

Радиоизотопные исследования и разработки на линейном ускорителе Института ядерных исследований РАН

Б.Л. Жуйков, С.В. Ермолаев

Радиоизотопные исследования на линейном ускорителе Института ядерных исследований (ИЯИ) РАН развиваются с 1989 г. В 1992 году был сооружён "Стенд облучения изотопных мишеней", работающий на выведенном пучке протонов с энергией 160 МэВ и током более 120 мкА, — крупнейшая тогда установка в мире. На этой установке проводятся исследования как фундаментального, так и прикладного характера. Основные направления — изучение процессов образования радиоизотопов медицинского назначения, а также разработка технологии их производства. Главными получаемыми радионуклидами в настоящее время являются стронций-82 и актиний-225. Разработан и внедряется генератор $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ для диагностики с помощью позитронно-эмиссионной томографии. Разрабатывается медицинский генератор $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ для терапии онкологических заболеваний. Кроме того, проводится изучение физических и радиохимических процессов при получении ряда других медицинских изотопов: $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{68}Ge , ^{72}Se , $^{64,67}\text{Cu}$, ^{223}Ra , ^{230}Pa , ^{230}U — и изотопных генераторов на их основе. Технологии ИЯИ РАН успешно применяют в России и других странах. В лаборатории радиоизотопного комплекса ИЯИ РАН также изучают процессы, протекающие при взаимодействии протонов с ядрами, получают радиоизотопы научного и технического назначения — ^{22}Na , ^{83}Rb , ^{109}Cd — и радиоизотопные источники на их основе.

Ключевые слова: радиоизотопы, линейный ускоритель протонов, фундаментальные и прикладные исследования, ядерная медицина, стронций-82, генератор рубидия-82, актиний-225, генератор висмута-213

PACS numbers: 28.60.+s, 29.20.Ej, 87.56.bd

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2021.07.039010>

Содержание

1. Введение. История радиоизотопных исследований в институте (1387).
 2. Исследования, разработки и производство медицинских изотопов (1390).
 - 2.1. Стронций-82.
 - 2.2. Медицинский генератор рубидия-82.
 - 2.3. Актиний-225.
 - 2.4. Генератор висмута-213.
 - 2.5. Другие перспективные медицинские радионуклиды, получаемые на линейном ускорителе ИЯИ РАН.
 3. Важнейшие направления исследований для фундаментальной науки и техники (1396).
 4. Перспективы создания нового комплекса по производству медицинских изотопов (1398).
 5. Заключение (1399).
- Список литературы (1399).

1. Введение. История радиоизотопных исследований в институте

Лаборатория радиоизотопного комплекса (ЛРИК) была образована в Институте ядерных исследований (ИЯИ) РАН в 1989 г. Она вошла в состав Отдела экспериментальной физики, возглавляемого тогда членом-корреспондентом Академии наук СССР В.М. Лобашевым. Лабораторию возглавил известный теоретик, специалист по физике ядра, доктор физико-математических наук А.С. Ильинов. Основу лаборатории составили выходцы из Объединённого института ядерных исследований (ОИЯИ) (Дубна), Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (МГУ) и других ведущих российских организаций. Линейный ускоритель (ЛУ) в институте — мезонная фабрика — тогда находился в стадии строительства. С самого начала в ЛРИК планировалось проводить исследования как фундаментального, так и прикладного характера. Основные этапы развития радиоизотопных исследований в ИЯИ РАН приведены в табл. 1.

Линейный ускоритель ИЯИ РАН отличается тем, что он может обеспечить пучки протонов одновременно со сравнительно высокой энергией частиц (100–600 МэВ) и высокой интенсивностью (до 500 мкА). Такие характеристики изначально предполагались в основном для изучения физики мезонов. Но в настоящее время большее значение и развитие получили нейтронные и радиоизо-

Б.Л. Жуйков^(*), С.В. Ермолаев
Институт ядерных исследований РАН,
просп. 60-летия Октября 7а, 117312 Москва, Российская Федерация
E-mail: ^(*) bz@inr.ru

Статья поступила 12 марта 2021 г.,
после доработки 6 июля 2021 г.

Таблица 1. Важнейшие этапы развития радиоизотопных исследований и получения радионуклидов в ИИИ РАН

Год	Этап
1989	Образование Лаборатории радиоизотопного комплекса
1989	Разработка проекта комплекса по ускорению радиоактивных тяжёлых ионов
1989	Начало разработки технологии получения стронция-82 из металлического рубидия на разных ускорителях, а также генератора рубидия-82
1989	Первый эксперимент на линейном ускорителе: активация деталей двигателя внутреннего сгорания
1991	Разработка и проектирование "Стенда облучения радиоизотопных мишеней"
1992	Сооружение "Стенда облучения радиоизотопных мишеней"
1993	Первые переработки облучённых в ИИИ РАН мишеней, содержащих стронций-82, на предприятиях "Циклотрон" (Обнинск) и ГИПХ* (Санкт-Петербург)
1994	Переработка облучённых в ИИИ РАН мишеней, содержащих натрий-22 и кадмий-109, на предприятиях "Циклотрон" и ГИПХ, поставка продуктов потребителям
1997	Начало регулярных поставок мишеней в Лос-Аламосскую национальную лабораторию (LANL) (США) для переработки и получения чистого стронция-82, поставка продукта потребителям
2002	Начало разработки методов получения германия-68 и палладия-103 на ускорителе ИИИ РАН
2003	Начало исследований и разработок по получению олова-117m
2006	Начало исследований и разработок по получению актиния-225 из облучённого металлического тория
2007	Разработка и утверждение проекта новой радиохимической лаборатории с "горячими" камерами в ИИИ РАН
2014	Завершение клинических испытаний в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова (РНЦРХТ) и получение регистрационного удостоверения на медицинский генератор рубидия-82, разработанный в ИИИ РАН
2015	Начало исследований по разработке медицинского генератора висмута-213

* Государственный институт прикладной химии, ныне — Акционерное общество «Российский научный центр "Прикладная химия" (ГИПХ)».

топные исследования [1]. Параметры ускорителя определяют возможности для изотопных исследований и изотопного производства: во-первых, при таких энергиях протонов можно получать широкий круг изотопов в состоянии без носителя, в том числе тех, которые нельзя произвести в значительных количествах на реакторах и на циклотронах с низкой энергией частиц; во-вторых, при такой высокой интенсивности пучка протонов становится рациональным проведение не только исследований, но и крупномасштабного получения радионуклидов, которые могут найти применение в разных областях. Именно при совмещении этих характеристик возможности ускорителя реализуются в полной мере.

Одним из перспективных направлений в радиоизотопных исследованиях, которому вначале придавалось первостепенное значение, являлось получение пучков ускоренных тяжёлых ионов радиоактивных изотопов [2],

причём короткоживущие изотопы планировалось получать на пучке протонов ЛУ, тут же их выделять и вводить в ионный источник другого ускорителя — ускорителя тяжёлых ионов. Была изготовлена часть оборудования, проведены расчёты и предварительные проектные работы, которые показали, что интенсивность пучка различных тяжёлых ионов может достигать 10^{11} с^{-1} , что явилось бы рекордно высокой характеристикой. С помощью таких пучков можно было проводить исследование структуры ядра, получать новые изотопы, в том числе изотопы новых сверхтяжёлых элементов. Также пучки радиоактивных изотопов можно применять в прикладных целях. Однако вскоре работы по этому направлению пришлось свернуть из-за недостатка финансирования.

Другое направление, которое стало в дальнейшем основным, — исследования и разработки, направленные на получение на пучке ускоренных протонов изотопов медицинского, научного и технического назначения. Наличие ускорителя — это важнейшее, но далеко не единственное условие для эффективной наработки изотопов. В мире имеются ускорители, которые обладают не меньшим потенциалом, но крупное производство на них не организовано. Ещё одним определяющим условием является развитие эффективных мишенных технологий и технологий облучения.

На рисунке 1 показаны преимущества и недостатки наработки радиоизотопов на пучке протонов разных энергий. Протоны с энергиями в диапазоне 70–200 МэВ имеют важные преимущества по сравнению с протонами с более низкими или более высокими энергиями: большие сечения образования, высокие выходы изотопов в достаточно толстых мишенях и в большинстве случаев ограниченное количество примесей. Но в то же время такой подход требует эффективного охлаждения толстых и массивных мишеней во время облучения, а затем — эффективной методики их химической переработки для выделения продуктов.

Для реализации радиоизотопной программы в ИИИ РАН было решено создать установку на отводе пучка протонов с энергией 160 МэВ строящегося тогда линейного ускорителя. Такая установка (Стенд облучения радиоизотопных мишеней) [3, 4] была разработана, сооружена и запущена в кратчайшие сроки в 1992 г. (см. табл. 1). Конструкция установки была оригинальной, и хотя высказывались большие сомнения относительно её будущей работоспособности, установка оказалась на тот момент крупнейшей в мире по энергии, аккумулированной на производство изотопов, и она надёжно работает по сей день. Почти каждый год на установке проводились работы по её модернизации, улучшению её характеристик, увеличению производительности и повышению безопасности.

В настоящее время в мире уже эффективно работает несколько установок такого характера (табл. 2) и сооружаются новые.

Ещё одним важнейшим фактором в изотопном производстве является возможность выделения целевых радионуклидов из облучённых на ускорителе мишеней — как с точки зрения радиохимической методики, так и с точки зрения технических условий для её осуществления.

