

ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ИЗОТОПОВ БЕЗ ЯДЕРНЫХ РЕАКТОРОВ ИЛИ ОБОГАЩЕНИЯ УРАНА

Сет А. Хедл и У. Дерек Апдеграфф

В данной статье рассматриваются современные возможности быстро развивающейся ускорительной техники для производства медицинских изотопов. Подробный анализ 12 медицинских изотопов, активно применяющихся в диагностических и терапевтических целях и изготавливаемых в ядерных реакторах, показывает, что технологии на базе ускорителей, таких, как линейные ускорители, циклотроны, и источники нейтронов от расщепления ядер, могут удовлетворить медицинский спрос на такие изотопы без использования обогащенного урана при низком уровне риска распространения. Обсуждается также осуществимость производства на ускорителях дополнительных 70 изотопов, которые потенциально могут применяться в медицине.

Простая оценка позволяет предположить, что на ускорителях можно производить изотопы по стоимости, сравнимой с производством на реакторах. В данной статье представлены четыре тематических исследования, которые иллюстрируют недавние выборы, которые были сделаны странами с развивающимся рынком при расширении внутреннего производства медицинских изотопов. Приводится описание технических, коммерческих и регулятивных шагов в сторону коммерциализации. Статья завершается политическими предложениями, которые должны расширить принятие производства медицинских изотопов на базе ускорителей.

Сет А. Хедл работает в Гарвардской школе права, Кембридж, Массачусетс, США.

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

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

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

Статья получена 24 февраля 2014 года и принята к публикации 22 сентября 2014 года.

ВВЕДЕНИЕ

Радиоизотопы, известные также как медицинские изотопы, используются в современной медицине для диагностических и терапевтических целей. Для некоторых изотопов способ производства выбирается таким образом, чтобы изотоп изготавливался на той же самой площадке, где он будет использоваться, из-за того, что период полураспада изотопа очень мал. Для других изотопов способ производства выбирается по отношению стоимости к эффективности или из-за удобства. Например, экспозиция мишеней в нейтронном потоке в исследовательском реакторе особенно привлекательна и удобна, поскольку изготовители могут "пристроиться" к существующему реактору и получить опыт, относящийся к химии самого изотопа.

Ускорители предлагают производству медицинских изотопов несколько преимуществ по сравнению с ядерными реакторами¹. Ускорители представляют гораздо меньший уровень риска как для операторов, так и для окружающего населения. Они образуют минимальное количество высокоактивных ядерных отходов и только умеренное количество малоактивных отходов.

Технология на базе ускорителей также обычно распределяет производство установок по большему количеству установок, сводя к минимуму перебои в снабжении из-за отказов в единой точке. Например, в 2007 году и в 2009-2010 годах возникал глобальный дефицит технеция-99m ($Tc-99m$), когда происходили неожиданные отключения Национального исследовательского реактора (NRU) в Чок-Ривер в Канаде². Кроме того, ускорители представляют минимальный риск распространения. В них не используется никакого урана, ни обогащенного, ни другого, и, за исключением гибридного варианта очень больших и специализированных комбинаций ускорителя и реактора (так называемых электроядерных систем), которые не необходимы для производства изотопов, они не способны произвести количества плутония, нужные для ядерного оружия, за периоды времени, меньшие двадцати лет. Поставщики изотопов в Соединенных Штатах и Канаде признали преимущества ускорительного производства, и операторы в обеих странах планируют увеличить свои производственные мощности за счет строительства ускорителей³.

Технология на базе ускорителей, в которой не используется уран, обладает еще одним преимуществом в

аспекте безопасности: она не производит радиоактивный ксенон, который имитирует сигнатуру ядерного взрыва. Мониторинг радионуклидов представляет одну из четырех главных стратегий, используемых Международной системой мониторинга (IMS) Подготовительной комиссии Организации по Договору о всеобъемлющем запрещении ядерных испытаний (СВТО)⁴. Технологии на базе ускорителей, в которой не используется уран, понизят уровень радиоактивного ксенона в атмосфере, увеличат чувствительность детекторов радиоактивного ксенона Международной системы мониторинга, и облегчат обнаружение тайных ядерных испытаний⁵. Признав важность выбросов радиоактивного ксенона от производства медицинских изотопов, в феврале 2015 года Китай, Франция, Российская Федерация, Великобритания и Соединенные Штаты опубликовали совместное заявление (в качестве "большой пятерки" P5) о том, что "все государства должны привлекать производителей в своем регионе к оценке количества выбросов и сокращать, насколько это возможно, их отрицательное воздействие на окружающую среду посредством сведения к минимуму выбросов от производства медицинских изотопов на базе деления ядер".

Возможность реализации производства медицинских изотопов на базе ускорителей быстро улучшается. В настоящее время на ускорителях производится 29 медицинских изотопов. Сами ускорители стали намного более дешевыми, чем в прошлом, и их возможности увеличились благодаря увеличившемуся применению очень короткоживущих изотопов в диагностике методом позитрон-эмиссионной томографии, и появившегося нового рынка для располагающихся в больнице ионных ускорителей⁶. Кроме того, новые радиохимические методы позволяют извлекать радиоизотопы из мишеней с малой удельной активностью, типичных для ускорителей⁷.

ОБЗОР ОБЩЕМИРОВОГО ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИЗОТОПОВ

Глобальная инфраструктура для производства медицинских изотопов быстро изменяется из-за соображений нераспространения, повышения спроса на медицинские изотопы, недостаточного предложения, и вывода из эксплуатации исследовательских реакторов. В этом разделе кратко рассматривается состояние производства медицинских изотопов, влияние ожидаемых изменений в связи с нераспространением и опасениями за поставки, и четыре тематических исследования стран с формирующимся рынком, которые создают инфраструктуру внутреннего производства изотопов.

Современная инфраструктура производства медицинских изотопов

Большинство инфраструктуры производства медицинских изотопов состоит из исследовательских реакторов и связанных с ними перерабатывающих установок, предназначенных для производства молибдена-99 (Mo-99), родительского изотопа технеция-99m (Tc-99m). С помощью Tc-99m ежегодно производится от 30 до 40 миллионов сканирований, что составляет 80 процентов от всех процедур ядерной медицины⁸. Ограничение обсуждений изотопом Mo-99, всего лишь одним из многих медицинских изотопов, не дает полной картины производства медицинских изотопов. Например, многие медицинские изотопы создаются на циклотронах, располагающихся в больницах. Тем не менее, установки для производства Mo-99 на базе реакторов нередко используются для создания других изотопов, таких, как иод-131 (I-131). Установки для производства Mo-99 устанавливают масштаб для общемирового производства на базе реакторов.

Mo-99 обычно создается как продукт деления в мишенях из низко обогащенного урана (НОУ) или высокообогащенного урана (ВООУ), которые экспонируются в потоке тепловых нейтронов в исследовательском реакторе. Перерабатывающие установки Mo-99 извлекают этот изотоп из мишени и помещают Mo-99 в "генераторы". Генераторы поставляются в больницы и клиники по всему миру. Внутри генераторов Mo-99 распадается с периодом полураспада в 66 часов в Tc-99m, предназначенный для клинического использования. Ежегодный общемировой спрос на Mo-99 оценивается примерно в 500 000 "шестидневных" кюри (Ки), что является мерой активности материала через шесть дней после окончания переработки⁹. С учетом 66-часового периода полураспада, одно шестидневное кюри соответствует 4,5 Ки в конце переработки, так что общемировой спрос на Mo-99 составляет в конце переработки примерно $2,3 \cdot 10^6$ Ки. Ожидается, что спрос на Mo-99 будет расти на полпроцента в год на развитых рынках (Северной Америке, Европе, Японии и Южной Корее) и на пять процентов в год на развивающихся рынках¹⁰.

Текущий спрос на Mo-99 удовлетворяется девятью исследовательскими реакторами с общей производительностью в 946 000 шестидневных кюри, или $4,3 \cdot 10^6$ Ки в конце переработки, и шестью перерабатывающими установками с общей производительностью в 832 000 шестидневных кюри, или $3,8 \cdot 10^6$ Ки в конце переработки¹¹. Ожидается, что в 2016 году будут остановлены два реактора и одна перерабатывающая установка, что приведет к потере в производительности производства и переработки в 250 000 и 187 200 шестидневных кюри соответственно.

Изменения из-за опасений распространения

Риск распространения от изготовления медицинских изотопов при использовании мишеней из ВОУ уже давно признан, и поиск альтернатив продолжается в течение десятилетий. Например, еще в 1970-х годах правительства США и Советского Союза начали программы поддержки замены ВОУ на НОУ как в реакторах, так и в мишенях¹². Правительство США добивалось исключения мишеней из ВОУ, ограничивая доступ к ВОУ, предоставляя техническую поддержку производителям при переходе на мишени из ВОУ, и финансируя разработку альтернатив, не базирующихся на реакторы, таких, как ускорители. Усилия по способствованию перехода на ВОУ продолжались в течение последних 20 лет. В 1992 году поправка Скумера к закону США по атомной энергии потребовала, чтобы производители медицинских изотопов за пределами США могли получать материал с ВОУ только тогда, когда они станут стремиться к переходу на мишени из НОУ. Это требование было смягчено в поправке Берра 2005 года, по которой из поправки Скумера были исключены производители в Канаде и Европе. Однако, Законом об американском производстве медицинских изотопов, который запрещает экспорт ВОУ для производства медицинских изотопов в период после 2020 года, была предусмотрена еще более строгая политика США¹³.

Инициатива по уменьшению глобальной угрозы Национального агентства по ядерной безопасности США помогает производителям медицинских изотопов выполнять эти требования, предоставляя техническую помощь для перехода на мишени из НОУ¹⁴. В качестве одного примера, Национальное агентство по ядерной безопасности США помогает южноафриканской компании "NTP Radioisotopes" начать производство Мо-99 на основе НОУ, и получить разрешение Управления по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) США для своего Мо-99¹⁵. В качестве дальнейшего побуждения Соединенные Штаты предоставляют поощрение в 10 долларов за дозу тем врачам, которые приобретают Мо-99, изготовленный из НОУ¹⁶. Национальное агентство по ядерной безопасности США также предоставляет средства для разработки альтернативных методов производства. Например, компания "NorthStar Medical Radioisotopes" (или "NorthStar") получила от этого агентства приблизительно 15 миллионов долларов в качестве помощи для разработки технологии производства Мо-99, как на ускорителях, так и на реакторах, в которой не используется уран¹⁷.

Отчасти благодаря этим усилиям производство медицинских изотопов на базе ВОУ начинает уменьшаться. Многие производители находятся в процессе активного перехода на НОУ, и все новые производители, за исключением российских¹⁸, планируют использовать НОУ. Компания "NTP Radioisotopes" в настоящее время использует мишени из НОУ для 50% своего производства Мо-99 и к концу 2014 года собиралась полностью перейти на НОУ¹⁹. Европейский производитель, компания "IRE", планирует начать коммерческое производство в феврале 2016 года²⁰. Ожидается, что компания "Mallinckrodt", голландский производитель, произведет переход в 2017 году²¹. Компания "ANSTO" сейчас поставляет произведенный из НОУ Мо-99, и строит новую перерабатывающую установку, которая должна вступить в строй в 2016 году²². Ожидается, что два производителя, сейчас использующие ВОУ, Национальный исследовательский реактор (NRU) в Канаде, и французский реактор "OSIRIS", прекратят производство Мо-99 в 2016 году²³. Компания "NorthStar" намеревается начать производство с использованием мишеней без урана после получения разрешения Управления по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) США, вероятно, когда-то в 2015 году²⁴.

Изменения из-за перебоев в поставках

Хотя существующие установки, производящие Мо-99, способны удовлетворить текущий спрос, большинство реакторов и перерабатывающих установок не работают на полной мощности. Неожиданные перебои в поставках довольно обычны, поскольку возраст большинства реакторов превышает 40 лет. Например, в 2009 году Национальный исследовательский реактор (NRU) в Чок-Ривер в Канаде, был выключен из-за утечки тяжелой воды. Одновременно реактор "HFR" в Петтене, Голландия, был выключен на месяц для запланированного профилактического осмотра. Суммарная потеря производства составляла 60 процентов от всего общемирового производства Мо-99 в то время²⁵.

В ответ на эти перебои к 2020 году планируется ввести в эксплуатацию двенадцать новых реакторов и одиннадцать новых перерабатывающих установок²⁶. В частности, ожидается, что в конце 2015 года на рынке появятся три новых поставщика: два российских производителя, использующих мишени из ВОУ, и один производитель из США, компания "NorthStar", использующая молибденовые мишени. Суммарное производство двух российских производителей будет составлять 65 000 шестидневных кюри, или 300 000 Ки в конце переработки, а производство американского производителя будет равно 39 000 шестидневных кюри, или 180 000 Ки в конце переработки²⁷.

