кислоты происходит формирование центров, на которых осуществляется устойчивая хемосорбция молибдена взамен менее устойчивой – физической, обусловленной силами Ван-дер-Ваальса.

Из сопоставления полученных максимальных значений сорбционных емкостей по молибдену оксидов **М1** и **М2** следует, что емкость оксида **М2** превышает емкость оксида **М1** в 1,17 раза, что близко совпадает с результатами расчетов по уравнениям (1) и (2) и подтверждает высказанное предположение об образовании АЦ в момент начала насыщения оксидов кислотой.

Если это так, то согласно расчетам, в точках максимального поглощения HCl количества образующихся активных центров N в оксидах **М1** и **М2**, соответственно, составляют $K \cdot 2,40 \cdot 10^{-4}$ и $K \cdot 2,86 \cdot 10^{-4}$ на 1 г оксида при условии, что их заряд равен +1. В тоже время, из найденных значений предельных сорбционных емкостей W_d можно сделать вывод, что при максимальном поглощении на этих оксидах адсорбируется $2,07 \cdot 10^{-4}$ и $2,40 \cdot 10^{-4}$ моль/г молибдена. То есть в среднем на 1 адсорбированный атом молибдена приходится примерно 1,2 однозарядных ионов оксида. Следуя этой пропорции, в случае образования на поверхности ионов Al^{+3} (вместо ионов с зарядом +1), на двух таких активных центрах может адсорбироваться полианион типа $Mo_5O_{12}^{6-}$.

Из полученных результатов следует важный практический вывод, что, исходя из зависимостей изменения поглощенного оксидом алюминия кислоты (рис.1 и 2), можно заранее прогнозировать ее количество, требуемое для проведения адсорбции заданной массы молибдена.

По результатам приведенных исследований подана заявка на изобретение, по которой получено положительное решение.

Четвертая глава диссертации посвящена исследованию влияния на величину элюационного выхода ^{99m}Tc адсорбированной массы молибдена и его распределения в колонке генератора.

В общем случае, величина элюационного выхода ^{99m}Tc из генератора B_{ε} определяется отношением:

$$B_{\varepsilon} = \frac{A_g}{A_p}$$

где A_g - активность выделенного ^{99m}Tc при элюировании через колонку генератора заданного объема 0,9 % раствора NaCl, а A_p - расчетное значение активности на данный момент времени.

В соответствии с закономерностями накопления дочернего ^{99m}Tc , в равновесном состоянии величина A_p определяется соотношением:

$$A_p = 0,875 A_{Mo} = 0,875 L \cdot m_{Mo},$$

где L - удельная активность ^{99}Mo на момент элюирования генератора, а m_{Mo} - масса адсорбированного молибдена.

Отсюда можно предполагать, что при известной величине L вопрос изготовления генератора с требуемой активностью ^{99m}Tc сводится к соответствующему нанесению

на колонку генератора расчетной массы молибдена. Как показала практика, выход ^{99m}Tc в одном и том же заданном объеме элюента не остается постоянным при адсорбции различных количеств молибдена и возрастает с увеличением его массы.

Для изучения закономерностей изменения выхода ^{99m}Tc в зависимости от адсорбированной массы молибдена была проведена статистическая обработка массива экспериментальных данных, полученных на серийных генераторах технеция « ^{99m}Tc -ГТ-ТОМ», изготовленных на основе оксидов алюминия **М1** и **М2** с различной кислотной обработкой. Элюирование генераторов проводилось последовательно двумя порциями 0,9 % раствора NaCl объемом по 9 мл. Элюационный выход технеция определяли из отношения активности ^{99m}Tc , выделенного в первом элюате, к его общей активности, полученной при двойном элюировании.

В результате этих исследований было установлено, что величина элюационного выхода B_{Σ} для любых конкретных условий кислотной обработки оксидов возрастает с увеличением массы молибдена, адсорбированной на колонке генератора. При этом выполняется соотношение:

$$B_{\Sigma} = A_i + B_i \ln m_{Mo}, \quad (3)$$

где A_i и B_i некоторые постоянные для заданных i -х условий кислотной обработки оксидов.

На рис. 7 показано изменения параметров A_i и B_i в зависимости от количества поглощенной оксидом **М1** соляной кислоты.

