










А. Джалилиан 
А. Корде 
В. Старовойтова 
Ж. Оссу-мл. 
А. Конинг 
Н. Пессоа Баррадаш 
С. Хорак 
М. Денеке 

Радиоизотопные препараты и медицина будущего: взгляд МАГАТЭ

Департамент ядерных наук и применений,
Международное агентство по атомной энергии,
Венский международный центр, Вена, Австрия

✉ Амирреза Джалилиан; a.jalilian@iaea.org

РЕЗЮМЕ

Производство и применение радионуклидов и радиофармацевтических препаратов — яркий пример использования ядерной науки и технологии в мирных целях, для терапии серьезных заболеваний. Достижения в области производства радиоизотопов с помощью ядерных реакторов, ускорителей, деления и т.д. упростили для государств, входящих в Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ), доступ к радиоизотопным препаратам. ^{99}Mo , ^{131}I , ^{177}Lu являются одними из наиболее важных радиоизотопов для ядерной медицины и здравоохранения, и их производство и доступность всегда были важной темой обсуждений внутри профессиональных сообществ и МАГАТЭ. Тераностические радиоизотопы, в том числе ^{89}Zr , ^{68}Ga , ^{225}Ac , Cu-серию, Sc-серию, Tb-серию и т.д., также имеют большой потенциал использования в клинической практике, и МАГАТЭ предпринимает меры для обеспечения их безопасного и надлежащего применения в радиофармацевтике. МАГАТЭ создает условия для использования передовых методов и технологий, таких как исследовательские реакторы, циклотроны, линейные ускорители и др., в производстве и применении радиоизотопов в соответствии с международными и национальными руководствами и нормами. МАГАТЭ организует и проводит совместные исследования, технические совещания, национальные/региональные учебные курсы и конференции в целях поддержки международных профессиональных сообществ и объединения усилий для развития кадрового потенциала и научно-исследовательской деятельности. Эффективными способами поддержки радиофармацевтической науки также являются разработка баз данных и обеспечение открытого доступа к научным публикациям для всех государств-членов.

Ключевые слова: радиофармацевтические препараты; молекулярная визуализация; терапия; диагностика; циклотрон; исследовательские реакторы; МАГАТЭ

Для цитирования: Джалилиан А., Корде А., Старовойтова В., Оссу-младший Ж., Конинг А., Пессоа Баррадаш Н., Хорак С., Денеке М. Радиоизотопные препараты и медицина будущего: взгляд МАГАТЭ. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):364–378. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-423>

Статья поступила в редакцию на английском языке. Перевод на русский язык О.Н. Губаревой.

A. Jalilian 
A. Korde 
V. Starovoitova 
J. Osso Jr. 
A. Koning 
N. Pessoa Barradas 
C. Horak 
M. Denecke 

Radioisotope Products and the Medicine of the Future: an IAEA Perspective

Department of Nuclear Sciences and Applications,
International Atomic Energy Agency,
Vienna International Centre, Vienna, Austria

✉ Amirreza Jalilian; a.jalilian@iaea.org

ABSTRACT

The production and application of radioisotopes and radiopharmaceuticals is a major peaceful application of nuclear science and technology and has opened new gateways for nuclear medicine in critical human diseases. Advances in the production of radioisotopes via nuclear reactors, accelerators, fission, etc. has facilitated the access to these products for Member States. ^{99}Mo , ^{131}I , ^{177}Lu are among the most essential radioisotopes for nuclear medicine and human health and their production and availability always has been an important theme for professional societies and the International Atomic Energy Agency (IAEA). In the meantime, a large list of theranostic radioisotopes including but not limited to ^{89}Zr , ^{68}Ga , ^{225}Ac , Cu-series, Sc-series, Tb-series etc. has provided a powerful toolbox for clinicians and the IAEA is taking steps to ensure their safe and appropriate application in radiopharmacy. The Agency promotes the production and application routes, including research reactors, cyclotrons, linear accelerators, and other cutting-edge methods, according to international and national guidelines and regulations. The IAEA also conducts activities such as Coordinated Research Projects (CRPs), Technical Meetings (TMs), national/regional training courses and conferences, to support and join forces with international professional societies in the development of human resources and research and development activities. Development of databases and freely available publications for all Member States are other useful means to support Member States in radiopharmaceutical sciences.

Key words: radiopharmaceuticals; molecular imaging; therapy; diagnosis; cyclotron; research reactors; IAEA

For citation: Jalilian A., Korde A., Starovoitova V., Osso Jr. J., Koning A., Pessoa Barradas N., Horak C., Denecke M. Radioisotope products and the medicine of the future: an IAEA perspective. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):364–378. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-423>

Введение

В целях содействия государствам-членам в области ядерной науки и технологий Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ) совместно с профессиональными сообществами и частными компаниями отслеживает мировые достижения в области производства медицинских радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов. МАГАТЭ поддерживает государства-члены и оказывает им помощь в области профессиональной подготовки, передачи технологий, а также создания возможностей для производства радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов, контроля их качества и применения в медицине.

Медицинские радиоизотопы и роль МАГАТЭ

Для поддержания и расширения эффективного применения радионуклидов и радиофармацевтических препаратов в системах здравоохранения государств-членов необходим большой научный потенциал. Многолетняя поддержка МАГАТЭ в области исследований и разработок (НИОКР) и технического сотрудничества значительно расширила возможности стран в области производства медицинских изотопов. Из-за быстрого развития технологий большинство государств-членов по-прежнему не имеют подготовленного и квалифицированного персонала, необходимого оборудования, технологий произ-

водства медицинских радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов и нуждаются в помощи для развития технологий на местном уровне в целях эффективного совершенствования национальных систем здравоохранения и поддержания их экономического развития. Совершенствование методов обработки, разработка новых препаратов и повышение эффективности менеджмента качества – глобальные задачи, решение которых координирует МАГАТЭ. Развивающиеся государства-члены все чаще обращаются к МАГАТЭ для помощи в реализации новых технологий. Через Программу технического сотрудничества МАГАТЭ способствует развитию самостоятельного производства медицинских радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов государствами-членами, созданию системы обеспечения качества и соблюдению нормативных требований, а также развитию кадрового потенциала¹. Проекты совместных исследований МАГАТЭ поддерживают прикладные исследования с целью улучшения возможностей государств-членов по использованию местных ресурсов, эффективного развития и передачи технологий развивающимся государствам-членам. Поддержка МАГАТЭ также выражается в предоставлении открытого доступа к научным публикациям и проведении технических совещаний, семинаров, симпози-

¹ Quality control in the production of radiopharmaceuticals. IAEA TECDOC. No. 1856. 2018. <https://www.iaea.org/publications/13422/quality-control-in-the-production-of-radiopharmaceuticals>

умов и конференций, посвященных вопросам радиофармацевтики. Подразделение МАГАТЭ по радиоизотопным препаратам и радиационным технологиям является координационным центром по распространению знаний и опыта в этой области среди государств-членов.

Еще одной важной темой являются мировые поставки медицинских радиоизотопов. В частности, дефицит поставок ^{99}Mo , получаемого из продуктов деления урана и генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}$, в 2007–2010 гг. и во время пандемии COVID привлек внимание международного сообщества и напрямую повлиял на уход за пациентами, поскольку ежегодно во всем мире проводится более 30 млн диагностических исследований с использованием $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В сложившихся условиях МАГАТЭ работает над обеспечением устойчивых поставок ^{99}Mo во всех государствах-членах. Совместно с Агентством по ядерной энергии при Организации экономического сотрудничества и развития (Organization for Economic Co-operation and Development Nuclear Energy Agency) были предприняты усилия для решения проблемы производства ^{99}Mo в крупных масштабах. МАГАТЭ также изучает альтернативные технологии производства $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В частности, МАГАТЭ развивает проекты совместных исследований в области прямых методов производства $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с использованием циклотронов и производства ^{99}Mo по фото-ядерным реакциям, а также использования новых материалов в генераторах $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, заряжаемых ^{99}Mo с низкой удельной активностью.

