

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(10) 国際公開番号

WO 2012/039038 A1

PCT

(43) 国際公開日
2012年3月29日(29.03.2012)

- (51) 国際特許分類:
G21G 4/08 (2006.01) B01J 41/04 (2006.01)
B01D 15/00 (2006.01) B01J 49/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/066435
- (22) 国際出願日: 2010年9月22日(22.09.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人放射線医学総合研究所(National Institute of Radiological Sciences) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 Chiba (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 田上 恵子 (TAGAMI, Keiko) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 永津 弘太郎 (NAGATSU, Koutaro) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 内田 滋夫 (UCHIDA, Shigeo) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 福村 利光 (FUKUMURA, Toshimitsu) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県

県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 藤林 康久 (FUJIBAYASHI, Yasuhisa) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP).

- (74) 代理人: 高矢 諭, 外(TAKAYA, Satoshi et al.); 〒1510053 東京都渋谷区代々木二丁目10番12号 南新宿ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCTION/EXTRACTION OF TC-99M UTILIZING MO-99, AND MO-99/TC-99M LIQUID GENERATOR

(54) 発明の名称: Mo-99を利用するTc-99mの製造・抽出方法、及び、Mo-99/Tc-99m液体ジェネレータ

[図2]

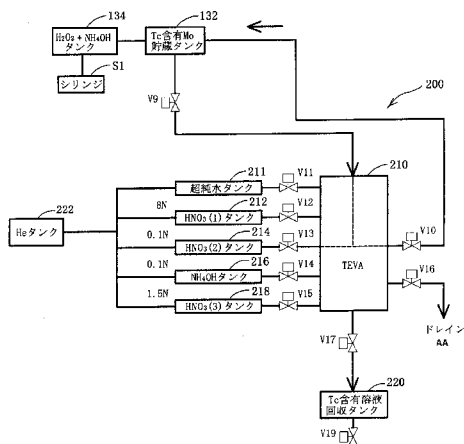


FIG. 2
 134 H₂O₂ + NH₄OH TANK
 S1 SYRINGE
 132 Tc-CONTAINING Mo STORAGE TANK
 222 He TANK
 211 ULTRAPURE WATER TANK
 212 HNO₃ (1) TANK
 214 HNO₃ (2) TANK
 216 NH₄OH TANK
 218 HNO₃ (3) TANK
 220 Tc-CONTAINING SOLUTION COLLECTION TANK
 AA DRAIN

(57) Abstract: Tc-99m produced from Mo-99 can be collected several times by passing an Mo-99 solution containing Tc-99m through a first column filled with an extraction chromatographic resin to extract and purify Tc-99m and extracting and purifying Tc-99m again using the first column after Tc-99m is generated in the Mo-99 solution.

(57) 要約: Tc-99mを含有するMo-99溶液を抽出クロマトグラフィック樹脂を詰めた第1のカラムによりTc-99mを抽出・精製後、Mo-99溶液でのTc-99mの生成を待つて第1のカラムによりTc-99mを再び抽出・精製することで、Mo-99から作られるTc-99mを複数回採取する。

WO 2012/039038 A1

NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, 添付公開書類:
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, — 國際調查報告 (條約第 21 條(3))
SN, TD, TG).

明 細 書

発明の名称：

**Mo-99を利用するTc-99mの製造・抽出方法、及び、Mo-99
/Tc-99m液体ジェネレータ**

技術分野

[0001] 本発明は、Mo-99を利用するTc-99mの製造・抽出方法、及び、Mo-99/Tc-99m液体ジェネレータに係り、特に、放射性薬剤として需要の大きいテクネチウム99mを、少ない溶媒量及び処理時間で遠隔的に繰り返し製造することが可能な、Mo-99を利用するTc-99mの製造・抽出方法、及び、Mo-99/Tc-99m液体ジェネレータに関する。

背景技術

[0002] 世界的に核医学、画像診断分野で利用されているテクネチウム99m (Tc-99m, 半減期6時間) は、核医学において利用される放射性同位元素のうち、7割以上を占める主役である。モリブデン99 (Mo-99, 半減期66時間) は、Mo-99の崩壊に伴ってTc-99mが生成することから、上記Tc-99mの親核種とよばれる放射性同位元素である。Mo-99をアルミナなどの担持体へ吸着させるなどして、生成したTc-99mを選択的に回収できる装置 (Mo-99/Tc-99mジェネレータ) が市販されている (例えば非特許文献1参照)。

[0003] 市販される一般的なMo-99/Tc-99mジェネレータにおいて、カラムへ吸着させる原料物質 (Mo-99) は、極めて高い比放射能を持つものが利用される (無担体Mo-99)。このようなMo-99を供給できる製造手法は、原子炉由来の²³⁵U (n, f)法に限られていた。しかしながら、近年、Mo-98やMo-100をターゲット物質として、(n, γ)法あるいは(p, x)法によりMo-99を製造する手法が実用化されようとしている。これら手法で得られるMo-99は、ターゲット物質であるMo-98、

あるいはMo-100と共存するため、比放射能が著しく低下し（担体添加Mo-99）、従来利用されるジェネレータの原料として利用することが不可能である。この理由は、ジェネレータに用いるカラム（通常、アルミナが用いられる）へMo-99を吸着させるとき、周囲に存在する大量の非放射性Mo（Mo-98あるいはMo-100）も同じように親和性があることから、目的とするMo-99を高効率で吸着させることができないことによる。従って、この解決のために、大量のMoを吸着できるアルミナを準備するか、Moに対して親和性及び吸着量の高い、別の材料で構成されるカラムを用いる手法が考えられる。

[0004] 液体を使ったジェネレータとして、非特許文献2には、原子炉で製造された (n, γ) ^{99}Mo から得られた $\text{Na}_2[^{99}\text{Mo}]\text{MoO}_4$ 溶液から、Dowex（登録商標）-1カラムをアルミナカラムとタンデムで用いてTc-99mを回収する技術が記載され、非特許文献3には、高濃縮ウラン由来のMo-99から溶液抽出によってTc-99mを単離する技術が記載されている。

[0005] カラムへ吸着される物質をTc-99mではなく、Mo-99として、Tc-99mを、いわゆるジェネレータ手法によって製造する報告では、通常、Mo-99を何らかの担持体へ吸着・保持させ、その状態でTc-99mを製造する（Mo-99の減衰を待つ）。一定時間経過後（約1日）、生成したTc-99mが当該担持体に吸着性を示さないことを利用して、生理食塩液等の溶媒を用いて、Tc-99mのみを選択的に溶出させる手段が採られる。担持体（カラム）に親和性があるものはMo-99であり、Tc-99mをカラムへ保持させてからTc-99mを得る手法は、現在まで非特許文献2を除き、報告されていない。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1: Bremer, K-H., et al (1987) Large-scale production and distribution of Tc-99m generators for medical use. Radiochim. Acta 41, 73-81

非特許文献2 : Chattopadhyay, S. et al. (2008) Recovery of ^{99m}Tc from $\text{Na}_2[^{99}\text{Mo}]\text{MoO}_4$ solution obtained from reactor-produced $(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ using a tiny Dowex-1 column in tandem with a small alumina column. Appl. Radiat. Isot. 66, 1814-1817.

非特許文献3 : Baker, R. J. (1971) A system for the routine production of concentrated technetium-99m by solvent extraction of molybdenum-99.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 特許文献1に記載の技術は、 $\text{Mo}-99$ の吸着にアルミナカラムを用いているが、アルミナカラムが吸着できる Mo の量は多くない。 $\text{Mo}-98$ や $\text{Mo}-100$ を大量に含む $\text{Mo}-99$ をアルミナカラムへ導入することは、アルミナ量を増加させるだけでなく、当該カラムから $\text{Tc}-99\text{m}$ を回収（溶出）させようとした場合に、大量の溶出液を必要とする。従って、安定した $\text{Mo}-99$ の保持を行うために、例えばジルコニウムとモリブデンを結合させ、カラムとして調製した手法では、当該カラムを調製するために、およそ半日以上の長い処理時間を必要とするといった、運用上の問題がある。結果として大量の非放射性 Mo が混在する原料を用いる製法には、 Mo を吸着させることを特徴とする手法は応用できない。特に、放射性物質を扱う以上、その物理的減衰を抑えるためにも、処理時間の延長は望ましくない。従って、具体的に本手法が適用可能となる $\text{Mo}-99$ は、高濃縮ウラン由来で得たものに限られるという問題点を有する。

[0008] 又、非特許文献2に記載の技術は、刺激性、吸湿性のある臭化テトラブチルアンモニウムや、毒性を有し、火気に注意する必要がある塩化メチルを必要とし、取扱が不便であるだけでなく、廃棄物の観点からも問題がある。又、 MoO_4^{2-} が Na^+ と共に移動するため、次回の Mo 利用において、 Na の除去が必要となる。特に $\text{Mo}-100$ をターゲット物質（ $\text{Mo}-99$ 原料）とする場合、 Na の存在は望ましくないという問題点を有する。

[0009] 更に、非特許文献3に記載の技術は、高濃縮ウラン由来の $\text{Mo}-99$ から

Tc-99mを得る場合に利用されているが、非放射性Moが混在する場合も適用可能な汎用性を持つ。但し、処理にメチルエチルケトン（MEK）を用いるため、酸化剤である過酸化水素（手法によっては、ターゲット物質のMoを溶解するときに利用される）が混入するMo溶液中では、過酸化ケトンの生成が懸念され、爆発等の危険性が高まる。また、溶液の移動において細かな制御を必要とし、まれにTc-99m溶液中にMo-99が混入する可能性があるという問題点を有する。

[0010] 使用者が利用したい核種はTc-99mである。Tc-99mの溶液中存在量は、Mo-99を製造するために利用する原料（Mo-100やMo-98）と比較するとはるかに微量である。

[0011] 従来法のように、Mo-99に着目して吸着を行おうとする場合、Mo同位体すべてが吸着対象になるため、Mo-99原料由来の非放射性同位体Moの混入が避けられず、結果として大量の担持体を必要とし、長時間の処理が必要であった。また、その大量の担持体から、目的とするTc-99mを溶出する場合、大量の溶出液が必要であり、溶出した液に対して必要となる濃縮処理にも長時間を要していた。長時間処理は、放射性核種の物理的減衰（Tc-99mの半減期＝6時間）の結果、製造量低下の原因となり、製造効率を著しく低下させる。

[0012] 本発明は、前記従来の問題点を解消するべくなされたもので、Tc-99mを選択的に吸着させることにより、Tc-99m担持体を少量にすることができ、装置の小型化だけでなく、分離精製に要する溶媒量や処理時間の大幅な削減を可能とすると共に、Tc-99mを複数回採取可能とすることを課題とする。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明は、上記知見に基いてなされたもので、Tc-99mを含有するMo-99溶液を抽出クロマトグラフィック樹脂を詰めた第1のカラムに通してTc-99mを抽出・精製後、