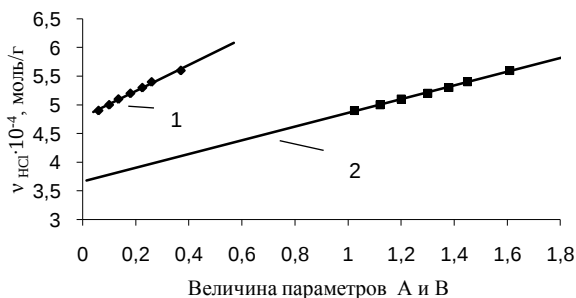


Рисунок 7- Изменение величины параметров A_i и B_i в зависимости от количества поглощенной оксидом алюминия **М1** соляной кислоты:

1– параметр B_i , 2 – параметр A_i .

Исходя из этих зависимостей, параметры A_i и B_i , как функции от поглощенного количества кислоты ν_{HCl} , могут быть представлены в виде:

$$B_i = k_1(\nu_{HCl} - \nu_1^0) = 0,438(\nu_{HCl} - 4,8), \quad (4)$$

$$A_i = k_2(\nu_{HCl} - \nu_2^0) = 0,84(\nu_{HCl} - 3,7), \quad (5)$$

где $\nu_1^0 = 4,8 \cdot 10^{-4}$ моль/г; $k_1 = 0,438 \cdot 10^4$; $\nu_2^0 = 3,7 \cdot 10^{-4}$ моль/г и $k_2 = 0,84 \cdot 10^4$.

После подстановки уравнений (4) и (5) в исходное уравнение (3), было получено общее уравнение, характеризующее взаимосвязь между величиной выхода

^{99m}Tc из генератора, адсорбированной массой молибдена и количеством, поглощенного оксидом кислоты:

$$B_{\text{э}} = 0,92 + 0,438(\nu_{\text{HCl}} - 4,8)(\ln \frac{m_{\text{Mo}}}{0,147}) \quad (6)$$

Здесь 0,147 – некоторая предельная масса молибдена ($m_{\text{ПР}}$), которая может быть адсорбирована на колонке генератора, г.

Из полученной зависимости следует, что при условии элюирования генераторов объемом физраствора 9 мл, величина выхода $B_{\text{э}} = 1$ не будет достигаться ни при каких условиях. При этом максимально возможному выходу $B_{\text{э}} = 0,92$ будет соответствовать два граничных случая: 1) $\nu_{\text{HCl}} = 4,8 \cdot 10^{-4}$ моль на 1 г оксида Al_2O_3 и 2) масса адсорбированного молибдена $m_{\text{Mo}} = m_{\text{ПР}} = 0,147$ г.

Как было показано выше (рис. 3), количество кислоты $\nu_{\text{HCl}} = 4,8 \cdot 10^{-4}$ моль/г соответствует точке начала замедления ее поглощения оксидом **М1**, т.е. точке ν_{O} , где наблюдается неустойчивая адсорбция молибдена, сопровождающаяся его «проскоком» в элюат. Поэтому проводить обработку оксида таким количеством HCl для получения предельно высокого выхода ^{99m}Tc не целесообразно. Более предпочтительным вариантом является второй путь, путь увеличения адсорбированной массы молибдена. Однако и здесь ее предельное значение $m_{\text{ПР}}$ не должно превышать произведения максимального значения сорбционной емкости $W_{\text{д}} = 20,25$ мг/г, на массу оксида алюминия в колонке.

Зависимость, аналогичная (6), была получена и для оксида алюминия **М2**. Она имеет вид:

$$B_{\text{э}} = 0,91 + 0,53(\nu_{\text{HCl}} - 3,2)(\ln \frac{m_{\text{Mo}}}{0,182}) \quad (7)$$

Здесь, как и следовало ожидать из экспериментов по определению сорбционных емкостей оксидов (рис. 5 и 6), величина предельной массы адсорбированного молибдена выше, чем у оксида **М1**, и составляет $m_{\text{ПР}} = 0,182$ г. Кроме того, величина максимально возможного выхода ^{99m}Tc в объеме элюата 9 мл $B_{\text{э}} = 0,91$ в данном случае достигается при поглощенной массе кислоты $3,2 \cdot 10^{-4}$ моль/г, что также соответствует точке ν_{O} – началу замедления поглощения кислоты (рис. 4).