Четыре тематических исследования новой инфраструктуры производства медицинских изотопов

Из-за недавних перебоев в поставках Mo-99, увеличения спроса, и необходимости замены стареющих исследовательских реакторов многие страны с развивающимися рынками стремятся создать новое собственное производство²⁷. В данный раздел включены тематические исследования четырех развивающихся рынков, которые в настоящее время строят или рассматривают строительство собственной инфраструктуры: Бразилии, Аргентины, Индонезии и Армении. Две из этих стран рассматривают исследовательские реакторы, одна рассматривает как реакторы, так и ускорители, а одна страна обсуждает производство только на базе циклотрона. Хотя все эти страны, вместе взятые, составляют малую долю от всего общемирового рынка, они иллюстрируют тот факт, что страны активно строят новую производственную инфраструктуру, и что технология на базе ускорителей может сыграть свою роль в удовлетворении нового спроса на медицинские изотопы.

Бразилия

В настоящее время Бразилия импортирует Mo-99, I-131, хром-51 (Cr-51), индий-111 (In-111), иттрий-90 (Y-90) и лютеций-177 (Lu-177). Бразилия производит I-131 and самарий-153 (Sm-153) на исследовательском реакторе, и иод-123 (I-123), галлий-67 (Ga-67), и таллий-201 (Tl-201) на циклотронах. Отчасти в ответ на глобальный дефицит Mo-99 и растущий внутренний спрос на медицинские изотопы, Бразилия решила построить исследовательский реактор мощностью 30 МВт. На реакторе планируется производить изотопы Mo-99, I-131, Cr-51, Sm-153, Lu-177, гольмий-166 (Ho-166), Y-90, вольфрам-188 (W-188), фосфор-32 (P-32), иод-125 (I-125), иридий-192 (Ir-192), Co-60, ртуть-203 (Hg-203), и бром-82 (Br-82). Проектная мощность производства Mo-99 составит приблизительно 200 000 Ки в год²⁸. Реактор предназначается для поддержки исследований ядерного топлива и материалов, а также для предоставления нейтронных пучков для научных и прикладных исследований. Стоимость проекта оценивается в 500 миллионов долларов, а эксплуатацию запланировано начать в 2018 году²⁹.

Аргентина

Под влиянием увеличения внутреннего и регионального спроса на медицинские изотопы Аргентина недавно решила построить исследовательский реактор с НОУ мощностью 30 МВт для замены реактора, эксплуатируемого уже более 40 лет. На этом новом реакторе будут производиться Mo-99, Lu-177, Ir-192 и другие изотопы, такие, как висмут-213 (Bi-213). Ожидается, что производство Mo-99 будет составлять приблизительно 500 000 Ки в год³⁰, начало эксплуатации планируется на 2018 год³¹.

Индонезия

Индонезия имеет долгую историю собственного производства медицинских изотопов³². Индонезия недавно объявила о планах построить новый реактор с НОУ мощностью 30 МВт для замены стареющего исследовательского реактора, удовлетворения растущего внутреннего спроса и создания экспортного рынка. Ожидается, что реактор обойдется в 100 миллионов долларов, будет закончен в 2016 году, и будет производить приблизительно 47 000 Ки в год (в основном Mo-99), что втрое превышает текущие производственные мощности Индонезии³³. Кроме того, Индонезия объявила о подписании меморандума о взаимопонимании с расположенной в США компанией "SHINE Medical Technologies" по разработке местного производства Mo-99 на базе ускорителя³⁴. Министр государственных предприятий Индонезии публично предположил, что установка компании "SHINE" может быть построена вместо реактора мощностью 30 МВт³⁵.

Армения

Армения импортирует весь Mo-99, применяемый в медицинских целях. Текущий спрос составляет сейчас 5 000 доз в год, но Армения может импортировать только 1 000 доз в год. В Армении имеется опыт работ на своем собственном энергетическом реакторе на атомной электростанции "Мецамор". Тем не менее по рекомендации МАГАТЭ страна намеревается производить Tc-99m, используя циклотрон Ереванского физического института с энергией 18 МэВ³⁶.

АЛЬТЕРНАТИВЫ УСКОРИТЕЛЬНОЙ ТЕХНИКИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИЗОТОПОВ

В данном разделе обсуждаются возможности трех технологий для производства медицинских изотопов без обогащения урана на базе ускорителей: линейные ускорители, циклотроны и источники нейтронов от расщепления ядер. Подробное обсуждение применения этих технологий для производства конкретных изотопов приводится в сетевом приложении³⁷. Ускорители могут быть использованы также для генерации нейтронов, которые, в свою очередь, инициируют реакции деления в мишенях с HOY , в которых образуются медицинские изотопы, такие, как Mo-99 . Этот процесс был разработан компанией "SHINE", но он здесь не обсуждается потому, что он основан на использовании HOY ³⁸.

Фотоядерные реакции на линейных ускорителях

В фотоядерной реакции поглощаемый ядром фотон высокой энергии выбивает один, или несколько нуклонов, превращая таким образом стабильный изотоп в радиоизотоп. Фотоны могут быть созданы направлением пучка электронов с высокой энергией от линейного ускорителя на мишень с высоким атомным номером Z , в которой рождаются фотоны тормозного излучения. Для изотопов с достаточно большим Z стабильный изотоп одновременно может быть мишенью для тормозного излучения. Такая схема для производства Mo-99 была впервые предложена в 1990-х годах в Национальной лаборатории Айдахо и была продемонстрирована в Канадском национальном исследовательском совете (CNRC). Другие ученые предложили фотоядерное производство I-123 ³⁹. Поскольку в фотоядерном методе не используются мишени из HOY или BOY , ему не нужны установки, перерабатывающие HOY или BOY , которые являются узким местом для поставок Mo-99 ; кроме того, такой метод исключает источник радиоактивного ксенона.

В прошлом фотоядерное производство Mo-99 не было технически осуществимым из-за того, что удельная активность фотоядерного Mo-99 была намного меньше, чем у Mo-99 , полученного из BOY . Однако, было осуществлено промышленное внедрение новой технологии генераторов Tc-99m , которая позволяла использовать Mo-99 с малой удельной активностью для получения высококачественных растворов Tc-99m ⁴⁰. В традиционном генераторе Tc-99m Mo-99 адсорбирован в колонке из окиси алюминия и Tc-99m вымывается при промывке колонки раствором. В новой технологии раствор, содержащий Mo-99 , проходит через колонку, которая селективно поглощает Tc-99m . Затем Tc-99m вымывается при второй промывке колонки соляным раствором. В отличие от традиционных генераторов Mo-99/Tc-99m , которые могут использоваться только один раз, эта новая технология допускает многократное использование, предлагает повышенный выход Tc-99m , и быстрее готовится, потому что Mo-99 не надо будет адсорбировать в колонке до поставки генератора. Меньшее ожидаемое время подготовки и повышенный выход могут увеличить количество доз Tc-99m , которые могут быть поставлены в расчете на 1 Ки Mo-99 . Компания "NorthStar" недавно представила свою коммерческую версию под названием "TechneGen" для утверждения в Управление по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) США, и компания "NorthStar" продвигает коммерческое фотоядерное производство Mo-99 в Соединенных Штатах⁴¹.

Реакции с заряженными частицами на циклотроне

В реакциях заряженных частиц ион, такой, как протон, дейтрон, тритон, или альфа-частица, с энергией в десятки МэВ поглощается стабильным изотопом, который в свою очередь, испускает один, или несколько нуклонов, и таким образом превращается из стабильного изотопа в радиоизотоп⁴². Обычно такие реакции используются для производства радиоизотопов, богатых протонами, но, в принципе, реакции заряженных частиц могут быть использованы для создания других радиоизотопов. В самом деле, до появления ядерных реакторов радиоизотопы для медицины производились только в реакциях заряженных частиц. Например, P-32 , изготовленный на циклотроне в Беркли, использовался для лечения лейкемии еще в 1938 году⁴³.

Большая часть изотопов для позитрон-эмиссионной томографии (PET) в настоящее время производится в реакциях заряженных частиц на небольших циклотронах, установленных в подвалах больниц. Во всем мире сейчас эксплуатируется по крайней мере 350 таких машин⁴⁴. Благодаря спросу на такие ускорители, они стали легко доступными: многие производители предлагают такие машины в диапазоне энергий от 14 до 70 МэВ с токами от 300 до 1200 μA ⁴⁵. Интерес к производству на базе циклотронов не ограничивается Северной Америкой и Европой. Ученые в Иранской организации по атомной энергии изготовили на циклотронах небольшие количества Tc-99m , синтезировали несколько радиохимических наборов с Tc-99m , и провели тестовые исследования подопытных животных⁴⁶.

Захват нейтронов от источника нейтронов от расщепления ядер

Радиоизотопы могут быть получены из стабильного изотопа при поглощении теплового нейтрона. Хотя такие нейтроны чаще всего создаются в реакторах, они могут быть также получены с помощью ускорителя частиц в источнике нейтронов от расщепления ядер (SNS). В такой машине протоны высоких энергий в диапазоне от 100 до 1000 МэВ сталкиваются с мишенью с большим атомным номером Z , такими, как ртуть или вольфрам, фрагментируя ядро с большим Z и высвобождая много нейтронов⁴⁷. В свою очередь, эти нейтроны могут быть замедлены до тепловых скоростей и использованы для производства радиоизотопов⁴⁸.

В современных источниках нейтронов от расщепления ядер могут быть достигнуты очень большие потоки тепловых нейтронов, которые могут соответствовать максимальным потокам в ядерном реакторе, или даже превосходить их. Например, швейцарский источник нейтронов от расщепления ядер (SINQ) является нейтронным источником непрерывного действия, в котором достигается средний поток тепловых нейтронов вблизи мишени расщепления в 10^{14} нейтрон/см²с.⁴⁹ Источник нейтронов от расщепления ядер в Ок-Риджской национальной лаборатории представляет собой импульсный нейтронный источник, который может обеспечить пиковый поток тепловых нейтронов в 10^{16} нейтрон/см²с при среднем потоке в 10^{14} нейтрон/см²с.⁵⁰ Китайский источник нейтронов от расщепления ядер также является импульсным источником, который будет иметь пиковый поток в 10^{16} нейтрон/см²с.⁵¹

Строительство и эксплуатация даже небольшого источника нейтронов от расщепления ядер, пригодного для производства медицинских изотопов, стало бы значительным достижением. Однако, технология хорошо отработана; швейцарский источник SINQ работает с 1998 года⁵². Отметим, что строительство источника нейтронов от расщепления ядер, вероятно, потребует большей технической подготовленности, чем строительство реактора, и таким образом придаст стране, стремящейся к созданию нейтронов для производства медицинских изотопов, большой технический престиж.

ОБЗОР МЕДИЦИНСКИХ РАДИОИЗОТОПОВ

Был проведен систематический обзор медицинской литературы с целью идентификации радиоизотопов, используемых в настоящее время, применявшихся в прошлом, или обладающих потенциалом для использования. Были выявлены восемьдесят два радиоизотопа, которые были распределены по категориям как диагностические или терапевтические, как активно используемые, реже применяемые, или иные. В данном разделе для каждого изотопа перечислены: пример применения в медицине, типичный метод производства, и альтернатива на базе ускорителей. Здесь подробно обсуждается изотоп Tc-99m. Производство и применение в медицине других изотопов рассматривается в сетевом дополнении.

Диагностические медицинские изотопы

Диагностические изотопы обычно используются в двух различных типах неинвазивных диагностических процедур: сканировании по методу однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ или СПЕКТ) или сканировании по методу позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ или ПЕТ)⁵³. В таблице 1 перечислены 15 диагностических медицинских изотопов, которые активно применяются во всем мире. В таблице 2 перечислены 17 реже применяемых изотопов. При сканировании по методу ОФЭКТ испускающий рентгеновские лучи изотоп прикрепляется к подходящей молекуле и вводится внутрь пациента инъекцией, ингаляцией или глотанием. Затем молекула движется внутри пациента и прикрепляется к интересующей ткани. Связанный с тканью изотоп распадается, и выходящие рентгеновские лучи регистрируются фотонными камерами, расположенными вне пациента. Эти изображения позволяют врачу оценить функцию органа или локализовать заболевание. Возможные применения включают диагностику сердечных заболеваний, рака и переломов кости.

В методе ОФЭКТ чаще всего применяется изотоп Tc-99m, который является также наиболее часто используемым в медицине изотопом. Tc-99m распадается в стабильный изотоп Tc-99g с периодом полураспада в шесть часов, излучая фотон с энергией 140 кэВ, который хорошо приспособлен к камерам метода ОФЭКТ⁵⁴. Tc-99m может быть внедрен в различные химические соединения, которые нацелены на различные типы тканей. Эти соединения поставляются в наборах, которые содержат все необходимые химикаты для приготовления желаемого радиофармацевтического средства в клинической обстановке. В обычном употреблении находятся по крайней мере 17 различных соединений⁵⁵.