Радиоизотопы для радиофармацевтических препаратов

Радиоизотопы как прекурсоры диагностических и/или терапевтических радиофармацевтических препаратов могут быть получены различными способами, в том числе с помощью исследовательских реакторов, циклотронов, генераторов и, в последнее время, линейных ускорителей.

Диагностические радиоизотопы. Диагностические радиоизотопы, как правило, испускают фотоны, которые используются для визуализации патоло-

гических состояний при различных заболеваниях, обычно с применением систем однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Большинство из этих радионуклидов получают на медицинском циклотроне. Некоторые из наиболее часто используемых радиоизотопов данной группы представлены в таблицах 1 и 2.

Терапевтические радиоизотопы. Терапевтические изотопы используются в качестве либо лечебной, либо паллиативной лучевой терапии для воздействия на заболевание путем уничтожения раковых клеток. Радиоизотопы используются для лечения рака простаты, молочной железы, головы и шеи, щитовидной железы и костей. Изотопы могут быть присоединены к молекуле, которая нацелена на пораженную ткань, изготовлены в виде устройства, которое имплантируется непосредственно в опухоль при брахитерапии, или включены в микросферы, которые проникают в опухолевую ткань при введении в кровотоки пациента.

При радиоактивном распаде некоторые радиоизотопы испускают заряженные частицы. Наиболее известными являются бета- и альфа-частицы. Бета-частица — это электрон, имеющий характеристическую энергию, служащую уникальным идентификатором радионуклида. Альфа-частицы испускаются специфическими радионуклидами — продуктами деления урана, они имеют размер атома гелия, заряд 2+. Обе частицы могут использоваться для облучения нежелательных клеток у людей. В качестве мишеней такого облучения выступают два вида клеток: в основном это раковые клетки и иногда клетки очага воспаления при некоторых хронических заболеваниях, таких как артрит, ревматоидные заболевания. Определяющее значение имеет выбор подходящей молекулы-носителя, способной прикрепляться к радионуклиду, а также определять вредоносную клетку-мишень. На рисунке 1 схематически изображен препарат направленного действия, включающий

Таблица 1. Примеры радиоизотопов, используемых в системах однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

Table 1. Some example radioisotopes used in Single Photon Computed Emission Tomography systems

Radioisotope Радиоизотоп	Half-life Период полураспада	γ Energy (keV) & Abundance (%) Энергия (кэВ) и интенсивность (%) γ -квантов	Production route Метод получения
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6 h / ч	140 (89%)	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator / генератор
^{123}I	13.2 h / ч	159 (83.3%)	^{124}Xe (p, pn) ^{123}I
^{111}In	2.8 d / сут	171.3 (91%)	^{112}Cd (p, 2n) ^{111}In
^{201}Tl	3 d / сут	135 (2.5%), 167 (10%)	^{203}Tl (p, 3n) $^{201}\text{Pb} \rightarrow ^{201}\text{Tl}$
^{67}Ga	3.26 d / сут	93 (38%), 185 (21.4%)	^{68}Zn (p, 2n) ^{67}Ga

Таблица 2. Короткоживущие радиофармацевтические препараты для позитронно-эмиссионной томографии, полученные на циклотроне²

Table 2. Short-lived radiopharmaceuticals produced in cyclotrons for Positron Emission Tomography applications²

Radiopharmaceutical <i>Радиофармацевтический препарат</i>	Identical (similar) molecule <i>Идентичная (сходная) молекула</i>	Application <i>Применение</i>
¹⁸ FDG	Glucose <i>Глюкоза</i>	Lung, breast, melanoma tumor and brain imaging <i>Визуализация легких, молочной железы, меланомы и головного мозга</i>
¹³ NH ₃	NH ₃	Heart, brain or tumor; blood flow imaging <i>Сердце, мозг или опухоль; визуализация кровотока</i>
¹⁵ O-H ₂ O	H ₂ O	Tumor and other tissues perfusion <i>Перфузия опухолей и других тканей</i>
¹¹ C-Acetate	Acetate <i>Ацетат</i>	Cell metabolism <i>Клеточный метаболизм</i>
¹¹ C-Choline	Choline <i>Холин</i>	Cell energy consumption <i>Потребление энергии клетками</i>
⁶⁸ Ga-DOTATATE/ DOTATOC	Somatostatin <i>Соматостатин</i>	Gastrointestinal tumor imaging <i>Визуализация опухолей желудочно-кишечного тракта</i>
⁶⁸ Ga-PSMA	Prostate specific membrane antigen <i>Простатспецифический мембранный антиген</i>	Prostate tumor imaging <i>Визуализация опухолей предстательной железы</i>

радионуклид, который также называют таргетным радиофармацевтическим препаратом.

Большинство терапевтических радиофармацевтических препаратов используются в форме инъекций для лечения онкологических заболеваний. На основе альфа- и бета-излучателей были разработаны эффективные препараты для таких клинических мишеней, как соматостатины, простатический специфический мембранный антиген (ПСМА), ингибиторы белка активации фибробластов (fibroblast activated plasminogen inhibitors, FAPI). В редких случаях для лечения артроревматоидных заболеваний применяется радиосиноэктомия³.

Бета-излучатели. Большинство используемых на сегодняшний день терапевтических радиофармацевтических препаратов метят бета-излучающими изотопами из-за умеренного проникновения этих частиц в ткани (от менее одного до нескольких миллиметров в зависимости от энергии радиоизотопа). Преимущество бета-излучателей по сравнению с гамма-излучателями заключается в их коротком пробеге,

благодаря чему они не повреждают окружающие здоровые ткани и, следовательно, являются более безопасными. В лучевой терапии онкологических заболеваний, как правило, используют такие бета-излучатели, как ¹⁷⁷Lu (проникновение в ткани на 0,5–2,0 мм) и ⁹⁰Y (проникновение в ткани на 2,5–11,0 мм) [1].

Альфа-излучатели. Из-за большей массы и двойного положительного заряда альфа-частицы имеют ограниченный пробег внутри материала (включая клетки и ткани) и быстрее передают свою кинетическую энергию в окружающую клеточную среду с более высоким повреждением клеток-мишеней на субклеточном уровне. В опубликованном недавно обзоре описывается производство наиболее важных альфа-излучателей [1]. Свойства наиболее значимых альфа-излучателей, применяемых в медицине, приведены в таблице 3.

