

## Успехи и проблемы получения медицинских радиоизотопов в России

Б.Л. Жуйков

*Производство и применение радионуклидов для медицинской диагностики и терапии в России сталкивается с рядом трудностей. На примере развития новых методов получения медицинских радионуклидов в Институте ядерных исследований РАН ( $^{82}\text{Sr}$ ,  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератор,  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  и др.) показано, что в существующих условиях прогресс в этой области возможен при обеспечении поддержки уникальных базовых установок и фундаментальных исследований, предоставлении учёным и медицинским специалистам права самим определять наиболее перспективные направления исследований, а также организации эффективной международной коллаборации с участием развитых стран.*

**Ключевые слова:** радиоизотопы, линейный ускоритель протонов, Россия, ядерная медицина, прикладные исследования, международное сотрудничество, стронций-82, олово-117м, актиний-225

PACS numbers: 28.65.+s, 87.53.-j, 87.56.-v

DOI: 10.3367/UFNr.2015.12.037695

### Содержание

1. Введение. Положение с ядерной медициной в России, потребности и возможности обеспечения радиоактивными изотопами для терапии и диагностики (544).
  2. Получение изотопов на уникальных базовых установках (546).
  3. Проведение фундаментальных исследований и развитие на их основе новых технологий (546).
    - 3.1. Получение стронция-82, разработка и внедрение генератора рубидия-82.
    - 3.2. Получение олова-117м.
    - 3.3. Получение актиния-225.
  4. Международное сотрудничество (548).
  5. Заключение (549).
- Список литературы (549).

### 1. Введение. Положение с ядерной медициной в России, потребности и возможности обеспечения радиоактивными изотопами для терапии и диагностики

Обеспечение потребности ядерной медицины радиоактивными изотопами становится важнейшим направлением развития ядерной отрасли во всем мире. Отошли в прошлое времена, когда считалось, что другие методы в медицине могут заменить радионуклидные диагностику и терапию. Наблюдается рост числа процедур как традиционной однофотонной диагностики, так и, в особенности, диагностики, основанной на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). При проведении ПЭТ в основном используются ультракороткоживущие (УКЖ) нуклиды ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ), но большие перспективы имеют также новые разработки, основанные на радио-

нуклидах, получаемых из генераторов, —  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ ,  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ,  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ .

В плане радиоизотопной терапии особые надежды в будущем возлагаются на "таргетную" терапию, в которой радионуклид с малым пробегом испускаемых частиц доставляется непосредственно к поражённой клетке биологическими "транспортёрами". Также считается, что большие перспективы имеет "индивидуальная" (*personal*) медицина, в которой диагностика может проводиться с помощью того же радионуклида, что и терапия, и процесс строго контролируется по ходу всего лечения (см. раздел 3.2). Эти новые направления требуют развития широкого производства специально для этого предназначенных радионуклидов.

В России много лет назад была создана мощная база, включающая в себя ядерные реакторы, ускорители и радиохимические производства, позволяющая получать большое число разных медицинских изотопов (см. таблицу) [1]. Имеется значительный потенциал для расширения этой базы. Однако эти перспективы серьёзно сдерживаются следующими факторами:

— слабым развитием ядерной медицины в России и, соответственно, незначительным внутренним рынком изотопов. По некоторым оценкам, отставание российской ядерной медицины от ядерной медицины развитых стран составляет 40–50 лет, и пока не наблюдается существенного сокращения этого разрыва (по данным [2] фармацевтический рынок в России в целом уменьшился в 2015 г. на 27,4% в долларовом исчислении по сравнению с 2014 г.). В качестве примера можно привести потребление наиболее распространённого радионуклида — молибдена-99, который повсеместно используется для изготовления генераторов  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , применяемых для диагностики многих заболеваний. В мире потребление  $^{99}\text{Mo}$  составляет около 12 тыс. Ки в неделю (в пересчёте на 6-суточный распад), а в США — 5–7 тыс. Ки. В России же потребление  $^{99}\text{Mo}$  — менее 100 Ки, что значительно ниже, чем в таких странах, как Египет, Турция, Индонезия, Аргентина, причём уровень производства  $^{99}\text{Mo}$  в России значительно выше. Другой пример: заявлено,

Б.Л. Жуйков. Институт ядерных исследований РАН,  
просп. 60-летия Октября 7а, 117312 Москва, Российская Федерация  
E-mail: bz@inr.ru

Статья поступила 10 января 2016 г.