Таблица 1. Активно используемые диагностические медицинские изотопы.

Изотоп	Применение в медицине	Период полураспада	Типичный метод производства	Альтернативы без реактора
Углерод-11	ПЭТ	20 минут	Циклотрон	
Кобальт-57	ОФЭКТ	272 суток	Циклотрон	
Фтор-18	ПЭТ	110 минут	Циклотрон	
Галлий-67	ОФЭКТ	78,3 часа	Циклотрон	
Галлий-68	ПЭТ	68 минут	Германий-68 через циклотрон	
Индий-111	ОФЭКТ	2,8 суток	Циклотрон	
Иод-123	ОФЭКТ	13,2 часа	Циклотрон	
Иод-131	ОФЭКТ	8 суток	Реактор (n, γ) или деление	Циклотрон, ИНР
Азот-13	ПЭТ	10 минут	Циклотрон	
Кислород-15	ПЭТ	2 минуты	Циклотрон	
Рубидий-82	ПЭТ	1,3 минуты	Стронций-82 через циклотрон	
Технеций-99m	ОФЭКТ	6 часов	Mo-99 через реактор (деление)	Линейный ускоритель, циклотрон
Таллий-201	ОФЭКТ	73,1 часа	Циклотрон	
Ксенон-127	ОФЭКТ	36 суток	Циклотрон	
Ксенон-133	ПЭТ	5,2 суток	Реактор (деление)	Xe-127 или аэрозоли Tc-99m
ОФЭКТ (SPECT) – однофотонная эмиссионная компьютерная томография ПЭТ (PET) – позитрон-эмиссионная томография ИНР (SNS) – источник нейтронов расщепления				

Таблица 2. Другие диагностические медицинские изотопы, которые используются реже.

Изотоп	Применение в медицине	Период полураспада	Типичный метод производства	Альтернативы без реактора
Америций-241	ОФЭКТ	432 года	Pu-241 через реактор	Циклотрон, Tc-99m, I-127
Бром-76	ПЭТ	16,2 часа	Циклотрон	
Кобальт-55	ПЭТ	17 часов	Циклотрон	
Медь-60	ПЭТ	23,7 минуты	Циклотрон	
Медь-64	ПЭТ	12,7 часа	Циклотрон	
Гадолиний-153	Калибровка ОФЭКТ	240 суток	Реактор (n, γ)	ИНР
Галлий-66	ПЭТ	9,5 часов	Циклотрон	
Иод-124	ПЭТ	4,2 суток	Циклотрон	
Иод-132	ОФЭКТ	2,3 часа	Реактор (деление)	Иод-123, циклотрон
Железо-59	Заболевания крови	44 суток	Реактор (n, γ)	ИНР
Осмий-191/ Иридий-191m	ОФЭКТ	15 суток/ 5 секунд	Реактор (n, γ)	ИНР
Технеций-94m	ПЭТ	52 минуты	Циклотрон	
Теллур-123m	ОФЭКТ	119 суток	Реактор (n, γ)	ИНР
Олово-113/ Индий-113m	ОФЭКТ	115 суток/ 99 минут	Реактор (n, γ)	ИНР
Иттрий-86	ПЭТ	14,7 часа	Циклотрон	
Иттербий-169	ОФЭКТ	32 дня	Реактор (n, γ)	Циклотрон
Цирконий-89	ПЭТ	78 часов	Циклотрон	

Сканирование по методу ПЭТ производится способом, аналогичным сканированию ОФЭКТ, за исключением того, что излучает позитрон, а не рентгеновский квант. Позитроны аннигилируют с электронами в теле пациента и образуют гамма-кванты с энергией 511 кэВ, которые затем регистрируются гамма-камерами, расположенными вне тела пациента. Вследствие сохранения импульса, эти гамма-кванты движутся в направлениях, прямо противоположных друг другу, что позволяет применять технику совпадений.

Возможности этих двух типов сканирования различны. Сканирования по методу ПЭТ могут предложить лучшее качество изображения, меньшее время сканирования, меньшую дозу облучения пациента, и лучшее временное разрешение. Сканирования по методу ОФЭКТ часто обладают лучшими возможностями по специфичности наблюдений, поскольку препараты для ОФЭКТ более предпочтительно связываются с интересующими объектами, и биологические процессы могут наблюдаться в реальном времени в течение нескольких часов или суток⁵⁶. В некоторых случаях сканирования по методу ПЭТ могут быть заменены на сканирования по

методу ОФЭКТ с Tc-99m. Действительно, 27 процентов опрошенных в анкетировании Агентства ядерной энергии ОЭСР в 2011 году ожидали, что к 2030 году 25 процентов сканирований с Tc-99m будут замещены альтернативными технологиями⁵⁷. Однако, сканирования по методу ПЭТ значительно дороже. В Соединенных Штатах сканирования по методу ПЭТ обходятся в 1 200 долларов за процедуру⁵⁸, что почти в четыре раза превышает стоимость среднего сканирования по методу ОФЭКТ в 340 долларов. Кроме того, изотопы для метода ПЭТ обычно являются весьма короткоживущими и они должны быть применены рядом с пунктом изготовления. Эта логистическая проблема ограничивает применение метода ПЭТ плотно населенными районами, в которых достаточный спрос может оправдать строительство производственных установок.

Терапевтические медицинские изотопы

Терапевтические медицинские изотопы предоставляют либо лечебную, либо паллиативную радиационную терапию для лечения болезни. Излучение, испускаемое этими медицинскими изотопами, предоставляет лечебную или паллиативную терапию, убивая клетки. Радиоизотопы часто применяются для лечения простаты, груди, головы, шеи, щитовидной железы и костной системы. Эти изотопы используются множеством способов. Они могут быть прикреплены к молекуле, которая прицепляется к болящей ткани (так называемое радиофармацевтическое средство, I-131 или Sm-153), встроены в медицинский прибор, который либо ручную, либо автоматически имплантируется непосредственно в опухоль (так называемая "брахитерапия", I-125, Pd-103 или Ir-192), либо включены в микросферы, которые внедряются в опухолевую ткань печени при вводе в ток крови пациента (Y-90). Количество, необходимое для достижения терапевтического эффекта, обычно намного превышает то, которое необходимо для диагностического сканирования. В таблице 3 перечислены 12 терапевтических радиоизотопов, активно применяемых во всем мире⁵⁹. В таблице 4 перечислены 24 терапевтических радиоизотопа, использующихся реже.

Таблица 3. Активно используемые диагностические медицинские изотопы.

Изотоп	Применение в медицине	Период полураспада	Типичный метод производства	Альтернативы без реактора
Цезий-137	Брахитерапия	30,97 лет	Реактор (деление)	Ir-192
Иод-125	Рак простаты	60 суток	Реактор (n,γ)	Циклотрон, ИНР
Иод-131	Болезнь или рак щитовидной железы	8 суток	Реактор (n,γ) или деление	Циклотрон, ИНР
Иридий-192	Рак груди, шеи, затылка и прочих органов	74 суток	Реактор (n,γ)	Циклотрон, ИНР
Палладий-103	Рак простаты	17 суток	Циклотрон	
Фосфор-32	Кистозные опухоли мозга	14 суток	Реактор (n,γ)	Циклотрон, ИНР
Радий-223	Метастазирующий рак кости	11,2 суток	Реактор (n,γ)	Циклотрон, ИНР
Рений-186	Метастазирующий рак кости	3,7 суток	Реактор (n,γ)	Циклотрон, ИНР
Рений-188	Метастазирующий рак кости	17 часов	Реактор (n,γ)	Циклотрон
Самарий-153	Метастазирующий рак кости	1,9 суток	Реактор (n,γ)	Циклотрон, ИНР
Стронций-89	Метастазирующий рак кости	50 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Иттрий-90	Рак печени	2,7 суток	Реактор (n,γ) или деление	Циклотрон, ИНР
ИНР (SNS) – источник нейтронов расщепления				

Прочие применения медицинских изотопов

Радиоизотопы применяются и в других областях медицины. Например, такие радиоизотопы, как Co-60 и Cs-137, могут служить источником гамма-квантов, которые направляются на заболевшие части тела пациента с помощью соответствующих коллиматоров, предоставляя внешнюю радиационную терапию. Гамма-кванты от радиоизотопов могут быть применены также для облучения крови перед переливанием для инактивации лейкоцитов или для стерилизации медицинских инструментов перед контактом с пациентом (таблица 5). Радиоизотопы могут быть использованы также для отслеживания метаболических или иных путей в биомедицинских исследованиях (таблица 6).

Альтернативы для радиоизотопов, которые трудно производить на ускорителях

Шесть из представленных здесь 82 изотопов (Co-60, Cs-137, Cf-252, I-132, Am-241 и Xe-133) трудно производить на ускорителях. Однако, эти изотопы либо больше не применяются, либо легко доступны, а в некоторых

случаях были найдены лучшие альтернативы (смотрите сетевое дополнение). Cf-252 представляет собой нейтронный источник, который заменяется генерацией нейтронов на базе циклотронов. Am-241 был заменен другими диагностическими изотопами. I-132 был заменен на I-131 или I-123. Cs-137 для брахитерапии был заменен на Ir-192, а машины с внешними пучками на базе Cs-137 перестают использоваться во всем мире. Устройства для облучения крови на базе Cs-137 могут быть заменены устройствами на базе ускорителей, и, по-видимому, в развитых странах они будут заменены альтернативными системами на базе ускорителей из-за риска для безопасности при применении Cs-137⁶⁰. Xe-133 может быть заменен аэрозолями с Tc-99m и Xe-127, превосходящими Xe-133 по своим характеристикам.

Таблица 4. Реже используемые терапевтические медицинские изотопы.

Изотоп	Применение в медицине	Период полураспада	Типичный метод производства	Альтернативы без реактора
Актиний-225	Радиофармацевтическое средство	10 суток	Реактор (n,γ) на Th-232	Циклотрон
Астатин-211	Радиофармацевтическое средство	7,2 часа	Циклотрон	
Висмут-213	Радиофармацевтическое средство	45,6 минут	Актиний-225	
Калифорний-252	Нейтронная терапия	2,6 года	Реактор (n,γ) на U-238	Генерация нейтронов на циклотроне
Цезий-131	Брахитерапия	9,7 суток	Реактор (n,γ)	Циклотрон
Медь-67	Радиофармацевтическое средство	61,8 часа	Реактор (n,γ)	ИНР
Диспрозий-165	Артрит	2,3 часа	Реактор (n,γ)	ИНР
Эрбий-169	Воспалительная болезнь суставов	(,3 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Золото-198	Брахитерапия и радиофармацевтическое средство	2,7 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Гольмий-166		26,8 часа	Циклотрон	
Индий-114m	Радиофармацевтическое средство	49,5 суток	Реактор (n,γ)	Циклотрон
Лютеций-177	Нейроэндокринные опухоли	6,6 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Палладий-109	Радиолмаркеры моноклональных антител	13,7 часа	Реактор (n,γ)	ИНР
Прометий-149	Радиофармацевтическое средство	1,2 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Родий-105	Радиофармацевтическое средство	35 часов	Реактор (n,γ)	ИНР
Рутений-106/ Родий-106	Хориоидальные меланомы	382 суток/ 30 секунд	Реактор (деление)	ИНР, фотоделение, циклотрон
Самарий-145	Брахитерапия	340 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Серебро-111	Артрит	7,5 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Тантал-182	Брахитерапия	115 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Тербий-149	Радиофармацевтическое средство	4,1 часа	Циклотрон при 1 ГэВ	
Тербий-151	Радиофармацевтическое средство	6,9 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Торий-227	Радиофармацевтическое средство	18,7 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Тулий-170	Метастазирующий рак кости	127 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Олово-117m	Метастазирующий рак кости	13,8 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
ИНР (SNS) – источник нейтронов расщепления				

В развитых странах машины с внешними пучками на базе Co-60 были почти полностью заменены на альтернативные системы на базе ускорителей, которые предоставляют более точное лечение без применения радиоактивных материалов⁶¹. В развивающихся странах машины на базе Co-60 все еще используются, но в этих странах продолжаются дебаты по поводу того, являются ли такие машины более дешевыми во владении и эксплуатации по сравнению с современными линейными ускорителями, учитывая сложность и стоимость утилизации источников Co-60⁶². Co-60 применяется как радиоактивный источник для стерилизации медицинских инструментов⁶³. Если в прошлом эти стерилизационные устройства было трудно заменить ускорителями, то сейчас решения на базе электронных ускорителей стали коммерчески доступными и они были установле-

ны в Европе. Ожидается, что стоимость таких установок будет сравнима со стоимостью стерилизаторов на базе Co-60⁶⁴.

Таблица 5. Радиоизотопы для внешних источников радиационной терапии.

