

ТОМСКИЙ  
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ



На правах рукописи

*NelsonJilla*

Вилья Пинеда Нельсон Энрике

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

2.6.8 – Технология редких рассеянных и радиоактивных элементов

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

**Научный руководитель:**

**Скуридин Виктор Сергеевич**

доктор технических наук, профессор ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», профессор-консультант лаборатории № 31 ядерного реактора Инженерной школы ядерных технологий

**Официальные оппоненты:**

**Чернов Владимир Иванович**

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики

**Сачков Виктор Иванович**

доктор химических наук, доцент ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», заведующий лабораторией «Инновационно-технологический центр» Обособленного структурного подразделения «Сибирский физико-технический институт»

Защита состоится 11 октября 2024 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.21 Национального исследовательского Томского политехнического университета по адресу: 634034, г. Томск, проспект Ленина, 2, ауд. 332.



С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Томского политехнического университета и на сайте [dis.tpu.ru](http://dis.tpu.ru) при помощи QR-кода.

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДС.ТПУ.21,  
канд. хим. наук, доцент



Егоров Н.Б.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Радиоизотоп технеций-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) является наиболее широко используемым в мире радионуклидом, с которым ежегодно проводится более 30 миллионов 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 различных заболеваний. Технеций-99m образуется (генерируется) путем бета-распада материнского радиоизотопа молибден-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ), имеющего период полураспада 66,02 ч. В настоящее время более 95%  $^{99}\text{Mo}$  производится на ядерных реакторах путем облучения нейтронами мишеней высокообогащенного урана-235 (ВОУ) с последующим выделением  $^{99}\text{Mo}$  из продуктов распада по сложным и дорогостоящим технологиям и переработкой большого количества радиоактивных отходов.

Альтернативная возможность получения  $^{99}\text{Mo}$  по экологически чистым технологиям предоставляется при организации его региональных производств на исследовательских ядерных реакторах по реакции радиационного захвата  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  путем облучения нейтронами мишеней, обогащенных по изотопу молибден-98. Однако таких реакторов в стране недостаточно для крупномасштабного производства  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  – генераторов. Еще одна возможность малоотходного и экологически чистого получения  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{99m}\text{Tc}$  представляется по ядерным реакциям ( $\gamma,n$ ), ( $\gamma,p$ ), ( $n,2n$ ), реализуемых на мишенях обогащенного ( $> 95\%$ )  $^{100}\text{Mo}$  с помощью ускорителей заряженных частиц. Здесь также возможна наработка высокой общей активности  $^{99}\text{Mo}$ , как и при облучении  $^{98}\text{Mo}$  нейтронами, но высокая удельная активность продукта трудно достижима, вследствие присутствия в мишени стабильного  $^{98}\text{Mo}$ -носителя.

В отличие от приведенных реакторных и ускорительных методов, существенное повышение удельной активности  $^{99}\text{Mo}$  может быть достигнуто путем облучения  $\alpha$ -частицами циркония-96 ( $^{96}\text{Zr}$ ) по реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$  при использовании в качестве материала мишени металлического циркония-96, обладающего хорошей теплопроводностью для его облучения высоким током пучка  $\alpha$ -частиц.

Несмотря на то, что содержание  $^{96}\text{Zr}$  в естественной смеси составляет всего 2,80%, обогащенный  $^{96}\text{Zr}$  достаточно доступен на рынке стабильных изотопов даже с чистотой более 90%. Этот фактор, в сочетании с низким уровнем образующихся радиоактивных отходов, делает проведение исследований по изучению и созданию технологии наработки  $^{99}\text{Mo}$  путем активации мишени из  $^{96}\text{Zr}$   $\alpha$ -частицами, актуальным.

**Степень разработанности темы исследований.** Кроме приведенных выше аргументов, получение  $^{99}\text{Mo}$  по реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$  представляет большой интерес еще и потому, что в результате этой реакции в циркониевой мишени не образуются примеси долгоживущего  $^{99}\text{Tc}$ . При этом получаемый  $^{99}\text{Mo}$  характеризуется высокой удельной активностью, поскольку он является здесь единственным радиоактивным изотопом молибдена при практически полном отсутствии его стабильных изотопов. На начало выполнения диссертационной работы в литературе имелись сведения только о двух экспериментальных исследованиях функции возбуждения реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ . В работах D.P. Chowdhury, S. Pal et al. (1995 г.) и G. Pupillo, J. Esposito et al. (2014 г.). Предложенные в них технологии находятся на ранних стадиях разработки.

**Целью диссертационной работы** является разработка малоотходной технологии получения молибдена-99 с высокой удельной активностью при облучении  $\alpha$ -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  $^{99}\text{Mo}$  в ядерных реакциях, инициированных  $\alpha$ -частицами в 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. Провести определение функции возбуждения реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ , величины выхода и удельной активности радиоизотопа  $^{99}\text{Mo}$ .
4. Разработать методику выделения  $^{99}\text{Mo}$  из циркониевых мишеней природного состава.
5. Исследовать влияние уровня закисления оксида алюминия на величину его сорбционной емкости по  $^{99}\text{Mo}$  и разработать методику проведения «обратной зарядки» молибденом-99 колонок с активированным оксидом алюминия.

6. Разработать технологическую схему установки для изготовления хроматографического генератора технеция-99м на основе  $^{99}\text{Mo}$  с высокой удельной активностью и провести ее технические испытания.

**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 альфа-частиц с энергией 15 МэВ имеет величину 230 мб.

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

3. Определено, что при облучении мишеней  $^{96}\text{Zr}$  толщиной 68 мкм  $\alpha$ -частицами с энергией 19 МэВ, величина выхода  $^{99}\text{Mo}$  составляет 1,46 МБк/мкА·ч. Это позволит производить до 17,5 ГБк  $^{99}\text{Mo}$  при среднем токе  $\alpha$ -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  $^{99}\text{Mo}$  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-99м.