Тераностические радиоизотопы. Тераностический подход сочетает диагностическую визуализацию и терапию при использовании одной и той же или очень похожих молекул. Радиоизотопы,

² Cyclotron produced radionuclides: guidance on facility design and production of fluorodeoxyglucose (FDG). IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 3. 2012. <https://www.iaea.org/publications/8529/cyclotron-produced-radionuclides-guidance-on-facility-design-and-production-of-fluorodeoxyglucose-fdg>

Production and quality control of Fluorine-18 labelled radiopharmaceuticals. IAEA TECDOC No. 1968. 2021. <https://www.iaea.org/publications/14925/production-and-quality-control-of-fluorine-18-labelled-radiopharmaceuticals>

Atlas of non-FDG PET-CT in diagnostic oncology. IAEA Human Health Series No. 38. 2021. <https://www.iaea.org/publications/13581/atlas-of-non-fdg-pet-ct-in-diagnostic-oncology>

³ Production, quality control and clinical applications of radiosynovectomy agents. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 3. 2021. <https://www.iaea.org/publications/13500/production-quality-control-and-clinical-applications-of-radiosynovectomy-agents>

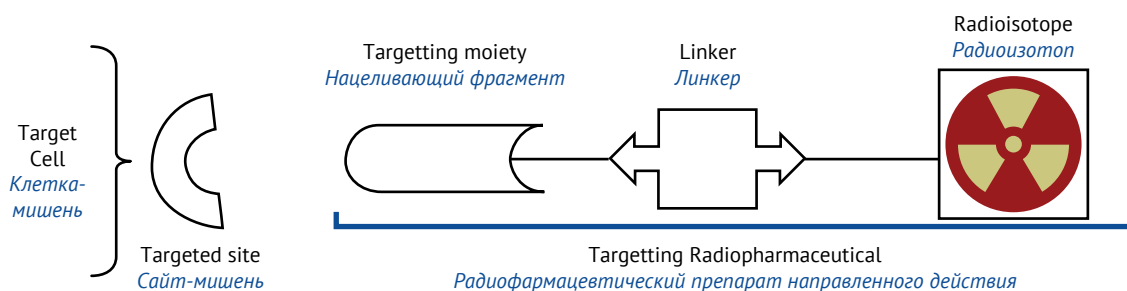


Рис. 1. Схема таргетного радиофармацевтического препарата

Fig. 1. An overview of targeting radiopharmaceutical

используемые для этой цели, называются терапевтическими. Например, для визуализации раковых клеток и их одновременного уничтожения может использоваться комбинация ^{123}I (гамма-излучатель) и ^{131}I (гамма- и бета-излучатель).

Радиоизотопы для лучевой терапии и брахитерапии. Одной из наиболее распространенных областей применения радиоактивных источников является лучевая терапия [2]. Радиационное излучение, применяющееся отдельно или в сочетании с хирургией или химиотерапией, эффективно уничтожает раковые клетки. Внешняя лучевая терапия (телетерапия) проводится посредством облучения с помощью внешнего источника излучения, обычно ^{60}Co , испускающего гамма-лучи с энергией 1,1 и 1,3 МэВ. При брахитерапии (внутренней лучевой терапии) инкапсулированные радиоактивные источники имплантируются в организм пациента. Преимущество данного метода заключается в локализованном воздействии облучения и значительном снижении риска вторичных злокачественных новообразований, вызванных радиацией. Радиоактивные имплантаты в виде нитей

или зерен (гранул) вводятся на нескольких часах, суток или, в некоторых случаях, для постоянного применения. Брахитерапия используется преимущественно для воздействия на локализованные опухоли, такие как рак предстательной железы, шейки матки и эндометрия. В основном для брахитерапии используются альфа- или бета-излучающие радионуклиды из-за их неглубокого проникновения в биологические ткани и высокой линейной передачи энергии, такие как ^{131}I , ^{125}I , ^{192}Ir , ^{103}Pd , ^{106}Ru .

Производство радиоизотопов

Радиоизотопы получают с помощью ядерных реакций. Существует несколько подходов к производству изотопов, в том числе с использованием исследовательских реакторов, циклотронов и распада других радиоизотопов (т.е. генераторов). В последние годы получают распространение и другие методы, в том числе применение линейных ускорителей и нейтронных генераторов.

Исследовательские реакторы. Исследовательские реакторы — это установки, способные инициировать ядерную реакцию для получения

Таблица 3. Физические свойства некоторых альфа-излучателей, использующихся в медицине

Table 3. Physical properties of important alpha emitters for use or potential use in medicine

Radioisotope Радиоизотоп	Half life Период полураспада	Production routes Методы получения	Decay products Продукты распада
^{213}Bi	46 min / мин	^{227}Ac decay chain Цепочка распада ^{227}Ac	^{209}Tl
^{149}Tb	4.12 h / ч	^{152}Gd (p, 4n) ^{149}Tb	^{145}Eu , ^{149}Gd
^{211}At	7.2 d / сут	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n) ^{211}\text{At}$	^{207}Bi , ^{211}Po
^{224}Ra	3.63 d / сут	$^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$ generator $^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$ генератор	^{220}Rn
^{225}Ac	10 d / сут	^{227}Ac decay chain Цепочка распада ^{227}Ac	^{221}Fr
^{223}Ra	11.4 d / сут	^{227}Ac decay chain Цепочка распада ^{227}Ac	^{219}Rn
^{227}Th	18.68 d / сут	^{227}Ac decay chain Цепочка распада ^{227}Ac	^{223}Ra

радиоизотопов. Некоторые производственные технологии позволяют получить радиоизотопы одного и того же элемента-мишени посредством реакции нейтронного захвата (n, γ) или нового элемента в случае, если нейтрон имеет достаточно энергии, чтобы выбить протон из ядра (n, p). Наиболее интересным примером таких реакций является получение бета-излучателя ^{177}Lu путем облучения ^{176}Lu на исследовательском реакторе тепловыми нейтронами: $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$. Другая ядерная реакция, используемая в исследовательских реакторах для производства радиоизотопов, инициируется высокоэнергетическими/быстрыми нейтронами, примером такой реакции может быть $^{32}\text{S}(n, p)^{32}\text{P}$. Вероятно, самой важной реакцией является деление с использованием нейтронов делящихся мишеней, таких как U, для получения таких радионуклидов, как ^{99}Mo , ^{131}I и ^{90}Y . МАГАТЭ опубликовало подробное руководство по производству радионуклидов в реакторах⁴.

Генераторы. Радионуклидные генераторные системы могут быть использованы для получения короткоживущих радионуклидов непосредственно в клинических отделениях, осуществляющих изготовление радиофармпрепаратов. Генераторные системы состоят из материнского радионуклида, который в результате распада превращается в дочерний радионуклид с более коротким периодом полураспада.

Различия в химических свойствах продукта распада и исходного изотопа позволяют выделять дочерний радиоизотоп. Этот принцип используется в наиболее широко применяемой медицинской генераторной системе $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Большинство современных генераторов $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ используют материнский радионуклид ^{99}Mo ($T_{1/2} = 67$ ч), выделенный из продуктов деления ^{235}U . Характеризующийся высокой удельной активностью ^{99}Mo в форме молибдат-аниона адсорбируется на положительно заряженном оксиде алюминия в протонированной форме, содержащемся в колонке, и дочерний радионуклид $^{99\text{m}}\text{Tc}$ может быть элюирован.

В настоящее время растет использование радиофармацевтических препаратов на основе ^{68}Ga , и генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ является удобным способом получения $^{68}\text{GaCl}_3$, подходящего для радиофармацевтических препаратов. Материнский ^{68}Ge получают на циклотроне. Для удержания ^{68}Ge в колонке генератора используются сорбенты, такие как диоксид титана. ^{68}Ge распадается до ^{68}Ga путем электронного захвата с пе-

риодом полураспада 275 сут. Эта генераторная система имеет относительно длительный срок хранения, от 6 до 9 мес., и позволяет элюировать ^{68}Ga каждые 4 ч.

Генераторы $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ являются еще одним примером системы, основанной на вековом равновесии, с материнским радионуклидом ^{82}Sr ($T_{1/2} = 5,5$ сут) и дочерним радионуклидом ^{82}Rb с позитронным типом распада и $T_{1/2} = 76$ с. Монокатионный $^{82}\text{RbCl}_2$, используемый в ПЭТ-исследованиях сердца, можно элюировать из генератора каждые 10 мин в течение месяца.