Изотоп	Применение в медицине	Период полураспада	Типичный метод производства	Альтернативы без реактора
Цезий-137	Облучатели крови, радиотерапия внешними пучками	30,97 лет	Реактор (деление)	Рентгеновские источники на ускорителях
Кобальт-60	Радиотерапия внешними пучками, стерилизация медицинских инструментов	5,3 года	Реактор (n,γ)	Рентгеновские источники на ускорителях

Таблица 6. Радиоизотопы для биомедицинских исследований.

Изотоп	Применение в медицине	Период полураспада	Типичный метод производства	Альтернативы без реактора
Мышьяк-73	Меченый атом	80,3 суток	Циклотрон	
Кальций-45	Меченый атом для метаболизма кальция	163 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Хром-51	Меченый атом	27,7 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Кобальт-58	Маркировка витамина В-12	70,9 суток	Реактор (n,p)	ИНР
Марганец-54	Меченый атом	312 суток	Реактор (n,p)	Циклотрон
Фосфор-33	Меченый атом для исследований	25,4 суток	Реактор (n,p)	ИНР
Платина-195m	Меченый атом	4,0 суток	Реактор (n,γ)	ИНР
Калий-42	Меченый атом	12,3 часа	Реактор (n,γ)	ИНР
Скандий-46	Меченый атом, ток крови	83,8 часа	Реактор (n,γ)	ИНР
Скандий-47	Меченый атом, моноклональные антитела	3,3 суток	Реактор (n,p)	ИНР
Селен-75	Меченый атом	120 суток	Реактор (n,γ)	Циклотрон
Натрий-24	Меченый атом	15 часов	Реактор (n,γ)	ИНР
Сера-35	Меченый атом	87 суток	Реактор (n,p)	ИНР
ИНР (SNS) – источник нейтронов расщепления				

ПОДРОБНЫЙ АНАЛИЗ 12 ШИРОКО ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОТОПОВ, ПРОИЗВОДИВШИХСЯ НА РЕАКТОРАХ

Из 82 изотопов, потенциально пригодных для применения в медицине, для более глубокого анализа были выбраны 12 диагностических и терапевтических медицинских изотопов; эти изотопы были выбраны потому, что они активно используются, обычно изготавливаются на реакторах, и устанавливают самые современные стандарты медицинского обслуживания для диагностики или лечения заболевания. Не были включены два активно используемых изотопа: Хе-133 был исключен потому, что было показано, что Хе-127 и аэрозоли с Тс-99m являются альтернативами с лучшими характеристиками, а Cs-137 был исключен потому, что в брахитерапии он был заменен на Iг-192. Из этих 12 изотопов здесь подробно обсуждаются Тс-99m и Мо-99; остальные десять подробно рассматриваются в сетевом приложении.

Оценка спроса

В таблице 7 перечислены оценки спроса в США на 12 обычно применяемых изотопов. Для некоторых изотопов объемы потребления хорошо документированы в открытой литературе. Для других изотопов годовое потребление оценивалось в предположении, что определенная доля пациентов с указанным заболеванием подвергалась изотопной радиотерапии. Для большинства изотопов уровень спроса в США скорее всего будет консервативной переоценкой общемирового спроса, поскольку в Соединенных Штатах на душу населения потребляется значительно больше медицинских изотопов, чем в любой другой стране⁶⁵. Несмотря на то, что уровень спроса в США может представлять завышенную оценку спроса в других странах, он обсуждается в открытой литературе и может быть установлен с определенной точностью. Кроме того, он представляет консервативный верхний предел для риска распространения в технологиях на базе ускорителей.

Таблица 7. Радиоизотопы для внешних источников радиационной терапии.

Изотоп	Активность на одну процедуру (мКи)	Ежегодное число процедур	Ежегодное потребление (Ки)	
			на время лечения	в конце изготовления
Mo-99				1 150 000
Tc-99m	30	15 000 000	450 000	
Ir-192	10 000	400 000		14 000
I-131	30–200	52 000	6 000	
Re-188	90	45 000	4 000	
Sm-153	70	45 000	3 000	
Re-186	40	45 000	2 000	
Y-90	100	10 000	1 000	
I-125	50	10 000	500	
Sr-89	4	45 000	200	
P-32	0.5	<10 000	<5	
Ra-223	0.1	45 000	5	

Примечание: Клинически применяется только Tc-99m; Mo-99 является его родительским изотопом. Клинике может потребоваться либо Tc-99m, либо Mo-99, в зависимости от метода производства, но не оба сразу. Ir-192 во время своего срока полезной жизни используется несколькими пациентам, так что для него не определено потребление во время лечения.

В Соединенных Штатах каждый год проводится примерно $1,5 \cdot 10^7$ процедур сканирования по методу одnofотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с применением Tc-99m. В каждой процедуре используется от 15 до 30 мКи Tc-99m, так что общий спрос на Tc-99m в США примерно равен 450 000 Ки⁵⁵. Однако Tc-99m не распределяется в своей окончательной форме. В больницы и клиники поставляются "генераторы" Tc-99m. В генераторах находятся колонки из окиси алюминия с адсорбированным молибдатом (Na₂MoO₄), содержащим Mo-99. Tc-99m периодически вымывается из генератора соляным раствором в форме пертехнетата (NaTcO₄). Соединенные Штаты потребляют около половины произведенного во всем мире Mo-99, так что спрос США на Mo-99 составляет около $1,15 \cdot 10^6$ Ки⁶⁷.

Количественное определение спроса на медицинские изотопы может быть обманчивым из-за распада материала. Количество медицинского изотопа, которое должно быть произведено в реакторе или на ускорителе, может быть намного большим, чем количество, реально использованное в процедурах, в особенности для короткоживущих изотопов, таких, как Tc-99m. Потери в период между изготовлением и клиническим применением зависят от подробностей логистики в цепочке поставки. Для короткоживущих изотопов, таких, как Mo-99 и Tc-99m, эти потери могут быть значительными. Например, из одного кюри Mo-99 можно, в принципе, получить приблизительно три кюри Tc-99m, если генератор с Mo-99 ежедневно освобождается от Tc-99m на протяжении семи дней. Тем не менее, в настоящее время $1,15 \cdot 10^6$ Ки Mo-99 обеспечивает процедуры, в которых в целом расходуется $0,45 \cdot 10^6$ Ки Tc-99m. Спрос в конце производства с учетом логистических потерь на распад приводится только для Mo-99 и Ir-192, которые подробно обсуждены в литературе. Для всех других изотопов оценивается только спрос, измеряемый во время процедуры.

Производственная мощность технологий на базе ускорителей

Была оценена способность каждого вида технологии на базе ускорителей производить каждый медицинский изотоп (смотрите таблицу 8)⁶⁸. Оценки, основанные на измеренных выходах, вероятно, будут иметь точность в пределах 10 – 20 процентов из-за неопределенности измерений, потерь при радиохимической обработке и ошибок. Радиохимические потери для Mo-99/Tc-99m, изготовленных через реакции деления и на циклотронах, соответственно составляют 10 процентов⁶⁹ и 15 процентов⁷⁰. Оценки производства на источниках с расщеплением нейтронов, основанные на поперечных сечениях поглощения нейтронов, и оценки производства на циклотронах, основанные на поперечных сечениях заряженных частиц, скорее всего, являются точными в пределах 50 процентов, и с точностью до множителя 2, соответственно. Например, измеренные выходы для поглощения нейтронов соответствуют оценкам на основании поперечных сечений для Ir-192 и I-131 соответственно с точностью до 30 и 40 процентов. Измеренные выходы для заряженных частиц соответствуют оценкам на основании поперечных сечений для Sm-153 и Re-186 с точностью до множителя 2 и 20 процентов, соответственно. Радиохимические потери добавляют дополнительную неопределенность в 20 процентов.

Для производства Mo-99 были предложены и проанализированы многие альтернативы, но только два метода приблизились к реализации: производство Mo-99 на электронных линейных ускорителях и непосред-

венное изготовление Тс-99m на циклотронах⁷¹. В производстве Мо-99 на линейном ускорителе используется фотоядерная реакция на Мо-100. Оценки, основанные на современных расчетах по методу Монте-Карло, позволяют предположить, что электронный пучок с энергией от 35 до 50 МэВ и мощностью 100 кВт, падающий на мишень из обогащенного до 98% Мо-100 диаметром 1 см, длиной 2 см и массой 15 г произведет 180 Ки Мо-99 за 24 часа, или приблизительно 52 000 Ки в год в предположении доли доступного времени в 80 процентов⁷². Испытания этого метода производства при малой мощности совпали с ожидаемым выходом в пределах 25 процентов⁷³. Хотя можно использовать мишени из природного молибдена, это понизит производственную мощность на порядок величины; коммерческие операторы рассматривают только обогащенные мишени, которые коммерчески доступны⁷⁴. Предварительные измерения показывают, что когда больницы или продавцы радиофармацевтических изделий возвратят генераторы Тс-99m производителю, можно будет повторно использовать по крайней мере 97 процентов Мо-100 из 15-граммовых молибденовых мишеней⁷⁵. Таким образом, ожидается, что фотоядерный метод будет расходовать 2,5 мг Мо-100 на 1 кюри Мо-99, произведенного в конце облучения. Компания "NorthStar" строит коммерческое предприятие в Белойте, штат Висконсин, для фотоядерного производства Мо-99. Хотя на первом этапе строительства будет использоваться Мо-99 от Исследовательского реактора в штате Миссури, на третьем этапе будут размещены электронные линейные ускорители для фотоядерного производства⁷⁶.

Таблица 8. Оцениваемая годовая производительность технологий на базе ускорителей для производства 12 обычно используемых медицинских изотопов в предположении доли доступного времени в 80 процентов (символ "m" относится к оценке по измеренным выходам, а "c" – по измеренным поперечным сечениям).

Изотоп	Оцениваемая годовая производительность (Ки)		
	Линейный ускоритель	Циклотрон	Источник нейтронов расщепления
Mo-99	52 000 ^m		
Tc-99m		2 700 ^m	
Ir-192		60 ^c	2 500 ^c
I-131		1 000 ^m	1 000 ^m
Re-188		860 ^c	
Sm-153		100 ^m	30 000 ^m
Re-186		150 ^m	50 000 ^m
Y-90		1 200 ^c	8 000 ^c
I-125		200 ^c	1 900 ^m
Sr-89			12 ^c
P-32		900 ^c	200 ^m
Ra-223		170 ^m	90 ^c

Тс-99m можно будет непосредственно получить в циклотронах при взаимодействии протона с ядром Мо-100 в мишени с образованием двух нейтронов⁷⁷. Было измерено, что выход в толстой мишени равен 16 мКи/μА·час при энергии 24 МэВ, и было оценено, что при увеличении энергии до 30 МэВ выход может повышаться до 22 мКи/μА·час^{78,79}. Было оценено также, что из мишени Мо-100 может быть выделено 85 процентов Тс-99m, и что в период от окончания облучения мишени до клинического применения к пациенту теряется 69 процентов Тс-99m, так что циклотрон с энергией 24 МэВ и током 500 μА, работающий 6 часов в сутки, может предоставить для процедур пациентам приблизительно 9 Ки⁸⁰. В предположении доли доступного времени в 80 процентов циклотрон с энергией 24 МэВ и током 500 μА, работающий 6 часов в сутки, может предоставить 2 700 Ки Тс-99m в год. Можно добиться значительно больших объемов производства на одиночном циклотроне. Например, может оказаться возможным эксплуатировать циклотрон в две смены шестичасовых облучений, которые будут предоставлять Тс-99m больницам и клиникам два раза в день⁸¹. Для дальнейшего увеличения выхода с одиночной установки можно использовать еще более мощные доступные циклотроны. Компания "Advanced Cyclotron Systems" предлагает циклотрон с энергией 30 МэВ и током 1200 μА, который в принципе может увеличить производственную мощность в 3,3 раза по сравнению с циклотроном с энергией 24 МэВ и током 500 μА⁸².

Производство на циклотроне требует, чтобы мишень была обогащена таким образом, чтобы концентрация молибдена-95 (Мо-95), молибдена-96 (Мо-96), и молибдена-97 (Мо-97) не превышала 0,01 процента для того, чтобы увеличить скорость производства Тс-99m и свести к минимуму другие радиологические загрязнения, которые увеличивают поглощенную в пациенте дозу излучения⁸³. В предварительных экспериментах на циклотроне использовались мишени с массой от 0,5 до 1,2 г; было обнаружено, что из каждой мишени после облучения можно выделить приблизительно 85 процентов Мо-100⁸⁴. Предположив, что для каждого шестича-

сового облучения на циклотроне с током $500 \mu\text{A}$ может быть использована мишень массой 1,2 г, можно ожидать, что на каждое кюри Тс-99m будет затрачено 20 мг Мо-100.