Методика выделения должна обеспечивать высокие химические выходы, так как наработка радионуклидов на таких ускорителях очень дорогая, и достижение вы-



Рис. 1. (В цвете онлайн.) Преимущества и недостатки получения изотопов при облучении мишеней протонами разных энергий (стрелками указаны возможные направления пучка протонов, которым облучают мишени разной толщины).

соких коэффициентов очистки продукта от примесных радионуклидов и вещества мишени, так как для изотопов медицинского применения имеются высокие требования по чистоте продукта. Причём требования к чистоте продукта медицинского применения всё ужесточаются. Особенностью переработки мишеней, облучённых с энергией протонов 70–200 МэВ, является то, что они относительно массивны — несколько десятков граммов, а выделяемые из них изотопы находятся в ультрамикрочколичествах. Поэтому некоторые стандартные подходы к химическому разделению здесь неприменимы. Важно также, чтобы методика подходила для дистанционного выполнения в "горячих" камерах, поскольку активность облучённых мишеней весьма высока.

Техническая реализация радиохимической переработки требует "горячих" камер с копирующими манипуляторами, с высокой степенью защиты, мощной газо-

очисткой и системой утилизации и транспортировки радиоактивных отходов. Кроме того, в последнее время для того, чтобы производить конечный продукт медицинского назначения, выделение необходимо проводить в условиях соблюдения надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice — GMP), что налагает дополнительные требования. В ИЯИ РАН давно было закончено проектирование такой радиохимической лаборатории, но на её сооружение не было выделено средств.

В рамках реализации радиоизотопных проектов в ИЯИ РАН методики радиохимической переработки обычно разрабатывались силами Института, а их внедрение в большом масштабе проводилось на предприятиях-партнёрах по всему миру. В таблице 3 приведены облучённые на линейном ускорителе мишени, которые перерабатывались по методикам, разработанным в боль-

Таблица 2. Основные действующие установки для производства радионуклидов на пучке протонов средних энергий

Организация	Местоположение	Энергия протонов, используемая для наработки радионуклидов, МэВ	Ток пучка, используемый для наработки радионуклидов, мкА
Институт ядерных исследований РАН	Троицк – Москва, Россия	160	120
Лос-Аламосская национальная лаборатория (LANL)	Лос-Аламос, Нью-Мексико, США	100	200
Брукхейвенская национальная лаборатория (BNL)	Аптон, Нью-Йорк, США	200	120
Национальный центр ускорителей элементарных частиц TRIUMF	Ванкувер, Канада	110 500	80
Лаборатория научных исследований на ускорителях iThemba	Форе, Южная Африка	66	250
Научно-медицинский центр ARRONAX (Accelerator for Research in Radiochemistry and Oncology at Nantes Atlantique)	Нант, Франция	70	2 × 150
Компания CURIUM	Индианаполис, США	70	2 × 200

Таблица 3. Мишени, облучённые на линейном ускорителе ИЯИ РАН и отправленные потребителям на переработку для выделения целевых радионуклидов

Основной материал мишени	Целевой радионуклид	Число отправленных мишеней	Годы поставки	Потребитель (переработка мишеней)
Рубидий	Стронций-82	2	1993	ГИПХ, Санкт-Петербург
		9	1993–1994	ЗАО "Циклотрон", Обнинск
		150	1997–2017	LANL
		1	2004	BNL
		11	2002–2013	ГНЦ РФ – ФЭИ *, Обнинск
Индий	Кадмий-109	5	1994–1995	ГИПХ
Алюминий	Натрий-22	3	1994–1995	ЗАО "Циклотрон"
		13	2002–2020	ГНЦ РФ – ФЭИ
Галлий	Германий-68	4	1999–2003	LANL
Серебро	Палладий-103	3	1999–2003	LANL
		9	2000–2005	НИФХИ **, Обнинск
		2	2003	Производственное объединение "Маяк", Озёрск
Родий		2	2003	BNL
Сурьма	Олово-117m	11	2004–2007	ГНЦ РФ – ФЭИ
		1	2005	МГУ
Торий	Актиний-225	10	2011–2017	МГУ
		5	2012–2013	НИФХИ

* Государственный научный центр Российской Федерации — Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского.

** Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова.

шинстве случаев с ведущим участием ИЯИ РАН. Мишени и радиохимические методики и технологии ИЯИ РАН использовались также на ускорителях в зарубежных организациях.

Следующим этапом в реализации медицинских изотопов является изготовление лекарственного радиофармацевтического препарата (ЛРФП) — конечного медицинского продукта, который вводят в организм человека для диагностики или терапии заболеваний. Исследования и разработки ИЯИ РАН ограничиваются направлением изотопных генераторов на основе тех радионуклидов, которые наиболее выгодно получать на ЛУ, в частности ^{82}Sr и ^{225}Ac . В медицинских генераторах дочерний короткоживущий радионуклид многократно получается в результате распада более долгоживущего материнского радионуклида и последующего отделения от материнского радионуклида. Затем ЛРФП на основе короткоживущего радионуклида вводят в организм. Синтезом сложных ЛРФП и исследованиями непосредственно по ядерной медицине занимаются другие институты и предприятия-партнёры ИЯИ РАН, и в этих исследованиях наш институт также принимает участие.

2. Исследования, разработки и производство медицинских изотопов

2.1. Стронций-82

Стронций-82 представляет собой наиболее перспективный изотоп для производства в ИЯИ РАН, так как он

является востребованным и не может быть произведён на реакторе, а также не может быть получен в достаточных количествах на циклотронах с низкой энергией частиц. Его используют для изготовления генераторов рубидия-82, который применяют при диагностике с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) кардиологических [5] и ряда других заболеваний (см. ниже). Первые эксперименты по разработке новой технологии производства ^{82}Sr из мишеней металлического рубидия по ядерным реакциям $^{85}\text{Rb}(p, 4n)$ и $^{87}\text{Rb}(p, 6n)$ проводились нами на ускорителях TRIUMF (Ванкувер, Канада) и И-100 (Институт физики высоких энергий (ИФВЭ), Протвино), а радиохимическая технология выделения отрабатывалась в "горячих" камерах Института ядерной энергетики АН Белоруссии [6].

Метод получения ^{82}Sr из мишеней металлического рубидия обеспечивает гораздо более высокий выход целевого продукта по сравнению с ранее использовавшимся методом получения ^{82}Sr из молибдена, облучённого протонами с энергией 500–800 МэВ, и в металлическом рубидии образуется меньше радионуклидных примесей — в основном ^{83}Rb , ^{84}Rb и ^{86}Rb , а также небольшие количества ^{75}Se и ^{74}As , которые удаляются при химической переработке. Содержание химически неудаляемой примеси ^{85}Sr в продукте также гораздо ниже: соотношение активности ^{85}Sr и ^{82}Sr в продукте составляет менее 1 при допустимом значении 5 [6–8]. Мишень из металлического рубидия также более производительна, чем использовавшаяся мишень из хлорида рубидия. Металлическая мишень обеспечивает лучший теплоотвод при облучении, а также является более безопас-

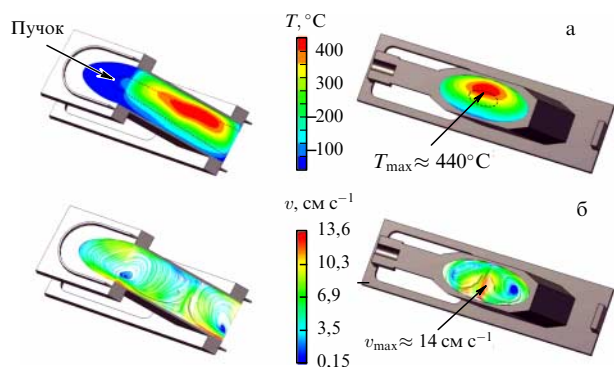


Рис. 2. (В цвете онлайн.) Распределение температуры (T) и скорости конвекционной циркуляции (v) металлического рубидия в облучаемой мишени (расчёты выполнены с использованием программной системы конечно-элементного анализа Ansys [12]), ток пучка протонов 100 мкА. (а) Сечение вертикальной плоскостью, проходящей через ось пучка протонов. (б) Сечение вертикальной плоскостью под углом 26° к пучку протонов, проходящей через точку максимальной температуры.

ной, так как исключает образование атомарного хлора, разрушающего оболочку мишени.

Разработка технологии облучения рубидиевых мишеней продолжилась на новой установке, сооружённой в 1992 г. на линейном ускорителе ИЯИ РАН на отводе пучка протонов с энергией 160 МэВ. Радиохимическая переработка облучённых мишеней металлического рубидия проводилась сначала традиционными ионообменными методами на предприятии "Циклотрон" (Обнинск) [7], затем в Лос-Аламосской национальной лаборатории [8] и Брукхейвенской национальной лаборатории. Эти работы по сотрудничеству с США начинались в рамках программы по нераспространению оружия Global Initiatives for Proliferation Prevention (GIPP), и в неё были вовлечены также многие российские предприятия госкорпорации "Росатом" [9]. В результате успешного выполнения этой программы в ИЯИ РАН и LANL было организовано совместное производство стронция-82, и до 2017 г. в LANL было отправлено большое количество облучённых рубидиевых мишеней — 150 (см. табл. 3). Впоследствии ИЯИ РАН разработал новый, оригинальный и более эффективный метод радиохимического выделения стронция-82 прямой сорбцией из жидкого металла [10, 11], и технология на этой основе была успешно внедрена в французском центре ARRONAX (Нант), а также в ГНЦ РФ – ФЭИ (Обнинск).