Таблица. Главные действующие производители\* медицинских изотопов и радиоактивных фармацевтических препаратов в России

Организация	Местоположение	Установки для изотопного производства	Производимые медицинские радионуклиды
Государственный научный центр (ГНЦ) – Научно-исследовательский институт атомных реакторов	Димитровград, Ульяновская область	Ядерные реакторы, "горячие" камеры	$^{99}\text{Mo}$ , $^{125}\text{I}$ , $^{131}\text{I}$ , $^{188}\text{W}$ , $^{89}\text{Sr}$ , $^{117\text{m}}\text{Sn}$ , $^{153}\text{Sm}$ , $^{153}\text{Gd}$ , $^{177}\text{Lu}$ , $^{192}\text{Ir}$ , $^{131}\text{Cs}$ , $^{144}\text{Ce}$ ; в разработке: $^{225}\text{Ac}$
ГНЦ РФ – Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского	Обнинск, Калужская область	"Горячие" камеры	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генератор, $^{90}\text{Sr}$ -источники, $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -генератор, $^{133}\text{Xe}$ , $^{32}\text{P}$ , $^{225}\text{Ac}$ ; в разработке: $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ -генератор, $^{82}\text{Sr}$
Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова	Обнинск, Калужская область	Ядерный реактор, "горячие" камеры	$^{99}\text{Mo}$ , $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генератор, препараты с $^{131}\text{I}$ , $^{153}\text{Sm}$ ; в разработке: $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -генератор
Закрытое акционерное общество (ЗАО) "Циклотрон"	Обнинск, Калужская область	Циклотроны 23 и 14 МэВ	$^{67}\text{Ga}$ , $^{68}\text{Ge}$ , $^{85}\text{Sr}$ , $^{103}\text{Pd}$ , $^{111}\text{In}$ , $^{195}\text{Au}$ , $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -генератор
Федеральное государственное унитарное предприятие «Производственное объединение "МАЯК"»	Озёрск, Челябинская область	Ядерные реакторы, "горячие" камеры	$^{89}\text{Sr}$ , $^{90}\text{Sr}$ , $^{32}\text{P}$ , $^{35}\text{S}$ , $^{14}\text{C}$
Открытое акционерное общество (ОАО) "Институт реакторных материалов"	Заречный, Челябинская область	Ядерный реактор, "горячие" камеры	$^{131}\text{Cs}$ , $^{14}\text{C}$ , $^{33}\text{P}$ , $^{32}\text{P}$ , $^{35}\text{S}$ , $^{90}\text{Y}$ , $^{192}\text{Ir}$
Акционерное общество "Радиевый институт им. В.Г. Хлопина"	Санкт-Петербург	Циклотрон, "горячие" камеры, ядерный реактор — на Ленинградской атомной электростанции	$^{123}\text{I}$ , $^{124}\text{I}$ , $^{125}\text{I}$ , $^{67}\text{Ga}$ , $^{186}\text{Re}$ , $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генератор
Научно-исследовательский институт ядерной физики при Томском политехническом университете	Томск	Ядерный реактор, циклотрон, "горячие" камеры	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генератор, $^{199}\text{Tl}$ , $^{123}\text{I}$ , $^{67}\text{Ga}$
Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"	Москва	Циклотрон 35 МэВ, растворный реактор "Аргус", "горячие" камеры	$^{123}\text{I}$ , $^{201}\text{Tl}$ ; в разработке: $^{99}\text{Mo}$ , $^{89}\text{Sr}$
Федеральный медицинский биологический центр им. А.И. Бурназяна/Завод "Медрадио-препарат"/ООО "Диамед"	Москва	"Горячие" камеры	Препараты с $^{131}\text{I}$ , $^{123}\text{I}$ , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , $^{89}\text{Sr}$ , $^{201}\text{Tl}$ , $^{67}\text{Ga}$ , $^{111}\text{In}$ , $^{51}\text{Cr}$ ; в разработке: $^{188}\text{Re}$ , $^{90}\text{Y}$ , $^{59}\text{Fe}$ , генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
Российский научный центр радиологии и хирургических технологий	Санкт-Петербург	Циклотроны, "горячие" камеры	$^{123}\text{I}$ , $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератор, ПЭТ-изотопы
Российский научный центр "Прикладная химия"	Санкт-Петербург	"Горячие" камеры	Препараты с $^{14}\text{C}$ , $^3\text{H}$ , $^{33}\text{P}$ , $^{125}\text{I}$
2-й центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны РФ	Тверь	Циклотрон, 30 МэВ	$^{67}\text{Ga}$
Институт ядерных исследований РАН	Троицк, Москва	Линейный ускоритель протонов	Облучённые мишени с $^{82}\text{Sr}$ , $^{117\text{m}}\text{Sn}$ , $^{103}\text{Pd}$ , $^{68}\text{Ge}$ ; в разработке: $^{72}\text{Se}$ , $^{64}\text{Cu}$ , $^{225}\text{Ac}$ , $^{223}\text{Ra}$

\* Производители УКЖ для ПЭТ не включены в таблицу.