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

**Теоретическая и практическая значимость результатов работы.**

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

2. Предложены процессы и принципиальные схемы проведения всех стадий выделения  $^{99m}\text{Tc}$  из хроматографических колонок с учетом особенностей «зарядки» в них  $^{99}\text{Mo}$  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 НИ ТПУ, 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  $^{99}\text{Mo}$  по реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$  с учётом применяемых в мировой практике стандартных требований к проведению контроля качества получаемых в результате РФЛП, содержащих технеций-99м, по радионуклидной, радиохимической, химической и биологической чистоте с проведением системной 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 выделяемых из генератора элюатов  $^{99m}\text{Tc}$ , спектральные методы анализа химического состава препаратов, методы высокоэффективной жидкостной и тонкослойной хроматографии, 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  $\alpha$ -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  $^{99}\text{Mo}$ , изучению влияния температуры на процессы окисления ее поверхности и величину выхода образовавшихся в мишени радионуклидов.

5. Методика подготовки сорбента оксида алюминия **НОА** для проведения адсорбции полимолибдата натрия на основе  $^{99}\text{Mo}$  с высокой удельной активностью для изготовления генераторов технеций-99м.

6. Схема установки для проведения «обратной зарядки» колонок хроматографических генераторов молибденом-99 с высокой удельной активностью.

**Личный вклад автора** в работах, выполненных в соавторстве и включенных в диссертацию, состоит в активном участии в проведении исследований: обзор литературы по тематике, постановка задач исследований, выборе условий проведения экспериментальных работ, анализе и математической обработке полученных результатов, написании статей и докладов, а также внедрении результатов исследований в учебный процесс. Все основные результаты работы получены лично автором или при его непосредственном участии.

**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», Сентябрь 2016 г., г. Томск.
- 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., г. Москва.

**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 объём диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения и списка литературы; содержит 132 страницы, включая 43 рисунка, 23 таблицы, 136 библиографических ссылок.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** представлена общая характеристика и анализ современного состояния проблемы получения радионуклида  $^{99}\text{Mo}$ , аргументирована актуальность выполненных исследований диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

**В первой главе** проведен аналитический обзор современного состояния проблемы получения молибдена-99 и изготовления на его основе  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторных систем для получения радионуклида  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , широко используемого в ядерной медицине. Отмечается, что в настоящее время основной процесс производства  $^{99}\text{Mo}$  основан на его выделении из облученных на реакторе мишеней из высокообогащенного урана-235, что сопровождается образованием большого количества радиоактивных отходов, создающих большие экологические проблемы.

Альтернативная, практически безотходная, возможность наработки  $^{99}\text{Mo}$  предоставляется при облучении на реакторе обогащенного молибдена-98, а также на циклотронах и других типах ускорителей путем облучения мишеней, содержащих изотоп  $^{100}\text{Mo}$ . Вместе с тем, процесс отделения  $^{99}\text{Mo}$  от основного  $^{100}\text{Mo}$  химически сложен и на сегодняшний день не существует эффективной технологии их разделения и получению  $^{99}\text{Mo}$  с необходимой удельной активностью для изготовления сорбционных  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  – генераторов.

Относительно новым и многообещающим методом является способ получения  $^{99}\text{Mo}$  по реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ . Несмотря на то, что технологический выход  $^{99}\text{Mo}$  здесь относительно низок, эффективное извлечение  $^{99}\text{Mo}$  из мишени дает возможность получения конечного продукта с высокой удельной активностью, который подходит для использования в стандартных генераторных установках.

Из приведенных в литературе данных можно сделать вывод о том, что в них нет согласия относительно величины сечения ядерной реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ . Отмечается, что в большинстве реакций, протекающих с использованием пучков частиц с различной энергией, экспериментальные данные не согласуются с теоретическими. В этой связи, актуальной задачей является проведение дополнительных исследований для достижения оптимальных величин сечений реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ , при которых была бы достигнута наиболее высокая удельная активности  $^{99}\text{Mo}$ .

**Во второй главе** диссертации приведён перечень и характеристики веществ, материалов и оборудования, использованного при проведении исследований по получению радионуклида  $^{99}\text{Mo}$  на циклотроне Р-7М. Приведены методики активации стопок фольг различного состава для измерения сечения ядерной реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ .

Представлены методики приготовления раствора полимолибдата натрия ( $\text{Na}_2^{99}\text{MoO}_4$ ) из облученных мишеней  $^{\text{nat}}\text{Zr}$  путем их обработки в растворе царской водки. Описана методика проведения радиометрических измерений активности  $^{99}\text{Mo}$  и радионуклидных гамма-излучающих примесей вготавливаемых растворах. Рассмотрены методики предварительной кислотной подготовки сорбента  $\text{Al}_2\text{O}_3$  перед его загрузкой в генераторные колонки с целью последующего нанесения на него  $^{99}\text{Mo}$  из раствора полимолибдата натрия, а также методики определения радиохимической и химической чистоты элюатов технеция-99м, выделяемых из колонок. Приведен порядок сборки хроматографических колонок. Представлены методики статистической обработки результатов анализа с использованием критерия Стьюдента.

**В третьей главе** исследована возможность практического использования реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$  на циклотроне средней мощности для получения  $^{99}\text{Mo}$  с высокой удельной активностью. Проведены исследования функции возбуждения реакции с использованием пакетов металлических фольг из меди, титана и циркония. Для проведения экспериментов были приготовлены пакеты № 1 и № 2, состоящие из тонких металлических фольг меди, титана и циркония (производство Baoji Kedipu New Material Co. Ltd., Китай). Расположение стопок фольг в пакетах показано на рисунке 1.

Количество фольг в пакетах подбиралось с таким расчетом, чтобы охватить весь энергетический диапазон  $\alpha$ -частиц от максимальной энергии до порога реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ . Пакеты перед облучением были установлены в алюминиевую опору для фиксации фольг, имеющую отверстие 10 мм для коллимации пучка  $\alpha$ -частиц.

