

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

На правах рукописи

ВИЛЬЯ ПИНЕДА НЕЛЬСОН ЭНРИКЕ

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СОРБЦИОННОГО
ГЕНЕРАТОРА ТЕХНЕЦИЯ-99М НА ОСНОВЕ ^{99}Mo , ПОЛУЧЕННОГО ПО
РЕАКЦИИ $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$**

2.6.8 – Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель
Доктор технических наук, профессор
Скуридин Виктор Сергеевич

Томск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ МОЛИБДЕНА-99 И ТЕХНЕЦИЯ-99М НА ЯДЕРНЫХ РЕАКТОРАХ И УСКОРИТЕЛЯХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ	14
1.1 Радионуклидная диагностика в ядерной медицине.....	15
1.1.1 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография.....	16
1.2 Технологии производства радионуклидов ^{99}Mo и $^{99\text{m}}\text{Tc}$	18
1.2.1 Производство ^{99}Mo на ядерных реакторах.....	19
1.2.1.1 Получение ^{99}Mo по реакции деления урана-235	20
1.2.1.2 Получение ^{99}Mo методом нейтронной активации молибдена-98..	21
1.2.2 Получение ^{99}Mo на ускорителях заряженных частиц	23
1.2.2.1 Получение ^{99}Mo по реакции $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$	23
1.2.2.2 Получение ^{99}Mo по реакции $^{100}\text{Mo}(n, 2n)^{99}\text{Mo}$	24
1.2.2.3 Получение ^{99}Mo по реакции, индуцированной протонами $^{100}\text{Mo}(p, x)^{99}\text{Mo}$	25
1.2.2.4 Прямое получение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ по реакции $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$	27
1.2.2.5 Получение ^{99}Mo по реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$	28
1.2.2.6 Выход ^{99}Mo в реакциях на ускорителях частиц	30
1.3 Технологии выделения ^{99}Mo от облученных мишеней.....	32
1.3.1 Обработка мишеней ядерных реакторов.....	32
1.3.2 Обработка мишеней, облученных на ускорителях частиц.....	33
1.4 Генераторы радионуклидов	35
1.4.1 Общая характеристика методов разделения генераторной пары $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	36

1.4.1.1 Экстракционные технологии	40
1.4.1.2 Сублимационное разделение	42
1.4.1.3 Хроматографические генераторы	43
1.5 Выводы по главе 1	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1 Характеристика используемых веществ, материалов и оборудования	47
2.2 Циклотрон Р-7М	49
2.3 Подготовка мишеней и их облучение	52
2.3.1 Метод активации стопок фольг различного состава	52
2.3.2 Мишень для получения ^{99}Mo	54
2.4 Определение активности радионуклидов	55
2.4.1 Калибровка детектора	57
2.4.1.1 Калибровка энергии	57
2.4.1.2 Калибровка эффективности	58
2.5 Гамма-спектроскопия и измерение радиоактивности	59
2.6 Определение сечения ядерной реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$	60
2.6.1 Определение энергии пучка α -частиц	61
2.6.2 Контроль тока пучка	62
2.7 Выбор методики выделения ^{99}Mo из мишеней $^{\text{nat}}\text{Zr}$	62
2.7.1 Исследование сублимационного выделения	62
2.7.2 Отработка методики осаждения ^{99}Mo на сорбенте	63
2.7.2.1 Растворение облученной циркониевой мишени	63
2.7.2.2 Подготовка оксида алюминия к адсорбции молибдена	63
2.7.2.3 Порядок сборки хроматографических колонок	64
2.7.2.4 Зарядка колонки в направлении снизу-вверх	65

2.7.2.5	Определение радионуклидной чистоты элюатов ^{99m}Tc	66
2.7.2.6	Определение химических примесей в элюатах	66
2.7.2.7	Определение радиохимической чистоты элюата технеция-99м, выделенного из генераторной колонки	67
2.8.	Статистическая обработка результатов измерений.....	68
ГЛАВА 3. ОТРАБОТКА ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ОБЛУЧЕНИЯ		
α-ЧАСТИЦАМИ ЦИРКОНИЕВОЙ МИШЕНИ И МЕТОДИКИ		
ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗ НЕЕ МОЛИБДЕНА-99		
70		
3.1.	Исследование функции возбуждения ^{99}Mo , получаемого по реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ в циркониевых мишенях с естественным изотопным составом.	70
3.2.	Разработка технологии выделения ^{99}Mo из облученной циркониевой мишени	77
3.2.1	Определение диффузии ^{99}Mo в поверхностный слой оксида ZrO_2	80
3.2.2.	Изучение растворимости циркония и оксида на его поверхности	83
3.3	Выводы по главе 3.....	87
ГЛАВА 4. ПРОВЕДЕНИЯ ЗАРЯДКИ КОЛОНКИ СОРБЦИОННОГО		
ГЕНЕРАТОРА МОЛИБДЕНОМ-99 С ВЫСОКОЙ УДЕЛЬНОЙ		
АКТИВНОСТЬЮ		
89		
4.1.	Разработка технологии подготовки сорбента для проведения адсорбции молибдена-99	90
4.2.	Экспериментальное изучение влияния кислотной обработки оксида алюминия на величину адсорбции ^{99}Mo и его распределение в генераторных колонках	94
4.3.	Исследование закономерностей распределение молибдена-99 в колонках с различной кислотной обработкой	100
4.4.	Разработка схемы и устройства для проведения «обратной зарядки» молибденом-99 колонок с оксидом алюминия	105

4.5 Проведение технических испытаний заряженной колонки	107
4.6 Переработка и восстановление обогащенного ^{96}Zr из раствора мишени.	108
4.7. Выводы по главе 4.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ	114
БЛАГОДАРНОСТИ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Радиоизотоп технеций-99m (^{99m}Tc) является наиболее широко используемым в мире радионуклидом, с которым ежегодно проводится более 30 миллионов медицинских диагностических процедур, что составляет около 80% от общего количества исследований ядерной медицины. Высокий спрос на этот радиоизотоп обусловлен его относительно коротким периодом полураспада (6,01 ч) и низкой энергией гамма-излучения (140,5 кэВ), обеспечивающих малую экспозиционную дозу и, вместе с тем, достаточную проникающую способность для проведения радиометрических измерений сердечнососудистой системы, щитовидной железы, онкологических новообразований, функции почек, исследования легких и др.

Технеций-99m образуется (генерируется) путем бета-распада материнского радиоизотопа молибден-99 (^{99}Mo), период полураспада которого составляет 66,02 ч. В настоящее время более 95% ^{99}Mo производится на ядерных реакторах путем облучения нейтронами мишеней высокообогащенного урана-235 (ВОУ) или низкообогащенного урана (НОУ) с последующим выделением ^{99}Mo из продуктов распада по сложным и дорогостоящим технологиям. При этом образуется большое количество радиоактивных отходов, общая активность которых на несколько порядков превышает активность целевого радионуклида. В последние годы это стало одной из причин остановки ряда исследовательских реакторов в Европе (Карлсруэ, Россендорф и др.) и в 2010 г., в связи с изношенностью реакторной базы, мировой дефицит производства ^{99}Mo достиг 30%.

Альтернативная возможность наработки ^{99}Mo по экологически чистым технологиям предоставляется при организации его региональных производств на ядерных реакторах по реакции радиационного захвата $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ путем облучения нейтронами мишеней, обогащенных по изотопу молибден-98. Однако недостаточно высокая удельная активность получаемого здесь ^{99}Mo в пределах 5-10 Ки/г – против 200-500 Ки/г продукта, выделяемого из урана-235, препятствует

широкому использованию этой технологии для крупномасштабного производства $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ – генераторов.

Еще одна возможность малоотходного и экологически чистого получения ^{99}Mo и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ представляется при использовании для этих целей ядерных реакций (γ, n) , (γ, p) , $(n, 2n)$, реализуемых на молибдене-100 с помощью ускорителей заряженных частиц, таких как ускоритель электронов ЛУЭ-25 или микротроны типа МТ-22, МТ-25. Здесь на высокообогащенных мишенях ($^{100}\text{Mo} > 95\%$) возможна наработка активности ^{99}Mo более 2,5 Ки, но при этом, также, как и при активации нейтронами обогащенного молибдена-98, высокая удельная активность ^{99}Mo трудно достижима, вследствие присутствия в мишени ядер стабильного молибдена-носителя.

В отличие от приведенных реакторных и ускорительных методов получения активационного ^{99}Mo , существенное повышение его объемной активности до уровня урановых технологий и более может быть достигнуто путем облучения α -частицами циркония-96 (^{96}Zr) по реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$.

По данным некоторых публикаций, в качестве материала мишени для получения ^{99}Mo может быть использован металлический цирконий-96, его оксид или нитрид. При этом металлический цирконий, благодаря своей пластичности, достаточно удобен для изготовления мишеней любой требуемой формы. Кроме того, он обладает хорошей теплопроводностью, что позволяет использовать для его облучения высокие токи пучка α -частиц. Все это облегчает проведение выбора оптимальных условий процесса облучения, требуемой длины пробега и энергии α -частиц. Соответственно, и выбора толщины мишени, которая может быть большей или равной длине пробега, что, в первом случае, позволяет для выделения ^{99}Mo из мишени обрабатывать только ее верхний слой, а во втором – проводить растворение всей мишени, что упрощает очистку полученного продукта от примесей.

Следует отметить, что цирконий в естественной смеси имеет пять стабильных изотопов с массами 90, 91, 92, 94 и 96. Но, не смотря на то, что

содержание ^{96}Zr в смеси составляет всего 2,80%, обогащенный ^{96}Zr достаточно доступен на рынке стабильных изотопов даже с чистотой более 99,99%. Этот фактор, в сочетании с низким уровнем образующихся радиоактивных отходов, делает проведение исследований, направленных на изучение и создание технологии наработки ^{99}Mo путем активации мишени из ^{96}Zr α -частицами, актуальным.

Степень разработанности темы исследований. Кроме приведенных выше аргументов, получение ^{99}Mo путем бомбардировки α -частицами мишеней ^{96}Zr представляет большой интерес еще и потому, что в результате реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ в циркониевой мишени не образуются примеси долгоживущего ^{99}Tc , а полученный ^{99}Mo характеризуется высокой удельной активностью, поскольку он является здесь единственным радиоактивным изотопом молибдена. На момент начала выполнения диссертационной работы в литературе имелись сведения только о двух экспериментальных исследованиях функции возбуждения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$. Предлагаемые альтернативные технологии находятся на ранних стадиях разработки.

Целью работы является разработка малоотходной технологии получения молибдена-99 с высокой удельной активностью при облучении α -частицами мишеней циркония-96 на циклотроне средней мощности Р-7М (типа У-120) и технологии изготовления из него хроматографических генераторов технеция-99м.

Основные задачи исследований:

1. С использованием циклотрона Р-7М сделать оценку выхода ядерных реакций, инициированных пучками α -частиц в толстых мишенях из природного циркония.

2. Экспериментально измерить сечение ядерной реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ с использованием метода активированных пакетных фольг для тонкослойного активационного анализа.

3. Определение функции возбуждения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$, величины выхода и удельной активности радиоизотопа молибдена-99.

4. Разработка методов выделения молибдена из циркониевых мишеней природного циркония.

5. Создание полной схемы получения радиоизотопов молибдена-99 и технеция-99m на циклотроне с использованием пучка α -частиц.

6. Разработка технологической схемы изготовления генератора технеция-99m на основе ^{99}Mo с высокой удельной активностью.

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

1. Установлено, что сечение ядерной реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ для α -частиц с энергией 15 МэВ имеет величину 230 мб.

2. На основе экспериментально установленной функции возбуждения определен выход радиоизотопа ^{99}Mo и впервые был сделан вывод о том, что оптимальный диапазон энергии α -частиц должен находиться в пределах 12-19 МэВ, что соответствует толщине мишени 68 мкм.

3. Определено, что при облучении мишеней ^{96}Zr толщиной 68 мкм α -частицами с энергией 19 МэВ, величина выхода ^{99}Mo составляет 1,46 МБк/мкА·ч. Это позволит производить до 17,5 ГБк ^{99}Mo при среднем токе α -частиц 1 мА за 12 ч облучения, что достаточно для его использования в генераторных технологиях для получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

4. Показано, что эффективным вариантом решения проблемы получения ^{99}Mo с высокой удельной активностью из циркониевой мишени, является использование для облучения многослойной мишени циркония с геометрией расположения его рабочего слоя на глубине сборки 68 мкм с последующим растворением этого слоя и приготовлением раствора полимолибдата натрия.

5. Доказана эффективность проведения «обратной зарядки» активированных генераторных колонок. Проведена зарядка партии опытных колонок и сделана оценка качества выделяемого из них элюата технеция-99m.

6. Предложена и изготовлена модифицированная схема установки для проведения «обратной зарядки» генераторных колонок ^{99}Mo , выделенным из циркониевой мишени и проведены ее технические испытания.

Теоретическая и практическая значимость результатов работы.

1. Предложен эффективный способ получения молибдена-99 с высокой удельной активностью на циклотроне средней мощности Р-7М по реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ путем облучения мишеней металлического циркония α -частицами. Созданы методики обработки мишени после облучения для получения раствора полимолибдата $\text{Na}^{99}\text{MoO}_4$ и подготовки сорбента – оксида алюминия для изготовления хроматографических генераторных колонок.

2. Предложены процессы и принципиальные схемы проведения всех стадий выделения технеция-99м из хроматографических колонок с учетом особенностей использования в них ^{99}Mo с высокой удельной активностью и низкой концентрацией. Качество полученных элюатов технеция-99м подтверждено их соответствием действующим требованиям нормативной документации.

3. Результаты работы используются в учебно-педагогическом процессе при чтении курса лекций по теме «Технологии получения радиофармпрепаратов» в соответствии с магистерской программой 010700.24 «Медицинская физика» в Национальном исследовательском Томском политехническом университете, а также при выполнении практических и лабораторных занятий в ИЯТШ НИ ТПУ.

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационного исследования является системный подход к разработке технологии получения ^{99}Mo по реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ с учётом применяемых в мировой практике стандартизованных требований к проведению контроля качества получаемого в результате радиофармацевтического лекарственного препарата, содержащего технеций-99м, по радионуклидной, радиохимической и химической чистоте с проведением системной обработки полученных результатов.

В ходе выполнения работы применялись различные методики и методы аналитического контроля целевых радионуклидов ^{99}Mo и $^{99\text{m}}\text{Tc}$: методики их радиометрического анализа, методика потенциометрического определения рН, методики спектрального определения химических примесей, методы

высокоэффективной жидкостной и тонкослойной хроматографии, спектрофотометрический метод.

Методологической основой диссертационной работы являются известные в мире теоретические и экспериментальные наработки по различным видам разделения изотопной пары $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, а также методы контроля качества получаемого продукта и математической обработки полученных результатов. В проведенных исследованиях задействованы следующие методы и методики: методика проведения облучения циркониевых мишеней в каналах циклотрона Р-7М, методики вскрытия облученных образцов и приготовления растворов ПМН для проведения «зарядки» генераторов, методики проведения радиометрических измерений генераторов и выделяемых из них элюатов $^{99\text{m}}\text{Tc}$, спектрофотометрические методы анализа химического состава препаратов, методика потенциометрического определения рН и современные методы статистической обработки полученных результатов.

Положения выносимые на защиту:

1. Методика и результаты определения выхода ядерных реакций под действием α -частиц в толстых металлических мишенях из природного циркония.
2. Конструкция мишенного узла для экспериментального измерения сечения ядерной реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ с использованием активированных пакетных фольг для тонкослойного активационного анализа.
3. Результаты определения функции возбуждения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ и расчетные данные по определению толщины мишени, обеспечивающей возможности достижения максимальной удельной активности и величины выхода молибдена-99.
4. Экспериментальные результаты по проведению сублимационного выделения из циркониевой мишени ^{99}Mo , изучению влияния температуры на процессы окисления ее поверхности и величину выхода образовавшихся в мишени радионуклидов.

5. Разработка методики подготовки сорбента нейтрального оксида алюминия для проведения адсорбции полимолибдата натрия на основе ^{99}Mo с высокой удельной активностью для изготовления генераторов технеций-99м .

6. Разработка схемы установки для проведения «обратной зарядки» хроматографических генераторных колонок молибденом-99, выделенным из циркониевой мишени.

Личный вклад автора в работы, выполненные в соавторстве и включенные в диссертацию, состоит в проведенном обзоре литературы по тематике, в общей постановке задач, активном участии в создании экспериментальных устройств и проведении исследований, проведении анализа и математической обработки полученных результатов, написании статей и докладов, а также внедрения результатов исследований в учебный процесс.

Степень достоверности результатов. Результаты работы не противоречат имеющимся в литературе экспериментальным данным, предлагаемым в альтернативных технологиях. Хотя некоторые из них еще не являются коммерчески проверенными, а другие находятся на ранних стадиях разработки. Анализ полученных результатов проводили по аттестованным методикам контроля качества с использованием проверенного сертифицированного оборудования.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях:

- Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 15 - 19, 2016 Barcelona, Spain.
- International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications, March 22 – 25, 2016 Tomsk, Russia.
- III Международная научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов «Изотопы: технологии, материалы и применение», Октябрь 2016, г. Томск ТПУ.

- XXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л. П. Кулёва и Н. М. Кижнера «Химия и химическая технология в XXI веке», Май 2023 г., г. Томск.

- Международный молодежный форум «Россия-Латинская Америка: Диалог будущих лидеров атомной отрасли региона», Март 2024, г. Москва РУДН.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 работ, из них 2 статьи, входящих в международную базу данных Scopus и Web of Science, 1 статья, входящая в перечень научных изданий ВАК и 5 тезисов докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 4-х глав, заключения и списка литературы; содержит 132 страницы, включая 43 рисунка, 23 таблицы, 136 библиографических ссылок.

ГЛАВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ МОЛИБДЕНА-99 И ТЕХНЕЦИЯ-99М НА ЯДЕРНЫХ РЕАКТОРАХ И УСКОРИТЕЛЯХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ

В 1913 г. Фредерик Прошер опубликовал первое исследование о внутривенном введении радия для лечения различных заболеваний [1]. После, в 1925 г., Герман Блумгарт впервые применил радиоактивные индикаторы в медицинских исследованиях при изучении скорости циркуляции крови [2]. Эффективное использование радиоактивных индикаторов в медицине началось в 1934 г. с производства искусственных радиоизотопов на циклотронах и ядерных реакторах [3,4]. В 1942 г. Энрико Ферми разработал первый экспериментальный ядерный реактор, генерирующий большое количество искусственных радионуклидов, таких как кобальт-60 и другие. Строительство циклотронов и ядерных реакторов положило начало массовому производству радиоизотопов и их последующему использованию в различных областях медицины [5, 6], что привело к развитию ее новой отрасли, называемой ядерной медициной.

В настоящее время радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) широко используются для диагностики и лечения различных заболеваний [7-9]. Кроме того, в последние годы возникла новая ветвь ядерной медицины под названием тераностика, представляющая собой комбинацию одного препарата, используемого как для диагностических, так и для терапевтических целей [10-12].

Использование радиоактивных материалов в качестве репрезентативного маркера природных нерадиоактивных веществ основано на принципе индикатора, который был разработан в начале 1900-х гг. Жоржем де Хевеши, получившим Нобелевскую премию по химии в 1943 г. [13]. Им было показано, что радиоактивные соединения участвуют в физиологических процессах организма так же, как и нерадиоактивные вещества. Благодаря тому, что радиоактивные материалы могут быть обнаружены по испускаемому ими γ -излучению, эти материалы можно использовать для регистрации потока и распределения в организме меченных радионуклидами веществ [14].

В типичном диагностическом тесте ядерной медицины пациенту вводят радиофармацевтический препарат, а гамма-излучение, испускаемое радиоизотопом, регистрируют с помощью детекторов излучения.

1.1 Радионуклидная диагностика в ядерной медицине

В настоящее время радиоизотопы применяются в медицине для диагностики и терапии различных заболеваний. Радиоактивные индикаторы, используемые в ядерной медицине для проведения диагностики, помогают исследовать различные физиологические и метаболические функции человеческого организма. Диагноз проводится по определению величины активности радионуклидов, входящих в структуру подходящих биоактивных химических соединений, накапливаемых в исследуемых областях организма [15].

В качестве РФЛП обычно выбирается соединение, которое избирательно осаждается в конкретном органе, что обеспечивает возможность детального его изображения по величине γ -излучения. Клинически полезные РФЛП, используемые для визуализации, должны обладать следующими основными свойствами:

1. Распад радионуклида должен происходить в определенных диапазонах энергетического излучения (100–200 кэВ для гамма-камер и 511 кэВ для позитронно-эмиссионной томографии ПЭТ);

2. Он не должен испускать частиц, отличных от тех, которые должны быть обнаружены, поскольку это увеличивает дозу облучения у пациентов;

3. Период полураспада радионуклида не должен превышать несколько часов;

4. Радионуклиды не должны содержать примесей других радионуклидов и даже стабильных примесей того же элемента (без носителей) [16];

5. Радиофармпрепарат, в соответствии с его предполагаемым применением, должен быстро и точно достигать органа-мишени [8].

В зависимости от природы РФЛП его введение в организм может быть различным: путем вдыхания, приема внутрь, подкожно или внутривенно. В

диагностике, в основном, используются шесть γ -излучающих радиоизотопов: технеций-99 (^{99m}Tc), йод-123 (^{123}I), таллий-201 (^{201}Tl), индий-111 (^{111}In), галлий-67 (^{67}Ga), фтор-18 (^{18}F) [8]. Среди них наиболее широко используемым радиоизотопом является ^{99m}Tc , на который приходится около 40 миллионов процедур в год, что составляет около 80% диагностических сканирований в ядерной медицине во всем мире [17, 18].

Высокий спрос на радиоизотоп ^{99m}Tc обусловлен его ядерно-физическими характеристиками. Он имеет относительно короткий период полураспада 6,01 ч, низкую энергию гамма-излучения 140,5 кэВ [19] и обеспечивает высокое качество визуализации и информативность диагностических исследований. Кроме того, ^{99m}Tc достаточно легко сочетается с молекулами-носителями, что позволяет исследовать широкий спектр органов, таких как сердце, головной мозг, скелет, печень и селезенка, желчные протоки, пищеварительный тракт и др. [17, 18, 20].

При проведении диагностических визуализационных исследований доза облучения, полученная пациентом, незначительна с медицинской точки зрения. Пациент не испытывает никакого дискомфорта во время теста, и через достаточно короткое время в организме не остается никаких следов проведенного тестирования. Неинвазивный характер этой технологии вместе с возможностью наблюдения за работой исследуемого органа делает этот метод высокоинформативным диагностическим инструментом.

В зависимости от природы используемого радионуклида сегодня применяются два основных томографических метода визуализации: однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография [10, 21].

1.1.1 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) предлагает трехмерное изображение, которое облегчает функциональную оценку изучаемой ткани или системы органов. На основе кинетики и распределения в организме меченых молекул можно оценить такие переменные,

как кровотока, перфузия и равновесный пул крови [22]. А также накопление и биораспределение индикатора в зависимости от патофизиологии, стадии и реакции на лечение многих заболеваний. С другой стороны, он представляет собой простой и малоинвазивный метод визуализации, при котором широкий спектр радиофармпрепаратов маркируется различными гамма-излучающими радионуклидами, среди которых выделяется ^{99m}Tc в форме пертехнетата натрия ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) [23-25].

По сути, ОФЭКТ состоит из определения пространственного распределения радиофармпрепарата в исследуемой области организма путем регистрации с помощью гамма-камеры гамма-излучения, испускаемого телом пациента [26]. Гамма-камеры включают в себя коллиматор, фильтрующий гамма-лучи, формирующие изображение, и большие сцинтилляционные кристаллы, соединенные с фотоумножителями, как показано на рисунке 1.1.

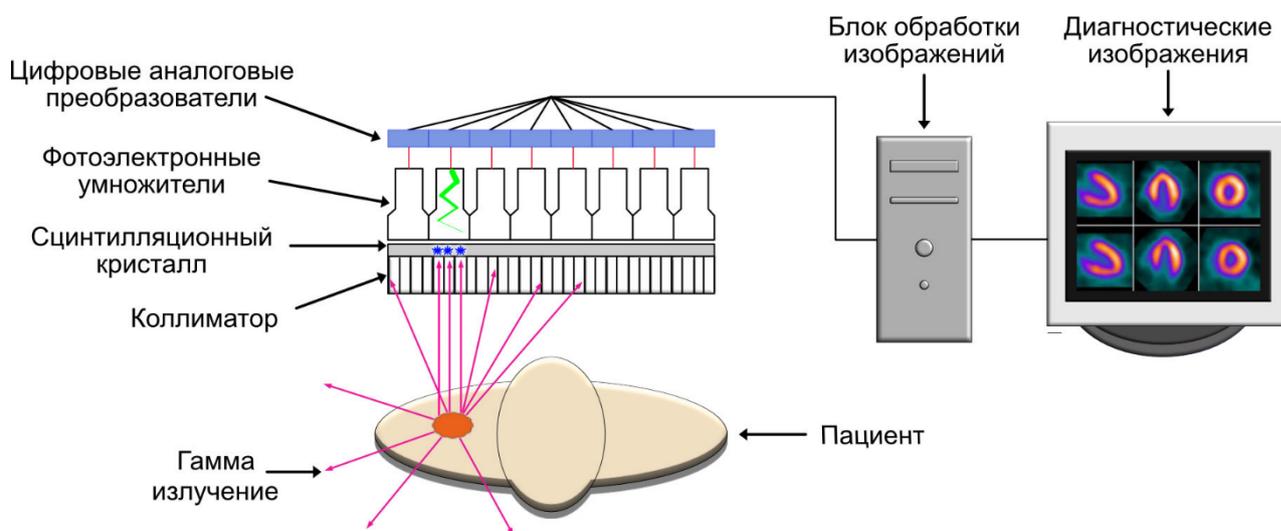


Рисунок 1.1 – Основные компоненты стандартной гамма-камеры.

Энергия гамма-излучения должна быть достаточно высокой, чтобы выходить из тела пациента, а также достаточной для ее обнаружения в кристаллах среднего размера; сцинтилляционный кристалл использует энергию высокоэнергетического гамма-излучения для создания множества фотонов оптического диапазона (длина волны от инфракрасного до ультрафиолетового).

Эти фотоны обнаруживаются набором фотоумножителей (ФЭУ) – устройств, основанных на фотоэлектрическом эффекте [27]. Из одного фотоэлектрона ФЭУ может генерировать каскад электронов, который дает измеримый электрический ток. Этот ток воспринимается электронными компонентами, которые регистрируют возникновение события. Относительные показания ФЭУ вблизи точки попадания гамма-излучения используются для вычисления двумерных пространственных координат места гамма-излучения относительно лицевой стороны камеры [28]. Проекционные изображения, необходимые для реконструкции изображения, могут быть получены путем многократного получения изображения пациента со многих точек зрения путем размещения детекторов гамма-камеры в различных положениях вокруг пациента.

Современные системы ОФЭКТ ускоряют этот процесс и захватывают большее количество испускаемых гамма-лучей за счет вращения двух или трех детекторов вокруг пациента для одновременного измерения нескольких проекционных изображений. Таким образом, получая множество изображений пациентов под разными углами, можно реконструировать трехмерное распределение используемого радиофармпрепарата [22, 29].

1.2 Технологии производства радионуклидов ^{99}Mo и $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Радионуклид $^{99\text{m}}\text{Tc}$ является наиболее важным радионуклидом, используемым в практике ядерной медицины, который получается в результате бета-распада ^{99}Mo . Производство радионуклидов ^{99}Mo и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ возможно с помощью различных процессов с использованием ядерных исследовательских реакторов и ускорителей частиц (таблица 1.1) [30-32].

Основным методом производства является деление урана-235 (^{235}U) в исследовательских реакторах. Кроме того, существуют также маломасштабные процессы производства ^{99}Mo с использованием ускорителей частиц, большинство из которых находятся в стадии разработки [32].

Таким образом, мы можем разделить методы производства радиоизотопа ^{99}Mo на две группы:

1. Производственные процессы на ядерных реакторах;
2. Производственные процессы на ускорителях заряженных частиц.

Основные ядерные реакции, используемые для производства ^{99}Mo , представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Ядерные реакции для производства ^{99}Mo на ядерных реакторах и ускорителях [33-35].

Ядерные реакторы	$^{235}\text{U}(n,xn)^{99}\text{Mo}$ + другие продукты деления
	$^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$
Ускорители	$^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$
	$^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$
	$^{100}\text{Mo}(p, pn)^{99}\text{Mo}$
	$^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$
	$^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$

Вероятность протекания любой ядерной реакции характеризуется величиной ее сечения σ , измеряемого в барнах ($1 \text{ барн} = 10^{-24} \text{ см}^2$) [36]. В ядерных реакциях, генерируемых тепловыми нейтронами, площадь ядер исходной мишени ничтожно мала по сравнению с суммарной площадью тепловых нейтронов. Поэтому значение σ является высоким и находится в диапазоне от 0,1 до 1000 барн.

В случае ядерных реакций, происходящих в ускорителях частиц (заряженных частиц и/или фотонов), значения σ не могут превышать площадь, занимаемую ядрами мишени. Поэтому в этих реакциях величина сечения находится в пределах от 0,1 до 1,0 барн [37].

1.2.1 Производство ^{99}Mo на ядерных реакторах

Основным методом получения радиоизотопа ^{99}Mo для медицинского применения на протяжении десятилетий была ядерная реакция $^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$ с последующим его выделением из продуктов деления высокообогащенного урана.

Использовалась также реакция нейтронной активации молибдена-98 ^{98}Mo (n,γ) ^{99}Mo , реализуемая на исследовательских реакторах [32].

1.2.1.1 Получение ^{99}Mo по реакции деления урана-235

При получении ^{99}Mo по реакции ^{235}U (n,f) ^{99}Mo одновременно образуется большое количество других продуктов деления, величина выхода которых представлена в виде кривой их распределения по массовым числам с двойным максимумом, приведенной на рисунке. 1.2.

Сечение деления ^{235}U для реакции (n,f) ^{99}Mo под действием тепловых нейтронов (энергия порядка 0,025 эВ) составляет 580 барн. При этом выход ^{99}Mo при процессе деления составляет приблизительно 6,1% [38]. Реакция деления урана считается «золотым стандартом» для получения ^{99}Mo , поскольку этот производственный процесс является высокоэффективным. Получаемый при этом ^{99}Mo обладает высокой удельной активностью (больше чем 1000 Ки/г). Используемый в качестве мишени уран, должен быть обогащен по изотопу ^{235}U до концентраций, близкой к 100%, поскольку в природном уране его содержание составляет всего 0,7%. ^{235}U . Присутствие в мишени основного изотопа ^{238}U может привести к загрязнению ^{99}Mo высокотоксичным ^{239}Pu [33].

Производство ^{99}Mo из высокообогащенного урана (ВОУ) в ядерных реакторах осложнено необходимостью извлечения ^{99}Mo сразу после проведения облучения мишени нейтронами. При этом большинство продуктов деления (более 20 гамма-излучающих долгоживущих радионуклидов и α -излучающих, например, ^{239}Pu) становятся радиоактивными отходами, требующими последующей переработки и утилизации. Процесс получения ^{99}Mo сопряжен с рядом технологических и экологических проблем, связанных с обращением с высокорadioактивными материалами.

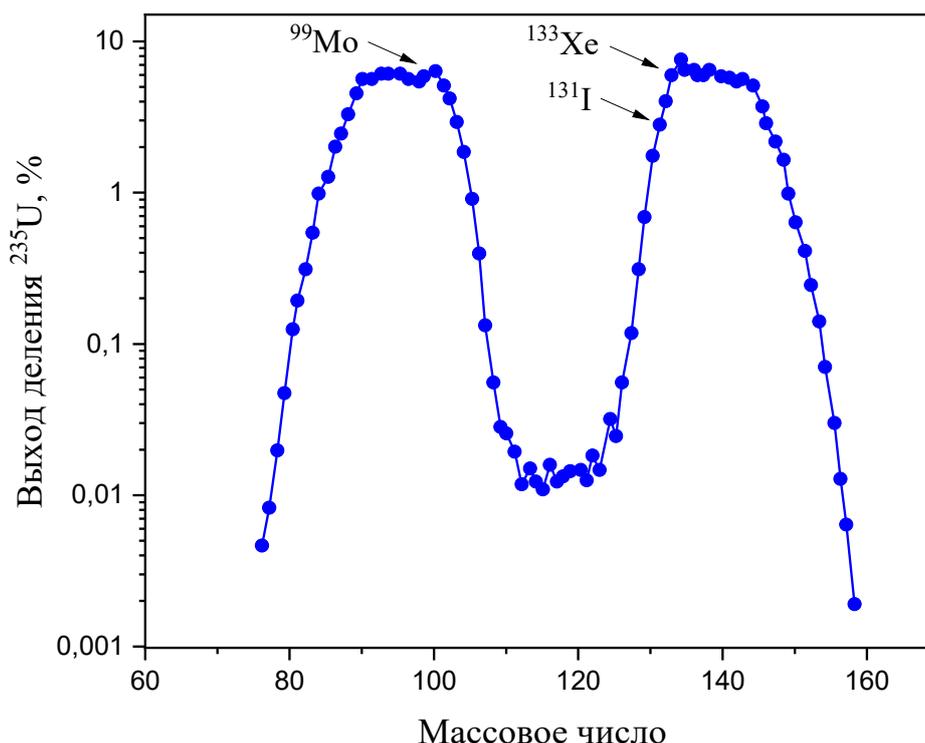
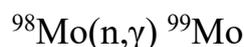


Рисунок 1.2 – Выход продуктов деления ^{235}U при его облучении тепловыми нейтронами [39].

Кроме того требуется строгий контроль летучих радиоизотопов, таких как ^{131}I и ^{133}Xe , а также радиационная защита от высокоэнергетического гамма-излучения радиоизотопов ^{140}La , ^{90}Sr и ^{137}Cs , обращение с которыми представляет большую опасность и сильно усложняют технологический процесс [40].

1.2.1.2 Получение ^{99}Mo методом нейтронной активации молибдена-98

Процесс получения ^{99}Mo путем нейтронной активации состоит в облучении ^{98}Mo нейтронами в соответствии с приведенной схемой реакции радиационного захвата:



При использовании такой реакции радиационного захвата отходы практически не образуются, но, вместе с тем, здесь требуется использование большого количества металлического Mo или его триоксида [33].

Основная проблема здесь состоит в низкой удельной активности получаемого целевого продукта. Для получения ^{99}Mo с практически значимой удельной активностью необходимы потоки тепловых нейтронов, превышающие

10^{14} н/см² [32]. Так, например, при облучении природного молибдена, содержащего 24,13% ⁹⁸Mo, в потоке $1 \cdot 10^{14}$ н/см²·с в течение 100 ч удельная активность полученного ⁹⁹Mo не превысит 0,35 Ки/г [38]. В тех же условиях при облучении ⁹⁸Mo со степенью обогащения больше 95% расчетная активность насыщения составит 8,47 Ки/г. При этом следует отметить, что химическая чистота материала мишени Mo также должна быть выше 95%, и он не должен содержать примеси вольфрама (W). Присутствие W в мишени во время облучения приводит к образованию ¹⁸⁸W, при распаде которого образуется рений-188 (¹⁸⁸Re). Это создает проблемы с радиохимической точки зрения, поскольку ¹⁸⁸Re трудно отделить от ^{99m}Tc из-за их сходных химических свойств.

Для достижения активности ⁹⁹Mo на уровне 200 Ки/г, необходимо использовать реакторы с потоком тепловых нейтронов порядка $5 \cdot 10^{15}$ н/см²·с, однако таких реакторов в мире очень мало. Рисунок 1.3 представляет экспериментальные данные, собранные Международным агентством по атомной энергии (МАГАТЭ) [41] и теоретически данные [19] по расчету сечения реакции ⁹⁸Mo(n,γ)⁹⁹Mo.

