

医用同位素制备

直线电子加速器, $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

中山大学
物理学院
贺远强

背景

- 所谓“核药”，是指含有放射性同位素、用于医学诊断和治疗的一类特殊制剂。

诊断和治疗放射性药物定义及性能要求

种类	定义	性能要求	常用放射性核素
诊断放射性药物	用于获得体内靶器官或病变组织的影像或者功能参数的体内放射性药物, 又称为显影剂或者示踪剂	衰变方式: 同质异能跃迁、电子俘获、湮灭辐射、发射 γ 光子或者 X 射线; 光子能量: 100 ~ 250KeV; 有效半衰期: 检查过程用时的 1.5 倍; 在靶器官或组织中积聚快, 分布多, 在血液清除快	锝 $99m^{(99}\text{Tc}^m)$ 、氟 18 (^{18}F)、 ^{123}I 、 ^{131}I
治疗放射性药物	能高度选择性浓集在病变组织产生局部电离辐射生物效应, 从而抑制或者破坏病变组织, 发挥治疗作用的药物	衰变方式: β 衰变、电子俘获 (释放俄歇电子); 光子能量: 1MeV 以上比较理想; 有效半衰期: 数小时或数天; 靶/非靶比值越高越好	碘 131 (^{131}I)、钷 153 (^{153}Sm)、锶 89 (^{89}Sr)、磷 32 (^{32}P)

资料来源中国医学会核医学分会, 平安证券研究所

- 2016年, 在华盛顿举行的第四届核安全峰会提出“最大限度地减少高浓缩铀的使用、确保核材料安全”, 对此各国已达成一致意见。未来高浓缩铀实验反应堆裂变法将逐步告别历史舞台, 基于直线加速器和 LEU 组合方案 ($^{235}\text{U}(n, f)^{99}\text{Mo}$) 生产 ^{99}Mo 将是缓解当前 ^{99}Mo 短缺的最佳选择。

放射性同位素需求

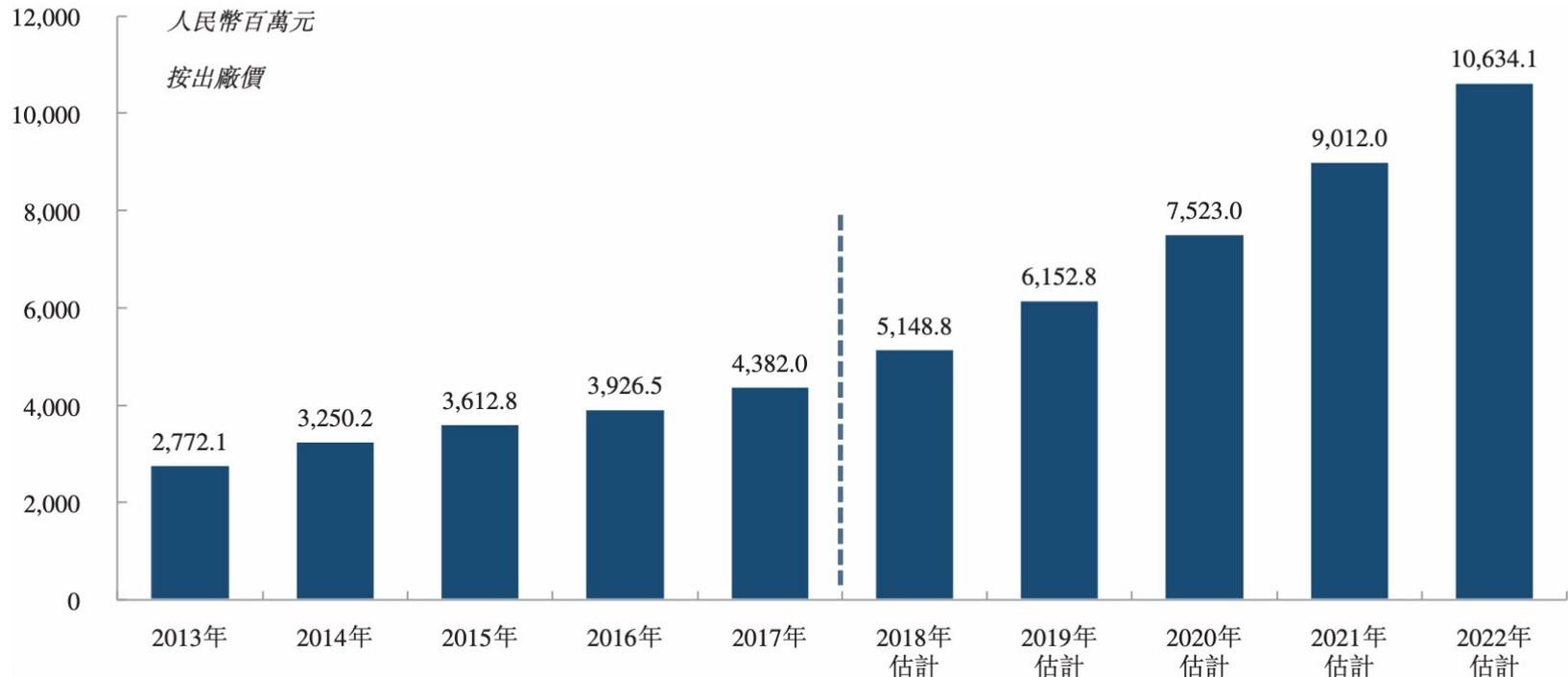
- 据统计，我国常用放射性同位素 ^{18}F 、 ^{60}Co 、 ^{89}Sr 、 ^{99}Mo 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{192}Ir 等的年总消耗值近10亿元，其下游产业(同位素制品、核医学等)总产值能达到数百亿元。
- 目前国内反应堆生产同位素除了 ^{60}Co 和 ^{131}I 外，其他同位素基本依赖进口。
- 而全球同位素生产反应堆大多由于运行年限长，面临退役，届时可能会影响国内放射性同位素的供应，因而有必要在国内开展重要同位素品种的自主生产。
- 我国可用于放射性同位素生产的七座研究堆均未进行放射性同位素的常规生产。
- 在加速器同位素制备技术方面，近年来发展很快，主要的同位素品种，如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{64}Cu 、 ^{111}In 、 ^{123}I 等，我国都掌握了商品化生产技术，但缺少70MeV以上能量加速器制备同位素的技术。

同位素品种	$^{99}\text{Mo} (^{99\text{m}}\text{Tc})$	^{131}I	^{125}I	^{60}Co	^{192}Ir	^{75}Se	^3H	^{241}Am	^{137}Cs
放射性活度(万 Ci)	3.51	2.05	0.18	11.8	24.7	6.0	0.45	0.09	0.01

放射性同位素需求

- 中国的同位素医疗应用主要包括影像诊断及治疗用放射性药品、尿素呼气试验药盒及测试仪、放射免疫分析药盒及医用放射源产品。
- 2017年中国同位素医疗应用的人均支出3.2元，相较其他市场，中国同位素医疗应用市场渗透率较低，增长潜力巨大。

中國同位素醫療應用市場的歷史及預測市場規模(2013年至2022年估計)



动机

- 全世界对 ^{99m}Tc 的需求与日俱增，而中国到目前为止尚未能大规模生产。如何满足 $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ 日益增长的供应需求仍是未来核医学领域发展的瓶颈问题之一，技术研究对于推动全球医用同位素研究及商业生产、同位素药物的研发具有十分重要的意义。
- 用 ^{99m}Tc 标记的用于诊断脏器疾病和功能的放射性显像剂。而且还可用于功能(如脑、心肌，肝功能等)诊断，已占诊断用放射性显像剂的约85%，可用于诊断脑、心肌和肿瘤等疾病和几乎所有脏器疾病。
- 2017年，我国 ^{99}Mo 的年用量约为1.2万居里，而全球产量为50万

