

## СЕТЕВОЕ ДОПОЛНЕНИЕ К СТАТЬЕ

### "ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ИЗОТОПОВ БЕЗ ЯДЕРНЫХ РЕАКТОРОВ ИЛИ ОБОГАЩЕНИЯ УРАНА"

Сет А. Хедл, Гарвардская школа права, Кембридж, Массачусетс, США.

У. Дерек Апдеграфф, Центр политики науки, техники и безопасности Американской ассоциации содействия развитию науки, Вашингтон, Округ Колумбия, США.

Почтовый адрес для корреспонденций: Seth A. Hoedl, Harvard Law School, Cambridge, MA 02138, USA.

Адрес электронной почты: shoedl@jd15.law.harvard.edu

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение	1
Приложение А. Оценки спроса и производства десяти наиболее часто применяемых медицинских изотопов.	2
Приложение В. Реже используемые медицинские изотопы.	6
Приложение С. Прочие радиоизотопы.	9
Приложение D. Риск распространения для ускорителей для производства медицинских изотопов.	10
Примечания и ссылки.	12

## ВВЕДЕНИЕ

В этом дополнении рассматриваются медицинское применение, медицинский спрос, и методы производства для 12 наиболее часто используемых медицинских изотопов и 71 других, менее часто используемых радиоизотопов, которые имеют или имели медицинские или исследовательские применения, в том числе шесть изотопов, для которых производство на базе реакторов, скорее всего, является единственным практическим выбором. Большинство оценок производства на базе ускорителей основаны на опубликованных значениях выходов.

Для тех радиоизотопов, для которых опубликованные значения выходов недоступны, для оценки объема производства используется очень простая модель (если не указано иное). В случае производства с использованием источников нейтронов расщепления, если не вводить поправки на самоэкранирование в мишенях из-за рассеяния и поглощения нейтронов, общее количество произведенного изотопа (в Бк) определяется по формуле:

$$P = \sigma f A l \rho N_a / M (1 - e^{-t/\tau})$$

где  $\sigma$  – поперечное сечение в барнах,  $f$  – поток в нейтронах/см<sup>2</sup>с,  $A$  – площадь поперечного сечения мишени в см<sup>2</sup>,  $l$  – толщина мишени в см,  $\rho$  – плотность мишени в г/см<sup>3</sup>,  $N_a$  – число Авогадро,  $M$  – молярная масса в г,  $t$  – длительность экспозиции в секундах, и  $\tau$  – временная постоянная в секундах. В случае производства с использованием заряженных частиц на синхротронах толщина мишени предполагается равной половине от пробега падающей частицы в приближении непрерывного замедления (CSDA) при энергии максимума поперечного сечения, так что общее количество произведенного изотопа (в Бк) определяется по формуле:

$$P = \sigma (I/e) l \rho N_a / M (1 - e^{-t/\tau})$$

где  $I$  – ток пучка в амперах,  $e$  – заряд электрона в кулонах, а все остальные величины – те же самые, что и при поглощении нейтронов.

В Приложении А рассматриваются 10 наиболее часто применяемых медицинских изотопов, которые были подробно изучены. В Приложении В описываются 14 радиоизотопов, которые применяются реже, или которые могут использоваться в будущем. В Приложении С перечислены 56 других радиоизотопов, которые могут иметь потенциальное медицинское значение, и которые могут быть произведены либо на циклотроне, либо на источнике нейтронов расщепления. В Приложении D оценивается потенциал распространения для установок, предназначенных для производства медицинских изотопов.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### ОЦЕНКИ СПРОСА И ПРОИЗВОДСТВА ДЕСЯТИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОТОПОВ

#### Иридий-192

Иридий-192 (Ir-192) используется в брахитерапии с высокой мощностью дозы (HDR) в качестве радиоактивного препарата для последовательного введения. В этом методе лечения катетеры размещаются в теле пациента таким образом, чтобы они проникали в опухоль, или в ложе опухоли. После этого машина (так называемый аппарат последовательного введения, который размещает источники внутри катетера) автоматически позиционирует радиоактивный источник в опухоли. Общие показания включают саркомы простаты, молочной железы, головы, шеи и мягких тканей. В каждом аппарате последовательного введения имеется один источник Ir-192 с активностью в 10 Ки. В Соединенных Штатах имеется примерно 350 аппаратов последовательного введения, и каждый источник Ir-192 заменяется четыре раза в год<sup>1</sup>, так что общая потребность США составляет 14 000 Ки в год, измеренных в конце изготовления.

Источники Ir-192 обычно изготавливают, облучая природный иридий потоком нейтронов<sup>2</sup>. Каждый источник в аппарате последовательного введения представляет собой цилиндр диаметром 1 мм и длиной 5 мм, хотя доступны и источники меньшего размера с диаметром 0,34 мм<sup>3</sup>. Иридий-191 обладает поперечным сечением поглощения в 954 барна и его доля в природном иридии составляет 37 процентов. Благодаря большому сечению поглощения, мишень из природного иридия будет поглощать почти все падающие нейтроны. Если пренебречь самопоглощением, то в иридиевом цилиндре диаметром 0,34 мм и длиной 5 мм с массой 0,01 г при облучении потоком тепловых нейтронов в  $10^{14}$  нейтронов/см<sup>2</sup>с скорость образования Ir-192 будет равна  $1,7 \cdot 10^{12}$  атомов в секунду, или 0,4 Кюри в сутки. Из-за того, что длина поглощения равна 0,015 мм, или около половины диаметра, реальная скорость образования, вероятно, будет ближе к 0,2 Кюри в сутки (для сравнения, было измерено, что экспозиция 0,01 г Na<sub>2</sub>IrCl<sub>6</sub> в потоке тепловых нейтронов в  $1,5 \cdot 10^{13}$  нейтронов/см<sup>2</sup>с создает 0,05 Кюри в сутки<sup>4</sup>, что позволяет предположить, что экспозиция 0,01 г Na<sub>2</sub>IrCl<sub>6</sub> в потоке тепловых нейтронов в  $10^{14}$  нейтронов/см<sup>2</sup>с будет создавать 0,3 Кюри в сутки). Учитывая период полураспада, для активации иридиевого цилиндра массой 0,01 г до 10 Ки потребуются экспозиция в 30 суток. Однако, источники так малы, что одиночный пучок сечением 1 см<sup>2</sup> способен одновременно облучать 50 источников, если пучок будет перпендикулярен продольной оси источников. В предположении доли доступного времени в 80 процентов такой пучок сможет облучать 500 источников в год, или 5 000 Кюри.

Ir-192 можно также получать на ускорителе в реакции Os-192(d,2n)Ir-192. Тарканьи оценил, что скорость образования для мишени из обогащенного осмия будет равна 0,013 Ки/час при токе в 500  $\mu$ A<sup>5</sup>, так что с учетом времени распада 10 Кюри могут быть произведены за 44 дня. В предположении доли доступного времени в 80 процентов такая скорость будет соответствовать приблизительно 60 Ки в год на одну осмиевую мишень.

#### Иод-131

Иод-131 (I-131) используется для лечения рака щитовидной железы и доброкачественного гипертиреоза. В диагностике I-131 был заменен на производящийся на циклотронах иод-123 (I-123), поскольку энергия рентгеновского излучения I-123 лучше приспособлена к камерам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT), и доза радиации при обследовании от I-123 будет меньше, чем от I-131<sup>6</sup>.

Процедура лечения рака щитовидной железы обычно требует 180 мКи, а процедура лечения доброкачественного гипертиреоза обычно требует 30 мКи<sup>7</sup>. В Соединенных Штатах рак щитовидной железы обнаруживается примерно у 65 000 пациентов в год<sup>8</sup>, и лечение I-131 назначается примерно 40 процентам таких пациентов<sup>9</sup>. Гипертиреоз обнаруживается с частотой 0,04 процента у женщин и 0,01 у мужчин за год, так что в Соединенных Штатах можно ожидать 75 000 случаев в год<sup>10</sup>. Американские врачи назначают лечение I-131 в 70 процентах случаев доброкачественного гипертиреоза<sup>11</sup>. Таким образом, можно ожидать, что максимальный спрос на I-131 для лечения в США будет составлять примерно 6 000 Кюри в год.

I-131 обычно производится в реакциях захвата нейтронов на ядрах теллура-130 (Te-130), в которых образуются ядра теллура-131 (Te-131) и теллура-131m (Te-131m), в результате бета-распада которых рождается I-131. I-131 может производиться также как продукт деления. Было показано, что облучение мишени из 100 г природного TeO<sub>2</sub> (с содержанием Te-130 в 34 процента) потоком в  $10^{14}$  нейтронов/см<sup>2</sup>с приводит к образованию приблизительно 20 Ки I-131 за 120 часов облучения<sup>12</sup>. Для сравнения, при поперечном сечении поглоще-

ния  $\text{Te-130}$ , равном 0,24 барна и учете распада  $\text{I-131}$ , можно ожидать, что в мишени со 100 г  $\text{TeO}_2$  будет производиться 13 Ки  $\text{I-131}$  за 120 часов. В предположении доли доступного времени в 80 процентов такая мишень в 100 г будет выдавать приблизительно 1000 Ки/год.

$\text{I-131}$  можно также получать в реакциях с заряженными частицами. Фактически этот изотоп был впервые получен на циклотроне в Беркли в конце 1930-х годов. В производственной установке на циклотроне будет использоваться реакция  $\text{Te-130(d,p)Te-131}$ , с последующим распадом до  $\text{I-131}$ , и реакция  $\text{Te-130(d,n)I-131}$  с поперечным сечением, в десять раз меньше. Было измерено, что выход в толстой не обогащенной мишени при энергии пучка в 20 МэВ был приблизительно равен 100 мКи/ $\mu\text{A}\cdot\text{час}$ ; обогащенная мишень может оказаться необходимой для предотвращения загрязнения другими изотопами иода<sup>13</sup>, и выход на такой мишени составит примерно 300 мКи/ $\mu\text{A}\cdot\text{час}$ . При токе пучка в 500  $\mu\text{A}$  и доле доступного времени в 80 процентов можно ожидать, что годовое производство для одной мишени составит 1 000 Ки/год.

### Рений-188

Рений-188 ( $\text{Re-188}$ ) используется для паллиативного лечения метастазирующей костной опухоли, то есть рака, метастазирующего в скелетную систему пациента. Доза лечения обычно составляет 90 мКи<sup>14</sup>. Этот препарат все еще не утвержден для применения в Соединенных Штатах и в настоящее время он используется только в клинических исследованиях.