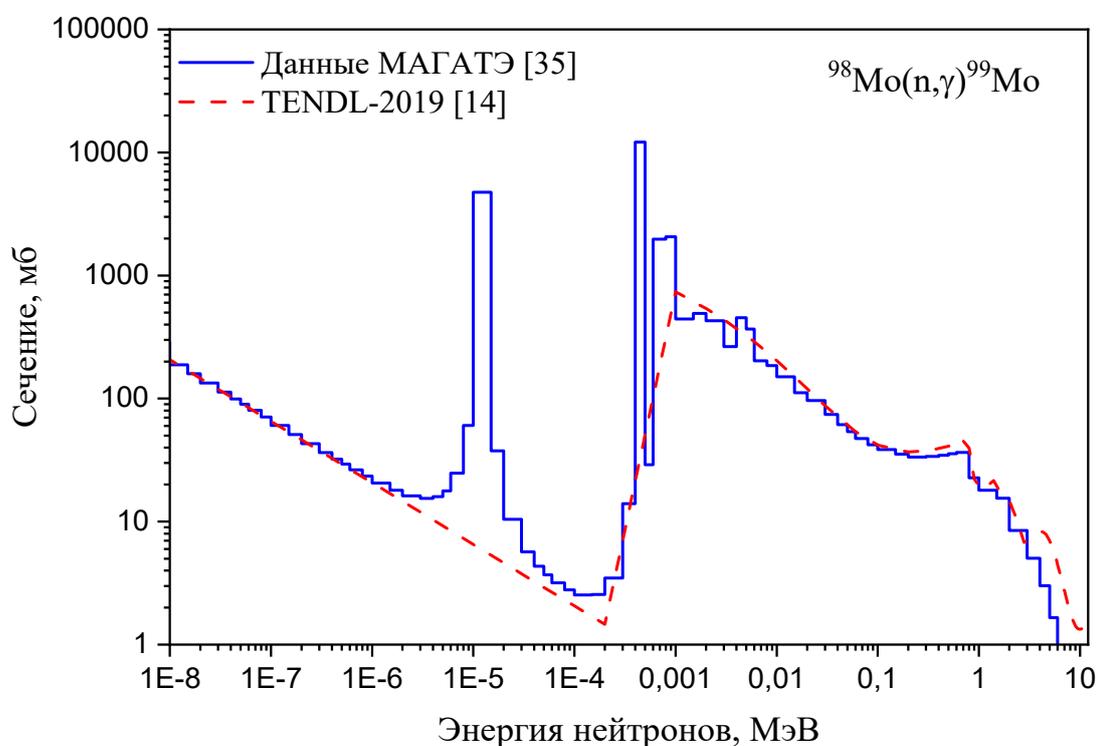


Рисунок 1.3 – Сечение реакции ⁹⁸Mo(n,γ)⁹⁹Mo. Сравнение экспериментальных данных, рекомендованных МАГАТЭ [41], и расчетных данных библиотеки TENDL-2019 [19].

Из представленных данных следует, что при получении ^{99}Mo на тепловых нейтронах, сечение реакции составляет около 0,13 барн, что примерно в 300 раз меньше, чем при процессе деления ^{235}U , где удельная активность образующегося ^{99}Mo очень высока (более 10^4 Ки/г).

Вместе с тем, метод уранового производства, как было отмечено, требует сложного процесса последующего выделения ^{99}Mo и переработки большого количества сопутствующих радиоактивных отходов с их утилизацией. Все это приводит к высокой стоимости целевого продукта, которая даже при крупномасштабном его производстве имеет стоимость 1 Ки ^{99}Mo в 4 раза выше, чем у ^{99}Mo , полученного путем активации [32].

1.2.2 Получение ^{99}Mo на ускорителях заряженных частиц

В настоящее время изучаются альтернативные методы получения радиоизотопа ^{99}Mo путем облучения мишеней из урана, молибдена и циркония на ускорителях с использованием пучков нейтронов, протонов и фотонов [42]. Наиболее исследованные ядерные реакции для производства ^{99}Mo приведены в таблице 1.1 и будут рассмотрены ниже.

1.2.2.1 Получение ^{99}Mo по реакции $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$

При этом способе ^{99}Mo получают путем облучения мишени из ^{100}Mo фотонами высокой энергии (около 14 МэВ) [43]. При этом предпочтительно использование мишеней с обогащением по изотопу ^{100}Mo не менее 99%, чтобы свести к минимуму возможные побочные реакции, приводящие к образованию других изотопов молибдена с большим периодом полураспада [44]. На европейских рынках (включая Российскую Федерацию) доступен ^{100}Mo с обогащением более 92%, получаемый на центрифугах [33]. Производимый из него ^{99}Mo обладает не высокой удельной активностью [45].

В литературе приводятся сведения только о трех исследованиях по измерению сечения реакции $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ [43, 46, 47]. Однако МАГАТЭ рекомендует использовать из них в качестве ссылок только исследования,

опубликованные Бейлом и др. в 1974 г. [46] и Уцунумией и др. в 2013 г. [43]. На рисунке 1.4 представлены экспериментальные результаты измерения сечения реакции $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$, рекомендованные МАГАТЭ, в виде сплошной кривой (аппроксимация Паде) [41] в сравнении с последними теоретическими расчетами, представленными в библиотеке TENDL-2019 [19].

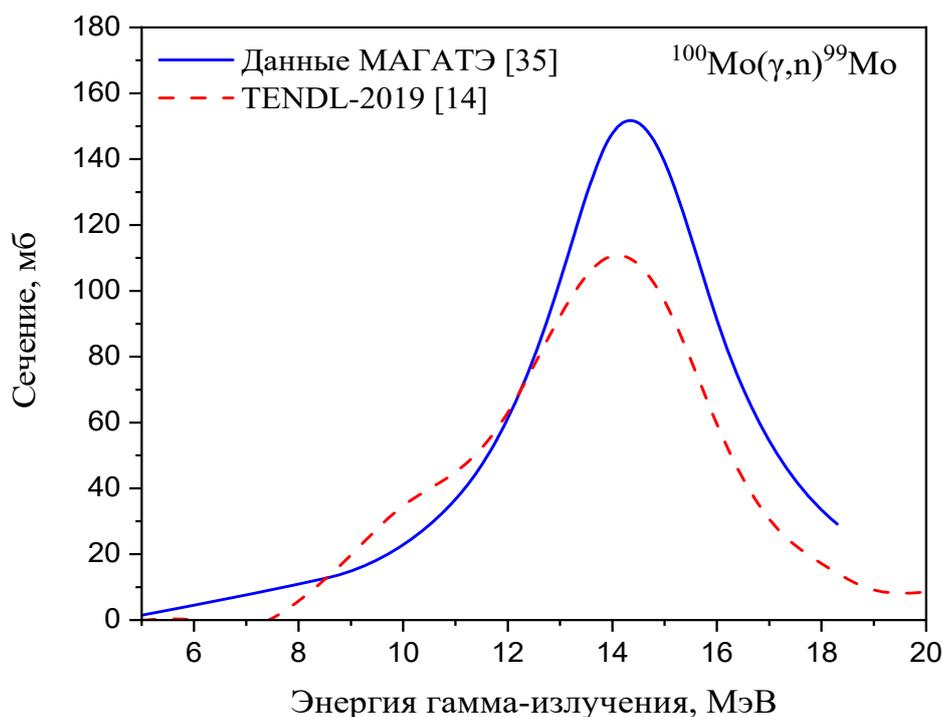


Рисунок 1.4 – Сечение реакции $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$. Сравнение экспериментальных данных, рекомендованных МАГАТЭ [41], и расчетов библиотеки TENDL-2019 [19].

Наибольшее значение сечения (152 мб) этой реакции достигается для пучков фотонов с энергией приблизительно 14,5 МэВ [43]. Расчетный пик кривой библиотеки TENDL-2019, хотя и наблюдается при той же энергии гамма-квантов, имеет более низкие экспериментальные значения сечения.

1.2.2.2 Получение ^{99}Mo по реакции $^{100}\text{Mo}(n, 2n)^{99}\text{Mo}$

Нейтроны, используемые для производства ^{99}Mo на ускорителях, получают путем бомбардировки тритиевых мишеней пучками ионов дейтерия посредством ядерной реакции $D(T, n)$ или природного лития пучками протонов $^{nat}\text{Li}(p, n)$, которые производят нейтроны с энергией 14 МэВ [48, 49].

Реакция $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$ в этом диапазоне энергий имеет сечение около 1,5 барн [50, 51]. МАГАТЭ для определения функции возбуждения этой реакции рекомендует использовать 17 из 25 данных, приведенных в литературе [41], которые представлены одной сплошной кривой на рисунке 1.5 и сравниваются с данными из библиотеки TENDL-2019 [19].

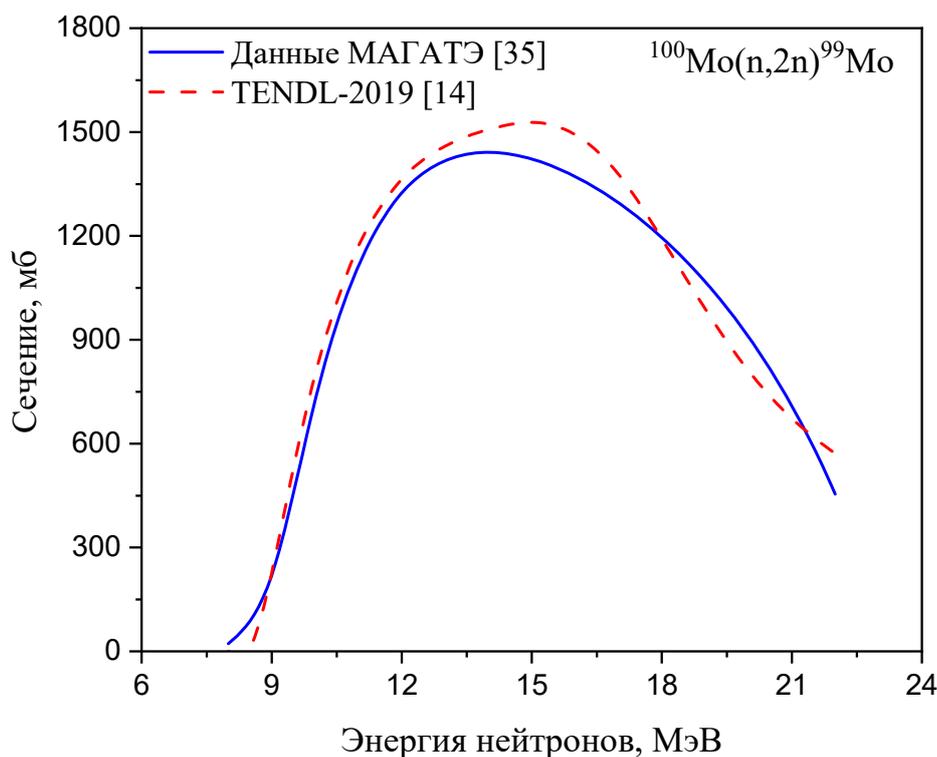


Рисунок 1.5 – Сечение реакции $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$. Сравнение экспериментальных данных, рекомендованных МАГАТЭ [41], и расчетов библиотеки TENDL-2019 [19].

В этом случае наблюдается очень хорошее совпадение теоретических и экспериментальных данных. Большой проблемой этого метода является сложность получения достаточного высокого потока нейтронов для получения требуемой для практического использования активности ^{99}Mo .

1.2.2.3 Получение ^{99}Mo по реакции, индуцированной протонами $^{100}\text{Mo}(p,x)^{99}\text{Mo}$

При этом способе получения радионуклид ^{99}Mo получают по основной (p,x) реакции из ^{100}Mo , а также при распаде ^{99m}Nb ($t_{1/2} = 15,0$ с) и ^{99}Nb ($t_{1/2} = 2,5$ мин), с использованием пучков протонов с энергией более 10 МэВ [52, 53]. В общей

сложности в литературе имеется 14 исследовательских работ, посвященных этой реакции [54]. МАГАТЭ рекомендует использовать только девять из них в качестве эталона, которые могут быть представлены в виде одной кривой, полученной с помощью приближения Паде [41].

Наибольшее значение сечения (164 мб) этой реакции достигается для пучков протонов с энергией около 32 МэВ [55]. Как видно из рисунка 1.6, значения сечения теоретических расчетов библиотеки TENDL-2019 смещены в сторону более высоких энергий примерно на 3 МэВ.

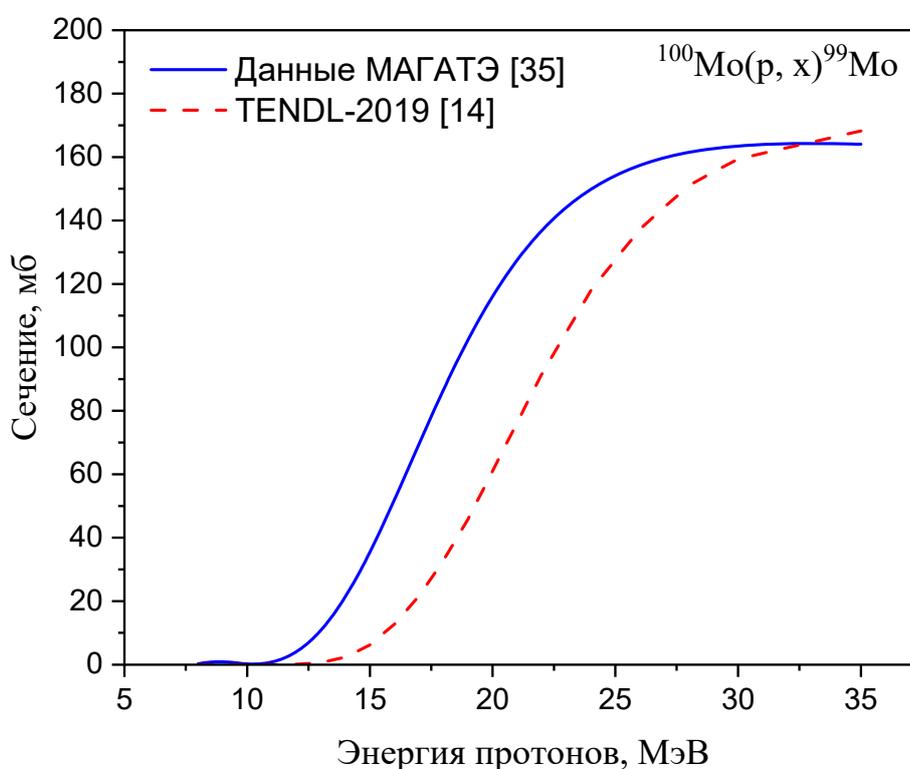


Рисунок 1.6 – Сечение реакции $^{100}\text{Mo}(p, x)^{99}\text{Mo}$. Сравнение экспериментальных данных, рекомендованных МАГАТЭ [41], и расчетов библиотеки TENDL-2019 [19].

Не смотря на высокую стоимость изотопа ^{100}Mo (порядка \$3000 за 1 г), его использование в качестве материала мишени может быть целесообразным даже при изготовлении достаточно массивных их конструкций. Технологии с его применением могут быть достаточно эффективными в сочетании с экстракционным методом последующего разделения пары $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ для получения РФЛП на основе технеция-99м.

1.2.2.4 Прямое получение ^{99m}Tc по реакции $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$

Прямое производство ^{99m}Tc путем облучения ^{100}Mo протонными пучками также рассматривается как альтернативный путь его получения при производстве ^{99}Mo на ядерных реакторах. ^{99m}Tc , полученный в результате этой реакции, может быть использован непосредственно в радиофармацевтических препаратах без дополнительной очистки или упаковки в генератор [56]. Этот метод производства активно разрабатывается в Канаде [57]. На рисунке 1.7 представлено сравнение компиляции 6 экспериментальных измерений сечения, рекомендованных МАГАТЭ [41, 55, 58-62], с теоретическими расчетами библиотеки TENDL-2019 [19].

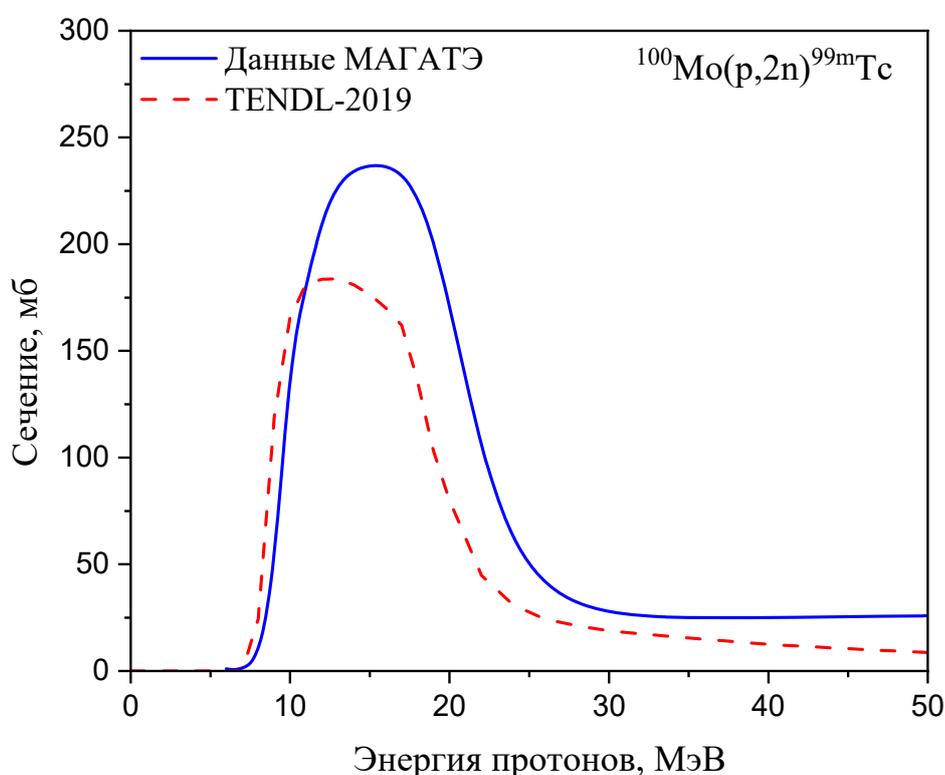


Рисунок 1.7 – Сечение реакции $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99m}\text{Tc}$. Сравнение экспериментальных данных, рекомендованных МАГАТЭ [35], и расчетов библиотеки TENDL-2019 [19].

На рисунке 1.7 видно, что в диапазоне энергий 6-50 МэВ имеется единственный пик (приблизительно 237 мбн) с центром около 15 МэВ для кривой компиляции экспериментальных значений [41]. Теоретическая функция возбуждения [19] представляет пик при более низком значении (180 мб) и расположенный при более низких энергиях (12 МэВ).

Основным радиоизотопом, образующимся в качестве загрязняющего вещества при реакции $^{100}\text{Mo}(p,2n)$, является ^{99g}Tc . Существенным недостатком этого метода является то, что период полураспада ^{99m}Tc (6,01 ч) относительно короткий, поэтому его практическое использование ограничено количеством медицинских центров, расположенных в логистически доступной близости от ускорителя частиц с техническими характеристиками, необходимыми для его производства. Кроме того, удельная активность ^{99m}Tc , полученная этим способом, всегда ниже, чем у препарата, элюированного из $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ - генераторов [57].

1.2.2.5 Получение ^{99}Mo по реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$

Получение ^{99}Mo путем бомбардировки мишеней ^{96}Zr пучками α -частиц представляет большой интерес, так как в результате реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ в циркониевой мишени не образуются примеси Tc, а полученный ^{99}Mo характеризуется высокой удельной активностью, поскольку он является здесь единственным радиоактивным изотопом молибдена [34]. На момент начала выполнения диссертационной работы в литературе имелись сведения только о двух экспериментальных исследованиях функции возбуждения $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$.

Первое было проведено в работе [63] (авторы Чоудхури и др.) в 1995 г. Спустя почти два десятилетия в 2014 г. в работе [34] (авторы Пупилло и др.) были опубликованы экспериментальные данные о величине сечения реакции, приведенной в работе [34]. Это привлекло внимание научного сообщества, что привело к дальнейшим исследованиям этого направления производства в последние годы [64].

На рисунке 1.8 показано сравнение сечений, полученных как экспериментально [34, 63-65], так и теоретически для ядерной реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ [19]. Из рисунка 1.8 следует, что данные, представленные Пупилло [34], Хагиварой [65] и Муратой [64], согласуются при энергиях, превышающих 17 МэВ. В то же время теоретические данные [19] и данные, опубликованные Чоудхури [63], значительно ниже, чем те, о которых сообщается в более поздних публикациях [63, 65], в соответствии с которыми максимальное сечение реакции 180 мб достигается в области энергии α -частиц

15 МэВ. Вместе с этим было установлено, что при этой энергии удельная активность образующегося ^{99}Mo составляет 220 кКи/г, а при 11 МэВ она возрастает до 475 кКи/г, что намного выше. Причиной этого является дополнительное образование изотопа ^{98}Mo при более высокой энергии α -частиц по конкурирующей реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha,2n)^{98}\text{Mo}$.

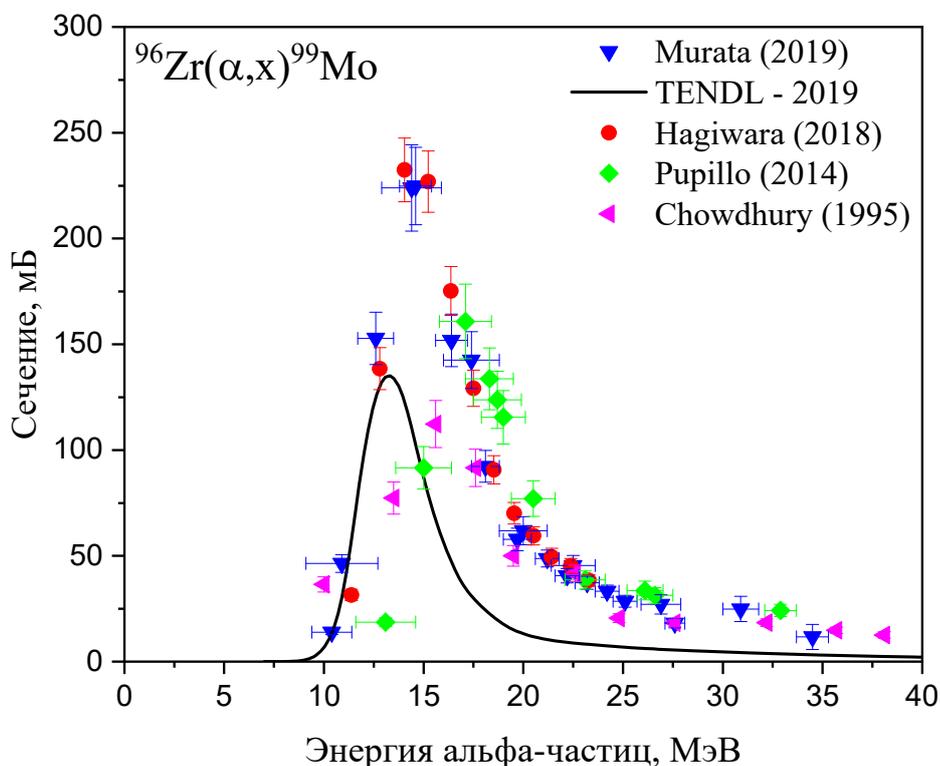


Рисунок 1.8 – Сечение реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$. Сравнение экспериментальных данных, приведенных в литературе [34, 63 - 65], и расчетов библиотеки TENDL-2019 [19].

Цирконий в естественной смеси имеет пять стабильных изотопов с массами 90, 91, 92, 94 и 96. При этом содержание требуемого ^{96}Zr составляет 2,80%. Главными мешающими примесями являются ^{90}Zr и ^{91}Zr , из которых по реакциям (α,n) и $(\alpha,2n)$, соответственно, образуется долгоживущий ^{93}Nb . Их присутствие в материале мишени не желательно. Вместе с тем, на рынке стабильных изотопов достаточно доступен обогащенный ^{96}Zr даже с чистотой более 99,99%.

В качестве материала мишени может быть использован металлический цирконий-96, его оксид или нитрид. При этом оксид циркония имеет высокую химическую стойкость в сочетании с относительно низкой стоимостью. К достоинствам металлического циркония следует отнести его пластичность, что

позволяет изготавливать из него мишени любой требуемой формы. К тому же он обладает хорошей теплопроводностью, что позволяет выдерживать при облучении высокие токи пучка α -частиц.

При этом энергия частиц и толщина мишени подбираются с учетом проведения процесса в оптимальных условиях, обеспечивающих его эффективность и экономичность. Так, например, толщина мишени может быть большей или равной длине пробега α -частиц. В первом случае это позволяет для выделения ^{99}Mo из мишени удалять только ее верхний слой, а во втором – осуществлять растворение всей мишени, что упрощает проведение последующей очистки радионуклида от примесей и выделения в нужной химической форме.

Для выделения образующегося ^{99}Mo из материала мишени может использоваться относительно простая химическая технология [66], включающая растворение облученной мишени в царской водке, упаривание полученного раствора досуха, обработку осадка щелочным раствором и отделение раствора с ^{99}Mo от осадка, содержащего цирконий.

1.2.2.6 Выход ^{99}Mo в реакциях на ускорителях частиц

В дополнение к приведенным выше данным о сечениях ядерных реакций, важной характеристикой для крупномасштабного использования ускорителей для наработки ^{99}Mo , является величина его выхода в реализуемых реакциях [67]. На рисунке 1.9 приводятся данные о величинах выхода ^{99}Mo в зависимости от энергии для различных ядерных реакций по данным, рекомендованными МАГАТЭ [41], в сравнении с величиной его выхода из мишеней ^{96}Zr , приведенном в работах Мурата и Хагивара [64, 65].

Как следует из данных, приведенных на рисунке 1.9, выход радионуклида ^{99}Mo в реакциях (γ, n) и (p, x) при бомбардировке мишеней из ^{100}Mo составляет 196 МБк/мкАч и 212 МБк/мкАч, соответственно.

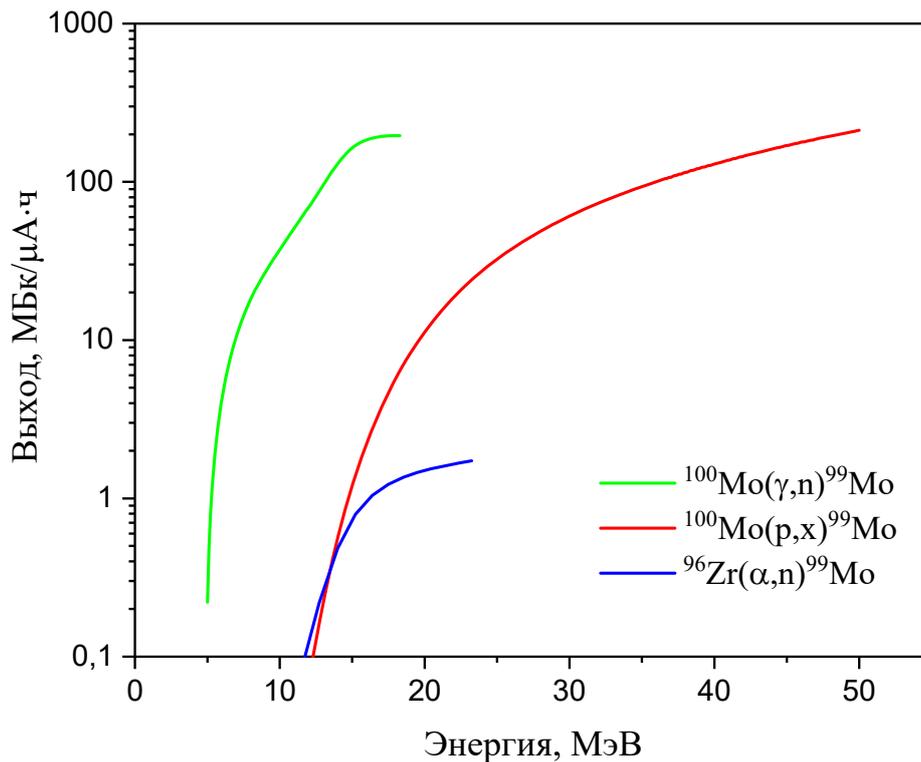


Рисунок 1.9 – Сравнение величин выхода ^{99}Mo в реакциях в зависимости от энергии гамма-пучков, протонов [35] и α -частиц [64, 65].

Однако химическое отделение ^{99}Mo от ^{100}Mo практически не реализуемо, что приводит к слишком низкой удельной активности ^{99}Mo для его использования в существующих коммерческих генераторных системах, в которых применяются колонки из оксида алюминия.

С другой стороны, несмотря на то, что выход ^{99}Mo в реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ составляет 1,7 МБк/мкА·ч, что существенно ниже, чем в других реакциях, при условии его эффективного химического выделения из циркониевой мишени, может быть получен конечный продукт с высокой удельной активностью, как того требует производство стандартных генераторных систем $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ [34].

В заключение раздела о циклотронном производстве ^{99}Mo следует отметить, что к числу очевидных преимуществ такого производства перед реакторным можно отнести:

1. существенно меньший объем радиоактивных отходов и их меньшую экологическую опасность;

2. циклотроны, чаще всего, располагаются на базе медицинских стационаров, что облегчает доставку РФЛП пациентам;

3. отсутствуют риски, связанные с ядерно-энергетическими авариями, а также риски с распространением ядерных материалов;

4. цены на медицинские циклотроны находятся в пределах € 1,75 – 4,20 млн., в то время как затраты на строительство специализированных реакторов оцениваются в €500 млн. и более.

1.3 Технологии выделения ^{99}Mo от облученных мишеней

Наиболее часто используемый метод для выделения ^{99}Mo и его отделения от остальных образующихся радионуклидов состоит в растворении облученной мишени. Метод растворения применяется как для мишеней, облученных в ядерных реакторах, так и для мишеней, облученных на ускорителях заряженных частиц.

1.3.1 Обработка мишеней ядерных реакторов

В настоящее время большая часть ^{99}Mo для медицинских целей производится путем облучения твердых мишеней, содержащих высокообогащенный (ВОУ) ^{235}U в многоцелевых ядерных реакторах [17]. Большинство используемых мишеней представляют собой уран-алюминиевые сплавы ($^{235}\text{UAl}_2 - ^{235}\text{UAl}_x$) или смесь закиси-окиси ($^{235}\text{U}_3\text{O}_8$), или же листы металлического урана, плакированные между алюминиевыми трубками [68]. В меньшем масштабе ^{99}Mo также производится нейтронной активацией, для чего используются мишени из обогащенного ^{98}Mo или триоксида молибдена $^{98}\text{Mo}_2\text{O}_3$ в металлической или порошкообразной форме [69].

По окончании облучения на всех производствах мишени обрабатываются в плотно экранированных и дистанционно управляемых отсеках, называемых горячими камерами, которые расположены на территории изготовителя. После охлаждения в течение нескольких суток урановых мишеней проводят их растворение. Все ведущие производители ^{99}Mo для обработки облученных мишеней $^{235}\text{UAl}_x$ проводят процесс их растворения в щелочи (3 М раствор NaOH) [70]. При этом уран осаждается в виде уранатов натрия и/или гидроксидов урана, а

остальные продукты деления остаются в растворе, в котором ^{99}Mo присутствует в виде молибдата натрия (Na_2MoO_4). После обработки щелочного раствора азотной кислотой (4М HNO_3), образовавшийся полимолибдат адсорбируют на оксиде алюминия с последующей десорбцией гидроокисью аммония и очисткой посредством ряда технологических операций [33, 71].

Производственные схемы, основанные на использовании реакции деления урана в ядерных реакторах, генерируют наибольшее количество радиоактивных отходов по сравнению с другими производственными схемами. Кроме того, это также требует больших инвестиций в охрану ВОУ-мишеней, системы их переработки и обращения с радиоактивными отходами. В случае получения ^{99}Mo нейтронной активацией радиоактивные отходы, практически, не образуются, соответственно, обращение с ними и их хранение не требуют особой защиты, поскольку они не имеют продуктов деления [72].

1.3.2 Обработка мишеней, облученных на ускорителях частиц

В технологических схемах производства ^{99}Mo , основанных на использовании пучков заряженных частиц, генерируемых в ускорителях или циклотронах, предпочтительно применяются металлические мишени с обогащением около 99% по целевому изотопу [33]. За счет этого, потенциальные побочные ядерные реакции, которые могут привести к образованию нежелательных изотопов с длительным периодом полураспада, сводятся к минимуму. Во время облучения мишень должна обеспечивать высокую механическую устойчивость и иметь систему охлаждения для отвода тепла, выделяемого при бомбардировке заряженными частицами. В большинстве случаев для охлаждения используется потоки воды или газообразного гелия.

При получении ^{99}Mo на ускорителях по реакциям $^{100}\text{Mo}(n,2n)$ и $^{100}\text{Mo}(p,pn)$ используются металлические мишени Мо природного изотопного состава (с содержанием ^{100}Mo 9,63%) [60, 61, 73, 74]. Процессы разделения для этих методов еще не описаны в литературе (опубликованные до сих пор исследования ограничивались измерением функций возбуждения ядерных реакций). При получении ^{99}Mo по

реакции $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)$ используются металлические и порошковые мишени (карбонил молибдена). В этом случае облученный карбонил растворяют в гексане, а затем ^{99}Mo и ^{99m}Tc экстрагируют водой. С помощью этого метода удается извлечь 35% ^{99}Mo из раствора, а также 70% полученного ^{99m}Tc [75].

При прямом производстве радиоизотопа ^{99m}Tc по реакции $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99m}\text{Tc}$ с использованием пучков протонов в качестве мишеней использовались листы металлического молибдена, а также пластины, обогащенные по ^{100}Mo [62]. Порошок ^{100}Mo прессуется, затем применяется процесс его спекания при контролируемой температуре около 1700 °С. Затем полученную пластину припаивают к подложке (обычно из меди), которая служит теплоотводным материалом для охлаждения мишени [56]. После облучения мишень обрабатывают H_2O_2 при температуре около 95 °С, а затем смешивают раствор с NaOH . Полученный натрия пертехнетат $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ выделяют путем твердофазной экстракции в автоматическом модуле, который удерживает пертехнетат и позволяет молибдату стекать и осаждаться в подведенном контейнере [76, 77].

Производство ^{99}Mo с использованием пучков α -частиц до сих пор осуществлялось путем облучения металлических листов природного циркония [34, 63-65, 78], где содержание ^{96}Zr составляет 2,8% [74]. Также возможно использование мишеней из высокообогащенного ^{96}Zr или его оксида. Использование оксида циркония имеет определенные преимущества, состоящие в его высокой химической стойкости в сочетании с относительно низкой стоимостью [64]. Кроме того, преимуществом металлического диоксида циркония является высокая пластичность и хорошая теплопроводность. Благодаря этому его можно облучать большими токами α -частиц, получая при этом более высокие выходы продукции [79]. На сегодняшний день исследования с использованием этого метода получения ^{99}Mo в основном ограничиваются измерением сечения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ [64].

1.4 Генераторы радионуклидов

Радиоизотопные генераторные системы позволяют непрерывно производить требуемые дочерние радиоизотопы непосредственно в медицинских центрах без необходимости их поставки с ядерных реакторов или ускорителей заряженных частиц. Генераторы радионуклидов построены на принципе зависимости распада-роста между материнским радионуклидом с относительно длительным периодом полураспада и дочерним радионуклидом с более коротким периодом полураспада. При этом химические свойства материнского и дочернего радионуклидов должны отличаться, чтобы обеспечить эффективное и быстрое их разделение [80].

После отделения дочернего радионуклида, в генераторе продолжается его накопление для последующего выделения через определенный промежуток времени, определяемый периодом полураспада материнского изотопа. Активность дочернего радионуклида растет до тех пор, пока не будет достигнуто переходное равновесие, после чего он распадается в соответствии с распадом материнского радионуклида [81]. Чем больше период полураспада материнского радионуклида, тем дольше дочерний радионуклид может извлекаться (элюироваться, экстрагироваться т.д.) из генераторной системы в достаточных количествах.