医用锝[Tc-99m]发生器及配套试剂盒

2018-04-17 13:54

同辐公司拥有从堆照浓缩铀[^{235}U]中提取钼[^{99}Mo]的生产工艺和设施；拥有通过国家GMP认证，年生产能力大于5000条的锝[^{99m}Tc]发生器和年生产能力为50000瓶的锝[^{99m}Tc]药盒生产线。

货源

- 医用放射性核素来源

- ✓ 核反应堆生产

反应堆提供的高通量中子流（主要是热中子）同靶核发生 (n, γ) ， (n, p) ， (n, α) ， $(n, 2n)$ ，和 (n, f) 等各种核反应。铀裂变产物多达200多种。大部分裂变产物寿命短、产额低，难以提取。

- ✓ 加速器生产

用加速带电粒子轰击各种靶物质，能引起不同的核反应。由于靶元素和目标核素不是同一种元素，因此可通过物理或者化学方法将靶元素和目标核素进行分离，获得比活度、发射化学纯度及放射性核素纯度都很高的无载体的目标核素。

- ✓ 从核燃料后处理废液中分离纯化

从 ^{235}U 等裂变材料在辐照后产生的裂片元素及超铀元素中提取放射性核素，种类很多，可以通过分离获得比活度很高的裂变放射性核素。

- 目前反应堆生产的医用核素全球供应依赖于少数几个医用研究堆。

国内现状

- 我国放射性同位素技术的总体发展状况可以总结为:技术基础基本形成,部分生产技术达到或接近国际水平。
- 2008年后因放射性核素生产单位进行改制等原因,我国放射性同位素生产几乎停滞,医用放射源又回到了依赖进口的老路,严重受制于人。

国家	反应堆	功率/MW	建堆时间	堆临界时间	生产 ⁹⁹ Mo情况	备注
加拿大	NRU	135	1952-01-01	1957-11-03	~10.4 PBq/年	供美国、日本、南美洲等国
	MNR	5	1957-09-01	1959-04-04		
美国	ATR	250	1961-12-01	1967-07-02	本国不生产 ⁹⁹ Mo, 计划用MURR堆和新建4座200 kW的溶液堆生产 ⁹⁹ Mo	全部从加拿大进口
	HAFBR	60	1961-12-01	1965-10-31		
	HFIR	85	1961-07-01	1965-08-01		
	MURR	10	1963-01-01	1966-10-13		
阿根廷	RA-3	30	1963-02-01	1968-08-01	小规模生产	本国用
比利时	BR-2	100	1958-01-01	1961-06-29	每年运行15周 44~74 TBqCi/周最高可达 111 TBq/周	4个堆协作,保证 ⁹⁹ Mo连续 全年供货
法国	OSIRIS	70	1964-01-01	1966-9-8		
	HFR	58	1967-01-01	1971-07-01		
荷兰	HFR	45	1957-08-01	1961-11-09		
中国	HFETR	125	1971-01-15	1979-12-27	可生产 ⁹⁹ Mo,但现在已停产	每年进口185 TBq以上,国内 ⁹⁹ Mo难于稳定生产供货 满足市场需要
	MJTR	5	1986-10-29	1991-02-03	计划生产 ⁹⁹ Mo	
	CARR	60		已建成	计划生产 ⁹⁹ Mo	

差距与不足

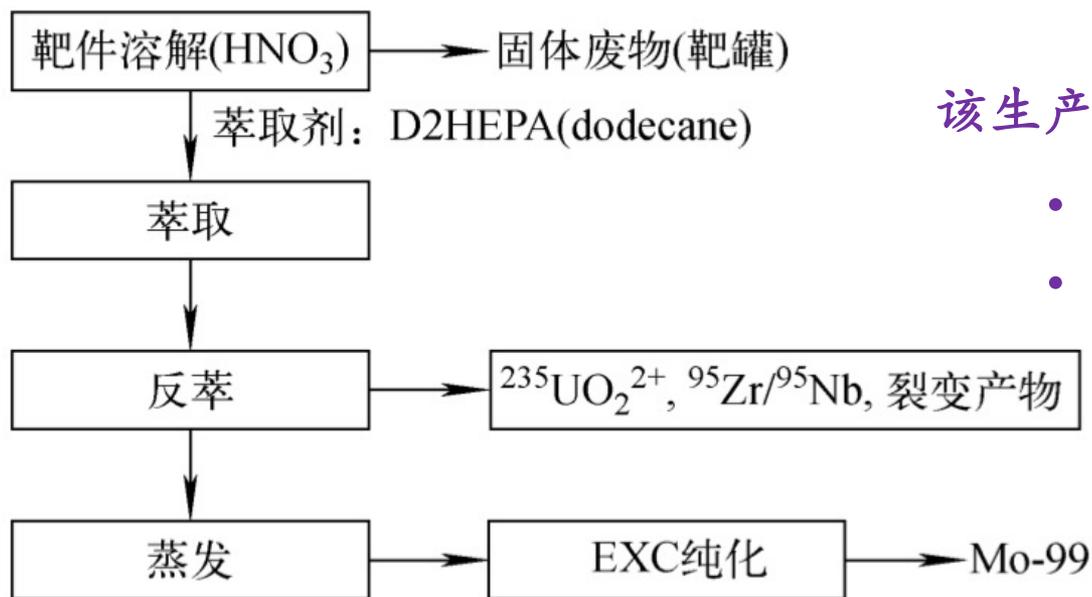
- 我国⁹⁹Mo的生产主要依赖于辐照高浓铀靶技术，低浓铀靶生产⁹⁹Mo正处于研发阶段，加上反应堆的主要任务也不是供应同位素，离商业化运作距离很远，而加速器方面仅有两台同位素生产专用加速器，因此难以国内需求。
- 国内生产⁹⁹Mo使用的是武器级别的浓缩铀，而我国高浓缩铀资源本就稀缺，加上我国同位素生产技术起步较晚，生产的⁹⁹Mo质量较差，产量也有限。
- 2020年4月，由中国核动力研究院设计院研制生产的首批国产化堆照铀-89核素正式交付成都中核高通同位素股份有限公司，并经专家验证相关指标达到国际先进水平。

生产方法	靶件	产品	发展情况
反应堆-HEU	²³⁵ U	⁹⁹ Mo	现行商业方法
反应堆-LEU	²³⁵ U	⁹⁹ Mo	转化方向
反应堆- ⁹⁸ Mo	⁹⁸ Mo	⁹⁹ Mo	产品低活度
溶液堆	²³⁵ U	⁹⁹ Mo	主要发展方向
加速器-光裂变	²³⁸ U	⁹⁹ Mo	主要发展方向

时间/年	事件
2002	荷兰HFR实验反应堆因运行安全问题，停堆42天
2007	加拿大NRU实验反应堆因安全问题，非计划停堆24天
2008	荷兰HFR实验反应堆因一回路腐蚀问题，停堆至次年2月
2009	加拿大NRU实验反应堆因重水泄露事故，计划外停堆14个月
2010	荷兰HFR实验反应堆因安全维修问题，停堆8个月
2012	SAFARI-1实验反应堆因惰性气体和碘泄露事故，暂时关闭
2015	荷兰HFR实验反应堆停止生产 ⁹⁹ Mo
2018	加拿大NRU实验反应堆停止生产 ⁹⁹ Mo

当前技术

- 我国生产 ^{99}Mo 的相关研究起步较晚，1988年中国原子能科学研究所和国外同位素公司合作，利用进口 ^{99}Mo 溶液，在国内研制并生产了 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器。
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 是 ^{99}Tc 的激发态同质异能核素，半衰期为6.01h，低能伽马射线（140keV）。其衰变产物 ^{99}Tc 是纯 β 发射体（0.292MeV），半衰期为 $2.12 \times 10^5\text{y}$
- 2000年我国从俄罗斯引进了辐照高浓铀靶生产 ^{99}Mo 技术，生产线工艺原理与俄方相同，其中靶件为俄方提供，2018年底进行试生产，2020年预计可实现规模化生产。