что в России уже существуют 67 организаций с ПЭТ, однако только 10 центров с циклотронами эффективно работает, и ещё в 15 организаций привозят изотопы из этих центров, в то время как в США регулярно работает несколько тысяч ПЭТ-сканеров. Ещё в меньшей степени в России востребованы изотопы для новых медицинских технологий;

— отсутствием значительного государственного финансирования для сооружения новых или существенного развития имеющихся установок для производства медицинских радионуклидов. Небольшие инвестиции, как государственные, так и частные, направляются только в развитие общеизвестных стандартных технологий;

— ведомственными барьерами при распределении имеющихся средств. Ведущими назначаются организации по ведомственному принципу. Так, государственная

корпорация "Росатом", обладающая значительными финансовыми возможностями, практически направляет средства для финансирования только своих организаций. Система оценки результатов конкурсов, проводимых министерствами, является недоработанной и непрозрачной и ориентируется в основном на формальные показатели, которые интерпретируются в определённых интересах. Роль действительно независимых экспертов в проводимых конкурсах не является определяющей, авторитетные иностранные эксперты привлекаются крайне редко;

— стремлением государства к монополизации изотопного производства. Это выражается, в частности, в жесточении процессов лицензирования. "Росатом" стремится взять под свой контроль все значительные производства изотопов;

— недостатком высококвалифицированных кадров и отсутствием приемлемой системы их подготовки. Основные научные исследования и их внедрение остаются в значительной мере оторванными от образования.

В настоящей статье мы покажем на примере Института ядерных исследований РАН, как эти проблемы могут быть частично преодолены и какие имеются условия для дальнейшего более эффективного развития.

## 2. Получение изотопов на уникальных базовых установках

В России существует ряд крупных организаций, обладающих реакторами, ускорителями и радиохимическими производствами (см. таблицу).

В Федеральном государственном бюджетном учреждении Институт ядерных исследований РАН (ИЯИ РАН) эксплуатируется крупнейший в Европе и Азии линейный ускоритель. Особенностью этой уникальной установки является то, что она даёт возможность ускорять протоны до сравнительно высоких энергий — 600 МэВ (в настоящее время — до 209 МэВ), при этом ускоритель обеспечивает высокую интенсивность (ток) пучка — до 140 мкА. В 1992 г. была создана крупнейшая на тот момент в мире установка для производства изотопов на ускорителе на отводке пучка протонов с энергией 160 МэВ [3, 4], которая впоследствии регулярно модернизировалась, как и сам линейный ускоритель.

Когда в ИЯИ РАН формировалась изотопная программа, мы прежде всего ориентировались на те медицинские радионуклиды, которые могут быть произведены на нашем ускорителе [5], но не могут производиться в существенных количествах или с необходимыми характеристиками на ядерных реакторах или на небольших ускорителях с более низкой энергией частиц. В основном развивались технологии производства стронция-82, олова-117м, актиния-225, селена-72, а в качестве побочных — технологии получения германия-68, палладия-103, радия-223, а также радионуклидов для технологического и научного применения — натрия-22 и кадмия-109. Однако регулярного производства таких распространённых медицинских радионуклидов, как таллий-201, иод-123, галлий-67, индий-111, молибден-99, фтор-18, в которых ощущалась значительная потребность, не предусматривалось.

При этом прикладная программа по производству медицинских радионуклидов комбинируется с фундаментальными задачами на ускорителе. Ни один из ныне действующих в мире ускорителей подобного рода: в Лос-Аламосской национальной лаборатории (Los Alamos National Laboratory, LANL) и Брукхейвенской национальной лаборатории (Brookhaven National Laboratory, BNL) (США), Канадской национальной лаборатории элементарных частиц и ядерной физики Triumf, ускорительной лаборатории iThemba (Южная Африка), исследовательском центре ARRONAX (Accelerator for Research in Radiochemistry and Oncology at Nantes Atlantic) (Франция) — не нацелен только на производство изотопов — все они ориентированы также на решение фундаментальных и учебных задач, которые финансируются государством.