Mo-99溶液中でのTc-99mの生成を待つて第1のカラムによりTc

ー 99 m を再び抽出・精製することを特徴とする、M oー 99 を利用する T cー 99 m の製造・抽出方法である。

[0014] ここで、前記第 1 のカラムを複数設けることができる。

[0015] 又、前記複数の第 1 のカラムを順次利用することができる。

[0016] 又、前記 M oー 99 含有溶液を小分けして、前記複数の第 1 のカラムを同時に利用することができる。

[0017] 又、前記抽出クロマトグラフィック樹脂を T E V A (登録商標) レジンとすることができる。

[0018] 又、前記第 1 のカラムからの流出液を、4 倍架橋の陰イオン交換樹脂を詰めた第 2 のカラムに通して、T cー 99 m を分離・精製することができる。

[0019] 又、前記第 1 のカラムからの流出液を中和した後、前記第 2 のカラムに通すことができる。

[0020] 又、前記 4 倍架橋の陰イオン交換樹脂を、D o w e x (登録商標) 1 × 4 レジンとすることができる。

[0021] 本発明は、又、T cー 99 m を含有する M oー 99 溶液の貯蔵タンクと、抽出クロマトグラフィック樹脂を詰めた第 1 のカラムとを備え、前記 M oー 99 溶液を該第 1 のカラムに通して T cー 99 m を抽出・精製後、該 M oー 99 溶液での T cー 99 m の生成を待つて第 1 のカラムにより T cー 99 m を再び抽出・精製することを特徴とする M oー 99 / T cー 99 m 液体ジェネレータを提供するものである。

[0022] ここで、前記第 1 のカラムの下流に、更に、該第 1 のカラムからの流出液が通される、4 倍架橋の陰イオン交換樹脂を詰めた第 2 のカラムを備えることができる。

発明の効果

[0023] T cー 99 m を選択的に吸着させる本発明は、T cー 99 m の存在量が微量であることから、T cー 99 m 担持体を少量にすることが可能となる。これは装置の小型化だけに留まらず、分離精製に要する溶媒量や処理時間の大幅な削減を可能にする。

- [0024] 更に、Mo-99 溶液での Tc-99m の生成を待つて、Tc-99m を複数回採取可能とする。
- [0025] また、本発明で利用する担持体（イオン交換樹脂）は、複数回利用可能であり、いわゆる放射性物質取扱い作業は、遠隔的に実施できるため、作業者の被ばく問題は起こらない。
- [0026] さらに、分離精製に要する主要な部品類が小型のものであることから、複数の処理系統を準備することもできる。例えば3つの独立した処理系統を準備することで、万一の故障（例えば、接続部分の漏れや、バルブ類の機能不全）に対する保険をかけることができ、1つの処理系統が故障した場合でも、残り2つの処理により、被害を1/3に軽減することも可能になる。各系統が独立しているため、処理に要する時間は延長せず、使用する溶媒類などの増加も、もともとの使用量が少ないことから微小なものである。
- [0027] ジェネレータ親核種溶液として使用用途を終えたMo-99 含有溶液（主成分は、Mo-99 を製造するための原料である、Mo-98 やMo-100 など）は、適度な冷却期間を経た後、再利用することが可能である。従って、特に高価な濃縮同位体であるMo-100などは、次回のMo-99 製造に利用でき、結果的にTc-99m の製造に必要とする費用を、大幅に削減することが可能になる。分離・精製に利用した担持体（カラム）類は、元来1回使い捨ての消耗品であり、再利用することも可能であるが、廃棄した場合でも、総費用は無視できる。
- [0028] Mo-99 及びTc-99m を放置していると、各々の放射能は図1（A）のように減衰する。1日（24時間毎）にTc-99m を搾り出す（回収する場合）を図1（B）に示す。Mo-99 含有溶液から娘核種のTc-99m が徐々に生成され、そのTc-99m の放射能は時間の経過と共に増加するが、23時間後にはMo-99 とTc-99m の放射能が平衡状態に達する。そこで、Tc-99m 含有Mo-99 をカラムに導入し分離処理することで、Tc-99m を効率よく得ることができる。
- [0029] 一方、分離したMo-99 から依然とTc-99m の生成が続くので、再

び23時間後にTc-99m含有Mo-99をカラムに導入し両者を分離することで、再度Tc-99mを得ることができる。必要とする放射エネルギーが得られるまで、再処理が可能である。

[0030] なお、毎回のTc-99mの回収時間を23時間としたが、限定されない。例えば、Tc-99mの半減期である6時間毎にTc-99mの回収を行う場合、開始時に存在していたMo-99の放射能の約42%が得られる。

図面の簡単な説明

- [0031] [図1]本発明の効果を示す管路図
 [図2]本発明の要部であるジェネレータ部の第1実施形態の構成を示す管路図
 [図3]同じくMo-99供給部の例を示す図
 [図4]同じく加速器由来のMo-99製造部の構成を示す管路図
 [図5]同じくMo-99製造部のタイムチャート
 [図6]同じくジェネレータ部の処理手順を示す流れ図
 [図7]同じくジェネレータ部のタイムチャート
 [図8]同じくTc分離精製部を示す管路図
 [図9]同じくTc分離精製部のタイムチャート
 [図10]本発明の第2実施形態の全体構成を示す管路図
 [図11]同じくジェネレータ部の処理手順を示す流れ図
 [図12]同じくTc分離精製部を加えた場合の流れ図
 [図13]本発明の第3実施形態の全体構成を示す管路図

発明を実施するための形態

[0032] 以下図面を参照して、本発明の実施形態を詳細に説明する。

[0033] 本発明の要部であるジェネレータ部200の第1実施形態は、図2に示す如く、図3に示すようなMo-99製造部100から供給される、加速器由来のMo-99、 $^{100}\text{Mo}(p, p n)^{99}\text{Mo}$ 、中性子由来のMo-99、 $^{100}\text{Mo}(n, 2n)^{99}\text{Mo}$ 、中性子由来のMo-99、 $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ 、原子炉由来のMo-99、 $^{235}\text{U}(n, f)^{99}\text{Mo}$ 、光核反応由来のMo-99、 $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ のいずれかのTc含有Mo溶液が貯蔵されるTc含有Mo溶液タ

ンク 132 と、該タンク 132 に例えば混合溶媒 $H_2O_2 + NH_4$ を供給するためのシリンジ S1 及び混合溶媒 ($H_2O_2 + NH_4$) タンク 134 と、TEVA レジンが例えば 2 mL 充填された第 1 のカラム (TEVA カラムとも称する) 210 と、超純水タンク 211 と、例えば 8 N の硝酸 HNO_3 が充填された第 1 の硝酸 (HNO_3) タンク 212 と、例えば 0.1 N の硝酸が充填された第 2 の硝酸タンク 214 と、希アンモニア水が充填されたアンモニア水 (NH_4OH) タンク 216 と、1.5 N の硝酸が充填された第 3 の硝酸タンク 218 と、Tc 含有溶液回収タンク 220 と、液を送給するためのヘリウムガスが貯蔵されたヘリウム (He) タンク 222 と、バルブ V9~V17 及び配管を有する。

- [0034] 前記ジェネレータ部 200 の第 1 のカラム 210 に充填される TEVA レジンは化学構造から第三級アミンであり、テクネチウムと反応して第四級アンモニウム塩になり、吸着が強くなる。第三級アミンの有機溶媒であれば、Tc を吸着する能力はあるが、有機溶媒から逆抽出してくるのが大変である。TEVA レジンは第三級アミンをシリカベースに浸潤させているものであり、固相抽出のように用いることができるので好ましい。
- [0035] ここで、加速器由来の Mo-99 は、加速器によって荷電粒子を直接ターゲット物質 (Mo-100) に衝突させ、得られた Mo-99 である。
- [0036] 又、中性子由来の Mo-99 は、加速器によって荷電粒子を Be などの中性子発生ターゲットに衝突させ、得られた中性子をターゲット物質 (Mo-98、Mo-100) に衝突させて、Mo-99 を得たものであり、加速器と、中性子発生ターゲットと、中性子照射ポートが必要である。
- [0037] 又、原子炉由来の Mo-99 は、炉内部で発生した中性子が U-235 と衝突し、その結果、核分裂生成物として、Mo-99 が得られたものである。U-235 の濃縮度は関係ないが、原子炉内燃料棒相当の寸法をもったターゲット、あるいは炉内外周での照射などが必要である。
- [0038] 又、光核反応由来の Mo-99 は、60 MeV 程度の電子をターゲット物質 Mo-100 に衝突させて、Mo-99 を得たものであり、電子線発生装

置と、照射ポートが必要である。

[0039] いずれの手法にせよ、照射したターゲットは、照射部位から取り外した後分解され、化学処理（Moの溶解）が行われ、U-235を原料としたものを除き、大量の非放射性Moの中に、僅かなMo-99（放射性核種）が存在する溶液になっている。

[0040] 加速器由来のMo-99製造部100の一例を図4に示す。このMo-99製造部100は、加速器の照射口108からの荷電粒子（例えば陽子）ビームが例えば垂直に照射されるターゲット容器110と、液体（ターゲット溶液と称する）に溶解又は懸濁したターゲット物質（Mo-100）を前記ターゲット容器110に供給するためのターゲット溶液（Mo）タンク112と、前記ターゲット容器110中でターゲット溶液中の液体部分を減少させて固形化するための、加熱用ヒーターH1、乾燥用（液体輸送の圧力源も兼ねる）の不活性ガス、例えばヘリウムガスを供給するためのヘリウム（He）タンク116、流量制御計118及び蒸発・排気促進用の減圧ポンプ（例えば真空ポンプ）Pと、回収用溶媒を貯えるための混合溶媒（ $H_2O_2 + NH_4OH$ ）タンク122と、陽子ビームの照射終了後、前記Heタンク126から供給されるHeガスの圧力により回収用溶媒を配管114を介してターゲット容器110の内部へ導入し、ターゲット物質を再び溶解させるためのバルブV3と、回収用溶媒をバルブV6から配管116を介して前記ターゲット容器110に導入し、該ターゲット容器110を洗浄すると共に、液体を取り出して、廃棄せずに回収するためのTc含有Mo回収タンク132と、バルブV1～V8及び配管114、126、128を備えている。図において、124は、ターゲット容器110からの溶液のオーバーフローを許容するための、配管126の途中に配設された溶液トラップ、130は、Moの固形分による下流配管の閉塞を防止するためのフィルタである。

[0041] この加速器由来のMo-99製造部100では、図5に示すタイムチャートの如く、先ず、バルブV2とV4を開いて、ターゲット溶液をターゲット容器110に注入する。