Полученные зависимости (6) и (7) являются ключевыми для технологии производства генераторов технеция-99м, поскольку позволяют проводить предварительные расчеты массы молибдена, требуемой для изготовления генераторов с заданным номиналом и выходом при заданных условиях предсорбционной обработки оксидов алюминия. Так из сопоставления этих зависимостей можно сделать вывод, что оксид **М2** может быть использован для изготовления более высокоактивных генераторов, чем оксид **М1**, поскольку на нем может быть адсорбирована большая масса молибдена. С другой стороны, на оксиде **М1** может быть получен более высокий выход ^{99m}Tc для небольших адсорбированных масс молибдена. Так, например, для $m_{\text{Mo}} = 0,100$ г, в соответствии с расчетами по уравнениям (6) и (7), величины $B_{\text{э}}$

для условий максимального закисления оксидов **M1** и **M2** составят, соответственно, 0,80 и 0,69. Поэтому оксид **M1** более целесообразно использовать для производства генераторов с небольшими номиналами по выделяемому ^{99m}Tc : 7,4 или 11,1 ГБк, а оксид **M2** – для генераторов с номиналом 19 ГБк и выше.

По результатам проведенных исследований подана заявка на изобретение, по которой получено положительное решение.

Для изучения наблюдаемых закономерностей влияния массы молибдена на выход ^{99m}Tc , а также определения оптимального объема элюента, требуемого для достижения предельного выхода $B_3=1$, были проведены исследования элюационных профилей генераторов с различной адсорбированной массой молибдена (рис. 8). Исследования были проведены на оксиде алюминия **M2**. Перед нанесением на генераторные колонки молибдена в виде раствора полимолибдата натрия с $\text{pH}=3$ оксид предварительно был обработан 0,056 М раствором HCl из расчета $3,8 \cdot 10^{-4}$ моль на 1 г оксида.

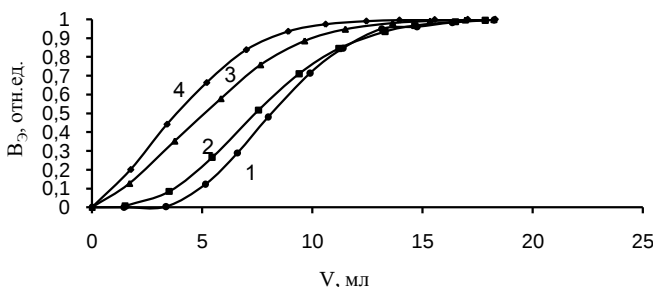


Рисунок 8 - Изменение выхода ^{99m}Tc в зависимости от объема элюента из генераторов с различной адсорбированной массой молибдена, г:
1 – 0,070; 2 – 0,085; 3 – 0,1366; 4 – 0,177.

Из представленных зависимостей на рис. 8 видно, что с увеличением массы адсорбированного молибдена элюационный профиль генератора становится уже. Так, например, для полного выделения ^{99m}Tc из генератора с $m_{\text{Mo}}=0,070$ г через его колонку требуется пропустить 16-17 мл физраствора, а при массе 0,177 г – достаточно 8-9 мл. Соответственно, даже при одинаковой общей активности ^{99m}Tc , выделенного из генераторов, в последнем случае объемная активность препарата будет примерно в 2 раза выше, чем в первом. С точки зрения потребительских характеристик генераторов, вопрос получения высокой объемной активности ^{99m}Tc является чрезвычайно важным, поскольку от этого, в конечном итоге, зависит общий объем вводимого пациентам препарата.

Приведенные элюационные кривые, позволяют сделать не только расчет m_{Mo} , обеспечивающей наиболее узкий профиль генератора для заданных условий кислот-

ной обработки оксида алюминия, а также определить оптимальный объем физрас-
твор, который мог бы быть рекомендован врачам-радиологам для получения мак-
симальной объемной активности при выполнении тех или иных исследований.

На рис. 9 представлены зависимости изменения элюационного выхода ^{99m}Tc от
логарифма адсорбированной массы молибдена для различных объемов элюента.