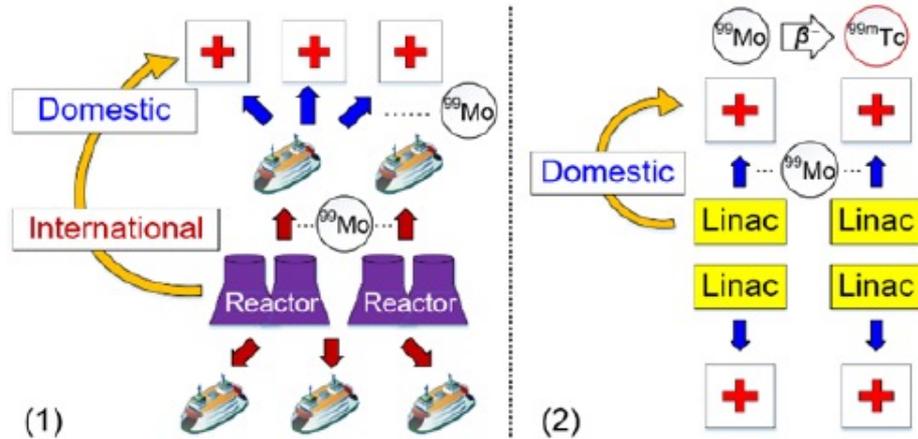


该生产技术的缺点:

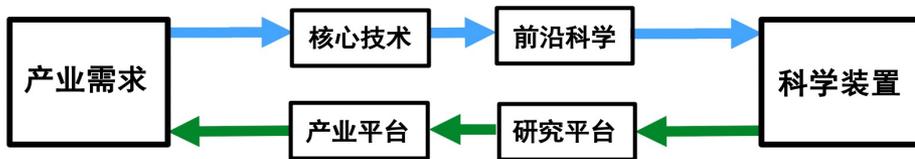
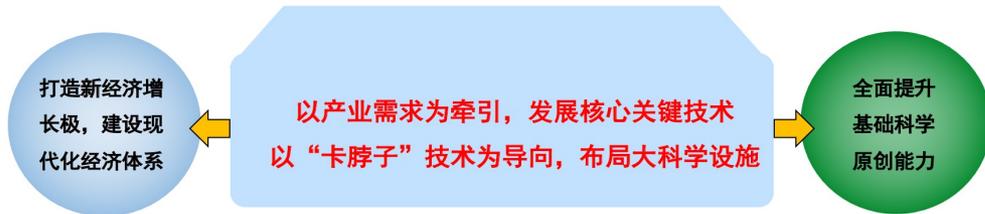
- 工序复杂
- 废物量大

应用场景

- 集中生产 (使用光源设施) Vs 离散生产 (各医院安装小型加速器)
- 使用光源集中生产, 满足大湾区, 以至于华南地区需求



ISBN 978-3-95450-147-2



产业链-----技术链-----创新源

2019年2月发布《粤港澳大湾区发展规划纲要》

1. 加快发展先进制造业

- 电子信息、制造业智能化、机器人、高速高精加工等。

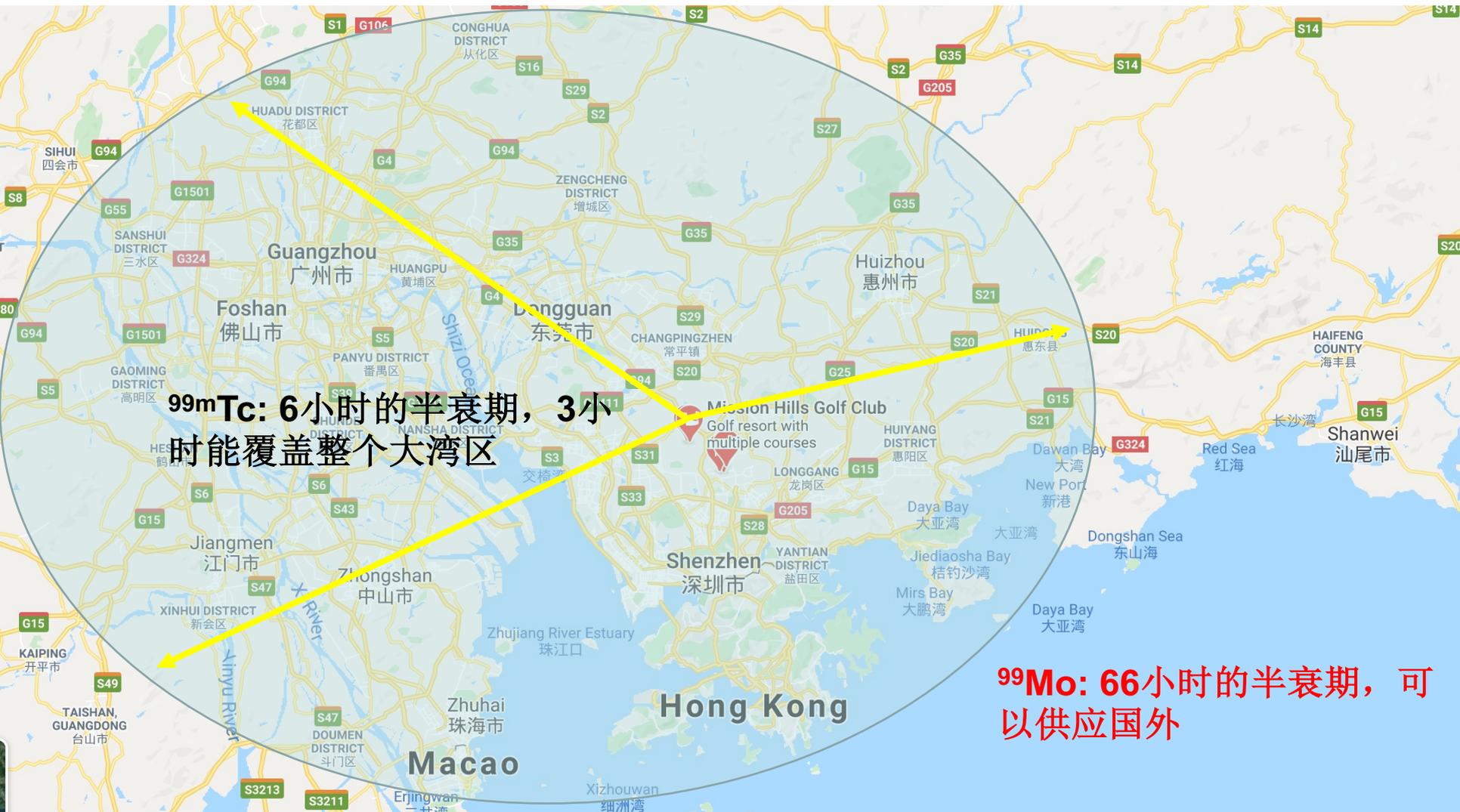
2. 培育壮大战略性新兴产业

- 新一代信息技术、生物技术、高端装备制造、新材料等新支柱产业；
- 新型显示、新一代通信技术、5G和移动互联网、蛋白类等生物医药、**高端医学诊疗**设备、基因检测、现代中药、智能机器人、3D打印、北斗卫星应用等重点领域。