- [0042] 次いで、ヒーターH1でターゲット容器110を加熱すると共に、バルブV5を開いて、ポンプPにより吸引し、更に、バルブV7a側を開いて乾燥用にHeガスを導入して、ターゲット溶液を乾燥する。
- [0043] 次いで、バルブV8を開き、トラップ124を介して排気すると共に、照射口108から陽子ビームR1を照射する。
- [0044] 次いで、バルブV3を開いて、 $H_2O_2 + NH_4OH$ タンク122から溶媒を供給し、続けて攪拌用にHeガスを供給すると共に、ヒーターH1をオンとして溶液化する。この間バルブV8を開いてトラップ側から排気する。
- [0045] 次いで、バルブV1及びV7b側を開いて、回収タンク132にTc含有Moを回収する。
- [0046] 更に、バルブV4とV6を開き、 $H_2O_2 + NH_4OH$ タンク122からターゲット容器110に $H_2O_2 + NH_4OH$ を供給して、ターゲット容器110を洗浄しつつ、バルブV1とV7b側を開いてHeガスを流して残留部分を回収する。
- [0047] ここでターゲット溶液として用いるモリブデン溶液は、酸化モリブデン（ MoO_3 が望ましい）を10～30%のアンモニア水に溶解して得られる。溶解を促進させるために、10～30%の過酸化水素水を加えてもよく、この場合の溶液組成は、25%アンモニア水：30%過酸化水素水＝1：1から1：2が望ましい。
- [0048] ターゲット容器110底部あるいは側面から、上記したターゲット溶液を導入する。溶液の導入にあたり、ポンプやシリンダーなどを用いることができる。溶液の導入量は、結晶後のモリブデン化合物の厚みが0.1～5mmとなる量をあらかじめ決定しておくこととするが、モリブデンの面積密度は、約450mg/cm²以上になるものとする。
- [0049] 当該溶液の乾燥にあたり、ターゲット容器110の外周へ固定したヒーターH1によって加熱を行う。このときの設定温度は約100～700℃とするが、200～650℃が望ましい。さらに、ターゲット容器内部に気体（ここではヘリウムガス）を送り、蒸発した水分の放出を促進させる。水分の

放出が終わると、モリブデン酸アンモニウム塩の析出が起こるが、さらに加熱を続けることにより、当該化合物は、酸化モリブデンと、アンモニアガス、水に分解する。このとき、アンモニアガス及び水は、導入気体とともにターゲット容器外へ放出される結果、ターゲット容器底面には酸化モリブデンの結晶のみが存在する。

[0050] 導入気体は、ヘリウムガスを用いることが望ましく、これはターゲット容器 110 内部に残留した際、核反応生成物を与えないことに起因する。あるいは、水素あるいは一酸化炭素を導入し、上記酸化モリブデンの還元を行うことも好まれる。なぜなら、還元によって得られる結晶について、単位体積あたりのモリブデン含有量を増加させることが可能になり、核反応効率が上昇する結果、得られる Tc-99m あるいは Mo-99 の収量を増加させることが可能になるためである。

[0051] 上記のとおり、ターゲット容器内部に液体として導入したターゲット物質を、乾燥固化によって固体として調製したことで、効率的な照射が可能になる。

[0052] 照射中、ターゲット容器 110 は密封系としても開放系としても構わない。開放系であれば、照射時の発熱に起因する圧力上昇を防ぐことが可能になり、ターゲット容器を破損させることのない照射が可能になる。

[0053] 照射終了後、ターゲット容器 110 内部にアンモニア水あるいは、アンモニア水+過酸化水素水混合溶液を導入し、約 5~10 分間かけて照射した酸化モリブデンを再溶解させる。溶解促進のため、加温、気体の導入による混和などを行う。

[0054] 導入する液として、アンモニア水は 10~30%重量パーセント濃度、過酸化水素水は 10~30%重量パーセント濃度を用いることとし、その液量は、ターゲット容器形状に依存するが、容積の 20~80%に相当する液量を導入する。溶液の増加に伴い、ターゲット容器壁面に広範囲に付着している可能性がある Tc-99m や Mo-99 を溶解、回収できる効率が上がる。

- [0055] 次に、Tc-99mあるいはMo-99が溶解した酸化モリブデン再溶解液を、ヘリウムガス等の圧送によって、ターゲット容器外部へ移送する。このとき、前述の工程で溶解しきれなかった酸化モリブデンが回収配管を閉塞させる恐れがあるため、ターゲット容器直後にフィルタ130を設け、それらを除外することで、安定した溶液の移送が可能になる。この配管途中に設けるフィルタ130は0.22 μ m以上の孔径を持つ市販品とすることができ、配管の閉塞をおこななければ孔径に制限は無い。フィルタ材質としては、特に石英、ポリプロピレンあるいはテフロン（登録商標）が望ましいが、材質に制限はない。
- [0056] 前記ジェネレータ部200では、図6に示すステップ1000のTc含有Mo溶液の貯蔵、ステップ1010のTEVA処理、ステップ1020のMo回収、ステップ1030のTc回収が行われる。
- [0057] 具体的には、図7に示すタイムチャートの如く、まずバルブV11とV16を開いて超純水タンク211から超純水をTEVAカラム210に供給してドレインから廃棄し、次いで、バルブV12を開いて第1の硝酸タンク212から8Nの硝酸をTEVAカラム210に供給してドレインから廃棄し、次いでバルブV13を開いて第2の硝酸タンク214から0.1Nの硝酸をTEVAカラム210に供給してドレインから廃棄することにより、前処理1~4を行う。ここで、8Nの硝酸で洗浄するのは、最終的に8N硝酸を流すので、最終の溶液に8N硝酸で出てきてしまいそうな物質を予め排除しておくためである。又、0.1N硝酸を流すのは、次にアルカリ性のアンモニア水と過酸化水素水の混合溶液を含むターゲット溶液を入れた際の激しい中和反応を防止するためである。
- [0058] 次いで、バルブV10とV11を開いてTEVAカラム210にタンク132中のTc含有Mo溶液を供給し、TEVAカラム210にTcを吸着させると共に、Mo溶液をMo回収タンク132に回収する。この際の通水速度は、例えば1-2mL/分とすることができる。
- [0059] 次いで、バルブV14を開いて希NH₄OH（0.01-1%程度）を4m

L程度供給し、TEVAカラム210内に残留したMoをタンク132に回収する。この際の通水速度は、例えば2 mL/分とすることができる。

[0060] 希NH₄OHで回収された溶液は、Moの回収、再利用に供される。ここで、希アンモニア水による洗浄は、超純水で行っても良い。この場合は、次の1. 5 N硝酸による洗浄を省略することができる。1. 5 N硝酸の目的は、TEVAカラム210で最大限Moを除去するためであり、次にDowex 1×4があれば省略できる。

[0061] 次いで、バルブV13を開いて第2の硝酸タンク214から0. 1 Nの硝酸を例えば4 mL通水して残留Moを洗浄する。この際の通水速度は、例えば2 mL/分とすることができる。

[0062] 次いで、バルブV12とV17を開いて第1の硝酸タンク212から8 Nの硝酸を例えば6 mL通水し、TcをTEVAレジンから溶出させて回収する。ここで通水速度は、例えば1-2 mL/分とすることができる。ここで用いる8 N硝酸は、少ない液量且つ殆どのTcを回収でき、更に、次に水酸化ナトリウムで中和する時に極端に溶液量が増加しない適切な濃度/量である。

[0063] 次いで、バルブV13とV16を開いて第2の硝酸タンク214から0. 1 Nの硝酸を流して、後処理1を行う。

[0064] 実施例におけるテクネチウムの回収率は99%以上、Moの残存率は0. 1%未満であった。

[0065] 前記ジェネレータ部200で生成されたTc含有Moは、例えば図8に示すようなTc分離精製部300で分離精製される。

[0066] このTc分離精製部300は、Dowex 1×4が例えば0. 75 mL充填された第2のカラム（Dowexカラムとも称する）320と、Tc回収タンク330と、水酸化ナトリウム（NaOH）タンク340と、超純水タンク342と、第1の塩酸（HCl）タンク344と、第2の塩酸タンク346と、バルブV18~V24及び配管を有する。

[0067] Dowex 1×4は、強塩基性陰イオン交換樹脂であり、そのため陰イ

オンであるテクネチウムが強く吸着される。

- [0068] このTc分離精製部300で、図9のタイムチャートに示す如く、バルブV20とV23を開いて超純水タンク342の超純水をDowexカラム320に流して、前処理5を行う。次いで、バルブ18を開いてNaOHタンク340の例えば8NのNaOHを例えば6mL、タンク220に供給する。この際、中和熱が発生するため水冷する。ここで、8N水酸化ナトリウムを用いているが、規定数を落とせば、それだけ中和するのに液量が増えるので、その分、分離に時間がかかることになる。なお、水酸化ナトリウムで中和するが、ややアルカリ性にしておく。
- [0069] 次いで、バルブV19とV23を開いてDowexカラム320に供給してTcを吸着させ、ドレインから排出する。この際の通水速度は、例えば1-2mL/分とすることができる。
- [0070] 次いで、超純水タンク342から超純水を例えば5mL、通水速度1-2mL/分で供給してDowexカラム320を洗浄し、洗浄液は廃棄する。ここで、超純水を用いるのは、引き続き塩酸を流し込むからで、アルカリ性であったカラムを純水で洗うことで、塩酸を入れた際に中和熱が発生するなどのコンディションの変化を起りにくくしている。
- [0071] 次いで、バルブV21を開いて第1の塩酸タンク344の1N塩酸を例えば5mL（通水速度は2mL/分）で供給して、Dowexカラム320を洗浄し、洗浄液は廃棄する。これは、次に6N塩酸を入れる前に、塩酸処理によってカラムから溶出するMoを除去するためである。なお、Moの混入を若干見逃してもいいのであれば、1N塩酸での洗浄を省略することもできる。
- [0072] 次いで、バルブV22とV24を開いて第2の塩酸タンク346から6N塩酸を例えば20mL（通水速度は2mL/分）で供給して、TcをDowex 1×4レジンから溶出させて、Tc回収タンク330に回収する。6N塩酸よりも規定数を上げて、回収率は高くなるどころか低くなる。又、これよりも規定数が低いと、Tcを回収するためにもっと溶液が必要になる

- 。
- [0073] 次いで、バルブV20とV23を開いて超純水タンク342から超純水を充填することで、後処理2を行う。これはDowexの乾燥を防ぐためのものであり、超純水の代わりに塩濃度を低下させた溶媒を充填しても良い。
- [0074] 実施例では、Tcの回収率は85-88%、Moの残存量は1μg以下であった。得られた塩酸溶液は蒸留濃縮後中和または中和後希釈を行って供されるが、最終的に溶液総量が0.5mLになったとしても、欧州医薬品庁EMAが2008年2月21日発行のガイドラインEMA/CHMP/SWP/4446/2000で示しているMoの腸管外投与上限濃度である2.5ppmを下回ることができる。
- [0075] このようにして、照射を1回した後、回収したMo-100溶液を1日おいて、再びTEVA以降の工程を経れば、またTcを精製することが可能となる。
- [0076] なお、前記実施形態においては、TEVAカラム210が一系統とされていたが、TEVAカラムを複数系統設けることも可能である。
- [0077] 図10に示す第2実施形態は、TEVAカラムを210A、210B・・・の複数系統設けて、順次交換して使い捨てにするようにしたものである。
- [0078] 本実施形態の処理手順を図11に示す。再利用を判定するステップ1002と再利用しない場合にカラムを選択するステップ1004が加えられている点が、図6に示した第1実施形態の手順と異なる。ステップ1004に於いて例えばカラムラインAを選択すると、図10に示すバルブVaを全て開いてカラムラインAへの管路を接続する。又、カラムラインBを選択すると、図10に示すバルブVbを全て開いてカラムラインBへの管路を接続する。)
- [0079] 本実施形態は、イオン交換樹脂の繰り返し使用に問題のある場合、特に衛生面に配慮したTcの回収に有効である。
- [0080] 第2実施形態で更に、Tcを分離精製する場合の手順を図12に示す。Dowex処理を行うステップ1022が加えられている点が図11に示した