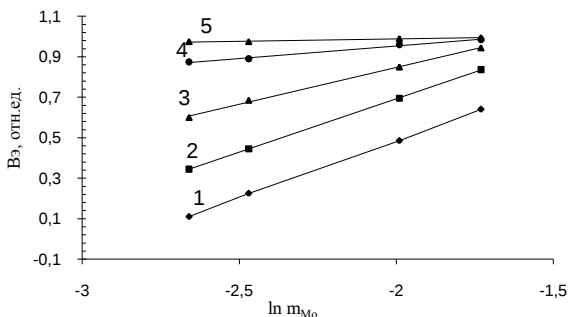


Рисунок 9 - Изменение элюационного выхода ^{99m}Tc в зависимости от
массы молибдена для различных объемов элюента, мл: 1 – 5; 2 – 7; 3 – 9;
4 – 12; 5 – 15.

В результате проведенного анализа зависимостей рис. 9 было показано, что
для выбранных условий кислотной обработки оксида **M2**, в качестве усредненного
оптимального объема элюента, обеспечивающего наиболее высокую объемную ак-
тивность препарата ^{99m}Tc , может быть рекомендован объем 8,5 - 9,0 мл.

Для выяснения причин задержки вымывания ^{99m}Tc при малых адсорбированных
массах молибдена было проведено изучение закономерностей его распределения в
генераторных колонках путем их сканирования над детектором с коллимирующим
устройством. Расчет адсорбированных количеств молибдена m_i на отдельных участ-
ках колонки проводился с использованием соотношения:

$$m_i = A_i \cdot \frac{m_{Mo}}{\Sigma A}$$

где m_i и A_i – масса молибдена и активность ^{99}Mo на i -ом участке колонки, соответст-
венно.

Результаты распределение молибдена по длине колонки представлены на рис.10.
Из зависимостей рис. 10 следует, что во всех случаях в первой половине колонок (на
их входе) достигается некоторая максимальная величина адсорбции Γ_{max} (макси-
мальная концентрация), после чего наблюдается ее снижение. При этом по мере уве-
личения общей адсорбированной массы молибдена, возрастает и величина Γ_{max} и
наоборот. На основании этого был сделан вывод, что снижение Γ_{max} в случае малых
адсорбированных масс происходит за счет перераспределение молибдена на свобод-
ные (вакантные) активные центры оксида.

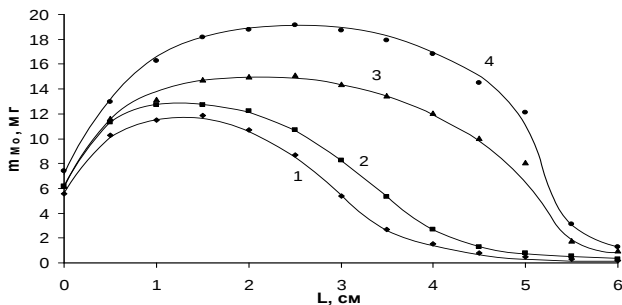


Рисунок 10 - Распределение Мо в колонках генераторов в зависимости от его адсорбированной массы, г. 1 – 0,070; 2 – 0,085; 3 – 0,1366; 4 – 0,177.

Еще более важный вывод, который следует из зависимостей рис.10, состоит в том, что на выходе колонок имеются области, незаполненные молибденом, и, следовательно, содержащие большое количество вакантных центров. Причем величина

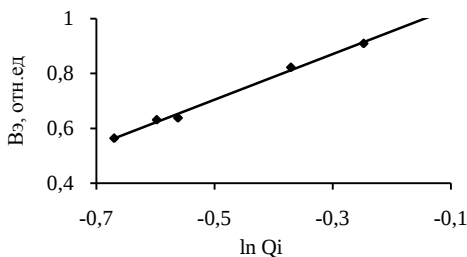


Рисунок 11- Изменение выхода технеция-99м $B_э$ в зависимости от $\ln Q_i$

этих областей тем больше, чем меньше общая адсорбированная масса. Если предположить, что на этих центрах происходит «торможение» ^{99m}Tc при процессе его вымывания из колонки, то в случае малых адсорбированных масс для полного его выделения потребуется больший объем физраствора. Оценка средней «скорости» перемещения ^{99m}Tc по длине колонки при его элюировании

была сделана на основании результатов, полученных при исследовании элюационных профилей генераторов (рис. 8 и 9). Ее величина составляет около 0,45 см/мл. В соответствии с этим, для полного выделения ^{99m}Tc из колонки, заполненной молибденом наполовину (зависимость 1 на рис.10) необходим дополнительный объем элюента $V = 2,5/0,45 = 5,5$ мл, что мы и наблюдаем на практике.