3. 加快发展现代服务业

4. 大力发展海洋经济

应用场景

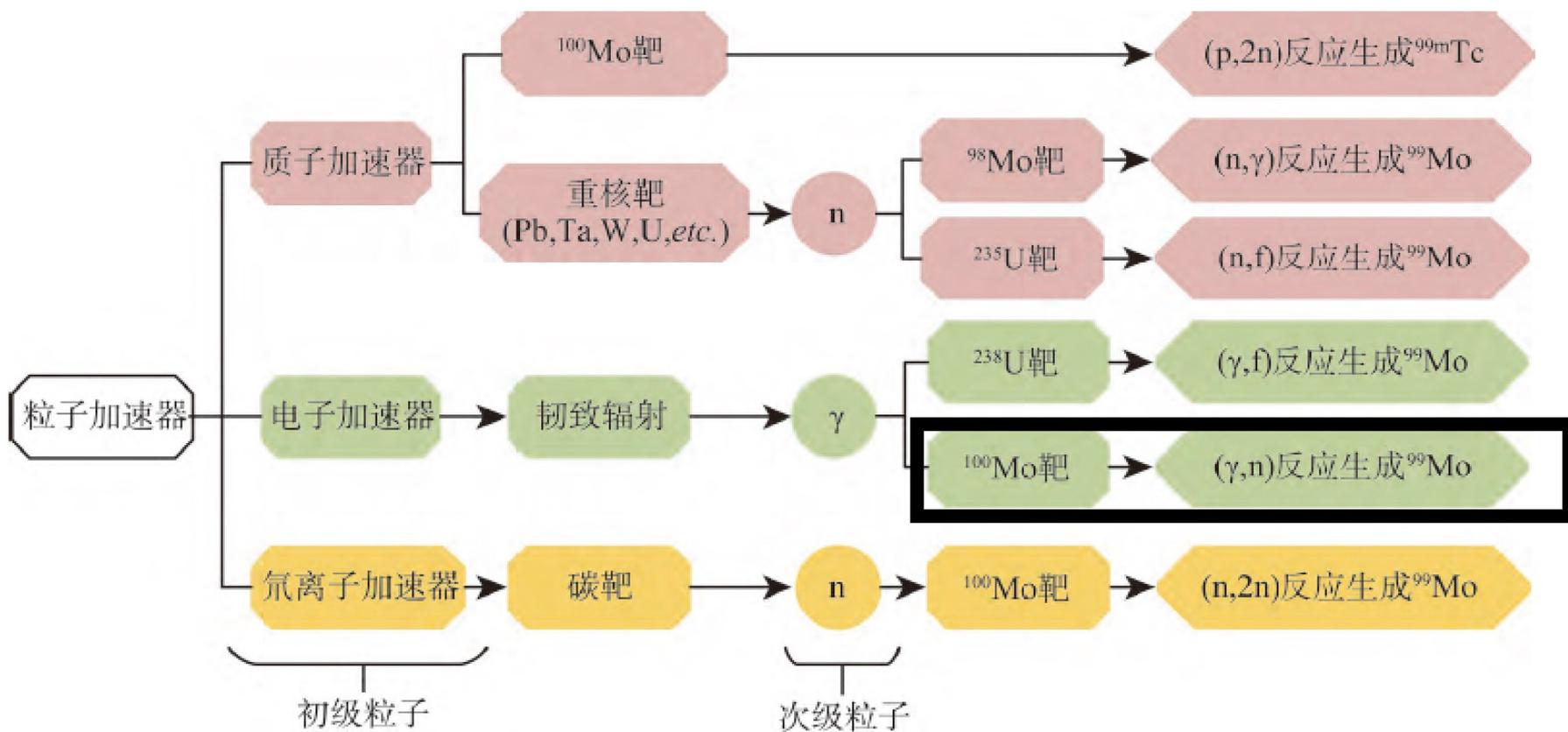


技术路线

加速器驱动裂变法 $^{235}\text{U}(n, f)^{99}\text{Mo}$

- 质子加速器驱动裂变法通过加速质子(能量从几十到数百MeV)
- 重核靶(如铅、钽、钨、铀等) 碰撞产生中子(每次碰撞产生2030 个快中子, 中子能量为110MeV), 中子减慢并轰击 ^{235}U 引发裂变。
- 2000 年, 法国萨克莱核研究中心开展了兆瓦级先导实验(MEGAWattPilot Experiment, MEGAPIE), 采用PbBi 作为重核靶产生中子, 辐照富集度为19.75% 的 ^{235}U 靶(密度约13.6 g/cm³) 生产 ^{99}Mo ,
- 7 d 后 ^{99}Mo 的产量为135Ci, 约为裂变法的5%
- 美国SHINE 医药技术有限公司提出通过加速氘离子源轰击气态氘靶或氚靶发生DD或DT 聚变反应产生中子, 中子轰击次临界装置内的硫酸铀酰(UO_2SO_4) 溶液引发LEU 裂变生成 ^{99}Mo
- 中国科学院核能安全技术研究所FDS 凤麟核能团队也在进行该类技术的研发(10^{13} , LEU: 125g/L--27.2Ci/24h)

技术路线



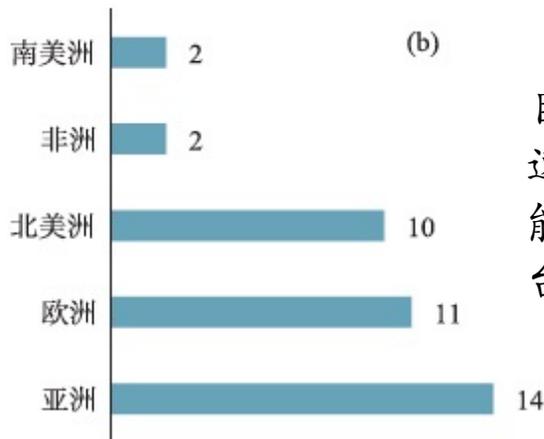
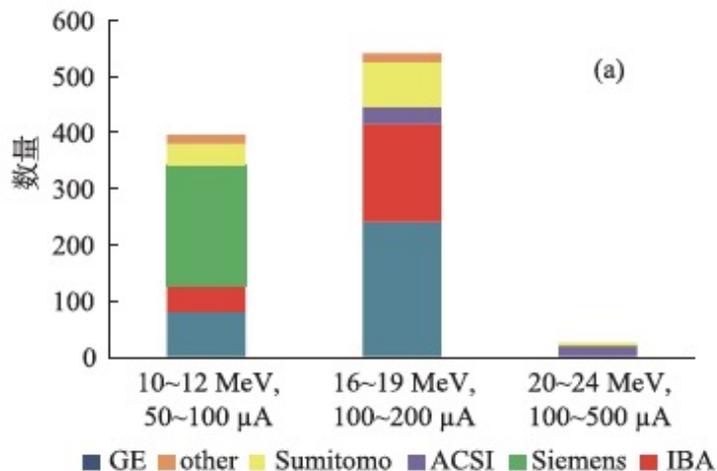
DOI: [10.11804/NuclPhysRev.36.02.170](https://doi.org/10.11804/NuclPhysRev.36.02.170)

技术路线



使用proton synchrotron:

- 回旋加速器质子撞击高浓缩 ^{100}Mo ($p, 2n$) ^{99m}Tc
- 500 μA , 24MeV两次(一次 6 h)轰击可产生高达 70 Ci 的 ^{99m}Tc (诊断患者平均注射量为25 mCi, $\sim 0.5\%$)



目前全球小型医用回旋加速器超过950台, 其中能量超过20 MeV 的有39台, 可用来生产 ^{99m}Tc ,

技术路线

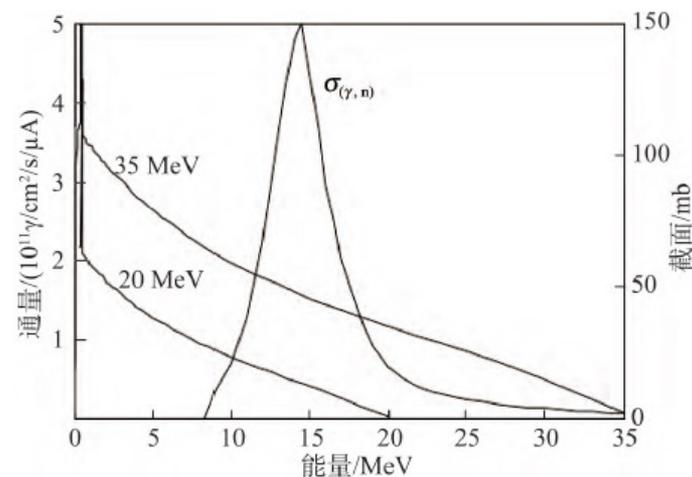
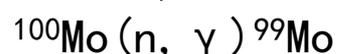