第2実施形態の手順と異なる。本実施形態では、ステップ1004でカラムを選択すると、TEVAカラムとDowexカラムが対で選択される。

- [0081] また、図13に示す第3実施形態は同様に複数のTEVAカラム及びDowexカラムを設けると共に小分け用のシリンジS2を設けて、各カラムに流入するMo-99含有溶液の量を制限することにより、各カラムの負荷を低減させるようにしたものである。シリンジS2は、使用するTcを得るに必要な最小量を計量するのに使用することもできる。
- [0082] この第3実施形態は、樹脂の耐放射線性が懸念されるとき、各樹脂の負荷を下げるため、あるいは万一の故障に対する被害を最小とすることに有効である。
- [0083] なお、第1のカラム210に充填するレジンはTEVAに限定されず、第2のカラム320に充填するレジンはDowex 1×4に限定されない。
- [0084] 又、同じ物質を入れるタンク、例えばヘリウムタンク116、222、混合溶媒（ $H_2O_2 + NH_4OH$ ）タンク122、134、超純水タンク211、342、 HNO_3 タンク212、214、216、HClタンク344、346などは、別体でなく、それぞれ共通とし、必要に応じて稀釈量を調整することで所定の濃度としても良い。

産業上の利用可能性

- [0085] 放射性薬剤として需要の大きいテクネチウム99mやモリブデン99を、少ない溶媒量及び処理時間で遠隔的に繰り返し製造することが可能となる。

符号の説明

- [0086] 100…（加速器由来の）Mo-99製造部
112…ターゲット溶液（Mo）タンク
116、222…ヘリウム（He）タンク
122、134…混合溶媒（ $H_2O_2 + NH_4OH$ ）タンク
132…Mo-99含有Mo溶液タンク
200…ジェネレータ部
210…第1のカラム（TEVAカラム）

- 211、342…超純水タンク…
- 212、214、218…硝酸 (HNO_3) タンク
- 216…アンモニア水 (NH_4OH) タンク
- 300…テクネチウム分離精製部
- 320…第2のカラム (Dowexカラム)
- 330…回収溶液タンク
- 340…水酸化ナトリウム (NaOH) タンク
- 344、346…塩酸 (HCl) タンク

請求の範囲

- [請求項1] Tc-99mを含有するMo-99溶液を抽出クロマトグラフィック樹脂を詰めた第1のカラムに通してTc-99mを抽出・精製後、Mo-99溶液でのTc-99mの生成を待つて第1のカラムによりTc-99mを再び抽出・精製することを特徴とする、Mo-99を利用するTc-99mの製造・抽出方法。
- [請求項2] 前記第1のカラムを複数設けたことを特徴とする請求項1に記載のMo-99を利用するTc-99mの製造・抽出方法。
- [請求項3] 前記複数の第1のカラムを順次利用することを特徴とする請求項2に記載のMo-99を利用するTc-99mの製造・抽出方法。
- [請求項4] 前記Mo-99含有溶液を小分けして、前記複数の第1のカラムを同時に利用することを特徴とする請求項2に記載のMo-99を利用するTc-99mの製造・抽出方法。
- [請求項5] 前記抽出クロマトグラフィック樹脂がTEVA（登録商標）レジンであることを特徴とする請求項1乃至4のいずれかに記載のMo-99を利用するTc-99mの製造・抽出方法。
- [請求項6] 前記第1のカラムからの流出液を、4倍架橋の陰イオン交換樹脂を詰めた第2のカラムに通して、Tc-99mを分離・精製することを特徴とする、請求項1乃至5のいずれかに記載のMo-99を利用するTc-99mの製造・抽出方法。
- [請求項7] 前記第1のカラムからの流出液を中和した後、前記第2のカラムに通すことを特徴とする請求項6に記載のMo-99を利用するTc-99mの製造・抽出方法。
- [請求項8] 前記4倍架橋の陰イオン交換樹脂が、Dowex（登録商標）1×4レジンであることを特徴とする請求項6又は7に記載のMo-99を利用するTc-99mの製造・抽出方法。
- [請求項9] Tc-99mを含有するMo-99溶液の貯蔵タンクと、抽出クロマトグラフィック樹脂を詰めた第1のカラムとを備え、

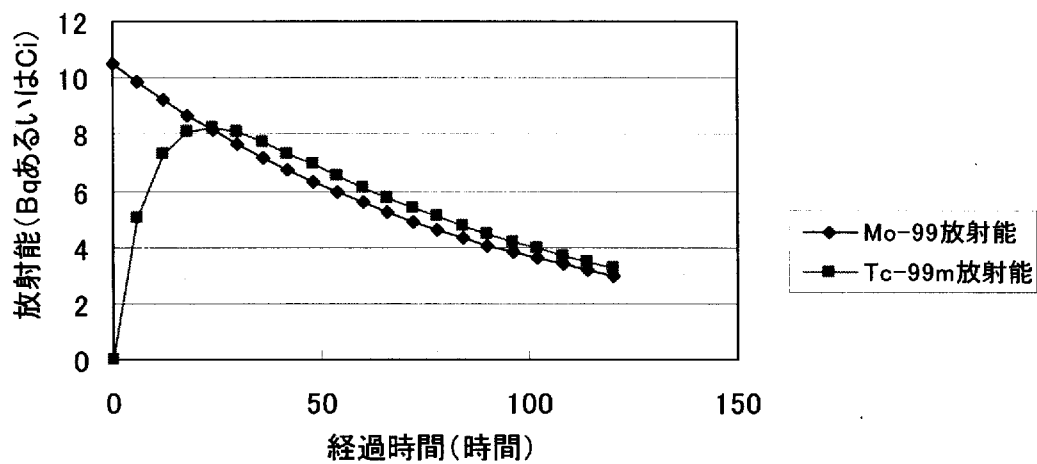
前記Mo-99溶液を該第1のカラムに通してTc-99mを抽出・精製後、該Mo-99溶液でのTc-99mの生成を待つて第1のカラムによりTc-99mを再び抽出・精製することを特徴とするMo-99/Tc-99m液体ジェネレータ。

[請求項10]

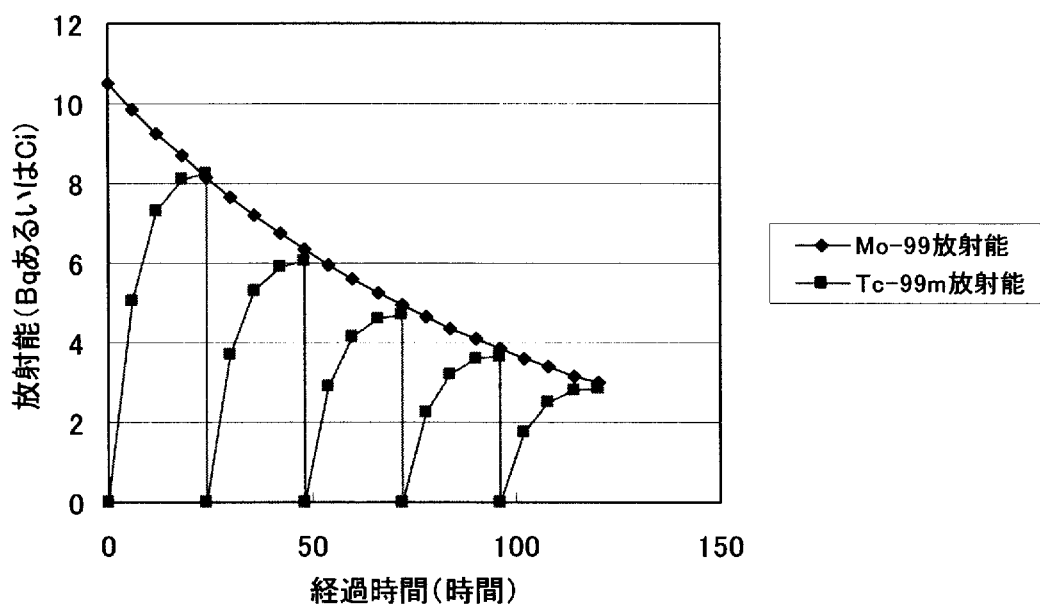
前記第1のカラムの下流に、更に、該第1のカラムからの流出液が通される、4倍架橋の陰イオン交換樹脂を詰めた第2のカラムを備えたことを特徴とする請求項9に記載のMo-99/Tc-99m液体ジェネレータ。

[図1]