Важность транспортируемых генераторов состоит в том, что они позволяют поставлять источники радиоизотопов с относительно коротким периодом полураспада в медицинские учреждения, расположенные вдали от ядерных реакторов и циклотронов [82]. Транспортировка генераторов безопасна и экономически выгодна по сравнению с доставкой готовых радиоизотопов. Для медицинского применения были разработаны различные системы генерации радиоизотопов, но лишь некоторые из них получили широкое практическое использование. В таблице 1.2 приведены генераторы, наиболее часто используемые в ядерной медицине.

Таблица 1.2 – Основные генераторы радионуклидов, используемые в ядерной медицине [83, 84].

Тип генератора	Материнский радионуклид	$t_{1/2}$	Дочерний радионуклид	$t_{1/2}$	Энергия (γ), кэВ
Генератор технеция	^{99}Mo	65,9 ч	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,01 ч	140,5
Генератор рубидия	^{82}Sr	25,3 сут	^{82}Rb	1,26 мин	776,5
Генератор галлия	^{68}Ge	270,9 сут	^{68}Ga	67,71 мин	1077,3
Генератор криптона	^{81}Rb	4,6 ч	$^{81\text{m}}\text{Kr}$	13,10 с	190,5
Генератор рения	^{188}W	68,8 сут	^{188}Re	17,01 ч	155,1

Среди дочерних радионуклидов, приведенных в таблице 1.2, идеальным для проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии является $^{99\text{m}}\text{Tc}$ из-за его удобных физических характеристик распада, коммерческой доступности и относительно низкой стоимости в расчете на одну диагностическую дозу [83].

1.4.1 Общая характеристика методов разделения генераторной пары $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Генераторы $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ представляют собой устройства, используемые для отделения дочернего радионуклида $^{99\text{m}}\text{Tc}$ от материнского изотопа ^{99}Mo , обеспечивающие клиническую доступность $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в виде стерильного раствора «Натрия пертехнетат, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » для проведения диагностических исследований путем его внутривенного введения, а также синтеза других РФЛП, меченых $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [85]. Исходя из применяемого метода разделения, можно выделить три основных типа генераторов: экстракционные, сорбционные (хроматографические) и сублимационные. Экстракционные генераторы используют жидкостную экстракцию для выделения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ из облученного ^{99}Mo . Сорбционные генераторы основаны на хроматографическом разделении с использованием алюминиевого оксида в качестве сорбента. Сублимационные генераторы применяют метод сухой дистилляции для выделения $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Каждый тип имеет свои преимущества и недостатки в плане радиационной безопасности, простоты использования и

выхода продукта. Кроме того, для получения ^{99m}Tc могут применяться установки, сочетающие несколько методов [86].

Материнский радионуклид ^{99}Mo распадается в результате нескольких стадий β -перехода, представленных на рисунке 1.10. При этом 87,5% β -распада приводит к образованию ^{99m}Tc с периодом его полураспада 6,02 ч и испусканием гамма-квантов с энергией 140,5 кэВ с последующим его переходом в долгоживущий ^{99}Tc . В свою очередь, ^{99}Tc распадается с периодом полураспада $2,11 \times 10^5$ лет до стабильного рутения-99 (^{99}Ru) [57].

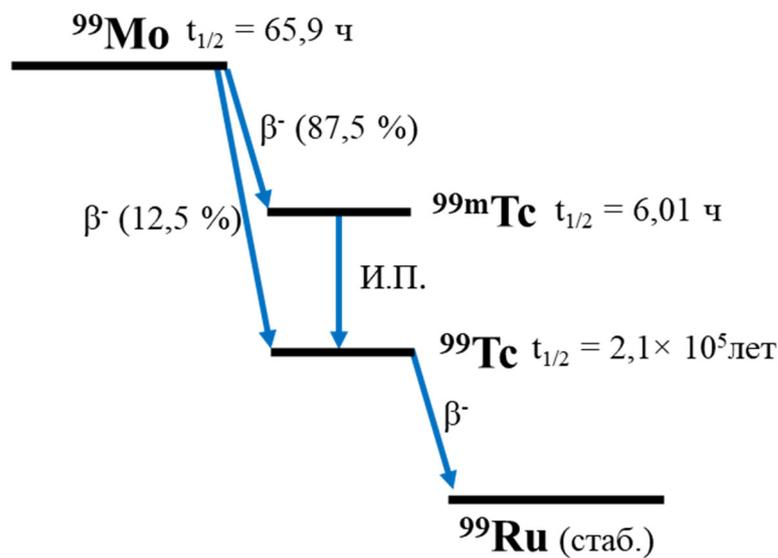


Рисунок 1.10 – Упрощенная диаграмма распада пары ^{99}Mo - ^{99m}Tc .

Исходя из диаграммы, приведенной на рисунке 1.10, в соответствии с законом радиоактивного распада, количество радиоактивных атомов, присутствующих в момент времени t , может быть представлено следующим дифференциальным уравнением:

$$\frac{dN_1}{dt} = -\lambda_1 N_1, \text{ где } N_1(0) = (N_1)_0, \quad (1.1)$$

где N_1 – число атомов ^{99}Mo в момент времени t , dN_1/dt – скорость изменения количества его атомов во времени, λ_1 – постоянная распада ^{99}Mo . Индекс 0 относится к начальному количеству атомов ^{99}Mo в момент времени $t = 0$.

Решение дифференциального уравнения (1.1) приводит к следующему выражению:

$$N_1 = (N_1)_0 e^{-\lambda t} \quad (1.2)$$

Исходя из разницы в распаде материнского радионуклида ^{99}Mo и дочернего $^{99\text{m}}\text{Tc}$, накопление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ может быть рассчитано с использованием соотношения:

$$\frac{dN_2}{dt} = \lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2, \text{ где } N_2(0) = (N_2)_0 \quad (1.3)$$

где N_2 – число атомов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в момент времени t , а λ_2 – постоянная распада $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Уравнение (1.3) показывает накопление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ как разницу распада ^{99}Mo и его собственного распада $-\lambda_2 N_2$. Решая уравнение (1.3), подставив в него $(N_1)_t$ из (1.2) и используя начальное условие $N_2 = (N_2)_0$ при $t = 0$, получим соотношение, определяющее количество дочернего радионуклида в момент времени t :

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (N_1)_0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + (N_2)_0 e^{-\lambda_2 t} \quad (1.4)$$

Учитывая, что при $t = 0$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ отсутствует и $(N_2)_0 = 0$, то в этом случае уравнение (1.4) примет вид:

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (N_1)_0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (1.5)$$

Из схемы распада, приведенной на рисунке 1.11, следует, что только 87,5% исходного радиоизотопа ^{99}Mo распадается до метастабильного изомера $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Следовательно, конечные уравнения, представляющие количество атомов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в генераторе, в любой момент времени будут иметь вид:

$$N_2 = \frac{0,875\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (N_1)_0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}), \quad (1.6)$$

где постоянные распада определяются как:

$$\lambda_1 = \frac{\ln \ln 2}{65,924 \text{ hr}} = 0.01051 \text{ hr}^{-1} \quad (1.7)$$

$$\lambda_2 = \frac{\ln \ln 2}{6,007 \text{ hr}} = 0.1154 \text{ hr}^{-1} \quad (1.8)$$

Для определения соотношения активности ^{99m}Tc по отношению к активности ^{99}Mo , нужно умножить уравнение (1.6) на λ_2 , переводя, таким образом, количество атомов (N) в единицы распада в секунду (активность) в соответствии со следующей зависимостью:

$$\lambda_2 N_2 = \frac{0,875\lambda_1\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (N_1)_0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (1.9)$$

сделав здесь замену $\lambda N = A$, получим

$$A_2 = \frac{0,875\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (A_1)_0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (1.10)$$

где A_1 и A_2 – активности ^{99}Mo и ^{99m}Tc соответственно, а $(A_1)_0$ – начальная активность ^{99}Mo .

Чтобы найти время наибольшего накопления ^{99m}Tc (t_{max}), находим первую производную уравнения (1.10) по времени и приравниваем ее к нулю:

$$\frac{dA_2}{dt} = \left(\frac{0,875\lambda_2^2 (A_1)_0}{\lambda_2 - \lambda_1} \right) e^{-\lambda_2 t} - \left(\frac{0,875\lambda_1\lambda_2 (A_1)_0}{\lambda_2 - \lambda_1} \right) e^{-\lambda_1 t} = 0,$$

отсюда получим:

$$\left(\frac{0,875\lambda_2 (A_1)_0}{\lambda_2 - \lambda_1} \right) \lambda_2 e^{-\lambda_2 t} = \left(\frac{0,875\lambda_2 (A_1)_0}{\lambda_2 - \lambda_1} \right) \lambda_1 e^{-\lambda_1 t}$$

Сокращая термины в скобках, получаем следующее выражение:

$$\lambda_2 e^{-\lambda_2 t} = \lambda_1 e^{-\lambda_1 t},$$

$$\lambda_2/\lambda_1 = e^{t(\lambda_2 - \lambda_1)}$$

В последнем выражении величина t представляет максимальное время накопления t_{max} , которое можно записать следующим образом:

$$t_{max} = \frac{(\lambda_2/\lambda_1)}{\lambda_2 - \lambda_1} \quad (1.11)$$

Подставив сюда значения λ_1 и λ_2 из уравнений (1.7) и (1.8), определим значение времени накопления максимальной активности ^{99m}Tc $t_{max} = 22,84$ ч после его элюирования из $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ – генератора. Схематическое изменение

активности ^{99}Mo по сравнению с активностью $^{99\text{m}}\text{Tc}$ после ежедневного элюирования и достижения конечного состояния после 5-го дня, когда элюирование уже не проводится, представлено на рисунке 1.11.

Для отделения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ от исходного радионуклида ^{99}Mo разработаны различные методы и генераторные системы, среди которых, как было отмечено выше, наиболее широко используются: хроматографический, экстракционный, и сублимационный [87].

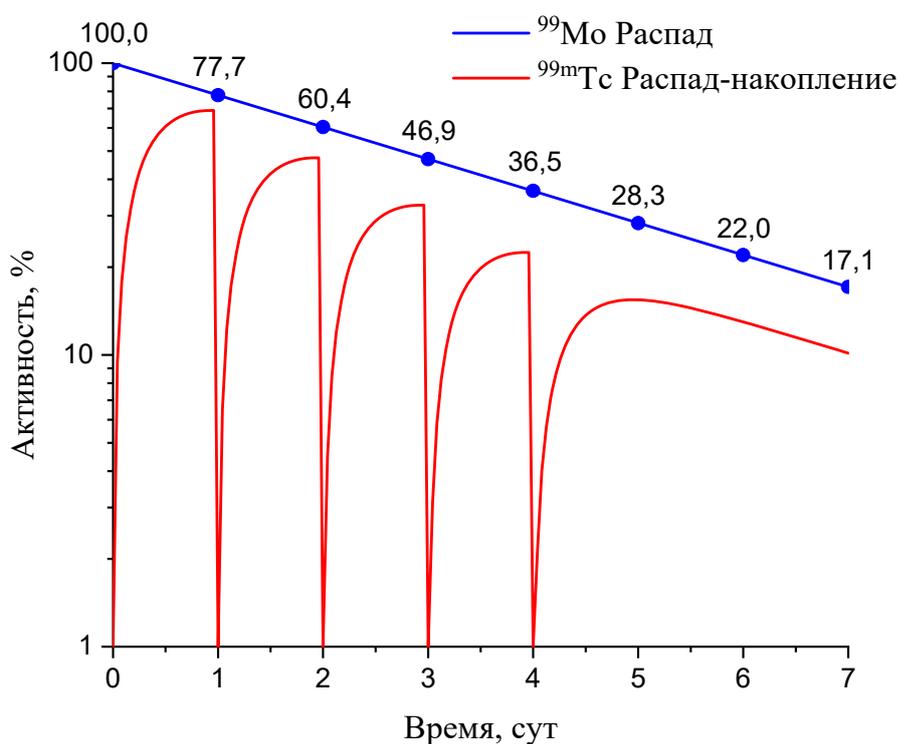


Рисунок 1.11 – Радиоактивный распад ^{99}Mo и накопление активности $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в течение 7 дней.

1.4.1.1 Экстракционные технологии

Механизм экстракции $^{99\text{m}}\text{Tc}$ органическими реагентами был впервые рассмотрен в середине 1950-х годов [88]. Были исследованы различные системы его экстракции различными экстрагентами, такими как кетоны, триоктиламин, жидкие ионообменники и ионные жидкости [88-90]. Среди этих экстрагентов выделяется метилэтилкетон (МЭК), поскольку он обладает высокой эффективностью экстракции, радиационной стойкостью и, в то же время, низкой температурой дистилляции 76–78 °С [91]. Экстракционные генераторы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в

разные периоды времени использовались в различных странах, включая Великобританию, Францию, Чехословакии, Россию, Индию, Австралию. Они, как правило, представляют собой стационарные установки, способные обеспечивать потребность в препаратах ^{99m}Tc одновременно нескольких медицинских учреждений. Традиционная технологическая схема экстракционного получения ^{99m}Tc включает следующие основные операции:

- растворение облученной мишени ^{99}Mo в растворе КОН или NaOH в присутствии H_2O_2 с последующим введением в полученный раствор в качестве высаливателя K_2CO_3 ;
- экстракцию ^{99m}Tc метилэтилкетонном;
- дистилляцию экстрагента с последующим растворением сухого остатка, содержащего ^{99m}Tc , в физиологическом растворе.
- полученный в результате раствор натрия пертехнетата ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$), стерилизуют и используют для приготовления радиофармпрепаратов [92].

После выделения ^{99m}Tc из водной фазы ^{99}Mo остается в основном растворе, что позволяет его использовать для последующих извлечений радионуклида [37]. Точно также может повторно использоваться экстрагент, сравнительно легко поддающийся очистке.

Чаще всего для разделения пары $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ применяются прямоточные экстракционные колонны (рисунок 1.12) [93], где связь между величиной выхода ^{99m}Tc и количеством пропущенного через водную фазу экстрагента определяется уравнением

$$A_V = A_o (1 - e^{-k V_o / V})$$

здесь A_o – исходная активность ^{99m}Tc в водной фазе, V_o / V – соотношение объемов экстрагента и водной фазы, A_V – активность выделенного радионуклида; k – константа, имеющая смысл коэффициента распределения.

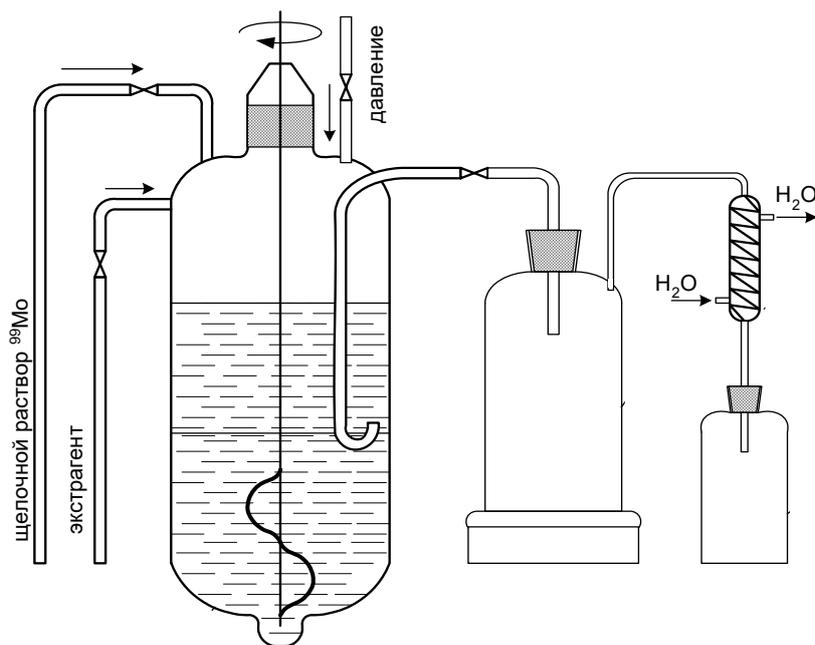


Рисунок 1.12 – Принципиальная схема экстракционного генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ с механическим перемешиванием фаз [37].

При равных объемах водной и органических фаз достигается выход $^{99\text{m}}\text{Tc}$ порядка 80% [94].

1.4.1.2 Сублимационное разделение

О летучести технеция впервые сообщил Перье в 1937 г. [95]. Позже, в 1969 г., было высказано предположение, что различие в летучести оксидов молибдена и технеция может быть использовано для получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с целью его медицинского применения. На сегодняшний день разработаны три метода отделения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ от исходного радионуклида ^{99}Mo путем сублимации [87].

Первый способ основан на высокотемпературной сублимации, он заключается в нагревании мишени MoO_3 до температуры выше $800\text{ }^\circ\text{C}$ в установке с горизонтальной печью в токе кислорода. При этом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ сублимируется и конденсируется в охлаждаемой трубке, откуда потом извлекается промыванием ее горячим физиологическим раствором. Этот метод достигает максимального выхода в пределах 70-80% за период времени в 20-30 мин. Один из первых промышленных сублимационных генераторов для получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ был разработан в Lucas Heights, Австралия. Данная установка была рассчитана на работу с 200 г

низкоактивного ^{99}Mo (1 Ки/г) и позволяла получать до 75 Ки $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в 20 мл физраствора.

Второй способ основан на проведении сублимации при средней температуре, при которой эвтектическую смесь оксидов ^{99}Mo и других металлов нагревают до температуры от 500 до 750 °С в потоке воздуха. С помощью этого метода извлекается от 80 до 90% $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

В третьем способе сублимацию проводят при более низкой температуре [96, 97]. Твердые порошки молибдата титана с соотношением $\text{Mo/Ti} = 1$ в аморфном составе, имеющего температуру плавления 380 °С, близкую температуре сублимации гептаоксида технеция (311 °С), нагревают до 380-450 °С в токе водяного пара, с помощью которого можно выделить от 40 до 65% $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [98]. Следует отметить, что сорбционные генераторы не получили широкого применения в практической медицине, поскольку они более сложны в эксплуатации и имеют более низкую эффективность выделения, чем хроматографические генераторы [99].

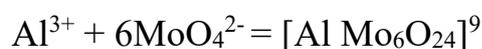
1.4.1.3 Хроматографические генераторы

На сегодняшний день по объему выпуска и применения в мировой медицине хроматографические (сорбционные) генераторы занимают главенствующие позиции, что обусловлено их компактностью и стабильным выходом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на уровне 90% в сочетании с простотой эксплуатации. Кроме того, они выгодно отличаются от других устройств возможностью их транспортировки на большие расстояния от мест производства. Для зарядки генераторов используют растворы ^{99}Mo в виде координационных комплексов полимолибдатов одновалентных металлов (Me), для которых выполняется соотношение $\text{Me}_2\text{O}/\text{MoO}_3 < 1$ [100].

Работа таких $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторов основана на методе колоночного хроматографического разделения [92]. Первый сорбционный генератор $^{99\text{m}}\text{Tc}$ был разработан в 1957 г. Tucker W.D. с сотрудниками в Brookhaven National Laboratory. Он представлял собой хроматографическую колонку с оксидом алюминия, с нанесенным на него ^{99}Mo – продуктом деления урана [89, 101].

В процессе развития сорбционных технологий в качестве сорбентов были испытаны гидроксид титана, диоксид марганца, гидроксид циркония, силикагель и др. [102] В последние годы чаще всего используется активированный кислотой оксид алюминия. Общая схема генератора с хроматографической колонкой приведена на рисунке 1.13.

На хроматографическую колонку, заполненную оксидом алюминия (Al_2O_3), наносят ^{99}Mo в виде полимолибдата. Перед его зарядкой в генератор, как правило, проводят кислотную обработку оксида алюминия. При этом предполагается, что полимолибдат в кислой среде образует стабильные гетерополикомплексы с большим числом катионов, в том числе и с Al^{3+} :



В колонке происходит распад ^{99}Mo с образованием аниона пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$), который взаимодействует с оксидом алюминия значительно слабее, чем ^{99}Mo . При пропускании через колонку стерильного физиологического раствора (0,9% NaCl) происходит процесс ионного обмена между ионами хлорида и пертехнетата, в результате чего $^{99\text{m}}\text{Tc}$ элюируется из колонки в виде натрия пертехнетата $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ [103]. Этот стерильный радиоактивный элюат отбирается в вакуумируемый флакон для последующего использования при приготовлении радиофармпрепаратов $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

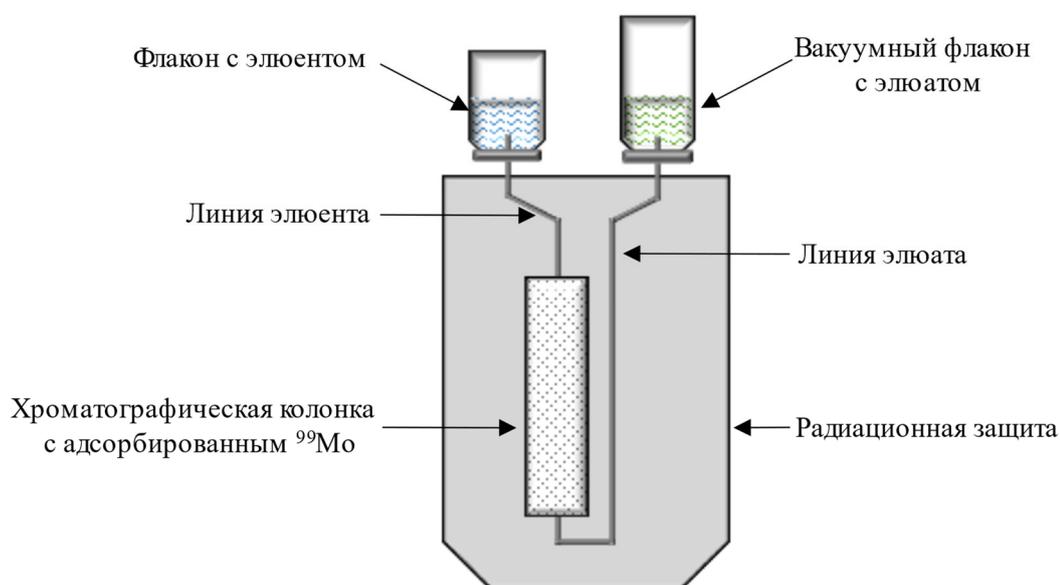


Рисунок 1.13 – Общая схема хроматографического генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ [37].

Как показала практика, эксплуатационные характеристики хроматографического генератора зависят от его конструктивных особенностей установки; состава сорбируемой формы – раствора ^{99}Mo ; природы, структуры и технологии подготовки сорбента; состава элюирующего раствора и техники элюирования.

Одной из разновидностей сорбционного генератора является гель-генератор [104]. В качестве сорбирующей матрицы здесь используется окись циркония, образуемая смешиванием раствора полимолибдата натрия с раствором хлористого цирконила ($\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$). Образующийся при этом гель $x(\text{ZrO}_2)^+ \cdot y(^{99}\text{MoO}_4)^{-2} \cdot z(\text{H}_2\text{O})$, после его фильтрации высушивают потоком воздуха при температуре 90–120 °С. За тем обрабатывают кипящей дистиллированной водой и промывают порциями физраствора [105]. Предварительно в колонку с гелем для предотвращения проскока молибдена вводят слой оксида алюминия. Подготовленная таким образом установка может использоваться в качестве как централизованных, так и мобильных $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ гель-генераторов. Основным недостатком гель-генераторов является большая трудоемкость процесса подготовки гель-матрицы.

1.5 Выводы по главе 1

1. Технеций- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ является наиболее широко используемым радионуклидом в медицинских диагностических процедурах во всем мире и ожидается, что и в дальнейшем он будет играть ведущую роль в проведении высокоинформативной радионуклидной диагностики. Широкое использование $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в ядерной медицине обусловлено его хорошими ядерно-физическими свойствами и наличием портативных $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторных систем для получения радионуклида $^{99\text{m}}\text{Tc}$ непосредственно в медицинских лабораториях.

2. В настоящее время основной процесс производства ^{99}Mo основан на облучении на реакторе мишеней из высокообогащенного урана-235 с последующим выделением из него целевого радионуклида. При этом образуется

большое количество радиоактивных отходов, переработка которых приводит к необходимости решения больших экологических проблем. Альтернативная, практически безотходная, возможность наработки ^{99}Mo предоставляется при облучении на реакторе обогащенного молибдена-98, а также на циклотронах и других типах ускорителей путем облучения молибденовых и других мишеней различными пучками частиц.

3. На ускорителях заряженных частиц основным материалом-мишенью, используемым для получения ^{99}Mo , является изотоп ^{100}Mo . При этом реакции с использованием гамма-лучей и протонов имеют относительно высокое сечение, что создает перспективу для получения ^{99}Mo с высокой активностью. Вместе с тем, процесс отделения ^{99}Mo от основного ^{100}Mo химически сложен и на сегодняшний день не существует эффективной технологии их разделения, которая приводила бы к получению ^{99}Mo с необходимой удельной активностью для изготовления сорбционных $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ - генераторов с использованием колонок с оксидом алюминия. Относительно новым многообещающим методом является способ получения ^{99}Mo по реакции $^{96}\text{Zr}(a,n)^{99}\text{Mo}$. Не смотря на то, что технологический выход ^{99}Mo здесь относительно низок, эффективное химическое извлечение ^{99}Mo из мишени дает возможность получения конечного продукта с высокой удельной активностью, который подходит для использования в стандартных генераторных установках.

4. Из приведенных в литературе результатов можно сделать вывод о том, что в опубликованных данных нет согласия относительно величины сечения ядерной реакции $^{96}\text{Zr}(a,n)^{99}\text{Mo}$. Отмечается, что в целом в большинстве реакций, протекающих с использованием различных пучков частиц, теоретические данные не согласуются с экспериментальными данными. В этой связи, актуальной задачей является проведение дополнительных исследований, как теоретических, так и практических, для достижения оптимальных значений сечений этих ядерных реакций, при которых были бы получены наиболее высокие удельные активности ^{99}Mo с целью его использования для изготовления сорбционных генераторов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика используемых веществ, материалов и оборудования

В данной главе приведен перечень и характеристика веществ, материалов и основного оборудования, использованного при проведении исследований по получению молибдена-99 с высокой удельной активностью при облучении α -частицами мишеней циркония-96 на циклотроне средней мощности Р-7М. Представлены методики обработки мишени после облучения с целью получения чистого раствора молибдата $\text{Na}^{99}\text{MoO}_4$ для его использования в технологиях изготовления генераторов технеция-99м, а также методики приготовления исходных компонентов и растворов. В ходе исследования использовались различные материалы и реагенты, приведенные в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристики используемых материалов и веществ.

Обозначение	Квалификация или сортность	ГОСТ, ТУ, компания
Фольга из металлического циркония R60702 естественного состава	Химическая чистота 98,2%	Baoji Kedipu New Material Co., LTD, Китай.
Порошок металлического циркония	Обогащение по ^{96}Zr 60%	BuyIsotope, Стокгольм, SE-17152, Швеция
Фольга из металлической меди естественного состава	Химическая чистота 99,95%	Baoji Kedipu New Material Co., LTD, Китай
Фольга из металлического титана естественного состава	Химическая чистота 99,90%	Baoji Chengyi Nonferrous Metals Co. Ltd., Китай
Алюминия оксид, нейтральный, для колоночной хроматографии 0,063-0,200 мм	Ч	Мерк, Германия

Медицинские фильтры из фторопласта-4	ТУ 95-328-85	--
Флаконы для лекарственных средств 5, 10, 20 мл	ТУ 9461-010-00480514-99	НС-3
Пробки резиновые для медицинских флаконов	ТУ 9398-001-31316292-2007	Тип 1-1
Алюминиевые колпачки для укупоривания медицинских флаконов	ГОСТ Р 51314-99	Тип 4 К2-14
Спирт этиловый	«Высшей очистки» 96,6%	ГОСТ Р 51-652-2000
Раствор натрия хлорида 0,9% для инъекций	Фарм.	ФС 42-2572-95
Натрий гидроксид	ЧДА	ГОСТ 4328-77
Перекись водорода	ОСЧ	ТУ 20.13.63-207-44493179-2016
Ацетон	ОСЧ	ГОСТ 2603-79
Кислота соляная	ХЧ	ГОСТ 3118-77
Азотная кислота	ХЧ	ГОСТ 4461-77
Вода для инъекций	--	ФС 42-2620-97

Для определения состава и свойств получаемых продуктов на основе представленных реагентов и веществ использовались стандартные методики, приведенные в соответствующих статьях или же оригинальные методики, созданные при выполнении работы.

Получаемые продукты контролировались по следующим основным показателям качества: содержанию активных и неактивных химических примесей, рН, радиохимической чистоте, качественному и количественному составу используемых реагентов, стерильности и др. Список применяемого аналитического и метрологического оборудования, лабораторных установок и приборов приведен в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Радиометрическое и аналитическое оборудование.

Наименование	Страна, фирма	Примечание
Гамма-спектрометр	США, Canberra InSpector 2000	Диапазон 50 – 3000 кэВ
Германиевый детектор высокой чистоты	США, «Canberra»	Тип GC1020
Компьютерная программа	--	SRIM-Tutorials 2013
Проточное гамма-детектирующее устройство к жидкостному хроматографу БДЖС-01А «ГАМЛЕТ»	Россия, «Амплитуда»	Диапазоны 10 кБк ÷ 50 МБк
Эмиссионный спектрометр параллельного действия	Япония, Shimadzu ICPE-9000	Диапазон длин волн 167-800 нм
Радиометр РИС-А1, «Дозкалибратор»	Россия, «Амплитуда»	Диапазон $2,0 \times 10^6 \div 1,85 \times 10^{10}$ Бк
рН-метр/иономер S220 SevenCompact	«Mettler-Toledo», Швейцария	Относительная погрешность $\text{pH} \pm 0,002$.
Весы лабораторные электронные ЛВ 210-А	Россия, Сартогосм	Диапазон 10 мг – 210 г
Вытяжной шкаф для работы с РФЛП ШВР-200-01А	Россия, «Амплитуда»	Свинцовая защита 10 – 50 мм

2.2 Циклотрон Р-7М

Циклотрон Р-7М (рисунок 2.1) Томского политехнического университета был введен в эксплуатацию в 1959 г. с целью проведения фундаментальных и прикладных исследований в области физики и ядерных исследований. Ускоритель Р-7М состоит из источника ионов, установленного в центре ускорительной камеры, откуда они ускоряются высокочастотным электрическим полем. Резонансные линии подключаются непосредственно к камере ускорителя.

Ускорительная камера и резонансные линии образуют два высокочастотных резонансных контура (рисунок 2.2). Магнитное поле, создаваемое электромагнитом (4), обеспечивает движение частиц по окружности, а электрическое поле ускоряет их, когда они проходят через зазор между двумя полыми электродами, называемыми «Дуанты».

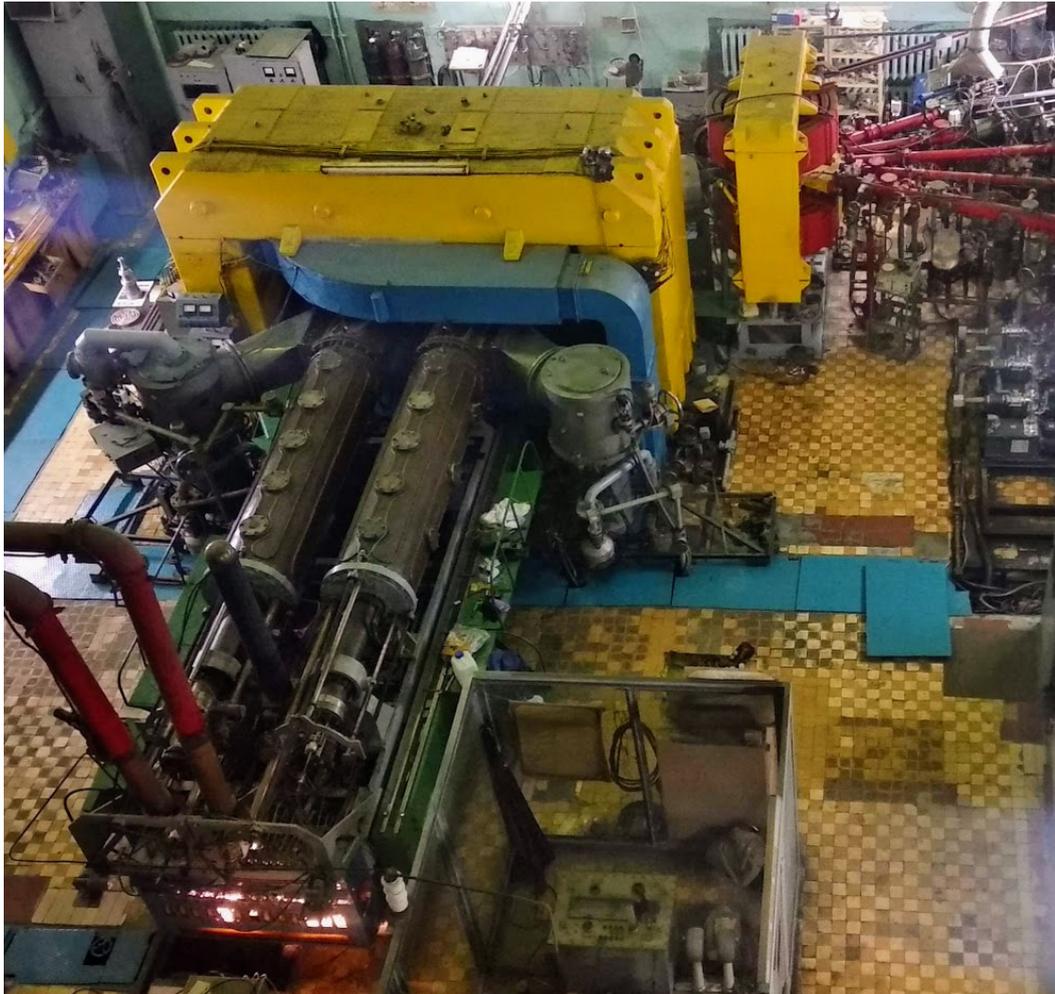


Рисунок 2.1 – Циклотрон Р-7М.

Конечная энергия ускоренных частиц прямо пропорциональна заряду частицы, электрическому полю, магнитному полю и конечному радиусу кругового пути. Вывод пучка из ускорительной камеры осуществляется через центральный ионный канал (1), транспортирующий ионы в выходную камеру. С помощью электромагнита (2) пучки ориентируют на один из 5 выходных каналов циклотрона 1К-5К. Канал 2К предназначен для облучения мишеней в воздухе, а прямой канал 3К - в вакууме.

Циклотрон Р-7М имеет возможность ускорять различные типы ионов, среди которых высокой энергией и током выделяются пучки α -частиц, как показано в таблице 2.3.