Циклотроны. Эти системы ускорения частиц, оснащенные одной или несколькими твердыми, жидкими или газовыми мишенями, быстро совершенствуются и позволяют нарабатывать искусственные радиоизотопы из природных, обогащенных или радиоактивных материалов-мишеней⁵. Вначале для получения радиофармацевтических препаратов использовались условно короткоживущие радиоизотопы (^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F). Радиоизотопы ^{11}C , ^{15}O и ^{13}N имеют подобные стабильные изотопы в биологических системах и считаются лучшими моделями для изучения и оценки метаболизма и состояния различных природных веществ, состоящих из этих атомов (H_2O , NH_3 , органические биологические молекулы, содержащие атомы углерода). В таблице 2 представлены основные радиофармацевтические препараты для ПЭТ с коротким периодом полураспада и их применение. Хотя ^{18}F практически не имеет стабильного аналога ни в одной из биологических систем, его почти идентичный атому водорода размер, высокая полярность и более длительный период полураспада (110 мин) определили его главенствующую роль в области радиофармацевтических препаратов для ПЭТ.

Потребность в визуализации более длительных биологических процессов, протекающих в течение нескольких часов и, возможно, дней, привела к созданию и использованию в радиофармацевтическом производстве других радиоизотопов. Например, для визуализации и отслеживания метаболизма антител и обнаружения опухолей следует использовать радионуклиды с периодом полураспада в несколько дней, поскольку биологический период полураспада этих биомолекул составляет от 1 до 3 сут. Недавно опубликованная статья МАГАТЭ посвящена производству альтернативных и новых

⁴ Manual for reactor produced radioisotopes. IAEA. 2003. https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1340_web.pdf

⁵ Cyclotron produced radionuclides: operation and maintenance of gas and liquid targets. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 4. 2012. <https://www.iaea.org/publications/8783/cyclotron-produced-radionuclides-operation-and-maintenance-of-gas-and-liquid-targets>

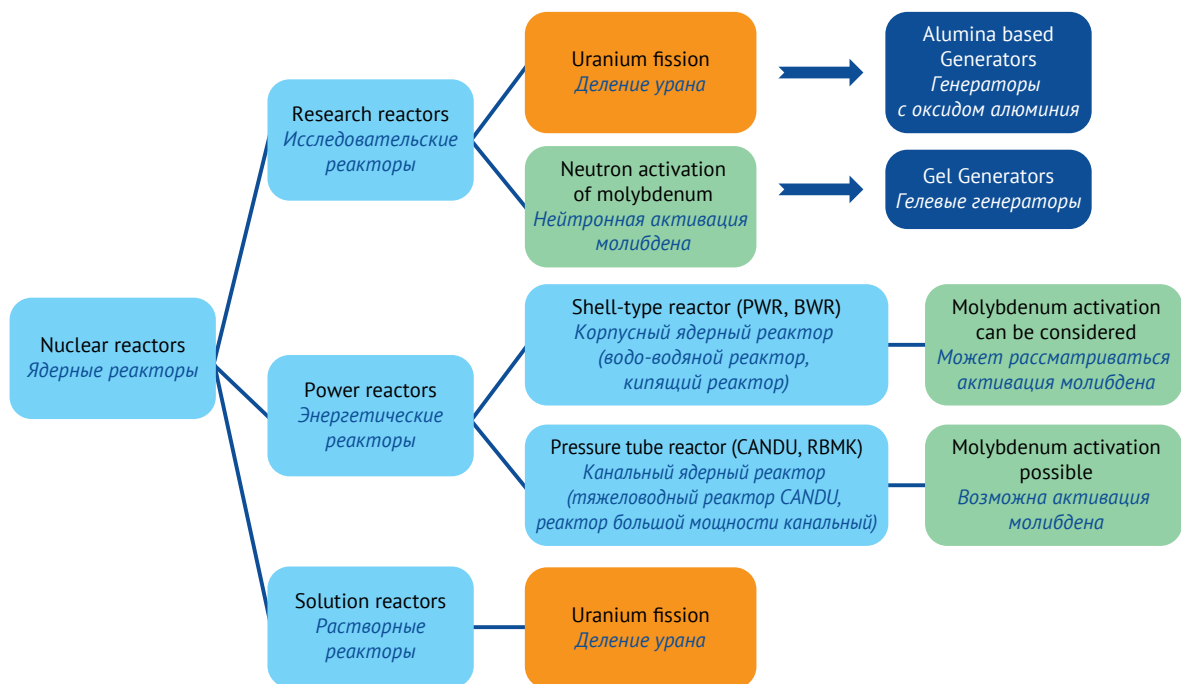


Рис. 2. Производство ^{99}Mo с использованием ядерных реакторов

Fig. 2. Production of ^{99}Mo using nuclear reactors

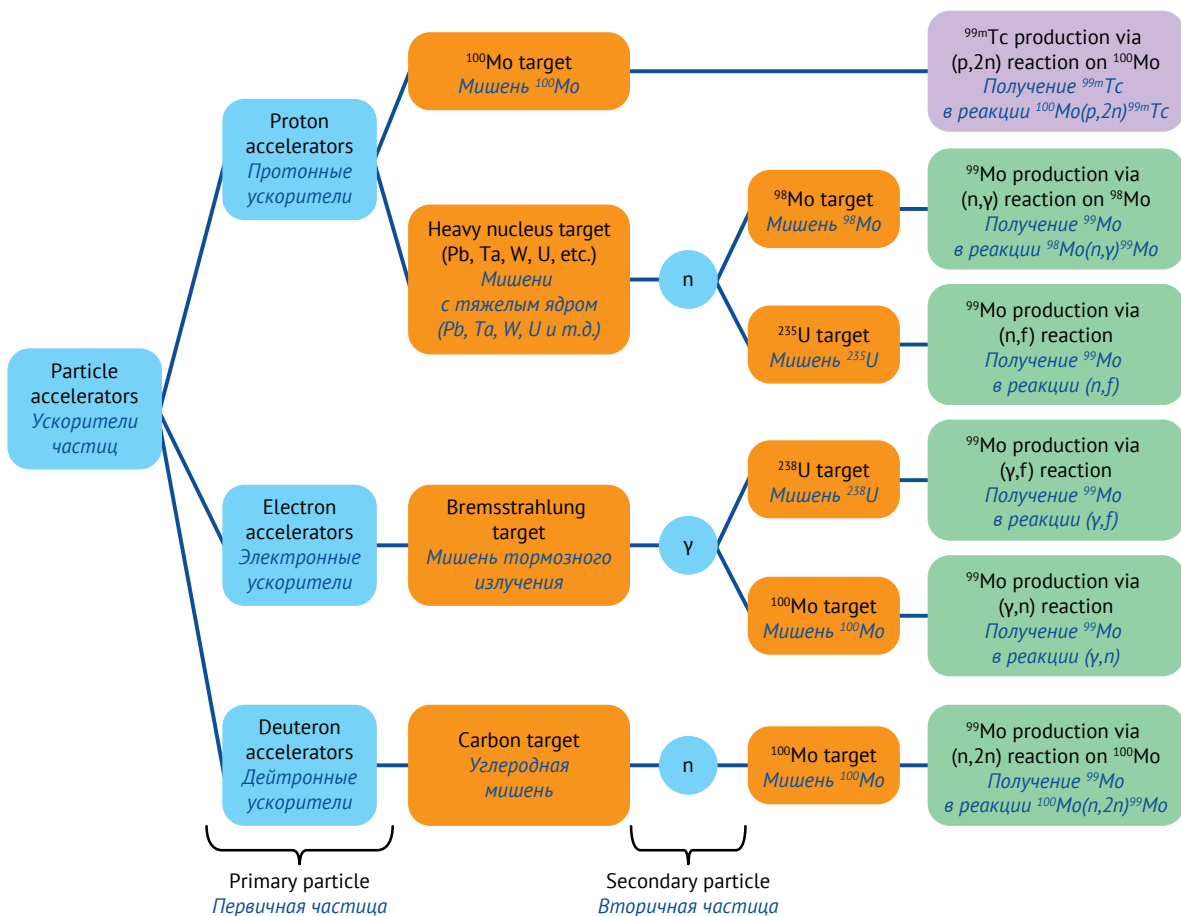


Рис. 3. Производство ^{99}Mo и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с использованием ускорителей частиц