Мишень из металлического рубидия, которую используют сейчас для наработки стронция-82 в ИЯИ РАН, рассчитана на облучение наклонным пучком протонов под углом 26° . Мишень имеет сложную конструкцию. Толщина рубидия по ходу пучка 68 мм, а диапазон энергии протонов примерно от 95 до 35 МэВ. Эффективное охлаждение такой мишени достигается благодаря циркуляции жидкого металлического рубидия во время облучения (рис. 2), строгой оптимизации потоков охлаждающей воды, энергии протонов, положения, интенсивности и формы пучка с помощью оригинальных систем мониторинга. При этом протонный пучок постоянно вращается по кругу с частотой 50 Гц.

Максимальный выход наработки стронция-82 на токе протонов 120 мкА достигал 20 МБк ч^{-1} ($0,54 \text{ мКи мкА}^{-1} \text{ ч}^{-1}$), что является рекордно высоким

показателем в мире на высокоинтенсивном пучке. Эти выходы нельзя сравнивать с рассчитанными по сечениям в экспериментах с низкоинтенсивным пучком, так как при облучении на высокоинтенсивном пучке выход значительно снижается. Нарботка стронция-82 в одной мишени на конец облучения достигала 230 ГБк ($6,2 \text{ Ки}$) стронция-82 за несколько суток облучения. Однако производительность наработки зависит также от интенсивности пучка, стабильности работы ускорителя, и в ИЯИ РАН в настоящее время она не является рекордно высокой. Наилучшие характеристики по производительности сейчас достигнуты на новой установке компании CURIUM (США) (см. табл. 2), которая разрабатывалась с участием ИЯИ РАН.

В течение длительного времени эксплуатации установки на ускорителе ИЯИ РАН все поставки в LANL и другим потребителям (см. табл. 3) выполнялись вовремя, хотя часто возникали проблемы разного характера: пожары в Лос-Аламосе, заморозка ускорителя из-за экстремально низких температур в Троицке, трудности на таможне и с транспортировкой (бывало даже, что контейнер терялся авиакомпанией). В содружестве с американскими коллегами, сотрудниками акционерного общества (АО) "Техснабэкспорт", а затем всерегионального общества (ВО) "Изотоп" госкорпорации "Росатом" все проблемы оперативно разрешались. Также быстро решались проблемы с качеством продукции, когда возникали новые повышенные требования или в продукте появлялись непредвиденные примеси. В какой-то момент поставки из Троицка оказались решающими, чтобы вообще сохранилось направление с генератором рубидия-82 в ядерной медицине [13]. С помощью ИЯИ РАН в LANL разработали и запустили свою установку по облучению мишеней на пучке протонов с энергией 100 МэВ ускорителя в Лос-Аламосе (см. табл. 2). При этом LANL поставляла для нужд американской и российской ядерной медицины выделенный стронций-82, наработанный на ускорителях и в Троицке, и в Лос-Аламосе.

В последнее время крупномасштабное производство стронция-82 из металлического рубидия было успешно организовано также в компаниях ARRONAX во Франции и ZEVACOR (ныне CURIUM) в США. ИЯИ РАН заключил с обеими компаниями договоры, что способствовало их успеху. Несмотря на то что потребление стронция-82 растёт, национальные лаборатории в США — LANL и BNL — постепенно выводятся из производства стронция-82, так как они не должны конкурировать с частными предприятиями. ИЯИ РАН предоставил лицензию на свою технологию получения стронция-82 также американской фирме Meta Isotope Technologies (MIT). Проектируются и создаются новые производства стронция-82 в разных странах.

Химическое выделение в "горячих" камерах не менее важно — оно составляет примерно половину по затратам усилий и стоимости продукта. Ранее допускалось проведение выделения стронция-82 в обычных горячих камерах без особых требований по чистоте. Сейчас получение конечного продукта допускается только в условиях GMP, что пока не достижимо на доступных в России камерах с тяжёлой защитой. Возможно, однако, получение полупродукта в России с дальнейшей его доочисткой за рубежом на предприятиях-партнёрах. Но наиболее перспективным представляется сооружение

новой радиохимической лаборатории в ИИИ РАН, соответствующей всем современным требованиям (см. ниже).

Имеются другие проекты по созданию производства стронция-82 в России, но, к сожалению, они ещё очень далеки от завершения. ИИИ РАН заинтересован в создании параллельного производства стронция-82 и других радионуклидов на предприятиях партнёров, так как линейный ускоритель не может работать в летние месяцы, а медикам необходимы регулярные поставки. Однако наш опыт и опыт производителей в других странах показали, что от получения первых результатов разработки и образцов малой активности до налаженного крупномасштабного производства должно пройти не менее пяти лет при условии правильно выбранного направления и интенсивной работы с привлечением специалистов ИИИ РАН.

По приблизительным оценкам, с помощью стронция-82, произведённого непосредственно в ИИИ РАН, продиагностировано примерно 350 тыс. пациентов. А с помощью технологий, разработанных с активным участием ИИИ РАН в LANL, ARRONAX и ZEVACOR (CURIAM), — уже несколько миллионов пациентов.

2.2. Медицинский генератор рубидия-82

Стронций-82 используют исключительно для изготовления медицинского генератора $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, который уже широко применяется в США, а в других странах работает только в отдельных клиниках. Генератор рубидия-82 представляет собой ионообменную колонку с сорбентом (как правило, гидратированным диоксидом олова), на который определённым образом наносят ионы $^{82}\text{Sr}^{+2}$. Колонка заключена в защитный контейнер. Стронций-82 (период полураспада $T_{1/2} = 25,5$ сут) распадается в короткоживущий рубидий-82 ($T_{1/2} = 1,3$ мин). В ходе эксплуатации генератора ионы $^{82}\text{Rb}^{+}$ вымывают физиологическим раствором (0,9 % NaCl) и вводят в пациента с помощью специальной инъекционной системы. Ионы рубидия-82 распространяются в кровеносной системе, в то время как пациент располагается в позитронно-эмиссионном томографе. ^{82}Rb распадается с испусканием позитрона, который аннигилирует с образованием двух противоположно направленных γ -квантов с энергией 511 кэВ, регистрируемых детекторами томографа в режиме совпадения. Таким образом точно визуализируется кровоток в сердце и других органах, а в некоторых случаях можно исследовать также процессы метаболизма [5]. Такая диагностика определяет эффективное лечение пациента.

Российский генератор ГР-01 (рис. 3) [14], включающий в себя ионообменную колонку в защитном вольфрамовом контейнере, имеет сложную конструкцию, которая обеспечивает его работу согласно всем медицинским требованиям. По своим характеристикам ГР-01 превосходит распространяемый в Северной Америке генератор Cardiogen[®]. ГР-01 (и его модификация ГР-02) может эксплуатироваться в течение длительного времени (до 60 сут), может содержать большую активность ^{82}Sr (до 5,9 ГБк), он обеспечивает большой объём раствора, пропущенного через генератор (до 30 л), и поэтому позволяет диагностировать большее число пациентов с одним генератором — до 700 человек.

Первоначально разработки генератора ИИИ РАН проводились с участием TRIUMF (Ванкувер, Канада) и



Рис. 3. Внешний вид российского генератора ГР-01, разработанного в ИИИ РАН.

завода "Медрадиопрепарат" (Москва), но решающий успех был достигнут в сотрудничестве с Российским национальным центром радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова (РНЦРХТ) (Санкт-Петербург). Здесь были успешно проведены лабораторные, доклинические и клинические испытания. В РНЦРХТ получено регистрационное удостоверение на медицинское изделие "Генератор рубидия-82 ГР-01 (ГР 02)" (№ РЗН 2014/1669 от 01 июля 2014 г.), а также лицензия на производство и техническое обслуживание медицинской техники (№ ФС-99-04-005321 от 25 декабря 2017 г.; серия ФС 0031099), что необходимо для регулярного производства генераторов. Весь большой цикл работ по созданию генератора выполнен ИИИ РАН и РНЦРХТ с минимальным финансированием и с привлечением средств от хоздоговорных работ, а также зарубежных грантов.

Клинические испытания с генератором рубидия-82 проведены в РНЦРХТ не только в кардиологии [15], но впервые в мире — и в нейроонкологии [16]. Такой генератор перспективен также при диагностике рака простаты [17] и ряда других заболеваний [18]. Применение рубидия-82 позволяет следить за важными процессами в организме, которые трудно наблюдать другими методами.

Однако пока только около 700 пациентов были продиагностированы с этим российским генератором в РНЦРХТ. Для широкого распространения генератора в России с организацией регулярного производства, системы дистрибуции и обучения персонала на имеющихся ПЭТ-центрах необходимо существенное финансирование, которое может обеспечить государство или крупная фармацевтическая компания. ИИИ РАН ведёт работу по этому направлению. Французская фирма Naogen Pharma по лицензии ИИИ РАН также начинает производство для Европы генератора Rubigen[®], который разработан на основе российского генератора.

Для функционирования генератора этого типа необходима специальная инъекционная система, с помощью которой ЛРФП вводят пациенту, универсальные системы здесь не применимы. ГР-01 успешно прошёл все клинические испытания с полуавтоматической системой. Современная автоматическая система Rubijet[®] для данного генератора разработана французской фирмой Lemer Pax и разрабатывается также в РНЦРХТ.