В ИЯИ РАН на линейном ускорителе параллельно проводятся ряд фундаментальных исследований: изучение структуры конденсированных сред в различных условиях [6], изучение нейтрон-ядерных процессов [7], измерения сечений деления ядер [8] — а также прикладные работы, в частности по протонной терапии [9] и др.

В России эффективно работают на получение медицинских изотопов и другие уникальные ядерные установки.

Значительные успехи достигнуты в Научно-исследовательском институте атомных реакторов (НИИАР) (Дмитровград), где работает несколько мощных исследовательских реакторов, в том числе СМ-3 с рекордно высоким потоком нейтронов,  $3 \times 10^{15} \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$ .

В ЗАО "Циклотрон" (Обнинск) — основном российском поставщике изотопов, производимых на ускорителях, — имеется два циклотрона, которые отличаются тем, что обладая сравнительно невысокой энергией ускоренных частиц, 23 и 14 МэВ (протоны,  $\alpha$ -частицы, дейтроны), обеспечивают производство радионуклидов на очень высоком токе пучка (до 1000 мкА).

Уникальные установки для производства медицинских изотопов имеются также в Национальном исследовательском центре "Курчатовский институт", где действует один из немногих в мире реакторов на водном растворе уранилсульфата, в котором ядерное топливо служит одновременно для производства радионуклидов. Этот принцип позволяет получать значительные количества  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{89}\text{Sr}$  на компактных реакторах с очень низкой мощностью — 20–100 кВт. Хотя регулярное производство медицинских радионуклидов здесь пока не организовано, такой подход вызывает растущий интерес в мире.

В то же время многие другие организации, базовые установки которых не обладают рекордными характеристиками, не могут выдержать конкуренции с ведущими мировыми производителями медицинских изотопов. Реакторы в Физико-энергетическом институте имени А.И. Лейпунского (ФЭИ) были закрыты, эксплуатация других реакторов и ускорителей не вполне эффективна.

## 3. Проведение фундаментальных исследований и развитие на их основе новых технологий

Разработка новых технологий по получению изотопов, как правило, сопровождается фундаментальными исследованиями. Эти исследования могут быть непосредственно не связанными с конкретной технологической разработкой, иметь целью изучение нового процесса самого по себе и продолжаться в течение многих лет без практической реализации. С другой стороны, фундаментальные исследования могут порождать неожиданный технологический подход, который может быть реализован только при глубоком понимании процесса. Разделить фундаментальные и технологические разработки иногда невозможно также потому, что они проводятся теми же сотрудниками и на той же аппаратуре. Особенность Российской академии наук состоит в том, что такой подход здесь может быть эффективно реализован.

При этом важно, чтобы направления деятельности определялись не внешними бюрократическими структурами, а самими учёными, которые гораздо лучше осознают необходимость и перспективность того или иного направления.

В разделах 3.1–3.3 приведём примеры наших исследований такого рода.

### 3.1. Получение стронция-82, разработка и внедрение генератора рубидия-82

Стронций-82 — главный изотоп медицинского назначения, производимый на протонах средних энергий. Он

используется для изготовления медицинского генератора "дочернего" радионуклида рубидия-82 и проведения ПЭТ-диагностики кардиологических заболеваний.

Когда мы начали развивать данное направление в России в конце 1980-х годов и в 1990-х годах, это практически не встретило поддержки государственных органов, хотя специалисты признавали его перспективность. Пришлось основываться на крайне незначительных средствах РАН, средствах, полученных от договорных работ, и международных грантах.

Процесс получения  $^{82}\text{Sr}$  является довольно сложным и требует проведения многосторонних исследований. Наиболее выгодный метод получения стронция-82 — из природного рубидия, по ядерным реакциям  $^{85}\text{Rb} (p, 4n)^{82}\text{Sr}$  и  $^{87}\text{Rb} (p, 6n)^{82}\text{Sr}$ . Ранее для этого использовали мишени из хлорида рубидия. Мишень из металлического рубидия, которую мы разработали, — гораздо более производительная и благодаря некоторым особенностям — безопасная. В мишени во время её облучения интенсивным пучком протонов происходят сложные процессы, связанные с циркуляцией расплавленного рубидия и осаждением стронция на материале оболочки. Исследование этого процесса показало [10], что наблюдается необычная зависимость скорости сорбции от температуры, а сам процесс определяется образованием и разрушением окисдных коллоидных частиц. Таким образом, наиболее эффективная сорбция стронция из расплавленного рубидия происходит при температуре около  $300^\circ\text{C}$ . На основе этого создана новая эффективная технология [11], успешно внедрённая во французском центре ARRONAX (г. Нант), а лицензия приобретена также и американской компанией. Для создания эффективного производства в нашей стране необходимо строительство радиохимической лаборатории в ИЯИ РАН, проект которой уже разработан. Кроме того, здесь может быть реализован новый подход с циркулирующей мишенью из металлического рубидия (лабораторная модель уже действует), что обеспечило бы огромную производительность и полное удовлетворение как национальных, так и зарубежных потребностей. Во всех странах создание подобных установок осуществлялось с государственной финансовой поддержкой, которая необходима и для сооружения такой установки в России.