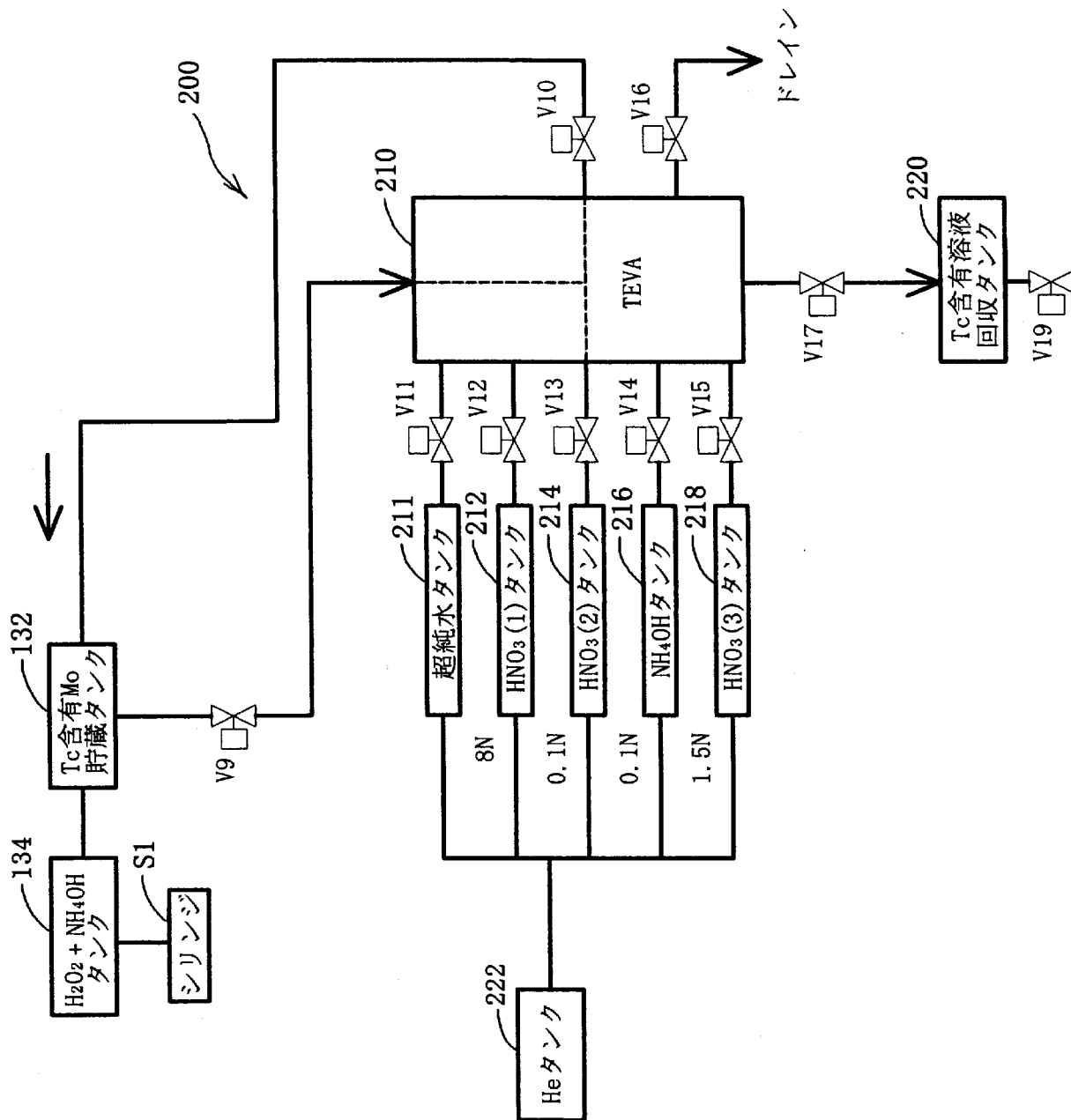
(A) 放置する場合



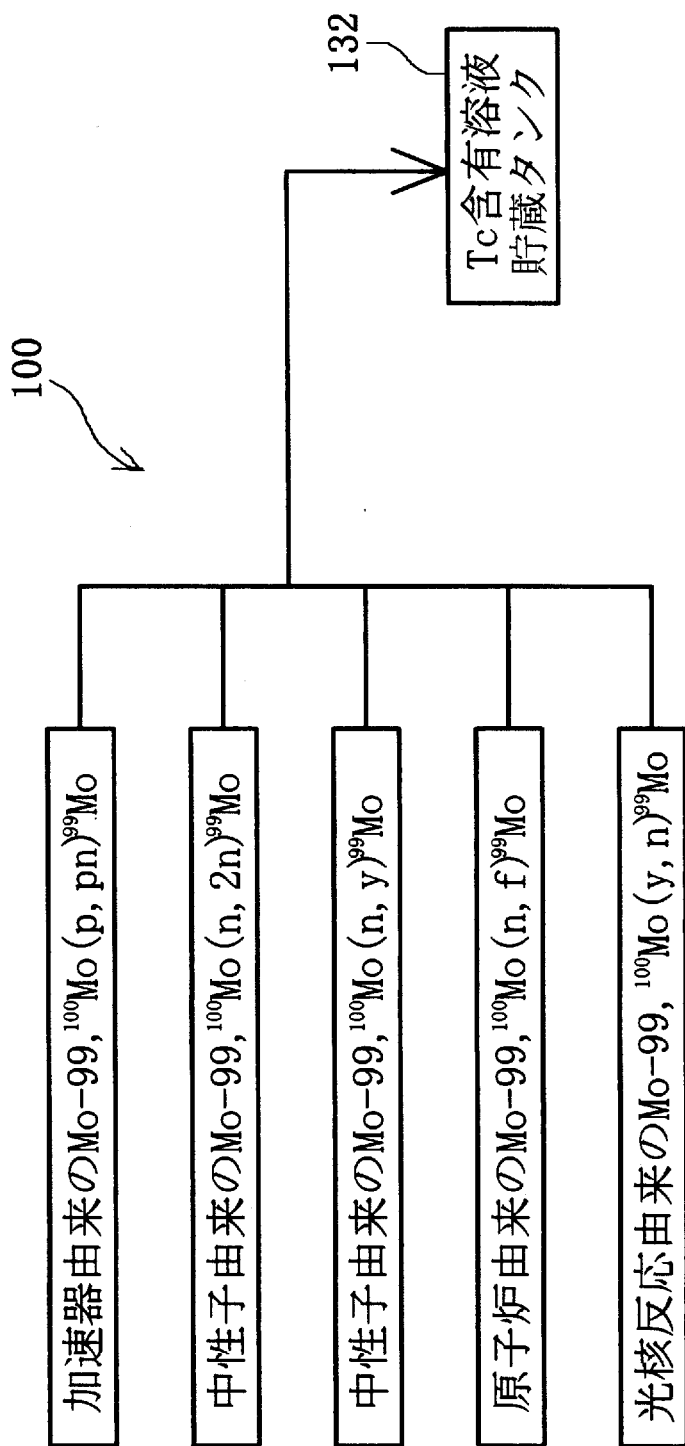
(B) 1日(24時間ごと)にTc-99mを搾り出す(回収)する場合



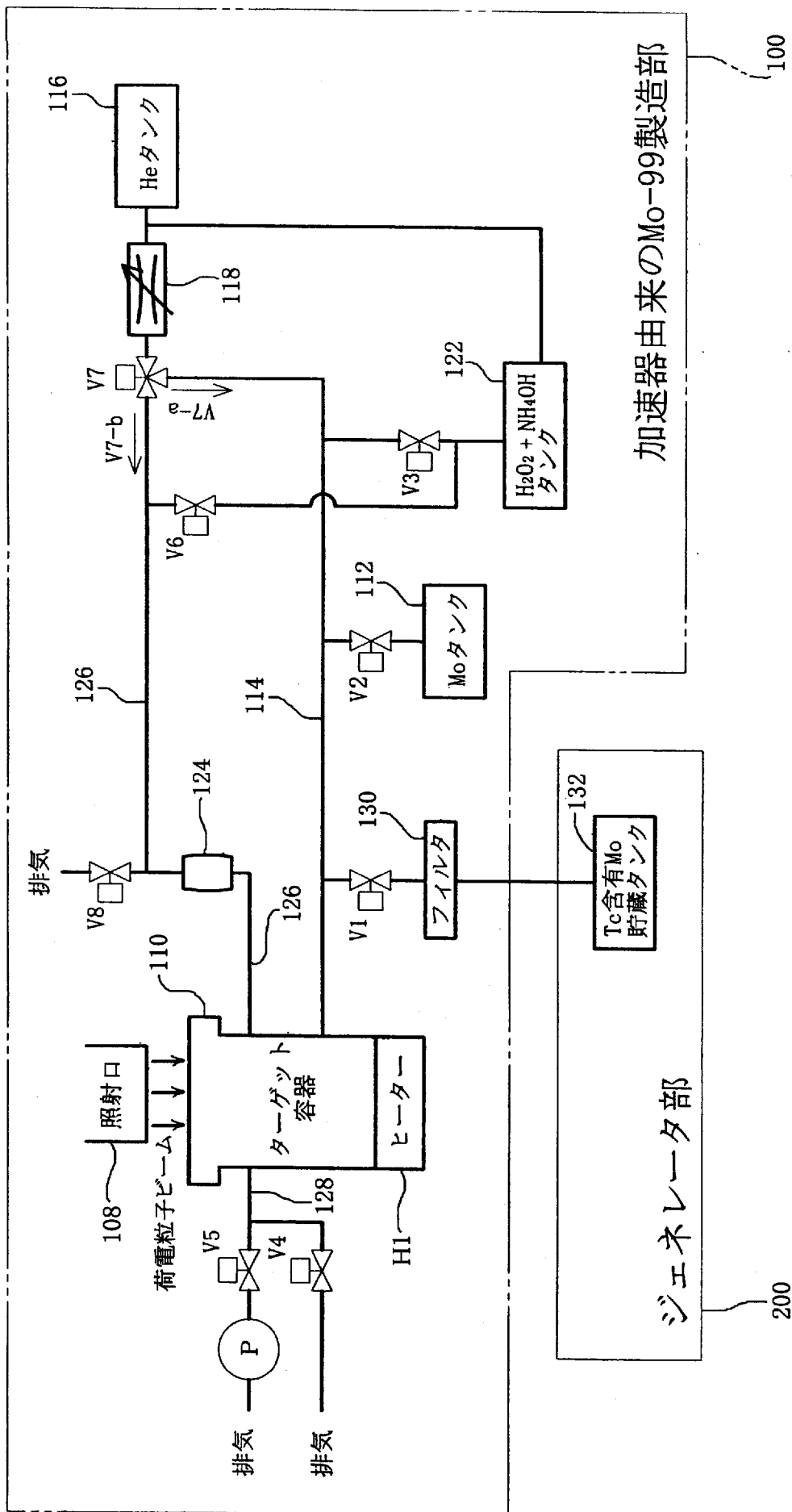
[図2]



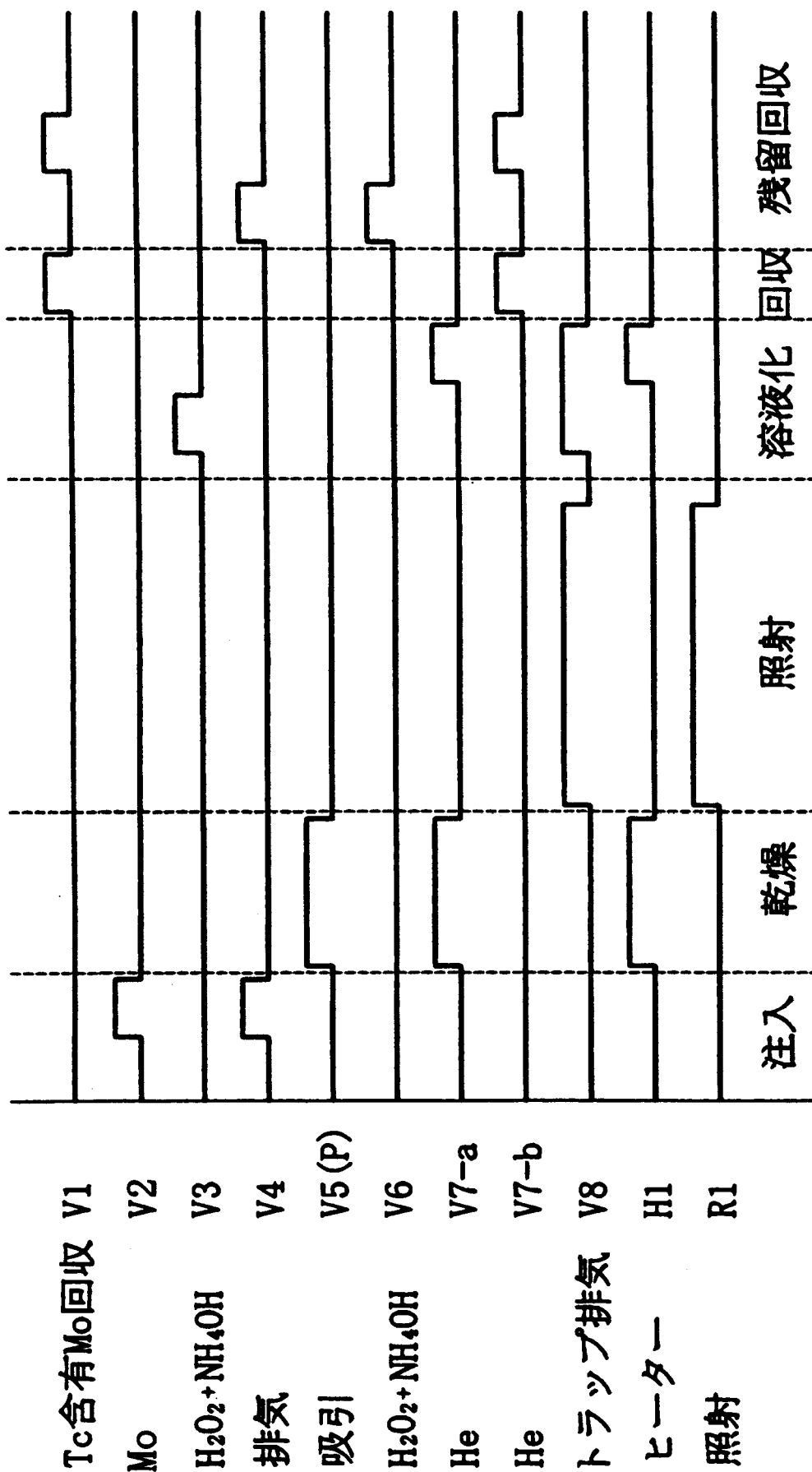
[図3]