Здесь рассматриваются также другие изотопы для паллиативного костного лечения, включающие рений-186 ( $\text{Re-186}$ ), самарий-153 ( $\text{Sm-153}$ ), стронций-89 ( $\text{Sr-89}$ ), и радий-223 ( $\text{Ra-223}$ ). Считается, что в Соединенных Штатах лечения метастазирующей костной опухоли требуется примерно 280 000 пациентам в год<sup>15</sup>. Радиофармацевтические средства от боли в костях, вероятно, будут прописаны только части пациентов; альтернативные варианты лечения включают анальгетики, внешнюю пучковую радиотерапию, хирургическое вмешательство и бифосфонаты<sup>16</sup>. Только часть пациентов, которым будет прописано радиофармацевтическое средство, выберет один конкретный радиоизотоп. Если предположить, что рынок лечения боли в костях будет равномерно распределен между пятью вариантами лечения и четырьмя радиоизотопами, то тогда только 11 000 пациентов в год выберут один конкретный изотоп. Типичный пациент пройдет до четырех курсов лечения за год<sup>17</sup>, так что максимальное ожидаемое количество лечений составит 45 000 за год. Для  $\text{Re-188}$  такое количество лечений будет соответствовать спросу в США в 4 000 Ки/год.

$\text{Re-188}$  обычно получается в генераторе из вольфрама-188 ( $\text{W-188}$ ), который образуется в реакторе при двойном захвате нейтронов на вольфраме-186 ( $\text{W-186}$ ). Образование  $\text{W-188}$  требует стационарного нейтронного потока в  $10^{15}$  нейтронов/ $\text{см}^2\cdot\text{с}$ ,<sup>18</sup> что, по-видимому, недостижимо в источниках нейтронов расщепления.  $\text{Re-188}$  может создаваться в результате нейтронного захвата в мишенях из обогащенного рения-187 ( $\text{Re-187}$ ) с поперечным сечением 76 барн<sup>19</sup>. Ожидается, что мишень толщиной 0,1 см и площадью 1  $\text{см}^2$  будет способна произвести 1 300 Кюри за три дня облучения потоком тепловых нейтронов в  $10^{14}$  нейтронов/ $\text{см}^2\cdot\text{с}$ , что соответствует 380 000 Ки/год в предположении доли доступного времени в 80 процентов. Длина пробега нейтронов при учете одного поглощения равна 0,2 см.  $\text{Re-188}$  может быть также получен в реакции  $\text{Re-187(d,p)Re-188}$ . Измеренный выход в толстой при энергии пучка дейтронов в 12 МэВ с током 500  $\mu\text{A}$  равен 300 мКи/ $\mu\text{A}\cdot\text{час}$ <sup>20</sup>. Пучок с током 500  $\mu\text{A}$  в предположении доли доступного времени в 80 процентов должен будет выдавать 1 000 Ки/год. Однако, требования к удельной активности при лечении  $\text{Re-188}$  скорее всего будут высокими, что может затруднить производство на источниках нейтронов расщепления или на циклотронах с дейтронными пучками.

$\text{Re-188}$  может быть также получен в форме без носителя в реакции  $\text{W-186}(\alpha,x)\text{Re-188}$  с измеренным поперечным сечением в 55 мб при энергии 43 МэВ<sup>21</sup>. При таком поперечном сечении можно ожидать, что пучок с энергий 40 МэВ и током 500  $\mu\text{A}$ , падающий на толстую мишень толщиной 0,01 см (половина от пробега в приближении непрерывного замедления (CSDA)) при доле доступного времени в 80 процентов образует 860 Ки/год.

### Самарий-153

$\text{Sm-153}$  используется для паллиативной костной терапии<sup>22</sup>. Типичная прописываемая доза равна 1 мКи/кг, так что для пациента весом 70 кг потребуется 70 мКи до четырех раз в год<sup>23</sup>. Этот изотоп разрешен к применению в Соединенных Штатах под торговой маркой "Quadramet". Предполагая, что рыночная доля  $\text{Sm-153}$  такая же, как у любого из других радиоизотопов паллиативной терапии (смотрите подраздел  $\text{Re-188}$ ), и что пациенты будут проходить процедуру четыре раза в год, число процедур составит 45 000 при общем спросе по США в 3 000 Ки/год.

Sm-153 может создаваться в результате нейтронного захвата в мишенях Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, обогащенных самарием-152 (Sm-152). Поперечное сечение поглощения тепловых нейтронов очень велико (206 барн), то требования к удельной активности изделия с Sm-153 очень велики: от 10<sup>3</sup> до 10<sup>4</sup> Ки/г.<sup>24</sup> Было показано, что облучение в потоке тепловых нейтронов в 2·10<sup>14</sup> нейтронов/см<sup>2</sup>с в течение семи суток позволяет достичь требуемой удельной активности<sup>25</sup>. В предположении, что выход находится на нижнем пределе требуемой удельной активности в потоке 10<sup>14</sup> нейтронов/см<sup>2</sup>с, в мишени толщиной 0,1 см и площадью 1 см<sup>2</sup>, содержащей 0,73 г Sm-152, в течение семи суток можно будет создать 730 Ки Sm-153 (длина пробега нейтронов при учете одного поглощения равна 0,2 см). В предположении доли доступного времени в 80 процентов этот результат соответствует ежегодному производству 30 000 Ки.

Измеренный выход Sm-153 в реакции Nd-150(α,n) при энергии 25 МэВ составлял 30 мКи/μА·час<sup>26</sup>. Для сравнения, при измеренном значении поперечного сечения в 0,046 барна при 20 МэВ, можно грубо оценить выход для мишени из природного неодима толщины 0,07 см приблизительно в 30 мКи/μА·час. В предположении измеренного выхода пучок с током 500 μА при доле доступного времени в 80 процентов создаст 100 Ки/год. Учитывая различную химию мишени и Sm-153, вполне вероятно, что удельная активность самария не будет ограничивающим фактором для изготовления изотопа на циклотроне.

### Рений-186

Re-186 используется для паллиативной костной терапии<sup>27</sup>. Типичная прописываемая доза равна 40 мКи, прописываемая до четырех раз в год<sup>28</sup>. Этот препарат все еще не утвержден для применения в Соединенных Штатах и в настоящее время он используется только в клинических исследованиях. Предполагая, что рыночная доля Re-186 такая же, как у любого из других радиоизотопов паллиативной терапии (смотрите подраздел Re-188), и что пациенты будут проходить процедуру четыре раза в год, число процедур составит 45 000 при общем спросе по США примерно в 2 000 Ки/год.

Re-186 может создаваться в нейтронном потоке в результате нейтронного захвата в мишенях, обогащенных рением-185 (Re-185). Было показано, что облучение в потоке нейтронов в 10<sup>14</sup> нейтронов/см<sup>2</sup>с в течение шести суток позволяет достичь удельной активности в 10<sup>3</sup> Ки/г.<sup>29</sup> Поперечное сечение поглощения нейтронов очень велико, 100 барн. Поток в 10<sup>14</sup> нейтронов/см<sup>2</sup>с, в мишени толщиной 0,05 см и площадью 1 см<sup>2</sup>, содержащей 1 г Re-185, в течение шести суток создаст 1000 Ки Re-186. (длина пробега нейтронов при учете одного поглощения равна 0,2 см). В предположении доли доступного времени в 80 процентов такой выход соответствует 50 000 Ки/год. Влияние самоэкранирования должно быть невелико, поскольку длина пробега при поглощении нейтронов равна 0,15 см.

Re-186 может быть также получен в (p,n) реакции в мишенях из WO<sub>3</sub>, обогащенных W-186. Измерения позволяют предположить, что, используя протонный пучок с энергией 15 МэВ и током 500 μА, при облучении мишени можно получить 0,5 Ки в сутки<sup>30</sup>. Для сравнения, можно грубо оценить, что протонный пучок с током 500 μА будет создавать 0,4 Ки/сутки в мишени толщиной 0,01 см. Пробег в приближении непрерывного замедления (CSDA) при энергии 10 МэВ, при которой поперечное сечение достигает максимума в 0,6 барн, равен 0,023 см. В предположении измеренного выхода этот выход при доле доступного времени в 80 процентов соответствует ежегодному производству приблизительно в 150 Ки/год.

### Иттрий-90

Иттрий-90 (Y-90) чаще всего используется как форма паллиативного лечения неоперабельного рака печени<sup>31</sup>. В Соединенных Штатах каждый год присутствуют пациенты с раком печени<sup>32</sup>, но, вероятно, только часть из них получает лечение с Y-90. Типичная доза приблизительно составляет 100 мКи для печени весом 1,5 кг<sup>33</sup>. Если 10 000 пациентов в год выберут лечение с Y-90, то максимальный ежегодный спрос в США составит 1 000 Ки/год.

Исторически Y-90 получался при распаде стронция-90 (Sr-90), который является продуктом деления<sup>34</sup>. Однако, Y-90 может быть создан при захвате нейтрона иттрием-89 (Y-89) с поперечным сечением 1,3 барна. Облучение кубической мишени размером 1 см (приблизительно 5 г) из природного иттрия потоком 10<sup>14</sup> нейтронов/см<sup>2</sup>с будет создавать Y-90 с выходом 1,1 Ки/час. В предположении доли доступного времени в 80 процентов такой выход соответствует 8 000 Ки/год.

Y-90 может быть также получен в (d,n) реакции на Y-89 с поперечным сечением 0,1 барна при энергии 20 МэВ<sup>35</sup>. При таком поперечном сечении можно ожидать, что пучок дейтронов с энергией 20 МэВ и током 500 μА, падающий на мишень толщиной 0,06 см, будет производить 1 200 Ки/год.

## Иод-125

Иод-125 (I-125) используется как терапевтический изотоп в устройствах для брахитерапии с малой мощностью дозы, в основном для лечения рака простаты. Для каждого лечения рака простаты изотопом I-125 в среднем требуется 50 мКи<sup>36</sup>. В Соединенных Штатах рак простаты развивается примерно у 200 000 человек в год, и около 10 000 проходят лечение изотопом I-125<sup>37</sup>. Спрос на изотоп I-125 для брахитерапии поэтому составляет около 500 Ки/год.

I-125 обычно создается при захвате нейтронов в мишени из обогащенного ксенона-124 (Xe-124) с поперечным сечением 165 барн с последующим распадом до I-125. Измерения показывают, что облучение 0,4 г обогащенного ксенона потоком  $10^{14}$  нейтронов/см<sup>2</sup>с может создавать 6,4 Ки в сутки<sup>38</sup>. При доле доступного времени в 80 процентов в такой мишени будет создаваться 1 900 Ки/год.