Изучение сорбции ультрамикрочастиц радионуклидов из других жидких металлов (свинец, серебро) показало, что в этих системах идут совсем иные процессы с принципиально другими закономерностями, которые требуют систематических фундаментальных физико-химических исследований. Эти работы могут иметь прикладное значение в проекте по трансмутации ядерных отходов, проекте Международного экспериментального термоядерного реактора ITER (International Thermonuclear Experimental Reactor) и др.

Стронций-82 (период полураспада  $T_{1/2} = 25,5$  сут) используют для изготовления медицинского генератора короткоживущего рубидия-82 ( $T_{1/2} = 1,3$  мин). Генератор представляет собой ионообменную колонку с неорганическим катионитом, на котором сорбируется  $^{82}\text{Sr}$ . В ходе эксплуатации генератора в клинике  $^{82}\text{Rb}$  в виде хлорида вымывают физиологическим раствором и с помощью специального инжектора вводят в кровеносную систему пациента.  $^{82}\text{Rb}$  распадается с испусканием позитронов. В результате аннигиляции позитронов образуются гамма-кванты, которые регистрируются в режиме совпадений, и таким образом с помощью ПЭТ-сканеров определяют кровоток в различных органах. Это позволяет эффективно диагностировать ишемиче-

скую болезнь сердца, ранние стадии инфаркта миокарда, а также ряд других кардиологических, неврологических и онкологических заболеваний [12]. Причём для диагностики онкологических заболеваний этот метод впервые был успешно применён именно в России.

Медицинский генератор  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  (типы ГР-1 и ГР-2), разработанный в ИЯИ РАН [13, 14], прошёл клинические испытания и применяется в одной из крупнейших медицинских организаций — Российском научном центре радиологии и хирургических технологий (РНЦ РХТ) (С.-Петербург). Получено регистрационное удостоверение на медицинское изделие (№ РЗН 2014/1669 от 1 июля 2014 г.). Российский генератор имеет характеристики, намного превосходящие характеристики американского аналога, что потребовало тщательного изучения адсорбционного процесса. Разработка этого генератора привлекла министерство здравоохранения РФ в качестве редкого примера успешных российских инновационных разработок в области ядерной медицины.

Использование данного радионуклидного генератора с ПЭТ имеет несколько преимуществ по сравнению с применением стандартных УКЖ-изотопов. В частности, с  $^{82}\text{Rb}$  проявляется иная фармакодинамика, чем с ранее использовавшимся  $^{13}\text{NH}_4^+$ . Но одно из самых главных преимуществ этого генератора, как и других применяемых генераторов для ПЭТ —  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  и  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ , — отсутствие необходимости иметь циклотрон вблизи клиники. Широкое внедрение генераторов разных типов обеспечит распространение ПЭТ по всей территории России. Однако для этого необходимо финансирование: во-первых, для организации производства изотопного сырья — выделенного стронция-82 (строительство радиохимической лаборатории в ИЯИ РАН), а во-вторых, для проведения ряда мероприятий по широкому внедрению данных медицинских технологий в медицинскую практику по всей стране.

### 3.2. Получение олова-117м

Олово-117м является уникальным медицинским изотопом, который имеет большое будущее в развитии "индивидуальной" медицины. Обладая удобным периодом полураспада (14 сут), этот изотоп испускает мягкие оже-электроны с энергией 127 и 152 кэВ, что позволяет эффективно проводить терапию онкологических костных заболеваний, а также разрушать атеросклеротические образования в кровеносных сосудах. В то же время  $^{117\text{m}}\text{Sn}$  испускает гамма-лучи с энергией фотонов 159 кэВ, что удобно для диагностики с помощью распространённых однофотонных СПЕКТ-камер (СПЕКТ — аббр. от Single Photon Emission Computed Tomography), широко используемых с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [15].

