

关于保障我国同位素供应安全的考虑

汪勇先

(中国科学院上海应用物理研究所 嘉定园区 上海 201800)

摘要 全球的放射性同位素生产反应堆严重老化, 导致故障频发, 造成全球同位素供应短缺, 已严重影响临床诊断和治疗以及核分子影像技术的发展。发展新的替代技术解决同位素的供应短缺已是刻不容缓。基于加速器的 ^{99m}Tc 生产技术已日趋成熟, 加速器生产的 ^{99m}Tc 在核纯度, 比活度和非放杂质等方面已达到或超过反应堆生产的裂变钼制备的钼铈发生器生产的 ^{99m}Tc 。基于加速器的医用放射性同位素区域性集中供应模式, 取代传统的基于反应堆的全球集中供应模式是保证我国医用同位素供应安全的最具可操作性和可持续性的发展途径。

关键词 放射性同位素, ^{99m}Tc , 加速器, 反应堆, 全球集中供应, 区域性集中供应

中图分类号 TL92

以正电子发射计算机显像(PET)和单光子发射计算机显像(SPECT)技术为代表的核分子显像技术, 结合核分子显像探针, 由于其高灵敏度, 高特异性和高分辨率在生物, 医学等领域得到了广泛的应用, 是唯一一个已应用于临床的分子显像技术。在肿瘤, 心脑血管疾病的早期诊断和治疗中起着越来越重要的作用。自2000年以来, 全球用于生产放射性同位素的几个反应堆发生了一系列的停堆事件

(表1)^[1], 造成了 ^{99}Mo (^{99m}Tc 的母体)生产危机频发, 而引起全球 ^{99m}Tc 供应短缺, 严重地影响了世界上大多数的国家和地区, 也影响到作为疾病诊断、评估和个性化治疗的主要工具之一的核分子影像技术和核分子治疗技术的发展, 进而危及人类健康保健。这些事件已直接威胁到全世界每年超过1000万人次和 ^{99m}Tc 直接相关的核医学诊断^[2]。发展新的替代技术解决全球同位素的供应短缺已是刻不容缓。

表 1 2000 年以来发生的影响 ^{99}Mo 供应的事件节选^[1]

Table 1 A selected chronology of events that have affected ^{99}Mo supply since the year of 2000^[1]

1999 年	美国能源署(DOE)确定停止在美国国内生产 ^{99}Mo 同位素的努力, 从此完全依靠进口。
2001 年	由于 911 事件, 暂时中止向美国空运 ^{99}Mo 的业务。
2002 年	荷兰的 HFR 堆(High Flux Reactor)因为反应堆运行安全问题, 停堆 42 天。
2005 年	11 月 18 日, Mallickrodt 停止生产 ^{99m}Tc 发生器, 并招回了已发产品, 直到次年 4 月才恢复供应。
2006 年	加拿大 NRU 堆(National Research Universal)因为技术原因非计划性停堆 6 天。
2007 年	加拿大 NRU 堆由于安全问题, 非计划性停堆 24 天。
2008 年	荷兰 HFR 堆因一循环冷却回路腐蚀问题停堆, 直到 2009 年 2 月才恢复。
2008 年	8 月, IRE 堆由于 ^{131}I 外泄停堆, 直到 2008 年 11 月才获准重开。
2009 年	5 月, NRU 堆停堆维修; 2010 年 NRU 堆停堆直到 2010 年 8 月 18 日才恢复。
2010 年	2 月, HFR 堆停堆维修, 直到 9 月才恢复。

1 加速器可以替代反应堆成为医用同位素的主要供应模式

世界的同位素供应一直是集中供应的模式, 拿占世界医用同位素消耗量 80%的 ^{99m}Tc 为例, 其母

体 ^{99}Mo 由世界上五个大反应堆生产, 即加拿大 NRU 反应堆, 荷兰 HFR 反应堆, 南非的 SAFARI-1 反应堆, 比利时 BR2 反应堆和法国 OSIRIS 研究堆, 全世界 67%的 ^{99}Mo 是由 NRU 和 HFR 生产供应的。

第一作者: 汪勇先, 男, 1944 年生, 1966 年毕业于复旦大学物理二系放射化学专业
收稿日期: 2012-09-10, 修回日期: 2012-10-22