I-125 может быть также получен в реакции Te-125(p, n)I-125. Было оценено, что в циклотроне с энергией 30 МэВ выход составит 54 мКи/μА·час<sup>39</sup>. В предположении доли доступного времени в 80 процентов и тока пучка 500 μА на такой установке можно производить примерно 200 Ки/год.

## Стронций-89

Стронций-89 (Sr-89) используется для паллиативного лечения метастазирующей костной опухоли с типичной дозой лечения 4 мКи<sup>40</sup>. Этот изотоп разрешен к применению в Соединенных Штатах под торговой маркой "Metastron". Предполагая, что рыночная доля Sr-89 такая же, как у любого из других радиоизотопов паллиативной терапии (смотрите подраздел Re-188), и что пациенты будут проходить процедуру четыре раза в год, число процедур составит 45 000 при общем спросе по США приблизительно в 200 Ки/год.

Sr-89 может быть создан при захвате нейтрона Sr-88 с поперечным сечением 0,058 барна<sup>41</sup>. Sr-89 может также изготавливаться при реакции быстрых нейтронов с Y-89<sup>42</sup>. Вероятно, что для данного режима лечения удельная активность будет критичной для достижения терапевтического эффекта. Удельная активность препарата "Metastron" составляет по крайней мере 0,08 Ки/г<sup>43</sup>. Для достижения такой удельной активности в потоке в  $10^{14}$  нейтронов/см<sup>2</sup>с потребуется по крайней мере пять суток. Ожидается, что в мишени объемом 1 см<sup>3</sup> за пять дней образуется 0,2 Ки. В предположении доли доступного времени в 80 процентов такой выход будет соответствовать годовому производству в 12 Ки/год.

Производство Sr-89 на циклотроне неосуществимо; поперечное сечение реакции (d, 2p) на Y-89 равно всего лишь 0,0003 барна<sup>44</sup>.

## Фосфор-32

В прошлом фосфор-32 (P-32) применялся при различных типах рака яичников, болезней крови, и метастазирующего костного рака. В настоящее время этот изотоп не рекомендуется для паллиативной терапии костного рака из-за миелотоксичности<sup>45</sup>. Сегодня P-32 представляет собой в основном изотоп ниши, используемый для определенного типа кистозной опухоли мозга, известной как кистозная опухоль кармана Ратке; для каждой процедуры требуется в среднем 0,5 мКи P-32.<sup>46</sup> Каждый год в Соединенных Штатах присутствует около 20 000 пациентов с раком мозга. Только часть таких пациентов нуждается в лечении изотопом P-32. В предположении консервативного верхнего предела в 10 000 пациентов в год общий спрос в США составит 5 Ки/год.

P-32 обычно создается при захвате нейтронов в мишени из серы-32 (S-32). Измерения показывают, что облучение мишени из природной серы весом в 5 г и площадью 1 см<sup>2</sup> потоком  $10^{14}$  нейтронов/см<sup>2</sup>с создает 4,5 Ки за неделю<sup>47</sup>. В предположении доли доступного времени в 80 процентов такой выход соответствует примерно 200 Ки/год.

Производство P-32 на циклотронах имеет долгую историю: первые образцы P-32 были изготовлены еще на циклотроне в Беркли<sup>48</sup>. Поперечное сечение реакции (d, 2p) на S-32 при энергии 18 МэВ равно 0,139 барна<sup>49</sup>. Можно ожидать, что пучок с током 500 μА, падающий на мишень толщиной 0,13 см, производит 900 Ки/год.

## Радий-223

Ra-223 используется для паллиативного лечения метастазирующих костных опухолей от рака простаты с рекомендуемой дозой в 1,4 мКи/кг<sup>50</sup>. Пациенту весом в 70 кг потребуется доза в 0,1 мКи. Этот изотоп разрешен к применению в Соединенных Штатах под торговой маркой "Xofigo"<sup>51</sup>. Предполагая, что рыночная доля

Ra-223 такая же, как у любого из других радиоизотопов паллиативной терапии (смотрите подраздел Re-188), и что пациенты будут проходить процедуру четыре раза в год, ежегодное количество процедур составит 45 000 при общем спросе по США в 5 Ки/год.

Ra-223 обычно образуется как дочерний продукт распада актиния-227 (Ac-227), который производится через захват нейтрона на радий-226 (Ra-226)<sup>52</sup>. Поскольку радий-223 (Ra-223) вымывается из генератора с Ac-227, спрос на Ra-223 определяет количество Ac-227, которое должно быть доступно больнице для радиофармацевтического применения. Период полураспада Ac-227 равен 22 годам. Если предположить, что Ra-223 вымывается каждые семь дней, и что потери между вымыванием и клиническим применением составляют 50 процентов, то для предоставления 0,1 Ки Ra-223 каждые семь дней потребуется 0,6 Ки Ac-227. Поперечное сечение Ra-226 для поглощения тепловых нейтронов равно 12,6 барна. Облучение 1 см<sup>3</sup> Ra-226 потоком нейтронов в 10<sup>14</sup> нейтронов/см<sup>2</sup>с будет создавать 0,6 Ки каждые 17 дней. В предположении доли доступного времени в 80 процентов такой пучок будет создавать 10 Ки Ra-226 в год, 1,6 Ки Ra-223 в неделю или приблизительно 90 Ки Ra-223 в год. Однако, период полураспада Ac-227 так велик, что одна 20-дневная экспозиция 1 см<sup>3</sup> Ra-226 удовлетворит уровень спроса в США по крайней мере на пять или десять лет.

Изучались также и ускорительные альтернативы; Уэйднер и др. показали, что 9 Ки тория-227 (Th-227) могут быть получены при 10-дневном облучении протонным пучком с энергией 70 – 90 МэВ и током 250  $\mu$ А мишени из природного тория<sup>53</sup>. Если троекратно промывать такое количество Th-227 каждые семь дней, то из каждой мишени можно выделить приблизительно 6 Ки Ra-223. Работа ускорителя при доле доступного времени в 80 процентов позволит получить примерно 170 Кюри Ra-223 в год.

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### РЕЖЕ ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗОТОПЫ

#### Актиний-225

Актиний-225 (Ac-225) распадается с испусканием альфа-частиц с периодом полураспада в 10 суток и используется для нацеленной альфа-терапии<sup>54</sup>. Этот изотоп принадлежит к продуктам цепочки распада урана-233 (U-233). U-233 образуется при захвате нейтронов торием-232 (Th-232). Ac-225 может производиться на циклотронах или линейных ускорителях с мишенью из радия-226 (Ra-226). На протонных циклотронах может использоваться реакция (p, 2n). На линейных ускорителях можно использовать гамма-кванты тормозного излучения для образования Ra-225 в реакции ( $\gamma$ , n). Ra-225 распадается в Ac-225 с периодом полураспада в 15 суток.

#### Америций-241

Америций-241 (Am-241) распадается с испусканием альфа-частиц с периодом полураспада в 432 года. Он образуется как дочерний продукт распада плутония-241 (Pu-241), период полураспада которого равен 14 годам. Pu-241 образуется в реакторах в трех последовательных захватах нейтронов на ядрах урана-238 (U-238), или на циклотронах в реакции ( $\alpha$ , n) на уране-238<sup>55</sup>. Исторически Am-241 применялся при визуализации сердечно-сосудистой системы, обнаружении остеопороза<sup>56</sup>, и сканировании щитовидной железы<sup>57</sup>. В этих сопосбах визуализации Am-241 был заменен на технеций-99m (Tc-99m), иод-127 (I-127) и изотопы позитрон-эмиссионной томографии.

#### Калифорний-252

Калифорний-252 (Cf-252) распадается с испусканием альфа-частиц (в 97 процентах случаев) или в процессе спонтанного деления (в 3 процентах случаев) с периодом полураспада в 2,6 года. Он образуется в 14 последовательных захватах нейтронов на ядрах урана-238 (U-238)<sup>58</sup>, и поэтому создать его производство на ускорителях будет очень сложно. Канал распада Cf-252 через спонтанное деление делает этот изотоп привлекательным источником нейтронов, поскольку при спонтанном делении в среднем высвобождается 3,75 нейтрона<sup>59</sup>. Хотя исторически нейтронная терапия была исследована как метод лечения многих раковых заболеваний, сейчас она в основном используется для лечения рака слюнной железы<sup>60</sup>. В Соединенных Штатах нейтронная терапия производится только с помощью протонных пучков от циклотронов, бомбардирующих бериллиевую мишень.

### Цезий-131

Цезий-131 (Cs-131) распадается в процессе захвата электрона с периодом полураспада 9,7 суток. В основном этот изотоп производится нейтронной активацией бария-131, и он применяется в брахитерапии<sup>61</sup>. Он может также производиться на циклотронах протонной активацией ксенона-131 (Xe-131)<sup>62</sup>.

### Цезий-137

Цезий-137 (Cs-137) распадается, испуская бета-частицы и гамма-лучи, с периодом полураспада 30,2 года. Он образуется как продукт деления. Его сложно производить по ускорительной технологии. Исторически он использовался как источник рентгеновских лучей высоких энергий как для внешней рентгеновской терапии, так и для внутренней брахитерапии с большой мощностью дозы. Хотя в прошлом Cs-137 обычно использовался для гинекологической брахитерапии, в современной практике в Соединенных Штатах вместо него применяется Ir-192<sup>63</sup>. Ir-192 охотно используют в коммерческих аппаратах последовательного введения, которые автоматически извлекают источник из защищенного контейнера, и сводят к минимуму облучение медицинского персонала. Кроме того, лечение Ir-192 может выполняться в амбулаторных условиях, в то время как гинекологическое лечение Cs-137 требует помещения пациента в стационар и нескольких суток непрерывного воздействия седативных средств. В применении внешних пучков Cs-137 был заменен небольшими электронными ускорителями. Страна, стремящаяся предоставить наиболее современные радиационные процедуры, вряд ли будет использовать Cs-137. Доклад Национальных академий призывал к полной замене всех источников Cs-137 в Соединенных Штатах из-за угрозы безопасности, связанной с неправильным применением<sup>64</sup>. Облучатели крови с Cs-137 также находятся в процессе замены на альтернативные ускорительные установки, по крайней мере в развитых странах<sup>65</sup>.

### Ксенон-133

Ксенон-133 (Xe-133) используется в исследованиях вентиляции и перфузии легких; он обычно производится как продукт деления<sup>66</sup>. Его сложно производить по ускорительной технологии. Однако, было показано, что ксенон-127 (Xe-127) превосходит Xe-133: его большая энергия рентгеновского излучения обеспечивает лучшее разрешение, его канал распада (захват электрона вместо бета-распада) уменьшает дозу облучения пациента, и его больший период полураспада увеличивает время хранения<sup>67</sup>. Кроме того, аэрозоли на базе Tc-99m также обычно превосходят Xe-133 и чаще применяются<sup>68</sup>.