Xfel: 电子直线加速器

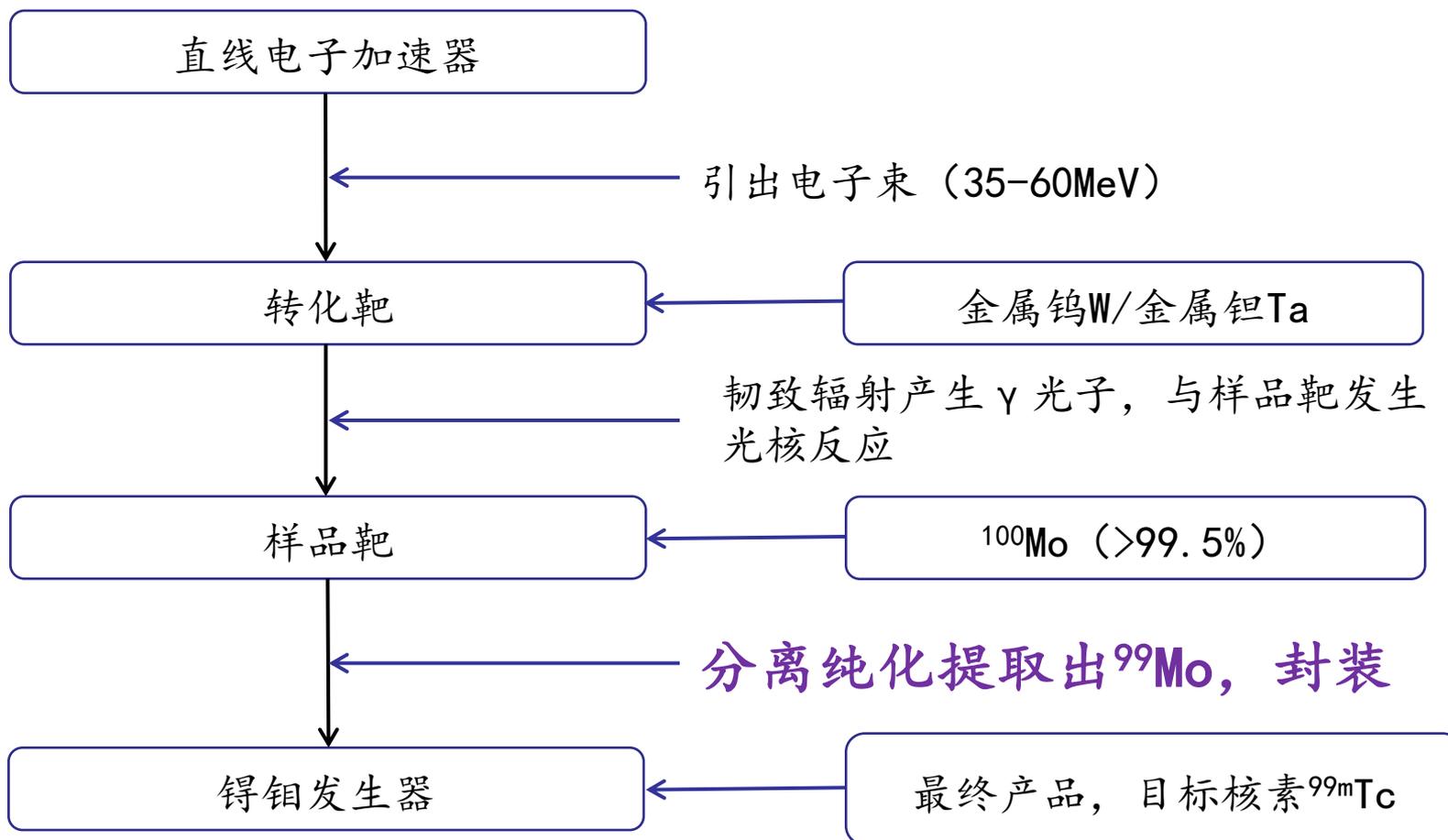
- 加速电子，轰击转换器中的靶件使其发生韧致辐射，产生 γ 射线诱发 $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)$ 反应
- 反应阈值约为9 MeV；在14.5 MeV下出现截面最大，约为150 mb。一般选择电子束流强度在25–50 MeV之间的加速器。
- 照射高浓缩 ^{100}Mo 靶7天， ^{99}Mo 产量约650 Ci

- 3GeV的直线加速器，建议在前端引出50MeV电子束
- 增建线站，专门研发技术+试产

5种光核反应同时发生共同产生 ^{99}Mo :