$^{117\text{m}}\text{Sn}$  может быть получен на реакторе с высоким потоком нейтронов (СМ-3 в НИИАР) в больших количествах, но с низкой удельной активностью. Для получения этого радионуклида с высокой удельной активностью, что является необходимым в большинстве случаев для эффективного медицинского применения, ИЯИ РАН совместно с BNL разработали новый метод, который включает в себя облучение мишеней, содержащих сурьму, протонами средних энергий. Перед тем как осуществить этот большой проект, необходимо было его серьёзно обосновать. Такое обоснование было подготовлено на основе фундаментальных исследований, которые до этого были осуществлены в ИЯИ РАН. В результате проведения экспериментов по измерению низких сечений в реакциях протонов с танталом (с использованием быстрого радиохимического разделения) и теоретиче-

ских расчётов по разработанной в ИИИ РАН каскадно-испарительной модели (Cascade Evaporation Fission model — CEF) была предложена новая систематика для изомерных отношений [16], которая применима в широкой области ядерных масс и энергий протонов. Эта систематика помогла обосновать проект по получению медицинского изотопа  $^{117m}\text{Sn}$ . Были оценены возможные выходы целевого продукта и выходы примесных радионуклидов (в том числе  $^{121m}\text{Te}$ ,  $^{114m}\text{In}$ ,  $^{120m}\text{Sb}$ ), образующихся при разной энергии протонов.

Разработанная в результате выполнения проекта оригинальная технология защищена четырьмя российскими и четырьмя американскими патентами. Она уже внедрена в США, и ИИИ РАН регулярно получает роялти от её использования.

К сожалению, медицинское внедрение  $^{117m}\text{Sn}$  для диагностики и терапии в России затруднено, ввиду того что отечественная ядерная медицина пока ещё не готова к внедрению таких новых методов.

### 3.3. Получение актиния-225

Актиний-225 ( $T_{1/2} = 10$  сут), а также дочерний продукт его распада висмут-213 ( $T_{1/2} = 46$  мин) являются одними из самых перспективных терапевтических радионуклидов. Они испускают  $\alpha$ -частицы с энергией от 5,8 до 8,4 МэВ, пробег которых в мягких тканях составляет всего лишь несколько десятков микрометров. Поэтому  $\alpha$ -эмиттеры — наиболее подходящие радионуклиды для векторной, или таргетной, терапии. Их можно встраивать в искусственные модульные нанотранспортёры (платформы), обычно представляющие собой полипептидные структуры, или моноклональные антитела, что обеспечивает адресную транспортировку радионуклида к поражённой клетке или ядру клетки. Предполагается, что таким методом можно обеспечить лечение на ранних стадиях многих болезней: рака простаты, молочной железы, мозга, костей, желудка, поджелудочной железы, яичников; меланомы, мезотелиомы, лейкемии.

Однако возможности получения  $^{225}\text{Ac}$  обычным способом — из продуктов распада  $^{233}\text{U}$  — являются весьма ограниченными, и в настоящее время такое производство  $^{225}\text{Ac}$  в мире составляет лишь около 1,7 Ки в год. В ИИИ РАН был предложен новый метод, основанный на облучении массивной мишени из металлического тория протонами средних энергий [17, 18]. Этот метод позволит производить несколько десятков кюри актиния-225 в год. Для того чтобы определить все образующиеся в результате облучения ядерные продукты, было проведено подробное изучение процессов ядерного взаимодействия, включая реакции слияния, скалывания и деления. Всего было обнаружено около 80 изотопов 30 элементов. Потребовалось также подробное изучение процесса радиохимического выделения актиния в чистом состоянии из этой сложной смеси радионуклидов, в которой активность целевого продукта составляет менее 2% [19]. Такую большую систематическую работу удалось осуществить только в результате привлечения исследовательских сил и возможностей химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова при участии Научно-исследовательского физико-химического института им. Л.Я. Карпова. В настоящее время сразу несколько научных групп со всего мира также проводят работу по этому направлению. Хотя российский приоритет в этих исследованиях признаётся, создание реального производства в России задерживается. Дальнейший прогресс зависит от возможности привлечения технических мощностей, кото-

рых нет в РАН, но которые имеются в госкорпорации "Росатом".

Организация производства зависит также от финансирования проекта. Текущее финансирование работ в основном осуществляется из средств, полученных от реализации других изотопов, а также научно-технических разработок. Хотя будущая коммерческая выгода в производстве актиния-225 ввиду его очень высокой цены не вызывает сомнений (доход может составить несколько десятков миллионов долларов в год), необходимые государственные средства для организации производства не выделяются, а для частного бизнеса финансирование новых разработок в России в настоящих условиях представляется слишком рискованным.