然后再运往几个中心制成钼铈发生器, 供应全球各个医院。每年的销售量超过 3 亿欧元^[1,2]。这些反应堆严重老化导致故障频发, 造成全球同位素供应短缺。

中国便是由中国原子能院和中国核动力研究所进口裂变 ^{99}Mo 制成发生器运往各个医院, 由医院自行制备药物临床使用。在上世纪 80 年代开始, 欧美鉴于核医学的快速发展和普及, 开始发展放射性药物药房, 供应区域内医院的放射性药物(区域的范围根据核素的半衰期和运输能力确定), 保证药物质量, 但是发生器还只能依靠集中供应。我国从本世纪初开始也在大城市实现了放射性药房供药, 但在中小城市还是医院自买发生器自己制药。由于这六个反应堆都已接近 40 年的高龄, 故障频发, 导致近几年来全世界同位素供应紧张, 特别是 ^{99}Mo 的供应, 甚至断供的情况也时有发生, 扰乱了正常的医疗次序, 引起了全世界的医疗部门的关注。美国, 英国, 法国, 加拿大, 荷兰和国际原子能机构都组织专家提供应对的策略和措施^[2-5]。在我国现行的利用高浓缩铀通过中子裂变生产裂变钼的方法难以为继, 理由是:

1) 现有的供应同位素的反应堆多已老化, 而由于乌克兰的契尔诺贝里和日本福岛核事故引发了对反应堆安全问题质疑, 特别是一些欧洲国家宣布弃核。建造新的反应堆用于同位素生产在发达国家恐难以接受。因此 Qaim^[6]建议像中国这样的新兴发展中大国能承担起供应同位素的重任。我国新建了二个反应堆应该有能力做这件事。可由于这二个反应堆都归属大的研究院, 反应堆的主要任务不是供应同位素, 离商业化运作距离很远, 靠之没有安全感。以往我国同位素供应完全依赖进口就是明证, 我们不缺反应堆, 缺体制机制。

2) 用浓缩铀生产裂变钼, 使用的是武器级的铀, 在我国用本来就稀缺的武器级的铀生产裂变钼可行性不大。这也是为什么过去我国有生产裂变钼可能的反应堆, 但却选择生产产量和质量都较差的色层钼的理由。到后来, 又由于生产不能保证, 转而采用进口裂变钼满足国内需求。

3) 防止核扩散, 防恐形势严峻更突现使用武器级的铀生产裂变钼可行性不大。

现在提出了很多生产 ^{99}Mo 的替代方法(这里不详叙), 其中最具吸引力的方法是用低能加速器直接生产 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。它不仅建造成本低, 安全性好, 而且生产的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 量大, 一台加速器一批次可生产 60 Ci 的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, 质量达到裂变钼的相同水平, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的含量也处于和裂变钼生产的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 同等的水平^[5,7-12]。

目前正电子显像核素几乎全部用加速器生产, 因此除了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 以外, 这种低能加速器可以生产大多数常用的医用核素。低能加速器可以基本满足医用同位素的需求。目前显现了很大的原动力, 研究低能加速器生产那些原本是反应堆生产的核素的方法或生产替代核素^[6]。

2 区域性集中供应(local centralized supply)比全球集中供应(global central supply)更具安全性和先进性

自 1962 年钼铈发生器问世后, 核医学得到了迅速发展。正如上述, ^{99}Mo 是全球集中供应的模式。由于长途运输, 同位素的供应变得很困难, 再加上 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记技术不成熟, 除了大型的医院外, 一般都缺少技术人员来完成药物的标记, 这样严重限制了核医学的发展。上世纪 70 年代出现了加速器生产的缺中子放射性核素, 其中 ^{67}Ga 、 ^{201}Tl 、 ^{111}In 和 ^{123}I 被称为四大金刚。除了它们优良的核性质, 无载体高比活度以及活泼的化学性质易于标记外, 它可以由专业的生产单位生产, 并直供医院。实现了区域性集中供药, 减少了运输环节, 因此发展很快, 大有取代 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 之势。80 年代, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记技术得到了突破性的进展, 同时出现了放射性药物药房即时标记药物直供医院, 这种新的放射性药物生产和销售的模式, 才使得 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 药物重占鳌头。80 年代同期正电子药物出世, 特别是 ^{18}F FDG 的研制成功, 刮起了一股 PET-CT 显像的旋风。以区域性集中供应正电子药物的企业也发展很快, 更加速了 PET-CT 的发展。目前我国 PET-CT 已愈 150 台, 专用加速器 50 台, 正电子药物的销售额已超 2 亿元, 超过了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的总量, 今后五年预计会翻翻。放射性药物药房同时供应即时标记放射性药物和正电子药物已成为当前发展趋势。

回顾这段发展历史, 我们有理由相信区域性集中供药比全球集中供药更有利于核医学的发展, 可以保证我国同位素供应的自主性和安全性。

3 基于加速器的医用放射性同位素区域性集中供应模式, 是保证我国医用同位素供应安全的最具可操作性和可持续性的发展途径

加拿大政府于 2008 年 5 月作出决定, 终止原计划取代已经老化的 NRU 反应堆的二座 MAPLE 反应堆的建造计划, 并启动一项不基于反应堆的同位素供应计划 (Non Reactor-Based Isotope Supply