Коммерциализацией методов производства на циклотроне активно занимаются в Канаде. 9 июня 2013 года "TRIUMF" (национальная лаборатория физики элементарных частиц и ядерной физики Канады) и компания "Advanced Cyclotron Systems Inc." объявили, что они успешно изготовили 10 Ки Тс-99m в течение шестичасовой ночной смены на циклотроне ванкуверского центра онкологического агентства Британской Колумбии⁸⁵. Кроме того, компания "Advanced Cyclotron Systems Inc." продает циклотроном с энергией 24 МэВ и током $500 \mu\text{A}$, TR24, способный производить, наряду с Тс-99m, изотопы для позитрон-эмиссионной томографии⁸⁶.

Из оценок производства могут быть сделаны несколько выводов. Страна с населением в 100 миллионов человек может удовлетворить свои потребности в изотопах, ранее производившихся на реакторах, комбинацией пучков частиц от электронных линейных ускорителей, циклотронов и источников нейтронов расщепления. Точный состав комбинации, подходящий для конкретной страны, в целом зависит от транспортной сети такой страны, доли населения, живущей в больших городах с пригородами, которые могут без труда обслуживаться производством на базе циклотронов, и периода времени между получением радиоизотопа больницей и применением его в процедуре. Например, страна с рассредоточенным населением в 100 миллионов человек, использующая изотопы в течение трех суток после изготовления, сможет удовлетворить свои потребности в I-131 и P-32 примерно тремя коммерчески доступными циклотронами с энергией 24 МэВ и током $500 \mu\text{A}$, а поставки Ir-192, Sm-153, Re-186, Y-90, I-125, Sr-89 и Ra-223 будут обеспечиваться примерно восемью пучками тепловых нейтронов с сечением 1 см^2 и потоком 10^{14} нейтронов/см²с. Использование Re-188 из-за его короткого периода полураспада может быть практичным только тогда, когда он может быть доставлен в том же день, когда он был изготовлен, что потребует одного или двух циклотронных пучков. Странам, которые смогут распределять и использовать эти изотопы быстрее, или медленнее, для удовлетворения своих потребностях в изотопах потребуется соответственно, меньше, или больше ускорителей.

Подходящая комбинация для Мо-99/Тс-99m зависит от доли городского населения в конкретной стране. Производство Тс-99m на циклотроне, вероятно, подходит только для крупных городов с пригородами, которые могут потребить значительное количество Тс-99m для того, чтобы оправдать производство в самом городе. Спрос в США на Тс-99m составляет примерно 1 500 Ки/год на миллион человек, так что любой крупный город с пригородами с населением больше одного миллиона человек сможет потребить приблизительно 55 процентов Тс-99m, производимого одним циклотроном с энергией 24 МэВ и током $500 \mu\text{A}$, работающим шесть часов в день. Доля населения страны в городах такого размера в различных странах существенно неодинакова. В Соединенных Штатах и Иране доля населения, живущего в городских регионах с населением более одного миллиона человек, соответственно составляет 50 и 24 процента⁸⁷. Возможной комбинацией для урбанизированной страны, рассматривающей производство Мо-99/Тс-99m, может стать применение циклотронов для производство 25 процентов от своего спроса на Тс-99m, и остальной части на линейных ускорителях в форме Мо-99. В таком случае, в предположении таких же потерь, которые имеются сегодня в цепочке поставки Мо-99 с реакторов, стране с населением в 100 миллионов человек потребуется приблизительно 15 циклотронов и 6 линейных ускорителей для того, чтобы удовлетворить спрос на уровне США.

Оценки стоимости для Мо-99 и Тс-99m

Расходы на производство Тс-99m и Мо-99 на циклотронах и линейных ускорителях представлены в таблице 9. Эти оценки рассчитывались независимо от расходов, приведенных в открытой литературе. Отметим, что эти оценки относятся к стоимости производства, а не к продажной цене для больниц или дистрибьюторов радиофармацевтических средств. Расходы на производство на реакторах оцениваются в 15 долларов за дозу⁸⁸. Оба метода на базе ускорителей в принципе могут производить Мо-99/Тс-99m по приблизительно такой же стоимости. Отметим, что расходы на сам изотоп, вероятно, окажут малое внимание на общие расходы на сканирование по методу ОФЭКТ, которые в Соединенных Штатах примерно в двадцать раз превышают расходы на производство на базе реакторов⁸⁹.

Согласно исследованию Национального исследовательского совета Канады (CNRC), капитальные расходы на фотоядерную установку для производства Мо-99 с двумя линейными ускорителями мощностью по 100 кВт составят 20,7 миллиона долларов. Ежегодные расходы на эксплуатацию и обслуживание оцениваются в 5,83 миллиона долларов, включая расходы на переработку и транспортирование Мо-99, но не включая стоимость мишеней из Мо-100⁹⁰. При цене в 850 долларов за грамм Мо-100 капитальные расходы следует увеличить на 1 миллион долларов на первоначальные запасы Мо-100, а ежегодные расходы на Мо-100 будут равны 220 000 долларов, так что общие капитальные расходы на эту установку составят примерно 21,7 миллиона долларов, а ежегодные эксплуатационные расходы составят приблизительно 6 миллионов долларов.

Таблица 9. Оцениваемые расходы на производство Тс-99m в расчете на одну дозу.

Метод производства	Расходы на одну дозу Тс-99m (в долларах 2010 года)	Расходы на одну дозу Тс-99m в процентах от цены скана ОФЭКТ
Реактор	15	5
Линейный ускоритель	7	2
Циклотрон	8 – 13	2 – 4

Такая фотоядерная установка сможет производить примерно 104 000 кюри в год, что достаточно для 1,35 миллиона доз. Каждый год установка будет ежегодно потреблять 260 г Мо-100. Мишени можно будет использовать повторно через 40 суток, когда радиоактивность мишени уменьшится до безопасного уровня. Потребуется первоначальная поставка 120 г Мо-100⁹². В предположении пятипроцентной ставки и срока полезного использования в 30 лет эти инвестиционные и эксплуатационные расходы будут эквивалентны ежегодным расходам в 7,36 миллиона долларов. При средней дозе Тс-99m и стоимости генератора в 0,05 доллара за милликюри⁹³ общая стоимость производства составит приблизительно 7 долларов за дозу. Эта оценка очень близка к 7,50 долларов за дозу, предполагаемой в работе Национального исследовательского совета Канады⁹⁴.

Циклотрон с энергией 24 МэВ и током 500 μ А для производства Тс-99m в реакциях заряженных частиц, по видимому, будет стоить 7,8 миллиона долларов⁹⁵. Помещение для установки ускорителя стоит около 4 миллионов долларов⁹⁶, и Агентство по атомной энергии ОЭСР оценило, что установка для переработки Тс-99m будет стоить около 0,45 миллиона долларов⁹⁷. Ежегодные эксплуатационные расходы для циклотрона⁹⁸ и перерабатывающей установки⁹⁹ соответственно составят 0,3 и 0,25 миллиона долларов. В предположении пятипроцентной ставки и срока полезного использования в 30 лет общая расчетная стоимость такого циклотрона будет составлять около 1,35 миллиона долларов, не считая затрат на использованный Мо-100.

Расходы на одну дозу изготовленного на циклотроне Тс-99m будут сильно зависеть от того, как много Тс-99m будет произведено на циклотроне за сутки. Циклотрон с энергией 24 МэВ и током 500 μ А, работающий с двумя шестичасовыми сеансами облучения будет ежегодно производить 5 400 Ки Тс-99m, предоставляя материал для 180 000 процедур и потребляя 108 г Мо-100. Потребление Мо-100 добавит к ежегодным эксплуатационным расходам 0,09 миллиона долларов, так что общие ежегодные расходы будут равны 1,44 миллиона долларов, и расходы на дозу будут примерно равны 8 долларам. Эти расходы сравнимы с оценкой для изготовленного на линейном ускорителе Мо-99 и результатами других исследований, в которых стоимость производства на циклотронах меньшего размера составляла от 7,80 до 8,19 долларов за дозу¹⁰⁰.

Расходы на производство дозы на циклотроне с иной программой работы также будут другими. Например, циклотрон, работающий в одну смену в течение шести часов, произведет вдвое меньше Тс-99m, но он также будет использовать половину Мо-100, и эксплуатационные расходы будут вдвое меньшими, так что стоимость производства составит приблизительно 13 долларов за дозу. С другой стороны, производство изотопов для позитрон-эмиссионной томографии на том же самом циклотроне распространит капитальные и эксплуатационные расходы на другие процедуры визуализации и, вероятно, заметно сократит расходы на Тс-99m.

РИСК РАСПРОСТРАНЕНИЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИЗОТОПОВ НА УСКОРИТЕЛЯХ

Ускорители частиц могут быть использованы для изготовления плутония-239 и поэтому, в принципе, они могут представлять риск распространения. Фактически, в течение нескольких десятилетий, разные страны занимались программами производства плутония-239 на ускорителях¹⁰¹. Тем не менее, представленные здесь вычисления показывают, что ускорители и обогатительная инфраструктура для их поддержки способны производить намного меньше плутония-239, чем инфраструктура производства медицинских изотопов на базе реакторов. На деле, за исключением больших, специально разработанных комбинаций ускорителя и реактора (так называемых электроядерных систем), ускорители для производства медицинских изотопов не способны производить значительные количества плутония-239, так что весьма маловероятно, что производство медицинских изотопов на базе ускорителей будет представлять риск распространения.

Способность производственных установок медицинских изотопов, включающих линейные ускорители, циклотроны, размещаемые в больницах, и источники нейтронов расщепления, производить плутоний-239, оценивалась на основании нейтронного потока, который может обеспечить такая установка. Плутоний-239 образуется при захвате тепловых нейтронов в уране-238. Ежегодное производство 10 кг плутония-239 на машине с долей доступного времени в 80 процентов требует скорости образования нейтронов, по крайней мере равной 10^{18} нейтронов/с. Перестройку линейных ускорителей с энергией 50 МэВ, построенных для производства Мо-99, можно будет провести заменой мишени из Мо-100 на урановую мишень. Размещенный в больнице

циклотрон с энергией 30 МэВ может производить нейтроны при бомбардировке бериллиевой мишени ионами дейтерия. Источники нейтронов расщепления могут производить плутоний-239 либо при замене мишени расщепления на урановую мишень, либо при облучении урановой мишени пучком нейтроном. В таблице 10 приведены результаты данного анализа. Подробности вычислений приводятся в сетевом приложении.

Таблица 10. Возможности производства плутония-239 для различных методов изготовления медицинских изотопов.

Машина/ускоритель	Число образовавшихся нейтронов за секунду	Минимальное количество лет для производства 10 кг Pu-239
Исследовательский реактор с тяжелой водой с тепловой мощностью 40 МВт ¹¹⁸	–	1
Источник расщепления нейтронов с урановой мишенью масштаба SINQ	–	20
Электронный линейный ускоритель, 50 МэВ, 100 кВт	$1,5 \cdot 10^{14}$	7 000
Циклотрон, 30 МэВ, 500 μ А	10^{14}	10 000
Пучок тепловых нейтронов с сечением 1 см ² и потоком 10^{14} нейтронов/см ² с	10^{14}	10 000

Нейтронный поток от таких ускорителей может быть значительно увеличен при размещении субкритической сборки из природного урана и замедлителя нейтронов вокруг мишени в пучке ускорителя. В такой машине (электроядерной системе, или ADS) нейтроны, создаваемые ускорителем, инициируют реакции деления в уране, что высвобождает еще больше нейтронов. Точное значение коэффициента размножения нейтронов зависит от геометрических характеристик урана и замедлителя. В исследовании Министерства энергетики США было определено, что простая субкритическая сборка из природного урана и обычной воды, замедляющей нейтроны и охлаждающей сборку, может увеличить скорость образования ядер плутония-239 на множитель, лежащий в пределах от 13 до 17 в зависимости от размеров сборки¹⁰². Хотя целенаправленный нарушитель режима распространения может в принципе разместить электроядерную систему на ускорителе, развертывание такой системы не имеет значения для производства медицинских изотопов. Более того, только источник нейтронов расщепления масштаба SINQ, модифицированный в электроядерную систему, будет обладать потенциалом для создания 10 кг плутония-239 в период времени, который будет иметь смысл для тайного изготовления плутония. Всем другим ускорительным системам понадобится по крайней мере 350 лет в расчете на один ускоритель.