Для эффективного использования генератора рубидия-82 желательно иметь два или более ПЭТ-сканера, из которых как минимум один постоянно работает с генератором рубидия-82. Если в центре имеется циклотрон, то второй сканер может работать с ЛРФП на

Таблица 4. Существующие и наиболее перспективные методы получения актиния-225

Исходный материал	Установка для наработки	Ядерная реакция
Металлический ^{232}Th	Реактор на медленных нейтронах	$^{232}\text{Th}(n, \gamma) \rightarrow ^{233}\text{U}(1,6 \times 10^5 \text{ лет}) \rightarrow ^{229}\text{Th}(7340 \text{ лет}) \rightarrow ^{225}\text{Ra}(14,8 \text{ сут}) \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
Металлический ^{232}Th	Ускоритель протонов 100–500 МэВ	$^{232}\text{Th}(p, \text{xp}, \text{yn}) \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
Соединения ^{226}Ra	Ускоритель протонов 30–40 МэВ	$^{226}\text{Ra}(p, 2n) \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
Соединения ^{226}Ra	Ускоритель электронов	$^{226}\text{Ra}(\gamma, n) \rightarrow ^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
Соединения ^{226}Ra	Высокопоточный реактор	$^{226}\text{Ra}(3n, 2\beta^-) \rightarrow ^{229}\text{Th} \rightarrow ^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$

основе фтора-18 — наиболее популярного радионуклида в ПЭТ, получаемого на циклотроне. Комбинация ЛРФП с рубидием-82 и фтором-18 открывает новые возможности для диагностики [16, 19]. Однако большим преимуществом при использовании генераторов является и то, что в этом случае циклотрон не обязательно должен находиться в клинике или вблизи неё. Это позволяет проводить ПЭТ-диагностику в отдалённых районах России. При правильной организации процедуры её себестоимость может оказаться даже ниже, чем при использовании обычных ПЭТ-методов. Но для лучшей эффективности целесообразно иметь наряду с генератором $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, который используют в основном в кардиологии, генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, который уже производится в России ЗАО "Циклотрон" [20] и является эффективным инструментом для диагностики многих онкологических заболеваний [21].

Другие проекты в России, направленные на разработку аналогичного генератора рубидия-82, пока очень далеки от завершения, хотя на их выполнение были выделены большие государственные средства. Создание таких новых генераторов представляется нецелесообразным, так как на основе ГР-01 в ИЯИ РАН уже разработано несколько других модификаций: ГР-02 — более дешёвый, но более тяжёлый генератор в свинцовом контейнере; ГР-03 — облегчённый, с меньшей активностью стронция-82; ГР-04 — повышенной производительности — с большей колонкой в том же контейнере. Весь этот спектр разработок способен полностью удовлетворить запросы отечественных потребителей.

2.3. Актиний-225

Актиний-225 — это второй весьма перспективный изотоп для получения на линейном ускорителе ИЯИ РАН. Этот радионуклид с периодом полураспада 9,9 сут и короткоживущие продукты его распада испускают α -частицы с пробегом в живых тканях до 0,1 мм, обеспечивая высокую плотность локального энерговыделения. Векторная доставка к раковым клеткам позволяет минимизировать дозу облучения здоровых органов и тканей [22, 23]. В мире ^{225}Ac получают разными методами (табл. 4), но объём производства составляет всего 70–110 ГБк (2–3 Ки) в год, в то время как уже сейчас потребность в нём в несколько десятков раз больше.

Большую часть актиния-225 производят из наработанного ранее на реакторах урана-233 и продукта его распада тория-229 (см. табл. 4). Доступность урана-233 — оружейного материала — крайне ограничена, и его больше не производят. Имеется несколько методов получения ^{225}Ac из мишеней, содержащих ^{226}Ra (см. табл. 4), который имеется в необходимых количествах. Однако облучение, переработка таких мишеней и регене-

рация облучаемого материала сложны и весьма опасны. Поэтому достаточно продуктивные технологии, основанные на этих методах, ещё далеки от завершения.

В 2008 г. ИЯИ РАН предложил [24] способ получения актиния-225 из мишени металлического тория, облучённого протонами средних энергий. К настоящему времени проведено много исследований и разработок по этому направлению. Кумулятивные сечения образования ^{225}Ac при энергиях протонов ниже 160 МэВ, измеренные в ИЯИ РАН [25, 26] и затем в США [27, 28], оказались весьма велики (рис. 4). Это позволит набирать ^{225}Ac на установке ИЯИ РАН за 10-суточное облучение током 100 мкА в количестве до 96 ГБк (2,6 Ки) при выдержке 10 сут. Конкурентным преимуществом ИЯИ РАН в производстве актиния-225 на пучке протонов с энергией 160 МэВ является то, что на ряде других существующих ускорителей (см. табл. 2) с энергией протонов 70–100 МэВ выход этого радионуклида намного ниже.

Были разработаны эффективные ториевые мишени в оболочке из металлического ниобия, изготовленные с помощью диффузионной сварки, что обеспечивает возможность их облучения на высокоинтенсивном пучке. Основы радиохимической процедуры выделения актиния-225 из сложной смеси радионуклидов были заложены в сотрудничестве с кафедрой радиохимии МГУ (Москва) и испытаны в условиях горячих камер НИФХИ (Обнинск) [30]. В дальнейшем методика была существенно усовершенствована [31]. Радиохимическая процедура позволила осуществить эффективное отделение ^{225}Ac от мишенного материала — тория, а также от более 80 изотопов около 30 элементов (в том числе, актиноидов и лантаноидов — химических аналогов актиния) — продуктов ядерных реакций слияния, скалывания и деления, что обеспечило получение препарата

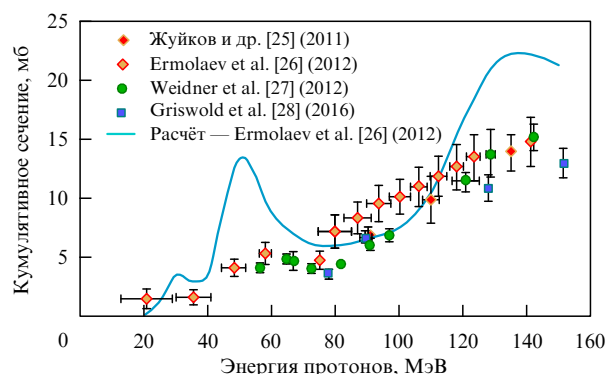


Рис. 4. (В цвете онлайн.) Экспериментальные [25–28] и расчётные (с помощью компьютерного кода ALICE-IPPE [29]) кумулятивные сечения образования ^{225}Ac в тории при облучении протонами.

Таблица 5. Характеристики существующих генераторных схем получения ^{213}Bi в сравнении с разрабатываемыми ИИИ РАН [32]

Институт	Тип генератора	Выход ^{213}Bi , %	Примесь ^{225}Ac , %	Время извлечения, мин
Институт трансурановых элементов (ITU), Карлсруэ, Германия	Прямой	76	$< 2 \times 10^{-5}$	2–3
ИИИ РАН, Россия	Прямой	85	$< 10^{-4}$	2–3
Национальный онкологический институт (NCI), Национальные институты здравоохранения (NIH), Бетесда, США	Прямой	85	Нет данных	7–8
Тихоокеанская северо-западная национальная лаборатория (PNNL), Вашингтон, США	Обратный	85	$\approx 0,07$	Нет данных
Лейнский университет (University Lane), Лисл, США	Обратный	87	$< 10^{-7}$	19
ИИИ РАН, Россия	Обратный	80	$< 10^{-6}$	4–5
ИИИ РАН, Россия	Прямой	80	$< 10^{-6}$	2–3

высокой чистоты, отвечающего требованиям ядерной медицины (радионуклидная чистота более 99,9 % за исключением примесей ^{227}Ac). Эти разработки позволяют начать регулярное производство актиния-225 на линейном ускорителе ИИИ РАН в коммерческих количествах — до 900 ГБк (24 Ки) в год (при максимальной оптимизации). Однако начало производства задерживается из-за отсутствия подходящей радиохимической лаборатории с "горячими" камерами.

2.4. Генератор висмута-213

Значительную часть актиния-225 применяют в медицине через дочерний короткоживущий продукт его распада висмут-213 ($T_{1/2} = 46$ мин), который в свою очередь при распаде образует ^{213}Po ($T_{1/2} = 4,2$ мкс), испускающий α -частицы с энергией 8,4 МэВ. Использование генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ особенно перспективно для продукта, произведённого методом облучения тория-232 протонами средних энергий, так как в таком актинии-225 содержится заметное количество активности долгоживущего актиния-227 ($T_{1/2} = 21,8$ года) — примерно 0,1 % на конец облучения, — попадание которого в организм человека вместе с актинием-225 нежелательно. Существующие сейчас генераторные схемы (табл. 5) рассчитаны на использование ^{225}Ac без примеси ^{227}Ac . В ИИИ РАН мы разрабатываем $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ -генераторы, обеспечивающие эффективное получение ^{213}Bi с низким содержанием как обоих изотопов актиния в элюате, так и продуктов распада ^{227}Ac .

Принцип действия двух наиболее перспективных генераторов ИИИ РАН, представленных в двух последних строках табл. 5, показан на рис. 5.

Первый генератор, Afrabis (рис. 5а), относится к генераторам прямого действия, в которых материнский радионуклид ^{225}Ac прочно удерживается, а дочерний — отделяется. Оригинальная особенность этого генератора заключается в том, что в режиме замкнутого контура от материнского ^{225}Ac непрерывно отделяется промежуточный дочерний ^{221}Fr , распадающийся в ^{213}Bi , который в свою очередь концентрируется на второй колонке [33, 34]. В результате циркуляции система приходит в состояние, в котором ^{213}Bi находится в радиоактивном равновесии с ^{225}Ac , но пространственно от него отделён. Затем ^{213}Bi извлекают из генератора и используют.