技术路线

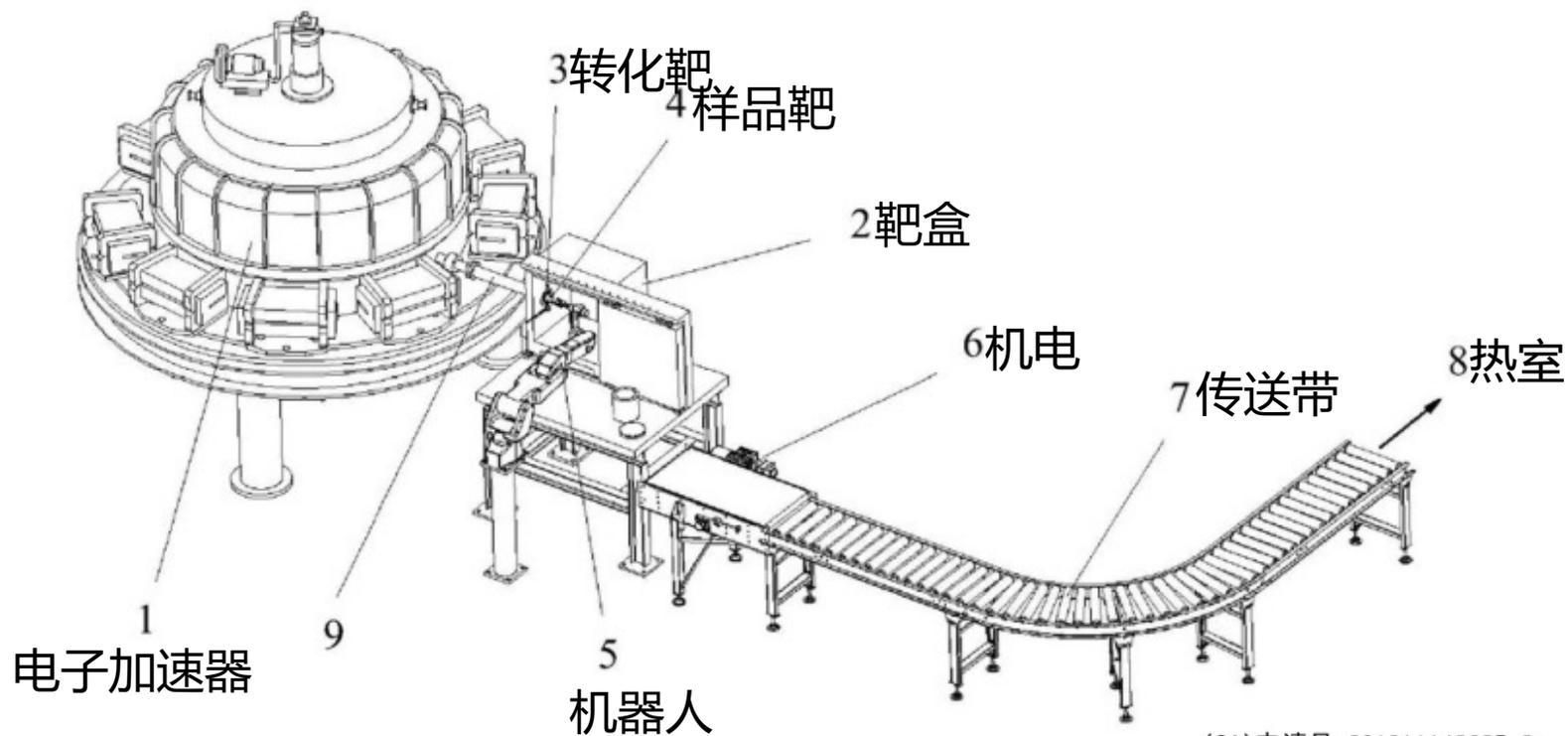


技术路线

性能参数	短期技术				中期技术	
	反应堆裂变法	中子活化法	溶液堆裂变法	回旋加速器质子反应法	加速器驱动光子诱导法	低浓缩铀加速器驱动裂变法
核反应	$^{235}\text{U}(\text{n}, \text{f})$	$^{98}\text{Mo}(\text{n}, \gamma)$	$^{235}\text{U}(\text{n}, \text{f})$	$^{100}\text{Mo}(\text{p}, 2\text{n})^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{100}\text{Mo}(\gamma, \text{n})$	$^{235}\text{U}(\text{n}, \text{f})$
靶材	HEU	高纯 ^{98}Mo 靶	硝酸铀酰溶液	高纯 ^{100}Mo 靶	高纯 ^{100}Mo 靶	硫酸铀酰溶液
技术成熟度	***	**	**	**	*	**
产量	***	*/**	**	*/**	***	*/**
废物管理	*	***	**	**/**	**	**
其他同位素共产生可能性	***	*	**	*	*	***
审批困难度	***	**/**	**	***	**	*
经济成本	**	**	***	**/**	**	**