### Хром-51

Хром-51 (Cr-51) распадается, испуская гамма-лучи, с периодом полураспада 28 суток, и он применяется для маркировки красных кровяных телец и количественного определения потери белка в желудочно-кишечном тракте. Он образуется при захвате нейтронов хромом-50 (Cr-50)<sup>69</sup>. По-видимому, производимый на циклотронах индий-111 (In-111) является более эффективным маркером красных кровяных телец<sup>70</sup>.

### Кобальт-60

Кобальт-60 (Co-60) распадается с испусканием гамма-лучей с периодом полураспада 5,27 года. Он образуется при захвате нейтронов на кобальте-59 (Co-59)<sup>71</sup>. Исторически он применялся в внешней пучковой радиотерапии, брахитерапии и стерилизации инструментов. Так же, как и в случае Cs-137, Co-60 в источниках для брахитерапии был заменен на Ir-192, а источники Co-60 были заменены на электронные ускорители с энергией 6 МэВ. В некоторых развивающихся странах Co-60 все еще используется для внешней пучковой радиотерапии, и во всем мире он применяется для стерилизации<sup>72</sup>. Co-60 применяется как источник радиации для стерилизации медицинских инструментов. Количества Co-60, требующиеся для стерилизации или для внешней пучковой радиотерапии, так велики, что производство на базе ускорителей вряд ли удовлетворит общемировой спрос. Однако, теперь рентгеновские стерилизаторы медицинских инструментов стали коммерчески доступными и начали размещаться в Европе<sup>73</sup>. Ожидается, что стоимость таких установок будет сравнима со стоимостью стерилизаторов на Co-60.

### **Иод-132**

Иод-132 (I-132) распадается, испуская бета-частицы и гамма-лучи, с периодом полураспада 2,3 года. Он обычно образуется при распаде продукта деления теллур-132, и в прошлом применялся для визуализации<sup>74</sup>. В клиническом применении он был заменен на другие изотопы йода. Этот изотоп можно получать на циклотроне при бомбардировке природного теллура альфа-частицами<sup>75</sup>.

### **Лютеций-177**

Лютеций-177 (Lu-177) распадается, испуская бета-частицы и гамма-лучи, с периодом полураспада 6,7 суток. Он может быть применен для одновременной визуализации и терапии опухолей. Изотоп подает надежды на применение в лечении нейроэндокринных опухолей<sup>76</sup>, клинические испытания продолжаются<sup>77</sup>. Lu-177 обычно производится нейтронной активацией мишеней из природного, или обогащенного изотопом Lu-176 лютеция. Производство на циклотроне посредством бомбардировки дейтронами с энергией 12,5 МэВ мишеней, обогащенных иттербием-176 (Yb-176), может производить Lu-177 с высокой удельной активностью<sup>78</sup>. Кроме того, производство на циклотроне имеет преимущество устранения нежелательного загрязнения лютецием-177m (Lu-177m).

### **Марганец-54**

Марганец-54 (Mn-54) распадается в результате захвата электрона с периодом полураспада 312 суток. Он применяется в качестве радиоактивной метки в исследованиях питания<sup>79</sup>. Изотоп может производиться в реакторах через (n,p) реакцию с железом-54 или на циклотронах через (d, n) реакцию на хrome-53<sup>80</sup>.

### **Рутений-106/Родий-106**

Рутений-106 (Ru-106) распадается, испуская бета-частицы, с периодом полураспада 374 суток, и используется в брахитерапии. Пробег бета-частиц, испускаемых Ru-106, слишком мал для терапевтической эффективности. Однако, период полураспада его дочернего продукта, Rh-106, равен 30 секундам, и он излучает бета-частицы с достаточно большим пробегом. Ru-106 является продуктом деления и он традиционно производится вместе с образующимся при делении молибденом-99 (Mo-99)<sup>81</sup>. Исторически Ru-106 применялся для лечения рака кожи и хориоидальных меланом (рака сетчатки)<sup>82</sup>. Однако, сейчас поверхностная брахитерапия обычно выполняется либо с источниками Ir-192<sup>83</sup>, либо с электронными рентгеновскими источниками. Ru-106 продолжает использоваться для лечения глазного рака<sup>84</sup>. Типичная максимальная активность глазного аппликатора равна 1,6 мКи<sup>85</sup>. Альтернативными вариантами могут быть глазные аппликаторы, нагруженные либо I-125<sup>86</sup>, либо палладием-103 (Pd-103)<sup>87</sup>. В Северной Америке лечение глазной меланомы Ru-106 не пользуется популярностью; 10-летнее исследование 9 000 пациентов в нескольких центрах рекомендует выбор I-125 вместо Ru-106<sup>88</sup>. Некоторые исследования показали, что лечение Ru-106 приводит к более высокой частоте рецидивов глазной меланомы<sup>89</sup>. Рынок для Ru-106 ограничен из-за большого периода полураспада и ограниченного количества пациентов; в Соединенных Штатах глазным раком заболевают всего лишь 2 700 человек в год<sup>90</sup>.

Ru-106 можно производить на источниках нейтронов расщепления, циклотронах высоких энергий, или в процессе фотоделения. Ожидается, что облучение мишени из природного урана объемом 1 см<sup>3</sup> потоком 10<sup>14</sup> нейтронов/см<sup>2</sup>с создает около 6 Ки Ru-106 за год, что эквивалентно по крайней мере 3 600 глазным аппликаторам. Реакция расщепления свинца может сопровождаться образованием Ru-106. При энергии в 50 МэВ поперечное сечение равно примерно 1 миллибарну<sup>91</sup>. При толщине мишени в 0,1 см протонный пучок при доле доступного времени в 80 процентов произведет 0,15 Ки или 90 глазных аппликаторов в год. Образование Ru-106 при фотоделении в результате бомбардировки мишени из природного урана электронами из линейного ускорителя будет аналогично фотоядерному образованию Mo-99. Было оценено, что электронный пучок с энергией 30 МэВ и мощностью 100 кВт, падающий на мишень из природного урана, будет производить 3·10<sup>13</sup> делений в секунду<sup>92</sup>. При выходе Ru-106 в делении, равном 2,5 процента, и доле доступного времени в 80 процентов, такой пучок сможет производить 11 Ки, или по крайней мере 7 000 глазных аппликаторов в год.

### **Селен-75**

Селен-75 (Se-75) распадается в результате захвата электрона с периодом полураспада 120 суток. Он об-



разуется при захвате тепловых нейтронов селеном-74 ( $Se-74$ )<sup>93</sup>.  $Se-75$  применяется в форме селен-метионина для изучения образования пищеварительных ферментов и он может производиться на циклотроне облучением природного брома протонами с энергией около 60 МэВ<sup>94</sup>.

### Иттербий-169

Иттербий-169 ( $Yb-169$ ) распадается в результате захвата электрона с периодом полураспада 32 суток. Он может быть произведен в реакторе при захвате нейтронов иттербием-168 ( $Yb-168$ ). Ранее  $Yb-169$  применялся для исследований спинномозговой жидкости в мозге<sup>96</sup>. Снова возник интерес к применению изотопа в брахитерапии;  $Yb-169$  может быть получен на циклотроне с энергией 30 МэВ в реакции (p, n) на природном тулии<sup>97</sup>.

## ПРИЛОЖЕНИЕ С

### ПРОЧИЕ ИЗОТОПЫ

Таблица 1. Радиоизотопы, не обсуждавшиеся в других местах сетевого дополнения, которые могут потенциально использоваться в медицине, и могут быть получены на небольшом источнике нейтронов расщепления. Если не указано иное, то пример реакции образования взят из руководства МАГАТЭ по производству на реакторах.

Изотоп	Пример реакции образования	Пример применения в медицине
Кальций-45	(n,γ)	Меченый атом для исследований метаболизма кальция <sup>98</sup> .
Кобальт-58	(n,p)	Маркировка витамина B-12 <sup>99</sup> .
Диспрозий-165	(n,γ)	Радиационная терапия артрита (синовэктомия) <sup>100</sup> .
Эрбий-169	(n,γ) <sup>101</sup>	Радиационная терапия воспалительного заболевания суставов <sup>102</sup> .
Гадолиний-153	(n,γ)	Калибровочный источник для камер однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) <sup>103</sup> .
Золото-198	(n,γ) <sup>104</sup>	Брахитерапия и радиофармацевтические средства для терапии.
Гольмий-166	(n,γ)	Паллиативная терапия костного рака <sup>105</sup> .
Железо-59	(n,γ)	Диагноз кроветворных расстройств <sup>106</sup> .
Осмий-191 / Иридий-191m	(n,γ)	Ангиокардиография <sup>107</sup> .
Палладий-109	(n,γ)	Радиометки моноклональных антител для терапии рака <sup>108</sup> .
Фосфор-33	(n,p)	Меченый атом для исследований по молекулярной биологии.
Платина-195m	(n,γ)	Меченый атом для исследований биораспределения меченых лекарств <sup>109</sup> .
Калий-42	(n,γ) <sup>110</sup>	Меченый атом для исследований метаболизма калия <sup>111</sup> .
Прометий-149	(n,γ) <sup>112</sup>	Терапевтическое радиофармацевтическое средство <sup>113</sup> .
Родий-105	(n,γ)	Терапевтическое радиофармацевтическое средство <sup>114</sup> .
Самарий-145	(n,γ) <sup>115</sup>	Брахитерапия <sup>116</sup> .
Скандий-46	(n,γ)	Исследование тока крови <sup>117</sup> .
Скандий-47	(n,p) <sup>118</sup>	Маркировка моноклональных антител <sup>119</sup> .
Серебро-111	(n,γ)	Радио-синовэктомия <sup>120</sup> .
Натрий-24	(n,γ)	Меченый атом для исследований метаболизма натрия.
Сера-35	(n,p)	Меченый атом для исследований по молекулярной биологии.
Тантал-182	(n,γ) <sup>121</sup>	В прошлом использовался для проволоки для брахитерапии.
Теллур-123m	(n,γ)	Изотоп для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) <sup>122</sup> .
Тербий-161	(n,γ) <sup>123</sup>	Терапевтическое радиофармацевтическое средство <sup>124</sup> .
Торий-227	(n,γ) <sup>125</sup>	Терапевтическое радиофармацевтическое средство <sup>126</sup> .
Тулий-170	(n,γ) <sup>127</sup>	Радиофармацевтическое средство от боли в кости <sup>128</sup> .
Олово-113 / Индий-113m	(n,γ)	Исторический изотоп для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) <sup>129</sup> .
Олово-117m	(n,n')	Паллиативная терапия от боли в костях <sup>130</sup> .