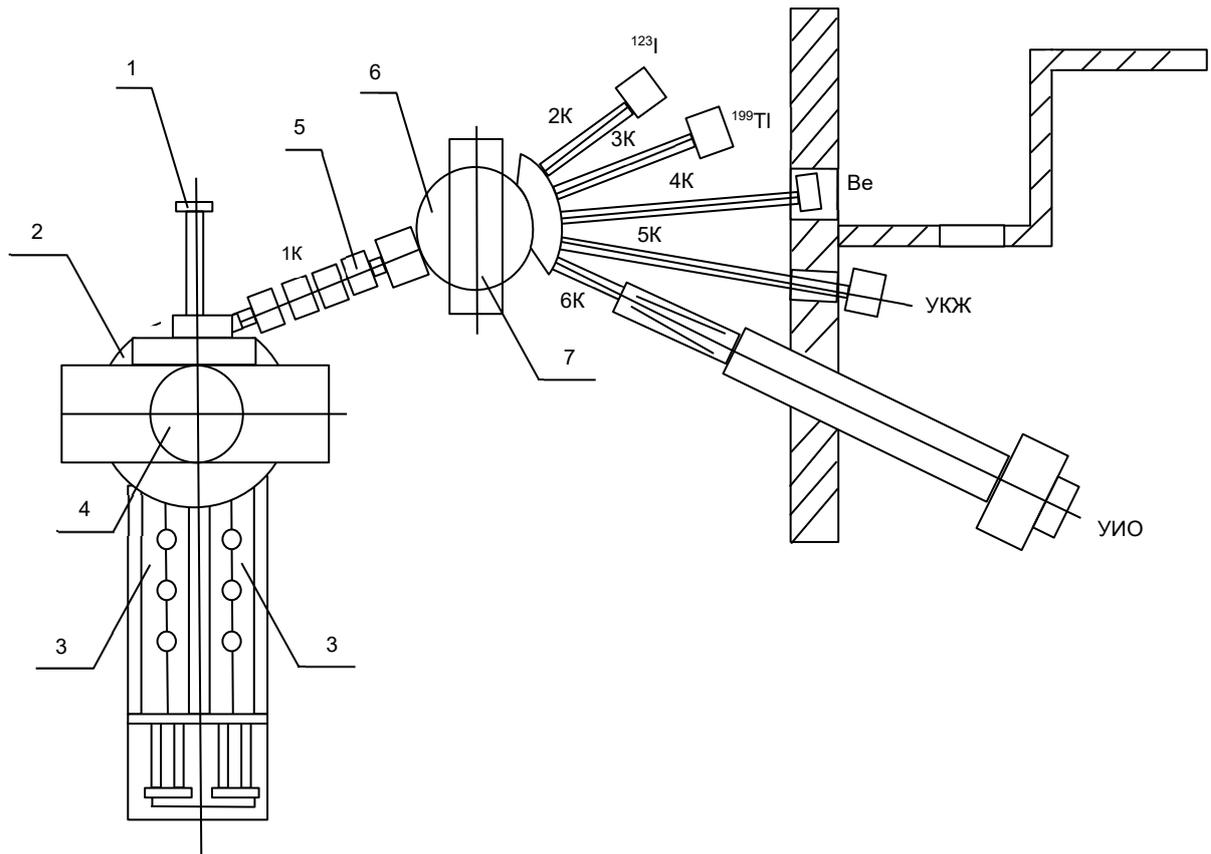


Рисунок 2.2 – Схематическое изображение основных компонентов циклотрона Р – 7М:
 1 – источник ионов; 2 – ускорительная камера ; 3 – резонансные линии ; 4 – электромагнит № 1;
 5 – центральный ионопровод (канал № 1); 6 – пятипучковая камера; 7 – раздаточный
 (поворотный) электромагнит; 1К, 2К, 3К, 4К, 5К и 6К – экспериментальные каналы.

Таблица 2.3 – Параметры пучков ускоренных частиц.

Ускоряемые частицы	Энергия, МэВ	Ток пучка ионов, мкА
протонов, p	4,5 – 11	30
дейтроны, d	9 – 14	50
гелий-4	18 – 28	50
углерод	8 – 21	10
азот	7 – 18	10
кислород	8 – 28	10
аргон	42	0,2

2.3 Подготовка мишеней и их облучение

2.3.1 Метод активации стопок фольг различного состава

Метод активации стопки фольги является хорошо известным методом измерения сечения ядерных реакций с использованием мониторинговых реакций ($^{nat}\text{Ti}(\alpha, x)^{51}\text{Cr}$, $^{nat}\text{Cu}(\alpha, x)^{65}\text{Zn}$, $^{nat}\text{Cu}(\alpha, x)^{66}\text{Ga}$, $^{nat}\text{Cu}(\alpha, x)^{67}\text{Ga}$) [106-108], рекомендованных МАГАТЭ [41].

В работе проведено определение функций возбуждения индуцированных α -частицами реакций на природном цирконии и титане путем регистрации изменения энергии α -частиц при активации пакета фольг различных металлов в сочетании с гамма-спектроскопией высокого разрешения. На циклотроне Р-7М были выполнены два активационных эксперимента с использованием пучка α -частиц с энергией 27,2 МэВ. Количество фольг в пакетах подбиралось с таким расчетом, чтобы охватить весь энергетический диапазон α -частиц от максимальной энергии до порога реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ (6 МэВ) [109]. Каждый пакет был составлен из нескольких групп различных металлических фольг, имеющих следующие характеристики: ^{nat}Zr с естественным изотопным составом (толщина 25 мкм, чистота 98,2%. Baoji Kedipu New Material Co. Ltd., Китай); ^{nat}Cu (толщина 10 мкм, чистота 99,95%. Baoji Kedipu New Material Co. Ltd., Китай); ^{nat}Ti (толщина 13 мкм, чистота 99,90%. Baoji Chengyi Nonferrous Metals Co. Ltd., Китай).

При этом ^{nat}Zr использовали в качестве основной мишени, а ^{nat}Cu помещали в переднюю часть каждого пакета фольг для контроля интенсивности и энергии первичного пучка α -частиц. За медной фольгой монитора устанавливали одну или две фольги ^{nat}Ti , чередующиеся с ^{nat}Zr , изотопный состав которого приведен в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Изотопный состав циркония природного состава [112].

Изотоп	^{90}Zr	^{91}Zr	^{92}Zr	^{94}Zr	^{96}Zr
Содержание, %	51,45	11,22	17,15	17,38	2,80

В каждом пакете фольги были плотно сжаты для устранения воздушных зазоров между ними. Первый пакет фольг был составлен в следующем порядке:

Cu-Ti-Zr-Ti-Zr-Ti-Zr-Ti-Zr-Ti.

С целью получения большего количества точек функции возбуждения, в работе был дополнительно изготовлен второй пакет фольг, в котором перед первой Zr-фольгой была добавлена еще одна Ti-фольга:

Cu-Ti-Ti-Zr-Ti-Zr-Ti-Zr-Ti-Zr-Ti.

За счет этого, была уменьшена энергия падающих α -частиц на первую Zr-фольгу по ходу пучка. Подготовленные пакеты перед облучением для фиксации фольг устанавливали в алюминиевую опору, имеющую отверстие 10 мм для коллимации пучка α -частиц. Падение энергии пучка в каждой фольге пакетов нами определялось с помощью компьютерной программы SRIM 2013 (рисунок 2.3) [110].

Параметры α -пучка контролировали путем сравнения экспериментально полученных значений и данных, рекомендованных для реакции ${}^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha, x){}^{51}\text{Cr}$ [41].

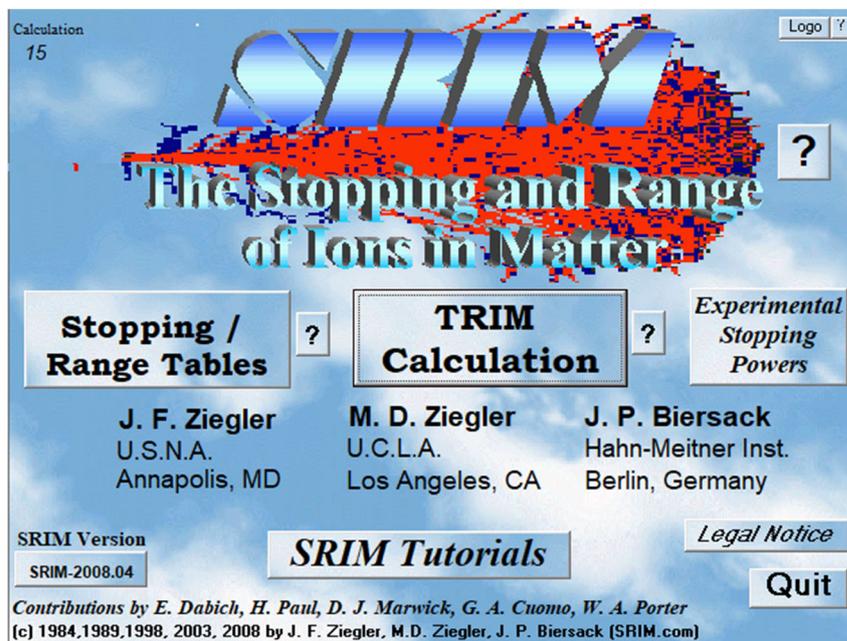


Рисунок 2.3 – Интерфейс программы SRIM.

2.3.2 Мишень для получения ^{99}Mo

Для получения ^{99}Mo было проведено облучение дисков из натурального циркония диаметром 33 мм с различной толщиной: 1,5 мм и 125 мкм (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Мишени из природного циркония. а) Диск диаметром 33 мм и толщиной 1,5 мм, б) Диск диаметром 33 мм и толщиной 125 мкм.

Мишени облучались на воздухе с помощью внешнего пучка α -частиц в канале № 2 циклотрона, в котором держатель мишени расположен таким образом, что пучок частиц падает на мишень под углом 60 градусов (рисунок 2.5).



Рисунок 2.5 – Мишень из природного циркония в держателе для облучения в канале 2 циклотрона Р-7М.

При этом мишень охлаждается непрерывным потоком воды со стороны, противоположной той, на которую попадает пучок α -частиц, и при этом держатель имеет систему вращения мишени, позволяющую избежать перегрева мишени. Мишень крепится к системе охлаждения с помощью алюминиевой подставки, которая также работает как коллиматор, при этом площадь облучения мишени из диоксида циркония составляет $4,52 \text{ см}^2$ (диаметр 2,4 см).

Кроме мишеней из натурального циркония, для получения ^{99}Mo с высокой активностью была приготовлена пластинка того же диаметра и толщиной 68 мкм из порошка металлического циркония, обогащенного по изотопу ^{96}Zr до 60%. Для ее изготовления был применен метод спекания Spark Plasma Sintering (SPS), в соответствии с которым предварительно высушенный порошок циркония был просеян для удаления крупных частиц с размером более 25 мкм. За тем был проведен его нагрев в вакууме при температуре $400 \text{ }^\circ\text{C}$ с последующей роликовой прокаткой в пресс-форме до требуемой толщины 68 мкм. Масса мишени составляла 0,375 г.

2.4 Определение активности радионуклидов

Активность образующихся радионуклидов в облученных мишенях измеряли непосредственно неразрушающим способом с использованием германиевого детектора HPGe (рисунок 2.6) высокой чистоты (тип GC1020, диаметр 46,5 мм, длина 32 мм, относительная эффективность 10%, энергетическое разрешение 2 кэВ для гамма-линия 1,332 МэВ стандарта источника ^{60}Co), соединенный с многоканальным анализатором Canberra InSpector 2000 (рисунок 2.7) и программой сбора/анализа Genie 2000. Кроме того, детекторы HPGe оснащены криостатом, поскольку он позволяет детекторам работать при очень низких температурах, необходимых для максимальной эффективности и высокого разрешения. Для правильной интерпретации спектра γ -излучения с точки зрения энергии и активности необходимо откалибровать детектор [111]. Калибровка проводится в два этапа, на первом устанавливается преобразование между

каналами и энергией (калибровка энергии) [112], во втором определяется связь между количеством отсчетов и активностью (калибровка эффективности) [113].

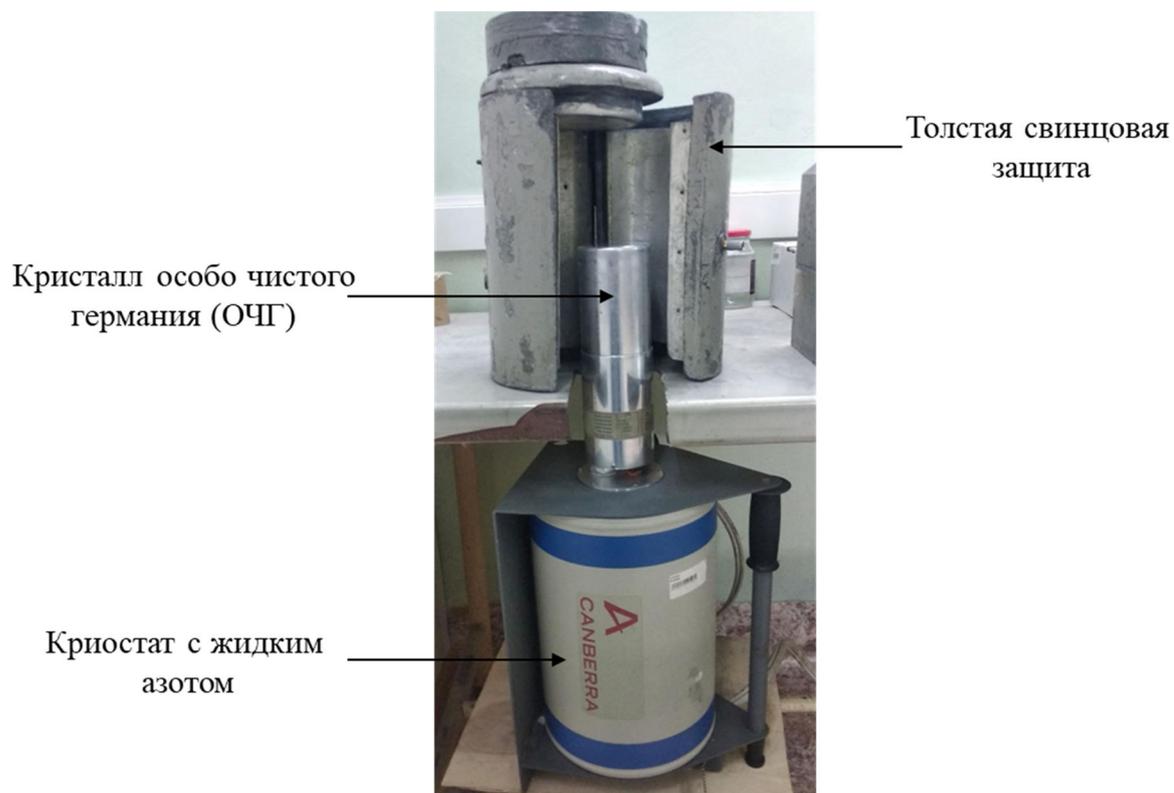


Рисунок 2.6 – Фотография используемого детектора HPGe.



Рисунок 2.7 – Многоканальный анализатор Canberra InSpector 2000.

Калибровка эффективности рассчитывается для каждого используемого расстояния источника от детектора, поскольку она переводит количество отсчетов в значения активности [114], в отличие от калибровки энергии, которая не зависит от геометрии и одинакова для всех расстояний источников от детектора [115].

2.4.1 Калибровка детектора

2.4.1.1 Калибровка энергии

Энергетическая калибровка детекторов HPGe в исследованиях гамма-спектроскопии имеет решающее значение [115]. В процессе детектирования энергия измеряемого фотона преобразуется в напряжение. Затем это напряжение преобразуется многоканальным анализатором в номер канала. Чтобы узнать энергию γ -излучения неизвестного источника, каждый номер канала необходимо связать с определенной энергией фотона; это называется энергетической калибровкой [116]. Для надежной энергетической калибровки был использован набор эталонных радиоактивных источников (таблица 2.5), излучающих γ -кванты с точно известными энергиями (все калиброванные источники поставлены компанией RITVERC, Россия).

Как только будут установлены выбранные ширина и расположение пиков, программа калибровки определяет калибровочные коэффициенты, которые будут использоваться в калибровочном полиноме (уравнение 2.1):

$$E = C_0 + C_1x + C_2x^2 + C_3x^3, \quad (2.1)$$

где E – энергия в единицах кэВ; C_0 , C_1 , C_2 и C_3 – коэффициенты, которые необходимо определить для детектора.

Таблица 2.5 – Набор калиброванных стандартных источников гамма-излучения: ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{152}Eu и ^{241}Am [119].

Изотоп	$t_{1/2}$, лет	Основные линии (интенсивность), кэВ
^{60}Co	5,27	1173,2 (99,85%), 1332,5 (99,98%)
^{137}Cs	30,08	661,7 (85,1%)
^{152}Eu	13,52	121,8 (28,53%), 244,7 (7,55%), 964,1 (14,51%), 1085,8 (10,11%), 1112,1 (13,67%), 1408,0 (20,87%)
^{241}Am	432,6	59,4 (35,9%)

2.4.1.2 Калибровка эффективности

Эффективность детектора (ϵ) (преобразование количества отсчетов в активность) при измерении калибровочных источников, имеющих определенную активность, сертифицирована производителем. После того, как геометрия измерения установлена, калиброванные источники испускают несколько гамма-квантов, создавая фотопики в получаемом гамма-спектре [118]. Количество отсчетов в каждом фотопике с различной энергией затем используется для расчета эффективности при этой энергии с использованием уравнения 2.2:

$$\epsilon(E_\gamma) = \frac{S}{t_1 \gamma A K_w F}, \quad (2.2)$$

где $\epsilon(E_\gamma)$ – эффективность при энергии E_γ , S – чистая площадь пика каждого калибровочного пика, t_1 – текущее время измерения, γ – коэффициент ветвления (также называемый выходом) калибровочного нуклида при данной конкретной энергии, A – активность источника в исходное время источника (время сертификата), F – коэффициент для преобразования активности A из других единиц активности в единицы Бк (если применимо), и K_w – поправочный коэффициент распада для корректировки активности A с активностью во время начала измерения, который рассчитывается по уравнению 2.3:

$$K_w = e^{-\left(\frac{\ln(2)t_2}{T_{1/2}}\right)}, \quad (2.3)$$

где t_2 – время распада калибровочного источника (время, прошедшее между началом измерения и моментом регистрации активности калибровочного источника). $T_{1/2}$ – период полураспада калибровочного источника. Для определения эффективности детектора были использованы 4 калиброванных источника гамма-излучения (таблица 2.5), которые использовались для калибровки расстояний источник-детектор 5, 10 и 15 см. После того как эффективность обнаружения была установлена для каждого калибровочного пика, эффективность обнаружения как функция энергии может быть определена из следующей полиномиальной функции:

$$\ln(\epsilon) = \sum_{i=0}^n b_i \cdot [\ln(E)]^i, \quad (2.4)$$

где b_i – коэффициент, определяемый расчетом, ϵ – эффективность фотопика при энергии E , а i – энергия фотопика.

2.5 Гамма-спектроскопия и измерение радиоактивности

Гамма-спектроскопия использовалась для оценки активности получаемых радионуклидов для последующего расчета кумулятивного сечения и выхода продуктов ядерных реакций, а также для оценки активности радионуклида ^{99}Mo , образующегося в мишени природного циркония ($^{\text{nat}}\text{Zr}$). Для этого после облучения мишеней пучком α -частиц проводили их измерение с помощью калиброванного HPGe-детектора (раздел 2.4).

Используемый германиевый детектор обладают очень хорошим энергетическим разрешением, что очень важно, учитывая, что в мишенях, как ожидается, будет присутствовать много различных изотопов [119]. После облучения и перед измерением мишени должно пройти некоторое время, чтобы свести к минимуму вклад посторонней радионуклидной активности, возникающей во время облучения. Время, необходимое для этого периода, называется временем охлаждения t_c . Устранение или снижение активности нежелательных радионуклидов в течение t_c важно также для уменьшения мертвого времени во время получения спектров [117]. После этапа охлаждения облучаемые мишени помещаются на детектор в соответствии с установленной при калибровке геометрией, и проводится получение спектров. В конце измерения присутствующие радиоизотопы идентифицируют по энергетическим линиям гамма-излучения, зарегистрированным в спектрах [118, 119].

Идентификацию спектров проводили с использованием базы данных радиоактивного распада Национального центра ядерных данных (NuDat 3, Брукхейвенская национальная лаборатория) [109]. Как только все изотопы были идентифицированы как в фольгах монитора, так и в циркониевых мишенях,

соответствующая активность A в конце бомбардировки (A_{EOIB}), рассчитывалась по следующему уравнению:

$$A_{EOIB} = \frac{C_{\gamma} \lambda}{\varepsilon_d I_{\gamma} e^{-\lambda t_c} (1 - e^{-\lambda t_m})} \quad (2.5)$$

где C_{γ} – измеренные значения площади пика, λ – постоянная распада (s^{-1}), ε_d – эффективность детектора, I_{γ} – интенсивность гамма-излучения, t_c – время охлаждения, и t_m – время измерения соответственно. Данные идентифицированных радионуклидов, использованные для расчета соответствующих активностей, представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Данные о распаде исследованных радионуклидов [124].

Изотоп	$T_{1/2}$	Основные γ -линии, кэВ	I_{γ} , %
^{51}Cr	$27,704 \pm 0,003$ д	320,1	$9,91 \pm 0,01$
^{65}Zn	$243,93 \pm 0,09$ д	1115,5	$50,04 \pm 0,10$
^{66}Ga	$9,49 \pm 0,03$ ч	833,5 1039,2	$5,9 \pm 0,3$ $37,0 \pm 2,0$
^{67}Ga	$3,2617 \pm 0,0005$ д	93,3 184,6 300,2 393,5	$38,81 \pm 0,03$ $21,41 \pm 0,01$ $16,64 \pm 0,12$ $4,56 \pm 0,24$
^{99}Mo	$65,924 \pm 0,006$ ч	181,1 739,5	$6,05 \pm 0,12$ $12,20 \pm 0,16$
^{99m}Tc	$6,0072 \pm 0,0009$	140,5	89 ± 4

2.6 Определение сечения ядерной реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$

Для экспериментальной оценки сечения ядерной реакции, как правило, проводят облучение набора тонких фольг-мишеней пучком частиц с известной энергией. Набор мишеней должен быть достаточно тонким, чтобы падающие частицы могли проходить через него без значительных потерь энергии [121]. В нашем исследовании для оценки сечения ядерных реакций использовался метод активации стопок фольг, как описано в разделе 2.3.1. После облучения активность

радиоизотопов, образовавшихся в каждой фольге, рассчитывали с использованием уравнения 2.5.

Для расчета сечения ядерных реакций может быть использована стандартная формула активации 2.6:

$$\sigma = \frac{C_{\gamma} \lambda}{N_t N_b \varepsilon_d I_{\gamma} (1 - e^{-\lambda t_m}) e^{-\lambda t_c} (1 - e^{-\lambda t_b})}, \quad (2.6)$$

которую, используя уравнение 2.5, можно упростить, и переписать в следующем виде:

$$\sigma = \frac{A}{N_t N_b (1 - e^{-\lambda t_b})}, \quad (2.7)$$

где A – активность (Бк), N_t – число атомов мишени, N_b – число бомбардирующих частиц в единицу времени, и t_b – время облучения.

2.6.1 Определение энергии пучка α -частиц

Когда в одной и той же фольге образуется более одного контрольного радиоизотопа, значение энергии требуемого пучка α -частиц может быть определена по реакциям контроля, рекомендованным МАГАТЭ [41, 53]. С этой целью в каждый из пакетов облучаемых фольг спереди была вложена контрольная фольга ^{nat}Cu . Такие фольги идеально подходят для мониторинга пучков α -частиц, поскольку в них протекают три ядерные реакции ($^{nat}\text{Cu}(\alpha, x)^{66}\text{Ga}$, $^{nat}\text{Cu}(\alpha, x)^{67}\text{Ga}$, $^{nat}\text{Cu}(\alpha, x)^{65}\text{Zn}$), удобные для контроля энергии и интенсивности пучка [110]. Соотношение между сечениями первых двух ядерных реакций σ_1 и σ_2 на одном и том же материале мишени можно определить, с учетом уравнения (2.7) как:

$$\frac{\sigma_1}{\sigma_2} = \frac{A_1 (1 - e^{-\lambda_2 t_b})}{A_2 (1 - e^{-\lambda_1 t_b})}, \quad (2.8)$$

где A_1 , A_2 , λ_1 , λ_2 – активности и константы распада радиоизотопов 1 и 2 соответственно. Используя уравнение 2.6 и активность, индуцированную в фольге монитора с хорошо известными сечениями, можно рассчитать энергию пучка α -частиц.

2.6.2 Контроль тока пучка

Расчет тока и энергии пучка частиц выполнялся по результатам измерения активности изотопов, образующихся в первой фольге монитора, в сочетании с хорошо известным сечением реакции ^{nat}Cu . Мониторные фольги ^{nat}Ti использовались для проверки параметров пучка α -частиц, проходящего через пакет фольги, как обсуждалось ранее в разделе 2.3.1. Этот подход использовался в каждом эксперименте для расчета тока пучка I , используемого для измерения сечения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$.

2.7 Выбор методики выделения ^{99}Mo из мишеней ^{nat}Zr

2.7.1 Исследование сублимационного выделения

Метод сублимации широко применяется для выделения из облученных молибденовых мишеней дочернего радионуклида ^{99m}Tc , используя различие летучих свойств оксидов молибдена и технеция. Известно, что ^{99m}Tc сублимируется в форме Tc_2O_7 в диапазоне температур от 380 °C до 1000 °C, с последующей конденсацией паров в виде $^{99m}\text{TcO}_4^-$ [32, 87, 89, 91, 92, 122]. С учетом того, что этот метод разделения достаточно удобен и может быть осуществлен в несколько стадий, нами на первом этапе исследований изучалась возможность выделения ^{99m}Tc из облученных циркониевых мишеней методом сублимации.

Используемый нами в работе сублимационный метод заключался в термообработке облученной мишени из металлического циркония внутри сублимационной камеры, нагретой до температуры 710-780 °C. Схема этой установки приведена ниже, в 4 Главе. Согласно схеме, над нагреваемой мишенью установлен конденсор, выполненный из кварцевого стекла с водяным охлаждением. По окончании сублимации конденсор вынимают и промывают 5 М раствором NaOH, после чего проводят гамма-спектральный анализ раствора полученного смыва. Кроме того, проводится определение активности ^{99}Mo в оксиде, образующемся на поверхности мишени при сублимации, путем ее обработки тампонами, пропитанными 1М раствором NaOH. Измерение активности

радиоизотопов ^{99m}Tc и ^{99}Mo , образовавшихся в облученной мишени, проводили до и после процесса сублимации.

2.7.2 Отработка методики осаждения ^{99}Mo на сорбенте

Хроматографическая колонка является одним из основных устройств, используемых для разделения пары ^{99}Mo и ^{99m}Tc . С учетом этого, нами была проверена возможность проведения адсорбции, выделенного из растворенной циркониевой мишени ^{99}Mo , на колонке с подготовленным сорбентом – оксидом алюминия с последующим элюированием из колонки ^{99m}Tc физиологическим раствором во флакон и проведением контроля качества элюата [87].

2.7.2.1 Растворение облученной циркониевой мишени

Для приготовления раствора молибдата ($\text{Na}_2^{99}\text{MoO}_4$) облученные мишени ^{nat}Zr растворяли в растворе царской водки (соотношение HCl и HNO_3 3:1). Растворение проводили в стеклянных стаканах с объемом царской водки, полностью покрывающим облученную мишень, при осторожном нагревании до полного растворения (примерно 30 мин). Затем температуру повышали, чтобы выпарить смесь досуха, и давали ей остыть. На следующем этапе в химический стакан вводили 3 мл 5М раствора NaOH , нагревали до кипения и кипятили в течение 20 мин. После охлаждения добавляли 5 мл 1 м HCl , 0,5 мл 30%-ной перекиси водорода и 8 мл воды, а затем доводили значение рН до 3. Раствор полученного молибдата дистанционно помещали по 5 мл в три флакона. Из каждого флакона отбирали пробы для измерения активности ^{99}Mo и примесей других радионуклидов.

2.7.2.2 Подготовка оксида алюминия к адсорбции молибдена

В работе использовали сорбент нейтральный оксид алюминия (рН = 6,8-7,8) для колоночной хроматографии фирмы «Merck Millipore» с размером частиц 0,06-0,20 мм. Этот оксид алюминия широко используется для производства $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -генераторов,

например, в Томском политехническом университете он применяется с 2003 г. для производства генераторов « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГТ-ТОМ».

Приготовление сорбента проводилось в два этапа. На первом этапе проводили начальную предварительную подготовку сорбента к его загрузке в генераторные колонки. С этой целью примерно 20 г оксида алюминия помещали в цилиндр с герметичной крышкой и добавляли пятикратный объем воды для инъекций. Смесь перемешивали и давали осесть крупной фракции, затем удаляли верхний слой, содержащий мелкие частицы сорбента. Процесс промывки повторяли до тех пор, пока в растворе не переставали наблюдаться мелкие частицы сорбента. Затем оксид алюминия переносили в открытый контейнер и сушили при температуре 115 °С.

На втором этапе проводилась кислотная подготовка оксидов алюминия с разной степенью их активации путем обработки раствором HCl с различным количеством кислоты: 2,7; 3,1 и $4,3 \cdot 10^{-4}$ моль/г. Для этого в три стакана вводили по 5 г сухого оксида. Потом в стаканы № 1, № 2 и № 3 добавляли соответственно 45, 52 и 72 мл 0,05 М раствора HCl, затем встряхивали, декантировали и в каждом случае измеряли pH. После оксиды переносили в отдельные чашки и сушили в шкафу при температуре примерно 120 °С. После просушивания оксиды загружали в колонки № 1, № 2 и № 3 в количестве около 2,5 г (такая масса оксида обычно используется в колонках ^{99}Mo / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - генераторов). Приведенную подготовку оксида алюминия проводили по методике, приведенной в работе Рогова А.С. [123].

2.7.2.3 Порядок сборки хроматографических колонок

Основными деталями, необходимыми для сборки хроматографической колонки, являются: колонка стеклянная, фильтры войлочные медицинские (диаметр 8,0 мм), фторопластовые кольца диаметром 8,0 мм, резиновые пробки тип 1-1, а также алюминиевые капсулы. Перед сборкой колонки проводят предварительную подготовку всех комплектующих, которая заключается в промывке, обработке и последующей просушке в сушильно-стерилизационном шкафу. Затем колонки собирали следующим образом: на один конец колонки

вставлялась резиновая пробка, а сверху устанавливали алюминиевый колпачок, которая закрывалась запорным устройством. Далее вставляли кольцо из фторопласта вместе с двумя фильтрами из медицинского фетра одинакового диаметра (8,0 мм). Далее в колонки добавляли точную массу (2,5 г) каждого из 3-х активированных оксидов алюминия, приготовление которых описано в пункте 2.7.2.2. Оксиды в колонках уплотняли короткими периодами перемешивания (около 15 сек). Затем поверх оксида накладывали войлочный медицинский фильтр толщиной 1,0 мм, над которым устанавливали фторопластовое кольцо и герметизировали колонку сверху с помощью резиновой пробки, закрепленной алюминиевым колпачком.

2.7.2.4 Зарядка колонки в направлении снизу-вверх

Для определения величины выхода ^{99m}Tc из колонок с различным уровнем закисления оксида Al_2O_3 , использовали процедуру проведения «обратной» зарядки молибдата натрия $\text{Na}_2^{99}\text{MoO}_4$ в направлении снизу-вверх в колонки № 1, № 2 и № 3, подготовленные в разделе 2.7.2.2.

Оксиды Al_2O_3 в этих колонках были обработаны 0,05 М раствором HCl в количествах: №1 – $2,7 \cdot 10^{-4}$ моль/г (масса оксида 2,9608 г); №2 – $3,1 \cdot 10^{-4}$ моль/г (масса оксида 3,061 г); №3 – $4,3 \cdot 10^{-4}$ моль/г (масса оксида 2,9089 г). После проведения зарядки колонки промывали, путем пропускания через них в направлении сверху-вниз 5 мл дистиллированной воды, а после смеси 7 мл физиологического раствора (0,9% NaCl) + 0,2 мл H_2O_2 .

Далее для определения полноты и длины адсорбции радионуклида измеряли распределение ^{99}Mo вдоль колонок. Колонки помещали на Гамма-скан 01А (Амплитуда) и сканировали, начиная от места введения препарата до другого конца колонки. Через сутки колонки элюировали (промывали) физиологическим раствором сверху-вниз и отбирали пробы для измерения удельной и общей активности пертехнетата натрия NaTcO_4 .

2.7.2.5 Определение радионуклидной чистоты элюатов ^{99m}Tc

Основной радионуклидной примесью в элюате технеция-99м считается примесь радионуклида молибдена-99. Согласно действующим нормативным требованиям [124-126], относительное содержание примеси ^{99}Mo в элюатах не должно превышать 0,002% по сравнению с активностью ^{99m}Tc на дату и время его получения. Для определения примеси радионуклида образцы элюата объемом 5 мкл наносили на диски фильтровальной бумаги, которые заклеивали скотчем, и помещали на детектор для гамма-спектрометрического анализа. После, содержание примеси ^{99}Mo в препарате находится из соотношения:

$$A_{(^{99}\text{Mo})}, \% = \frac{A_{(^{99}\text{Mo})}}{A_{(^{99m}\text{Tc})}} \cdot 100$$

где $A(^{99}\text{Mo})$ и $A(^{99m}\text{Tc})$ – значения объемной активности ^{99}Mo и ^{99m}Tc соответственно.

2.7.2.6 Определение химических примесей в элюатах

Определение примесей химических элементов в полученных элюатах осуществлялся методом эмиссионной спектрометрии. В соответствии с действующими требованиями, содержание примесей химических элементов в препарате ^{99m}Tc , выделяемом из генератора, не должно превышать следующих пределов: алюминия не более 5 мкг/мл, молибдена не более 0,2 мкг/мл. Содержание остальных элементов, таких как: барий, бериллий, висмут, железо, кадмий, мышьяк, марганец, медь, никель, олово, ртуть, свинец, сурьма, теллур, цинк, хром, кремний и бор – должно быть ниже пределов обнаружения данным методом. Эти величины указаны в статье [125].

В работе испытание на неактивные примеси проводили с помощью эмиссионного спектрометра параллельного действия с индуктивно-связанной плазмой Shimadzu ICPE-9000. Приготовление эталонных образцов для построения калибровочных графиков проводили по стандартным методикам, приведенным в фармакопейной статье «Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах» [126].

Для снятия спектра, в емкость с анализируемой пробой помещали капилляр для отбора пробы. Раствор, поднимался по капилляру и при помощи ультразвукового распылителя, вводился в пламя плазмы для ионизации. Испускаемый спектр регистрировался при помощи полупроводникового CCD-детектора, осуществляющего регистрацию и преобразование световых сигналов спектра в электрический сигнал, который далее в цифровой форме поступает в компьютер для обработки и анализа с помощью прилагаемого программного обеспечения. Обработку спектров и вычисление концентраций определяемых элементов осуществляли в автоматическом режиме с использованием прилагаемого программного обеспечения.

2.7.2.7 Определение радиохимической чистоты элюата технеция-99м, выделенного из генераторной колонки

Радиохимическая чистота (РХЧ) является одним из главных показателей качества РФЛП, определяющим его диагностическую эффективность. Согласно нормативным требованиям, величина РХЧ препарата из генератора технеция-99м не должна быть менее 99%. Чаще всего основной радиохимической примесью препарата являются восстановленные ионы ^{99m}Tc с валентностью менее VII. Для определения РХЧ препарата, как правило, применяют метод тонкослойной хроматографии (ТСХ). В настоящей работе была использована стандартная методика, приведенная в [126]. В соответствии с ней, на полоску хроматографической пластины силикагеля размером 20×100 мм, отступив от одного края 20 мм (линия старта), наносили пробу препарата объемом 5 мкл. После высушенную на воздухе полоску помещали в камеру, предварительно насыщенную в течение 1 ч ацетоном. Хроматографирование проводили в течение 10 мин. После окончания процесса, высушенную полоску обклеивали с обеих сторон полиэтиленовой пленкой и проводили измерение распределения активности ^{99m}Tc по ее длине на установке «ГАММА СКАН-01А» (рисунок 2.8), выдающей информацию о процентном соотношении площадей пиков активностей,

присутствующих на хроматограмме, к ее общей активности, а также информацию о величине радиохимической чистоты (РХЧ) препарата.



Рисунок 2.8 – Гамма-детектирующая установка «ГАММАСКАН-01А» для тонкослойной хроматографии

2.8. Статистическая обработка результатов измерений

Статистическую обработку полученных результатов радиометрических измерений проводили с использованием критерия Стьюдента при доверительной вероятности 0,95 и доверительном интервале $\pm 1\%$ от среднего значения. Измерения проводили не менее 5 раз с последующим внесением поправки на время распада радионуклидов [127].