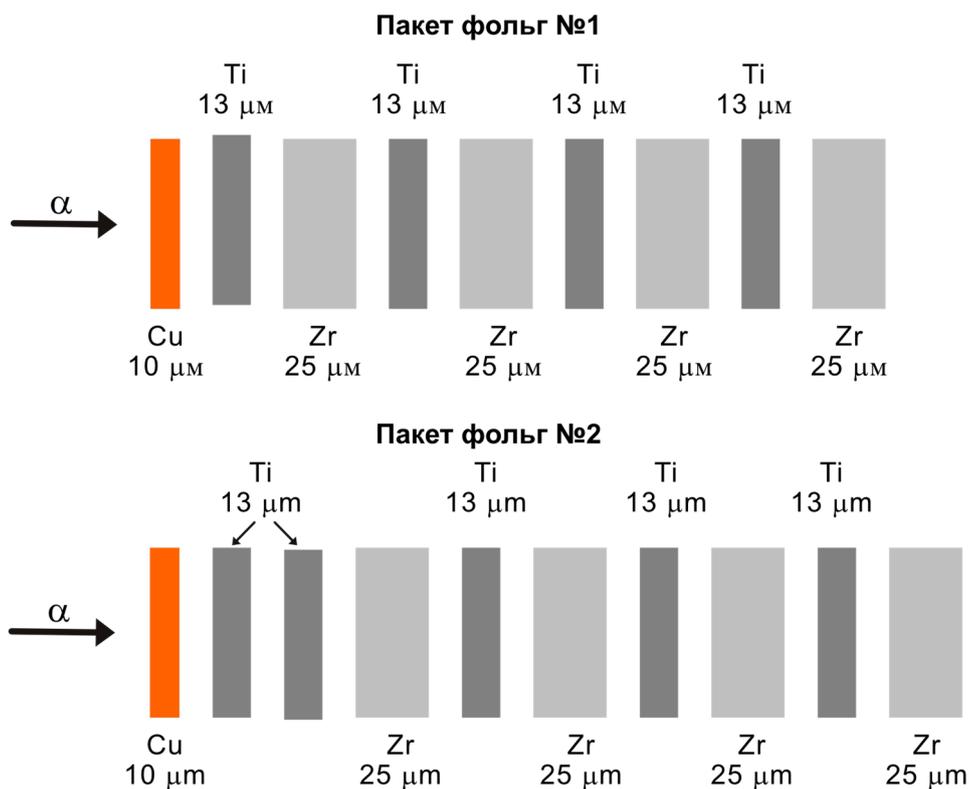


Рисунок 1 – Схема стопок фольг, используемых для определения сечения реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ .

Охлаждение пакетов проводилось потоком воды в соответствии со схемой, показанной на рисунке 2. В обоих экспериментах начальная энергия альфа-пучка была равной 27,2 МэВ при интенсивности тока пучка  $\sim 100$  нА.

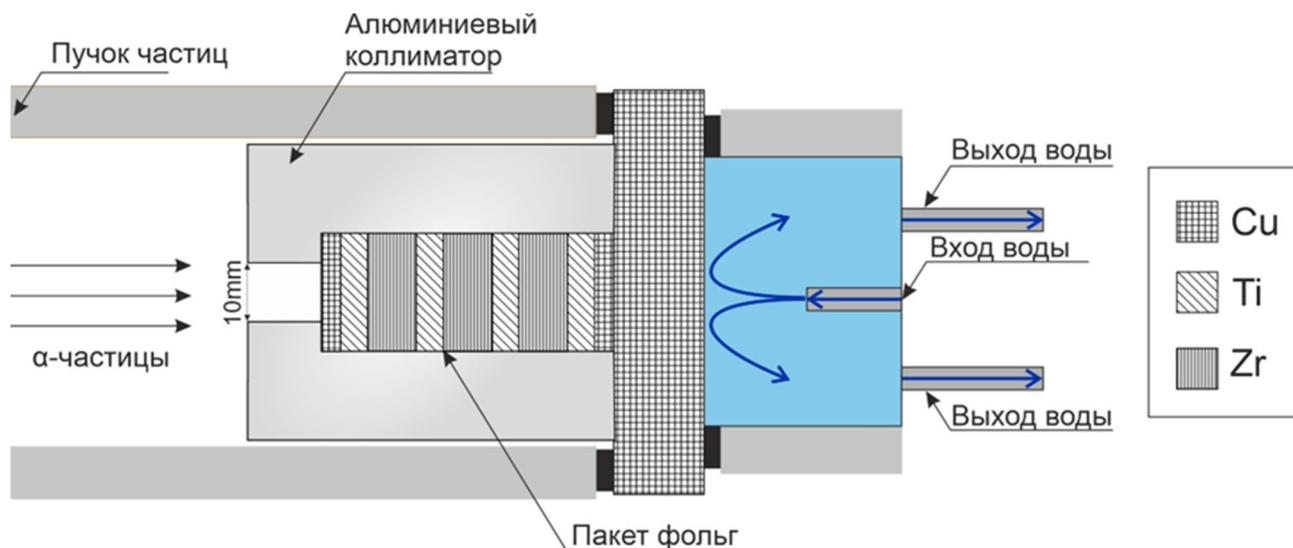


Рисунок 2 – Принципиальная схема облучения пакетов фольг.

Полученные результаты определения сечения реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$  в зависимости от энергии  $\alpha$ -частиц представлены в Таблице 1.

Таблица 1. – Изменение сечения ядерной реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$  в зависимости от энергии  $\alpha$ -частиц.

Средняя энергия $\alpha$ -частиц в фольге, МэВ	Сечение ( $\sigma$ ), 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 результатам измерений была определена функция возбуждения реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ , приведенная на рисунке 3, и соответствующий выход  $^{99}\text{Mo}$ .

Из представленной здесь зависимости следует, что оптимальная энергии  $\alpha$ -частиц, обеспечивающая возможность получения на циклотроне Р-7М радионуклида  $^{99}\text{Mo}$  с максимальной удельной активностью достигается при энергии пучка  $\alpha$ -частиц порядка 15 МэВ, что соответствует толщине мишени 68 мкм. В этом случае ожидаемое значение выхода  $^{99}\text{Mo}$  будет порядка 1,46 МБк/мкА·ч. Соответственно, для наработки активности  $^{99}\text{Mo}$  на уровне 18 ГБк с целью изготовления генераторов  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  при использовании циркониевой мишени природного состава величина тока должна быть на уровне 1мА, а при использовании мишеней с обогащением по изотопу  $^{96}\text{Zr}$ , близким 60%, величина тока  $\alpha$ -частиц должна быть порядка 30 мкА.