Исходя из зависимостей рис. 10, были проведены расчеты степени заполнения i -х колонок молибденом Q_i для различных его адсорбированных масс с использованием соотношения:

$$Q_i = m_{Mo} / W_i \quad (8)$$

где $W_i = \Gamma_{max} \cdot m_{Ox}$ – максимальная величина адсорбции для i -ой колонки.

Соответствующая зависимость выхода $B_э$ от степени заполнения Q_i представлена на рис. 11.

Зависимость рис. 11 описывается уравнением:

$$B_3 = 1,141 + 0,871 \cdot \ln Q_i \quad (9)$$

Оно показывает, что для достижения максимальной величины выхода $B_3 = 1$, степень заполнения колонки молибденом должна составлять 0,85, т.е. 85 %. Соответственно, незаполненная им доля колонки $(1 - Q_i)$ не должна превышать 15 %.

Из всего сказанного следует, что для получения генераторов с высоким выходом ^{99m}Tc , степень заполнения молибденом активных центров в оксиде алюминия должна быть строго регламентированной. Такая возможность предоставляется за счет правильного выбора условий предсорбционной подготовки оксидов алюминия для нанесения заданной (с учетом удельной активности ^{99}Mo) массы молибдена.

В результате проведенных исследований разработаны практические рекомендации по изготовлению генераторов технеция-99м на основе $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ с узким элюационным профилем.

ВЫВОДЫ

1. В результате изучения процесса взаимодействия нейтральных и кислых оксидов алюминия с соляной кислотой определены области начального (v_0) и предельного ($v_{лр}$) их насыщения кислотой. Исследованы закономерности влияния кислотной обработки оксидов на величину их адсорбционной емкости по молибдену. Показано, что максимум адсорбции молибдена достигается при предельном насыщении $v_{лр}$ с последующим экспоненциальным снижением по мере приближения к точке v_0 , после чего величина адсорбции резко снижается. При этом установлено, что в области, близкой к v_0 , наблюдается «проскок» молибдена в элюат при любой его адсорбированной массе. Отсюда был сделан вывод, что при недостаточной кислотной обработке, адсорбция молибдена на оксиде, скорее всего, имеет физическую природу, обусловленную силами Ван-дер-Ваальса, а в более кислой области происходит его хемосорбция.

2. Проведена статистическая обработка массива экспериментальных данных, полученных на серийных генераторах технеция « ^{99m}Tc -ГТ-ТОМ». Впервые установлено, что величина выхода ^{99m}Tc из генераторов закономерно зависит от двух основных факторов: количества поглощенной оксидом кислоты и адсорбированной на нем массы молибдена. Полученные зависимости позволяют проводить предварительные расчеты массы молибдена, требуемой для изготовления генераторов с заданным номиналом и выходом ^{99m}Tc при заданных условиях предсорбционной обработки оксидов алюминия. Показано, что для исследуемых кислого и нейтрального оксидов алюминия, величины максимально возможного выхода ^{99m}Tc в объеме элюента 9 мл соответственно составляют 91 и 92 % при предельных массах адсорбированного на колонках молибдена 0,182 и 0,147 г.

3. При изучении элюационных характеристик генераторов с различной адсорбированной массой молибдена показано, что с ее увеличением, элюационный профиль генератора становится более узким. Соответственно повышается и объем-

ная активность получаемого препарата ^{99m}Tc . Проведены расчеты оптимальной массы адсорбированного молибдена, обеспечивающей наиболее узкий элюационный профиль генератора, а также определен оптимальный объем физраствора для получения максимальной объемной активности ^{99m}Tc .

4. Проведено изучение закономерностей распределения молибдена в колонках генератора в зависимости от его адсорбированной массы и исследовано влияние степени заполнения колонок молибденом Q_i на величину выхода ^{99m}Tc из генератора. Показано, что для достижения максимального выхода ^{99m}Tc в оптимальном (для данной конструкции колонок) объеме 9 мл величина Q_i должна быть около 85%. На этом основании сделан вывод, что на процесс вымывания ^{99m}Tc из генераторной колонки оказывают влияние незаполненные активные центры оксида алюминия. Поэтому их количество в оксиде должно быть строго регламентированным. Сделана оценка «скорости» вымывания ^{99m}Tc из генератора, которая в среднем составляет 5 мм/мл.