Fig. 3. Production of ^{99}Mo and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ using particle accelerators

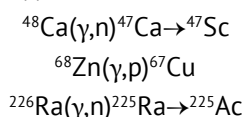
Таблица 4. Некоторые новые радиоизотопы и потенциальные радиофармацевтические препараты для ПЭТ

Table 4. Selected emerging PET radioisotopes and potential radiopharmaceuticals

Radioisotope Радиоизотоп	Radiopharmaceuticals Радиофармпрепараты	Half life Период полураспада	Application Применение	Reference Источник
^{64}Cu	^{64}Cu SARTATE, ^{64}Cu ATSM, ^{64}Cu chloride / хлорид	12.7 h / ч	Neuroendocrine tumors, hypoxia, prostate and brain tumors Нейроэндокринные опухоли, гипоксия, опухоли предстательной железы и головного мозга	6
^{89}Zr	^{89}Zr trastuzumab ^{89}Zr трастузумаб	78 h / ч	Breast cancer Рак молочной железы	[3]
^{86}Y	^{86}Y peptides, ^{86}Y -mAbs ^{86}Y пептиды, ^{86}Y -МАТ	14.7 h / ч	Various cancers Различные виды рака	7
^{124}I	^{124}I NaI, ^{124}I MIBG	4.2 d / сут	Thyroid imaging, Neuroendocrine tumors Визуализация щитовидной железы, нейроэндокринные опухоли	8

радиоизотопов с использованием медицинских циклотронов⁹. В таблице 4 представлен перечень радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов, которые являются будущим ПЭТ.

Линейные ускорители могут использоваться для производства различных радионуклидов, многие из которых нельзя получить с помощью циклотрона. Например, ускорители электронов, оснащенные преобразователем тормозного излучения, могут использоваться для создания интенсивного потока фотонов, вызывающего фотоядерные реакции в материале мишени. Такие установки используются на объектах для фотоядерного производства ^{47}Sc , ^{67}Cu и других радионуклидов:



Для получения радионуклидов также могут использоваться линейные ускорители протонов. В отличие от относительно недорогих и компактных циклотронов линейные ускорители протонов с высокой энергией (>100 МэВ) являются довольно сложным и дорогостоящим оборудованием и обычно принадлежат национальным лабораториям. Хотя линейных ускорителей протонов не так много, они дают возможности для получения некоторых радионуклидов, которые невозможно или чрезвычайно сложно изготовить другим способом. Примеры радиоизотопов, производимых на этих ускорителях высоких энергий: ^{68}Ge , ^{82}Sr , ^{103}Pd , ^{225}Ac и др.

Радиоизотопы, используемые в ядерной медицине

Молибден-99. Наиболее часто используемые радиофармацевтические препараты $^{99\text{m}}\text{Tc}$ изготавливают на радиофармацевтических предприятиях в клинических отделениях с использованием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ фармацевтической степени чистоты, элюированного из генераторов $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, и одобренных «холодных наборов». ^{99}Mo используется, по меньшей мере, в 80% процедур ядерной медицины, проводимых во всем мире в год, и МАГАТЭ поддерживает различные виды деятельности по производству и удовлетворению глобального спроса как на ^{99}Mo , так и на $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Существует несколько способов получения ^{99}Mo с различной удельной активностью (рис. 2).

Получение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на ускорителях (циклотронах или линейных ускорителях) является одним из возможных вариантов при отсутствии исследовательских реакторов или при сокращении или остановке производства и транспортировки по всему миру из-за технических, коммерческих, политических проблем или сложностей с поставками. На рисунке 3 показаны возможные способы получения ^{99}Mo или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с использованием ускорителей.

В рамках проекта совместных исследований МАГАТЭ (2011–2015 гг.) была проведена работа по производству $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на циклотронах, в которой приняли участие 18 участников из 16 государств-членов. В рамках этого проекта была успешно разработана технология получения >30 Ки $^{99\text{m}}\text{Tc}$ за один цикл на медицинских циклотронах (с подтвержденной энергией <24 МэВ). Благодаря

⁶ Cyclotron produced radionuclides: emerging positron emitters for medical applications: ^{64}Cu and ^{124}I . IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 1. 2016. <https://www.iaea.org/publications/10791/cyclotron-produced-radionuclides-emerging-positron-emitters-for-medical-applications-64cu-and-124i>

⁷ Production of emerging radionuclides towards theranostic applications: Copper-61, Scandium-43 and -44, and Yttrium-86. IAEA TECDOC No. 1955. 2021. <https://www.iaea.org/publications/14857/production-of-emerging-radionuclides-towards-theranostic-applications-copper-61-scandium-43-and-44-and-yttrium-86>

⁸ Manual for reactor produced radioisotopes. IAEA. 2003. https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1340_web.pdf

⁹ Alternative radionuclide production with a cyclotron. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 4. 2021. <https://www.iaea.org/publications/13649/alternative-radionuclide-production-with-a-cyclotron>

успешным клиническим исследованиям в Канаде были получены разрешения регуляторных органов и в Европе была утверждена монография. Еще один недавно завершённый проект МАГАТЭ был посвящён использованию ^{99}Mo с низкой удельной активностью для создания генератора (реакция $^{100}\text{Mo} (\gamma, n)$). Участники из шестнадцати государств-членов совместно работали над созданием руководства по применению метода, основанного на фотодинамической реакции.

Иод-131. Исторически первым терапевтическим радиофармацевтическим препаратом/радиоизотопом, используемым в медицине, был ^{131}I , который также может использоваться в низких дозах (185 МБк) для диагностических целей. ^{131}I производится на местном уровне странами, имеющими исследовательские реакторные установки, путем нейтронного захвата на мишенях ^{130}Te . ^{131}I также получают производители ^{99}Mo путем извлечения из продуктов деления материала-мишени. Из-за большого спроса на ^{131}I во всем мире, а также его большого значения как для диагностики, так и в терапии онкологических заболеваний и заболеваний щитовидной железы вопросы обеспечения этим изотопом важны для всех государств-членов, поэтому МАГАТЭ вместе с другими международными организациями постоянно контролирует производство и поставки ^{131}I .

Лютеций-177. В настоящее время бета-излучатель ^{177}Lu является самым многообещающим терапевтическим радионуклидом для использования в тераностической радиофармации в формах ^{177}Lu -DOTATATE и ^{177}Lu -PSMA. ^{177}Lu получают двумя способами:

- $^{176}\text{Lu}(n, \gamma) ^{177}\text{Lu}$: ^{176}Lu может быть природным или обогащенным (ограничение удельной активности);
- $^{176}\text{Yb}(n, \gamma) ^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ (высокая удельная активность, без добавления носителя).

МАГАТЭ поддерживает местное производство и реализацию, а также помогает производителям обеспечивать доступность $^{177}\text{LuCl}_3$ фармацевтической степени чистоты — в форме активной субстанции или радиофармацевтического препарата. Два совместных исследовательских проекта МАГАТЭ были посвящены производству и контролю качества биомолекул и обычных радиофармацевтических препаратов¹⁰.