Второй генератор, TIG (рис. 5б), является генератором обратного типа и работает с неорганическим

сорбентом российского производства компании "Термоксид" (г. Заречный) [35, 36]. При прохождении раствора с ^{225}Ac и находящимся с ним в равновесии ^{213}Bi через колонку, заполненную таким сорбентом, ^{213}Bi удерживается, а ^{225}Ac свободно проходит. Циркуляция раствора, используемая в TIG, позволяет добиться высокой степени концентрирования ^{213}Bi при малом размере колонки, в результате ^{213}Bi извлекают из генератора весьма малым объёмом раствора, что привлекательно при медицинском использовании.

Испытания показали, что по стабильности и эффективности получения ^{213}Bi генераторы, разрабатываемые в ИИИ РАН, не уступают известным генераторам, приведённым в табл. 5. Обратный генератор, разработанный в Лейнском университете (Лисл, США) [37], демонстрирует несколько лучшие показатели по выходу ^{213}Bi и содержанию примеси ^{225}Ac (см. табл. 5), однако потери ^{213}Bi вследствие длительной процедуры извлечения сводят эти преимущества на нет. Генераторы ИИИ РАН обеспечивают ^{213}Bi с меньшей примесью долгоживущих изотопов, чем наиболее распространённый сейчас генератор ITU (Institute for Transuranium Elements) (Карлсруэ, Германия) [38], используемый в большинстве проводимых клинических исследований, и радионуклидная чистота ^{213}Bi может быть ещё улучшена.

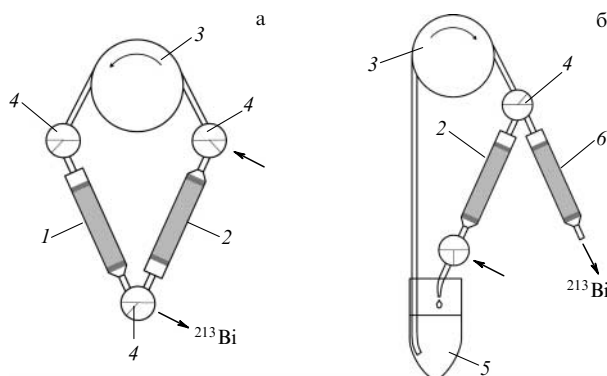


Рис. 5. $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ -генераторы, разрабатываемые в ИИИ РАН: (а) прямой (Afrabis), (б) обратный (Termoxide Inverse Generator — TIG): 1 — колонка с сорбентом, удерживающим ^{225}Ac , 2 — колонка для концентрирования ^{213}Bi , 3 — перистальтический насос, 4 — трёхходовой кран, 5 — раствор с ^{225}Ac , 6 — колонка для доочистки ^{213}Bi .

2.5. Другие перспективные медицинские радионуклиды, получаемые на линейном ускорителе ИЯИ РАН

Получение стронция-82 и актиния-225 на ускорителе ИЯИ РАН практически не имеет в настоящее время конкурентов в России по производительности и вполне конкурентоспособно за рубежом. Но есть целый ряд других радионуклидов, перспективы производства которых в ИЯИ РАН проблематичны, так как имеется сильная конкуренция с продуктами, полученными другими методами, или же практическое применение этих радионуклидов ещё не развито в достаточной мере.

Олово-117m. Этот радионуклид является чрезвычайно перспективным одновременно для диагностики и терапии (гераностики) ряда онкологических заболеваний, а также атеросклероза [39]. При распаде он испускает γ -кванты с энергией 159 кэВ, что удобно для регистрации распространёнными медицинскими СПЕКТ-томографами¹. В то же время этот радионуклид, имеющий оптимальный период полураспада 14,0 сут и испускающий моноэнергетичные оже-электроны с энергиями 127, 129 и 152 кэВ с пробегом в живых тканях 0,2–0,3 мм, перспективен также для иммунотерапии. Олово-117m сравнительно низкой удельной активности (т.е. с носителем стабильного олова) можно получать на реакторе с высоким потоком нейтронов (СМ-3), но такой продукт имеет лишь ограниченное применение. ИЯИ РАН с участием BNL, МГУ им. М.В. Ломоносова и ГНЦ РФ – ФЭИ провёл цикл исследований [40–42] и разработал мишенные и радиохимические технологии получения ^{117m}Sn при облучении протонами мишеней металлической сурьмы [43] или интерметаллида TiSb [44, 45]. Ряд полученных образцов (см. табл. 3) был направлен для тестирования и испытаний в США. Однако клинические испытания на людях там до сих пор не завершены, и олово-117m применяют только для лечения животных. Это сдерживает начало массового производства. Проведённые исследования показали, что из-за возможного присутствия изотопной примеси ^{113}Sn целевой продукт ^{117m}Sn лучше получать на имеющихся циклотронах с энергией протонов около 70 МэВ (см. табл. 2), а не на ускорителе ИЯИ РАН. Кроме того, ^{117m}Sn высокой удельной активности можно получать также на ускорителях α -частиц из мишеней обогащённого ^{116}Cd по ядерной реакции $^{116}\text{Cd}(\alpha, 3n)$, и химическое выделение олова там гораздо проще. Однако для массового производства ^{117m}Sn таких ускорителей недостаточно. Поэтому технология ИЯИ РАН может быть востребована в будущем.

Германий-68. Этот радионуклид ($T_{1/2} = 271$ сут) уже давно широко востребован на мировом рынке. Его применяют для калибровки ПЭТ-томографов и изготовления медицинских генераторов короткоживущего ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин), которые всё шире используют для ПЭТ-диагностики онкологических и ряда других заболеваний. Особенно перспективно использовать ^{68}Ga вместе с терапевтическим изотопом ^{213}Bi , который получают из генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, потому что во многих химиче-

ских системах поведение трёхвалентных галлия и висмута схоже [46]. ИЯИ РАН получал ^{68}Ge в качестве побочного продукта путём облучения мишеней металлического галлия (в ниобиевой оболочке) или интерметаллида GaNi заторможенными протонами с низкими энергиями (около 30 МэВ) одновременно с получением стронция-82, который производят при облучении рубидиевых мишеней при более высоких энергиях протонов. Ввиду значительного рассеяния заторможенных протонов по энергии, а также рассеяния по углу падения на мишень выход на установке ИЯИ РАН оказался невелик. Таким образом, конкуренция с производством на ускорителе протонов низких энергий 23 МэВ в ЗАО "Циклотрон", а также на зарубежных ускорителях оказалась весьма существенной.

Палладий-103. ^{103}Pd ($T_{1/2} = 17$ сут) также можно производить в ИЯИ РАН в качестве побочного продукта при производстве стронция-82 [47], так как в диапазоне энергии протонов 100–160 МэВ имеются достаточно высокие сечения образования в реакциях $^{107,109}\text{Ag}(p, xn, \nu p)^{103}\text{Pd}$, и этот диапазон не используется для наработки стронция-82. ^{103}Pd обладает рентгеновским излучением с энергией 20,6 кэВ. Его применяют для изготовления цилиндрических металлических источников ("сидов" — от англ. seed) при терапии простаты и в основном производят на циклотронах с протонами или дейтронами низких энергий по реакциям $^{103}\text{Rh}(p, n)$ и $^{103}\text{Rh}(d, 2n)$, используя мишени из металлического родия. При облучении мишеней из серебра на ускорителе ИЯИ РАН получается большое количество ^{103}Pd , но он сильно загрязнён другим, относительно короткоживущим, изотопом ^{100}Pd (3,7 сут). Последний имеет интенсивные γ -линии 74, 84 и 126 кэВ, что считается вредным при медицинском применении. Можно выдерживать продукт до достаточно полного распада ^{100}Pd , но тогда активности ^{103}Pd остаётся не столь много. Тем не менее в отдельных случаях присутствие ^{100}Pd может оказаться даже полезным. Лечение может проводиться не с помощью "сидов", а введением содержащих ^{100}Pd альбуминовых микросфер [48], которые после распада радионуклида растворятся в теле человека. Тогда по палладию-100 можно определять локализацию этих микросфер. Однако такие перспективные медицинские технологии пока не развиты. Кроме того, в последнее время получили широкое распространение "сиды" с йодом-125, которые дешевле и в некоторых случаях предпочтительны. В рамках исследовательской программы с LANL и BNL ИЯИ РАН разработал методики получения и отправил облучённые мишени серебра для выделения ^{103}Pd в НИФХИ и ПО "Маяк" (см. табл. 2). Но дальнейшего развития эта работа пока не получила.

Селен-72. Селен-72 ($T_{1/2} = 8,4$ сут) является исходным радионуклидом для генератора дочернего мышьяка-72 ($T_{1/2} = 26$ ч), обладающим большим потенциалом для использования в ПЭТ-диагностике ряда онкологических заболеваний [49]. Физические характеристики распада ^{72}As , испускающего позитроны с энергиями 2,5 и 3,3 МэВ, и разнообразные химические свойства делают ^{72}As привлекательным для синтеза различных радиофармацевтических препаратов. ^{72}Se можно получать на протонах, дейтронах и α -частицах разных энергий, используя различные мишени. Мы получали селен-72 наиболее производительным методом — по реакции $^{75}\text{As}(p, 4n)^{72}\text{Se}$, используя термически устойчивые ми-

¹ Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ или ОЭКТ) (англ. Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT) — разновидность эмиссионной томографии; диагностический метод создания томографических изображений распределения радионуклидов.

пении из арсенида галлия в ниобиевой оболочке с последующим газохимическим выделением селена [50]. Впоследствии в BNL также начали развивать это направление [51]. Там, а также в других центрах активно проводят разработки эффективного генератора $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ и радиофармацевтических препаратов на основе ^{72}As . Однако эти разработки ещё далеки от регулярного массового использования в медицине.