Таблица 2. Радиоизотопы, не обсуждавшиеся в других местах сетевого дополнения, которые обычно производятся на ускорителях. Если не указано иное, то пример реакции образования и применения в медицине взяты из перечня МАГАТЭ установленных и появляющихся изотопов, руководства МАГАТЭ по производства на циклотронах и медицинской литературы.

Изотоп	Пример реакции образования	Пример применения в медицине
Мышьяк-73	Германий-прир(p,xn)	Меченый атом для окружающей среды <sup>131</sup> .
Астатин-211	Висмут-209( $\alpha$ ,2n)	Терапевтическое радиофармацевтическое средство <sup>132</sup> .
Висмут-213	Актиний-225 генератор	Терапевтическое радиофармацевтическое средство <sup>133</sup> .
Бром-76	Селен-76(p,n)	ПЭТ
Кобальт-55	Никель-58(p, $\alpha$ )	ПЭТ
Кобальт-57	Никель-прир(p, x)	ОФЭКТ
Углерод-11	Азот-14(p, $\alpha$ )	ПЭТ
Медь-60	Никель-60(p,n)	ПЭТ
Медь-64	Никель-64(p,n)	ПЭТ
Фтор-18	Кислород-18(p,n)	ПЭТ
Медь-67	Цинк-68(p,2p)	Терапевтическое радиофармацевтическое средство <sup>134</sup> .
Галлий-66	Цинк-66(p,n)	ПЭТ
Галлий-67	Цинк-68(p, 2n)	ОФЭКТ
Галлий-68	Германий-68 распад	ПЭТ
Индий-111	Кадмий-111(p,n)	ОФЭКТ
Индий-114m	Кадмий-114(p,n)	Терапевтическое радиофармацевтическое средство <sup>135</sup> .
Иод-123	Теллур -124(p,2n)	ОФЭКТ
Иод-124	Теллур-124(p,n)	ПЭТ
Азот-13	Кислород-16(p, $\alpha$ )	ПЭТ
Палладий-103	Родий-103(p,n)	Брахитерапия
Кислород-15	Азот-14(d,n)	ПЭТ
Рубидий-82	Рубидий-85(p,4n)	ПЭТ
Технеций-94m	Молибден-94(p,n)	ПЭТ
Тербий-149	Тантал-прир (p,x) при 1 ГэВ	Терапевтическое радиофармацевтическое средство <sup>136</sup> .
Таллий-201	Таллий-203(p,3n)	ОФЭКТ
Ксенон-127	Иод-127(p,n)	ОФЭКТ
Иттрий-86	Стронций-86(p,n)	ПЭТ
Цирконий-89	Иттрий-89(p,n)	ПЭТ
ПЭТ (PET) – позитрон-эмиссионная томография		
ОФЭКТ (SPECT) – однофотонная эмиссионная компьютерная томография		

## ПРИЛОЖЕНИЕ D

### РИСК РАСПРОСТРАНЕНИЯ ДЛЯ УСКОРИТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИЗОТОПОВ

В данном разделе приводятся оценки потенциала распространения на установках производства медицинских изотопов, включающих линейные ускорители, циклотроны больничного масштаба, и источники нейтронов расщепления, полученные расчетом ежегодного производства плутония-239 на каждом типе установок и производительности инфраструктуры обогащения, необходимой для поддержки установок на базе ускорителей.

Как и в реакторе, ускорители могут производить плутоний-239 через захват тепловых нейтронов в уране-238. Нейтроны могут создаваться в ускорителях через фотоядерные реакции, реакции заряженных частиц или реакции расщепления. Однако, только часть таких нейтронов будет захвачена в уране-238, поскольку энергия созданных в ускорителе нейтронов лежит в диапазоне мегаэлектронвольт, и они должны быть замедлены до тепловых энергий, и успешно замедлена будет только часть первоначального нейтронного потока. Тем не менее, можно будет установить абсолютный верхний предел производства плутония-239 на ускорителе, предположив, что все нейтроны, созданные на ускорителе, будут захвачены ураном-238. Согласно этому предположению, ежегодное производство 10 кг плутония-239 на машине с долей доступного времени в 80 процентов потребует скорости образования нейтронов по карьерной мере в  $10^{18}$  нейтронов/с.

## Электронные линейные ускорители

Те же самые фотоядерные реакции, которые превращают молибден-100 (Mo-100) в Mo-99, могут также порождать нейтроны. Уран является лучшей мишенью для образования нейтронов, чем молибден. Если молибденовую мишень заменить на мишень из природного урана, которая будет оптимизирована для производства нейтронов, то тогда электронный пучок будет порождать 0,024 нейтрона на каждый падающий электрон<sup>137</sup>. Следовательно, линейный ускоритель с энергией 50 МэВ и мощностью 100 кВт, построенный для производства Mo-99, может быть перестроен для образования  $1,5 \cdot 10^{14}$  нейтронов/с. Для производства 10 кг плутония-239 такой машине потребуется по крайней мере 7 000 лет.

## Циклотроны

Устанавливаемые в больницах циклотроны, на которых производятся медицинские изотопы, могут также создавать нейтроны в реакциях заряженных частиц. При энергии иона в 30 МэВ самый большой выход нейтронов получается при бомбардировке бериллиевых мишеней дейтронами (выход для протонов на 25 процентов меньше)<sup>138</sup>. Выход нейтронов составляет примерно 0,03 нейтрона на падающий дейтрон, так что предназначенный для изготовления медицинских изотопов циклотрон с энергией 30 МэВ и током 500 мкА может быть перестроен для генерации примерно  $10^{14}$  нейтронов/с. Для производства 10 кг плутония-239 такой машине потребуется по крайней мере 10 000 лет.

## Источник нейтронов расщепления

Нейтроны, созданные в источнике нейтронов расщепления, могут быть использованы для производства плутония-239. Рассмотренный ранее источник SINQ представляет собой действующий пример, который способен удовлетворить потребности страны с населением 100 миллионов человек, и который ограничивает риск распространения в данной технологии. Хотя источник SINQ позволяет производить плутоний в оболочке из природного урана, окружающей свинцовую мишень расщепления, наиболее эффективным методом производства плутония-239 будет замена свинца в мишени на уран. В расчете по методу Монте-Карло была проведена оценка производственного потенциала такого сценария для различных геометрий мишени<sup>139</sup>. В источнике SINQ протонный пучок с энергией 590 МэВ и мощностью 570 кВт ударяет по мишени, которая может быть аппроксимирована цилиндром радиуса 10 см и длиной 50 см<sup>140</sup>. Применив результаты расчетов по методу Монте-Карло к геометрии источника SINQ, можно оценить, что урановая мишень в источнике SINQ позволит произвести 10 кг плутония-239 за 20 лет. Напротив, пучку тепловых нейтронов с площадью  $1 \text{ см}^2$  и потоком  $10^{14}$  нейтронов/см<sup>2</sup>с для производства 10 кг плутония-239 понадобится 10 000 лет.

## Обогащение

Производство изотопов на базе ускорителей нередко требует использования обогащенных изотопов в мишенях. Для производства Tc-99m и Mo-99 необходимы мишени, обогащенные Mo-100. Содержание Mo-100 в природном молибдене равно 9,6%, а остаток состоит из семи других стабильных изотопов. Для производства Tc-99m на циклотроне концентрация Mo-100 должна составлять по крайней мере 97 процентов, а концентрации каждого из изотопов молибдена-95, молибдена-96, и молибдена-97 не должна превышать 0,01 процента, чтобы свести радиологические загрязнения к минимуму<sup>141</sup>. Для производства Mo-99 на линейном ускорителе нужна мишень с обогащением Mo-100 в 98 процентов<sup>142</sup>. По оценкам, для метода линейного ускорителя для одного кюри Mo-99, произведенного в конце облучения, требуется 2,5 мг Mo-100, а для метода циклотрона для одного кюри Tc-99m, предоставленного для диагноза пациентов, требуется 20 мг Mo-100.

Усилия, необходимые для производства обогащенного материала из необогащенного, обычно выражаются через "работу разделения"  $\delta U$ , определяемую как<sup>143</sup>:

$$\delta U = P \left[ V(n_p) + \frac{n_p - n_f}{n_f - n_w} V(n_w) - \frac{n_p - n_w}{n_f - n_w} V(n_f) \right] \quad (1)$$

где  $\delta U$  измеряется в кг-ЕРР/год,  $P$  – годовой расход сырья в кг/год,  $n_p$ ,  $n_w$ ,  $n_f$  – доля обогащения в продукте, отходах и сырье, соответственно, и  $V(n)$  – безразмерная "функция ценности", определяемая как:

$$V(n) = (2n - 1) \ln \left( \frac{n}{1-n} \right) \quad (2)$$

Для конкретной технологии обогащения энергия и денежные средства, необходимые для эксплуатации обогатительной установки, обычно пропорциональны производительности такой установки, выраженной в работе разделения.

Обогащать молибден намного легче, чем уран, поскольку концентрация Мо-100 в природном молибдене намного больше, чем концентрация урана-235 в природном уране. Хотя, строго говоря, уравнение (2) применимо только к бинарным смесям изотопов, таким, как U-235/U-238, его можно использовать для аппроксимации требующейся для обогащения Мо-100 работы разделения, рассматривая все остальные изотопы молибдена как одиночную примесь. Если предположить, что концентрация Мо-100 в отходах равна двум процентам, то для производства 1 кг молибдена с концентрацией Мо-100, равной 99,97 процента, потребуется 29 кг-ЕРР, а при степени обогащения, равной 98 процентам – 24 кг-ЕРР. Напротив, для обогащения 1 кг урана до 90 процентов ( $n_p = 0,90$ ,  $n_w = 0,0025$ ,  $n_f = 0,0071$ ) потребуется 210 кг-ЕРР.