Полученные при проведении исследований экспериментальные данные подвергались обработке с помощью набора программ Microsoft Office и методом «наименьших квадратов». При этом строилась следующая зависимость:

$$y=f(x,a_0,a_1,\dots,a_k) \quad (2.9)$$

где сумма квадратов отклонений измеренных значений y_i от расчетных $f(x_i, a_0, a_1, \dots, a_k)$ должна быть наименьшей. Математически эта задача сводится к определению параметров $a_0, a_1, a_2, \dots, a_k$, при которых функция принимает минимальное значение.

Построение линейной зависимости данной функции (линии регрессии) требует определения параметров функции $y = ax + b$. С этой целью составляется уравнение для функции S :

$$S = \sum_{i=1}^n [y_i - ax_i - b]^2 \quad (2.10)$$

Система линейных уравнений для их последующего решения формируется путем дифференциации функции S по a и b .

Для оценки линейной связи между величинами x и y использовался коэффициент корреляции, который рассчитывается по следующей формуле:

$$r = \frac{\frac{1}{n} \sum x_i \cdot y_i - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sigma_x \cdot \sigma_y} \quad (2.11)$$

в соответствии с которой более близкое расположение экспериментальных точек к линии регрессии обеспечивает небольшое отличие абсолютной величины r от единицы. Если коэффициент корреляции приравнивается к нулю, то переменные x и y являются некоррелированными.

Для проверки коэффициента корреляции обычно используется критерий Стьюдента. Формула для вычисления данного критерия представлена ниже:

$$t = \frac{\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (2.12)$$

Сравнение значений проводится с помощью таблицы распределения Стьюдента при доверительной вероятности 0,95 и соответствующем числе степеней свободы.

ГЛАВА 3. ОТРАБОТКА ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ОБЛУЧЕНИЯ α -ЧАСТИЦАМИ ЦИРКОНИЕВОЙ МИШЕНИ И МЕТОДИКИ ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗ НЕЕ МОЛИБДЕНА-99

3.1. Исследование функции возбуждения ^{99}Mo , получаемого по реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ в циркониевых мишенях с естественным изотопным составом

Для получения на циклотроне Р-7М радионуклида ^{99}Mo по реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ с максимально высокой удельной активностью нами были проведены предварительные экспериментальные исследования функции возбуждения с целью определения оптимальной энергии α -частиц и толщины мишени из циркония. Его химическая чистота составляла 98,2% (см. таблицу 3.1), а изотопный состав приведен в таблице 2.4.

Таблица 3.1 – Состав химических примесей в циркониевой мишени, %.

Hf	Fe	Cr	C	N	O	H
1,83	0,020	0,006	0,004	0,003	0,042	0,001

Для проведения экспериментов были приготовлены два пакета, состоящие из тонких металлических фольг меди, титана и циркония (производство Baoji Kedipu New Material Co. Ltd., Китай) и имеющие характеристики, приведенные в разделе 2.3.1. При этом фольгу $^{\text{nat}}\text{Zr}$ в пакетах использовали в качестве основной мишени, а фольгу $^{\text{nat}}\text{Cu}$ помещали в переднюю их часть для контроля интенсивности и энергии первичного пучка α -частиц. За медной фольгой устанавливали одну или две фольги $^{\text{nat}}\text{Ti}$, чередующиеся с фольгами $^{\text{nat}}\text{Zr}$.

Стопки фольг № 1 и № 2, которые использовались для измерения сечения ядерной реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$, были расположены в порядке, показанном на рисунке 3.1. Количество фольг в пакетах подбиралось с таким расчетом, чтобы охватить весь энергетический диапазон α -частиц от максимальной энергии до порога реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$.

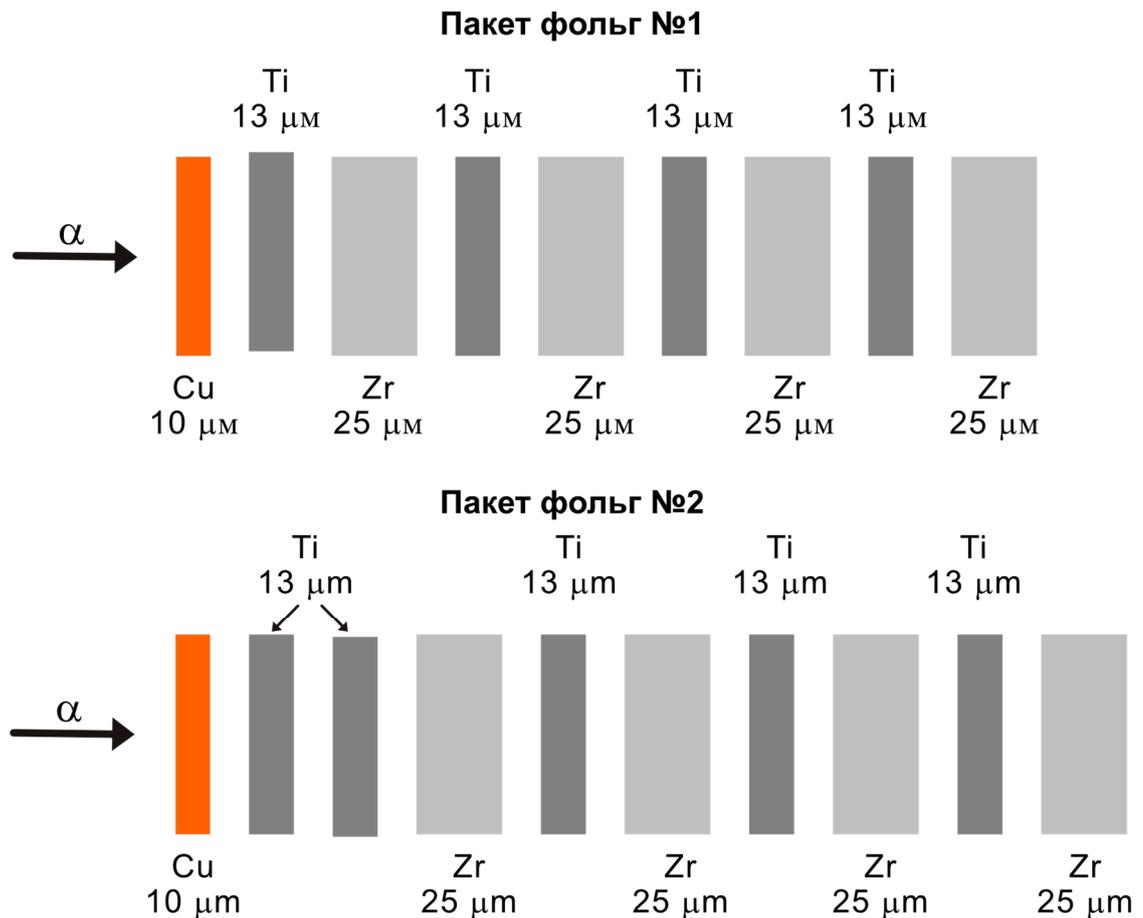


Рисунок 3.1 – Схема стопки фольг, используемых для определения сечения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$.

В каждом пакете фольги были плотно сжаты для устранения воздушных зазоров между ними.

В отличие от первого пакета, во втором перед первой Zr-фольгой были помещены две Ti-фольги. За счет этого, была уменьшена энергия падающих α -частиц на первую Zr-фольгу по ходу направления пучка.

Подготовленные пакеты перед облучением были установлены в алюминиевую опору для фиксации фольг, имеющую отверстие 10 мм для коллимации пучка α -частиц. Охлаждение пакетов проводилось потоком воды в соответствии со схемой, показанной на рисунке 3.2, а условия облучения для каждой стопки фольги приведены в таблице 3.2. В обоих экспериментах начальная энергия α -пучка была равной 27,2 МэВ при интенсивности тока пучка ~ 100 нА.

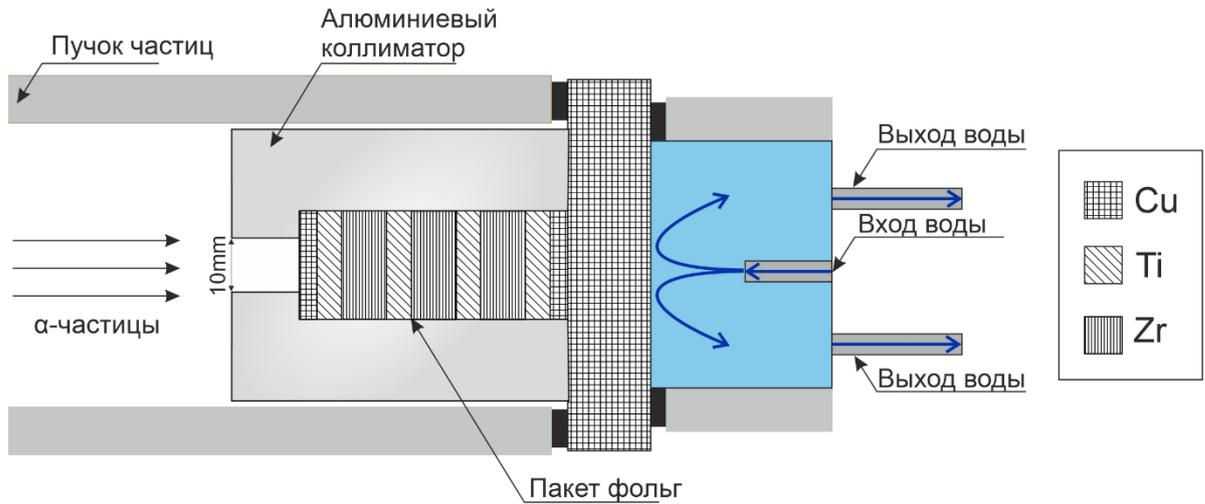
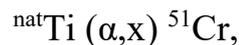
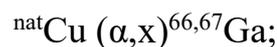
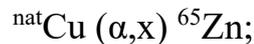


Рисунок 3.2 – Принципиальная схема облучения пакетов фольг.

Таблица 3.2 – Условия облучения в экспериментах по измерению сечения ядерной реакции.
 $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$.

Стопки фольг	Энергия α -частиц, МэВ	Время облучения, час	Ток пучка, нА,
1	$27,2 \pm 0,2$	2	40 ± 5
2	$27,2 \pm 0,2$	3	66 ± 8

Мониторинг ядерных реакций:



генерируемых в приведенных фольгах, проводился для определения основных параметров α -пучка и его распределения вдоль пакетов. С этой целью после облучения измеряли активности фольг с использованием многоканального анализатора Canberra InSpector 2000 в сочетании с Ge-детектором Canberra (тип GC1020, диаметр 46,5 мм, длина 32 мм). Калибровку детектора по эффективности и энергии проводили с использованием набора калиброванных стандартных источников гамма-излучения, таких как ${}^{60}\text{Co}$, ${}^{137}\text{Cs}$, ${}^{152}\text{Eu}$ и ${}^{241}\text{Am}$ (RITVERC). Время измерения образцов составляло от 40 мин до 24 ч на расстоянии от детектора (5–25 см), обеспечивающем малое мертвое время (менее 4%) и отсутствие эффекта суммарного наложения близких по энергии γ -линий.

Параметры первичных пучков α -частиц определяли по хорошо изученным мониторам реакций $^{nat}\text{Cu}(\alpha, x)^{65}\text{Zn}$ и $^{nat}\text{Cu}(\alpha, x)^{66,67}\text{Ga}$. Проверка характеристик пучка вдоль каждого пакета проводилась в соответствии с четко определенной функцией возбуждения реакции $^{nat}\text{Ti}(\alpha, xn)^{51}\text{Cr}$.

На рисунке 3.3 приведено сравнение экспериментальных значений сечений реакции $^{nat}\text{Ti}(\alpha, x)^{51}\text{Cr}$, полученных нами в двух проведенных облучениях с данными, рекомендованными МАГАТЭ, которые очень хорошо согласуются. Их соответствие рекомендуемым значениям указывает на то, что установленные нами параметры пучка верны.

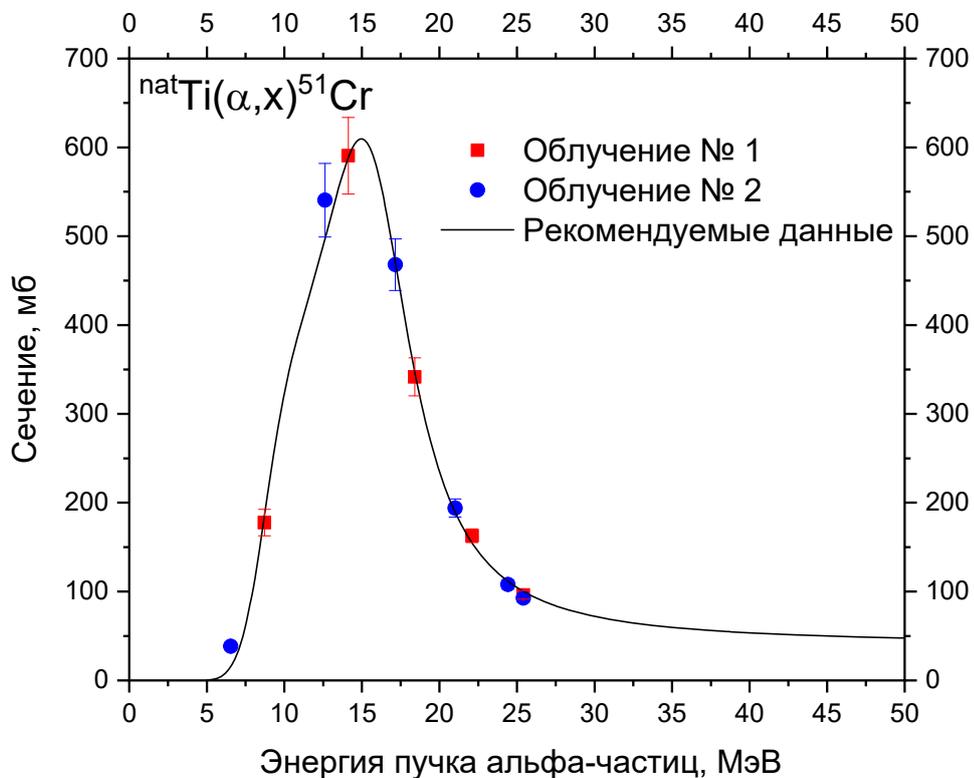


Рисунок 3.3 – Сопоставление полученных экспериментальных значений сечения реакции $^{nat}\text{Ti}(\alpha, x)^{51}\text{Cr}$ с данными МАГАТЭ [11].

В таблице 3.3 представлены, значения величин сечения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ в зависимости от энергии α -частиц, рассчитанные по методике, приведенной в разделе 2.6 второй Главы. Полученные результаты сравнивались с данными предыдущих исследований и теоретическими данными из библиотеки TENDL-2019 [19, 34, 63-65].

Таблица 3.3 – Изменение сечения ядерной реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ в зависимости от энергии α -частиц.

Средняя энергия α -частиц в фольге, МэВ	Сечение (σ), мб
$23,8 \pm 1,2$	$32,3 \pm 4,3$
$22,7 \pm 1,3$	$42,7 \pm 5,1$
$20,3 \pm 1,4$	$60,6 \pm 7,9$
$19,1 \pm 1,4$	$77,6 \pm 8,4$
$16,3 \pm 1,6$	$178,3 \pm 20,0$
$14,9 \pm 1,7$	$227,8 \pm 24,2$
$11,6 \pm 2,1$	$97,2 \pm 9,3$
$9,8 \pm 2,4$	$23,4 \pm 1,7$

По полученным интегральным результатам измерений была определена функция возбуждения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$, приведенная на рисунке 3.4, и соответствующий выход ^{99}Mo .

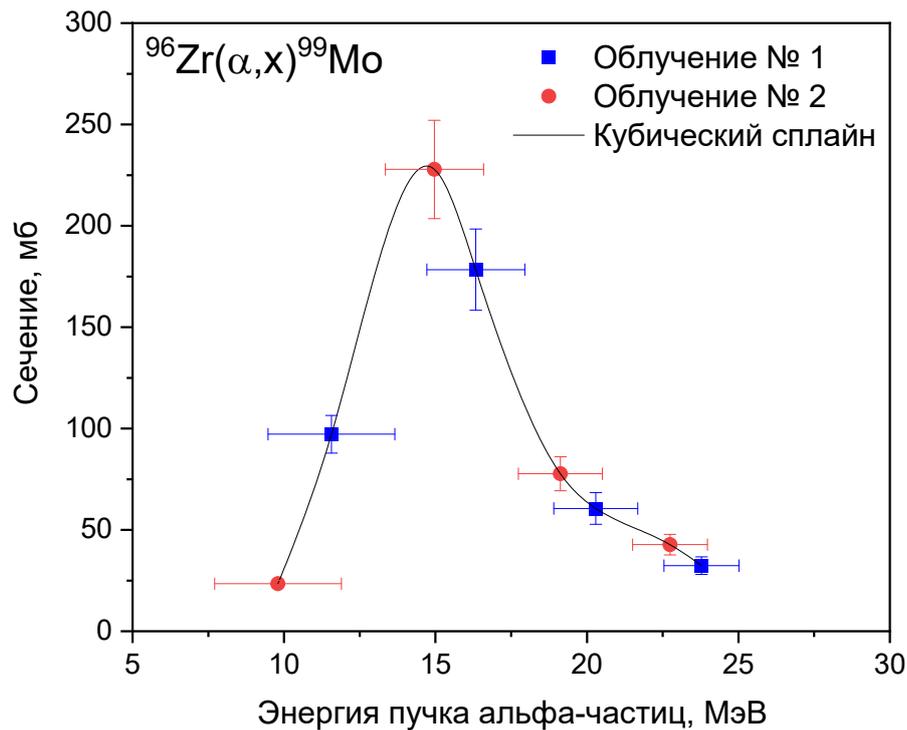


Рисунок 3.4 – Функция возбуждения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$.

Из рисунка 3.4 следует, что максимальная величина сечения исследуемой реакции достигается при энергии пучка α -частиц порядка 15 МэВ. На ниже приведенном рисунке 3.5 сделано сопоставление полученных в работе данных о

сечении реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ с результатами, ранее установленными в других работах, а также с теоретическими данными библиотеки TENDL-2019 [19].

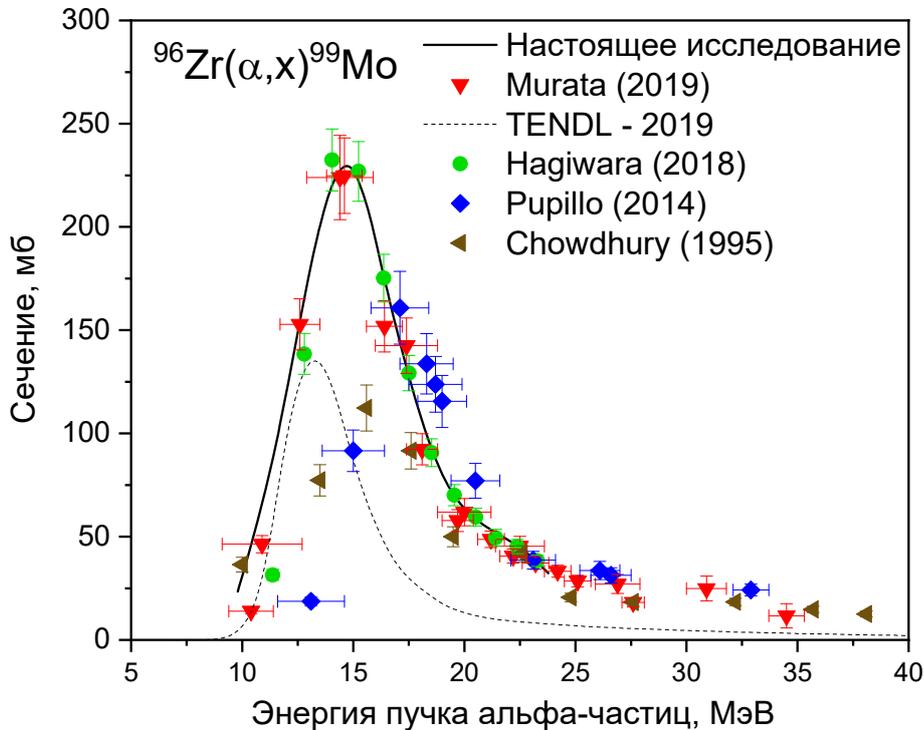


Рисунок. 3.5 – Сопоставление полученных функций возбуждения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ с экспериментальными результатами и данными TENDL-2019 [19, 34, 63 – 65, 78].

Из представленных на рисунке зависимостей можно сделать вывод, что функция возбуждения, измеренная в нашем исследовании, практически идентична той, о которой сообщили Hagiwara et al. [65] и Murata et al. [64]. Вместе с тем, наблюдается, что при энергиях менее 15 МэВ наша кривая слегка смещается в сторону меньших энергий. Объясняется это тем, что мишени ^{nat}Zr , использованные нами, несколько толще, чем те, что применялись в приведенных исследованиях, поэтому средняя энергия α -частиц в наших фольгах имеет более заметное снижение энергии на левой стороне пика полученной зависимости. Кривая с меньшей амплитудой, описанная Chowdhury [63], имеет расположение части кривой при энергиях, близких к 10 МэВ, и пик 15 МэВ, что хорошо согласуется с нашими результатами. Максимальное значение по результатам Pupillo [34] смещено примерно на 2 МэВ в область более высоких энергий и меньше по амплитуде.

С другой стороны, пик данных TENDL-2019 [19] смещен примерно на 2 МэВ в низкую область по энергии.

Общая неопределенность измеренных поперечных сечений была оценена в диапазоне от 7,8% до 13,8%, учитывая следующие параметры: статистические погрешности (в диапазоне 0,3-10,8%), погрешность интенсивности пучка (12%), толщина мишени (3%), чистота мишени (2%), интенсивность γ -излучения (<1%), эффективность детектора (5%), ошибки данных распада (<1%).

Ожидаемый расчетный выход ^{99}Mo , оцененный по измеренной в работе функции возбуждения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ из мишеней ^{96}Zr , облученных α -частицами с энергией 23,8 МэВ, в сопоставлении с данными работ [34, 64, 65] приведен на рисунке 3.6. Его величина составляет 1,77 МБк/мкА·ч.

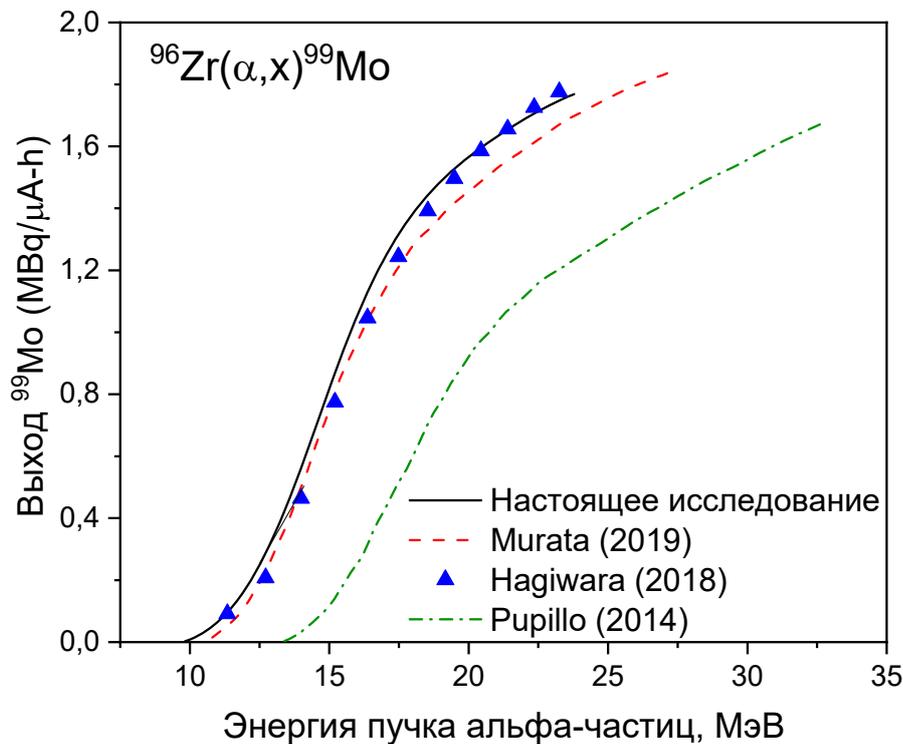


Рисунок 3.6 – Выход ^{99}Mo (МБк / мАч), оцененный по измеренной в работе функции возбуждения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ в сопоставлении с данными работ [34, 64, 65, 78].

С учетом сказанного, в проведенном нами исследовании был сделан важный вывод о том, что оптимальный диапазон энергии α -частиц должен находиться в пределах 11-19 МэВ, что соответствует толщине мишени около 68 мкм. В этом случае ожидаемое значение выхода ^{99}Mo будет порядка 1,46 МБк/мкА·ч, что хорошо согласуется с результатами наших предыдущих исследований выхода ^{99}Mo из

толстых мишеней [130]. Соответственно, это позволит производить до 17,5 ГБк ^{99}Mo за 12 ч облучения при среднем токе α -частиц 1 мА, что достаточно для практического использования целевого продукта в генераторных технологиях для получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Высокая активность может быть также наработана при использовании циркониевых мишеней с обогащением по изотопу ^{96}Zr на уровне 60%, что обеспечит получение 18,5 ГБк ^{99}Mo за 12 ч облучения при токе порядка 30 мкА.

Полученные нами результаты свидетельствуют о реальной возможности использования реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ для производства радиоизотопа ^{99}Mo на средних циклотронах. Экспериментально определенная величина сечения позволяет максимизировать выход целевого продукта, сводя к минимуму количество радиоактивных примесей.

3.2. Разработка технологии выделения ^{99}Mo из облученной циркониевой мишени

Для выделения ^{99}Mo из облученных циркониевых мишеней нами на первом этапе была исследована возможность его сублимационного выделения. С этой целью предварительно была сделана оценка влияния температурной обработки на степень окисления поверхности мишени в диапазоне ее изменения от 25 до 800 °С. Эксперимент был проведен на необлученных фольгах из натурального циркония, изготовленных в виде круга диаметром 30 мм, толщиной 120 мкм и весом 0,5797 г. Процедура нагревания была выполнена с использованием установки, схема которой приведена на рисунке 3.7. После каждого нагревания мишени при заданной температуре в течение времени 25-30 мин, мишень взвешивали, определяя изменение ее веса Δm , а затем снова помещали в сублимационную установку и проводили повторное нагревание. Полученные результаты представлены в таблице 3.4. и на рисунке 3.8.

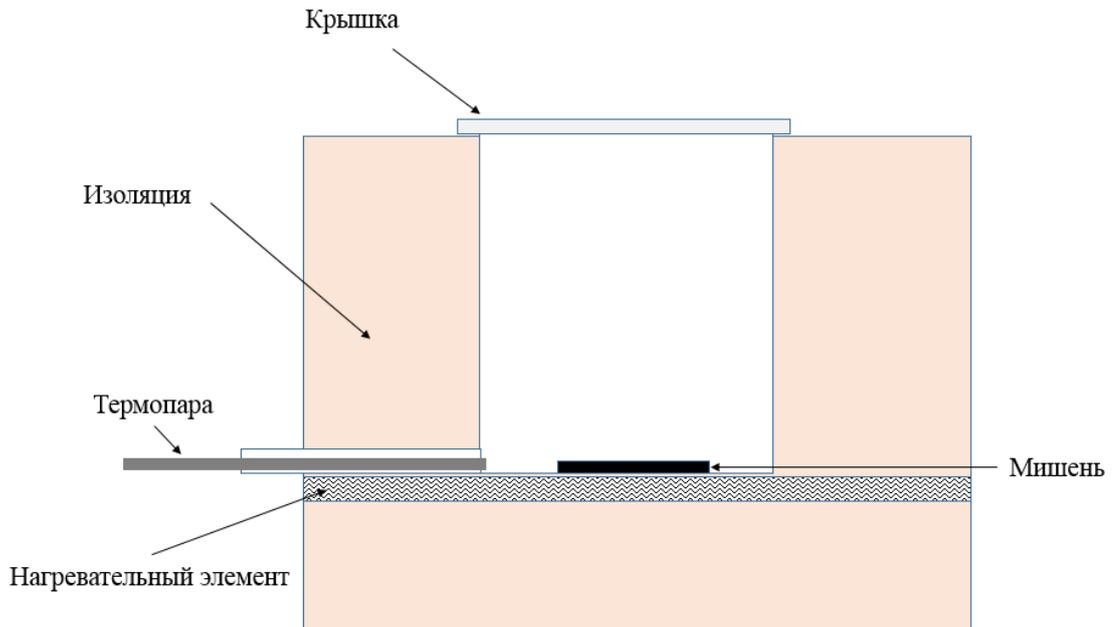
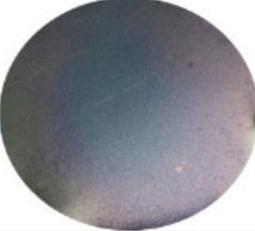


Рисунок 3.7 – Схема установки для нагрева циркониевой мишени.

Таблица 3.4 – Изменение веса оксидного слоя, образующегося на поверхности циркония в зависимости от температуры.

Мишень	Температура, °C	Δm , г
	Комнатная температура	0
	100	+0,0001
	300	+0,0004
	500	+0,0016

Продолжение таблицы 3.4

	700	+0,0064
	800	+0,0172

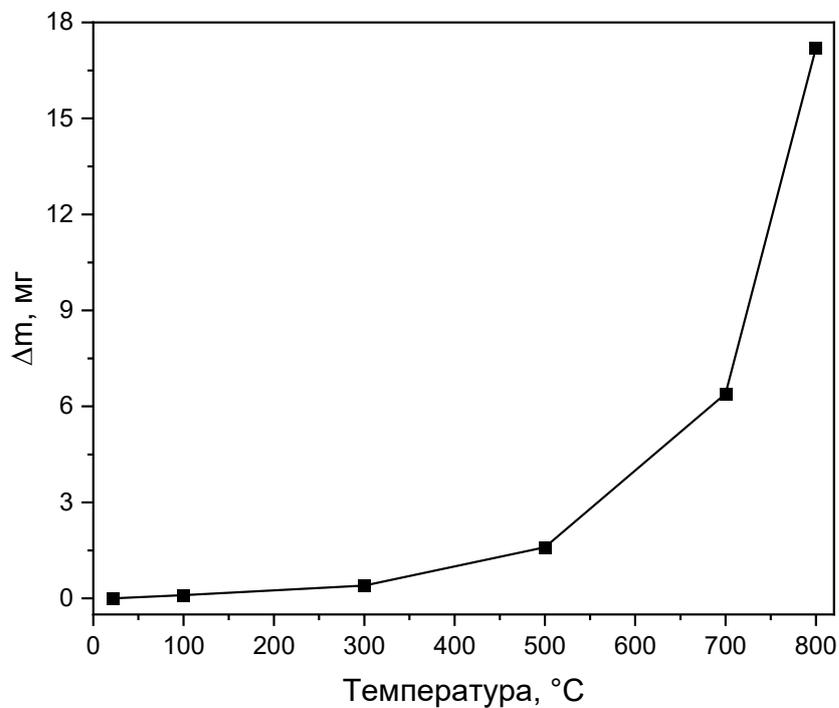


Рисунок 3.8 – Изменение массы слоя оксида циркония в зависимости от температуры.

Из представленных данных следует, что наиболее интенсивное образование оксида на поверхности циркония наблюдается при температуре ≥ 800 °C. Но здесь основным отрицательным фактором является то, что оксид начинает разрушаться и мишень изменяет свою форму, что будет препятствовать её повторному облучению.

Согласно Akram, K. H. [131], наблюдаемое в эксперименте изменение цвета мишени в процессе нагревания при разных температурах может быть связано не только с оптическими эффектами при изменении толщины оксида, но также и с изменением состава оксида. Например, серебристо-серый цвет мишени, который наблюдается при 700 °С, скорее всего, обусловлен образованием на ее поверхности оксида ZrO_2 . Исходя из этого, можно ожидать, что если в процессе сублимации, образовавшийся в облученной Zr-мишени ^{99}Mo будет диффундировать из металла в образующийся на поверхности слой оксида ZrO_2 , представляется возможным проводить его последующее «вымывание» из оксида раствором NaOH в виде молибдата натрия.

3.2.1 Определение диффузии ^{99}Mo в поверхностный слой оксида ZrO_2

Для проверки предположения о возможности диффузии ^{99}Mo в поверхностный слой оксида предварительно взвешенную циркониевую мишень природного состава в виде диска диаметром 30,5 мм и толщиной 186 мкм облучили пучком α -частиц с энергией 27 МэВ при токе 25 мкА, который падал на мишень под углом 60° (рисунок. 3.9).

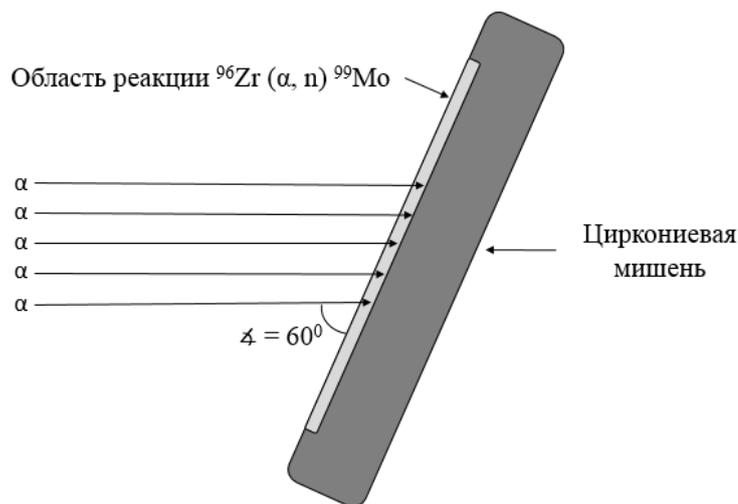


Рисунок 3.9 – Схема траектории падения α -частиц на мишень.

В соответствии с выбранным углом падения, расчетная энергия α -частиц после прохождения через слой циркония толщиной 186 мкм снизится от 27 МэВ до 5,328 МэВ. При этом глубина слоя максимального образования ^{99}Mo составит

161 мкм. При облучении мишень вращалась и с обратной стороны охлаждалась водой.

Для термовыделения радионуклидов из облученной циркониевой мишени была использована сублимационная установка, схема которой приведена на рисунке 3.10. Согласно приведенной схеме, облученная мишень устанавливается на нагревательный элемент внутри емкости из кварцевого стекла. Сверху над ней располагается охлаждаемый водой конденсор с возможностью регулирования его высоты над мишенью в пределах от 4 до 15 мм. По окончании термообработки в течение 70 мин проводилось взвешивание мишени и обработка ее поверхности с обеих сторон тампонами, пропитанными 1М раствором NaOH с последующим измерением на Ge-детекторе изменения активности мишени.