Тайное развертывание электроядерной системы также окажется трудным. Во-первых, отвлечение урана для электроядерной системы почти определенно нарушит обязательства страны-хозяина по Договору о нераспространении ядерного оружия и нарушит гарантии МАГАТЭ. По соглашению МАГАТЭ IFCIRC/153 part 37(b) страна обязуется контролировать запасы природного урана, превышающих 10 тонн во всем государстве¹⁰³. Напротив, субкритическая сборка с обычной водой в качестве замедлителя в форме куба со стороной 2,4 м, фактор размножения которой равен 13, содержит 100 тонн природного урана¹⁰⁴. В отчете МАГАТЭ IAEA-CN-184/308 рассмотрено участие МАГАТЭ в работах с электроядерной установкой в Бельгии¹⁰⁵. Во-вторых, включает значительную подготовку и модификацию площадки, которые могут быть легко обнаружены. Электроядерная система должна будет охлаждаться, и ее радиационные сигнатуры будут заметно отличаться от сигнатур ускорителя, предназначенного для производства медицинских изотопов. Кроме того, в отношении стоимости, длительности строительства, трудности утаивания, и технических трудностей электроядерная система будет намного сложнее реактора. Стране, решившей получить плутоний-239, гораздо проще будет построить небольшой реактор с тяжелой водой или графитом, чем электроядерную систему.

Для поддержки производства изотопов на базе ускорителей может потребоваться инфраструктура обогащения, производство на базе ускорителей часто требует обогащения изотопов в мишенях пучков. Хотя такие изотопы стабильны и легко могут перевозиться во всем мире, если страна решит обогащать мишени такими изотопами у себя, инфраструктура такого обогащения может быть перенастроена на производство ВОУ.

Масштабы обогащения, требующиеся для медицинских изотопов, могут быть установлены из спроса на Мо-99 и Тс-99m, поскольку как производство Тс-99m на циклотронах, так и производство Мо-99 на линейных ускорителях требует мишеней, обогащенных Мо-100. Стране с населением в 100 миллионов человек, удовлетворяющей свои клинические потребности в Тс-99m ежегодным производством 40 000 Ки Тс-99m на циклотронах и производством 300 000 Ки Мо-99 на линейных ускорителях, потребуется приблизительно 1,6 кг обогащенного Мо-100, что соответствует мощности обогащения в 41 кг-ЕРР/год. Центрифужная установка с такой

мощностью в принципе может произвести 0,2 кг обогащенного до 90 процентов ВОУ в год, что не составляет риска распространения (смотрите приложение D в сетевом дополнении). Для сравнения, реактор с водой под давлением мощностью 1 ГВт(эл.) потребляет 28,5 тонн обогащенного до 3,75 процентов НОУ и требует мощности обогащения в 150 000 кг-ЕРР/год, которая может произвести 730 кг обогащенного до 90 процентов ВОУ в год¹⁰⁶.

ПРОБЛЕМЫ РАСШИРЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВА НА БАЗЕ УСКОРИТЕЛЕЙ

Несмотря на то, что производство на базе ускорителей осуществимо по крайней мере для 76 различных радиоизотопов и реально осуществляется для 29 различных изотопов, следует предпринять несколько действий для того, чтобы другие производящиеся на ускорителях изотопы стали коммерчески доступными для применения в медицине. Эти действия относятся к решению технических проблем, таких, как создание мишеней и радиохимия, медицинских проблем, таких, как ознакомление и убеждение врачей в том, что радиоизотоп, изготавливаемый на ускорителях, сможет удовлетворить те же самые клинические потребности, что и изотоп, изготавливаемый на реакторе, и регулятивные проблемы, такие, как получение разрешения Управления по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США (FDA). Для иллюстрации этих действий обсуждаются два пути к разработке новых источников Мо-99, не требующих применения ВОУ.

Производство Мо-99 на базе ускорителей

Фотоядерное производство Мо-99 на базе ускорителей развивалось в Соединенных Штатах по программе частно-государственного партнерства между компанией "NorthStar" и Национальным агентством по ядерной безопасности (NNSA). В 2007 году компания "NorthStar" показала, что выдвинутое в 1999 году предложение Национальной лаборатории Айдахо по фотоядерному производству станет осуществимым, если его дополнить радиохимической технологией, лицензированной ранее компанией "NorthStar" вместе с другой компанией, которая позволяет получать Тс-99m из Мо-99 с низкой удельной активностью¹⁰⁷. С тех пор компания "NorthStar" разработала пять поколений своей радиохимической технологии, называемой сейчас "RadioGenix". Она представила новую заявку на лекарство в Управление по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США (FDA) в марте 2013 года, и процесс получения разрешения продолжается¹⁰⁸. Аргоннская национальная лаборатория и Лос-Аламосская национальная лаборатория помогли компании "NorthStar" в технических вопросах, связанных с конструкцией мишени, охлаждением мишени, и химической переработкой после облучения¹⁰⁹. Компания "NorthStar" недавно вступила в партнерство с радиофармацевтической компанией "Triad Isotopes" для помощи в выходе ее технологии "RadioGenix" на рынок¹¹⁰.

До сих пор компания "NorthStar" финансировалась по соглашению с Национальным агентством по ядерной безопасности (NNSA) о равном вкладе в расходы, в которое агентство NNSA вложило примерно 15 миллионов долларов¹¹¹. Хотя большая часть этой суммы пошла на оплату расходов по строительству новой установки для переработки молибденовых мишеней, облученных нейтронами¹¹², разработка метода линейных ускорителей продолжается и на новой установке планируется строительство линейных ускорителей¹¹³.

Производство Мо-99 на базе НОУ

Общемировые усилия по исключению ВОУ из производства медицинских изотопов продолжаются уже более 40 лет. Несмотря на это, сегодня большая часть Мо-99 все еще производится на мишенях из ВОУ. Конверсия на НОУ сталкивается с техническими, регулятивными и экономическими проблемами. Производители должны создать возможности для обращения с увеличивающимся объемом отходов, связанных с мишенями из НОУ; они должны сконструировать новые мишени и разработать новые параметры процесса для облучения мишеней и их радиохимии¹¹⁴. Производители должны будут также получить разрешения от агентств, подобных Управлению по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США (FDA), для продажи Мо-99, произведенных с НОУ. До сего времени Управлению по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США дало разрешения на произведенный с НОУ Мо-99 австралийскому производителю "ANSTO" и южноафриканскому производителю "NTP", но европейские регулятивные органы все еще не утвердили ни того, ни другого источника¹¹⁵. Экономические барьеры также могут быть существенными. В прошлом производители, такие, как компания "Nordion", указывали, что увеличение размеров установки, требующейся для переработки НОУ, делает процесс конверсии на НОУ неэкономичным¹¹⁶. Кроме того, продолжающиеся продажи Мо-99, изготавливаемого с ВОУ, который более дешев, чем Мо-99, изготавливаемый с НОУ, сбивают цены и делают Мо-99, изготавливаемый с НОУ, неконкурентоспособным¹¹⁷. Сорокалетние усилия по замене ВОУ сейчас

начинают иметь успех, поскольку большая часть производителей в ближайшем будущем намеревается исключить ВОУ. Тем не менее, история с ВОУ показывает трудность внедрения технических изменений, основанных только на опасениях распространения. Наиболее вероятно, что в качестве новых источников медицинских изотопов будут развернуты ускорители, вместо замены действующих реакторов. Однако, недавно предпринятые производителями Мо-99 действия по переходу на мишени с НОУ также позволяют предположить, что совместные политические усилия могут повлиять на технические изменения и осуществить их.

ВЫВОДЫ И ПОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Технология на базе ускорителей сейчас стала экономичным и жизнеспособным источником медицинских изотопов. Уже двадцать девять изотопов стали коммерчески производиться с использованием ускорительной технологии, а производство Мо-99/Тс-99m настолько приблизилось к коммерциализации, что несколько стран во всем мире уже занимаются производством Мо-99/Тс-99m на ускорителях. Поэтому страна, начинающая строить новую инфраструктуру для медицинских изотопов, может сделать обоснованный выбор между реакторами и ускорителями, причем последний вариант предлагает определенные преимущества по отходам, безопасности, капитальным расходам и нераспространению.

Прежде всего, технологии на базе ускорителей представляют минимальный риск распространения. В отличие от реакторов, ускорители для производства медицинских изотопов не могут быть использованы для производства необходимых для оружия количеств плутония-239, а мощность обогатительных установок, предназначенных для производства медицинских изотопов, недостаточна для производства необходимых для оружия количеств высокообогащенного урана. Кроме того, переход на производство Мо-99/Тс-99m на ускорителях, в которых не используется уран, исключает проблему ложных положительных срабатываний детекторов радиоактивного ксенона Международной системы мониторинга (IMS).

Страны, стремящиеся свести к минимуму глобальный риск распространения от медицинских изотопов, должны будут производить инвестиции в коммерциализацию производства на базе ускорителей, возможно, используя в качестве примера успешное частно-государственное партнерство в Соединенных Штатах. Хотя на ускорителях можно изготавливать 76 изотопов, для многих из них производство коммерческого масштаба все еще не было продемонстрировано. Пример производства Мо-99 на базе НОУ или ускорителей демонстрирует проблемы коммерциализации новых методов производства изотопов, но и показывает также, как могут быть решены такие проблемы. Для коммерциализации производства изотопов на линейных ускорителях или циклотронах, вероятно, понадобится целевое государственное финансирование в объеме порядка 20 миллионов долларов за пять-десять лет в расчете на один изотоп, поскольку сами по себе рыночные стимулы будут недостаточны для продвижения на рынок основанного на ускорителях производства. Тем не менее, коммерциализация многих из этих изотопов, вероятно, понизит стоимость изотопа. Производство изотопов на источниках нейтронов расщепления потребует больших инвестиций для создания установки специально для производства медицинских изотопов. Однако, для радиоизотопов, изготавливаемых на таких источниках, радиохимия очень похожа на радиохимию производства на реакторах, а расходы на разработку будут распределены по нескольким изотопам, так что общие расходы на разработку в расчете на один изотоп, вероятно, будут сравнимы с расходами на разработку для производства на циклотроне.

Хотя временные масштабы разработки составляют от 5 до 10 лет, потребность в производстве на базе ускорителей, вероятно, ближайшие десятилетия будет возрастать, по мере того, как парк существующих реакторов будет стареть и требовать замены.

Странам, нуждающимся в расширении своей инфраструктуры производства изотопов, или в замене старой инфраструктуры, следует рассматривать ускорители. Инфраструктура на базе ускорителей может быть построена за то же самое, или даже меньшее, время, которое потребуется для строительства нового реактора. Такая инфраструктура сможет немедленно предоставить для внутреннего потребления 31 медицинский изотоп, включая Мо-99/Тс-99, и повлечет за собой минимальный риск распространения (или даже не создаст никакого риска).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данное исследование стало возможным благодаря щедрой поддержке Корпорации Карнеги в Нью-Йорке и Фонда Джона Д. и Кэтрин МакАртур.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы к этой статье можно получить с веб-сайта издателя.