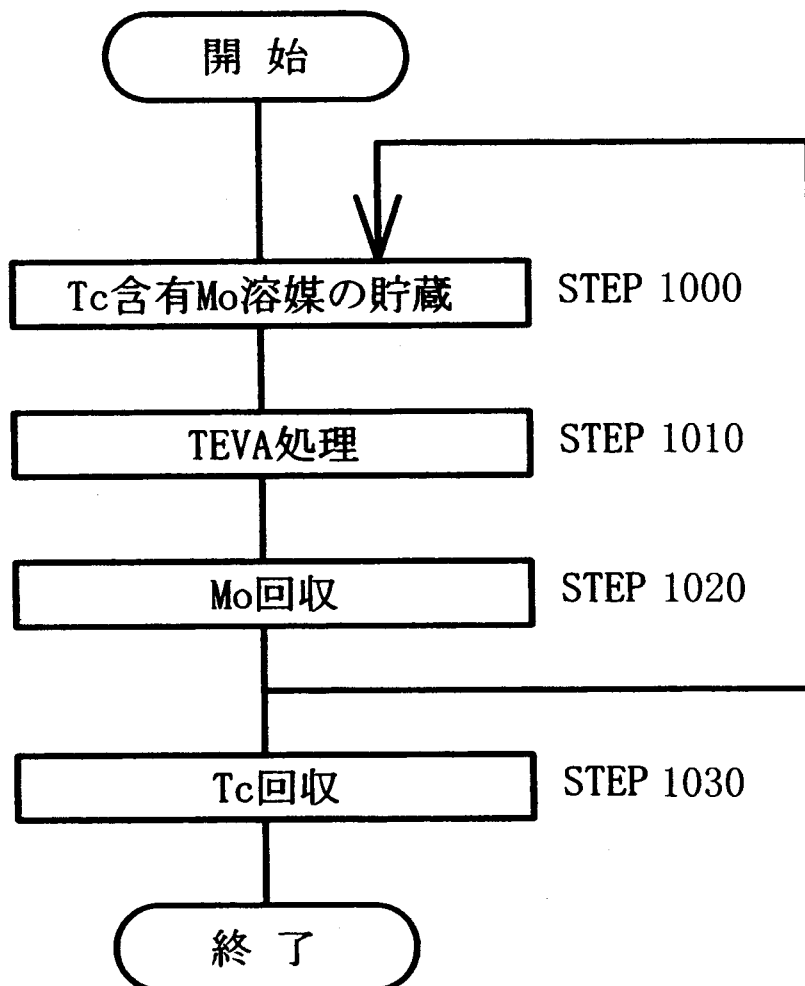
[図4]



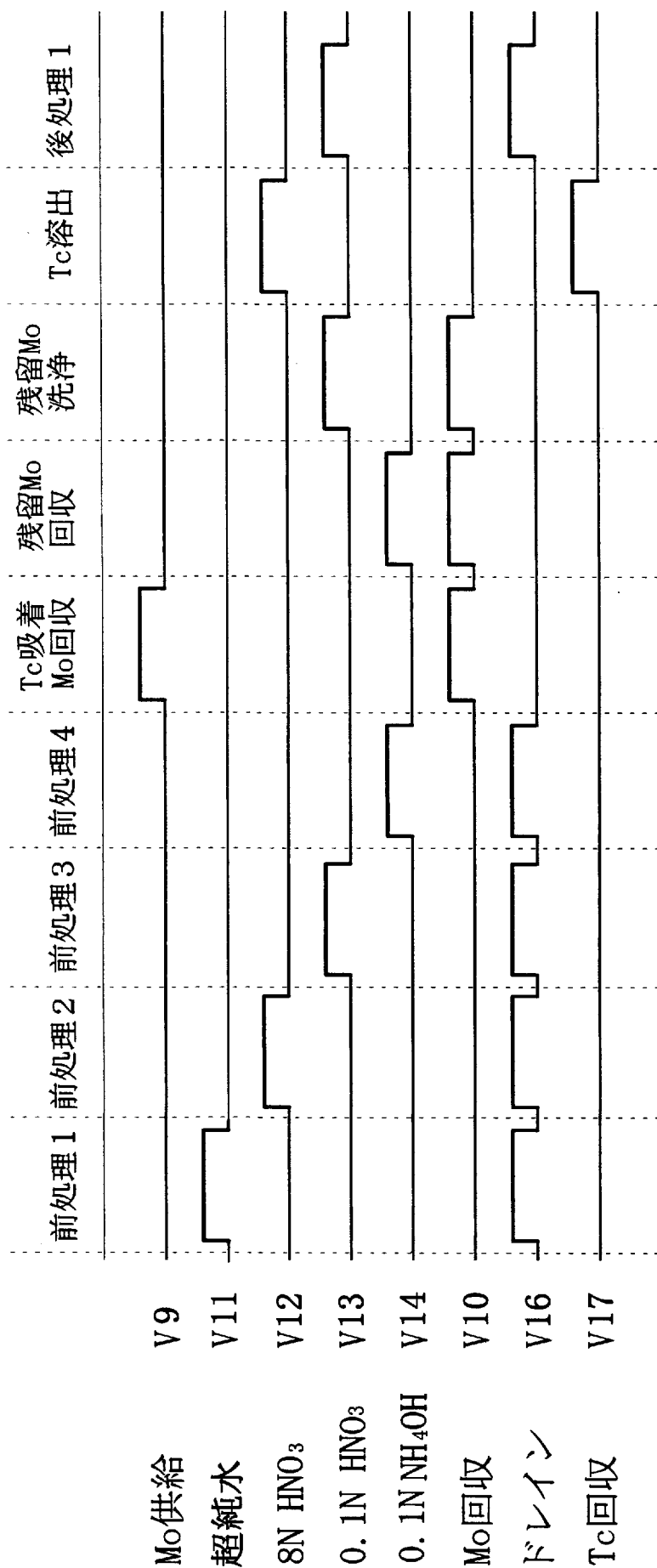
[図5]



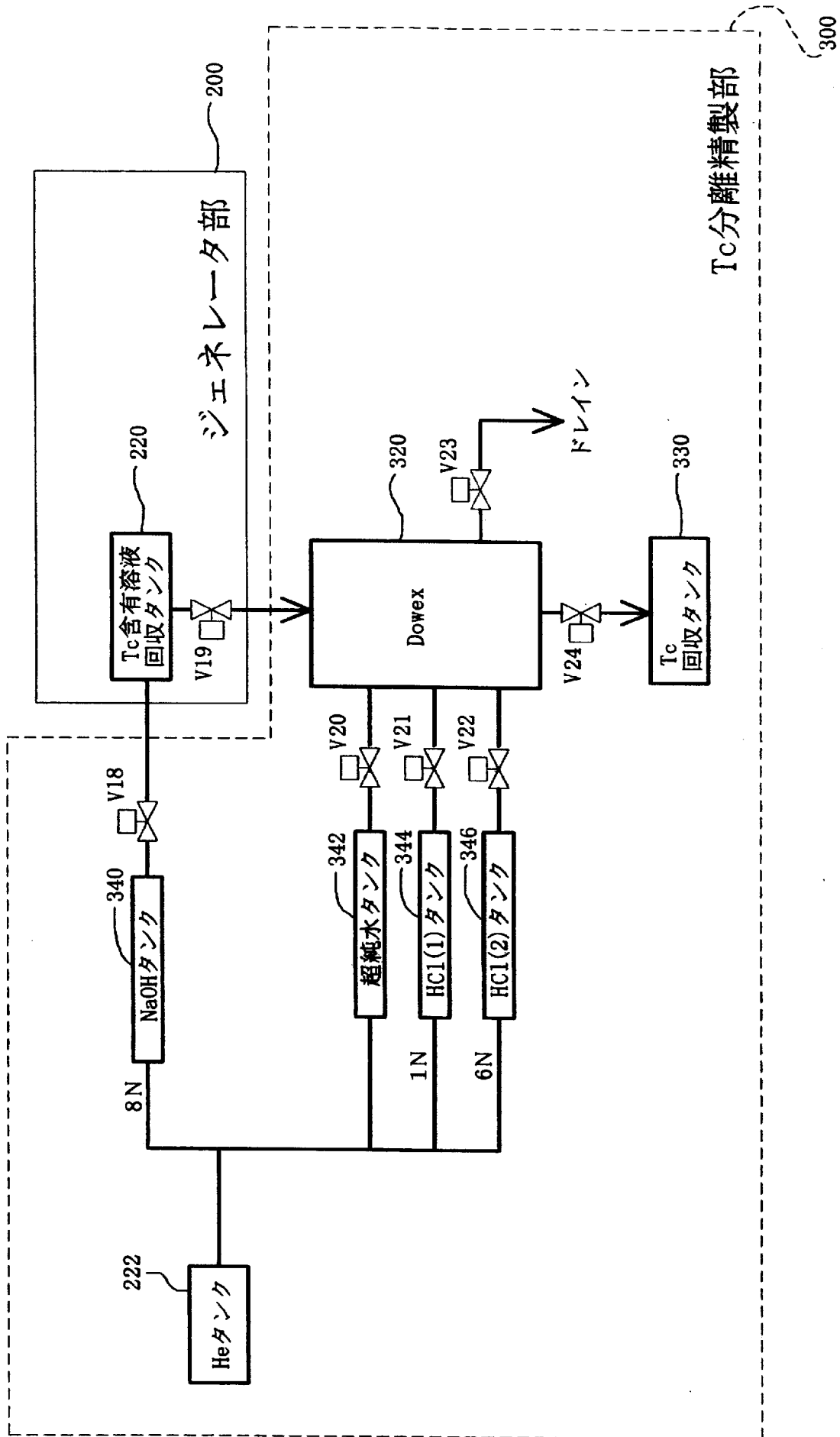
[図6]