## 4. Международное сотрудничество

Вследствие того что ядерная медицина в России слабо развита, а производство в малых масштабах невыгодно, основные российские производители медицинских радионуклидов поставляют свои продукты преимущественно за рубеж. Российские организации широко взаимодействуют с производителями и потребителями из других стран, заинтересованными в развитии технологий в России, в особенности тех, которые в других странах развиты недостаточно, и в условиях, когда ощущается дефицит продуктов.

В развитии технологий производства медицинских радионуклидов ИИИ РАН тесно взаимодействует со следующими зарубежными организациями:

- Лос-Аламосской национальной лабораторией (США);
- Брукхейвенской национальной лабораторией (США);
- исследовательским центром ARRONAX (Франция);
- компанией Zevacor Molecular (США);
- Национальной лабораторией Triumf (Канада);
- Миланским университетом и лабораторией LASA (Laboratorio Acceleratori e Superconduttività Applicata) Национального института ядерной физики (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) (Италия).

ИИИ РАН выступал в качестве ведущей организации в семи международных проектах только в рамках программы GIPP (Global Initiatives for Proliferation Prevention) при участии Международного научно-технического центра (МНТЦ) (International Science and Technology Center — ISTC) и Американского фонда гражданских исследований и развития (Civilian Research and Development Foundation — CRDF), в частности в проектах:

- "Получение стронция-82 для медицинских целей" (ИИИ РАН, LANL);
- "Совместное производство палладия-103, стронция-82 и германия-68 для коммерческого распространения и медицинских целей" (шесть российских институтов, LANL, BNL; 116 российских участников);
- "Получение олова-117м в состоянии без носителя для радионуклидной терапии рака" (четыре российских института, BNL; 32 российских участника).

Программа GIPP финансировалась американской стороной и была направлена на вовлечение американских и российских оборонных предприятий в совместную деятельность по производству мирной продукции. Кроме ИИИ РАН в проектах участвовали сотрудники следующих российских организаций:

- Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского (Обнинск);

- Физико-химический институт им. Л.Я. Карпова (Обнинск);
- Производственное объединение "Маяк" (Озёрск);
- Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова;
- Медицинский радиологический научный центр РАМН (Обнинск);
- Завод "Медрадиопрепарат" (Москва);
- Институт геохимии и аналитической химии РАН (Москва);
- Институт атомных реакторов (Дмитровград);
- Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (С.-Петербург).

Американская сторона частично финансировала разработки не только технологий по получению  $^{82}\text{Sr}$ ,  $^{68}\text{Ge}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ , но и генератора  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  для медицинского использования специально в России, что позволило нам существенно продвигаться в этом направлении. Однако широкое внедрение генератора в медицинскую практику в нашей стране, конечно, может быть осуществлено только своими силами.

В настоящее время программы GIPP, ISTC и CRDF прекращены государствами-участниками — Россией и США. Но ИЯИ РАН успешно продолжает сотрудничество с американскими лабораториями и компаниями для совместного производства стронция-82. ИЯИ РАН поставляет в LANL облучённые мишени, содержащие стронций-82 [20] (уже около 300 тыс. пациентов получили медицинскую помощь с использованием наших изотопов), а часть выделенного продукта направляется из Лос-Аламоса в С.-Петербург для проведения медицинских исследований с российским генератором. Получение стронция-82 в малых количествах только для российских нужд было бы невыгодным. Таким образом, это сотрудничество соответствует интересам обеих стран.

Кроме того, успешно развивается сотрудничество по стронцию-82 и генератору рубидия-82 с центром ARRONAX и французскими компаниями. ИЯИ РАН заключил с ARRONAX лицензионный договор (включающий в себя получение роялти) и успешно внедрил свои технологии с целью обеспечения ядерной медицины в Европе и России изотопами и генераторами.

Таким образом, международная кооперация не только выгодна, но и в данном случае совершенно необходима для успешного развития этого направления у нас в стране.

## 5. Заключение

Реальный опыт развития производства медицинских изотопов в России показывает, что прогресс в этой области возможен при выполнении следующих условий:

— поддержке уникальных базовых установок и фундаментальных исследований, которые являются основой новых высокотехнологических разработок;

— резком уменьшении бюрократического контроля и вертикальной организации управления, а также предоставлении учёным и медицинским специалистам права самим определять наиболее перспективные направления исследований;

— организации эффективной международной коллаборации с участием стран, в которых ядерная медицина уже получила большое развитие и где новые разработки могут быть востребованными в больших объёмах, чем в России.

Для реализации перечисленных выше условий необходимо существенно пересмотреть политику развития этого научно-технического направления на государственном уровне.