Мощность работы разделения конкретной технологии зависит от конструкции самой машины, а также от рабочего газа и изотопа. В некоторых машинах переход от одного рабочего газа к другому может оказаться невозможным. Например, используемые в некоторых центрифугах смазочные средства могут быть совместимы с одними рабочими газами, но не будут совместимы с другими. Тем не менее, можно сделать простую оценку возможности центрифужной установки для обогащения молибдена обогащать уран, сравнивая обобщенную способность центрифуги обогащать уран в форме  $UF_6$  с ее способностью обогащать молибден с использованием  $MoF_6$ . Работа разделения обобщенной газовой центрифуги для выделения 1 кг обогащаемого изотопа оценивается как<sup>144</sup>:

$$\delta U = 50 \rho D_{PG} M_{TI} \left( \frac{\Delta M}{M_{PG}} \right)^2 V^2 Z e_E \quad (3)$$

где  $\rho D_{PG}$  – коэффициент самодиффузии в рабочем газе в кг/м·с,  $M_{PG}$  и  $M_{TI}$  – молярные массы рабочего газа и целевого изотопа в г/моль, соответственно,  $\Delta M$  – разница молярных масс разделяемых центрифугой изотопов в г/моль,  $V$  – окружная скорость ротора в м/с,  $Z$  – длина ротора в м, и  $e_E$  – безразмерная константа, характеризующая эффективность центрифуги, обычно лежащая в пределах от 0,6 до 1,6. Отношение масс и коэффициенты самодиффузии у  $MoF_6$  и  $UF_6$  таковы, что обобщенная центрифуга будет иметь примерно одинаковую мощность работы разделения для обеих изотопов (смотрите таблицу 3).

Таблица 3. Параметры рабочего газа и оцениваемая производительность работы разделения обобщенной газовой центрифуги для обогащения ураном-235 и молибденом-100. Значения  $\rho D_{PG}$  взяты из работы Зарковой в предположении рабочей температуры 310 К.

Изотоп	$\rho D_{PG}$ (кг/м·с)	$\Delta M$ (г/моль)	$M_{PG}$ (г/моль)	$M_{TI}$ (г/моль)	$\delta U/V^2 Z e_E$
U-235	$2,32 \times 10^{-5}$	3	352.0	235	$2 \times 10^{-5}$
Mo-100	$1,94 \times 10^{-5}$	3	209.9	100	$2 \times 10^{-5}$

#### ПРИМЕЧАНИЯ И ССЫЛКИ

1. H. D. Kubo et al., "High Dose-Rate Brachytherapy Treatment Delivery: Report of the Radiation Therapy Task Group No. 59," *Medical Physics* 25 (1998): 375–403.
2. International Atomic Energy Agency, "Production Techniques and Quality Control of Sealed Radioactive Sources of Palladium-103, Iodine-125, Iridium-192 and Ytterbium-169: Final Report of Co-Ordinate Research Project, 2001-2005," 2006.
3. Varian, "VariSource iX Brochure," [http://www.varian.com/media/oncology/brachytherapy/pdf/VariSource\\_iX\\_Brochure.pdf](http://www.varian.com/media/oncology/brachytherapy/pdf/VariSource_iX_Brochure.pdf).
4. International Atomic Energy Agency (IAEA), *Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. (Vienna: International Atomic Energy Agency, 2003).
5. F. Tárkányi et al., "Study of the  $^{192}Os(d,n)$  Reaction for Production of the Therapeutic Radionuclide  $^{192}Ir$  in No-Carrier Added Form," *Applied Radiation and Isotopes* 65 (2007): 1215–20, doi:10.1016

- /j.apradiso.2007.06.007.
6. D. Schlyer, "Production of Radionuclides in Accelerators," in *Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications*, ed. Michael J Welch and Carol S Redvanly (New York: J. Wiley, 2003): 18.
  7. International Atomic Energy Agency, "Specific Therapies," [https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content/InformationFor/HealthProfessionals/3\\_NuclearMedicine/TherapeuticNuclearMedicine/Therapeutic\\_nuclear\\_medicine\\_-\\_specific\\_therapies.htm](https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content/InformationFor/HealthProfessionals/3_NuclearMedicine/TherapeuticNuclearMedicine/Therapeutic_nuclear_medicine_-_specific_therapies.htm).
  8. R. Siegel et al., "Cancer Statistics, 2014," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 64 (2014): 9–29, doi:10.3322/caac.21208.
  9. S. A. Hundahl et al., "A National Cancer Data Base Report on 53,856 Cases of Thyroid Carcinoma Treated in the U.S., 1985–1995," *Cancer* 83 (1998): 2638–48, doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19981215)83:12<2638::AID-CNCR31>3.0.CO;2-1.
  10. M. P. J. Vanderpump, "The Epidemiology of Thyroid Disease," *British Medical Bulletin* 99 (2011): 39–51, doi:10.1093/bmb/ldr030.
  11. D. S. Ross, "Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism," *New England Journal of Medicine* 364 (2011): 542–50, doi:10.1056/NEJMct1007101.
  12. IAEA, *Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. (ссылка 4)
  13. P. P. Dmitriev, M. V. Panarin, and Z. P. Dmitrieva, "Yields of  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{126}\text{I}$ ,  $^{130}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , and  $^{132}\text{I}$  upon the Irradiation of Tellurium by Protons, Deuterons, and  $\alpha$  Particles and Antimony by  $\alpha$  Particles," *Soviet Atomic Energy* 49 (1980): 798.
  14. K. Liepe, R. Runge, and J. Kotzerke, "Systemic Radionuclide Therapy in Pain Palliation," *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 22 (2005): 457–64, doi:10.1177/104990910502200613.
  15. T. J. Arneson et al., "Estimated Number of Prevalent Cases of Metastatic Bone Disease in the US Adult Population," *Clinical Epidemiology* (2012) 87, doi:10.2147/CLEP.S28339.
  16. G. Selvaggi and G.V. Scagliotti, "Management of Bone Metastases in Cancer: A Review," *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 56 (2005): 365–78, doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.011.
  17. D. J. Hillegonds et al., "The Management of Painful Bone Metastases with an Emphasis on Radionuclide Therapy," *Journal of the National Medical Association* 99 (2007): 785–94.
  18. IAEA, *Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. (ссылка 4)
  19. Там же.
  20. S. Mukhammedov, A. Vasidov, and É Pardaev, "Use of Proton and Deuteron Activation Methods of Analysis in the Determination of Elements with  $Z > 42$ ," *Soviet Atomic Energy* 56 (1984): 56–58, doi:10.1007/BF01123615.
  21. N. E. Scott, J. W. Cobble, and P. J. Daly, "A Comparison of Reactions Induced by Medium-Energy  $^3\text{He}$  and  $^4\text{He}$  Ions in Heavy Target Nuclei," *Nuclear Physics A* 119 (1968): 131–45, doi:10.1016/0375-9474(68)90810-5.
  22. O. Sartor et al., "Safety and Efficacy of Repeat Administration of Samarium Sm-153 Lexidronam to Patients with Metastatic Bone Pain," *Cancer* 109 (2007): 637–43, doi:10.1002/cncr.22431.
  23. E. B. Silberstein, J. R. Buscombe, and Andrew T. Taylor Jr, "Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Palliative Treatment of Painful Bone Metastases," *Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines Manual* 3 (2003): 147–53, <http://www.ccsnm.org/pdfs/2010/protocols/Palliative%20Bone%20Pain%20Treatment.pdf>.
  24. A. N. Serafini, "Samarium Sm-153 Lexidronam for the Palliation of Bone Pain Associated with Metastases," *Cancer* 88 (2000): 2934–39.
  25. W. Tse John, L. I. Wiebe, and A. A. Noujaim, "High Specific Activity [Samarium-153] EDTA for Imaging of Experimental Tumor Models," *Journal of Nuclear Medicine* 30 (1989): 208.
  26. I. Spahn et al., "New Nuclear Data for Production of  $^{73}\text{As}$ ,  $^{88}\text{Y}$  and  $^{153}\text{Sm}$ : Important Radionuclides for Environmental and Medical Applications" (presented at the International Conference on Nuclear Data for Science and Technology 2007, EDP Sciences, 2008), 1363–66, doi:10.1051/ndata:07351.
  27. Hillegonds et al., "The Management of Painful Bone Metastases." (ссылка 17)
  28. Liepe, Runge, and Kotzerke, "Systemic Radionuclide Therapy in Pain Palliation"; 152–58. (ссылка 14)
  29. IAEA, *Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. (ссылка 4)
  30. M. E. Fassbender et al., "Proton Irradiation Parameters and Chemical Separation Procedure for the Bulk Production of High-Specific-Activity  $^{186}\text{gRe}$  Using  $\text{WO}_3$  Targets," *Radiochimica Acta* 101 (2013): 339–46, doi:10.1524/ract.2013.2031.
  31. R. Salem and R. D. Hunter, "Yttrium-90 Microspheres for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Review," *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 66 (2006): S83–88, doi:10.1016/j.ijrobp.2006.02.061.
  32. Siegel et al., "Cancer Statistics, 2014." (ссылка 8)
  33. W. A. Dezarn et al., "Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on Dosimetry,