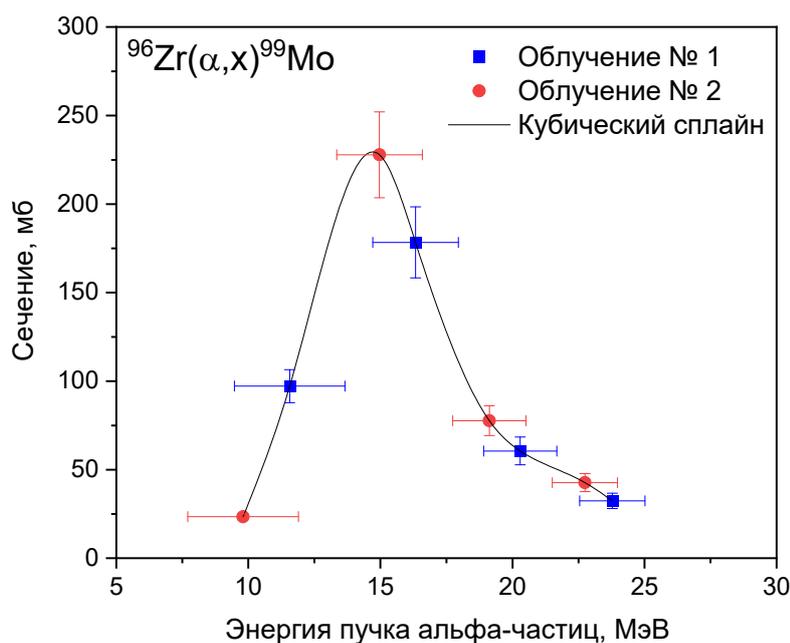


Рисунок. 3 – Функция возбуждения реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ .

Далее в работе был проведен комплекс экспериментальных исследований по разработке эффективной технологии выделения  $^{99}\text{Mo}$  из циркониевой мишени в виде полимолибдата натрия для последующей зарядки  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генераторных систем.

На первом этапе для выделения  $^{99}\text{Mo}$  из облученных циркониевых мишеней была исследована возможность его сублимационного выделения. Ожидалось, что если в процессе сублимации, образовавшийся в Zr-мишени  $^{99}\text{Mo}$  будет диффундировать из металлической фазы в образующийся на поверхности металла слой оксида  $\text{ZrO}_2$ , то это позволит проводить его последующее «вымывание» из оксида раствором  $\text{NaOH}$  в виде молибдата натрия. Предварительно в работе была сделана оценка влияния температурной обработки на степень окисления поверхности циркония 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.

Для термовыделения радионуклидов из облученной циркониевой мишени была использована сублимационная установка, схема которой приведена на рисунке 4.

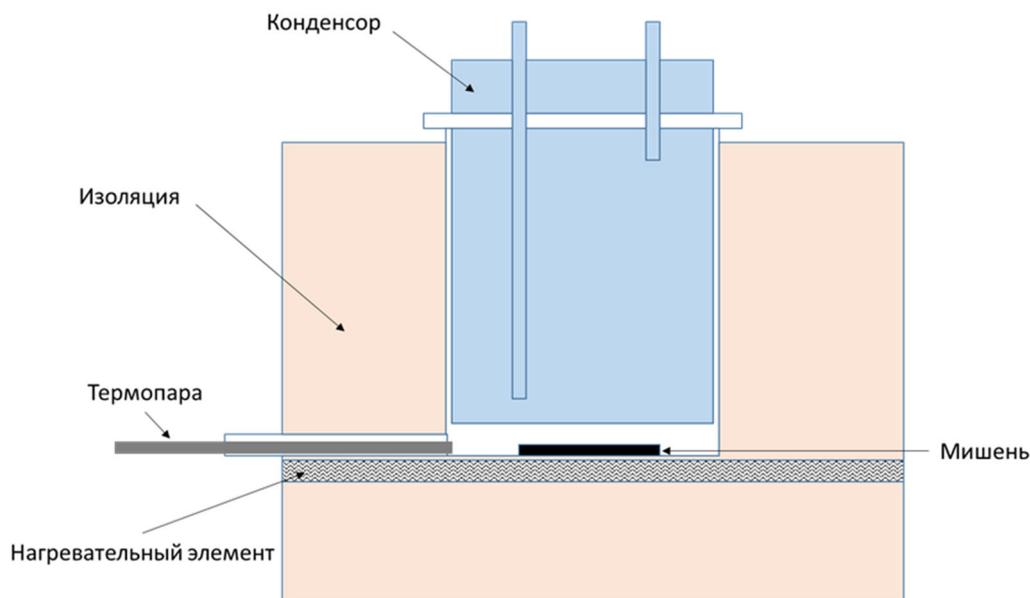


Рисунок 4. – Схема установки для сублимационного выделения  $^{99}\text{Mo}$ .

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 1 М раствором NaOH, с последующим измерением на Ge-детекторе изменения активности мишени.

В результате проведенных исследований был сделан вывод, что наиболее удобный путь выделения  $^{99}\text{Mo}$  из облученных циркониевых мишеней – полное растворение активированного слоя циркония из мишенной сборки в царской водке с последующим проведением очистки полученного целевого продукта от примесей неактивного циркония и радионуклидных примесей перед его загрузкой в виде полимолибдата натрия  $\text{Na}^{99}\text{MoO}_4$  в генераторную установку. Положительным моментом такой технологии является относительно небольшой расход металлического циркония. Вместе с тем, использование такого сырья с малым общим количеством в растворе ядер  $^{99}\text{Mo}$  при, практически, полном отсутствии в нем атомов стабильного молибдена, может усложнить изготовление традиционных хроматографических генераторов.