Медь-64 и 67. ^{64}Cu ($T_{1/2} = 12,7$ ч) является перспективным изотопом для тераностики. Этот радионуклид при распаде испускает как β^- , так и β^+ -частицы, и поэтому его можно использовать одновременно для терапии и ПЭТ-диагностики. В коллаборации с Миланским университетом и научной организацией LASA (LASA Laboratories) мы исследовали образование ^{64}Cu в мишенях металлического цинка, облучаемого протонами с энергией от 31 до 141 МэВ на ускорителе ИЯИ РАН [52]. При этом образуется также другой β^- -активный изотоп меди — ^{67}Cu ($T_{1/2} = 62$ ч), который используется в терапии онкозаболеваний. Оба эти радионуклида, ^{64}Cu и ^{67}Cu , уже востребованы медиками, однако в России их ещё не используют, а ввиду высокой стоимости и короткого периода полураспада их нерационально транспортировать за рубеж. Кроме того, в некоторых центрах за рубежом ^{64}Cu получают более простым, хотя и менее производительным методом — облучая обогащённый никель-64 (только 0,9 % в природной смеси) дейтронами — ядерная реакция $^{64}\text{Ni}(d, 2n)$.

Радий-223. Этот радионуклид ($T_{1/2} = 11,4$ сут) уже нашёл широкое применение в разных странах, в том числе в России, в виде препарата Xofigo® [53] для α -терапии рака предстательной железы с костными метастазами и других заболеваний. ^{223}Ra получается при облучении металлического тория даже в больших количествах, чем ^{225}Ac [26]. Согласно расчётам, в диапазоне энергии протонов 60–140 МэВ за 10 сут облучения током 100 мкА и после распада в течение 16 сут можно наработать 165 ГБк (4,5 Ки) радия-223. Химическая методика выделения радия из металлического тория нами разработана [54]. Однако оказалось, что получение этого радионуклида из продуктов распада ^{227}Ac ($T_{1/2} = 22$ года), который образуется при облучении ^{226}Ra тепловыми нейтронами на реакторе, во много раз дешевле и производительнее, чем на ускорителе ИЯИ РАН.

Протактиний-230 и уран-230. ^{230}Pa ($T_{1/2} = 17,4$ сут), как и ^{223}Ra , образуется в качестве побочного продукта при наработке ^{225}Ac в мишени металлического тория. ^{230}Pa распадается с парциальной вероятностью 7,8 % в ^{230}U ($T_{1/2} = 20,8$ сут), который представляется новым перспективным радионуклидом для α -терапии. Также возможно его использование для генератора дочернего тория-226 ($T_{1/2} = 31$ мин) [55]. Преимуществом ^{230}Pa и ^{230}U является то, что их можно получать на ускорителях с более низкой энергией ускоренных протонов — 70 МэВ и ниже (см. табл. 2). Однако при облучении тория на установке ИЯИ РАН (с учётом распада на момент потребления) уран-230 образуется в количествах, на порядок меньших, чем актиний-225. Торий-226 имеет значительно меньший период полураспада, чем висмут-213, получаемый из актиния-225. Радиофармацевтические препараты на базе ^{230}U и ^{226}Th ещё не разработаны. Кроме того, ^{230}Pa , ^{230}U и ^{226}Th распадаются в долгоживущий ^{210}Pb ($T_{1/2} = 22$ года), распадающийся в ^{210}Po , а поступление последних радионуклидов в организм чело-

века нежелательно. По этим причинам регулярное производство протактиния-230 и урана-230 в ИЯИ РАН пока представляется проблематичным, хотя на других ускорителях это возможно.

В принципе на ускорителе ИЯИ РАН можно производить также много других перспективных и уже востребованных медицинских изотопов, например таллий-201, йод-123, 124, 125 и 131, титан-44 (как генератор для скандия-44) и даже молибден-99 (для генератора технеция-99m). Однако их производство на ЛУ ИЯИ РАН даже в качестве побочных продуктов представляется неконкурентоспособным по сравнению с производством другими методами.

3. Важнейшие направления исследований для фундаментальной науки и техники

Первый эксперимент на линейном ускорителе в г. Троицке в прикладных целях был проведён ещё в 1989 г. (см. табл. 1), когда протоны из первого резонатора были ускорены лишь до энергии 20 МэВ. В сотрудничестве с заводами АвтоВАЗ и ЗИЛ нами проводились опыты по активации поверхности промышленных материалов для изучения процесса изнашиваемости деталей двигателей внутреннего сгорания [56]. Предполагалось, что это направление получит развитие, когда появится возможность имплантации радиоактивных тяжёлых ионов на заданную глубину. Этим планам не суждено было сбыться. Но были проведены исследования по получению и применению различных изотопов технического и научного назначения.

Первым изотопом для технического применения, произведённым в коммерческих количествах в 1994 г. на установке с отводом пучка протонов с энергией 160 МэВ, был *кадмий-109*. Этот радионуклид применяют, в частности, как источник рентгеновского излучения 22,5 кэВ в установках рентгенофлуоресцентного анализа. Измеренные сечения образования кадмия-109 и теоретические расчёты показали, что в ядерной реакции $^{115}\text{In}(p, 7n)$ и в других реакциях на протонах с энергиями в диапазоне 80–140 МэВ можно получать этот продукт с выходом около 10 МБк мкА $^{-1}$ ч $^{-1}$ (0,3 мКи мкА $^{-1}$ ч $^{-1}$) (что во много раз больше, чем выход кадмия-109 в реакциях с протонами 800 МэВ в LANL), а затем выделять химически разными методами [57, 58]. Образцы ^{109}Cd активностью до 30 ГБк (800 мКи) получали облучением мишеней из металлического индия на ЛУ с последующим выделением целевого радионуклида на предприятии ГИПХ (Санкт-Петербург), а затем поставляли за рубеж (см. табл. 3). Существуют конкурирующие методы получения этого радионуклида. ^{109}Cd (с носителем) производят в больших количествах, облучая обогащённый ^{108}Cd (0,89 % в природной смеси) на ядерных реакторах. В состоянии без носителя ^{109}Cd получают, облучая мишени из металлического серебра (^{109}Ag) на ускорителях с низкой энергией протонов или дейтронов. Такое производство организовано в России на предприятии "Циклотрон" (Обнинск) [59, 60]. Поэтому производить кадмий-109 на ЛУ ИЯИ РАН в будущем целесообразно только в качестве побочного продукта при получении других радиоизотопных продуктов.

Примерно в то же время мы начали нарабатывать *натрий-22* (см. табл. 3) в качестве побочного продукта

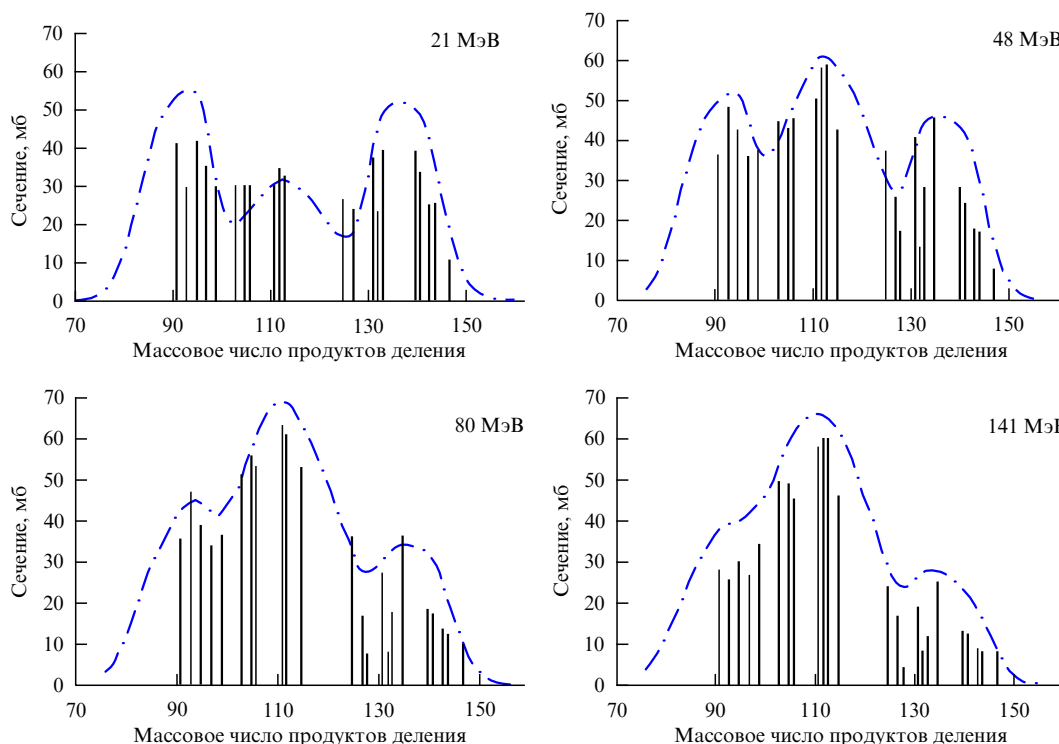


Рис. 6. Массовое распределение продуктов деления ^{232}Th ускоренными протонами разных энергий. Результаты эксперимента и расчёта (штриховая кривая) по каскадно-испарительной модели CEF (Cascade – Evaporation – Fission) [69].