- Imaging, and Quality Assurance Procedures for  $^{90}\text{Y}$  Microsphere Brachytherapy in the Treatment of Hepatic Malignancies," *Medical Physics* 38 (2011): 4824.
34. IAEA, *Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. (ссылка 4)
  35. N. Baron and B. L. Cohen, "Activation Cross-Section Survey of Deuteron-Induced Reactions," *Physical Review* 129 (1963): 2636.
  36. K. Wallner, J. Roy, and L. Harrison, "Tumor Control and Morbidity Following Transperineal Iodine 125 Implantation for Stage T1/T2 Prostatic Carcinoma," *Journal of Clinical Oncology* 14 (1996): 449–53, <http://jco.ascopubs.org/content/14/2/449.short>.
  37. J. Marder, "A User's Guide to Cancer Treatment," *Science* 326 (2009): 1184–1184, doi:10.1126/science.326.5957.1184.
  38. IAEA, *Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. (ссылка 4)
  39. Y. T. Petrusenko et al., "Production of Medical  $^{123}\text{I}$ – $^{125}\text{I}$  in the CV-28 Cyclotron Using Tellurium Targets," *Atomic Energy* 109 (2011): 350–54, doi:10.1007/s10512-011-9367-7.
  40. Hillegonds et al., "The Management of Painful Bone Metastases." (ссылка 17)
  41. IAEA, *Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. (ссылка 4)
  42. A. V. Zvonarev et al., " $^{89}\text{Sr}$  Production in Fast Reactors," *Atomic Energy* 82 (1997): 394–97, doi:10.1007/BF02418738.
  43. U.S. National Library of Medicine, "METASTRON Prescription Drug Label," <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=5444c028-3fcd-4b37-82e4-3cce0f53488a>.
  44. Baron and Cohen, "Activation Cross-Section Survey." (ссылка 35)
  45. Hillegonds et al., "The Management of Painful Bone Metastases." (ссылка 17)
  46. B. E. Pollock et al., "Phosphorus-32 Intracavitary Irradiation of Cystic Craniopharyngiomas: Current Technique and Long-Term Results," *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 33 (1995): 437–46, doi:10.1016/0360-3016(95)00175-X.
  47. IAEA, *Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. (ссылка 4)
  48. R. D. Simoni, R. L. Hill, and M. Vaughan, "The Early Use of Artificial Radioactive Isotopes: Waldo E. Cohn," *Journal of Biological Chemistry* 277 (2002): e33–e33.
  49. Baron and Cohen, "Activation Cross-Section Survey." (ссылка 35)
  50. C. Parker et al., "Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer," *New England Journal of Medicine* 369 (2013): 213–23, doi:10.1056/NEJMoa1213755.
  51. U.S. Food and Drug Administration, "Press Announcements - FDA Approves New Drug for Advanced Prostate Cancer," 15 May 2013, <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm352363.htm>.
  52. Ø. S. Bruland et al., "High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the A-Emitter  $^{223}\text{Ra}$ : Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities?" *Clinical Cancer Research* 12 (2006): 6250s – 6257s, doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0841.
  53. J. W. Weidner et al., " $^{225}\text{Ac}$  and  $^{223}\text{Ra}$  Production via 800 MeV Proton Irradiation of Natural Thorium Targets," *Applied Radiation and Isotopes* 70 (2012): 2590–95, doi:10.1016/j.apradiso.2012.07.003; J. W. Weidner et al., "Proton-Induced Cross Sections Relevant to Production of  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{223}\text{Ra}$  in Natural Thorium Targets below 200 MeV," *Applied Radiation and Isotopes* 70 (2012): 2602–7, doi:10.1016/j.apradiso.2012.07.006.
  54. A. Morgenstern, F. Bruchertseifer, and C. Apostolidis, "Bismuth-213 and Actinium-225 – Generator Performance and Evolving Therapeutic Applications of Two Generator-Derived Alpha-Emitting Radioisotopes," *Current Radio-pharmaceuticals* 5 (2012): 221–27.
  55. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, "Toxicological Profile for Americium," U.S. Department of Health and Human Services, 2004, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp156.pdf>.
  56. National Isotope Development Center, "NIDC: Medical Radioisotopes," [http://www.isotopes.gov/outreach/med\\_isotopes.html](http://www.isotopes.gov/outreach/med_isotopes.html).
  57. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, "Toxicological Profile For Americium." (ссылка 55)
  58. National Research Council, "Radiation Source Use and Replacement: Abbreviated Version," (Bethesda, MD.: National Academies Press, 2008).
  59. E. J. Axton and A. G. Bardell, "Neutron Yield from the Spontaneous Fission of  $^{252}\text{Cf}$  (bar Nu)," *Metrologia* 21 (1985): 59, doi:10.1088/0026-1394/21/2/003.
  60. Seattle Cancer Care Alliance, "Neutron Therapy," <http://www.seattlecca.org/diseases/salivary-gland-cancer-treatment-neutron-therapy.cfm>.
  61. National Isotope Development Center, "NIDC: Medical Radioisotopes." (ссылка 56)
  62. F. Tárkányi et al., "Cross Section Measurements," 1751–57. (ссылка 5)
  63. M. T. Gillin and J. R. Palta, "HDR Brachytherapy Makes  $^{137}\text{Cs}$  Intracavitary Therapy for Cervix Cancer a

- Breach of Good Practice," *Medical Physics* 26 (1999): 499–501.
64. National Research Council, "Radiation Source Use." (ссылка 58)
  65. M. Pomper, E. Murauskaite, and T. Coppen, *Promoting Alternatives to High-Risk Radiological Sources: The Case of Cesium Chloride in Blood Irradiation* (James Martin Center for Nonproliferation Studies, 2014), [http://www.nonproliferation.org/wp-content/uploads/2014/03/140312\\_alternative\\_high\\_risk\\_radiological\\_sources\\_cesium\\_chloride\\_blood.pdf](http://www.nonproliferation.org/wp-content/uploads/2014/03/140312_alternative_high_risk_radiological_sources_cesium_chloride_blood.pdf).
  66. IAEA, *Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. (ссылка 4)
  67. H L Atkins et al., "A Clinical Comparison of Xe-127 and Xe-133 for Ventilation Studies," *Journal of Nuclear Medicine* 18 (1977): 653–59; C. R et al., "A Comparison of Xenon-133 and Xenon-127 for the Determination of Regional Cerebral Blood Flow Measured by Dynamic SPECT," *Psychiatry Research* 45 (1992): 187–200.
  68. H. A. Ziessman, J. P. O'Malley, and J. H. Thrall, *Nuclear Medicine: The Requisites*, 4th ed. (WB Saunders Company, 2013).
  69. IAEA, *Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. (ссылка 4)
  70. A. G. Palestine et al., "Lymphocyte Migration in the Adoptive Transfer of EAU," *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 27 (1986): 611–15.
  71. IAEA, *Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. (ссылка 4)
  72. E. K. Salminen et al., "International Conference on Advances in Radiation Oncology (ICARO): Outcomes of an IAEA Meeting," *Radiation Oncology* 6, no. 1 (4 February 2011): 11, doi:10.1186/1748-717X-6-11; International Atomic Energy Agency, *Trends in Radiation Sterilization of Health Care Products* (2008).
  73. IBA, "X-Ray Sterilization for Medical Devices – The Future-Proof Technology," <http://www.iba-industrial.com/medical-device-sterilization/exelis-x-ray-sterilization>.
  74. G. B. Cook, J. Eakins, and N. Veall, "The Production and Clinical Applications of <sup>132</sup>I," *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* 1 (1956): 85–93, doi:10.1016/0020-708X(56)90021-7.
  75. P. P. Dmitriev, M. V. Panarin, and Z. P. Dmitrieva, "Yields of <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>126</sup>I, <sup>130</sup>I, <sup>131</sup>I, and <sup>132</sup>I." (ссылка 13)
  76. D. J. Kwekkeboom et al., "Overview of Results of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 3 Radiolabeled Somatostatin Analogs," *Journal of Nuclear Medicine* 46 (2005): 62S – 66S.
  77. U.S. National Institutes of Health, "A Trial to Assess the Safety and Effectiveness of Lutetium-177 Octreotate Therapy in Neuroendocrine Tumours," <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01876771>.
  78. S. Manenti et al., "Lu-177g Produced with High Specific Activity by Deuteron Irradiation for Metabolic Radiotherapy," in *3rd International Nuclear Chemistry Congress*, 2011, 63–63, <http://hdl.handle.net/2434/202555>.
  79. B. L. O'Dell and R. A. Sunde, *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements* (CRC Press, 1997).
  80. M-M. Be et al., *Table of Radionuclides (Vol. 1 - A = 1 to 150)* (Bureau International Des Poids et Mesures, 2004), [http://www.bipm.org/utis/common/pdf/monographieRI/Monographie\\_BIPM-5\\_Tables\\_Vol2.pdf](http://www.bipm.org/utis/common/pdf/monographieRI/Monographie_BIPM-5_Tables_Vol2.pdf).
  81. M. Blicharska et al., "Separation of Fission Produced <sup>106</sup>Ru from Simulated High Level Nuclear Wastes for Production of Brachytherapy Sources," *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 298 (2013): 1713–16, doi:10.1007/s10967-013-2570-3.
  82. P. K. Lommatzsch, "Results after Beta-Irradiation (<sup>106</sup>Ru/<sup>106</sup>Rh) of Choroidal Melanomas: 20 Years' Experience," *British Journal of Ophthalmology* 70 (1986): 844–51.
  83. B. Guix et al., "Treatment of Skin Carcinomas of the Face by High-Dose-Rate Brachytherapy and Custom-Made Surface Molds," *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 471 (2000): 95–102.
  84. C. Stannard et al., "Radiotherapy for Ocular Tumours," *Eye* 27 (2013): 119–27, doi:10.1038/eye.2012.241.
  85. Eckert and Ziegler, "Ru-106 Eye Applicators," [http://www.bebig.eu/fileadmin/bebig/pdf/FactSheet\\_Ru-106\\_Eye\\_Applicators\\_English.pdf](http://www.bebig.eu/fileadmin/bebig/pdf/FactSheet_Ru-106_Eye_Applicators_English.pdf).
  86. J. L. Berry et al., "Outcomes of Choroidal Melanomas Treated with Eye Physics: A 20-Year Review," *JAMA Ophthalmology* 131 (2013): 1435–42, doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4422.
  87. P. T. Finger et al., "Palladium-103 versus Iodine-125 for Ophthalmic Plaque Radiotherapy," *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 27 (1993): 849–54.
  88. D. M. Robertson, "Changing Concepts in the Management of Choroidal Melanoma," *American Journal of Ophthalmology* 136, 1 (2003): 161–70, doi:10.1016/S0002-9394(03)00265-4.
  89. M. W. Wilson and J. L. Hungerford, "Comparison of Episcleral Plaque and Proton Beam Radiation Therapy for the Treatment of Choroidal Melanoma," *Ophthalmology* 106 (1999): 1579–87, doi:10.1016/S0161-6420(99)90456-6.
  90. Siegel et al., "Cancer Statistics, 2014." (ссылка 8)
  91. J. Kuhnhenh et al., "Thin Target Cross Sections for Proton-Induced Formation of Radionuclides from Lead for Ep≤71 MeV," *Radiochimica Acta* 89 (2001), doi:10.1524/ract.2001.89.11-12.697.