В проведенном нами исследовании экспериментально была установлена возможность получения на циклотроне Р-7М радионуклида  $^{99}\text{Mo}$  с выходом 1,46 МБк/мкА·ч. Исходя из полученных результатов, количество образующихся в циркониевой мишени ядер  $^{99}\text{Mo}$  (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  $^{99}\text{Mo}$ , а  $T_{1/2} = 66,02$  ч - период полураспада.

Для проведения адсорбции такого малого количества молибдена на уровне  $0,3 \cdot 10^{-11}$  моль, сорбент, используемый для изготовления колонки хроматографического  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генератора со стандартной длиной 55 мм, должен иметь относительно низкую концентрацию активных центров адсорбции для равномерного распределения атомов  $^{99}\text{Mo}$  по всему ее объему. В противном случае, незаполненные центры будут препятствовать последующему выделению из колонки дочернего технеция-99м, что приведет к снижению его объемной активности в получаемом элюате.

**В Четвертой главе диссертации** проводятся экспериментальные исследования, направленные на разработку технологии и устройств для изготовления  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  - генератора на основе  $^{99}\text{Mo}$ , выделенного из циркониевой мишени.

В мировой практике для изготовления хроматографических  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  - генераторов в качестве сорбента обычно используется активированный оксид алюминия ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). В нашей работе с этой целью был применен хроматографический нейтральный оксид алюминия компании «Merck Millipore» (далее по тексту оксид **НОА**). Этот оксид

алюминия успешно используется в НИ ТПУ для серийного производства генераторов «<sup>99m</sup>Tc-ГТ-ТОМ» на основе активированного нейтронами обогащенного <sup>98</sup>Mo.

В соответствии с разработанной здесь технологией, для создания на поверхности Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> активных центров для адсорбции <sup>99</sup>Mo проводится предварительная подготовка Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, включающая обработку сорбента раствором HCl с заданной концентрацией и объемом. Нами для определения динамики образования активных центров адсорбции в используемом оксиде **НОА** при его взаимодействии с HCl через колонки, заполненные подготовленным оксидом, порциями по 2,5 мл пропускался 0,05 М раствор HCl с фиксацией его прошедших объемов и величины рН с последующим проведением расчетов количества, поглощенного оксидом кислоты.

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

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

где  $V_i$  – объем  $i$ -й порции раствора HCl с исходной концентрацией  $C_0 = 0,05$  М;  $m_{ox} = 3,8$  г – масса оксида **НОА** в колонке;  $C_{pH}$  – содержание HCl в растворе, прошедшем через колонку.

Из полученных результатов был сделан вывод, что полное поглощение Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> кислоты происходит в пределах изменения ее введенного количества от исходного  $0,155 \cdot 10^{-4}$  моль до  $m_0 = 2,050 \cdot 10^{-4}$  моль на 1 г Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. С этого момента начинается заметное снижение уровня ее поглощения, которое полностью прекращается при некотором предельном значении  $m_{Pr} = 2,575 \cdot 10^{-4}$  моль/г.

Основываясь на этих данных, можно предполагать, что при максимальном уровне закисления  $m_{Pr}$ , исследуемый оксид **НОА** будет проявлять максимальную сорбционную емкость по молибдену. И наоборот, в области начала замедления поглощения кислоты  $m_0 = 2,050 \cdot 10^{-4}$  моль/г, соответствующей началу образования активных центров, адсорбция Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> будет минимальной.

Из этого можно сделать вывод, что при активности <sup>99</sup>Mo в циркониевой мишени порядка 18 ГБк, при среднем количестве образующихся его ядер  $0,3 \cdot 10^{-11}$  моль, кислотную обработку оксида **НОА** для проведения их адсорбции нужно проводить на уровне, близком  $m_0$ , где количество активных центров адсорбции еще не велико. В противном случае, при введении <sup>99</sup>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 последующее выделение  $^{99m}\text{Tc}$  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 объемной активности препарата  $^{99m}\text{Tc}$ , что не допустимо. Реальная возможность для устранения такого эффекта и приближения области адсорбированного  $^{99}\text{Mo}$  к выходу колонки предоставляется при проведении его «обратной» зарядки колонки генератора в направлении снизу-вверх с последующим выделением из нее  $^{99m}\text{Tc}$  путем пропускания физраствора через колонку в направлении сверху-вниз.

С учетом сказанного, нами для определения оптимальных условий адсорбции  $^{99}\text{Mo}$  на  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , было проведено экспериментальное изучение его распределения в колонках с оксидом **НОА**, обработанным различным количеством HCl: 2,05 ( $m_0$ ); 2,36 и  $3,30 \cdot 10^{-4}$  моль/г в пределах от начала насыщения  $\text{Al}_2\text{O}_3$  кислотой ( $m_0$ ) до полного прекращения ее поглощения с последующей загрузкой  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в подготовленные хроматографические колонки № 1, № 2 и № 3.

Для изучения распределения в колонках адсорбированного  $^{99}\text{Mo}$  был приготовлен раствор полимолибдата натрия  $\text{Na}_2^{99}\text{MoO}_4$  (ПМН) из пластинки натурального Zr, облученной  $\alpha$ -частицами с энергией 27,2 МэВ в течение 1 ч при токе пучка 15 мкА под углом  $60^\circ$ . Затем ПМН были пропущены через колонки № 1, № 2 и № 3 в направлении снизу-вверх (рисунок 5). Соответственно, их последующая технологическая промывка проводилась в направлении, обратном зарядке.