Галлий-68. ^{68}Ga имеет период полураспада 67,71 мин, используется при проведении клинических исследований и рутинных клинических испытаний ПЭТ. ^{68}Ga применяется в качестве диагностического изотопа для связывания с терапевтическими изотопами радиометаллов, особенно когда молекулы-мишени могут использовать один и тот же хелатор как для ^{68}Ga , так и для терапевтического изотопа (например, ^{177}Lu , ^{225}Ac). Наиболее распространенным методом получения ^{68}Ga в настоящее время является генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Генераторы удобны для многих применений, поскольку длительный период полураспада материнского нуклида ^{68}Ge (270,93 сут) гарантирует непрерывное получение ^{68}Ga вплоть до девяти месяцев. Уже завершена работа над совместным исследовательским проектом МАГАТЭ по получаемым на генераторах радиофармацевтическим препаратам $^{68}\text{Ga}^{11}$. Тем не менее полезная активность ^{68}Ga , полученного на современных генераторах, ограничена величиной номинальной (по материнскому изотопу) активности, минимальным интервалом между двумя элюированиями, максимальным числом возможных элюирований, эффективностью элюирования и возможностью проскока материнского радионуклида. Прямое производство радионуклида ^{68}Ga с использованием медицинских циклотронов и мишеней ^{68}Zn может быть реализовано в медицинских центрах с большим количеством пациентов¹² и в рамках совместного проекта МАГАТЭ способствует распространению этой технологии¹³.

Цирконий-89. ^{89}Zr (период полураспада 78,41 ч) используется в фармакокинетических исследованиях и клинической оценке моноклональных антител (МАТ) и крупных белков. Дополнительное гамма-излучение, испускаемое ^{89}Zr , не оказывает негативного воздействия на качество изображения, получаемого на современных ПЭТ/КТ или ПЭТ/МР сканах тела пациента. ^{89}Zr , вероятно, является одним из лучших радиофармацевтических препаратов для ПЭТ-исследования биологических процессов с медленной кинетикой по параметру ожидаемой дозы на введенную активность. Производство радиоизотопа ^{89}Zr на медицинских циклотронах посредством реакции $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$ довольно простое, и таким образом были получены уже

¹⁰ Comparative evaluation of therapeutic radiopharmaceuticals. Technical Reports Series No. 458. IAEA. 2007. <https://www.iaea.org/publications/7654/comparative-evaluation-of-therapeutic-radiopharmaceuticals>

¹¹ Development of Ga-68 based PET-radiopharmaceuticals for management of cancer and other chronic diseases. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22050>

¹² Gallium-68 cyclotron production. IAEA TECDOC No. 1863. 2019. <https://www.iaea.org/publications/13484/gallium-68-cyclotron-production>

¹³ Jalilian A. New CRP: production of cyclotron-based gallium-68 radioisotope and related radiopharmaceuticals (F22073). <https://www.iaea.org/newscenter/news/new-crp-production-of-cyclotron-based-gallium-68-radioisotope-and-related-radiopharmaceuticals-f22073>

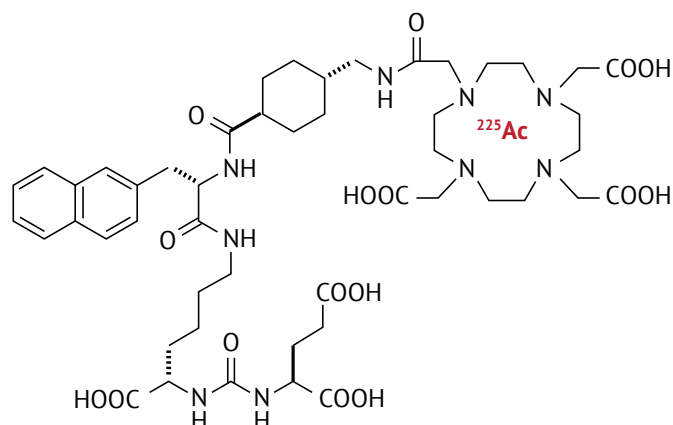


Рис. 4. Химическая структура терапевтического радиофармацевтического препарата ^{225}Ac

Fig. 4. Chemical structure of an ^{225}Ac therapeutic radiopharmaceutical

многие радиофармацевтические препараты. В 2019 г. МАГАТЭ запустило совместный исследовательский проект по разработке стандартизованных процедур производства и контроля качества радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов ^{89}Zr , охватывающих все доклинические этапы, для последующего использования в диагностической ядерной медицине.

Актиний-225. ^{225}Ac (период полураспада 10 сут) может быть получен различными методами, такими как радиохимическое выделение из ^{229}Th , облучение ^{226}Ra протонами средней энергии (16 МэВ), облучение ^{232}Th протонами высокой энергии, облучение ^{226}Ra на исследовательском реакторе, фотоядерная трансмутация ^{226}Ra . МАГАТЭ на постоянной основе поддерживает и отслеживает производство и применение ^{225}Ac ¹⁴. В свете достижений в области получения и клинического применения радиофармацевтических препаратов на основе альфа-излучателей, особенно ^{225}Ac , в 2022 г. МАГАТЭ инициировало проект по оказанию помощи государствам-членам в разработке, производстве и контроле качества терапевтических радиофармацевтических препаратов ^{225}Ac ¹⁵ (рис. 4).

Радиоизотопы Tb. Тербий имеет четыре радиоизотопа, представляющих интерес с медицинской точки зрения: ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb и ^{161}Tb . ^{155}Tb (период полураспада 5,32 сут) и ^{152}Tb (период полураспада 17,5 ч) могут использоваться для ОФЭКТ и ПЭТ соответственно. Оба радиоизотопа прошли этапы доклинических испытаний. ^{152}Tb был первым изотопом Tb, протестированным (в виде ^{152}Tb -DOTATOC) в клинических исследованиях. Оба радионуклида могут

представлять интерес для дозиметрии благодаря фотонному и позитронному излучению, которые могут использоваться при определении очагов накопления, для планирования радионуклидной терапии с использованием изотопов РЗЭ (редкоземельных элементов). Характеристики распада ^{161}Tb (период полураспада 6,89 сут) схожи с ^{177}Lu , но распад ^{161}Tb сопровождается одновременной эмиссией электронов Оже, что позволяет использовать радионуклид для комбинированной β^- /Оже электронной терапии, которая продемонстрировала эффективность в доклинических экспериментах. ^{149}Tb (период полураспада 4,1 ч) был предложен для таргетной α -терапии с возможностью ПЭТ-визуализации. С точки зрения производства ^{161}Tb и ^{155}Tb являются наиболее перспективными для получения в больших количествах с целью дальнейшего использования в клинической практике. В связи с возможным применением радиоизотопов Tb для разработки тераностических препаратов МАГАТЭ планирует развивать деятельность в этом направлении начиная с 2022 г.

Деятельность МАГАТЭ по поддержке государств-членов в области радиофармацевтической науки

Совместные исследования (CRP). МАГАТЭ организует совместные исследовательские проекты с научно-исследовательскими институтами из развивающихся и развитых государств-членов в областях разработок и практического применения ядерных технологий в мирных целях. Радиоизотопы и радиофармацевтические науки являются одним из основных элементов программы «Мирный атом», проводимой МАГАТЭ

¹⁴ Report on joint IAEA-JRC workshop "Supply of Actinium-225". IAEA. 2018. http://www-naweb.iaea.org/napc/iachem/working_materials/Report_Workshop%20on%20Supply%20of%20Ac-225_IAEA_JRC_October2018.pdf

¹⁵ Production and quality control of Ac-225 radiopharmaceuticals. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22075>

Таблица 5. Обзор проектов совместных исследований МАГАТЭ по производству и применению радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов с 2010 г.