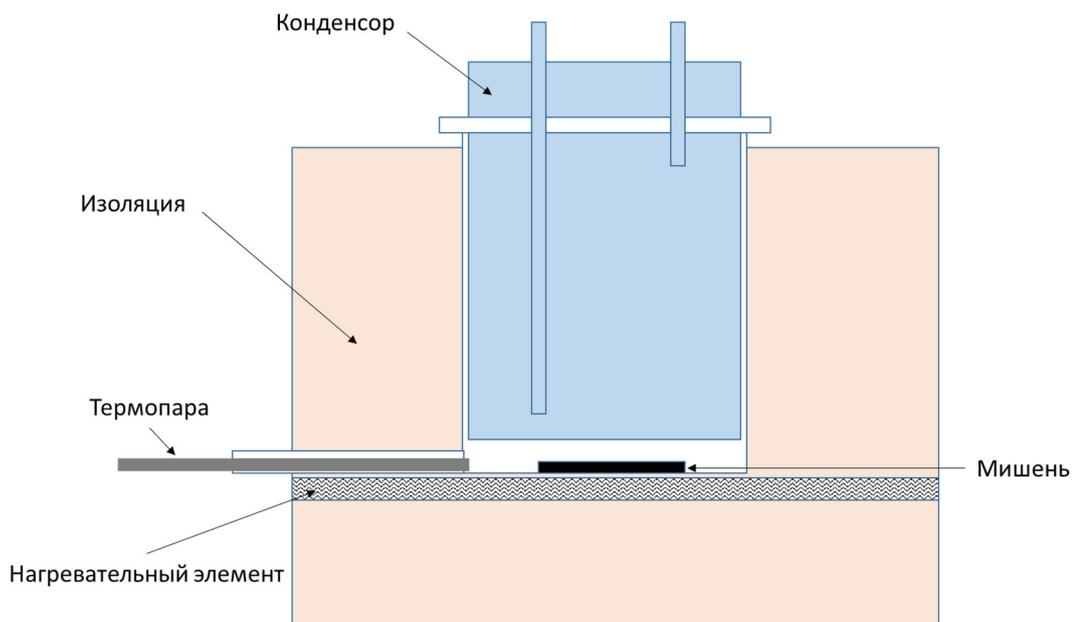


Рисунок 3.10 – Схема установки для сублимационного выделения ^{99}Mo .

Точно также, после проведенной сублимации над детектором на расстоянии 30 мм устанавливался конденсор для определения достигших его поверхности радиоизотопов.

В описанной последовательности было проведено 3 процесса термической обработки облученной мишени. Два из них при температуре 710 °С и один при 780 °С. В первых двух случаях расстояние конденсора над мишенью составляло 14 мм, а в

третьем – 7 мм. В таблице 3.5 показано изменение веса мишени при ее термообработках.

Таблица 3.5 – Изменение веса мишени при термообработке

№ термообработки	Температура, °С	Расстояние мишень - конденсор, мм	Вес до обработки, г	Вес после обработки, г	Изменение веса, г
1	710	14	0,5474	0,5693	+0,0219
2	710	14	0,5693	0,5730	+0,0037
3	780	7	0,5730	0,5746	+0,0016

Из таблицы следует, что максимальное образование оксидной пленки на поверхности циркониевой мишени наблюдается уже после первого процесса сублимации.

В таблице 3.6 представлены результаты измерений активности ^{99}Mo в мишени после каждого выделения. Все измерения проводились на одном и том же расстоянии мишени от детектора 20 мм.

Таблица 3.6 – Изменение активности ^{99}Mo в мишени после термообработки

Термическое выделение, №	Активность ^{99}Mo в мишени до выделения, МБк	Активность ^{99}Mo в мишени после выделения	Выделено, МБк	Выделено, %
1 (710 °С)	1,87	1,57	0,30	16
2 (710 °С)	1,57	1,45	0,12	7,64
3 (780 °С)	1,45	1,40	0,05	3,45

Исходя из данных таблицы, следует, что за три цикла сублимации из мишени было выделено 27% активности ^{99}Mo . Вместе с тем, как показали результаты измерений конденсора, в его спектрах был обнаружен только пик радиоизотопа ^{99m}Tc с энергией 140,5 кэВ, а линии с энергией 739 кэВ, отвечающей изотопу ^{99}Mo , не наблюдалась. Основная его активность была выделена при обработке образовавшихся на поверхности мишени оксидов тампонами, пропитанными 1М раствором NaOH. Отсюда можно предполагать, что при процессе сублимации ^{99}Mo диффундирует из мишени в образующийся на ее поверхности слой оксида

циркония с возможным образованием в нем оксида $^{99}\text{MoO}_3$, который после вымывается из оксида раствором NaOH .

3.2.2. Изучение растворимости циркония и оксида на его поверхности

В результате проведенных экспериментов по оценке возможности термовыделения ^{99}Mo из циркониевой мишени были сделаны выводы о том, что образовавшийся в ее объеме молибден не полностью диффундирует к поверхности и переходит в оксид, что существенно снижает технологический выход получаемого радионуклида.

Для более точной оценки полноты его перехода из циркония в оксид при термодиффузии были проведены эксперименты по определению растворимости циркония и оксида на его поверхности в различных кислотах, таких как HNO_3 (1 М), HF (2,5 М) и H_2SO_4 (1 М). В качестве опытных образцов были изготовлены диски Zr без оксида и со слоем оксида, равномерно распределенного по поверхности. Внешний вид экспериментальных образцов показан на рисунке 3.11.

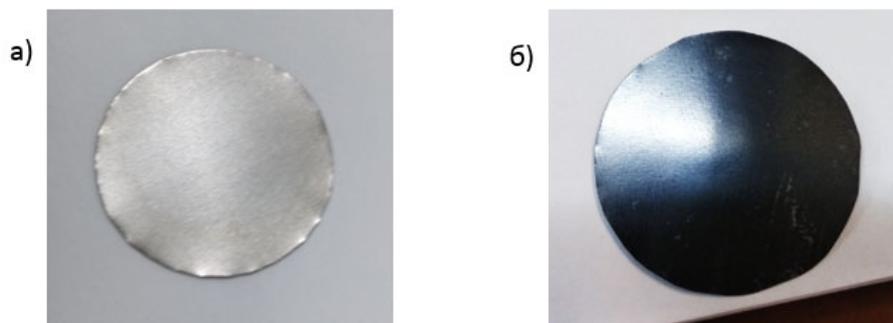


Рисунок 3.11 – Образцы циркония: а) без оксида, б) со слоем оксида.

При изучении процессов растворения образцов циркония без оксида и с оксидом в азотной кислоте их помещали в стаканы, содержащие 10 мл HNO_3 (в количестве достаточном, чтобы обе стороны мишени находились в контакте с кислотой), и выдерживали в течение 2 ч при комнатной температуре (21 °С). Затем оба образца промывали в дистиллированной воде и взвешивали.

Образцы не показали изменения массы, так же как и визуального изменения. Затем те же образцы поместили в HNO_3 на 1 ч при температурах 50, 60 и 80 °С. Никаких изменений в их весе и цвете также не произошло.

При использовании в качестве растворителя фтористоводородной кислоты было установлено, что при комнатной температуре Zr, после помещения его пластинки в стакан, содержащий 10 мл HF, растворялся почти мгновенно. Напротив, образец со слоем оксида циркония не показал каких-либо видимых изменений внешнего вида, а также и своего веса. На основании этого был сделан вывод, что HF растворяет Zr, но не его оксид.

Для изучения влияния на процесс растворения циркония 1 М раствора H_2SO_4 на первом этапе были использованы три образца без оксида, которые выдержали в кислоте без нагревания в течение 20, 40 и 60 мин. Результаты изменения веса образцов приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Изменение веса образцов циркония при их обработке в 1 М растворе H_2SO_4 в течение 20, 40 и 60 мин.

Образец, №	Время, мин	Начальный вес, г	Конечный вес, г	Δ , г	Внешний вид образца
1	20	0,4684	0,4386	- 0,0298	
2	40	0,4828	0,4485	-0,0343	
3	60	0,4712	0,4304	-0,0408	

Как видно из представленной таблицы, при обработке образцов металлического циркония без оксидного слоя в течение 1 ч заметного изменения их внешнего вида и массы не произошло.

Для определения растворимости оксида циркония на поверхности в 1 М растворе H_2SO_4 были предварительно приготовлены образцы, подвергнутые термической обработке при температуре 700 °С в течение 1 ч. Изменение массы образцов за счет образования оксида приведено в Таблице 3.8. Из представленных в ней результатов следует, что средний вес образовавшегося оксида составляет 0,0081 г.

Таблица 3.8 – Изменение веса образцов при их термообработке в течение 1 ч при температуре 700 °С.

Образец, №	Начальный вес, г	Конечный вес, г	Δ , г
4	0,4884	0,4963	+0,0079
5	0,4808	0,4891	+0,0083
6	0,4832	0,4912	+0,0080

После образцы с оксидом обработали в стаканах с 1 М раствором H_2SO_4 при различных температурах в течение 20 мин. Полученные результаты приведены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Изменение веса образцов с оксидом циркония при их обработке в 1 М растворе H_2SO_4 при различных температурах.

Образец, №	Температура, °С	Начальный вес, г	Конечный вес, г	Δ , г
4	120	0,4963	0,4950	-0,0013
5	135	0,4891	0,4874	-0,0017
6	150	0,4912	0,4819	-0,0093

Из сопоставления результатов, приведенных в таблицах 3.8 и 3.9, видно, что при температуре 150 °С наблюдается полное растворение оксида и частичное растворение металлического циркония, что показывает принципиальную возможность вскрытия циркониевой мишени после ее термообработки для

выделения накопившегося в оксиде ^{99}Mo . При этом для более глубокого и быстрого снятия поверхностного слоя необходима более высокая температура. Но, вместе с тем, при этом будет происходить уменьшение толщины циркониевой мишени, что усложнит технологию ее подготовки к повторному облучению.

Проведенные выше экспериментальные исследования позволяют сделать два основных вывода. Первый из них состоит в том, что наиболее эффективным вариантом решения проблемы повышения активности целевого радионуклида ^{99}Mo является использование многослойной мишени циркония с геометрией расположения его рабочего слоя на глубине сборки 68 мкм, где достигается энергия α -частиц, соответствующая максимуму функции возбуждения. Вместе с тем, применение процесса сублимации для его выделения из рабочей циркониевой пластины вряд ли будет целесообразным. Здесь наиболее удобный путь – полное растворение этого слоя циркония из сборки мишени с последующим выделением из него ^{99}Mo и проведением очистки продукта от примесей неактивного циркония и радионуклидных примесей перед последующей загрузкой в генераторную установку. Положительным моментом такой технологии является относительно небольшой расход металлического циркония.

Исходя из проведенного нами анализа литературных данных, наиболее удобным способом вскрытия облученной циркониевой мишени и выделения из нее ^{99}Mo , является способ, используемый в работе [66], включающий следующие основные этапы: растворение облученной циркониевой мишени в царской водке с последующим полным упариванием раствора досуха; обработку сухого остатка раствором щелочи и отделение растворенного молибдена в виде молибдата натрия $\text{Na}^{99}\text{MoO}_4$ от нерастворимого осадка, содержащего цирконий, с последующим использованием раствора для зарядки в генераторных технологиях.

В соответствии с этим, нами для вскрытия облученной циркониевой пластинки использовалась методика, приведенная во второй Главе в разделе 2.7.2.1. Согласно этой методике, облученную пластинку циркония помещали в стеклянный стакан, установленный в защитном боксе, и проводили ее растворение

в 4 мл раствора царской водки при нагревании в течение 30 мин. После выпаривания смеси досуха и охлаждения, в стакан вводили 2 мл 5 М раствора NaOH с последующим нагреванием до кипения в течение 20 мин. За тем в полученный раствор, содержащий молибдат $\text{Na}^{99}\text{MoO}_4$, вводили 4 мл 1М раствора HCl с добавлением 0,5 мл 30% раствора H_2O_2 и доводили pH среды до 3. Полученный над осадком раствор переводили в другой флакон и проводили его стерилизацию.

В циркониевой мишени основным нежелательным компонентом, снижающим удельную активность целевого продукта, является стабильный изотоп молибдена ^{98}Mo , образующийся по реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha,2n)^{98}\text{Mo}$. Вместе с тем, даже в присутствии такой примеси, удельная активность ^{99}Mo , выделенного из циркониевой мишени, будет находиться на достаточно высоком уровне.

Основная проблема при использовании такого сырья для изготовления сорбционных (хроматографических) генераторов связана с малым общим количеством ядер ^{99}Mo в растворе при, практически, полном отсутствии в нем атомов стабильного молибдена. Все это требует, использования хроматографических колонок с минимальными габаритами, что может усложнить получение препарата «Натрия пертехнетат, ^{99m}Tc » с высокой объемной активностью из традиционных генераторных систем.

Вопрос о решении проблемы зарядки сорбционного генератора ^{99}Mo с высокой удельной активностью и низким содержанием ядер стабильного ^{98}Mo будет рассмотрен в следующей Главе диссертации.

3.3 Выводы по главе 3

1. Исследована возможность практического использования реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ на циклотроне средней мощности для получения ^{99}Mo с высокой удельной активностью.

2. Проведены исследования функции возбуждения реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ с использованием пакетов металлических фольг из меди, титана и циркония.

Определена оптимальная энергии α -частиц, которая должна находиться в пределах 13-19,5 МэВ, обеспечивающая возможность получения на циклотроне Р-7М радионуклида ^{99}Mo с максимальной удельной активностью при толщине циркониевой мишени порядка 68 мкм.

3. В рассмотренных условиях ожидаемое значение выхода ^{99}Mo составит 1,46 МБк/мкА·ч. Соответственно, для наработки активности ^{99}Mo на уровне 18 ГБк с целью изготовления генераторов и получения препаратов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ при использовании циркониевой мишени природного состава величина тока должна быть на уровне 1мА, а при использовании циркониевых мишеней с обогащением по изотопу ^{96}Zr , близким 60%, величина тока α -частиц должна быть порядка 30 мкА.

4. Проведен комплекс экспериментальных исследований, направленных на разработку и определение выбора эффективной технологии выделения ^{99}Mo из циркониевой мишени в виде полимолибдата натрия для проведения последующей зарядки $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторных систем. Сделан вывод, что наиболее удобный путь – полное растворение активированного слоя циркония с последующим проведением очистки целевого продукта от примесей неактивного циркония и радионуклидных примесей.

ГЛАВА 4. ПРОВЕДЕНИЯ ЗАРЯДКИ КОЛОНКИ СОРБЦИОННОГО ГЕНЕРАТОРА МОЛИБДЕНОМ-99 С ВЫСОКОЙ УДЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

В проведенном нами исследовании по облучению α -частицами циркониевой мишени было экспериментально установлена возможность получения на циклотроне Р-7М радионуклида ^{99}Mo с выходом 1,46 МБк/мкА·ч и достаточно высокой удельной активностью из циркониевой мишени толщиной порядка 68 мкм. Был сделан вывод о возможности его наработки до 18 ГБк из циркониевых мишеней природного состава при величине тока α -частиц 1 мА, а также при меньшем токе на уровне 30 мкА из мишеней, обогащенных по изотопу ^{96}Zr до 60%, что достаточно для практического использования целевого продукта в генераторных технологиях получения технеция-99м.

Исходя из полученных результатов, количество образующихся в этих условиях в циркониевой мишени ядер ^{99}Mo (N), составит:

$$N=A/\lambda=18\cdot 10^9\cdot 66,02/0,693=1,74\cdot 10^{12},$$

где $\lambda=0,693/T_{1/2}$ – постоянная распада ^{99}Mo , а $T_{1/2}=66,02$ ч – период его полураспада.

Для проведения адсорбции такого малого количества молибдена ($0,3\cdot 10^{-11}$ моль) сорбент, используемый для изготовления хроматографического генератора технеция-99м со стандартной длиной генераторной колонки 55 мм, должен иметь относительно низкую концентрацию активных центров адсорбции для равномерного распределения атомов ^{99}Mo по всему объему колонки. Вместе с тем, для последующего полного извлечения из нее дочернего технеция-99м потребуется объем физраствора (0,9% NaCl) не менее 8-10 мл. Соответственно, объемная активность целевого радионуклида в получаемом элюате будет низкой. Для достижения более высокой объемной активности необходимо снижение рабочего объема колонки, а также способа проведения ее зарядки, которые бы обеспечивали высокий (более 90%) элюационный выход технеция-99м в минимальном объеме элюента и, соответственно, достижение требуемой его

объемной активности, достаточной для последующего синтеза технециевых РФЛП. Решению поставленной задачи посвящены экспериментальные исследования, приведенные ниже.

4.1. Разработка технологии подготовки сорбента для проведения адсорбции молибдена-99

В мировой практике для изготовления хроматографических $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ - генераторов в качестве сорбента используется активированный оксид алюминия Al_2O_3 . В нашей работе с этой целью использовался хроматографический нейтральный оксид алюминия ($\text{pH} = 6,8-7,8$) для колоночной хроматографии 0,063-0,200 мм компании «Merck Millipore» (далее по тексту оксид **НОА**). Поставляемые этой компанией оксиды алюминия успешно используются при производстве генераторов, изготовляемых, как из ^{99}Mo – продукта деления урана-235, так и из активационного $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$. Например, такой оксид применяется в Томском политехническом университете для серийного выпуска генераторов « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГТ-ТОМ» на основе активированного нейтронами обогащенного ^{98}Mo .

В соответствии с разработанной здесь технологией [132], для создания на поверхности оксида Al_2O_3 активных центров адсорбции с целью нанесения ^{99}Mo проводится предварительная подготовка оксида, включающая три этапа:

1. удаление мелкодисперсной фракции с последующей сушкой сорбента;
2. обработка сорбента раствором соляной кислоты с заданным объемом и концентрацией;
3. высушивание сорбента и наполнение им хроматографических колонок.

Первичная обработка сорбента водой проводится с целью удаления мелких частиц оксида алюминия, которые могут попасть в элюат, а также для снижения гидравлического сопротивления при работе генератора. С этой целью навеску Al_2O_3 ($\sim 200 \div 300$ г) помещают в цилиндр и вносят в него четырехкратный объем воды для инъекций. После активного перемешивания проводят осаждение крупной

фракции и удаление промывной воды с содержащимися в ней мелкими частицами. За тем «отмученный» оксид алюминия переносят в открытую емкость и сушат в сушильном шкафу.

На второй стадии, подготовленный высушенный оксид помещают в химический стакан и вводят туда 0,05 М раствор HCl для образования требуемого количества активных центров адсорбции.

Как было установлено в работе [123] при экспериментальном изучении динамики взаимодействия оксида алюминия с HCl, формирование активных центров в оксиде при его динамическом взаимодействии с кислотой происходит на этапе от начала замедления процесса поглощения оксидом кислоты до момента полного прекращения его взаимодействия с кислотой.

При этом был сделан вывод, что замедление процесса поглощения оксидом кислоты связано с образованием в нем активных центров, которые после их формирования уже не участвуют во взаимодействии с кислотой. В соответствии с этим, их общее сформированное количество N_a должно быть пропорционально не прореагировавшему количеству HCl в области от начала замедления ее поглощения (m_0) до полного прекращения ($m_{пр}$). Иными словами, общее количество образующихся в оксиде активных центров (N) должно соответствовать:

$$N_a = K(m_{пр} - m_0), \quad (4.1)$$

где K – некоторый коэффициент пропорциональности.

Точно также, для промежуточной введенной массы кислоты m_B , меньшей $m_{пр}$, но большей m_0 , выражение (4.1) может быть представлено в виде:

$$N_B = K(m_B - m_0), \quad (4.2)$$

Для определения динамики образования активных центров адсорбции в используемом в работе оксиде **НОА** при его взаимодействии с HCl нами была проведена предварительная подготовка оксида, включающая в себя удаление мелкодисперсной фракции с последующей сушкой сорбента (1 этап). За тем этим оксидом была заполнена хроматографическая колонка, через которую порциями по $\sim 2, 5$ мл вводили 0,05 М раствор HCl с последующей фиксацией объемов

прошедших через колонку растворов и величины их рН с целью проведения расчетов количества поглощенного оксидом кислоты. Масса оксида в колонке составляла 3,8 г.

Для проведения расчета введенного (v_B) и поглощенного (v_{II}) оксидом количества кислоты, использовали следующие соотношения:

$$v_B = \frac{V_i C_0}{m_{ox}},$$

где V_i – объем i -й порции раствора HCl с исходной концентрацией $C_0 = 0,05$ М; $m_{ox} = 3,8$ г – масса оксида алюминия в колонке.

Оценку поглощенного оксидом количества кислоты проводили по формуле:

$$v_{II} = \frac{V_i (C_0 - C_{pH})}{m_{ox}},$$

где C_{pH} – содержание HCl в растворе, прошедшем через колонку.

Полученные экспериментальные и расчетные данные для оксида НОА представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Изменение количества поглощенного оксидом НОА кислоты в зависимости от ее введенного количества.

V_{HCl} , мл	V_{HCl} общ, мл	рН	Введенное кол-во HCl, (m_B)·10 ⁻⁴ , моль/г	Поглощенное кол-во HCl, (m_{II})·10 ⁻⁴ , моль/г	($v_B - v_{II}$)·10 ⁻⁴ , моль/г
2,6	2,6	7,45	0,155	0,155	0,000
2,5	5,1	7,22	0,306	0,306	0,000
2,6	7,7	6,96	0,470	0,470	0,000
2,6	10,3	7,07	0,625	0,625	0,000
2,7	13,0	6,84	0,787	0,787	0,000
2,6	15,6	4,71	0,945	0,945	0,000
2,8	18,4	4,40	1,108	1,108	0,001
2,7	21,1	4,27	1,270	1,269	0,001
2,8	23,9	4,21	1,435	1,433	0,002
2,6	26,5	4,11	1,588	1,585	0,003
2,5	29,0	4,11	1,740	1,736	0,004
2,7	31,7	4,11	1,900	1,895	0,005
2,6	34,3	3,99	2,055	2,050	0,005
2,5	36,8	2,43	2,209	2,183	0,026
2,6	39,5	2,08	2,362	2,212	0,150
2,5	42,0	1,93	2,513	2,287	0,227
2,6	44,6	1,81	2,663	2,429	0,234
2,4	47,0	1,74	2,808	2,470	0,338
2,7	49,7	1,69	2,970	2,504	0,466

Продолжение таблицы 4.1

2,8	52,5	1,67	3,135	2,531	0,603
2,5	55,0	1,64	3,287	2,548	0,739
2,5	57,5	1,63	3,437	2,561	0,876
2,7	60,1	1,61	3,599	2,568	1,031
2,5	62,6	1,61	3,749	2,575	1,174
2,6	65,2	1,61	3,907	2,575	1,332

Из результатов, представленных в таблицы 4.1, следует, что полное поглощение оксидом кислоты происходит в пределах изменения ее введенного количества от исходного $0,155 \cdot 10^{-4}$ моль до $m_o = 2,050 \cdot 10^{-4}$ моль на 1 г оксида. С этого момента начинается заметное снижение уровня ее поглощения, которое полностью прекращается при некотором предельном значении $m_{пр} = 2,575 \cdot 10^{-4}$ моль/г.

Основываясь на полученных результатах и данных работы [123], можно предполагать, что при максимальном уровне закисления $m_{пр}$, исследуемый оксид **НОА** будет проявлять свою максимальную сорбционную емкость по молибдену. И наоборот, в области начала замедления поглощения кислоты $m_o = 2,050 \cdot 10^{-4}$ моль/г, соответствующей началу образования активных центров адсорбции, адсорбция оксида будет минимальной.

Отсюда можно сделать вывод, что в случае образования в циркониевой мишени активности ^{99}Mo , порядка 18 ГБк, при среднем количестве образующихся его ядер $0,3 \cdot 10^{-11}$ моль, кислотную обработку оксида алюминия для проведения их адсорбции нужно проводить на уровне, близком m_o , где количество активных центров адсорбции еще не велико.

В противном случае, при введении ^{99}Mo в колонку традиционным способом в направлении сверху-вниз, основная его масса распределится на входе колонки, а в ее нижней части останется большое количество вакантных, не занятых молибденом активных центров, которые будут оказывать «тормозящее» действие на процесс последующего выделения технеция-99м при его элюировании физраствором (0,9% NaCl). Это, в конечном итоге, приведет к снижению его выхода в заданном объеме элюента и, как следствие, к снижению требуемой объемной активности препарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$, что не допустимо. Реальная возможность для устранения такого эффекта и приближения области

адсорбированного молибдена к выходу колонки предоставляется при проведении «обратной» зарядки колонки генератора в направлении снизу-вверх с последующим выделением из них элюата ^{99m}Tc при пропускании через колонки физраствора в направлении сверху-вниз.

С учетом приведенных в таблице 4.1 данных по изменению степени поглощения оксидом **НОА** кислоты в зависимости от ее введенного количества, нами для определения оптимальных условий проведения адсорбции ^{99}Mo и его нанесения на поверхность оксида, было проведено экспериментальное изучение его распределения в колонках с оксидом **НОА**, имеющим различную кислотную обработку в пределах от начала насыщения оксидом кислоты (m_0) до более высоких значений ее поглощения.

4.2. Экспериментальное изучение влияния кислотной обработки оксида алюминия на величину адсорбции ^{99}Mo и его распределение в генераторных колонках

Для выяснения закономерностей распределения ^{99}Mo в колонках с оксидом алюминия, прошедшим различную кислотную обработку, при проведении их зарядки раствором полимолибдата, ^{99}Mo был выполнен комплекс следующих подготовительных работ:

На первом этапе была проведена подготовка обработанных различным количеством HCl экспериментальных партий сорбента для загрузки в генераторные колонки. С этой целью навеску оксида алюминия **НОА** ~ 20 г предварительно поместили в цилиндр с притертой пробкой и ввели в него пятикратный объем воды для инъекций. После перемешивания и осаждения крупной фракции оксида провели ее отделение от промывной воды, содержащей мелкие частицы сорбента. Описанная операция была повторена 3 раза до момента прекращения визуальной фиксации мелких частиц сорбента. Затем «отмученный» оксид алюминия перенесли в чашку Петри и высушили в сушильном шкафу при температуре 110-120 °С. В процессе просушивания проводили измерение веса

оксида до достижения стабильного значения в течение 3 измерений. После сорбент поместили в закрытую емкость.

На втором этапе была проведено приготовление оксидов алюминия с различным уровнем активации путем их обработки растворами HCl, содержащими кислоту в количествах: 2,05 (m_0); 2,36 и $3,30 \cdot 10^{-4}$ моль/г, т.е. в интервале закисления от начала насыщения оксидом кислоты до, практически, полного прекращения ее поглощения. С этой целью в три подготовленных стакана внесли навески просушенного оксида **НОА** в количестве по 5 г. В соответствии с проведенными расчетами по данным Таблицы 4.1, в стакан № 1 ввели 45 мл 0,05 М раствора HCl, а в стаканы № 2 и № 3, соответственно, 52 и 72 мл того же раствора кислоты. После перемешивания смесей и прекращения реакции в стаканах провели измерение величин рН растворов над осадками. Ее величина в стакане №1 составила 4,0, в стакане № 2 – 2,1, а в стакане № 3 – 1,6.

На третьем этапе, после измерений рН и удаления растворов над осадками, оксиды перенесли в отдельные чашки Петри, в которых было проведено их просушивание в сушильном шкафу при температуре 110-120 °С.

После просушивания была произведена загрузка оксидов с различной кислотной обработкой (согласно их номерам) в подготовленные хроматографические колонки № 1, № 2 и № 3 в соответствии с приведенной в Главе 2, (п.2.7.2.3) методикой сборки колонок. Используемые колонки имели длину 75 мм и внутренний диаметр 8 мм. Масса оксидов в колонках составляла ~ 3 г. Сверху и снизу оксидов в колонках были установлены фильтры из медицинского фетра и кольца из фторопласта медицинского. Колонки были укупорены резиновыми пробками и алюминиевыми колпачками. Обычно такие стандартные колонки используются для изготовления сорбционных генераторов из ^{99}Mo – продукта деления урана-235.

Для последующего проведения исследований по изучению адсорбции ^{99}Mo в подготовленных колонках с Al_2O_3 с различной кислотной обработкой, был приготовлен раствор полимолибдата натрия $\text{Na}_2^{99}\text{MoO}_4$ (ПМН). С этой целью, для

получения ^{99}Mo было проведено облучение α -частицами с энергией 27,2 МэВ мишени из пластинки натурального Zr диаметром 33 мм и толщиной 125 мкм. Масса мишени составляла 0,6710 г. Ее облучение проводили в течение 1 ч при токе пучка α -частиц 15 мкА под углом 60° .

После облучения было проведено растворение мишени в изолированной емкости в 20 мл раствора царской водки (15 мл HCl и 5 мл HNO₃) при температуре 90° в течение 1,5 ч. За тем полученный раствор упарили досуха, остудили, в охлажденную емкость ввели 5 мл 5М раствора NaOH и прокипятили в течение 20 минут. После охлаждения в емкость добавили раствор смеси [5 мл 1 М HCl + 0,5 мл 30% H₂O₂], а потом ввели 8 мл воды и довели pH полученного раствора полимолибдата натрия до 3. Гамма-спектр приготовленного раствора показан на рисунке 4.1.

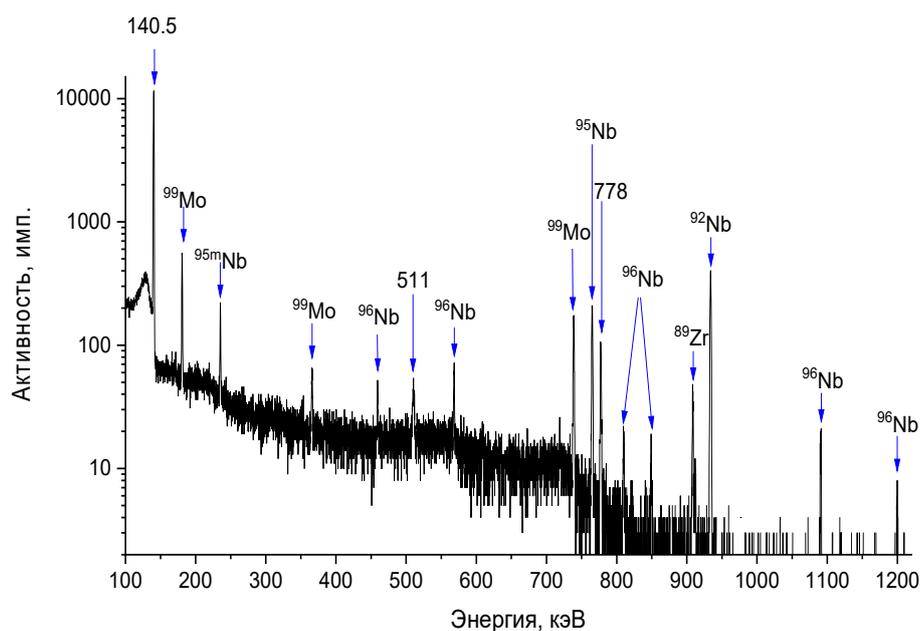


Рисунок 4.1 – Гамма спектр раствора полимолибдата $\text{Na}_2^{99}\text{MoO}_4$.

Из приведенного гамма-спектра следует, что в полученном растворе мишени, помимо радиоизотопа ^{99}Mo , присутствуют также изотопы $^{92,95,95\text{m},96}\text{Nb}$ и ^{89}Zr , содержание которых в готовом препарате технеция-99м не должно превышать нормативных требований.

Приготовленные во флаконах (№ 1, № 2 и № 3) растворы ПМН были пропущены через колонки № 1, № 2 и № 3 согласно схеме, представленной на рисунке 4.2 (а).

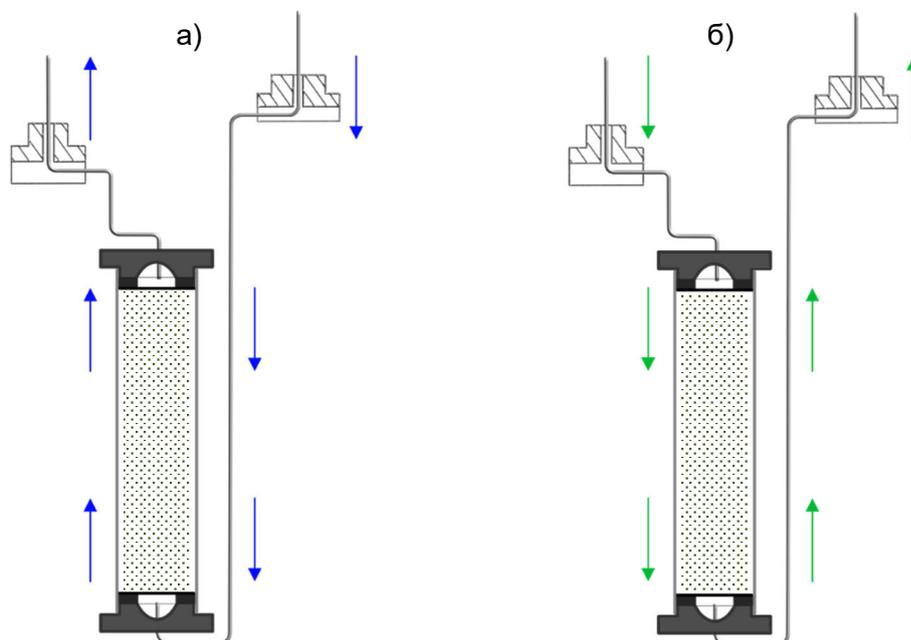


Рисунок 4.2 – Направление «зарядки» колонок (а) и их технологической промывки (б).

В соответствии с приведенной схемой, заполнение колонок раствором производилось в направлении снизу-вверх (позиция (а)) через иглу справа. Соответственно, их последующая технологическая промывка проводилась в направлении, обратном зарядке через иглу слева.

После проведения такой «обратной зарядки» и технологической промывки хроматографических колонок № 1, № 2 и № 3, было определено распределение активности ^{99}Mo по длине колонок, а также его активности в промывных водах в сочетании с активностями других радиоактивных примесей. Полученные результаты определения активности ^{99}Mo в колонках приведены в таблице 4.2.

Из результатов этой таблицы можно сделать вывод, что на изготовленных колонках с различной степенью закисления величина адсорбции достаточно высокая и примерно одинаковая.

Таблица 4.2 – Адсорбция ^{99}Mo в колонках при проведении их «зарядки» в направлении снизу-вверх.

Флакон №	Исходная активность ^{99}Mo , Бк	Активность ^{99}Mo в колонке, Бк	Адсорбированное количество ^{99}Mo , %
1	102657	98525	95,97
2	114251	109408	95,76
3	107868	103497	95,95

Основным предполагаемым недостатком такой «обратной» зарядки может явиться неконтролируемое попадание в препарат молибдена-99, не полностью связавшегося с сорбентом, при последующем проведении элюирования из колонок технеция-99m.

Возможно также попадание в препарат и взвеси нерастворившегося циркония, оставшейся при зарядке на входном фильтре в колонку. Поэтому после «зарядки» колонок была проведена их технологическая промывка (ТП) в направлении, обратном «зарядке», последовательно 3 мл дистиллированной воды и 5 мл смеси физраствора с 0,5 мл H_2O_2 с последующим определением в промывных водах следовых количеств ^{99}Mo и других радионуклидных примесей, а также и химических примесей с помощью эмиссионного спектрального анализа.

Процесс технологический промывки позволяет удалить максимально возможное количество нежелательных радиоактивных и химических примесей перед окончательным элюированием технеция-99m из колонок для его медицинского применения.

В качестве примера, на рисунках 4.3 и 4.4 представлены гамма-спектры технологических смывов с колонки № 1, а в таблице 4.3 приведены результаты определения активностей радиоизотопов, присутствующих в технологических смывах, полученных после промывки всех колонок.

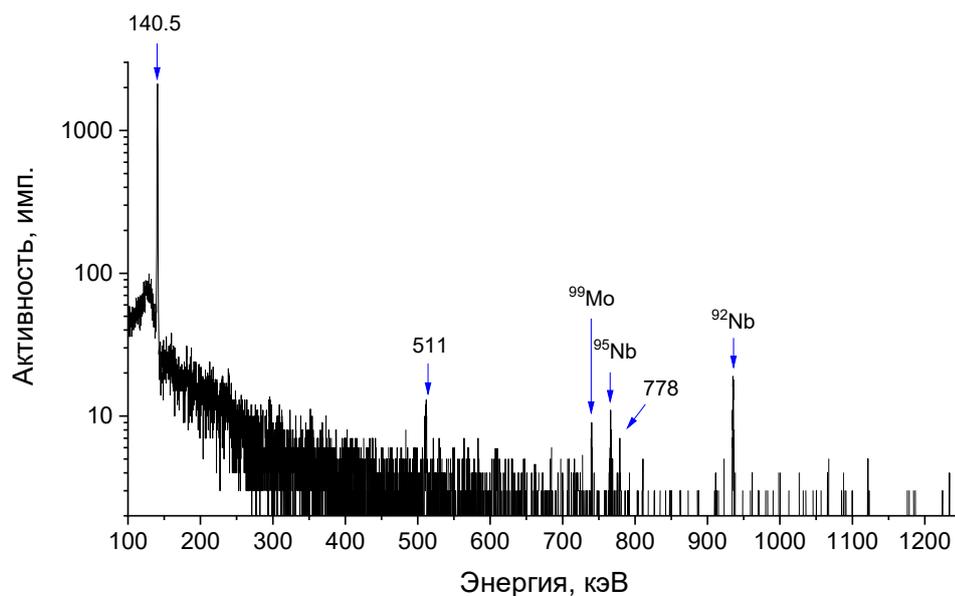


Рисунок 4.3 – Гамма-спектр первого технологического смыва с колонки №1 водой.