при получении основного медицинского радионуклида — стронция-82. Для снижения энергии протонов при получении стронция-82 на пучке с исходной энергией протонов 160 или 143 МэВ до оптимальной — около 100 МэВ на установке ИЯИ РАН — обычно используют алюминиевые поглотители. В алюминиевой мишени происходит ядерная реакция $^{27}\text{Al}(p, \alpha 2n)$ с образованием ^{22}Mg ($T_{1/2} = 3,9$ с), который распадается в ^{22}Na ($T_{1/2} = 2,6$ года). Этот нейтронно-дефицитный изотоп является долговременным источником позитронов с энергией 0,5 МэВ и источником монохроматического гамма-излучения с энергией 1274,5 кэВ. Натрий-22 используют в технике при определении толщин металлических изделий и калибровке радиационных измерений, а также в различных научных исследованиях, в том числе при изучении позитрония, изучении декогеренции аннигиляционных фотонов [61] и др. Максимальная активность натрия-22 в поставленной из ИЯИ РАН алюминиевой мишени составляла 23 ГБк (620 мКи). Натрий-22 производят также на протонах низких энергий по реакции $^{24}\text{Mg}(p, 3n)$. В ИЯИ РАН получение натрия-22 остаётся побочным производством.

Радионуклидом, который вызывает большой интерес для проведения различных физических исследований, является *рубидий-83* ($T_{1/2} = 86$ сут). Его используют в качестве генератора короткоживущего изомера $^{83\text{m}}\text{Kr}$ ($T_{1/2} = 1,8$ ч), испускающего моноэнергетические электроны, который выделяется из тонких источников рубидия-83 при нагревании. ^{83}Rb нарабатывали на ЛУ, облучая мишени из фторида стронция, и получали этот радионуклид в виде тонких источников с использованием высокотемпературных газохимических методов. Такие источники успешно применяли в ИЯИ РАН на установке по определению массы нейтрино [62] и в экспериментах в

Институте теоретической и экспериментальной физики им. А.И. Алиханова (ИТЭФ) в попытках обнаружить тёмную материю по методу, описанному в [63].

Но больше всего в ядерно-физических исследованиях "Стенд облучения изотопных мишеней" в ИЯИ РАН используется для измерения *сечений образования* различных радионуклидов при облучении протонами разных энергий. Эти исследования важны как для фундаментальных, так и для прикладных целей.

В частности, основываясь на систематике для изомерных отношений, полученной при измерении сечений образования радионуклидов на танталовой мишени [65, 66], удалось оценить сечения и выходы медицинского радионуклида $^{117\text{m}}\text{Sn}$ (см. выше) и примесных радионуклидов при облучении мишеней, содержащих сурьму [40–42]. В ряде случаев эта систематика даёт лучшее соответствие с экспериментальными данными, чем известная современная статистическая модель TALYS [67].

Измеренные сечения образования ^{74}As , ^{68}Ge и ^{60}Co при облучении протонами в германии были использованы для расчёта фона от радиоактивных изотопов, образованных ядерными каскадами мюонов космических лучей, в экспериментах по поиску безнейтринного двойного бета-распада ^{76}Ge [68].

При облучении ториевой мишени протонами различных энергий образуются радионуклиды ^{225}Ac , ^{223}Ra , ^{230}Pa , ^{230}U медицинского назначения. Но исследование сечений образования многих других радионуклидов в тории при облучении протонами представляет интерес также для изучения физики деления [69]. Показано, что при разных энергиях протонов наблюдается конкуренция симметричного и асимметричного деления (рис. 6).

4. Перспективы создания нового комплекса по производству медицинских изотопов

В ИИИ РАН уже в течение более 25 лет нарабатывают значительное количество изотопов медицинского, научного и технического назначения. Эти изотопы выделяют из облучённых мишеней в разных организациях в России и за рубежом, как правило, используя методики ИИИ РАН. Отсутствие возможности радиохимической переработки на месте резко снижает эффективность производства. Во-первых, освоение методик партнёрами всегда встречает трудности. В ИИИ РАН — академическом институте — имеются возможности для детального научного изучения и проработки физических и химических процессов, в то время как в организациях, относящихся к другим ведомствам, — госкорпорации "Росатом", а также в Национальном исследовательском центре "Курчатовский институт", как и в частных организациях, такая возможность ограничена, а их сотрудники на это не ориентированы. Бюрократические процедуры также сильно осложняют разработки с нестандартными технологическими решениями. В результате работы такого рода делаются медленно и не вполне эффективно. Во-вторых, большинство радионуклидов, производимых на ускорителе, являются короткоживущими, и транспортировка высокоактивных облучённых мишеней на большие расстояния в больших контейнерах дорога, сложна по логистике и часто нерациональна. В-третьих, имеющиеся в других организациях "горячие" камеры, как правило, заняты иными процессами, не соответствуют требованиям GMP, сильно загрязнены или не приспособлены для переработки мишеней ИИИ РАН, некоторые из которых имеют специфические характеристики.

Поэтому сооружение новой радиохимической лаборатории в ИИИ РАН представляется совершенно необходимым для эффективного производства радионукли-

дов. Проект такой лаборатории был утверждён ещё в 2007 г., однако начать строительство пока не было возможности.

Но кроме обеспечения радиохимического выделения важно увеличить потенциал наработки радионуклидов на ускорителе. Линейный ускоритель ИИИ РАН изначально создавался в основном для мезонных исследований. Изотопные исследования, разработки и производство целесообразно в дальнейшем развивать на специально построенном ускорителе нового поколения, предпочтительно — на циклотроне, который обеспечивает непрерывный, а не импульсный пучок. Это улучшает устойчивость мишеней во время облучения. Планы по сооружению нового ускорителя в ИИИ РАН для обеспечения мирового рынка стронцием-82 и другими изотопами были заявлены ещё в 2005 г. После этого за рубежом уже введено в эксплуатацию или сооружается несколько ускорителей с энергией протонов 70 МэВ. Поэтому в настоящее время более рациональным представляется сооружение нового циклотрона с энергией протонов не менее 120 МэВ и общим током в одном или двух выведенных пучках около 700 мкА. Такого ускорителя в мире пока не имеется. На новом циклотроне можно было бы организовать масштабное производство актиния-225, стронция-82 и других радионуклидов. Причём стронций-82 можно было бы производить по новой технологии с циркулирующей мишенью из жидкого рубидия и "онлайн"-извлечением ^{82}Sr [11], что может резко повысить производительность.

В дальнейшем на территории ИИИ РАН в г. Троицке можно организовать также лабораторию для зарядки медицинских генераторов, оборудованную по требованиям GMP.

В таблице 6 показаны возможности производства важнейших медицинских радионуклидов на существующем линейном ускорителе и будущем ускорителе ИИИ РАН, а также количество пациентов, диагностика и ле-

Таблица 6. Годовое производство некоторых радионуклидов медицинского назначения (на момент потребления) на существующем линейном ускорителе и будущем циклотроне с энергией протонов 120 МэВ

Радионуклид	Применение	Период полураспада	Годовое производство, ГБк (Ки)		Количество пациентов в год (новый циклотрон)
			Линейный ускоритель	Новый циклотрон	
^{82}Sr	ПЭТ-диагностика (кардиология)	25,5 сут	1100 (30)	20000 (540)	1000000
^{225}Ac	Терапия (онкология)	9,9 сут	900 (24)	6000 (160)	10000
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	Терапия, γ -диагностика (костные онкологические, сердечно-сосудистые заболевания)	14 сут	300 (8)	1100 (30)	6000
^{68}Ge	ПЭТ-диагностика (онкология)	287 сут	100 (3)	20000 (500)	1000000
^{103}Pd	Терапия (рак простаты, печени, молочной железы, ревматоидные артриты)	17 сут	7000 (200)	30000 (800)	10000
^{72}Se	ПЭТ-диагностика (онкология)	8,5 сут	1000 (27)	4000 (100)	100000
^{67}Cu	Терапия (онкология)	62 ч	700 (20)	100 (3)	1000
^{64}Cu	Терапия, ПЭТ-диагностика (онкология)	12,7 ч	5000 (130)	700 (20)	1000

чение которых будут обеспечены с помощью изотопов, произведённых на новом циклотроне с энергией протонов 120 МэВ.

5. Заключение

За время развития изотопных исследований в течение более 30 лет ИЯИ РАН добился большого прогресса как в проведении фундаментальных исследований, так и в основанном на этих исследованиях массовом производстве медицинских радионуклидов.

Институт развил эффективное сотрудничество со многими институтами в России и за рубежом. Вместе со своими партнёрами ИЯИ РАН прошёл все этапы — от оригинальной идеи и научного обоснования разработки до широкого внедрения конечного продукта.

Существенный прогресс в будущем возможен при сооружении в ИЯИ РАН новых современных установок для радиохимического выделения различных радионуклидов и циклотрона для их эффективной наработки. Однако реализация этой возможности требует существенного пересмотра стратегии развития производства медицинских радиоизотопов в стране [9].