Contribution Program, NISP), 该计划斥资 1100 万加元支持 ACSI 公司(The Advanced Cyclotron System Inc.)研发项目“回旋加速器商业化生产 ^{99m}Tc ”(Commercializing Cyclotron Production of ^{99m}Tc in Canada), 同时资助两所大学(Centre Hospitalize Universitaire de Sherbrooke 和 University of Alberta)进行研究高质量的基于加速器的 ^{99m}Tc 生产技术, 包括技术、法规和商业问题, 预计到 2014 年完成 ^{99m}Tc 的商业化。2011 年 ACSI 公司宣布最高质子能量为 24 MeV, 最大流强为 500 μA 的 TR24 回旋加速器已获得加拿大核安全委员会(the Canadian Nuclear Safety Commission)批准上市。ACSI 建议用 TR-24 生产 ^{99m}Tc 代替目前反应堆生产 $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ 发生器技术。可生产大多数 PET 和 SPECT 所需同位素, 包括 ^{18}F 、 ^{99}Tc 、 ^{123}I 和 ^{111}In 等。ACSI 向加拿大政府提议实施“回旋加速器生产医用同位素全国供应网络(National Cyclotron Network to Produce Medical Isotopes)”计划, 该网络由 8 台合理分布的 TR-24 回旋加速器组成, 可保证全国规模化的和稳定的、经济上可自循环的医用同位素供应, 可望在 18 个月内建成该供应网络, 并可满足今后 2–3 年内全加拿大的医用同位素需求。ACSI 宣布在意大利建立欧洲销售和服务办事处, 对于欧洲顾客的要求提供及时回应、技术支持和服务。

发展低能和中能加速器生产医用放射性同位素, 包括 ^{99m}Tc 取代目前的基于反应堆的全球集中供应模式是实现我国独立自主、安全的医用放射性同位素供应体系的最佳选择。它具有成本最低、安全性最高、核废物最少的优点, 而且在技术上也已趋于成熟。实现基于加速器的区域性医用同位素集中供应体系, 将会极大地促进我国的核医学, 放射性药物和核生物技术的发展, 从根本上改变我国的放射性药物产业的生产和运行模式。这将引起世界医用同位素供应体系发生革命性的变化, 也给我国放射性药物和加速器技术的发展和产业化提供了一个新的机遇。本世纪初, 当 PET-CT 和相应的放射性药物刚刚进入临床, 一些有识之士大声疾呼尽快发展我国的正电子放射性药物, 加速器和相关的同位素和药物生产技术的研究和开发, 可惜和者寥寥。美国通用电气 GE 不失时机地推出了小型专用加速器和 PET-CT 以及配套设备和耗材, 迅速占领了全世界 50% 以上的市场份额, 在中国更达到了 80% 以上。在约 150 台 PET-CT 和近 50 台加速器中, 没有一台是国产的, 这样的事情不能重现。

我们必须抓紧中低能回旋加速器的研制和产业化, 首先研制质子能量为 30 MeV 的低能回旋加速器, 中长期目标是研制质子能量为 100 MeV 加速器, 逐步实现可加速氦、氦粒子的能力。

我们必须抓紧研发加速器生产同位素的技术, 包括能承受高能量、高流强粒子束的辐照靶装置, 自动靶运输系统, 同位素靶子制备和核素分离纯化系统, 以及辐射安全防护系统。

我们必须抓紧带电粒子核反应的研究和核数据整理和评估, 以期发现更多、更合理的加速器生产核素的方法, 研制更多的核素满足不断增长的核医学和核分子影像学的需求。

我们必须抓紧加速器技术、核化学和放射化学、放射性药物化学以及放射性药物药理学的人才培养。

4 小结

基于加速器的 ^{99m}Tc 生产技术已日趋成熟, 加速器生产的 ^{99m}Tc 在核纯度、比活度和非放杂质等方面已达到或超过反应堆生产的裂变钼制备的钼铯发生器生产的 ^{99m}Tc , 临床使用证明所获得的图像质量基本相同。用于直接生产 ^{99m}Tc 的高流强低能质子加速器、靶系统、 ^{99m}Tc 分离和提纯系统, 浓缩同位素 ^{100}Mo 回收系统以及相应的辐射安全防护系统都已进入商业化阶段。基于加速器的 ^{99m}Tc 生产技术比之反应堆有成本低, 安全性高, 核废物少的优点。大大减少了放射性物质的全球运输, 有利于防止核物质的扩散, 对于反恐有战略意义。高经济性, 有望降低 ^{99m}Tc 药物的价格, 提升药物供应的稳定性和及时性, 造福患者, 促进核医学的发展。加速器直接生产 ^{99m}Tc 技术取代反应堆裂变钼生产技术在技术上, 经济上都具可行性。