## Список литературы

1. Zhuikov B L *Appl. Radiat. Isotop.* **84** 48 (2014)
2. "Russia Pharmaceuticals and Healthcare Report Q1 2016", Business Monitor Intern., December (2015); [http://www.researchandmarkets.com/publication/mbd2rro/russia\\_pharmaceuticals\\_and\\_healthcare\\_report](http://www.researchandmarkets.com/publication/mbd2rro/russia_pharmaceuticals_and_healthcare_report)
3. Жуйков Б Л и др. *Радиохимия* **36** 499 (1994); Zhuikov B L et al. *Radiochemistry* **36** 554 (1994)
4. Zhuikov B L et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **438** 173 (1999)
5. Жуйков Б Л *УФН* **181** 1004 (2011); Zhuikov B L *Phys. Usp.* **54** 968 (2011)
6. Koptelov E A et al. *J. Phys. Conf. Ser.* **291** 012012 (2012); *III Nanotechnology Intern. Forum 1–3 November, 2010, Moscow, Russia*
7. Алексеев А А и др. *ЯФ* **77** 579 (2014); Alekseev A A et al. *Phys. At. Nucl.* **77** 545 (2014)
8. Alekseev A A et al., INDC International Nuclear Data Committee, INDC(CCP)-0451 Distr. MN (Vienna: Intern. Atomic Energy Agency, Nuclear Data Section, 2009); <https://www-nds.iaea.org/publications/indc/indc-ccp-0451.pdf>
9. Кравчук Л, Акулиничев С, Жуйков Б *Медицина целевые проекты* (12) 74 (2012)
10. Жуйков Б Л, Коханюк В М, Винсент Дж С *Радиохимия* **50** 162 (2008); Zhuikov B L, Kokhanyuk V M, Vincent J S *Radiochemistry* **50** 191 (2008)
11. Жуйков Б Л, Ермолаев С В, Коханюк В М, Патент РФ № 2356113 (2008); *Бюлл. изобрет.* (14) (2009); Zhuikov B L, Ermolaev S V, Kokhanyuk V M, U.S. Patent 8929503 B1 (2008)
12. Гранов А М и др. *Современные медицинские технологии* 17 (2011)
13. Чудаков В М и др. *Радиохимия* **56** 455 (2014); Chudakov V M et al. *Radiochemistry* **56** 535 (2014)
14. Чудаков В М, Жуйков Б Л, Коханюк В М, Патент РФ № 2546731 (2015)
15. Srivastava S C et al. *Clinical Cancer Res.* **4** 61 (1998)
16. Жуйков Б Л, Ильинов А С *ЯФ* **69** 766 (2006); Zhuikov B L, Ilijinov A S *Phys. At. Nucl.* **69** 739 (2006)
17. Жуйков Б Л и др. *Радиохимия* **53** 66 (2011); Zhuikov B L et al. *Radiochemistry* **53** 73 (2011)
18. Жуйков Б Л и др., Патент РФ № 2373589 (2008); *Бюлл. изобрет.* (32) (2009); Zhuikov B L et al., Patent US 9058908 B2 (2009)
19. Aliev R A et al. *Solv. Extraction Ion Exchange* **32** 468 (2014)
20. Phillips D R et al. *Radiochim. Acta* **88** 149 (2000)

## Successes and problems in the development of medical radioisotope production in Russia

**B.L. Zhuikov.** Institute for Nuclear Research, Russian Academy of Sciences, prosp. 60-letiya Otkryabrya 7a, 117312 Moscow, Russian Federation. E-mail: bz@inr.ru

There are many challenges that face radionuclide production and application for medical diagnostics and therapy in Russia. In this article, the development of novel production methods for medical radionuclides ( $^{82}\text{Sr}$ ,  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -generator,  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ) at the Institute for Nuclear Research, RAS is described, providing an example of how supporting basic nuclear facilities, backing fundamental research, granting scientists and medicine specialists freedom in choosing a research direction, and effective international collaboration involving developed countries combine to enable progress in the field.

**Keywords:** radioisotopes, linear proton accelerator, Russia, nuclear medicine, applied research, international collaboration, strontium-82, tin-117m, actinium-225

PACS numbers: **28.65.** + s, **87.53.** – j, **87.56.** – v

Bibliography — 20 references

*Uspekhi Fizicheskikh Nauk* **186** (5) 544–549 (2016)

DOI: 10.3367/UFNr.2015.12.037695

Received 10 January 2016

*Physics – Uspekhi* **59** (5) (2016)