注：这些技术通过三级评级系统进行评估。***是最积极的结果，*是最不积极的结果。

举个例子



高功率电子加速器生产医用同位素

(21)申请号 201911142685.2

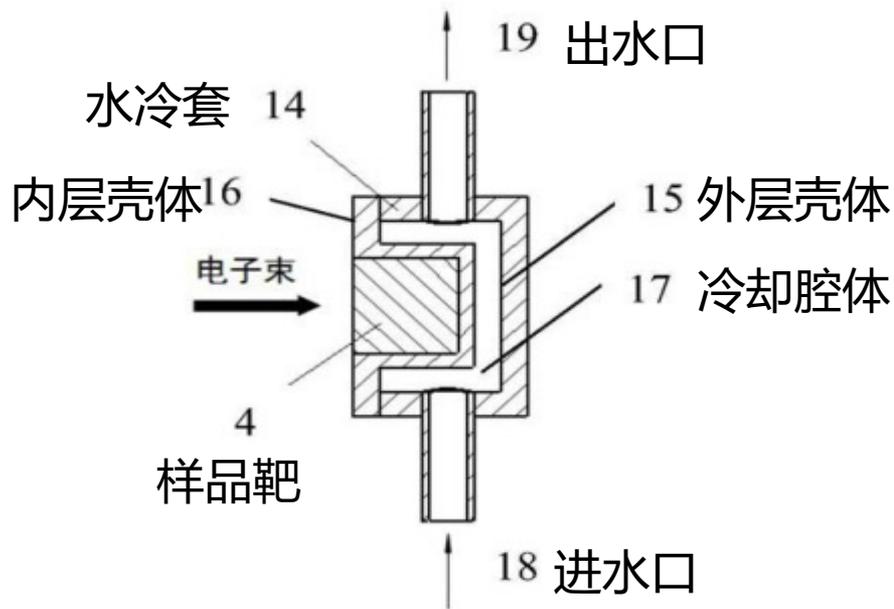
(22)申请日 2019.11.20

(66)本国优先权数据

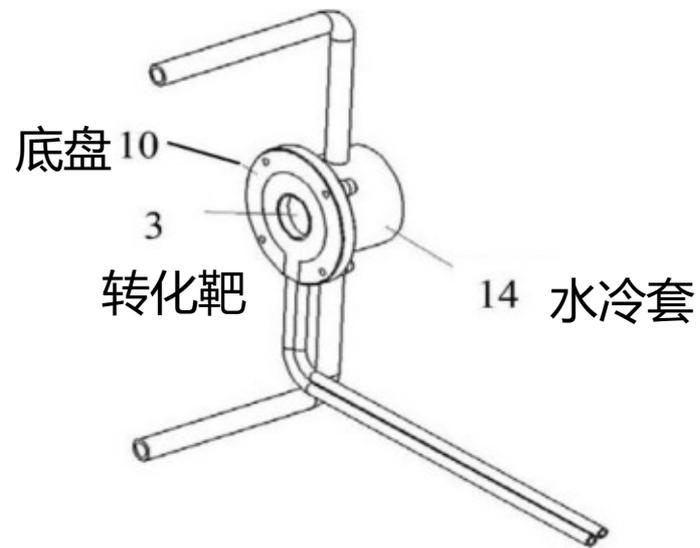
201911105311.3 2019.11.11 CN

(10)申请公布号 CN 110853792 A

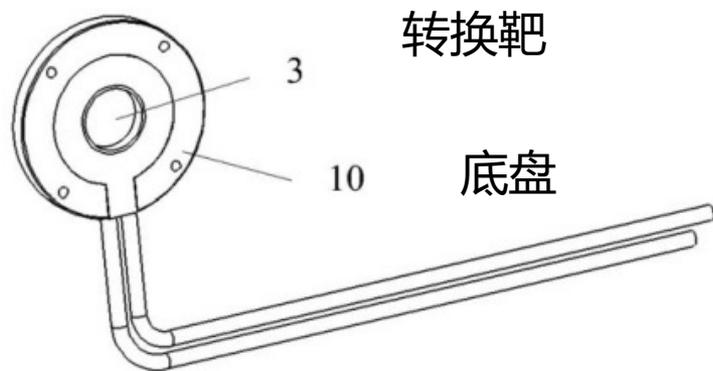
(43)申请公布日 2020.02.28



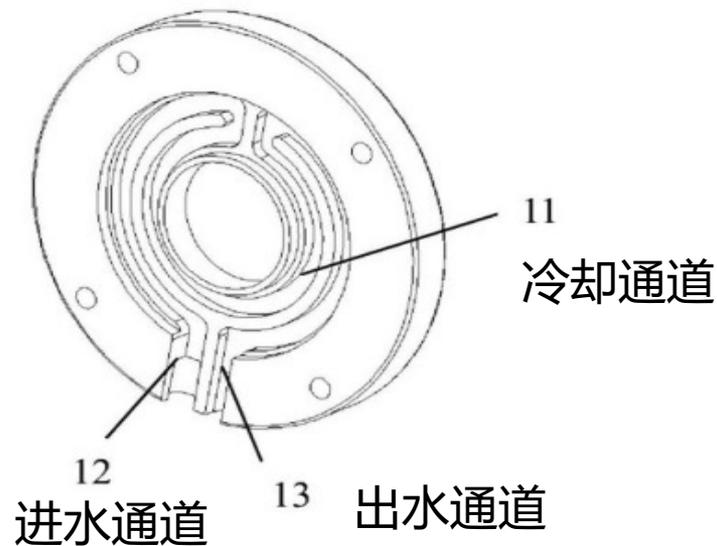
样品靶安装结构剖视图



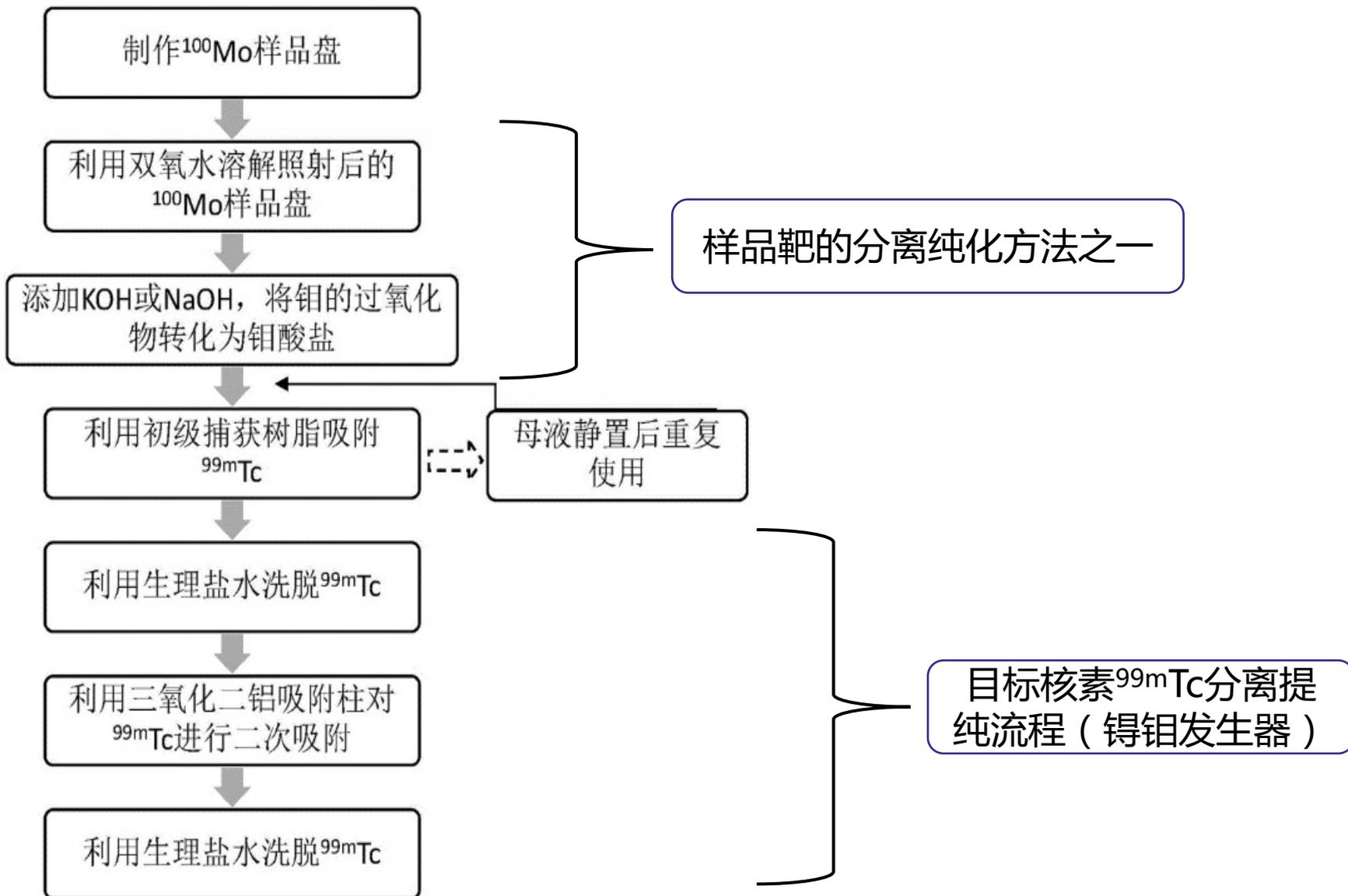
转化靶及样品靶安装结构示意图



转化靶安装示意图



不锈钢底盘剖面示意图



产品（钼钌产生器）

母体核素 ^{99}Mo 以 $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ 的形式吸附在 Al_2O_3 柱上，然后用0.9% NaCl等洗脱液将高价（+7）的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 以 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 的形式洗脱下来，而母体仍留在发生器内。

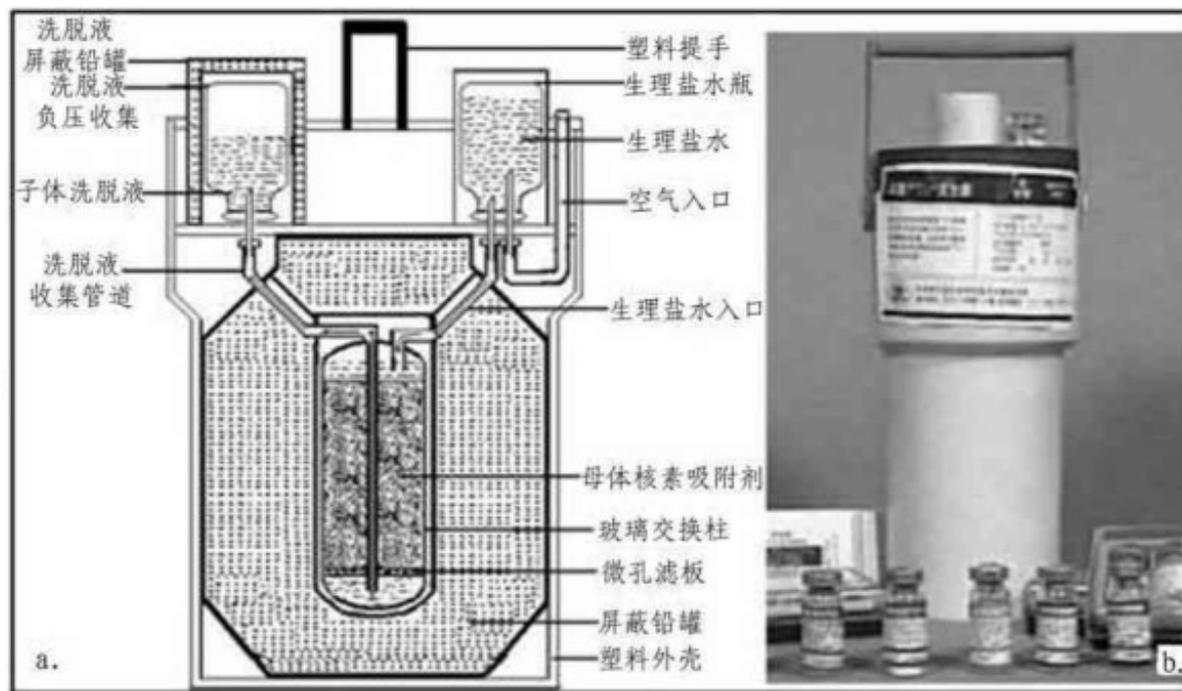
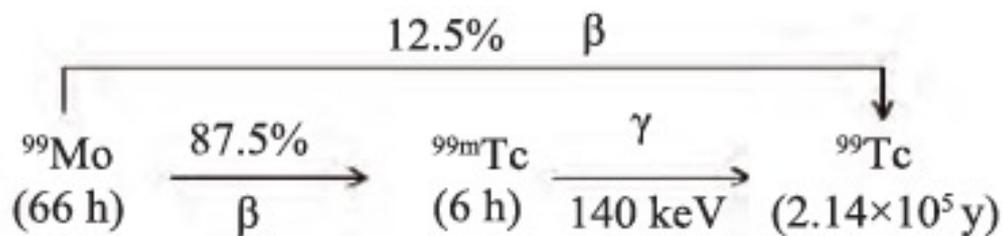