92. W. T. Diamond, "A Radioactive Ion Beam Facility Using Photofission," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 432 (1999): 471–82, doi:10.1016/S0168-9002(99)00492-1.
93. K. J. Weeks and R. J. Schulz, "Selenium-75: A Potential Source for Use in High-activity Brachytherapy Irradiators," *Medical Physics* 13 (1986): 728–31, doi:10.1118/1.595838.
94. M. Fassbender et al., "The natBr(p,x) (73,75)Se Nuclear Processes: A Convenient Route for the Production of Radioselenium Tracers Relevant to Amino Acid Labelling," *Applied Radiation and Isotopes* 54 (2001): 905–13.
95. IAEA, *Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. (ссылка 4)
96. N. Alazraki et al., "169Yb-DTPA Cisternography: How Many Rads Does the Brain Receive?" *Journal of Nuclear Medicine* 15 (1974): 643–643.
97. H. Nadi et al., "Cyclotron Production of 169Yb: A Potential Radiolanthanide for Brachytherapy," *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 289 (2011): 361–65, doi:10.1007/s10967-011-1108-9.
98. L. A. G. Armas et al., "Chronic Dietary Fiber Supplementation with Wheat Dextrin Does Not Inhibit Calcium and Magnesium Absorption in Premenopausal and Postmenopausal Women," *The Journal of International Medical Research* 39 (2011): 1824–33.
99. D. I. Webb et al., "Mechanism of Vitamin B12 Malabsorption in Patients Receiving Colchicine," *New England Journal of Medicine* 279 (1968): 845–50, doi:10.1056/NEJM196810172791602.
100. J. Edmonds et al., "A Comparative Study of the Safety and Efficacy of Dysprosium-165 Hydroxide Macro-Aggregate and Yttrium-90 Silicate Colloid in Radiation Synovectomy – a Multicentre Double Blind Clinical Trial. Australian Dysprosium Trial Group," *British Journal of Rheumatology* 33 (1994): 947–53.
101. R. Chakravarty et al., "Reactor Production and Electrochemical Purification of (169)Er: A Potential Step Forward for Its Utilization in Vivo Therapeutic Applications," *Nuclear Medicine and Biology* 41 (2014): 163–70, doi:10.1016/j.nucmedbio.2013.11.009.
102. M. Fischer and G. Mödder, "Radionuclide Therapy of Inflammatory Joint Diseases," *Nuclear Medicine Communications* 23 (2002): 829–31.
103. Pacific Northwest National Laboratory, "Isotope Sciences Program – Gadolinium-153," <http://radioisotopes.pnnl.gov/gadolinium.stm>.
104. M-M. Be et al., *Table of Radionuclides (Vol. 1 - A = 1 to 150)*; M-M. Be et al., *Table of Radionuclides (Vol. 2 - A = 151 to 242)* (Bureau International Des Poids et Mesures, 2004), [http://www.bipm.org/utis/common/pdf/monographieRI/Monographie\\_BIPM-5\\_Tables\\_Vol2.pdf](http://www.bipm.org/utis/common/pdf/monographieRI/Monographie_BIPM-5_Tables_Vol2.pdf).
105. H. B. Breitz et al., "166Ho-DOTMP Radiation-Absorbed Dose Estimation for Skeletal Targeted Radiotherapy," *Journal of Nuclear Medicine* 47, 3 (2006): 534–42.
106. W. W. Shreeve, "Use of Isotopes in the Diagnosis of Hematopoietic Disorders," *Experimental Hematology* 35 (2007): 173–79, doi:10.1016/j.exphem.2007.01.027.
107. P. R. Franken et al., "Clinical Usefulness of Ultrashort-Lived Iridium-191m from a Carbon-Based Generator System for the Evaluation of the Left Ventricular Function," *Journal of Nuclear Medicine* 30 (1989): 1025–31.
108. R. A. Fawwaz et al., "Potential of Palladium-109-Labeled Antimelanoma Monoclonal Antibody for Tumor Therapy," *Journal of Nuclear Medicine* 25 (1984): 796–99.
109. J. Shani et al., "Noninvasive Monitoring of Drug Biodistribution and Metabolism: Studies with Intraarterial Pt-195m-Cisplatin in Humans," *Cancer Research* 49 (1989): 1877–81.
110. Brookhaven National Laboratory, "National Nuclear Data Center," <http://www.nndc.bnl.gov/>.
111. J. M. Smith, A. A. Sanchez, and A. W. Jones, "Comparison of Rubidium-86 and Potassium-42 Fluxes in Rat Aorta," *Blood Vessels* 23 (1986): 297–309.
112. F. Hu et al., "Pm-149 DOTA Bombesin Analogs for Potential Radiotherapy: In Vivo Comparison with Sm-153 and Lu-177 Labeled DO3A-Amide-βAla-BBN(7–14)NH<sub>2</sub>," *Nuclear Medicine and Biology* 29 (2002): 423–30, doi:10.1016/S0969-8051(02)00290-1.
113. Там же.
114. B. Grazman and D. E. Troutner, "105Rh as a Potential Radiotherapeutic Agent," *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes* 39 (1988): 257–60, doi:10.1016/0883-2889(88)90181-5.
115. R. G. Fairchild et al., "Samarium-145: A New Brachytherapy Source," *Physics in Medicine and Biology* 32 (1987): 847–58.
116. Там же.
117. K. P. Morris et al., "Distribution of Pulmonary Blood Flow in the Perfluorocarbon-Filled Lung," *Intensive Care Medicine* 26 (2000): 756–63.
118. M. Polosak et al., "Stability of 47Sc-Complexes with Acyclic Polyamino-Polycarboxylate Ligands," *Journal of Ra-*



- radioanalytical and Nuclear Chemistry* 295 (2012): 1867–72, doi:10.1007/s10967-012-2188-x.
119. Там же.
120. S. Chattopadhyay et al., "Preparation and Evaluation of a New Radiopharmaceutical for Radiosynovectomy, <sup>111</sup>Ag-Labelled Hydroxyapatite (HA) Particles," *Applied Radiation and Isotopes* 66 (2008): 334–39, doi:10.1016/j.apradiso.2007.09.003.
121. Brookhaven National Laboratory, "National Nuclear Data Center." (ссылка 110)
122. F. F. Knapp, K. R. Ambrose, and A. P. Callahan, "Potential Pancreatic Imaging Agents. Tellurium-123m Labeled-DL- $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -(phenyltelluro)butyric Acid," *Journal of Medicinal Chemistry* 24 (1981): 794–97, doi:10.1021/jm00139a006.
123. S. Lehenberger et al., "The Low-Energy B<sup>-</sup> and Electron Emitter <sup>161</sup>Tb as an Alternative to <sup>177</sup>Lu for Targeted Radionuclide Therapy," *Nuclear Medicine and Biology* 38 (2011): 917–24, doi:10.1016/j.nucmedbio.2011.02.007.
124. Там же.
125. J. Dahle, Ø. S. Bruland, and R. H. Larsen, "Relative Biologic Effects of Low-Dose-Rate A-Emitting <sup>227</sup>Th-Rituximab and B-Emitting <sup>90</sup>Y-Tiuxetan-Ibritumomab Versus External Beam X-Radiation," *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* 72 (2008): 186–92, doi:10.1016/j.ijrobp.2008.05.029.
126. Там же.
127. K. Vats et al., "Radiolabeling, Stability Studies, and Pharmacokinetic Evaluation of Thulium-170-Labeled Acyclic and Cyclic Polyaminopolyphosphonic Acids," *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 28 (2013): 737–45, doi:10.1089/cbr.2013.1475.
128. Там же.
129. V. Kempf and J. Sandegård, "Determination of Bone Blood Supply with Tc-99m Red Blood Cells and In-113m Transferrin in Fractures of Femoral Neck: Concise Communication," *Journal of Nuclear Medicine* 23 (1982): 400–403.
130. S. C. Srivastava et al., "The Development and in-Vivo Behavior of Tin Containing Radiopharmaceuticals – I. Chemistry, Preparation, and Biodistribution in Small Animals," *International Journal of Nuclear Medicine and Biology* 12 (1985): 167–74.
131. I. Spahn et al., "Excitation Functions of natGe(p,xn)<sup>71,72,73,74</sup>As Reactions up to 100 MeV with a Focus on the Production of <sup>72</sup>As for Medical and <sup>73</sup>As for Environmental Studies," *Applied Radiation and Isotopes* 65 (2007): 1057–64, doi:10.1016/j.apradiso.2007.04.012; Spahn et al., "New Nuclear Data for Production of <sup>73</sup>As, <sup>88</sup>Y and <sup>153</sup>Sm." (ссылка 26)
132. F. Guérard, J.-F. Gustin, and M. W. Brechbiel, "Production of [(211)At]-Astatinated Radiopharmaceuticals and Applications in Targeted A-Particle Therapy," *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 28 (2013): 1–20, doi:10.1089/cbr.2012.1292.
133. M. R. McDevitt et al., "Preparation of A-Emitting <sup>213</sup>Bi-Labeled Antibody Constructs for Clinical Use," *Journal of Nuclear Medicine* 40 (1999): 1722–27.
134. S. V. Deshpande et al., "Copper-67-Labeled Monoclonal Antibody Lym-1, A Potential Radiopharmaceutical for Cancer Therapy: Labeling and Biodistribution in RAJI Tumored Mice," *Journal of Nuclear Medicine* 29 (1988): 217–25, <http://jnm.snmjournals.org/content/29/2/217.full.pdf>.
135. R. A. Cowan et al., "Autologous Lymphocytes as Vectors to Target Therapeutic Radiation, Using Indium-114m, in Patients with Lymphoid Cell Malignancy," *British Journal of Haematology* 119 (2002): 459–66.
136. G.-J. Beyer et al., "Targeted Alpha Therapy in Vivo: Direct Evidence for Single Cancer Cell Kill Using <sup>149</sup>Tb-Rituximab," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 31 (2004): 547–54, doi:10.1007/s00259-003-1413-9.
137. Следуя Кемпу, здесь предполагается, что выход нейтронов линейно зависит от энергии электрона в данном диапазоне энергий. Смотрите R. S. Kemp, "Nuclear Proliferation with Particle Accelerators," *Science & Global Security* 13 (2005): 183–207, doi:10.1080/08929880500357708; M. Flaska et al., "Potential for Improvement of a Neutron Producing Target for Time-of-Flight Measurements," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 555 (2005): 329–39, doi:10.1016/j.nima.2005.07.076.
138. L. L. Lucas, "(d,n) Thick-Target Yields and Total Cross Sections between 1 and 40 MeV," *Journal of Applied Physics* 43 (1972): 3886, doi:10.1063/1.1661833; Y.-K. Tai et al., "Neutron Yields from Thick Targets Bombarded by 18- and 32-Mev Protons," *Physical Review* 109 (1958): 2086.
139. M. Englert, C. Pistner, and W. Liebert, "Neutronics Calculations for the Assessment of Proliferation Risks Associated with Spallation Neutron Sources," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 562 (2006): 557–60, doi:10.1016/j.nima.2006.02.008.

140. Y. Dai and G.S. Bauer, "Status of the First SINQ Irradiation Experiment, STIP-I," *Journal of Nuclear Materials* 296 (2001): 43–53, doi:10.1016/S0022-3115(01)00544-X.
141. A. Celler et al., "Theoretical Modeling of Yields for Proton-Induced Reactions on Natural and Enriched Molybdenum Targets," *Physics in Medicine and Biology* 56 (2011): 5469–84, doi:10.1088/0031-9155/56/17/002; X. Hou et al., "Theoretical Dosimetry Estimations for Radioisotopes Produced by Proton-Induced Reactions on Natural and Enriched Molybdenum Targets," *Physics in Medicine and Biology* 57 (2012): 1499–1515, doi:10.1088/0031-9155/57/6/1499.
142. E. Bradley and International Atomic Energy Agency, *Non-HEU Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium-99m.*, 2013, [http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1589\\_web.pdf](http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1589_web.pdf).
143. R. S. Kemp, "Gas Centrifuge Theory and Development: A Review of U.S. Programs," *Science & Global Security* 17 (2009): 1–19, doi:10.1080/08929880802335816.
144. Там же.