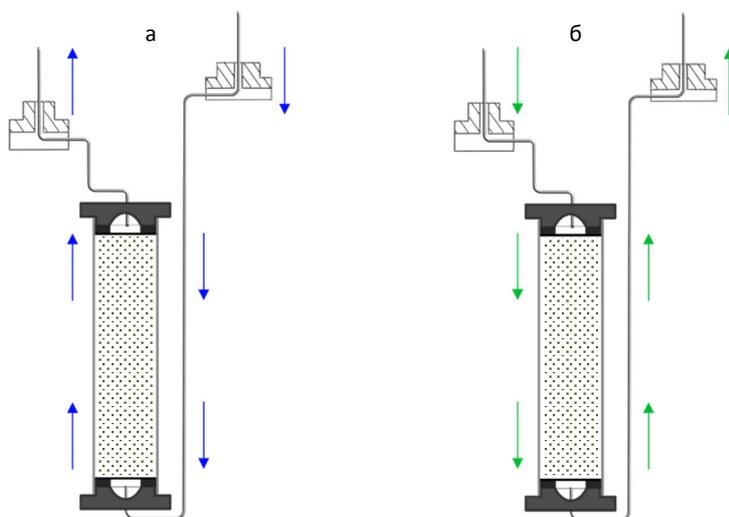


Рисунок 5 – Направление «зарядки» колонок (а) и их технологической промывки (б).

Изучение закономерностей распределения активности  $^{99}\text{Mo}$  по длине рабочей части колонок проводили путем их сканирования с использованием Радиометра РИС-А1. При этом сканирование было проведено в первый день после их зарядки и через 7 дней после ежедневного элюирования из них технеция-99m. Полученные результаты представлены на рисунках 6, 7 и 8, а также в таблице 2.

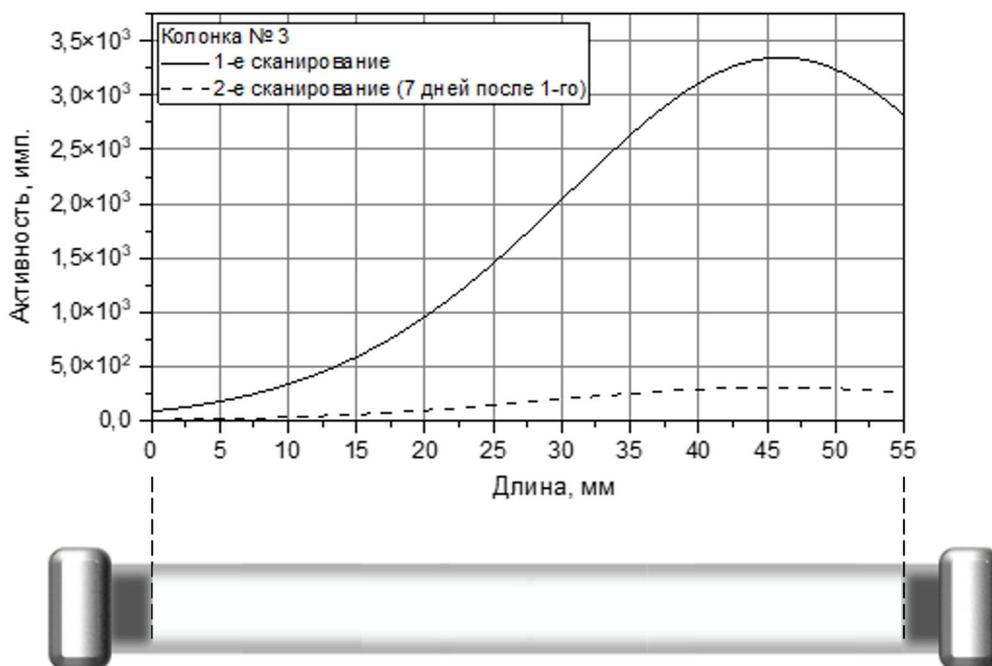


Рисунок 6 – Распределение активности  $^{99}\text{Mo}$  по длине колонки № 1.

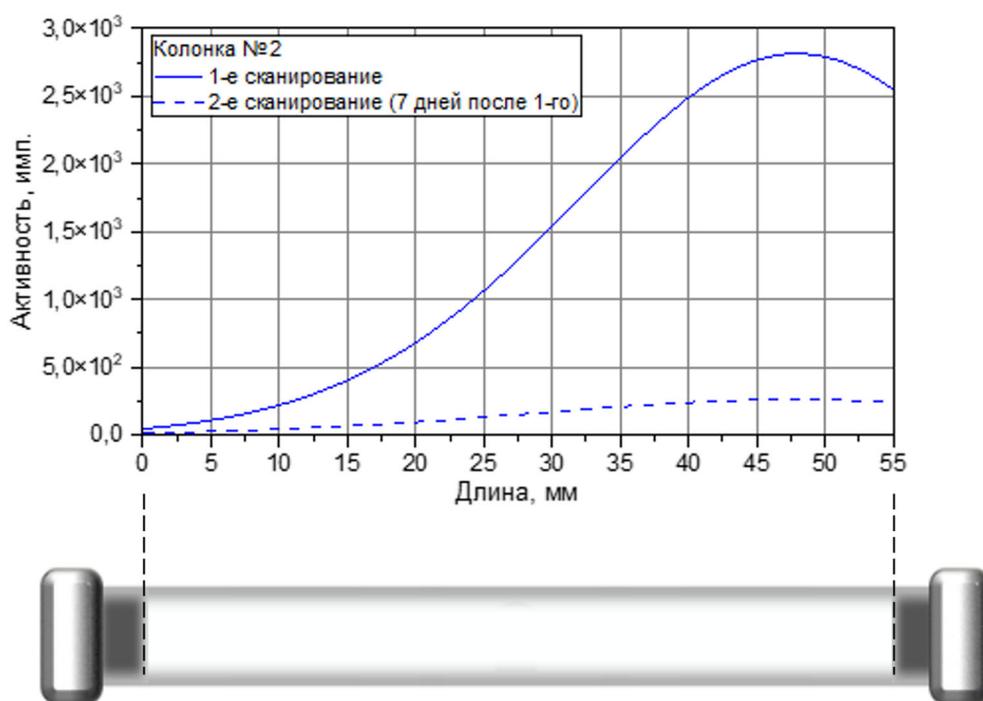


Рисунок 7 – Распределения активности  $^{99}\text{Mo}$  по длине колонки № 2.