图2-23 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器结构及外观

产品（钨钼产生器）



产品（锝钼产生器）



母核

第一代子核

第二代子核

$$A_2 = \frac{k\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} A_1^0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + A_2^0 e^{-\lambda_2 t}$$

式中, A_2 、 A_2^0 分别为子体核素 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 在 t 时刻和 0 时刻的放射性活度, A_1^0 母体核素 Mo 在 0 时刻的放射性活度, λ_1 、 λ_2 分别为母体及子体核素的衰变常数, k 为母体核素衰变为子体核素的分支比。对于 $^{99}\text{Mo} - ^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 而言, 其中 $\lambda_1 = 0.0105$, $\lambda_2 = 0.1151$, $k = 0.876$ ^[1]。

- 锝钼发生器中 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 随母体的衰变不断增长
- 同时又随自身衰变不断减少, 属于两级衰变链的发生器

表1 计算不同时间段淋洗剂量占初始剂量百分比

Tab.1 The $^{99}\text{Tc}^m$ elution curve of $^{99}\text{Mo} - ^{99}\text{Tc}^m$ generator by calculation

Time (h)	Persent (%)	Time (h)	Persent (%)	Time (h)	Persent (%)
1	9.8	9	55.9	17	69.5
2	18.4	10	58.4	18	70.1
3	26.1	11	60.8	19	70.6
4	32.7	12	63.1	20	71.1
5	38.6	13	64.8	21	71.3
6	43.7	14	66.3	22	71.4
7	48.2	15	67.6	23	71.4
8	52.1	16	68.6	24	71.4

表2 实际测量不同时间段淋洗剂量占初始剂量百分比

Tab.2 The $^{99}\text{Tc}^m$ elution curve of $^{99}\text{Mo} - ^{99}\text{Tc}^m$ generator by measurement

Time (h)	Persent (%)	Time (h)	Persent (%)	Time (h)	Persent (%)
1	11.3	9	52.2	17	72.4
2	16.8	10	55.4	18	74.5
3	32.8	11	58.3	19	76.3
4	41.4	12	62.8	20	76.9
5	44.5	13	65.4	21	78.4
6	47.7	14	68.3	22	81.5
7	50.5	15	69.2	23	79.6
8	51.7	16	71.3	24	78.3

应用计算公式计算 ^{99m}Tc 间隔1-24小时不同时间段淋洗量占初始量的百分比。

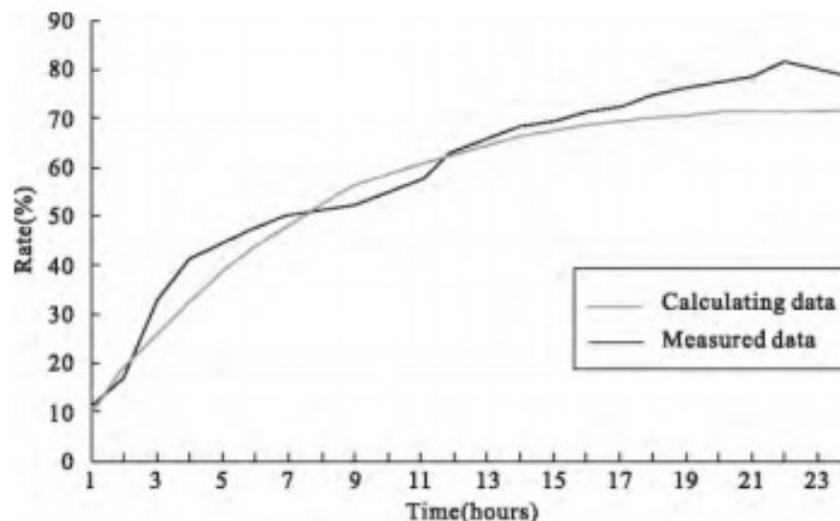


图2 不同时间段淋洗百分比的计算数据和测量数据对比图

Fig.2 The $^{99}\text{Tc}^m$ elution curve comparison diagram of calculation and measurement

DOI:10.3969 /j. issn.1672-4992.2017.18.030

产品的国家标准

5 技术要求

5.1 发生器的技术要求

5.1.1 淋洗效率

10 mL 淋洗液的淋洗效率应不低于 90%。

5.1.2 表面放射性污染

发生器表面放射性污染应低于 0.4 Bq/cm²。

5.1.3 表面辐射水平

由于发生器产品规格较多,不同规格产品表面辐射水平面辐射水平应符合 GB 11806 的相关规定。

5.1.4 有效期

本产品自生产之日起,有效期为 15 d。

5.2 洗脱液技术要求

5.2.1 性状

应无色澄明液体。

5.2.2 pH 值

应为 4.0~7.0。

5.2.3 铝含量

应不大于 10 μg/mL。

5.2.4 放射性核纯度

放射性杂质活度相对总放射性活度不超过以下规定:

⁹⁹ Mo	1×10 ⁻¹ %
¹³¹ I	5×10 ⁻³ %
¹⁰³ Ru	5×10 ⁻³ %
⁸⁹ Sr	6×10 ⁻⁵ %
⁹⁰ Sr	6×10 ⁻⁶ %
α 杂质核素	1×10 ⁻⁷ %
其他总 β、γ 核素	1×10 ⁻² %

5.2.5 放射化学纯度

Na^{99m}TcO₄ 的含量应不低于 98%。

5.2.6 活度

由发生器洗脱的^{99m}Tc 活度,按标定时间计算,应为标示量的 90.0%~110.0%。

6 试验方法

6.1 发生器试验

6.1.1 淋洗效率

根据标定时间和产品规格,计算出淋洗时刻发生器中^{99m}Tc 的活度 A₁;用 10 mL 淋洗液淋洗发生器,测定洗脱液中^{99m}Tc 的活度 A₂,按式(1)计算淋洗效率 η:

$$\eta = \frac{A_2}{A_1} \times 100\% \quad \dots\dots\dots(1)$$

式中:

η——淋洗效率,用百分数表示;

A₁——淋洗时刻发生器中^{99m}Tc 的活度,单位为贝可(Bq);

A₂——洗脱液中^{99m}Tc 的活度,单位为贝可(Bq)。

6.1.2 表面放射性污染

用擦拭法进行试验。

6.1.3 表面辐射水平

按 GB 11806 规定的方法进行试验。

6.1.4 有效期

自生产之日起 15 d 内,对发生器的各项技术要求进行试验。

6.2 洗脱液试验

6.2.1 性状

将盛有 1 mL 洗脱液的西林瓶置于铅玻璃防护屏后,采用目视法试验。

6.2.2 pH 值

按 EJ/T 845—1994 规定的方法

6.2.6 活度

用 10 mL 淋洗液淋洗发生器,收集洗脱液,按 EJ/T 843—1994 规定方法测量试验。

6.2.3 铝含量

按中华人民共和国药典二部(2)

6.2.7 细菌内毒素

取适量洗脱液,以细菌内毒素检查用水稀释 15 倍后,按中华人民共和国药典二部(2005 年版)附录 XI E 方法试验。

6.2.4 放射性核纯度

取适量洗脱液,用 γ 谱仪法测定

6.2.8 无菌

按中华人民共和国药典二部(2005 年版)附录 XI H 方法试验。

6.2.5 放射化学纯度

按中华人民共和国药典二部(2005 年版)附录 X III 一法试验。

总结

- 开发新型 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 生产技术，基于加速器的新型生产方式摒弃HEU和反应堆的使用，是未来研究的重点。
- 加速器的建造、 ^{99}Mo 的分离提取、放射性废物的处理等方面仍然存在需要重点攻关的难题。
- 单独依赖一项技术难以达到满意的效果。在解决 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 供求关系中，必须根据生产的工艺、区域需求量、靶材回收利用以及当地经济情况，采用不同方法或多种方法并进行优化组合，实现覆盖地区的同位素产品供应网络。