由于生产 ^{99m}Tc 的回旋加速器可生产 PET 和 SPECT 所需的大多数同位素, 包括 ^{18}F 、 ^{99}Tc 、 ^{123}I 和 ^{111}In 等, 为实现基于加速器的区域性医用同位素集中供应体系奠定了物质和技术基础, 可以取代目前的基于反应堆全球同位素集中供应模式。这将会极大地促进我国的核医学、放射性药物和核生物技术的发展, 从根本上改变我国的放射性药物产业的生产和运行模式。这也将引起世界医用同位素供应体系发生革命性的变化, 也给我国放射性药物和加速器技术的发展和产业化提供了一个新的机遇, 我们应该抓住机遇, 及早谋划, 从容应对。

参考文献

- 1 Maria Lyra. Alternative production methods to face global molybdenum-99 supply shortage[J]. Hellenic Journal of Nuclear Medicine, 2011, **14**(1): 49–55
- 2 Steven C, van der Marck & Arjan J, Koning & Kevin E. Charlton. The options for the future production of the medical isotope ^{99}Mo [J]. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2010, **37**: 1817–1820
- 3 Health and Consumers Directorate-general, European Commission. Preliminary report on supply of radioisotopes for medical use and current developments in nuclear medicine[C]. SANCO/C/3/HW D(2009) Rev. 8, Luxembourg, 30 October 2009
- 4 OECD Nuclear Energy Agency (NEA). The path to a reliable supply of medical radioisotopes[C]. Nuclear Energy in Perspective. June, 2011
- 5 International Atomic Energy Agency. Production technologies for molybdenum-99 and technetium-99m[C]. IAEA-TECDOC-1065. February 1999
- 6 Sayed M Qaim. The present and future of medical radionuclide production[C]. Radiochimica Acta. A special Golden Jubilee Issue in August/September 2012
- 7 Lambrecht R M, Sekine T, Vera R H. Alice predictions on the accelerator production of molybdenum-99[J]. Applied Radiation and Isotopes 1999, **51**: 177–182
- 8 Scholten B, Lambrecht R M, Cogneau M, *et al.* Excitation functions for the cyclotron production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{99}Mo [J]. Applied Radiation and Isotopes 1999, **51**: 69–80
- 9 Gagnon K, Bénard F, Kovacs M, *et al.* Cyclotron production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$: Experimental measurement of the $^{100}\text{Mo}(p,x)^{99}\text{Mo}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and $^{99\text{g}}\text{Tc}$ excitation functions from 8 to 18 MeV[J]. Nuclear Medicine and Biology, 2011, **38**: 907–916
- 10 Celler A, Hou X, Bénard F, *et al.* Theoretical modeling of yields for proton-induced reactions on natural and enriched molybdenum targets[J]. Physics in Medicine and Biology, 2011, **56**(17): 5469–5484
- 11 Hou X, Celler A, Grimes J, *et al.* Ruth T Theoretical dosimetry estimations for radioisotopes produced by proton-induced reactions on natural and enriched molybdenum targets[J]. Physics in Medicine and Biology, 2012, **57**(6): 1499–1515
- 12 Morley T J, Dodd M, Gagnon K, *et al.* An automated module for the separation and purification of cyclotron-produced $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ [J]. Nuclear Medicine and Biology, 2012, **39**(4):551–559

Strategy for securing the national supply of radioisotopes

WANG Yongxian

(Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Jiading Campus, Shanghai 201800, China)

Abstract Background: The global supply shortage of medical radioisotopes caused by the unscheduled shutdown of the aged reactors which supply over 90% of radioisotopes overall the world, has severely affected the normal healthcare system which depend on the technology of molecular imaging for diagnoses and therapy as well as the development of nuclear molecular imaging technology. **Purpose:** It is urgently needed to develop new alternative technologies to solve the problem of global radioisotope supply shortage. **Methods:** The proton cyclotron is a potential alternative technology to produce the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and the most of medical radioisotopes of clinical importance. **Results:** The quality of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ produced by cyclotron, such as nuclide purity, specific activity and nonradioisotope impurities, has reached and/or exceeded that eluted from $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator produced by reactor. **Conclusions:** It is the most operational and sustainable way to substitute the conventional global centralized supply by reactors with local centralized supply of radioisotopes by proton cyclotrons for securing the national supply of radioisotopes.

Key words Radioisotope, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, Cyclotron, Reactor, Global centralized supply, Local centralized supply

CLC TL92