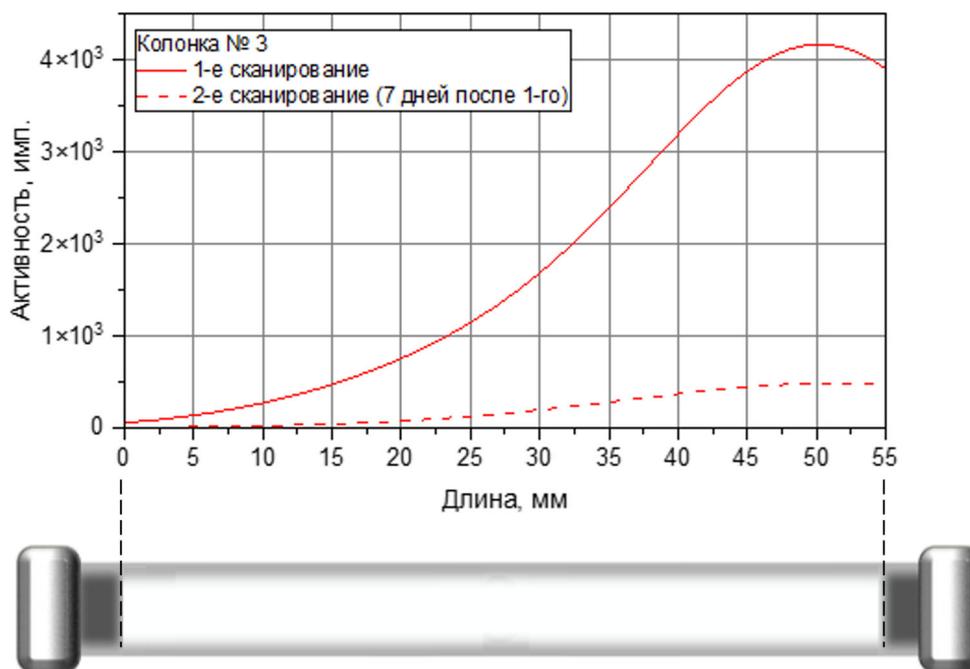


Рисунок 8 – Распределения активности  $^{99}\text{Mo}$  по длине колонки № 3.

Таблица 2 – Области максимального распределения активности  $^{99}\text{Mo}$  в объеме хроматографических колонок.

№ колонки	Масса $\text{Al}_2\text{O}_3$ , г	Расстояние от выхода из колонки области с 90% адсорбцией $^{99}\text{Mo}$ , мм
1	2,9608	40,0
2	3,061	33,3
3	2,9089	30,9

Из таблицы следует, что в колонке № 3 с предельным закислением оксида **НОА**, для практически полной адсорбции  $^{99}\text{Mo}$  достаточно длины колонки 31 мм, в то время как для колонки № 1 (начала насыщения оксида кислотой) требуется 40 мм.

Через 24 ч после «зарядки» было проведено контрольное элюирование колонок порциями физраствора объемом по 1,5 мл с последующим определением в них активности  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  до полного завершения его выделения. Для расчета величин выхода  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в каждом  $i$ -том, пропущенном через колонку объеме элюента  $V_i$ , использовали соотношение:

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

где  $A_{\text{Tc}}(V_i)$  и  $A_{\text{общ}}$  - активность  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в объеме  $V_i$  и его общая активность.

Результаты проведенных измерений представлены в таблице 3.

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

№ порции элюента	Активность $^{99m}\text{Tc}$ (№ 1), Бк	Активность $^{99m}\text{Tc}$ (№ 2), Бк	Активность $^{99m}\text{Tc}$ (№ 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
<i>Аобщ</i>	<b>3554</b>	<b>3581</b>	<b>3585</b>

Из результатов, приведенных в Таблице, следует, что величина выхода  $^{99m}\text{Tc}$  на уровне 90% из колонки № 1 достигается в объеме пропущенного через нее элюента 7,5 мл (5 порций элюента), а из колонок № 2 и № 3, соответственно, 5,8 мл и 4,8 мл. То есть для полного выделения  $^{99m}\text{Tc}$  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  $^{99m}\text{Tc}$  в элюатах не было обнаружено  $^{92,95}\text{Nb}$  и  $^{89}\text{Zr}$  и других примесных радиоизотопов, присутствующих в исходном растворе полимолибдата, которые удаляются при технологической промывке «заряженных» колонок. Отсутствие химических примесей было подтверждено спектральным анализом проб элюатов на эмиссионном спектрометре Shimadzu ICPE-9000.

Для проведения дистанционной «обратной зарядки» колонок раствором полимолибдата натрия, приготовленным из облученных циркониевых мишеней, была разработана установка, схема которой приведена на рисунке 9. Она представляет собой модифицированный вариант зарядного устройства, используемого для изготовления сорбционных генераторов из активированного нейтронами обогащенного молибдена-98.

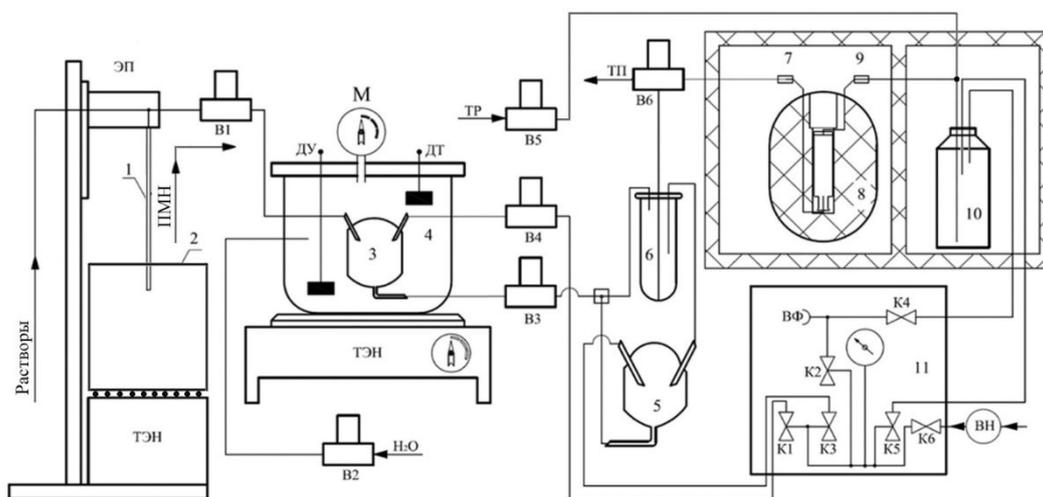


Рисунок 9 – Схема установки для проведения «зарядки» генераторных колонок в направлении снизу-вверх.