ПРИМЕЧАНИЯ И ССЫЛКИ

1. D. Nusbaum, "Smashing Atoms for Peace: Using Linear Accelerators to Produce Medical Isotopes without Highly Enriched Uranium, Policy Brief," Project on Managing the Atom, Belfer Center for Science and International Affairs, Harvard Kennedy School, 2013.
2. Nuclear Threat Initiative, "Civilian HEU: Canada," 5 June 2014, <http://www.nti.org/analysis/articles/civilian-heu-canada/>.
3. TRIUMF, "New Milestone for Tc-99m Production," 9 June 2013, <http://www.triumf.ca/headlines/current-events/new-milestone-for-tc-99m-production>.
4. Preparatory Commission for the Comprehensive Nuclear-test-ban Treaty Organization, "Overview of the Verification Regime: CTBTO Preparatory Commission," <http://www.ctbto.org/verification-regime/background/overview-of-the-verification-regime/>. Другие методики обнаружения используют сейсмический, гидроакустический, и инфразвуковой мониторинг.
5. K.M. Matthews et al., "The Workshop on Signatures of Medical and Industrial Isotope Production – WOSMIP; Strassoldo, Italy, 1–3 July 2009," *Journal of Environmental Radioactivity* 110 (2012): 1–6, doi:10.1016/j.jenvrad.2012.01.012; C. Wald, "Medical Isotopes Confound Nuclear Test Monitoring," *Science* 345 (2014): 126, doi:10.1126/science.345.6193.126.
6. R.W. Hamm, and M.E. Hamm, "The Beam Business: Accelerators in Industry," *Physics Today* 64 (2011): 46, doi:10.1063/1.3603918; U.S. Department of Energy, "Accelerators for America's Future," June 2010, <http://science.energy.gov/~media/hep/pdf/accelerator-rd-stewardship/Report.pdf>.
7. J. Harvey, "NorthStar Progress in Establishing a Domestic Mo-99 Source" presented at the Mo99 Topical Meeting, Chicago, IL, April 2013, <http://mo99.ne.anl.gov/2013/pdfs/Mo99%202013%20Web%20Presentations/S10-P1Harvey.pdf>; D.R. McAlister and E. Philip Horwitz, "Automated Two Column Generator Systems for Medical Radionuclides," *Applied Radiation and Isotope* 67 (2009): 1985–91, doi:10.1016/j.apradiso.2009.07.019.
8. Nuclear Energy Agency, OECD, "Medical Isotope Supply in the Future." <http://www.oecd-nea.org/med-radio/reports/sen-hlgmr2014-2.pdf>
9. Nuclear Energy Agency, OECD, "A Supply and Demand Update of the Molybdenum-99 Market," (August 2012), <http://www.oecd-nea.org/med-radio/docs/2012-supply-demand.pdf>.
10. Nuclear Energy Agency, OECD, "Medical Isotope Supply in the Future." (ссылка 8)
11. Там же.
12. F.N. Von Hippel, and L.H. Kahn, "Feasibility of Eliminating the Use of Highly Enriched Uranium in the Production of Medical Radioisotopes," *Science & Global Security* 14 (2006): 151–62, doi:10.1080/08929880600993071.
13. M. Pomper, "The End of HEU in Mo-99 Production and the 2016 Nuclear Security Summit" (presented at the Mo-99 Topical Meeting, Washington, D.C., June 2014), <http://mo99.ne.anl.gov/2014/pdfs/presentations/S7P1%20Presentation%20Pomper.pdf>.
14. U.S. National Nuclear Security Administration, "GTRI's Convert Program: Minimizing the Use of Highly Enriched Uranium," <http://nnsa.energy.gov/mediaroom/factsheets/gtri-convert>; D. Kramer, "Drive to End Civilian Use of HEU Collides with Medical Isotope Production," *Physics Today* 64 (2011): 17–19, doi:10.1063/1.3554310.
15. U.S. National Nuclear Security Administration, "First LEU-Produced Molybdenum-99 Approved for Patient Use Arrives in U.S.," (6 December 2010), <http://www.nnsa.energy.gov/mediaroom/pressreleases/leumoly120610>.
16. D. Duvall, "U.S. Tc-99m Payment Initiative," (presented at the Mo-99 Topical Meeting, Chicago, IL, 1–4 April 2013), <http://mo99.ne.anl.gov/2013/pdfs/Mo99%202013%20Web%20Presentations/S2-P3Duvall.pdf>.
17. NorthStar Medical Radioisotopes, "Company, Federal Funding," <http://www.northstarm.com/company-investors>; U.S. National Nuclear Security Administration, "NNSA Awards Funding to Accelerate Non-HEU-Based Production of Molybdenum-99 in the United States," 25 November 2013, <http://nnsa.energy.gov/mediaroom/pressreleases/mo99>.
18. M. Pomper, "The End of HEU in Mo-99 Production and the 2016 Nuclear Security Summit." (ссылка 13)
19. G. Ball, "Reflections of 4 Years of Conversion Experience" (presented at the Mo-99 Topical Meeting, Washington, D.C., June 2014), <http://mo99.ne.anl.gov/2014/pdfs/presentations/S6P4%20Presentation%20Ball.pdf>.
20. V. Host, "Status of the IRE LEU Conversion Program" (presented at the Mo-99 Topical Meeting, Washington, D.C., June 2014), <http://mo99.ne.anl.gov/2014/pdfs/presentations/S6P1%20Presentation%20Host.pdf>.
21. R.W. Brown, "A Progress Report on Mallinckrodt's Conversion to Low Enriched Uranium (LEU) Targets for the

- Production of Mo-99" (presented at the Mo-99 Topical Meeting, Washington, D.C., June 2014), <http://mo99.ne.anl.gov/2014/pdfs/abstracts/S3P4%20Abstract%20%20Brown.pdf>.
22. D. Cubbin, "An Update on the Progress of ANSTO's New Molybdenum Processing Facility" (presented at the Mo-99 Topical Meeting, Washington, D.C., June 2014), <http://mo99.ne.anl.gov/2014/pdfs/presentations/S6P2%20Presentation%20Cubbin.pdf>.
 23. Nuclear Energy Agency, OECD, "Medical Isotope Supply in the Future." (ссылка 8)
 24. G.P. Messina et al., "New Generating System for Tc99m Production" (presented at the Mo-99 Topical Meeting, Washington, D.C., June 2014), <http://mo99.ne.anl.gov/2014/pdfs/presentations/S3P3%20Presentaton%20Harvey.pdf>.
 25. P. Gould, "Medical Isotope Shortage Reaches Crisis Level," *Nature News* 460 (2009): 312–13, doi:10.1038/460312a.
 26. Nuclear Energy Agency, OECD, "Medical Isotope Supply in the Future." (ссылка 8)
 27. Из 83 реакторов во всем мире, на которых производятся радиоизотопы, 52 реактора старше 40 лет. Смотрите International Atomic Energy Agency, "Research Reactors," <http://nucleus.iaea.org/RRDB/RR/ReactorSearch.aspx>.
 28. Nuclear Energy Agency, OECD, "Medical Isotope Supply in the Future." (ссылка 8)
 29. J.A. Perrotta and I.J. Obadia, "The RMB Project Development Status," (Presented at the International Conference on Research Reactors: Safe Management and Effective Utilization, 14-18 November 2011, Rabat, Morocco). J. A. Osso et al., "Production of 99Mo at IPEN-CNEN/SP-Brazil." J.A. Osso et al., "Production of 99Mo at IPEN-CNEN/SP-Brazil"; World Nuclear Association, "Nuclear Power in Brazil — Brasil Nuclear Energy," <http://www.world-nuclear.org/info/Country-Profiles/Countries- A-F/Brazil/>.
 30. Nuclear Energy Agency, OECD, "Medical Isotope Supply in the Future." (ссылка 8)
 31. H. Blaumann et al., "RA-10: A New Argentinian Multipurpose Research Reactor" (presented at the International Conference on Research Reactors, Rabat, Morocco, 2011), <http://www.naweb.iaea.org/NAPC/Physics/meetings/CN-188- WEB-Presentations/Session%20C/C04%20Blaumann%20Argentina.pdf>
 32. Center for Nonproliferation Studies, Center for Energy and Security Studies, and Vienna Center for Disarmament and Non-Proliferation, "Prospects for Nuclear Security Partnership in Southeast Asia," (May 2012), http://cns.miis.edu/opapers/pdfs/120515_seasia_nuclear_security_partnership.pdf.
 33. "Batan Tekno Announces Plan for Indonesia's 4th Nuke Reactor," *The Jakarta Globe*, 4 March 2014, <http://www.thejakartaglobe.com/news/batan-tekno-announces-plan-for-indonesias-4th-nuke-reactor/>.
 34. K. Amin, "RI, US Firms Sign Deal to Produce Medical Isotopes," *The Jakarta Post*, 21 June 2014, <http://www.thejakartapost.com/news/2014/06/21/ri-us-firms-sign-deal-produce-medical-isotopes.html>; SHINE использует нейтроны, полученные на ускорителе, чтобы инициировать реакции деления в водном растворе HOY. Смотрите K. Pitas, "The SHINE Path to a Reliable Domestic Supply of Mo- 99" (presented at the Mo-99 Topical Meeting, Washington D.C., June 2014), <http://mo99.ne.anl.gov/2014/pdfs/presentations/S10P2%20Presentation%20Pitas.pdf>; A.J. Youker et al., "Overview: Argonne Assistance in Developing SHINE Production of Mo-99" (presented at the Mo-99 Topical Meeting, Washington, D.C., June 2014), <http://mo99.ne.anl.gov/2014/pdfs/presentations/S10P3%20Presentation%20Youker.pdf>.
 35. K. Amin, "RI, US Firms Sign Deal to Produce Medical Isotopes." (ссылка 34)
 36. "IAEA Supports Medical Isotope Production in Armenia," *Asbarez News*, 30 June 2014, <http://asbarez.com/124583/iaea-supports-medical-isotope-production-in-armenia/>.
 37. Сетевое дополнение можно найти по адресу <http://www.tandfonline.com/10.1080/08929882.2015.1037123>
 38. A.J. Youker et al., "Overview: Argonne Assistance in Developing SHINE Production of Mo-99"; K. Pitas, "The SHINE Path to a Reliable Domestic Supply of Mo-99." (ссылка 34)
 39. C. Ross et al., "Using the 100Mo Photoneutron Reaction to Meet Canada's Requirement for 99mTc," *Physics in Canada* 66 (2010): 1, 24.
 40. C. Ross et al., "Using the 100Mo Photoneutron Reaction to Meet Canada's Requirement for 99mTc." (ссылка 39); J. Harvey, "NorthStar Progress in Establishing a Domestic Mo-99 Source" (ссылка 7); D.R. McAlister and P. Horwitz, "Automated Two Column Generator Systems for Medical Radionuclides." (ссылка 7)
 41. G.P. Messina et al., "New Generating System for Tc99m Production." (ссылка 24)
 42. D. Schlyer, "Production of Radionuclides in Accelerators," in *Handbook of Radio-pharmaceuticals: Radiochemistry and Applications*, ed. M.J. Welch and C.S. Redvanly (New York: John Wiley & Sons, 2003).
 43. J.L. Heilbron and R.W. Seidel, *Lawrence and His Laboratory: A History of the Lawrence Berkeley Laboratory, Volume I* (Berkeley: University of California Press, 1989), 399, <http://ark.cdlib.org/ark:/13030/ft5s200764/>.
 44. Hamm and Hamm, "The Beam Business." (ссылка 6)
 45. Компания "Advanced Cyclotron Systems" продает три различных типа циклотронов с энергиями в диапазо-

- не от 14 до 30 MeV и токами от 300 до 1200 μ A. В частности, модель TR-24 была специально разработана для изготовления изотопов для позитронной эмиссионной томографии (PET) и изотопа Tc-99m. Компания "Best Cyclotron" предлагает пять моделей с энергиями от 15 до 70 МэВ и токами от 400 до 1000 μ A. Сайты компаний "Advanced Cyclotron Systems, Inc.", "Cyclotron Technologies,": <http://www.advancedcyclotron.com/cyclotron-solutions> и сайт компании "Best Cyclotron": "Best Cyclotron Systems - Products," <http://www.bestcyclotron.com/products.html>.
46. H. Targholizadeh et al., "Cyclotron Production of Technetium Radionuclides Using a Natural Metallic Molybdenum Thick Target and Consequent Preparation of [Tc]-BRIDA as a Radio-Labelled Kit Sample," *Nukleonika* 55 (2010): 113–18; A.R. Jalilian et al., "Direct Technetium Radiopharmaceuticals Production Using a 30MeV Cyclotron," *DARU : Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences* 19 (2011): 187–192.
 47. G.S. Bauer, "Physics and Technology of Spallation Neutron Sources," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 463 (2001): 505–43; M. Arai and K. Crawford, "Neutron Sources and Facilities," in *Neutron Imaging and Applications*, ed. H.Z. Bilheux, R. McGreevy, and I.S. Anderson (Boston, MA: Springer U.S., 2009), 13–30.
 48. International Atomic Energy Agency, "Development Opportunities for Small and Medium Scale Accelerator Driven Neutron Sources: Report of a Technical Meeting Held in Vienna," (18–21 May 2004), http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1439_web.pdf.
 49. B. Blau et al., "The Swiss Spallation Neutron Source SINQ at Paul Scherrer Institut," *Neutron News* 20 (2009): 5–8, doi:10.1080/10448630903120387.
 50. G.S. Bauer, "Physics and Technology of Spallation Neutron Sources" (ссылка 47); T.E. Mason, "Pulsed Neutron Scattering for the 21st Century," *Physics Today* 59 (2006): 44, doi:10.1063/1.2216961.
 51. Chinese Academy of Sciences, "China Spallation Neutron Source," <http://csns.ihep.ac.cn/english/Introduction/Introduction.htm>.
 52. B. Blau et al., "The Swiss Spallation Neutron Source SINQ at Paul Scherrer Institut." (ссылка 49)
 53. A. Andy, A.K. Dixon, R.G. Grainger, and D.J. Allison. *Diagnostic Radiology A Textbook of Medical Imaging* (Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, Elsevier, 1986). H.A. Ziessman, J.P. O'Malley, and J.H. Thrall, *Nuclear Medicine: The requisites*, 4th ed. (Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2014).
 54. National Research Council, *Medical Isotope Production Without Highly Enriched Uranium* (Washington, D.C.: National Academies Press, 2009).
 55. Там же.
 56. A. Rahmim, and H. Zaidi, "PET versus SPECT: Strengths, Limitations and Challenges," *Nuclear Medicine Communications* 29 (2008): 193–207.
 57. Nuclear Energy Agency, OECD, "The Supply of Medical Radioisotopes: An Assessment of Long-Term Global Demand for Technetium-99m" (2011), <http://www.oecd-nea.org/med-radio/reports/long-term-assessment-99mtc.pdf>.
 58. GE Healthcare, "Reimbursement Information for Positron Emission Tomography," January 2013, http://www3.gehealthcare.com/en/Products/~/_/media/Downloads/us/Product/Reimbursement/Custom-Advisories/GEHealthcare-Customer-AdvisoryPosition-Emission-Tomography-PET-Reimbursement-Info-2013.pdf.
 59. Nuclear Data Services, IAEA, "Established Radioisotopes," https://www-nds.iaea.org/radionuclides/list_estab_nuclides.htm; для Ra-232 смотрите 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>.
 60. 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, March 2014), http://www.nonproliferation.org/wp-content/uploads/2014/03/140312_alternative_high_risk_radiological_sources_cesium_chloride_blood.pdf.
 61. National Research Council, *Radiation Source Use and Replacement: Abbreviated Version*. (Bethesda, MD: National Academies Press, 2008), 117.
 62. E.K. Salminen et al., "International Conference on Advances in Radiation Oncology (ICARO): Outcomes of an IAEA Meeting," *Radiation Oncology* 6 (2011): 11, doi:10.1186/1748-717X-6-11.
 63. International Atomic Energy Agency, "Trends in Radiation Sterilization of Health Care Product," (STI/PUB/1313, 2008).
 64. IBA, "X-Ray Sterilization for Medical Devices – The Future-Proof Technology," <http://www.iba-industrial.com/medical-device-sterilization/exelis-x-ray-sterilization>.
 65. Например, США потребляют более половины всего произведенного в мире Mo-99. National Research

Council, *Medical Isotope Production Without Highly Enriched Uranium*, 66 (ссылка 54).