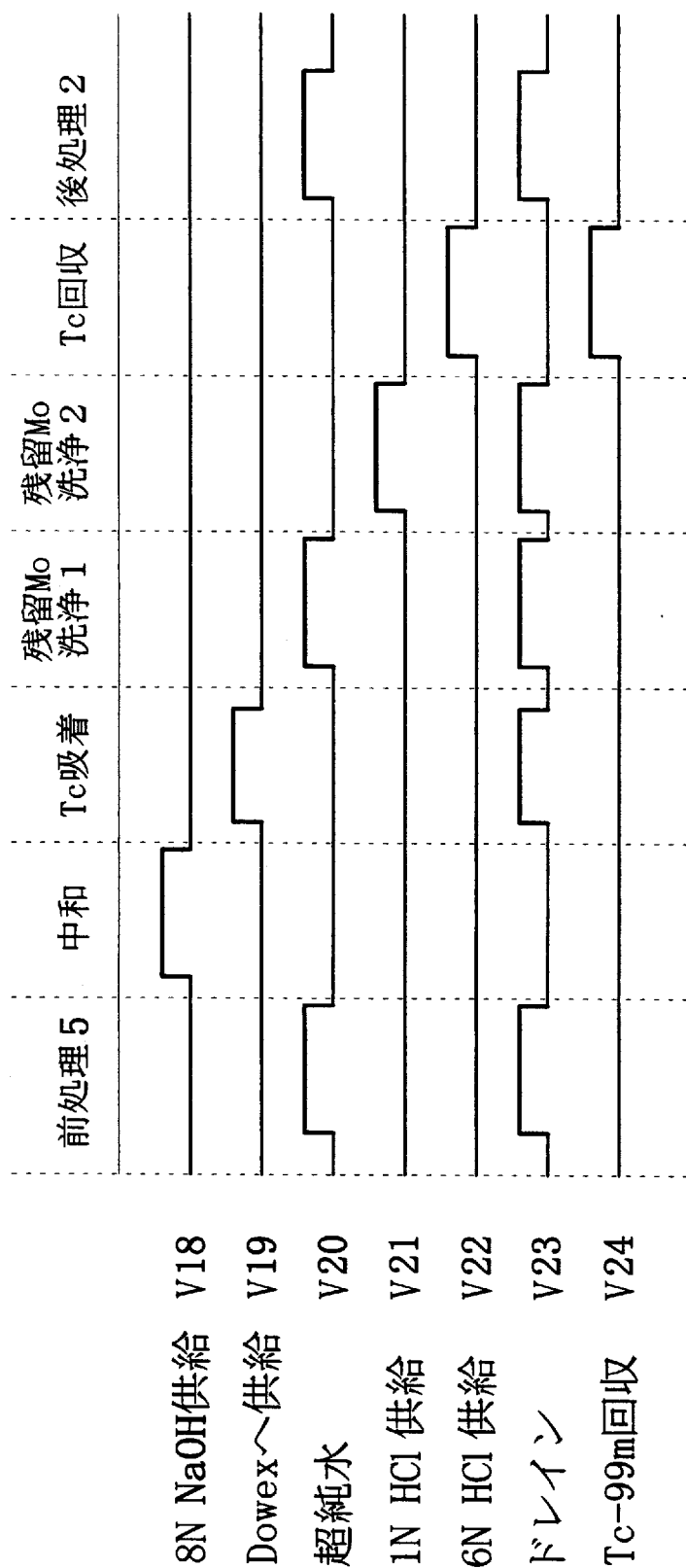
[図7]



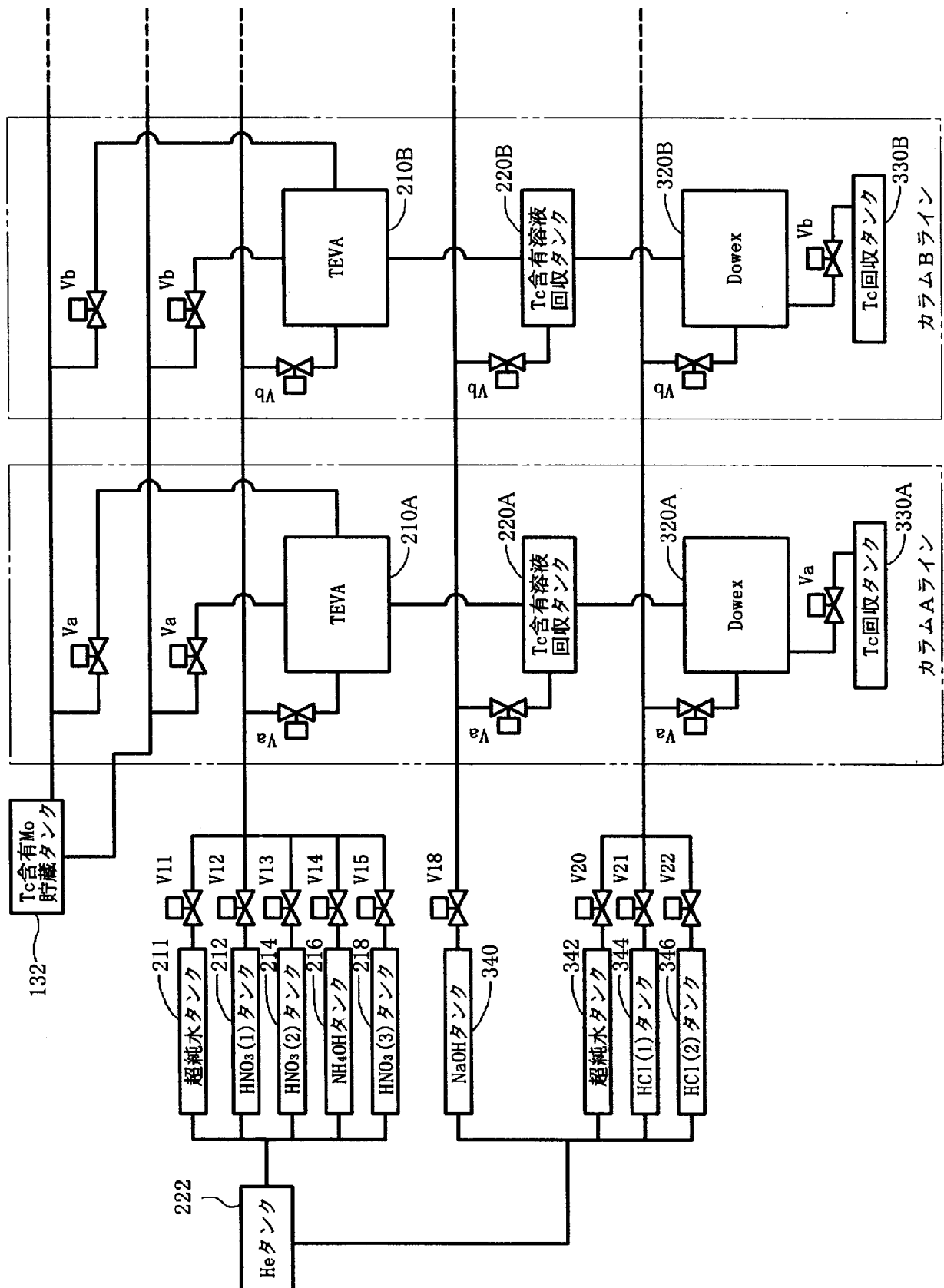
[図8]



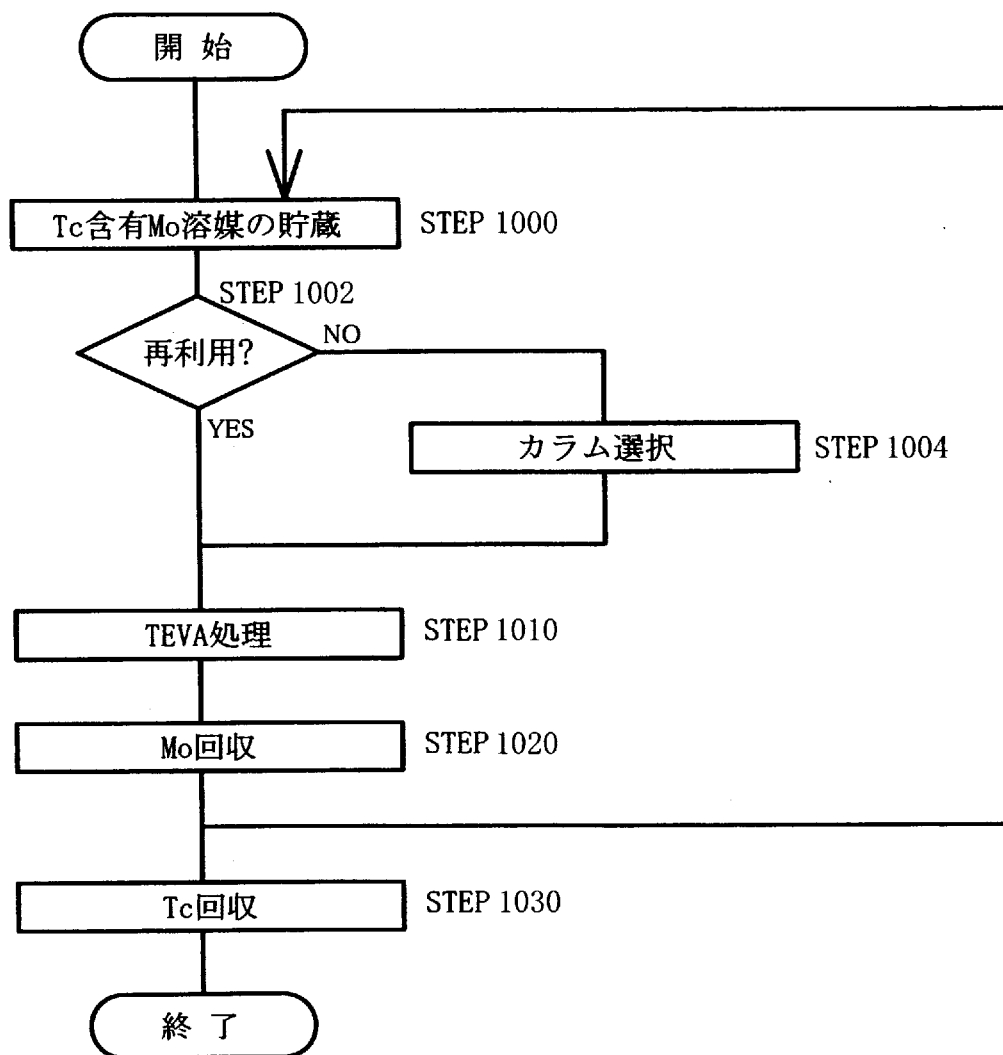
[図9]