Основными ее 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 (K1-K6). Для перекрытия жидкостных коммуникаций используется система электроуправляемых запорных вентилей (B1-B6).

Подача раствора ПМН из емкости 2 в дозатор 6 для проведения «зарядки» колонки (8) в направлении снизу-вверх производится путем создания разрежения воздуха в емкости (10) через клапан (K5). Технологическая промывка заряженной колонки осуществляется дозированными количествами растворов с последующим их выводом из горячей камеры через вентиль (B<sub>6</sub>) по линии ТП.

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 ПМН, приготовленным из высокоактивного  $^{99}\text{Mo}$ .

Для его получения было проведено облучение  $\alpha$ -частицами с энергией 15,2 МэВ пакета, состоящего из пластинки натурального Zr толщиной 125 мкм с прикрепленной к ней

пластинкой циркония, обогащенной по изотопу  $^{96}\text{Zr}$  до 60% толщиной 68 мкм, вместе с защищающей ее от разрушения пластинкой титана.

После облучения в течение 12 ч при токе  $\alpha$ -частиц 30 мкА, пластинка с обогащенным  $^{96}\text{Zr}$  была помещена в емкость (2) установки и растворена в 10 мл царской водки с последующим приготовлением раствора ПМН объемом ~4,5 мл. За тем, после стерилизации в автоклаве 3 по команде с пульта управления раствор был подан на «зарядку» колонки и пропущен через нее в направлении снизу-вверх.

После зарядки и технологической промывки колонки в течение недельного цикла проводили ее технические испытания: элюирование порциями физраствора объемом 7 мл в направлении сверху-вниз с последующим проведением контроля качества полученных препаратов по основным показателям: радиохимическая чистота (РХЧ), радионуклидные и химические примеси (РНП), примесь неактивного молибдена ( $m_{Mo}$ ), объемная активность (А) и величина элюационного выхода (Вэ) технеция-99м. Результаты всех измерений приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты элюирования колонки в течение 7 дней

День	Показатели качества				
	А, ГБк	Вэ, %	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 приведенных в таблице результатов был сделан вывод, что полученные препараты по всем основным показателям качества (РХЧ > 99,0%; РНП <  $2 \cdot 10^{-2}$ % от активности  $^{99m}\text{Tc}$ ;  $m_{Mo}$  < 0,2 мкг/мл) соответствуют нормативным требованиям.

В **Заключении** подведены итоги выполненного исследования, изложены рекомендации по получению  $^{99}\text{Mo}$  с высокой удельной активностью из мишеней  $^{96}\text{Zr}$  для изготовления хроматографических  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  - генераторов и технологическая схема установки для проведения их «обратной зарядки». Разработанная технология обеспечивает стабильную работу генераторов в течение установленного регламентом срока эксплуатации и создает предпосылки для их серийного производства.

## ВЫВОДЫ

По итогам проведенных исследований сделаны следующие 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  $^{99}\text{Mo}$  с величиной выхода 1,46 МБк/мкА·ч. Исходя из этого, для наработки активности  $^{99}\text{Mo}$  на уровне 18-20 ГБк при использовании циркониевой мишени природного состава величина тока должна быть порядка 1мА, а при использовании циркониевых мишеней с обогащением по изотопу  $^{96}\text{Zr}$  на уровне 60%, достаточно тока  $\alpha$ -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  $^{99}\text{Mo}$  с высокой удельной активностью.

3. При изучении влияния направления проведения «зарядки» генераторных колонок раствором ПМН на распределение  $^{99}\text{Mo}$  в их рабочем объеме установлено, что при пропускании раствора в направлении снизу-вверх,  $^{99}\text{Mo}$  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» молибденом-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 60% по изотопу  $^{96}\text{Zr}$ . 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 >  $2 \cdot 10^{-2}\%$  от активности  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ;  $m_{\text{Mo}} < 0,2$  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

$^{99}\text{Mo}$ , полученного по реакции  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$ , в течение всего установленного регламентом срока эксплуатации.

6. Внедрение созданной в процессе выполнения диссертации технологии получения  $^{99}\text{Mo}$  из циркониевой мишени и изготовления на его основе  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генераторов будет способствовать созданию подобных производств на ускорителях, располагающих соответствующими техническими характеристикам.

## ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Статьи в рецензируемых журналах, входящих в список ВАК*

1. **Вилья, Н.Э.** Получение на циклотроне радионуклида  $^{99}\text{Mo}$  путем облучения пучком  $\alpha$ -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.

*Статьи в зарубежных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science*

2. **Villa, N.E.** Cross section of the  $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo}$  reaction induced by  $\alpha$ -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. – P. 109367.

3. **Villa, N.E.** The study of interaction of modified fatty acid with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  in alcoholic media / V.S. Skuridin, E.S. Stasyuk, N.V. Varlamova, E.A. Nesterov, I.G. Sinilkin, V.L. Sadkin, A.S. Rogov, E.A. Ilina, L.A. Larionova, S.I. Sazonova, R.V. Zelchan, **N.E. Villa** // The study of interaction of modified fatty acid with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  in alcoholic media // AIP Conference Proceedings. – 2016. – V. 1760. – № 1. – P. 020063.

*Публикации в прочих научных изданиях*

4. **Villa, N.E.** Improving volumetric activity of the standard generator of technetium-99m / A.S. Rogov, V.S. Skuridin, E.S. Stasyuk, E.A. Nesterov, V.L. Sadkin, **N.E. Villa**, E.A. Ilina // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2016 – V. 43, Supplement 1. – P. 432-433.