66. Там же, 68–69.
67. Там же, 66.
68. Активность измеряется в конце изготовления, а не во время лечения. Потери в период между изготовлением и клиническим применением не включены, но они могут оказаться критическими для короткоживущих изотопов при оценке количества машин, требующихся для конкретного изотопа. Линейный ускоритель с энергией 50 МэВ и мощностью 100 кВт облучает одиночную мишень массой 50 г. Циклотрон с энергией менее 50 МэВ с током пучка 500 μA облучает одиночную мишень, за исключением Ra-223, для которого требуется энергия 80 МэВ с током пучка 250 μA . Оцениваемая производительность источника нейтронов расщепления предполагает сечение пучка в 1 см^2 с потоком тепловых нейтронов в $10^{14}\text{ н/см}^2\text{с}$. Производство Tc-99m на циклотроне предполагает однократное облучение в течение 6 часов. Оценки с символами “m” или “с” соответственно основаны на измеренных выходах или на измеренных поперечных сечениях.
69. Там же, 26.
70. B. Gue’rin et al., “Cyclotron Production of 99mTc: An Approach to the Medical Isotope Crisis,” *Journal of Nuclear Medicine* 51 (2010): 13N–16N.
71. E. Bradley and International Atomic Energy Agency, *Non-HEU Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium-99m* (Vienna: OECD, 2013); Nuclear Energy Agency, OECD, “The Supply of Medical Radioisotopes: Review of Potential Molybdenum-99/Technetium-99m Production Technologies,” (2010).
72. E. Bradley and International Atomic Energy Agency, *Non-HEU Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium-99m* (ссылка 71); C. Ross et al., “Using the 100Mo Photoneutron Reaction to Meet Canada’s Requirement for 99mTc.” (ссылка 39)
73. C. Ross et al., “Using the 100Mo Photoneutron Reaction to Meet Canada’s Requirement for 99mTc.” (ссылка 39)
74. Там же.
75. P. Tkac et al., “ANL Activities in Support of Accelerator Production of 99Mo through the G/n Reaction on 100Mo,” (Mo-99 Topical Meeting, Santa Fe, NM, December 2011), <http://mo99.ne.anl.gov/2013/pdfs/Mo99%202013%20Web%20Papers/S10-P3 Tkac Paper.pdf>; E. Bradley and International Atomic Energy Agency, *Non-HEU Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium-99m*. (ссылка 71)
76. NorthStar Medical Radioisotopes, “NorthStar Medical Radioisotopes Breaks Ground for New Facility in Beloit, Wis.,” (22 July 2014) <http://www.northstarm.com/index.php?module = cms&page = 60>.
77. E. Bradley and International Atomic Energy Agency, *Non-HEU Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium-99m*. (ссылка 71)
78. B. Gue’rin et al., “Cyclotron Production of 99mTc: An Approach to the Medical Isotope Crisis.” (ссылка 70)
79. F. Ta’rka’nyi et al., “Investigation of Activation Cross-Sections of Proton Induced Nuclear Reactions on natMo up to 40 MeV: New Data and Evaluation,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 280 (2012): 45–73, doi:10.1016/j.nimb.2012.02.029.
80. B. Gue’rin et al., “Cyclotron Production of 99mTc: An Approach to the Medical Isotope Crisis.” (ссылка 70)
81. Там же.
82. Advanced Cyclotron Systems, Inc., “TR 30 Cyclotrons,” <http://www.advancedcyclotron.com/cyclotron-solutions/tr30>.
83. 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.
84. P. Schaffer, “Direct Production of 99mTc on Canada’s Existing Cyclotron Infrastructure” (presented at the Mo99 Topical Meeting, Chicago, IL, April 2013), <http://mo99.ne.anl.gov/2013/pdfs/Mo99%202013%20Web%20Presentations/S8-P2 Benard.pdf>.
85. TRIUMF, “New Milestone for Tc-99m Production.” (ссылка 3)
86. Advanced Cyclotron Systems, Inc., “World’s First Hybrid PET/SPECT Cyclotron Successfully Commissioned at 500 μA ,” 25 October 2012, <http://www.advancedcyclotron.com/blog/worlds-first-hybrid-petspect-cyclotron-successfully-commissioned-at-500%20b5a/>.
87. World Bank, “Population in Urban Agglomerations of More than 1 Million (percent of Total Population),” <http://data.worldbank.org/indicator/EN.URB.MCTY.TL.ZS>.
88. Nuclear Energy Agency, OECD, “The Supply of Medical Radioisotopes: An Economic Study of the Molybdenum-

- 99 Supply Chain," <http://www.oecd-nea.org/med-radio/reports/MO-99.pdf>.
89. Там же.
90. C. Ross et al., "Using the ^{100}Mo Photoneutron Reaction to Meet Canada's Requirement for $^{99\text{m}}\text{Tc}$," *La Physique au Canada* 66 (2010): 19.
91. T.J. Morley et al., "An Automated Module for the Separation and Purification of Cyclotron-Produced $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$," *Nuclear Medicine and Biology* 39 (2012): 551–59, doi:10.1016/j.nucmedbio.2011.10.006.
92. C. Ross et al., "Using the ^{100}Mo Photoneutron Reaction to Meet Canada's Requirement for $^{99\text{m}}\text{Tc}$." (ссылка 90)
93. Там же.
94. Там же.
95. Цена ускорителя TR 24 компании "Advanced Cyclotron Systems, Inc." с энергией 24 МэВ и током $500\ \mu\text{A}$ не публиковалась. Однако, стоимость ускорителя TR 30 с энергией 30 МэВ и током $1000\ \mu\text{A}$ оценивалась как 12,3 миллиона долларов в ценах 2010 года. Консервативно предполагая, что стоимость циклотрона пропорциональна квадратному корню из мощности пучка, можно оценить, что машина с с энергией 24 МэВ и током $500\ \mu\text{A}$ будет стоить около 7,8 миллиона долларов. Jupiter, Technical, Security and Management Solutions, Cost/Benefit Comparison for 45 MeV and 70 MeV Cyclotrons, 26 May 2005, <http://www.isotopes.gov/outreach/reports/Cyclotron.pdf>.
96. Advanced Cyclotron Systems, Inc., "TR 24 Cyclotrons," <http://www.advancedcyclotron.com/cyclotron-solutions/tr24>.
97. Nuclear Energy Agency, OECD, *The Supply of Medical Radioisotopes* (ссылка 57). Неясно, относятся ли отмеченные в исследовании обрабатываемые установки, к ускорителю TR 24, или к TR 30. В представленном здесь анализе консервативно предполагается, что они относятся к меньшему циклотрону.
98. Advanced Cyclotron Systems, Inc., "TR 24 Cyclotrons, PET, SPECT Radioscopes," accessed 14 October 2014, <http://www.advancedcyclotron.com/cyclotron-solutions/hybrid/tr24>.
99. Nuclear Energy Agency, OECD, *The Supply of Medical Radioisotopes* (ссылка 57).
100. P. Schaffer, "Direct Production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ on Canada's Existing Cyclotron Infrastructure." (ссылка 84)
101. R. Scott Kemp, "Nuclear Proliferation with Particle Accelerators," *Science & Global Security* 13 (2005): 183–207, doi:10.1080/08929880500357708.
102. C. Riendeau, D. Moses, and A. Olson, "Proliferation Potential of Accelerator-Driven Systems: Feasibility Calculations" (U.S. Department of Energy, November 1998), <http://www.osti.gov/bridge/servlets/purl/12464-s1ZzJe/webviewable/12464.pdf>.
103. International Atomic Energy Agency, "The Structure and Content of Agreements between the Agency and States Required in Connection with the Treaty on the Non-Proliferation of Nuclear Weapons," (June 1972), <http://www.iaea.org/Publications/Documents/Infcircs/Others/infcirc153.pdf>.
104. C. Riendeau, D. Moses, and A. Olson, "Proliferation Potential of Accelerator-Driven Systems: Feasibility Calculations." (ссылка 102)
105. R. Carchon, A. Borella, and K. van der Meer, "Safeguards for a Gen IV Type Reactor-Safeguards Approach versus Design Information," (International Atomic Energy Agency, 2010), <http://www.iaea.org/safeguards/Symposium/2010/Documents/PapersRepository/308.pdf>.
106. D. Bodansky, *Nuclear Energy Principles, Practices, and Prospects*, 2nd ed. (New York: Springer, 2008), 212.
107. J. T. Harvey et al., "Domestic Production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$," in Mo-99 Topical Meeting, Santa Fe, New Mexico December, 2011, <http://mo99.ne.anl.gov/2011/pdfs/Mo99%202011%20Web%20Papers/S7-P3%20Harvey-Paper.pdf>.
108. G.P. Messina et al., "New Generating System for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Production." (ссылка 24)
109. S. Chemerisov et al., "Overview of Argonne Support for Mo-99 Medical Isotope Production: NorthStar Medical Technologies" (presented at the Mo-99 Topical Meeting, Washington, D.C., 2014), <http://mo99.ne.anl.gov/2014/pdfs/papers/S8P4%20Paper%20Chemerisov.pdf>.
110. NorthStar Medical Radioisotopes, "NorthStar Medical Technologies Signs Letter of Intent with Triad Isotopes To Bring New Domestic Source of Non-HEU Materials To Market," <http://www.northstarm.com/index.php?module=cms&page=57>.
111. NorthStar Medical Radioisotopes, "Company, Federal Funding." (ссылка 17)
112. Мишени облучались в исследовательском реакторе университета штата Миссури.
113. NorthStar Medical Radioisotopes, "NorthStar Medical Radioisotopes Breaks Ground for New Facility in Beloit, Wis." (ссылка 76); J.T. Harvey, "NorthStar Progress Towards Domestic $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Production." (ссылка 7)
114. G. Ball, "Reflections of 4 Years of Conversion Experience" (ссылка 19); J. Creasy, "Update on the Development, Testing, and Manufacture of High Density LEU-Foil Targets for the Production of Mo-99" (presented at the Mo-99 Topical Meeting, Washington, D.C., June 2014), <http://mo99.ne.anl.gov/2014/pdfs/presentations>

/S10P1%20Presentation%20Creasy.pdf.

115. U.S. National Nuclear Security Administration, "First LEU-Produced Molybdenum-99 Approved for Patient Use Arrives in U.S." (ссылка 15); Lantheus Medical Imaging, "Swift Approvals Underscore Urgency for Reliable Global Access to Isotope Critical For Diagnostic Imaging Tests," 9 July 2009, <http://investor.lantheus.com/phoenix.zhtml?c = 241435&p = irol-newsArticle&ID= 1540424>"; A.J. Kuperman, "European Foot-Dragging on Conversion Is Endangering Mo-99 Supply," (presented at the Mo-99 Topical Meeting, Washington, D.C., June 2014), <http://mo99.ne.anl.gov/2014/pdfs/abstracts/S7P2%20Abstract%20%20Kuperman.pdf>.
116. F.N. Von Hippel and L. Kahn, "Feasibility of Eliminating the Use of Highly Enriched Uranium in the Production of Medical Radioisotopes." (ссылка 12)
117. A.J. Kuperman, "European Foot-Dragging on Conversion Is Endangering Mo-99 Supply." (ссылка 115)
118. T.M. Willig, C. Futsaether, and H. Kippe, "Converting the Iranian Heavy Water Reactor IR-40 to a More Proliferation-Resistant Reactor," *Science & Global Security* 20 (2012): 97–116.