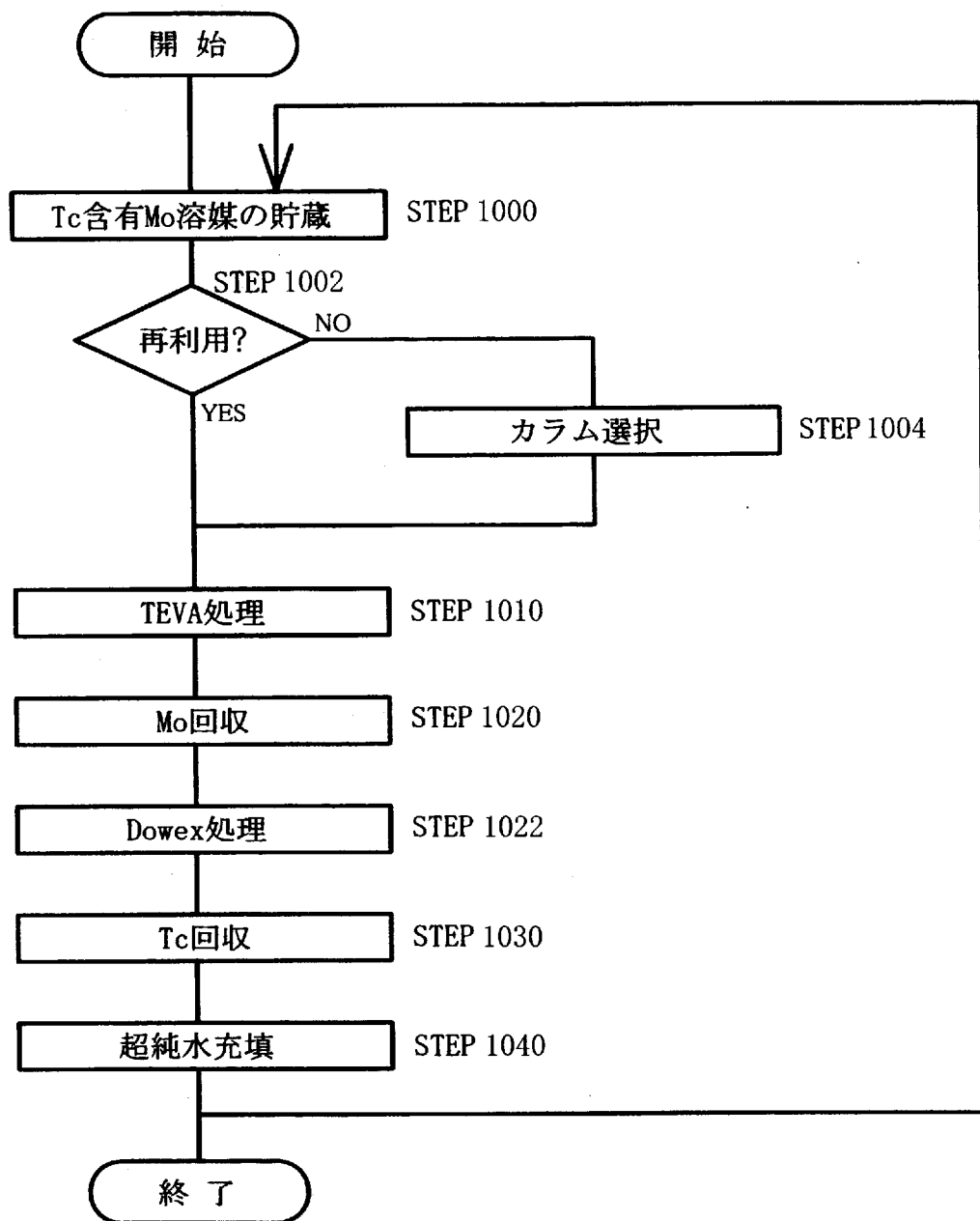
[図10]



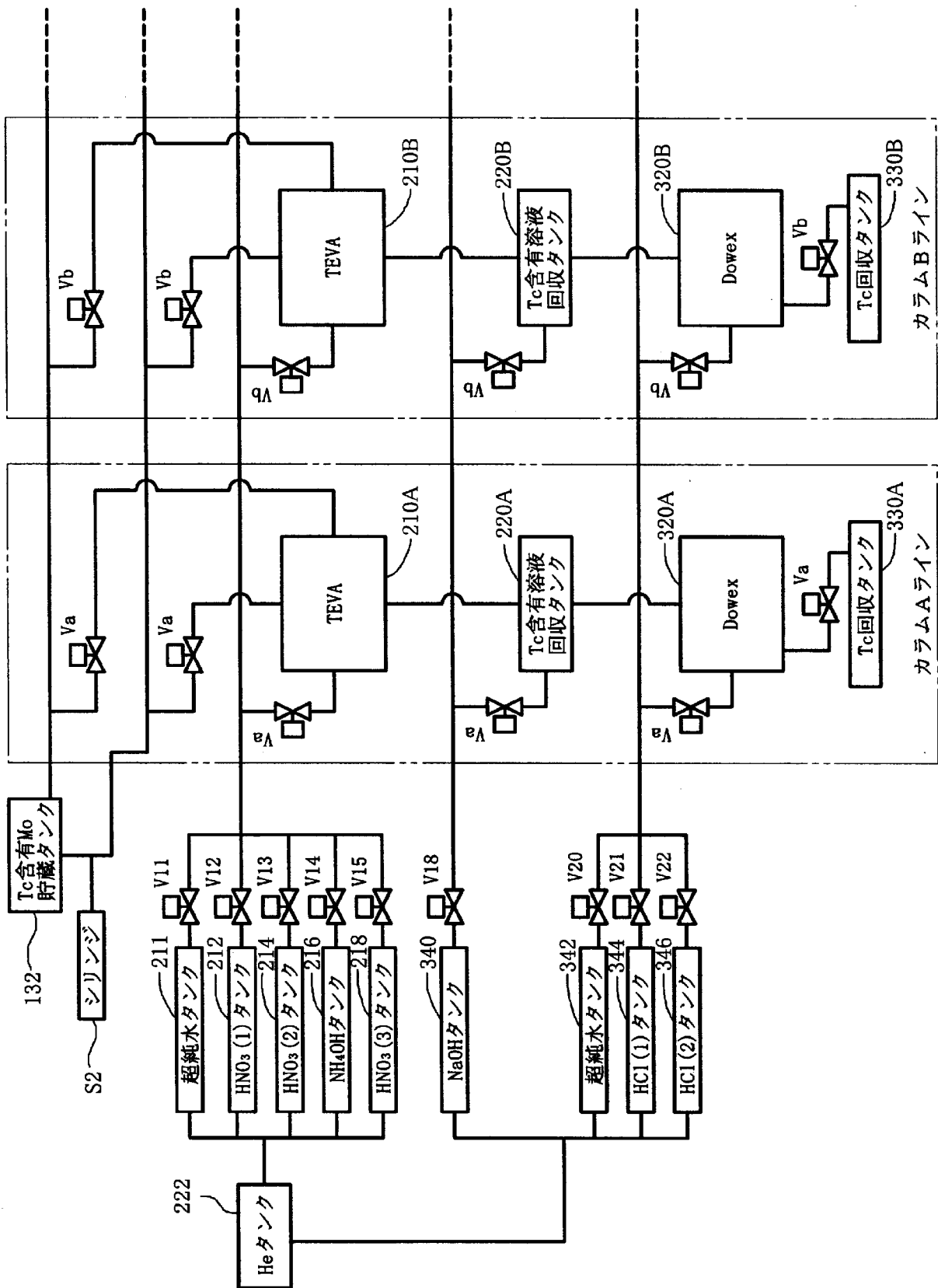
[図11]



[図12]



[図13]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/066435

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G21G4/08(2006.01)i, B01D15/00(2006.01)i, B01J41/04(2006.01)i, B01J49/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G21G4/08, B01D15/00, B01J41/04, B01J49/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2005-500518 A (PG Research Foundation, Inc.), 06 January 2005 (06.01.2005), paragraphs [0121] to [0124], [0149] to [0159]	1, 9 2-8, 10
Y	JP 2006-75820 A (Kobelco Eco-Solutions Co., Ltd.), 23 March 2006 (23.03.2006), entire text; all drawings	2-3, 5-8, 10
Y	JP 51-6866 A (Pentel Co., Ltd.), 20 January 1976 (20.01.1976), entire text; all drawings	2, 4-8, 10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 October, 2010 (12.10.10)Date of mailing of the international search report
19 October, 2010 (19.10.10)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2010/066435

JP 2005-500518 A 2005.01.06

JP 2004-534225 A
JP 2006-500553 A
US 2003/0012715 A1
US 2003/0194364 A1
US 2004/0062695 A1
EP 1404616 A
EP 1404430 A
EP 1499412 A
WO 2003/000376 A1
WO 2003/000593 A1
WO 2003/000376 B
WO 2003/086569 A1
DE 60232658 D
CA 2451676 A

JP 2006-75820 A 2006.03.23

KR 10-2006-0049010 A
CN 1736891 A

JP 51-6866 A 1976.01.20

(Family: none)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. G21G4/08(2006.01)i, B01D15/00(2006.01)i, B01J41/04(2006.01)i, B01J49/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. G21G4/08, B01D15/00, B01J41/04, B01J49/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2010年
 日本国実用新案登録公報 1996-2010年
 日本国登録実用新案公報 1994-2010年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 JSTPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2005-500518 A (ビージー リサーチ ファンデーション, インコーポレーテッド) 2005.01.06, 段落【0121】 - 【0124】, 【0149】 - 【0159】	1, 9 2-8, 10
Y	JP 2006-75820 A (株式会社神鋼環境ソリューション) 2006.03.23, 全文全図	2-3, 5-8, 10
Y	JP 51-6866 A (ぺんてる株式会社) 1976.01.20, 全文全図	2, 4-8, 10

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献</p>
--	---

国際調査を完了した日 12.10.2010	国際調査報告の発送日 19.10.2010
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 村川 雄一 電話番号 03-3581-1101 内線 3273

JP 2005-500518 A	2005. 01. 06	JP 2004-534225 A JP 2006-500553 A US 2003/0012715 A1 US 2003/0194364 A1 US 2004/0062695 A1 EP 1404616 A EP 1404430 A EP 1499412 A WO 2003/000376 A1 WO 2003/000593 A1 WO 2003/000376 B WO 2003/086569 A1 DE 60232658 D CA 2451676 A
JP 2006-75820 A	2006. 03. 23	KR 10-2006-0049010 A CN 1736891 A
JP 51-6866 A	1976. 01. 20	ファミリーなし