Table 5. An overview of IAEA CRPs on the production and application of radioisotopes and radiopharmaceuticals since 2010

CRP title Название проекта	Code Код	Timeline Период, гг.	Status Статус	Outcome Результат	Member States Государства-члены	Reference Источник
Development of therapeutic radiopharmaceuticals based on ¹⁷⁷ Lu for radionuclide therapy Разработка терапевтических радиофармацевтических препаратов на основе ¹⁷⁷ Lu для радионуклидной терапии	F22042	2006–2010	Closed Завершен	Final report Итоговый отчет	Argentina, Austria, Brazil, Chile, China, Cuba, Czech Republic, Hungary, India, Italy, Pakistan, Peru, Poland, Russian Federation, United States of America, Uruguay Австрия, Аргентина, Бразилия, Венгрия, Индия, Италия, Китай, Куба, Пакистан, Перу, Польша, Российская Федерация, Соединенные Штаты Америки, Уругвай, Чешская Республика, Чили	16
Development of ⁶⁸ Ga based PET-radiopharmaceuticals for management of cancer and other chronic diseases Разработка радиофармацевтических препаратов для ПЭТ на основе ⁶⁸ Ga для лечения рака и других хронических заболеваний	F22050	2010–2017	Closed Завершен	Final report Итоговый отчет	Australia, Austria, Brazil, Chile, China, Cuba, Germany, India, Italy, Mexico, Poland, Romania, Saudi Arabia, Singapore, South Africa, Thailand, Uruguay Австралия, Австрия, Бразилия, Германия, Индия, Италия, Китай, Куба, Мексика, Польша, Румыния, Саудовская Аравия, Сингапур, Таиланд, Уругвай, Чили, Южная Африка	17
Production and utilization of emerging positron emitters for medical applications with an emphasis on ⁶⁴ Cu and ¹²⁴ I Производство и использование новых позитронных излучателей для медицинского применения на примере ⁶⁴ Cu and ¹²⁴ I	F22049	2010–2014	Closed Завершен	IAEA publication Публикация МАГАТЭ	Argentina, Brazil, Canada, China, Denmark, Finland, France, Italy, Japan, Republic of Korea, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, Turkey, United States of America Аргентина, Бразилия, Дания, Италия, Канада, Китай, Республика Корея, Саудовская Аравия, Сирийская Арабская Республика, Соединенные Штаты Америки, Турция, Финляндия, Франция, Япония	18
Accelerator-based Alternatives to Non-HEU production of ^{99m} Tc Использование ускорителей в качестве альтернативных методов производства ^{99m} Tc без применения ВОУ	F22062	2011–2015	Closed Завершен	IAEA publication ¹⁹ Публикация МАГАТЭ ¹⁹	Armenia, Brazil, Canada, Germany, Hungary, India, Italy, Japan, Malaysia, Poland, Republic of Korea, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, Turkey, United States of America Армения, Бразилия, Венгрия, Германия, Индия, Италия, Канада, Малайзия, Польша, Республика Корея, Саудовская Аравия, Сирийская Арабская Республика, Соединенные Штаты Америки, Турция, Япония	20
Development and preclinical evaluations of therapeutic radiopharmaceuticals based on ¹⁷⁷ Lu and ⁹⁰ Y labeled monoclonal antibodies and peptides	F22052	2011–2015	Closed Завершен	Final report Итоговый отчет	Argentina, Austria, Brazil, China, Cuba, Czech Republic, Hungary, India, Iran, Italy, North Macedonia, Poland, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, Turkey, United States of America	21

¹⁶ Development of therapeutic radiopharmaceuticals based on ¹⁷⁷Lu for radionuclide therapy. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22042>

¹⁷ Development of Ga-68 based PET-radiopharmaceuticals for management of cancer and other chronic diseases. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22050>

¹⁸ Production and utilisation of emerging positron emitters for medical applications with an emphasis on Cu-64 and I-124. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22049>

¹⁹ Cyclotron based production of Technetium-99m. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 2. 2017. <https://www.iaea.org/publications/10990/cyclotron-based-production-of-technetium-99m>

²⁰ Jalilian A. CRP success story: F22062 accelerator-based alternatives to non-HEU production of Mo-99/Tc-99m (2011–2015). <https://www.iaea.org/newscenter/news/crp-success-story-f22062-accelerator-based-alternatives-to-non-heu-production-of-mo-99/tc-99m-2011-2015>

²¹ Development and preclinical evaluations of therapeutic radiopharmaceuticals based on Lu-177 and Y-90 labeled monoclonal antibodies and peptides. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22052>

Продолжение таблицы 5

Table 5 (continued)

CRP title Название проекта	Code Код	Timeline Период, гг.	Status Статус	Outcome Результат	Member States Государства-члены	Reference Источник
Разработка и доклиническая оценка терапевтических радиофармацевтических препаратов на основе моноклональных антител и пептидов, меченных ^{177}Lu и ^{90}Y	F22052	2011–2015	Closed Завершен	Final report Итоговый отчет	Австрия, Аргентина, Бразилия, Венгрия, Индия, Иран, Италия, Китай, Куба, Польша, Саудовская Аравия, Северная Македония, Сирийская Арабская Республика, Соединенные Штаты Америки, Турция, Чешская Республика	21
Sharing and developing protocols to further minimize radioactive gaseous releases to the environment in the manufacture of medical radioisotopes, as good manufacturing practice Совместное использование и разработка протоколов для дальнейшей минимизации выбросов радиоактивных газов в окружающую среду при производстве медицинских радиоизотопов – в качестве надлежащей производственной практики	F23031	2015–2019	Closed Завершен	Final report Итоговый отчет	Belgium, Canada, Germany, Indonesia, Pakistan, Poland, Republic of Korea, United States of America Бельгия, Германия, Индонезия, Канада, Пакистан, Польша, Республика Корея, Соединенные Штаты Америки	22
Therapeutic radiopharmaceuticals labelled with new emerging radionuclides (^{67}Cu , ^{186}Re , ^{47}Sc) Терапевтические радиофармацевтические препараты, меченные новыми радионуклидами (^{67}Cu , ^{186}Re , ^{47}Sc)	F22053	2016–2020	Closed Завершен	IAEA publication Публикация МАГАТЭ	Egypt, France, Hungary, India, Iran, Italy, Japan, Malaysia, Poland, Republic of Korea, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, United States of America Венгрия, Египет, Индия, Иран, Италия, Малайзия, Польша, Республика Корея, Саудовская Аравия, Сирийская Арабская Республика, Соединенные Штаты Америки, Франция, Япония	23, [4]
New ways of producing $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators Новые способы производства $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}$	F22068	2017–2021	Closed Завершен	IAEA publication (in press) Публикация МАГАТЭ (в печати)	Brazil, Canada, China, Egypt, India, Indonesia, Iran, Japan, Morocco, Pakistan, Peru, Poland, Romania, South Africa, Ukraine, United States of America Бразилия, Египет, Индия, Индонезия, Иран, Канада, Китай, Марокко, Пакистан, Перу, Польша, Румыния, Соединенные Штаты Америки, Украина, Южная Африка, Япония	24
^{64}Cu radiopharmaceuticals for theranostic applications Радиофармацевтические препараты ^{64}Cu для терапевтического применения	F22067	2016–2020	Closed Завершен	IAEA publication Публикация МАГАТЭ	Australia, Brazil, Canada, China, Denmark, India, Iran, Mexico, Netherlands, Pakistan, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, United States of America Австралия, Бразилия, Дания, Индия, Иран, Канада, Китай, Мексика, Нидерланды, Пакистан, Саудовская Аравия, Сирийская Арабская Республика, Соединенные Штаты Америки	25, [5]
Nanosized delivery systems for radiopharmaceuticals Наноразмерные системы доставки радиофармацевтических препаратов	F22064	2014–2019	Closed Завершен	IAEA publication Публикация МАГАТЭ	Argentina, Brazil, Egypt, Iran, Italy, Malaysia, Mexico, Pakistan, Poland, Singapore, Thailand, United States of America Аргентина, Бразилия, Египет, Иран, Италия, Малайзия, Мексика, Пакистан, Польша, Сингапур, Таиланд, Соединенные Штаты Америки	26