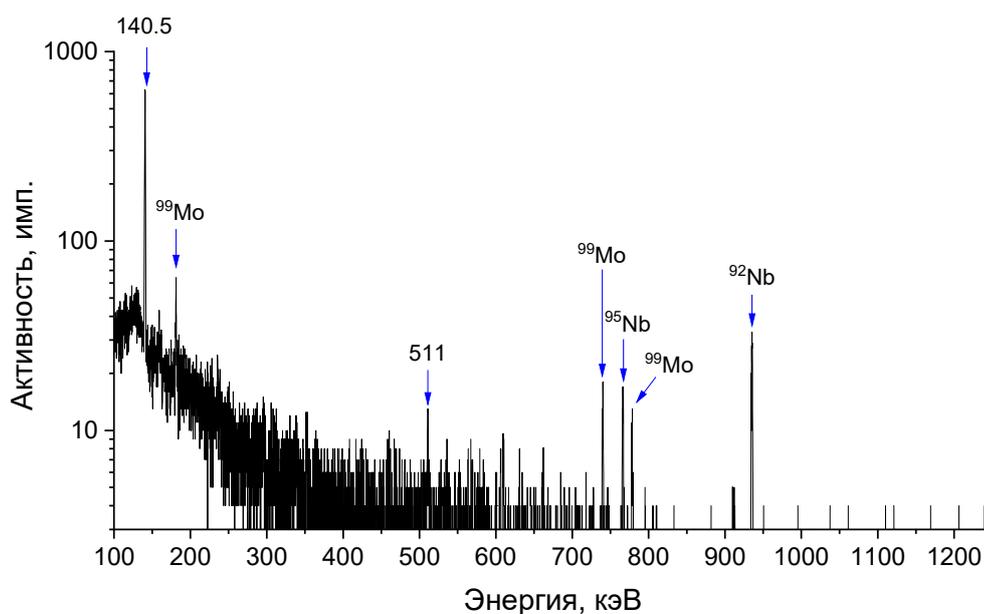


Рисунок 4.4 – Гамма-спектр второго технологического смыва с колонки № 1 раствором (0,9% NaCl + 0,5 мл H₂O₂).

Как следует из результатов, приведенных в таблице 4.3, в технологических смывах всех колонок, помимо ^{99}Mo , присутствуют также радиоизотопы $^{92,95}\text{Nb}$. При этом смыв самого ^{99}Mo из колонок в интервале их закисления от начала насыщения оксидом кислоты до полного прекращения ее поглощения существенно отличается. При предельном закислении оксида вымывание ^{99}Mo из колонки № 3 в 2 раза меньше.

Таблица 4.3 – Состав и активность радиоизотопов в технологических смывах с колонок.

№ колонки	Масса Al_2O_3 , г	$m_{HCl} \cdot 10^{-4}$, моль/г	Технологический смыв	^{99}Mo , Бк	$^{92+95}Nb$, Бк
1	2,9608	$2,7 \cdot 10^{-4}$	Дистиллированная вода	3016	763
			Физраствор $+H_2O_2$	7295	1606
2	3,0610	$3,1 \cdot 10^{-4}$	Дистиллированная вода	2734	549
			Физраствор $+H_2O_2$	4462	978
3	2,9089	$4,3 \cdot 10^{-4}$	Дистиллированная вода	2250	377
			Физраствор $+H_2O_2$	2934	498

Такой же вывод можно сделать относительно примесей $^{92,95}Nb$. Не исключено также, что эти радионуклиды при процессе зарядки частично задерживаются, не доходя до оксида алюминия, на фетровом медицинском фильтре из фторопласта-4, установленном на входе колонки, а после смываются при проведении ТП.

4.3. Исследование закономерностей распределение молибдена-99 в колонках с различной кислотной обработкой

Регистрацию распределения активности ^{99}Mo по длине рабочей части колонок проводили путем их сканирования с использованием Радиометра РИС-А1, начиная от верхней их части с последующим смещением по длине к нижнему месту введения препарата. Сканирование колонок № 1, № 2 и № 3 было проведено в 1 день после их зарядки и через 7 дней после ежедневного элюирования из них технеция-99m. Повторное сканирование было выполнено для контроля возможного изменения первоначального распределения активности молибдена-99 по их длине. Полученные результаты представлены на рисунках 4.5, 4.6 и 4.7, а также в таблице 4.4.

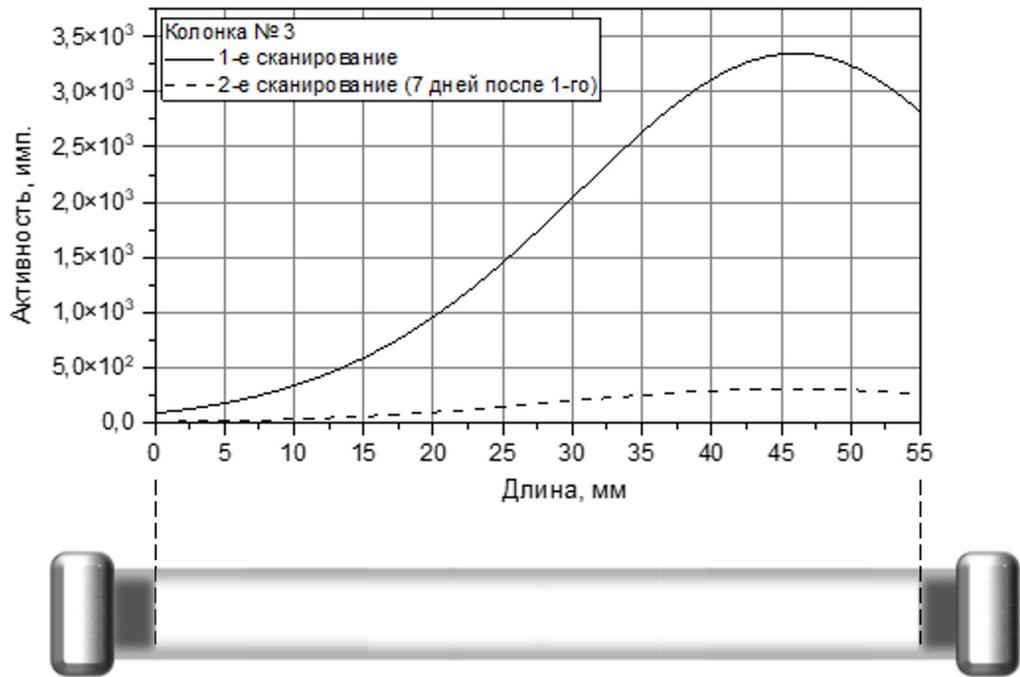


Рисунок 4.5 – Распределение активности ^{99}Mo по длине колонки №1.

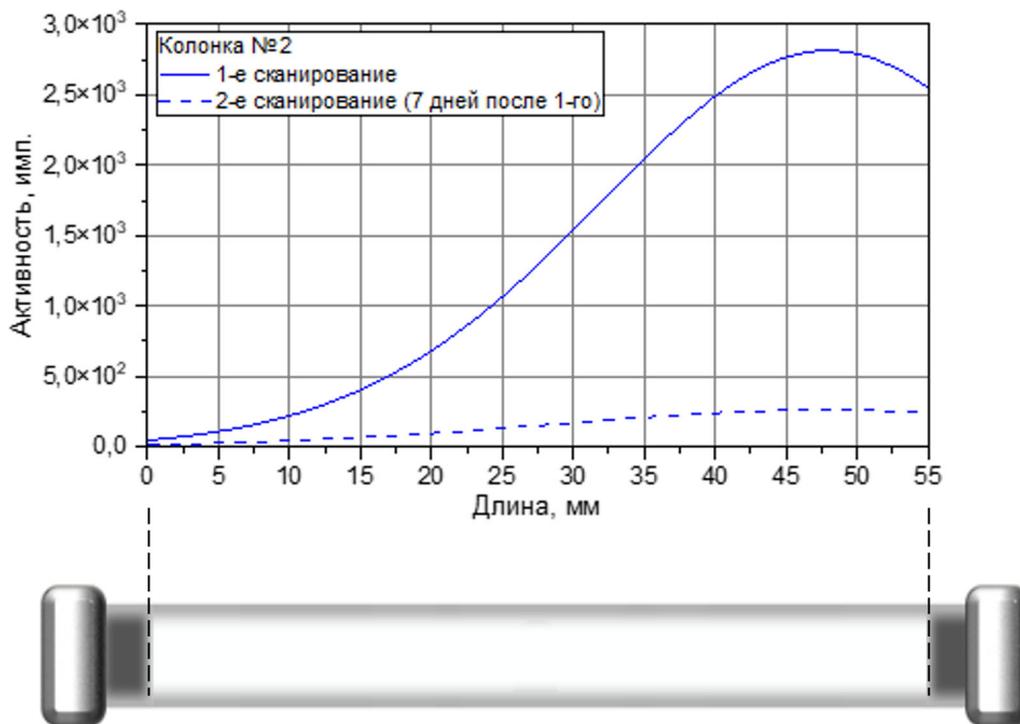


Рисунок 4.6 – Распределения активности ^{99}Mo по длине колонки № 2.

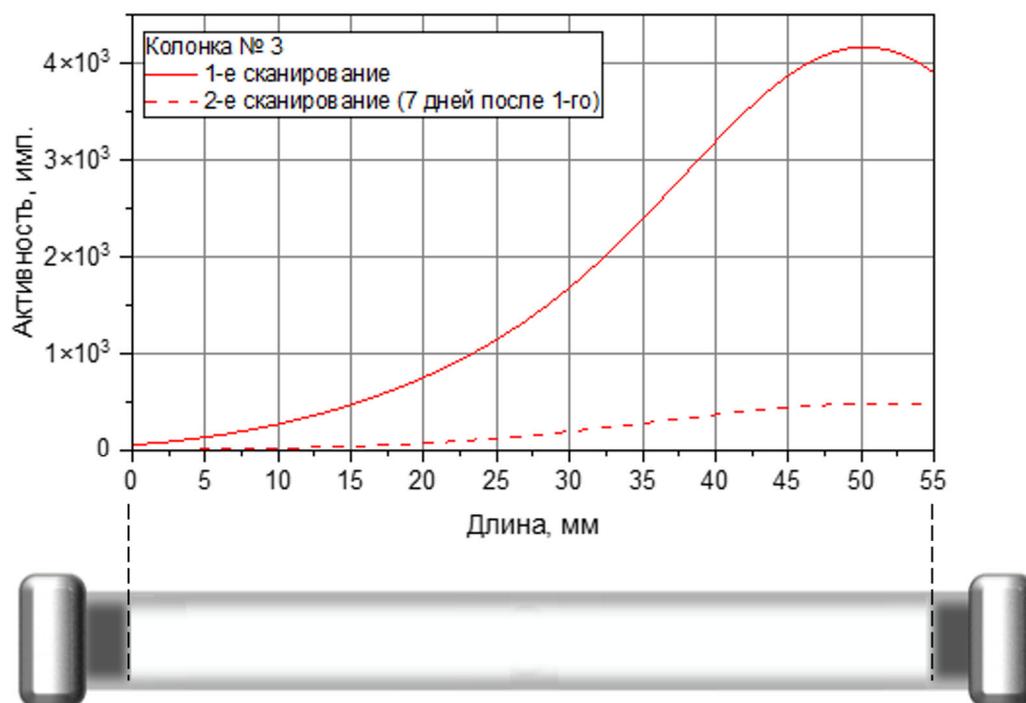


Рисунок 4.7 – Распределения активности ^{99}Mo по длине колонки № 3.

Таблица 4.4 – Области максимального распределения активности ^{99}Mo в объеме хроматографических колонок.

№ колонки	Масса Al_2O_3 , г	Расстояние от выхода из колонки области с 90% адсорбцией ^{99}Mo , мм
1	2,9608	40,0
2	3,061	33,3
3	2,9089	30,9

Из зависимостей, представленных на рисунках 4.5, 4.6 и 4.7 и из данных таблицы 4.4 следует, что в колонке № 3 с предельным закислением оксида НОА ($4,3 \cdot 10^{-4}$ моль/г), для практически полной адсорбции ^{99}Mo достаточно длины колонки 31 мм, в то время как для колонки № 1 требуется 40 мм.

Через 24 ч после «зарядки» и технологической промывки колонок была проведено их контрольное элюирование для выделения технеция-99м путем пропускания через колонки порций физраствора объемом по 1,5 мл с последующим определением в них активности $^{99\text{m}}\text{Tc}$ до полного завершения его выделения. Результаты измерений приведены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Изменение активности ^{99m}Tc в объеме физраствора при его пропускании через колонки № 1, № 2 и № 3.

№ порции элюента	Активность ^{99m}Tc (№ 1), Бк	Активность ^{99m}Tc (№ 2), Бк	Активность ^{99m}Tc (№ 3), Бк
1	1208	1962	2028
2	853	669	665
3	533	373	394
4	355	254	256
5	249	139	155
6	142	106	87
7	107	49	0
8	71	28	0
9	36	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
$A_{общ}$	3554	3581	3585

Для последующего расчета величины выхода ^{99m}Tc в каждом i -том, пропущенном через колонку объеме элюента V_i , использовали соотношение:

$$B_{\%}^i = \frac{A_{Tc}(V_i)}{A_{общ}}$$

где $A_{Tc}(V_i)$ и $A_{общ}$ - активность ^{99m}Tc в объеме V_i и общая его активность, выделенная из колонки, соответственно. Полученные по результатам этих расчетов зависимости изменения элюационного выхода ^{99m}Tc от объема, пропущенного через колонки физраствора, представлены на нижеприведенных рисунках 4.8, 4.9 и 4.10.

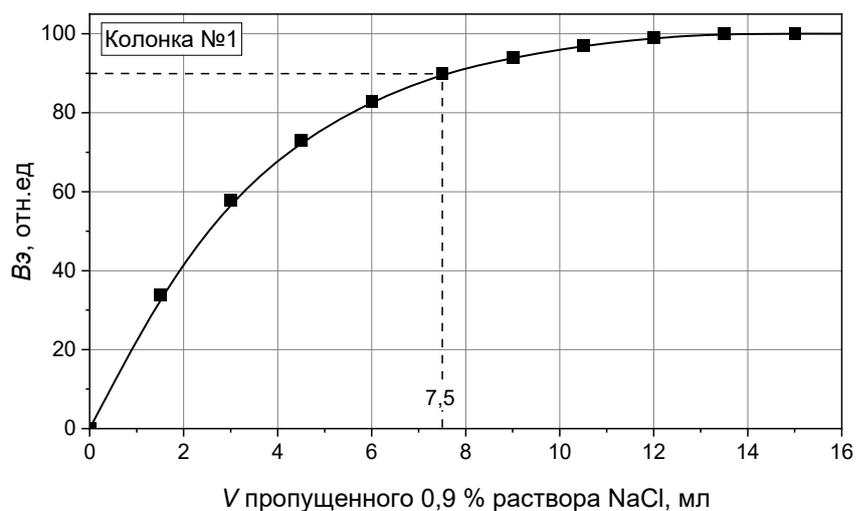


Рисунок 4.8 – Изменение элюационного выхода ^{99m}Tc из колонки № 1 в зависимости от объема пропущенного физраствора.

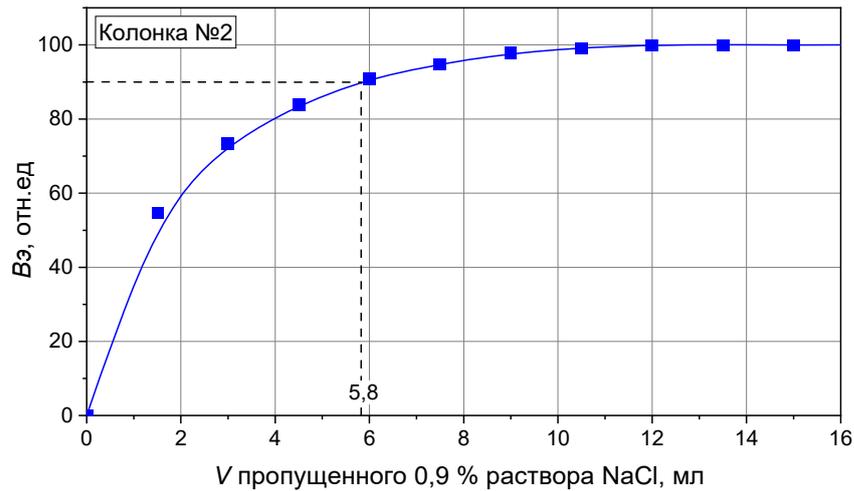


Рисунок 4.9 – Изменение элюационного выхода ^{99m}Tc из колонки № 2 в зависимости от объема пропущенного физраствора.

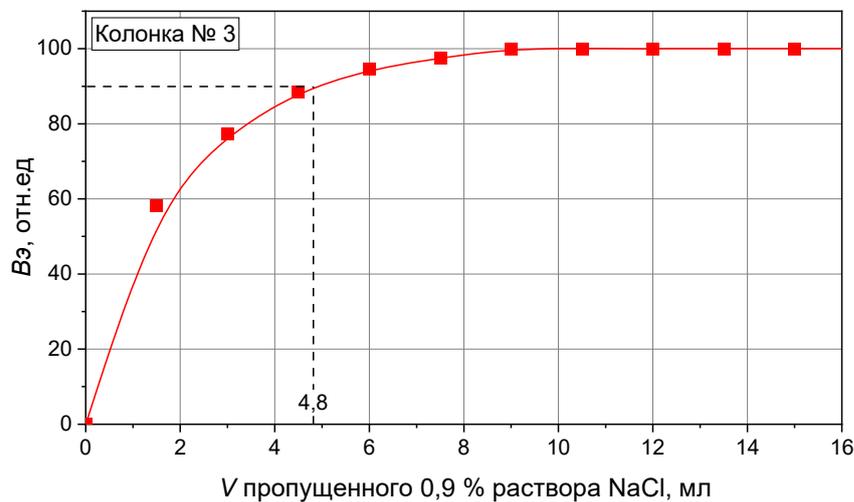


Рисунок 4.10 – Изменение элюационного выхода ^{99m}Tc из колонки № 3 в зависимости от объема пропущенного физраствора.

Из приведенных зависимостей рисунков 4.8, 4.9 и 4.10 можно сделать вывод, что величина выхода ^{99m}Tc на уровне 90% из колонки № 1 достигается в объеме пропущенного элюента 7,5 мл, а из колонок № 2 и № 3, соответственно, 5,8 мл и 4,8 мл. Таким образом, для полного выделения ^{99m}Tc из колонки № 3 с предельным ($4,3 \cdot 10^{-4}$ моль/г) закислением требуется почти в 2 раза меньший объем физраствора, что обеспечивает соответствующее повышение объемной активности препарата. Важно также отметить, что кроме ^{99m}Tc в элюатах не было обнаружено примесных радиоизотопов $^{92,95}\text{Nb}$ и ^{89}Zr , присутствующих в исходном растворе полимолибдата. Отсутствие химических примесей этих элементов было

подтверждено спектральным анализом проб элюатов с использованием эмиссионного спектрометра Shimadzu ICPE-9000.

4.4. Разработка схемы и устройства для проведения «обратной зарядки» молибденом-99 колонок с оксидом алюминия

Для проведения дистанционной «обратной зарядки» колонок раствором полимолибдата натрия, приготовленным из облученных циркониевых мишеней, была разработана установка, схема которой приведена на рисунке 4.11.

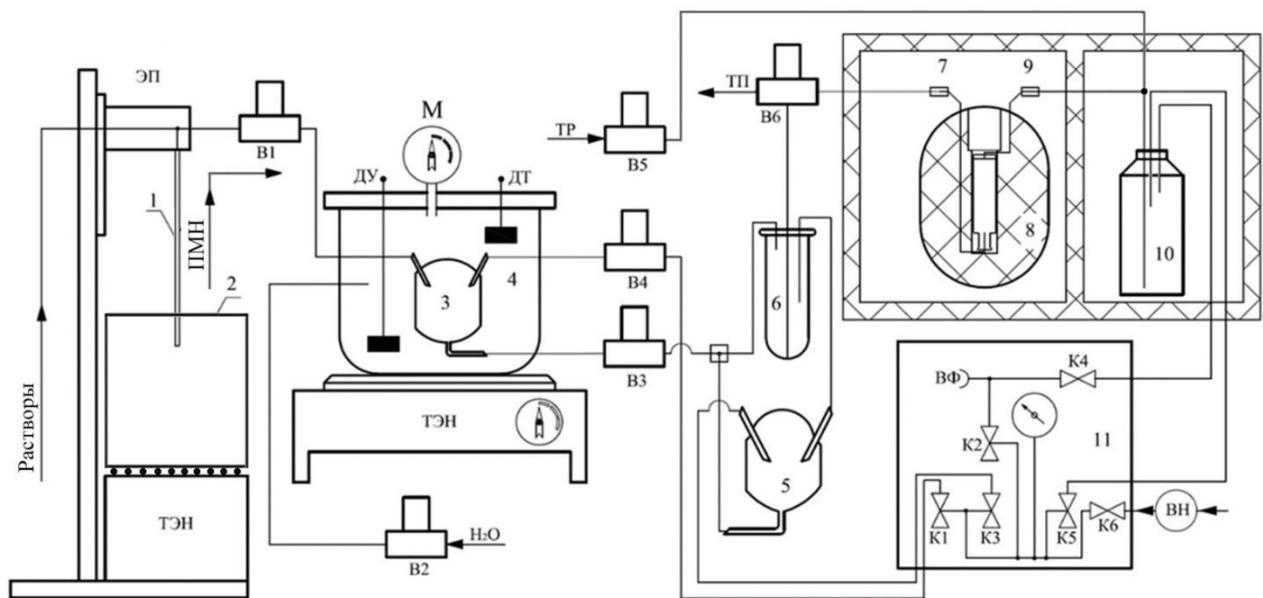


Рисунок 4.11 – схема установки для проведения «зарядки» генераторных колонок в направлении снизу-вверх.

Она представляет собой модифицированный вариант зарядного устройства, которое использовалось в работе [133], для изготовления сорбционных генераторов из активированного нейтронами обогащенного молибдена-98. Основными узлами являются: стенд, включающий подвижный зонд (1) для подачи растворов в емкость (2) с нагревательным элементом (ТЭН) для вскрытия циркониевой мишени и вывода полученного раствора ПМН в емкость (3) автоклава (4) для стерилизации, а после через дозирующее устройство (6) его подачи в генераторную колонку (8). Согласно схеме, ввод и вывод растворов в заданные емкости осуществляется по командам с пульта управления (11) путем создания в соответствующих емкостях

разрежения воздуха вакуумным насосом (ВН) через систему воздушных электромагнитных клапанов (К1-К6). Для перекрытия жидкостных коммуникаций используется система электроуправляемых запорных вентилей (В1-В6).

Зарядка генераторных колонок с помощью модифицированной установки выполняется следующим образом. После стерилизации раствора ПМН в автоклаве (4) и охлаждения до температуры ~ 40 °С производится его подача через вентиль В3 в дозатор (6). При этом открывается вентиль (В4), а в компенсирующей емкости (5) создается разрежение через клапан (К3). После заполнения дозатора, избыточное количество ПМН проходит в компенсирующую емкость (5), а за тем вновь возвращается в емкость стерилизатора (3) через открытый вентиль (В3) путем создания в ней разрежения воздуха через вентиль В4 при включении клапана К1.

Подача раствора ПМН из дозатора для проведения «зарядки» хроматографической колонки (8) в направлении снизу-вверх производится путем создания разрежения воздуха в емкости для подачи промывных вод (10) через клапан (К5). Последующая технологическая промывка заряженной колонки дозированными количествами технических растворов: воды и физиологического раствора с перекисью водорода осуществляется из вне по линии (ТР) с последующим выводом промывных растворов из колонки за пределы горячей камеры через вентиль (В₆) по линии ТП . При этом в емкость (10) через клапан К4 запускается воздух, проходящий через воздушный фильтр.

Для проверки работы созданной установки и ее функциональной пригодности для осуществления «обратной зарядки» нами была проведена «зарядка» колонки с оксидом **НОА**, закисленным до предельного значения $4,3 \cdot 10^{-4}$ моль/г, раствором полимолибдата, приготовленным из высокоактивного ⁹⁹Mo.

Для его получения было проведено облучение α -частицами с энергией 15,2 МэВ пакета, состоящего из пластинки натурального Zr диаметром 33 мм и толщиной 125 мкм с прикрепленной к ней циркониевой пластинки толщиной 68 мкм,

обогащенной по изотопу ^{96}Zr до 60%, вместе с защищающей ее от разрушения пластинкой титана. В пакете все пластинки были плотно сжаты для устранения воздушных зазоров между ними. Облучение проводили в течение 12 ч при токе α -частиц 30 мкА. Ожидаемая величина активности, образующегося в этих условиях ^{99}Mo , должна находиться в пределах 17-18 ГБк.

После облучения, выделенная из пакета пластинка с обогащенным ^{96}Zr была помещена в емкость (2) установки, в которую через подвижный зонд (1) было подано 10 мл царской водки и проведено ее растворение при 90° в течение 1,5 ч. Подогрев емкости проводился с помощью ТЭНа. По окончании упаривания, в охлажденную емкость ввели 2,5 мл 5М раствора NaOH и прокипятили в течение 20 мин. После охлаждения в нее ввели смесь [2 мл 1 М раствора HCl и 0,5 мл 30% H_2O_2], а потом добавили 2 мл воды. Общий объем полученного раствора ПМН составил ~4,5 мл.

За тем по команде с пульта управления раствор был переведен в емкость (3) для стерилизации, которая проводилась в течение 10 мин при температуре 120°C и давлении 1,15 МПа. Через час после стерилизации раствор ПМН был подан через вентиль В3 в дозатор, настроенный на объем 4,5 мл. При этом избыток раствора переходил в компенсатор (5), а из него в емкость автоклава (3) за счет создания в ней разрежения воздуха путем одновременного включения воздушного клапана К3 и вентиля В4. Из дозатора раствор ПМН через вентиль В6 был подан на «зарядку» генераторной колонки и пропущен через нее в направлении снизу-вверх за счет создания разрежения воздуха в емкости (10) включением клапана К5.

4.5 Проведение технических испытаний заряженной колонки

После зарядки колонки и ее технологической промывки были проведены испытания ее функциональной пригодности. С этой целью в течение недельного цикла проводили элюирование колонки порциями физраствора объемом 7 мл в направлении сверху-вниз с последующим проведением контроля качества полученных препаратов по основным показателям: радиохимическая чистота, содержание радионуклидных примесей (РНП) и химической примеси неактивного

молибдена, а также определению объемной активности и величины элюационного выхода ($Bэ$) технеция-99м. Результаты всех измерений приведены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Результаты элюирования колонки в течение 7 дней.

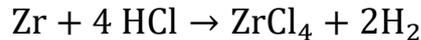
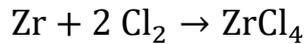
День	Показатели качества				
	А, ГБк	$Bэ$, %	РНП, 10^{-2} , %	РХЧ, %	m_{Mo} , мкг/мл
1	17,80	91,50	0,165	99,51	0,090
2	15,35	89,30	0,161	99,08	0,074
3	11,90	89,20	0,162	99,23	0,045
4	9,20	91,00	0,164	99,20	0,032
5	7,10	92,60	0,143	99,15	0,030
6	5,50	90,90	0,135	99,16	0,025
7	4,40	91,40	0,121	99,03	0,020

Из результатов, приведенных в таблице 4.6 можно сделать вывод, что выделенные из колонки препараты по всем основным показателям качества (РХЧ $>99,0\%$; РНП $>2 \cdot 10^{-2}\%$ от активности ^{99m}Tc ; $m_{Mo} < 0,2$ мкг/мл) соответствуют нормативным требованиям [126]. Проведенный анализ элюатов, полученных из колонки, заряженных в «обратном» направлении, показал, что содержание в них молибдена не превышает 0,2 мкг/мл, что соответствует норме содержания этой примеси в готовом препарате. Таким образом, из представленных результатов следует, что разработанная технология проведения «обратной зарядки» генераторных колонок в сочетании с предельной кислотной обработкой сорбента, обеспечит стабильную работу хроматографических генераторов в течение всего установленного регламентом срока их эксплуатации и создает предпосылки для их серийного производства.

4.6 Переработка и восстановление обогащенного ^{96}Zr из раствора мишени

Для выделения циркония из растворенной в царской водке облученной пластинки из обогащенного ^{96}Zr (как описано в пункте 4.3) с целью его последующего повторного использования для изготовления металлической мишени может быть применена технология хлорирования или гидрохлорирования,

предложенная в работе [134]. В соответствии с ней предлагается следующая процедура переработки. На первой стадии хлорирования осадок, содержащий ^{96}Zr , превращают в тетрахлорид циркония (ZrCl_4) путем его нагревания до 350-400 °С в присутствии газообразного хлора (Cl_2) или хлористого водорода (HCl).



Применяемый подход хлорирования позволяет эффективно отделить ^{96}Zr от следов радиоизотопов или других примесей за счет разницы летучести между ZrCl_4 и потенциальными загрязнителями.

На второй стадии полученный тетрахлорид сублимируют. Получаемый в результате конденсат представляет собой очищенный сухой продукт ZrCl_4 , который далее используется в качестве прекурсора для получения металлического Zr по хорошо зарекомендовавшей себя технологии Кролля [135, 136]. В соответствии с этим методом, процесс получения высокочистого металлического циркония из чистой соли ZrCl_4 проводится по следующим основным этапам. Очищенный ZrCl_4 смешивают с порошком магния и загружают в реакционный сосуд. Смесь нагревают до 600-800 °С для инициирования восстановительной реакции:



Магний здесь выступает в качестве сильного восстановителя, отделяя хлор от циркония и образуя хлорид магния в виде побочного продукта. После замещения хлорида получают металлический цирконий в форме аморфной пористой «губки». Эту губку циркония дополнительно уплотняют и формируют нагреванием и центрифугированием для выдавливания избытка соли магния. Для дополнительной очистки ее подвергают нескольким промывкам и выщелачиванию HCl или HNO_3 для растворения и удаления возможных побочных продуктов оставшегося хлорида магния, а также других примесей. Все это позволяет получить губчатый цирконий, который можно использовать как сырьё для изготовления металлических циркониевых мишеней для их повторного использования. Как показали наши

исследования, уровень потерь ^{96}Zr при такой переработке за один цикл не превышает 3%.

4.7. Выводы по главе 4

1. Проведена разработка технологии подготовки сорбента для проведения адсорбции молибдена-99. Исследована динамика образования активных центров адсорбции в нейтральном оксиде алюминия ($\text{pH} = 6,8-7,8$) **НОА** при его взаимодействии с соляной кислотой. С использованием радиометра РИС-А1 проведено экспериментальное изучение влияния кислотной обработки оксида алюминия на величину адсорбции ^{99}Mo и его распределение в генераторных колонках с различной кислотной обработкой.

2. Показано, что максимальная сорбционная емкость оксида по молибдену достигается при предельном уровне его закисления $m_{\text{пр}}$. Проведена «зарядка» трех колонок с различно закисленным оксидом **НОА** раствором полимолибдата, приготовленным из ^{99}Mo , выделенного из облученной мишени натурального циркония. Из полученных результатов элюирования $^{99\text{m}}\text{Tc}$ из колонок сделан вывод, что для его выделения из колонки с предельно закисленным оксидом требуется почти в 2 раза меньший объем физраствора, что обеспечит повышение объемной активности препарата до 90%.

3. Проведенный анализ радионуклидной чистоты выделенных из колонок элюатов показал, что кроме $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в них практически не обнаруживаются другие примесные радиоизотопы. Сделан вывод, что присутствующие в исходном растворе полимолибдата изотопы $^{92,95}\text{Nb}$ и ^{89}Zr , удаляются при технологической промывке «заряженных» колонок, а также, возможно, задерживаются на сорбенте - оксиде алюминия.

4. Разработана схема усовершенствованной установки для проведения «обратной зарядки» ^{99}Mo колонок с оксидом алюминия. Для проверки работы созданной установки и ее функциональной пригодности была проведена зарядка колонки раствором ПМН, полученным из облученной циркониевой мишени со

степенью обогащения по изотопу ^{96}Zr 60%. Из результатов последующего недельного элюирования колонки и проведенного контроля качества полученных препаратов сделан вывод, что они по всем основным показателям качества (РХЧ >99,0%; РНП >2·10⁻²% от активности $^{99\text{m}}\text{Tc}$; m_{Mo} <0,2 мкг/мл) соответствуют нормативным требованиям.

5. Предложена схема и методика восстановления ^{96}Zr из раствора облученной обогащенной циркониевой мишени для его повторного использования для изготовления мишеней.

6. Из полученных результатов следует, что разработанная технология и устройство для проведения «обратной зарядки» генераторных колонок в сочетании с предельной кислотной обработкой сорбента, обеспечивает стабильную работу хроматографического генератора, изготовленного из ^{99}Mo по реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$, в течение всего установленного регламентом срока эксплуатации и создает предпосылки для серийного производства таких генераторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время более 95% радионуклида ^{99}Mo производится на ядерных реакторах путем облучения нейтронами мишеней из высокообогащенного урана-235 (ВОУ) или низкообогащенного урана (НОУ) с последующим выделением ^{99}Mo из продуктов распада по сложным и дорогостоящим технологиям. При этом образуется большое количество радиоактивных отходов. Альтернативная возможность наработки ^{99}Mo по экологически чистой технологии на реакторе предоставляется по реакции $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ путем облучения нейтронами обогащенного молибдена-98, а также на ускорителях заряженных частиц по реакциям (γ,n) , (γ,p) , $(n,2n)$, реализуемых на молибдене-100. Но при этом, также, как и при активации нейтронами обогащенного молибдена-98, высокая удельная активность ^{99}Mo трудно достижима, вследствие присутствия в мишени ядер стабильного молибдена-носителя. В отличие от этих методов получения ^{99}Mo из обогащенных молибденовых мишеней, существенное повышение его объемной активности может быть достигнуто путем облучения α -частицами циркония-96 (^{96}Zr) по реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$.

В диссертационной работе с целью получения ^{99}Mo с высокой удельной активностью из мишеней циркония-96, достаточной для изготовления генераторов технеция-99м, необходимо было решить следующие задачи: с использованием циклотрона Р-7М сделать оценку выхода ^{99}Mo в ядерных реакциях, инициированных пучками α -частиц в толстых мишенях из природного циркония; экспериментально определить сечение реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ с использованием метода активированных пакетных фольг; провести определение функции возбуждения этой реакции, величины выхода и удельной активности получаемого радионуклида ^{99}Mo ; разработать методику его выделения из циркониевой мишени в виде полимолибдата натрия; исследовать динамику образования активных центров адсорбции в нейтральном оксиде алюминия **НОА** для проведения адсорбции ^{99}Mo ; разработать и провести технические испытания

усовершенствованной установки для проведения «обратной зарядки» $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генераторных систем с использованием ^{99}Mo с высокой удельной активностью.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. В результате экспериментального изучения возможности наработки на среднем циклотроне Р-7М молибдена-99 по реакции $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ из циркониевой мишени природного состава показана возможность получения радионуклида ^{99}Mo с величиной выхода 1,46 МБк/мкА·ч. Исходя из этого, для наработки активности ^{99}Mo на уровне 18-20 ГБк с целью изготовления генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}$, при использовании циркониевой мишени природного состава величина тока должна быть порядка 1мА, а при использовании циркониевых мишеней с обогащением по изотопу ^{96}Zr на уровне 60%, достаточно тока α -частиц 30 мкА.