Список литературы

- Жуйков Б Л УФН **181** 1004 (2011); Zhuikov B L *Phys. Usp.* **54** 968 (2011)
- Ijginov A S, Lobashev V M, Oganessian Yu Ts, в *Сб. трудов Международного семинара по физике промежуточных энергий, Москва, ноябрь 27–30, 1989. INES-89 The Proc. of Intern. Seminar on Intermediate Energy Physics, USSR, Moscow, November 27–30, 1989* Т. 1 (М.: ИЯИ АН СССР, 1990) с. 250
- Жуйков Б Л и др. *Радиохимия* **36** 499 (1994); Zhuikov B L et al. *Radiochemistry* **36** 494 (1994)
- Zhuikov B L et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **438** 173 (1999)
- Shatal J F et al. *Front. Med.* **2** 65 (2015)
- Жуйков Б Л и др. *Радиохимия* **36** 494 (1994); Zhuikov B L et al. *Radiochemistry* **36** 489 (1994)
- Zhuikov B L et al., in *Proc. of the 6th Workshop on Targetry and Target Chemistry, Vancouver, Canada, August 17–19, 1995* (Vancouver: TRIUMF, 1996) p. 112
- Phillips D R et al. *Radiachim. Acta* **88** 149 (2000)
- Жуйков Б Л УФН **186** 544 (2016); Zhuikov B L *Phys. Usp.* **59** 481 (2016)
- 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)
- Жуйков Б Л, Ермолаев С В, Коханюк В М, Патент РФ № 2356113 (2008); Zhuikov B L, Ermolaev S V, Kokhanyuk V M, U.S. Patent 8290110 B2 (2012)
- ANSYS Multiphysics. Academic license. Release 12.0 (2012), <https://www.ansys.com>
- Wilson E *Chem. Eng. News* **76** (15) 13 (1998)
- Чудаков В М и др. *Радиохимия* **56** 455 (2014); Chudakov V M et al. *Radiochemistry* **56** 535 (2014)
- Гранов А М и др. *Современные медицинские технологии* (6) 17 (2011)
- Kostenikov N A et al. *Brain Behavior* **9** 316 (2019)
- Jochumsen M R et al. *J. Nucl. Med.* **60** 1059 (2019)
- Гранов А М и др. *Медицинская визуализация* (2) 75 (2013)
- Moody J B et al. *J. Nucl. Cadiol.* **26** 374 (2019)
- Генератор галлия-68 (ОФО ВО "Изотоп" ГК "Росатом"), <http://www.isotop.ru/files/treecontent/nodes/attaches/0/43/generatorgalia-68.pdf>
- Тлостанова М С и др. *Современные технологии в медицине* **8** (4) 51 (2016); Tlostanova M S et al. *Mod. Technol. Med.* **8** (4) 51 (2016)
- Morgenstern A et al. *Seminars Nucl. Med.* **50** 119 (2020)
- Северин А В и др. *Успехи химии* **69** 2286 (2020); Severin A V et al. *Russ. Chem. Bull.* **69** 2286 (2020)
- Жуйков Б Л и др., Патент РФ № 2373589 (2008); Zhuikov B L et al., U.S. Patent 9058908 B2 (2008)
- Жуйков Б Л и др. *Радиохимия* **53** 66 (2011); Zhuikov B L et al. *Radiochemistry* **53** 73 (2011)
- Ermolaev S V et al. *Radiachim. Acta* **100** 223 (2012)
- Weidner J W et al. *Appl. Radiat. Isot.* **70** 2602 (2012)
- Griswold J et al. *Appl. Radiat. Isot.* **118** 366 (2016)
- Dityuk A I et al. "New advanced version of computer code ALICE-IPPE", INDC (CCP)-410 (Vienna: IAEA, 1998)
- Aliev R A et al. *Solv. Extraction Ion Exchange* **32** 468 (2014)
- Ермолаев С В и др., Патент РФ № 2725414 (2019)
- Vasiliev A N et al. *Solv. Extraction Ion Exchange* **39** 353 (2021)
- Ермолаев С В, Скасырская А К *Радиохимия* **61** 41 (2019); Ermolaev S V, Skasyrskaya A K *Radiochemistry* **61** 44 (2019)
- Ермолаев С В, Скасырская А К, в сб. *III Международная научно-практическая конференция "Радиофарма-2019", Москва, Россия, 18–21 июня 2019. Сборник тезисов* (М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2019) с. 27
- Бетенеков Н Д и др. *Радиохимия* **61** 159 (2019); Betenkov N D et al. *Radiochemistry* **61** 211 (2019)
- Vasiliev A N et al. *Radiachim. Acta* **107** 1203 (2019)
- McAlister D R, Horwitz E P *Appl. Radiat. Isot.* **67** 1985 (2009)
- Morgenstern A, Bruchertseifer F, Apostolidis C *Curr. Radiopharm.* **5** 221 (2012)
- Srivastava S C et al. *Clin. Cancer Res.* **4** 61 (1998)
- Ermolaev S V et al. *Label. Comp. Pharmaceutic* **50** 611 (2007)
- Ermolaev S V et al. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **280** 319 (2009)
- Ermolaev S V et al. *Radiachim. Acta* **108** 327 (2020)
- Жуйков Б Л и др., Патент РФ № 2313838 (2006); Srivastava S et al., U.S. Patent 8705681 B2 (2014)
- Жуйков Б Л и др., Патент РФ № 2393564 (2008); Zhuikov B L et al., U.S. Patent 8290110 (2009)
- Ермолаев С В и др., Патент РФ № 2398296 (2008); Lapshina E V et al., U.S. Patent 8097064 (2012)
- Edenhan T et al. *Endocrine Abstracts* **47** OC43 (2016)
- Kolsky K L et al. *J. Nucl. Med.* **42** (5) 258P (2001)
- Петриев В М и др., Патент РФ № 2359702 (2009)
- Phillips D R et al. *Radioactivity Radiochem.* **3** 53 (1992)
- Zhuikov B L, Kokhanyuk V, U.S. Patent 5987087 (1999)
- DeGraffenreid A J et al. *Radiachim. Acta* **107** 279 (2019)
- Bonardi M L et al. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **264** 101 (2005)
- Makvandi M et al. *Targeted Oncology* **13** 189 (2018)
- Vasiliev A N et al. *Radiachim. Acta* **104** 539 (2016)
- Lapshina E et al. *J. Med. Imag. Radiat. Sci.* **50** 84 (2019)
- Жуйков Б Л и др., в *Сб. трудов Международного семинара по физике промежуточных энергий, Москва, ноябрь 27–30, 1989. INES-89 The Proc. of Int. Seminar on Intermediate Energy Physics, USSR, Moscow, November 27–30, 1989* Т. 1 (М.: ИЯИ АН СССР, 1990) с. 264
- Zhuikov B L J. *Radioanal. Nucl. Chem.* **263** 65 (2005)
- Zhuikov B L et al., in *Proc. of the VII Int. Workshop on Target and Target Chemistry, Heidelberg, Germany, 1997*, p. 210
- Krasnov N N et al., in *Proc. of the IVth Int. Workshop on Targetry and Target Chemistry, PDI Villigen, Switzerland, Sept. 9–12, 1991* (PSI-Proc. 92-01) (Villigen, 1992) p. 54
- Радиоизотопная продукция (Обнинск: ЗАО Циклотрон, 2003) с. 8
- Hiesmayr B C, Moskal P *Sci. Rep.* **9** 8166 (2019)
- Белесев А И и др. *Ядерная физика* **71** 1144 (2008); Belevsev A I et al. *Phys. At. Nucl.* **71** 427 (2008)
- Kastens L W et al. *Phys. Rev. C* **80** 045809 (2009)
- Рудик Д Г и др., в сб. *Конф. секции ЯФ ОФН РАН Физика фундаментальных взаимодействий, ИТЭФ, Москва, 21–25 ноября 2011*
- Zhuikov B L et al. *Phys. Rev. C* **68** 054611 (2003)

66. Барабанов И Р и др. *ЯФ* **69** 766 (2006); Barabanov I R et al. *Phys. At. Nucl.* **73** 1106 (2010)
67. TEND-2019. TALYS-based evaluated nuclear data library (2019), <http://www.talys.eu>
68. Барабанов И Р и др. *Ядерная физика* **73** 1144 (2010); Barabanov I R et al. *Phys. Atom. Nucl.* **73** 1106 (2010)
69. Libanova O N et al. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **324** 1435 (2020)

Radioisotope research and development at the Linear Accelerator of the Institute for Nuclear Research of RAS

B.L. Zhuikov^(*), S.V. Ermolaev

*Institute for Nuclear Research, Russian Academy of Sciences,
prosp. 60-letiya Oktyabrya 7a, 117312 Moscow, Russian Federation
E-mail: ^(*) bz@inr.ru*

Radioisotope research at the linear accelerator of INR RAS has been developing since 1989. In 1992, a facility for the irradiation of isotope targets and radioisotope production was built, operating on an extracted proton beam with an energy of 160 MeV and a current of more than 120 μ A, which was the largest facility in the world at that time. The facility is used for both fundamental and applied research. The main focus is the study of the processes of the generation and recovery of medical radioisotopes, as well as the development of technology for their production. The main radionuclides produced now are strontium-82 and actinium-225. A Russian $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator for PET-diagnostics has been developed by INR RAS and is being introduced in medicine. New types of $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ generators are also being developed for the treatment of oncological diseases. In addition, the study of the process for the production and chemical recovery of medical radionuclides $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{68}Ge , ^{72}Se , $^{64,67}\text{Cu}$, ^{223}Ra , ^{230}Pa , and ^{230}U is being carried out, as is the study of some generators with these isotopes. The technology developed at INR is used in Russia and abroad. Physical processes of proton interaction with different nuclei are also investigated in the laboratory of the radioisotope center of INR RAS. The produced ^{22}Na , ^{83}Rb , ^{109}Cd , and radioactive sources with these radionuclides are used in physical research and technology.

Keywords: radioisotopes, linear accelerator of protons, fundamental and applied research, nuclear medicine, strontium-82, rubidium-82 generator, actinium-225, bismuth-213 generator

PACS numbers: **28.60.+s**, 29.20.Ej, 87.56.bd

Bibliography — 69 references

Received 12 March 2021, revised 6 July 2021

Uspekhi Fizicheskikh Nauk **191** (12) 1387–1400 (2021)

Physics – Uspekhi **64** (12) (2021)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2021.07.039010>

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNe.2021.07.039010>