5. В результате проведенных исследований предложен методологический подход и разработаны практические рекомендации для изготовления генераторов на основе $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ с заданными характеристиками по общей и объемной активности выделяемого ^{99m}Tc .

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Стасюк Е.С., Скуридин В.С., Чибисов Е.В., Нестеров Е.А. Экстракционное выделение технеция ^{99m}Tc из растворов молибдатов.// VIII международная научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии». Томск, 2002, с. 59-60.

2. Стасюк Е.С., Скуридин В.С., Чибисов Е.В., Нестеров Е.А., Коробочкин В.В. Исследование процессов зарядки сорбционных генераторов технеция- ^{99m}Tc .//VIII международная научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии». Томск, 2002 с. 61-62.

3. Стасюк Е.С., Скуридин В.С., Чибисов Е.В., Нестеров Е.А. Производство диагностических радиофармпрепаратов в НИИ ЯФ при ТПУ.// Научно-практическая конференция «Химия и технология лекарственных препаратов и полупродуктов». 27 июня 2002 г., Новокузнецк, стр. 49-51.

4. Стасюк Е.С., Коробочкин В.В., Скуридин В.С., Чибисов Е.В., Нестеров Е.А. Исследование процессов адсорбции молибдена на γ -оксидах алюминия с различной структурой.// Радиохимия, 2004, т.46, № 2, с.144-147.

5. Стасюк Е.С., Скуридин В.С., Чибисов Е.В., Нестеров Е.А., Головков В.М. Исследование процессов адсорбции молибдена на оксидах алюминия // Тез. докл. 6-ой межд. конф. «Ядерная и радиационная физика». – Алматы, Казахстан, 2007. – с. 606 – 607.

6. Стасюк Е.С., Скуридин В.С., Нестеров Е.А., Чибисов Е.В., Рябчиков А.И., Головков В.М. Разработка хроматографических генераторов технеция-99м на основе $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$. // Известия ВУЗов, ж. Физика № 10/3.-2007.- С. 240-244.

7. Стасюк Е. С., Нестеров Е. А., Скуридин В. С., Чибисов Е. В., Варламова Н. В. Особенности экологически безопасного производства генераторов технеция – 99М. // Доклад на III Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине». Г. Троицк, июнь 3 – 6, 2008, «Альманах клинической медицины», т. 17, ч. 1, – с. 358 – 361.

8. Способ изготовления хроматографического генератора технеция-99м из облученного нейтронами молибдена-98. Заявка на изобретение. Исх. № 2008150292 от 12.12.08 г.// В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк. (положительное решение ф.1 от 24.05.10.)

9. Способ изготовления хроматографического генератора технеция-99м из облученного нейтронами молибдена-98. Заявка на изобретение. Исх. № 2009112929 пр. 06.04.09 г.// Е.С. Стасюк, В.С. Скуридин. (положительное решение ф.1 от 25.05.10.)

10. Стасюк Е.С., Скуридин В.С., Нестеров Е.А., Чибисов Е.В. Элюационные характеристики сорбционных генераторов на основе $(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ // Тез. докладов VI Российской конференции по радиохимии «Радиохимия - 2009». – Москва, 2009. – с. 373.

11. Стасюк Е.С., Скуридин В.С., Чибисов Е.В., Нестеров Е.А., Головков В. М. Особенности производства сорбционных генераторов технеция-99м на основе облученного нейтронами молибдена-98.// Тез. докл. 7-ой межд. конф. «Ядерная и радиационная физика». – Алматы, Казахстан, 2009. – с. 248 - 249.

12. Стасюк Е.С., Скуридин В.С., Нестеров Е.А., Чибисов Е.В., Ларионова Л.А.. Исследование элюационных характеристик генераторов технеция-99м на основе адсорбированного на оксиде алюминия $(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$.// Известия ВУЗов, ж. Физика , т. 52, № 11/2.-2009.- С. 361-367.