2. При исследовании сорбционных характеристик нейтрального оксида алюминия установлено, что сорбент имеет максимальную емкость по молибдену при предельной кислотной обработке. При этом кислый сорбент обеспечивает устойчивую адсорбцию молибдена в достаточно широком диапазоне изменения его массы, что послужило основанием для его выбора в качестве сорбента при разработке технологии изготовления сорбционного генератора из ^{99}Mo с высокой удельной активностью.

3. При изучении влияния направления проведения «зарядки» генераторных колонок раствором ПМН на распределение молибдена в их рабочем объеме установлено, что при пропускании раствора в направлении снизу-вверх, молибден в колонке распределяется более компактно, чем при «зарядке» сверху-вниз. За счет этого достигается высокий элюационный выход технеция-99м на уровне 85-90% в объеме физиологического раствора, не превышающем 7 мл, независимо от адсорбированной массы молибдена.

4. Разработана схема усовершенствованной установки для проведения «обратной зарядки» Mo^{99} колонок с оксидом алюминия. Для проверки работы созданной установки и ее функциональной пригодности была проведена зарядка колонки раствором ПМН, полученным из облученной циркониевой мишени со степенью обогащения по изотопу ^{96}Zr 60%. Из результатов последующего недельного элюирования колонки и проведенного контроля качества

полученных препаратов сделан вывод, что они по всем основным показателям качества (РХЧ >99,0%; РНП >2·10⁻²% от активности ^{99m}Tc; m_{Mo} <0,2 мкг/мл) соответствуют нормативным требованиям.

5. Из полученных результатов следует, что разработанная технология проведения «обратной зарядки» генераторных колонок с предельной кислотной обработкой сорбента, обеспечивает стабильную работу хроматографического генератора, изготовленного из ⁹⁹Mo, полученного по реакции ⁹⁶Zr(α,n)⁹⁹Mo, в течение всего установленного регламентом срока эксплуатации.

6. Внедрение созданной в процессе выполнения диссертации технологии получения ⁹⁹Mo из циркониевой мишени и изготовления на его основе ⁹⁹Mo/^{99m}Tc-генераторов будет способствовать созданию подобных производств на имеющихся в России ускорителях заряженных частиц, располагающих соответствующими техническими характеристикам, после проведения медицинских испытаний и получения соответствующих разрешительных документов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность своим коллегам – сотрудникам Научной лаборатории радиоактивных веществ и технологий ИЯТШ ТПУ и лично ведущему инженеру Гарпацкому Александру Александровичу за помощь и содействие в проделанной работе. Особую благодарность автор выражает своему наставнику – научному руководителю, доктору технических наук, профессору Скуридину Виктору Сергеевичу за помощь в выборе направления диссертационной работы и постоянную поддержку в ходе её выполнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hubbell, M.W. The Fundamentals of Nuclear Power Generation: Questions & Answers / M.W. Hubbell. – Bloomington : Author House, 2011. – 540 p.
2. Patton, D.D. The birth of nuclear medicine instrumentation: Blumgart and Yens, 1925 / D.D. Patton // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2003. – V. 44. – № 8. – pp. 1362–1365.
3. Graham, L.S. Nuclear medicine from Becquerel to the present / L.S. Graham, J.G. Kereiakes, C. Harris, M.B. Cohen // *Radiographics*. – 1989. – V. 9. – № 6. – pp. 1189–1202.
4. Hertz, B. A tribute to Dr. Saul Hertz: The discovery of the medical uses of radioiodine / B. Hertz // *World Journal of Nuclear Medicine*. – 2019. – V. 18. – № 1. – pp. 8–12.
5. Vadgama, P. Editorial for special issue of medical engineering and physics / P. Vadgama // *Medical Engineering & Physics*. – 2006. V. – 28. – № 10. – pp. 933.
6. Halas, S. From the discovery of radioactivity to the development of the K-Ar dating method / S. Halas // *Geochronometria. Sciendo*. – 2012. – V. 39. – № 3. – pp. 158–166.
7. Yeong, C.H., Cheng, M.H., Ng, K.H. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects / C.H. Yeong, M.H. Cheng, K.H. Ng // *Journal of Zhejiang University. Science. B*. – 2014. – V. 15. – № 10. – pp. 845–863.
8. Boccato Payolla, F. Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: a short review / F. Boccato Payolla, A.C. Massabni, C. Orvig // *Eclética Química Journal*. – 2019. – V. 44. – № 3. – pp. 11–19.
9. Knapp, F.F. Radiopharmaceuticals for Therapy / F.F. Knapp, A. Dash. – 1st ed. – New Delhi, India : Springer, 2016. – 347 p.
10. Kaur, C.D. Theranostics: New Era in nuclear medicine and radiopharmaceuticals / C.D. Kaur, K.K. Mishra, Sahu A, R. Panik et al // *Medical Isotopes* / S.A. Naqvi, Imrani M.B. – United Kingdom : IntechOpen, 2021. – Chapter 4. – pp. 71–86.

11. Kapruz, M. ^{99m}Tc-Labeled, Colistin Encapsulated, Theranostic Liposomes for *Pseudomonas aeruginosa* Infection / M. Kapruz, A. Temel, E. Ozgenc et al. // *AAPS PharmSciTech*. – 2023. – V. 24. – № 3. – pp. 1–14.
12. Ahmadi, M. Pharmacokinetics and biodistribution studies of [^{99m}Tc]-Labeled ZIF-8 nanoparticles to pave the way for image-guided drug delivery and theranostics / M. Ahmadi, M. Khoramjouy, S. Dadashzadeh et al. // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2023. – № 81.
13. Strauss, H.W. George De Hevesy, Recipient of the 1943 Nobel Prize for Chemistry / H.W. Strauss, B. Zaret, P. Pieri, A. Lahiri // *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2017. – V. 24. – № 6. – pp. 1848–1849.
14. Chiewitz, O. Radioactive Indicators in the Study of Phosphorus Metabolism in Rats / O. Chiewitz, G. Hevesy // *Nature*. – 1935. – V. 136. – № 3445. – pp. 754–755.
15. Holland J.P. The Radiopharmaceutical Chemistry of Seldom-Used Radionuclides in Nuclear Medicine / J.P. Holland // *Radiopharmaceutical Chemistry* / J. Lewis, A. Windhorst, B. Zeglis. – Switzerland : Springer, Cham, 2019. – Chapter 2. – pp. 425–446.
16. Verbruggen, A. Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU / A. Verbruggen, H. Coenen, J-R. Deverre et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2008. – V. 35. – № 11. – pp. 2144–2151.
17. Ruth, T.J. The Shortage of Technetium-99m and Possible Solutions / T.J. Ruth // *Annual Review of Nuclear and Particle Science*. – 2020. – V. 70. – № 1. – pp. 77–94.
18. Duatti, A. Review on Tc radiopharmaceuticals with emphasis on new advancements / A. Duatti // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2021. – V. 92. – pp. 202–216.
19. Koning, A.J. TENDL: Complete Nuclear Data Library for Innovative Nuclear Science and Technology / A.J. Koning, D. Rochman, J.-Ch. Sublet et al. // *TENDL: Complete Nuclear Data Library for Innovative Nuclear Science and Technology*. – 2019. – № 155. – pp. 1–55.

20. Skuridin, V.S. The study of interaction of modified fatty acid with ^{99m}Tc in alcoholic media / V.S. Skuridin, E.S. Stasyuk, N.V. Varlamova et al. // Proceedings of the International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications. – 2016. – V. 1760. – № 1.
21. Gnanasegaran, G. Molecular imaging agents for SPECT (and SPECT/CT) / G. Gnanasegaran, J. Ballinger // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2014. – № 41. – pp. 26–35.
22. Lee, S.J. Single photon emission computed tomography (SPECT) or positron emission tomography (PET) imaging for radiotherapy planning in patients with lung cancer: a meta-analysis / S.J. Lee, H.J. Park // Scientific Reports. – 2020. – V. 10. – № 1.
23. Ju, K. A feasibility study on photo-production of ^{99m}Tc with the nuclear resonance fluorescence / K. Ju, J. Lee, H. Rehman, Y. Kim // Nuclear Engineering and Technology. – 2019. – V. 51. – № 1. – pp. 176–189.
24. Yunusa, G.H. Comparison of ^{99m}Tc -PSMA SPECT/CT and ^{68}Ga -PSMA PET/CT in patients with prostate cancer: a protocol for systematic review and meta-analysis / G.H. Yunusa, A.U. Kaoje, A.T. Orunmuyi et al. // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. – 2021. – V. 52. – № 1. – pp. 1–5.
25. Xiao, L. Advances in Clinical Oncology Research on ^{99m}Tc -3PRGD2 SPECT Imaging / L. Xiao, J. Xin // Frontiers in Oncology. – 2021. – № 12.
26. Dorbala, S. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation / S. Dorbala, K. Ananthasubramaniam, I.S. Armstrong et al. // Journal of Nuclear Cardiology. – 2018. – V. 25. – № 5. – pp. 1784–1846.
27. Rodriguez-Sanchez A. Review of the influence of noise in X-ray computed tomography measurement uncertainty / A. Rodriguez-Sanchez, A. Thompson, L. Körner et al. // Precision Engineering. – 2020. – № 66. – pp. 382–391.
28. Dhawan, A.P. Principles and Advanced Methods in Medical Imaging and Image Analysis / A.P. Dhawan, H.K. Huang, D.S. Kim. – Singapore : World Scientific Publishing Company, 2008. – 868 p.

29. Naqvi A.R. Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Radiopharmaceuticals / A.R. Naqvi // Medical Isotopes / A.R. Naqvi, M.B. Imrani. – United Kingdom : IntechOpen, 2021. – Chapter 1. – pp. 3–22.
30. Pillai, M.R.A. Sustained Availability of ^{99m}Tc : Possible Paths Forward / M.R.A. Pillai, A. Dash, F.F.R. Knapp // Journal of Nuclear Medicine. – 2013. – T. 54. – № 2. – pp. 313–323.
31. Contessa, G.M. Preliminary evaluations of the environmental impact for the production of ^{99}Mo by fusion neutrons / G.M. Contessa, M. D'Arienzo, M. Frisoni et al. // The European Physical Journal Plus. – 2021. – V. 136. – №. – pp. 1–13.
32. Hasan, S. Molybdenum-99 production pathways and the sorbents for $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator systems using (n, γ) ^{99}Mo : a review / S. Hasan, M. Prelas // SN Applied Sciences. – 2020. – V. 2. – № 11.
33. International Atomic Energy Agency. Non-HEU Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium-99m / IAEA nuclear energy series. – Vienna : IAEA, 2013. – 60 p.
34. Pupillo, G. Experimental cross section evaluation for innovative ^{99}Mo production via the (α, n) reaction on ^{96}Zr target / G. Pupillo, J. Esposito, M. Gambaccini et al. // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2014. – V. 302. – № 2. – pp. 911–917.
35. Khotbeh-Sara, A. Feasibility study on ^{99}Mo production using hybrid method based on high power electron accelerator / A. Khotbeh-Sara, F. Rahmani, K.N. Toosi et al. // International Particle Accelerator Conference (10th). – Geneva, Switzerland : JACoW Publishing, 2019. – p. 3462–3465.
36. International Atomic Energy Agency. Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods / IAEA nuclear energy series. – Vienna : IAEA, 2009. – 266 p.

37. Скуридин, В.С. Методы и технологии получения радиофармпрепаратов : учебное-методическое пособие / В.С. Скуридин. – Томск : Издательство Томского политехнического университета, 2012. – 135 с.
38. Molybdenum-99 for Medical Imaging Molybdenum-99 for Medical Imaging / Committee on State of Molybdenum-99 Production and Utilization and Progress Toward Eliminating Use of Highly Enriched Uranium; Nuclear and Radiation Studies Board; Division on Earth and Life Studies; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. – Washington (DC) : National Academies Press (US), 2016. – 263 p.
39. International Atomic Energy Agency - Nuclear Data Section [Electronic resource]: URL: <https://www-nds.iaea.org/sgnucdat/c1.htm#92-U-235> (accessed data: 10.07.2021)
40. Mushtaq, A. Management of radioactive waste from molybdenum-99 production using low enriched uranium foil target and modified CINTICHEM process / A. Mushtaq, M. Iqbal, A. Muhammad // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2009. – V. 281 – № 3. – pp. 379–392.
41. Tárkányi, F.T. Recommended nuclear data for medical radioisotope production: diagnostic gamma emitters / F.T. Tárkányi, A.V. Ignatyuk, A. Hermanne et al. // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2019. – V. 319. – № 83. – pp. 487–531.
42. Bertsche, K. Accelerator Production Options for ^{99}Mo / K. Bertsche // Proceedings of 1st International Particle Accelerator Conference. – Kyoto, Japan : IPAC, 2010. – pp. 121–123.
43. Utsunomiya, H. Photoneutron cross sections for Mo isotopes: A step toward a unified understanding of (γ, n) and (n, γ) reactions / H. Utsunomiya, S. Goriely, T. Kondo et al. // Physical Review C. – 2013. – V. 88. – № 1.
44. Gopalakrishna, A. Preparation of ^{99}Mo from the $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)$ reaction and chemical separation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ / A. Gopalakrishna, H. Naik, S.V. Suryanarayana et al. // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2016. – V. 308. – № 2. – pp. 431–438.

45. Fong, A. Making Medical Isotopes: Report of the Task Force on Alternatives for Medical-Isotope Production / A. Fong, T.I. Meyer, K. Zala. – British, Columbia : TRIUMF, 2008. – 81 p.
46. Beil, H. A study of the photoneutron contribution to the giant dipole resonance in doubly even Mo isotopes / H. Beil, R. Bergère, P. Carlos et al. // Nuclear Physics A. – 1974. – V. 227. – № 3. – pp. 427–449.
47. Ejiri, H. Resonant Photonuclear Reactions for Isotope Transmutation / H. Ejiri, T. Shima, S. Miyamoto et al. // Journal of the Physical Society of Japan. – 2011. – T. 80. – № 9.
48. Rubel, M. Fusion Neutrons: Tritium Breeding and Impact on Wall Materials and Components of Diagnostic Systems / M. Rubel // Journal of Fusion Energy. – 2019. – V. 38. – № 3-4. – pp. 315–329.
49. Neutron activation cross-section measurements from threshold to 20 MeV for the validation of nuclear models and their parameters / Nuclear Energy Agency; A.J.M. Plompen, P. Reimer, A. Fessler et al. – Paris, France : OECD, 2005. – 247 p.
50. Semkova, V. Measurement of Neutron Activation Cross Sections on Mo isotopes in the Energy Range from 7 MeV to 15 MeV / V. Semkova, R. Nolte // EPJ Web of Conferences. – 2014. – № 66. – pp. 1–4.
51. Capogni, M. 14 MeV neutrons for medical application: a scientific case for $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ production / M. Capogni, A. Pietropaolo, L. Quintieri et al. // Journal of Physics: Conference Series. – 2018. – № 1021. – pp. 1–5.
52. Elbinawi, A. Study of proton induced nuclear reactions on molybdenum: cross section measurements and theoretical calculations / A. Elbinawi, M. Al-abyad, I. Bashter et al. // Radiochimica Acta. – 2019. – V. 108. – № 1. – pp. 1–9.
53. International Atomic Energy Agency. Charged-particle cross section database for medical radioisotope production and beam monitor reactions [Electronic resource] : URL: <https://www-nds.iaea.org/medical/index.html> (accessed data: 01.04.2022)

54. Qaim, S. Charged-Particle Cross Section Database for Medical Radioisotope Production / S. Qaim, F. Tárkányi, P. Obložinský et al. // *Journal of Nuclear Science and Technology*. – 2002. – V. 39. – № sup2. – pp. 1282–1285.
55. Červenák, J. Experimental cross-sections for proton-induced nuclear reactions on natMo / J. Červenák, O. Lebeda // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. – 2016. – № 380. – pp. 32–49.
56. Schaffer, P. Direct Production of ^{99m}Tc via $^{100}\text{Mo}(p,2n)$ on Small Medical Cyclotrons / P. Schaffer, F. Bénard, A. Bernstein et al. // *Physics Procedia*. – 2020. – № 66. – pp. 382–391.
57. International Atomic Energy Agency. Cyclotron Based Production of Technetium-99m: IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports №. 2 / IAEA nuclear energy series. – Vienna : IAEA, 2017. – 277 p
58. Levkovskij, V.N. Activation cross sections for the nuclides of medium mass region ($A = 40 - 100$) with protons and α -particles at medium ($E = 10 - 50$ MeV) energies (Experiment and systematics) / V.N. Levkovskij // *INTER-VESTI, Moscow, Russia*. – 1991. – № A0510.
59. Takács, S. Evaluation of proton induced reactions on ^{100}Mo : New cross sections for production of ^{99m}Tc and ^{99}Mo / S. Takács, S. Szűcs, F. Tárkányi et al. // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. – 2003. – № 257. – pp. 195–201.
60. Lebeda, O. New measurement of excitation functions for (p,x) reactions on natMo with special regard to the formation of ^{95m}Tc , $^{(96m+g)}\text{Tc}$, ^{99m}Tc and ^{99}Mo / O. Lebeda, M. Pruszyński // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2010. – V. 68. – № 12. – pp. 2355–2365.
61. Tárkányi, F. Investigation of activation cross-sections of proton induced nuclear reactions on natMo up to 40 MeV: New data and evaluation / F. Tárkányi, F. Ditrói, A. Hermanne et al. // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. – 2012. – № 280. – pp. 45–73.

62. Takács, S. Reexamination of cross sections of the $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ reaction / S. Takács, A. Hermanne, F. Ditrói et al. // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2015. – № 347. – pp. 26–38.
63. Chowdhury, D.P. Determination of cross section of α -induced nuclear reaction on natural Cr and Zr by stacked foil activation for thin layer activation analysis / D.P. Chowdhury, S. Pal, S. Saha, S. Gangadharan // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 1995. – V. 103. – № 3. – pp. 261–266.
64. Murata, T. Production cross sections of Mo, Nb and Zr radioisotopes from α -induced reaction on $^{\text{nat}}\text{Zr}$ / T. Murata, M. Aikawa, M. Saito et al. // Applied Radiation and Isotopes. – 2019. – № 144. – pp. 47–53.
65. Hagiwara, M. Measurement of the excitation function of $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ for an alternative production source of medical radioisotopes / M. Hagiwara, H. Yashima, T. Sanami, S. Yonai // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2018. – № 318. – pp. 569–573.
66. Patent № US8126104 US. Medical Radioisotopes and Methods for Producing the Same (Incorporates 14348-B, 14402-B, 14398-B, 14399-B & 14795-B): № 11/659,394 : application date 01.10.2008 : grant date 28.02.2012 / Lumetta G.J., Wester D.W., Rapko B.M., Hollenberg G.W., Schenter B.
67. Nuclear Energy Agency. The Supply of Medical Radioisotopes: The path to reliability / NEA. – Paris : OECD, 2011. – 173 p.
68. Lee, S-K. Development of Industrial-Scale Fission ^{99}Mo Production Process Using Low Enriched Uranium Target / S-K. Lee, G.J. Beyer, J.S. Lee // Nuclear Engineering and Technology. – 2016. – V. 48. – № 3. – pp. 613–623.
69. Badwar, S. Measurement of formation cross-section of ^{99}Mo from the $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)$ and $^{100}\text{Mo}(n,2n)$ reactions / S. Badwar, R. Ghosh, B.M. Lawriniang et al. // Applied Radiation and Isotopes. – 2017. – № 129. – pp. 117–123.

70. Lee, S.-K. Development of fission ^{99}Mo production process using HANARO / S.-K. Lee, S. Lee, M. Kang et al. // Nuclear Engineering and Technology. – 2020. – V. 52. – № 7. – pp. 1517–1523.
71. Damasceno, M.O. Study of new routes for purification of fission ^{99}Mo / M.O. Damasceno, F. A. Marques, R.R. Dias et al. // Brazilian Journal of Radiation Sciences. – 2021. – V. 9. – № 2. – pp. 1–16.
72. Pillai, M.R.A. Molybdenum-99 production from reactor irradiation of molybdenum targets: a viable strategy for enhanced availability of technetium-99m / M.R.A. Pillai, F.F.R. Knapp // The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2012. – V. 56. – № 4. – pp. 385–399.
73. Ram, S.P. Measurement and covariance analysis of ^{100}Mo (n, 2n) ^{99}Mo and ^{96}Mo (n, p) ^{96}Nb reaction cross sections at the incident neutron energy of 14.54 MeV / S.P. Ram, J. Nair, S.V. Suryanarayana et al. // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2020. – V. 325. – № 3. – pp. 831–840.
74. Rosman, K.J.R. Isotopic compositions of the elements 1997 (Technical Report) / K.J.R. Rosman, P.D.P. Taylor // Pure and Applied Chemistry The Scientific Journal of IUPAC – 1998. – V. 70. – № 1. – pp. 217–235.
75. Sabel'nikov, A.V. Preparation of ^{99}Mo and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ by $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)$ photonuclear reaction on an electron accelerator, MT-25 microtron / A.V. Sabel'nikov, O.D. Maslov, L.G. Molokanova et al. // Radiochemistry. – 2006. – V. 48. – № 2. – pp. 191–194.
76. Morley, T.J. An automated module for the separation and purification of cyclotron-produced $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ / T.J. Morley, M. Dodd, K. Gagnon et al. // Nuclear Medicine and Biology. – 2012. – V. 39. – № 4. – pp. 551–559.
77. Bénard, F. Implementation of Multi-Curie Production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ by Conventional Medical Cyclotrons / F. Bénard, K.R. Buckley, T.J. Ruth et al. // Journal of Nuclear Medicine. – 2014. – V. 55. – № 6. – pp. 1017–1022.
78. Villa, N.E. Cross section of the $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ reaction induced by α -particles beams on $^{\text{nat}}\text{Zr}$ targets / N.E. Villa, V.S. Skuridin, V.M. Golovkov, A.A. Garapatsky // Applied Radiation and Isotopes. – 2020. – № 166.

79. Скуридин, В.С. Методы и технологии получения радиофармпрепаратов : учебное пособие / В.С. Скуридин. – Томск : Издательство Томского политехнического университета, 2013. – 140 С.
80. Chakravarty, R. Comparative Assessment of Nanostructured Metal Oxides: A Potential Step Forward to Develop Clinically Useful $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generators using $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ / R. Chakravarty, R. Ram, A. Dash // Separation Science and Technology. – 2014. – V. 49. – № 12. – pp. 1825–1837.
81. Prince, J.R. Comments on equilibrium, transient equilibrium, and secular equilibrium in serial radioactive decay / J.R. Prince // Journal of Nuclear Medicine. – 1976. – V. 20. – № 2. – pp. 162–164.
82. International Atomic Energy Agency. Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Status and Trends / IAEA nuclear energy series. – Vienna : IAEA, 2009. – 360 p.
83. Filzen, L.M. Potential Ways to Address Shortage Situations of Mo/Tc / L.M. Filzen, L.R. Ellingson, A.M. Paulsen, J.C. Hung // Journal of Nuclear Medicine Technology. – 2017. – V. 45. – № 1. – pp. 1–5.
84. International Atomic Energy Agency. Production of Long Lived Parent Radionuclides for Generators, ^{68}Ge , ^{82}Sr , ^{90}Sr and ^{188}W / IAEA nuclear energy series. – Vienna : IAEA, 2010. – 111 p.
85. National Library of Medicine- Mo99 - Tc99m Generator [Electronic resource]: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565854/#_ncbi_dlg_citbx_NBK565854 (accessed data: 19.10.2022).
86. Скуридин, В.С. Малогабаритный дистанционно управляемый экстракционно-хроматографический генератор технеция-99m. Конструкция и принцип действия / В.С. Скуридин, Е.В. Чибисов // Известия вузов. Физика. – 2007. – Т. 10. – № 3. – с. 233–239.
87. Dash, A. $^{99}\text{Mo}/(^{99\text{m}}\text{Tc})$ separation: an assessment of technology options / A. Dash, F.F. Knapp, M.R. Pillai // Nuclear Medicine and Biology. – 2018. – V. 40. – № 2. – pp. 167–176.

88. Molinski, V.J. A review of ^{99m}Tc generator technology / V.J. Molinski // The International Journal of Applied Radiation and Isotopes. – 1982. – V. 33. – № 10. – pp. 811–819.
89. Boyd, R.E. Technetium-99m generators—The available options / R.E. Boyd // The International Journal of Applied Radiation and Isotopes. – 1982. – V. 33. – № 10. – pp. 801–809.
90. Maiti, M. Separation of ^{99}Mo and ^{99m}Tc by liquid–liquid extraction using trioctylamine as extractant / M. Maiti, S. Lahiri // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2010. – V. 283. – № 3. – pp. 661–663.
91. Le, V.S. Development of multiple-elution cartridge-based radioisotope concentrator device for increasing the ^{99m}Tc and ^{188}Re concentration and the effectiveness of $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$ utilisation / V.S. Le, N. Morcos, Z. Bogulski // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2015. – V. 303. – № 2. – pp. 1173–1178.
92. Le, V.S. ^{99m}Tc Generator Development: Up-to-Date ^{99m}Tc Recovery Technologies for Increasing the Effectiveness of ^{99}Mo Utilisation / V.S. Le // Science and Technology of Nuclear Installations. – 2014. – № 2014. – pp. 1–41.
93. Соколов, В.А. Генераторы короткоживущих радиоактивных изотопов / В.А. Соколов. – Москва : Атомиздат, 1975. – 20 с.
94. Скуридин В.С. Экстракционные генераторы технеция-99м с многократным циклом экстракции / В.С. Скуридин, Е.В. Чибисов, Л.А. Ларионова // Известия вузов. Физика. – 2009. – Т. 52. – № 11/2. – с. 373–382.
95. Perrier, C. Some chemical properties of element 43 / C. Perrier, E. Segrè // The Journal of Chemical Physics. – 1937. – V. 5. – № 9. – pp. 712–716.
96. Patent № 5,802,439 United States Patent, US005802439A. Method for the production of ^{99m}Tc compositions from ^{99}Mo containing materials : № 801,982 : application date 19.02.1997 : grant date 01.09.1998 / Bennett R.G., Christian J.D., Grover S.B., Petti D.A., Terry W.K., Yoon W.Y. – 23 p.
97. Zsinka, L. New, portable generator for the sublimation of technetium-99m / L. Zsinka, J. Kern // International conference on radiopharmaceuticals and

- labelled compounds . – Tokyo (Japan) : International Atomic Energy Agency, 1984. – pp. 95-106.
98. Radionuclide Generators // Handbook of Nuclear Chemistry / A. Vértes, S. Nagy, Z. Klencsár. – Boston, MA : Springer, 2003. – 31. – pp. 1379–1415.
99. International Atomic Energy Agency - Sublimation generators [Electronic resource]: URL: https://humanhealth.iaea.org/HHW/Radiopharmacy/VirRad/Eluting_the_Generator/Generator_Module/Design_principles/Alternative_99Mo-99mTc_generator_designs/Sublimation_generators/index.html (accessed data: 09.01.2022)
100. Химия и технология редких и рассеянных элементов / Допущено Министерством высшего и среднего специального образования СССР ; под ред. К.А. Большакова. – Москва : Высшая школа, 1976. – 320 с.
101. Richards, P. Technetium-99m: an historical perspective / P. Richards, W.D. Tucker, S.C. Srivastava // The International Journal of Applied Radiation and Isotopes. – 1982. – V. 33. – № 10. – pp. 793–799.
102. Qazi, Q.M. Preparation and evaluation of hydrous titanium oxide as a high affinity adsorbent for molybdenum (^{99}Mo) and its potential for use in ^{99}mTc generators / Q.M. Qazi, M. Ahmad // Radiochimica Acta. – 2011. – V. 99. – № 4. – pp. 231–235.
103. Rogov, A.S. Improving volumetric activity of the standard generator of technetium-99m / A.S. Rogov, V.S. Skuridin, E.S. Stasyuk et al. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging . – Barcelona : Springer, 2016. – pp. 432-433.
104. Установка для приготовления препарата с радиоизотопом. А.с. СССР № 1630561 G 21 G 4/08 / А.П. Иванченко, И.Э. Ледовский, А.В. Наганов. – 1988.
105. Патент № 26119, База патентов Казахстана, МПК: G21G 4/08. Способ получения фармацевтического препарата с технецием-99м : № 2010/1124.1 : заявл. 14.09.2010 : опубл. 14.09.2012 / Чақров П.В., Чақрова Е.Т., Банних В.И. – 3 с.

106. Saito, M. Activation cross sections of alpha-induced reactions on natural ytterbium up to 50 MeV / M. Saito, M. Aikawa, M. Murata et al. // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2019. – № 453. – pp. 15–21.
107. Hermanne, A. Reference Cross Sections for Charged-particle Monitor Reactions / A. Hermanne, A.V. Ignatyuk, R. Capote et al. // Nuclear Data Sheets. – 2018. – № 148. – pp. 338–382.
108. Ebata, S. Activation cross sections of alpha-particle-induced reactions on natural lanthanum up to 50 MeV / S. Ebata, M. Aikawa, M. Gantumur, H. Haba // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2022. – № 530. – pp. 18–22.
109. National Nuclear Data Center. NuDat 2.8 Database. Brookhaven [Electronic resource] : URL: <http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/> (Accessed data: 01.04.2022)
110. Ziegler, J.F. SRIM – The stopping and range of ions in matter (2010) / J.F. Ziegler, M.D. Ziegler, J.P. Biersack // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2010. – V. 268. – № 11–12. – pp. 1818–1823.
111. Li, J.T. Energy calibration of HPGe detector using the high-energy characteristic γ rays in ^{13}C formed in $^6\text{Li} + ^{12}\text{C}$ reaction / J.T. Li, X.D. Su, G.L. Zhang et al. // Nuclear Science and Techniques. – 2020. – V. 31. – № 49. – pp. 1–7.
112. Weber, W. Predicting damage production in monoatomic and multi-elemental targets using stopping and range of ions in matter code: Challenges and recommendations / W. Weber, Y. Zhang // Current Opinion in Solid State and Materials Science. – 2019. – V. 23. – № 4.
113. Qiong, S. The efficiency calibration and measurement of coincidence factors of an HPGe detector / S. Qiong // Nuclear Electronics and Detection Technology. – 2007. – V. 37. – № 4. – pp. 737–739.

114. Xhixha, G. Calibration of HPGe detectors using certified reference materials of natural origin / G. Xhixha, M. Alberi, M. Baldoncini et al. // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. – 2016. – V. 307. – № 2. – pp. 1507–1517.
115. Challan, M.B. Gamma-ray efficiency of a HPGe detector as a function of energy and geometry / M.B. Challan // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2013. – № 82. – pp. 166–169.
116. Park, S.Y. Detection efficiency calibration for an array of fourteen HPGe detectors / S.Y. Park, K.I. Hahn, W.G. Kang et al. // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2023. – № 193.
117. Sayn, S. Assessment of the detection efficiency calibration of high-resolution gamma-ray spectrometers by EGSnrc and MCNP6.2 Monte Carlo codes / S. Sayın, M. Seferinoğlu, E. Yeltepe et al. // *Radiation Physics and Chemistry*. – 2023. – V. 203. – № Part A.
118. Joel, G.S.C. Precision measurement of radioactivity in Gamma-rays spectrometry using two HPGe detectors (BEGe-6530 and GC0818-7600SL models) comparison techniques: Application to the soil measurement / G.S.C. Joel, S. Penabei, M.M. Ndontchueng et al. // *MethodsX*. – 2017. – № 4. – pp. 42–54.
119. Karabıdak, S.M. Dead Time in the Gamma-Ray Spectrometry / S.M. Karabıdak // *New Insights on Gamma Rays* / A.M. Maghraby. – Rijeka : IntechOpen, 2017. – Chapter 2. – pp. 1–46.
120. Nuclear Data Sheets Symbols and Abbreviations // *Nuclear Data Sheets*. – 2017. – V. 145. – № 3.
121. Luoni, F. Total nuclear reaction cross-section database for radiation protection in space and heavy-ion therapy applications / F. Luoni, F. Horst, C.A. Reidel et al. // *New Journal of Physics*. – 2021. – V. 23. – № 10.
122. Zsinka, L. ^{99m}Tc Sublimation Generators / L. Zsinka // *Radiochimica Acta*. – 1987. – V. 41. – № 2–3. – pp. 91–96.

123. Рогов А.С. Разработка метода подготовки сорбента для производства высокоактивных генераторов $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ на основе обогащенного ^{98}Mo / А.С. Рогов, В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, В.Л. Садкин // Радиохимия. – 2012 – Т. 54 – №. 4. – С. 360–363
124. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издание, Т. 1,2,3. – М.: 2018. [Электронный ресурс] URL: <http://femb.ru/feml>.
125. ГФ XI ОФС 42-0073-07 Радиофармацевтические препараты. – С. 468.
126. Фармакопейная статья предприятия. Натрия пертехнетат, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ из генератора, раствор для инъекций. ФСП 42-0304240402. 2002.; Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание, 2016. – С. 1470.
127. Румшицкий Л.З. Математическая обработка результатов эксперимента / Л.З. Румшицкий // М.: Наука. – 1971. – С. 192.
128. Point Sources [Electronic resource]. URL: <https://ritverc.com/en/products/reference-and-check-sources-and-solutions/gamma-sources/point-sources> (accessed data: 29.08.2023)
129. Corniani E., Ditrói F. Secondary implantation of ^{51}Cr and ^{48}V radioisotopes into plastic surfaces for nano-TLA study // J. Radioanal. Nucl. Chem. Springer Science and Business Media LLC. – 2020. – V. 323. – № 3. – pp. 1209–1216.
130. Вилья Н.Э. Получение на циклотроне радионуклида ^{99}Mo путем облучения пучком α -частиц мишени из циркония / Н.Э. Вилья, В.С. Скуридин, В.М. Головков, А.А. Гарапацкий // Известия высших учебных заведений. Физика – 2019. – Т. 62. – № 4. – С. 43–47.
131. Akram, K. H. The High-Temperature Oxidation Kinetics of Zirconium / K. H. Akram, W. W. Smeltzer // Canadian Metallurgical Quarterly. – 1962. – Т. 1. – № 1. – pp. 41–57.
132. Скуридин, В.С. Исследование элюационных характеристик генераторов технеция- $^{99\text{m}}$ на основе адсорбированного на оксиде алюминия (n, γ) ^{99}Mo / В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, Е.В. Чибисов, Л.А. Ларионова // Известия ВУЗов, Физика. – 2009. – Т. 52. – № 11/2. – С. 361–367.

133. Рогов А.С. Разработка технологии изготовления сорбционного генератора технеция-99м на основе активационного ^{99}Mo : дис. канд. тех. наук. : 05.17.02 / Рогов Александр Сергеевич, Томск, 2018. – С. 102.
134. Collins, E.D. Process Development Studies for Zirconium Recovery/Recycle from Used Nuclear Fuel Cladding / E.D. Collins, G. D. DelCul, B.B. Spencer et al. // *Procedia Chemistry*. – 2012. – Т. 7. – pp. 72–76.
135. Vestal, B.K. A novel protocol to recycle zirconium from zirconium alloy cladding from used nuclear fuel rods / B.K. Vestal, J. Travis, A. Albert et al. // *Journal of Nuclear Materials*. – 2023. – Т. 578.
136. Kroll, W. J. Recent Progress in The Metallurgy of Malleable Zirconium / W. J. Kroll, A. L. Schlechten, W. R. Carmody et al. // *Transactions of the Electrochemical Society*. – 1947. – Т. 92. – pp. 99–113.