²² Sharing and developing protocols to further minimize radioactive gaseous releases to the environment in the manufacture of medical radioisotopes, as Good Manufacturing Practice. <https://www.iaea.org/projects/crp/f23031>

²³ Jalilian A. Concluded CRP – Coordinated Research Project (CRP F22053) on therapeutic radiopharmaceuticals labelled with new emerging radionuclides (^{67}Cu , ^{186}Re , ^{47}Sc). <https://www.iaea.org/newscenter/news/concluded-crp-coordinated-research-project-crp-f22053-on-therapeutic-radiopharmaceuticals-labelled-with-new-emerging-radionuclides-67cu186re-47sc>

²⁴ Osso Junior JA, Jalilian A. NEW CRP: New ways of producing Tc-99m and Tc-99m generators (F22068). <https://www.iaea.org/newscenter/news/new-crp-new-ways-of-producing-tc-99m-and-tc-99m-generators-f22068>

²⁵ Copper-64 radiopharmaceuticals for theranostic applications. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22067>

²⁶ Nanosized delivery systems for radiopharmaceuticals. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22064>

Продолжение таблицы 5

Table 5 (continued)

CRP title Название проекта	Code Код	Timeline Период, гг.	Status Статус	Outcome Результат	Member States Государства-члены	Reference Источник
Production of ⁸⁹ Zr and development of ⁸⁹ Zr radiopharmaceuticals Получение ⁸⁹ Zr и разработка радиофармацевтических препаратов ⁸⁹ Zr	F22071	2019–2023	Ongoing В процессе	n.a. Не применимо	Canada, China, France, Germany, India, Iran, Italy, Japan, Mexico, Poland, Portugal, Republic of Korea, Romania, Saudi Arabia, South Africa, United States of America Германия, Индия, Иран, Италия, Канада, Китай, Мексика, Польша, Португалия, Республика Корея, Румыния, Саудовская Аравия, Соединенные Штаты Америки, Франция, Южная Африка, Япония	27
Production of cyclotron-based ⁶⁸ Ga radioisotope and related radiopharmaceuticals Производство радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов ⁶⁸ Ga на циклотроне	F22073	2020–2024	Ongoing В процессе	n.a. Не применимо	Armenia, Brazil, Canada, Hungary, India, Iran, Mexico, Portugal, Slovakia, Saudi Arabia, United States of America Армения, Бразилия, Венгрия, Индия, Иран, Канада, Мексика, Португалия, Саудовская Аравия, Словакия, Соединенные Штаты Америки	28
Production and quality control of ²²⁵ Ac radiopharmaceuticals Производство и контроль качества радиофармацевтических препаратов ²²⁵ Ac	F22075	2022–2026	Initiated Начат	n.a. Не применимо	Open for proposals Принимаются предложения	29

с 1980-х гг. Реализация этой программы привела к стабильному и успешному производству и применению радиофармацевтических препаратов во многих государствах-членах во всех регионах мира. В таблице 5 приведены данные о проектах совместных исследований МАГАТЭ по производству и контролю качества радиоизотопов и радиофармацевтических препаратов с 2010 г.

Информационное обеспечение

Базы данных МАГАТЭ по медицинским циклотронам и исследовательским реакторам. База данных МАГАТЭ «Циклотроны, используемые для производства радионуклидов» была создана в качестве дополнения к печатной монографии «Справочник циклотронов» ("Directory of Cyclotrons"), разработанной в 1983 г. и обновленной в 1998 и 2006 гг. Эта база данных была создана и постоянно пересматривается в ответ на просьбы государств-членов и заинтересованность многих других стран в установке и применении циклотронов для производства медицинских радиоизотопов. В настоящее время в базу данных загружается информация о более чем 1300 циклотронах, находящихся в распоряжении 89 государств-членов. База данных имеет онлайн-систему запроса данных, а также функцию сравнения накопленных данных³⁰.

База данных исследовательских реакторов МАГАТЭ (IAEA Research Reactor Database, RRDB) является наиболее авторитетным источником технической, статистической и исторической информации об исследовательских реакторах, когда-либо построенных, строящихся в настоящее время или проектируемых во всем мире. База данных была разработана в 1984 г. и частично размещена в сети Интернет в 2000 г. С 2009 г. вся база данных доступна в сети Интернет, веб-ресурс был обновлен в 2021 г. RRDB содержит техническую и административную информацию о 841 исследовательском реакторе в 70 странах, включая критические и подкритические стенды и планируемые реакторы. Помимо общей информации (местоположение объекта, статус и контактные данные) в RRDB представлены технические данные, такие как мощность и поток реактора, данные об экспериментальных установках и по использованию каждого исследовательского реактора. Данные по использованию реакторов для производства радиоизотопов включают информацию, например, о радиоизотопах и соответствующей активности, производимой на данном исследовательском реакторе. Поиск по базе данных также позволяет получить информацию об исследовательских реакторах, используемых для производства радиоизотопов в каждой стране или регионе.

²⁷ Production of Zirconium-89 and the development of Zr-89 radiopharmaceuticals. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22071>

²⁸ Production of cyclotron-based Gallium-68 radioisotope and related radiopharmaceuticals. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22073>

²⁹ Production and quality control of Ac-225 radiopharmaceuticals. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22075>

³⁰ Cyclotrons used for Radionuclide Production. <https://nucleus.iaea.org/sites/accelerators/Pages/Cyclotron.aspx>

«Medical Isotope Browser». В 2019 г. МАГАТЭ выпустило приложение Medical Isotope Browser – веб-инструмент, позволяющий напрямую прогнозировать выход медицинского изотопа на основе данных, введенных пользователем, и баз данных ядерных реакций, курируемых МАГАТЭ. Medical Isotope Browser может использоваться научными сотрудниками и радиофармацевтическими предприятиями для поиска ранее не изученных методов получения радиоизотопов³¹. Производство медицинских изотопов для терапевтических или диагностических целей реализуется путем проведения ядерных реакций. Medical Isotope Browser открывает доступ к теоретическим и практическим знаниям в этой области для пользователей-неспециалистов через графический пользовательский интерфейс. В первой версии приложения представлена информация об изотопах, производимых на ускорителях заряженных частиц. Пользователи могут указать характеристики ускорителя, такие как тип заряженных частиц (^1H , ^2H , ^3H , ^3He или альфа-частица), ток, падающую и выходящую энергию, а также материал мишени и желаемый для получения радиоизотоп. Информация о выходе изотопа в зависимости от времени облучения и охлаждения, а также полное описание всех образующихся примесей могут быть получены практически мгновенно. Моделирование основано на библиотеке ядерных данных TENDL, дополненной оцененными сечениями реакций из базы данных МАГАТЭ по медицинским изотопам. В следующую версию приложения будет включена информация о производстве медицинских изотопов с использованием исследовательских реакторов и электронных пучков.

Совместная деятельность МАГАТЭ и Всемирной организации здравоохранения

МАГАТЭ и ВОЗ совместно проводят различные мероприятия, в том числе в области разработки и использования радиофармацевтических препаратов. Ядерная медицина является разделом высокотехнологичной медицины, который полностью зависит от наличия необходимых радиофармацевтических препаратов. Разработка инновационных радиофармацевтических препаратов, в том числе для диагностики и терапии онкологических заболеваний, способствует улучшению здоровья пациентов, поэтому растет интерес к производству и использованию таких препаратов.

Большое значение в процессе обращения радиофармацевтических лекарственных препаратов

имеют стандарты качества и безопасности. МАГАТЭ оказывает поддержку государствам-членам путем обеспечения доступности радиофармацевтических препаратов высокого качества, а также помогает урегулировать вопросы, связанные с особенностями регуляторной практики в области здравоохранения различных государств. Следует отметить, что множество радиофармацевтических препаратов в настоящее время не включены во многие национальные/региональные фармакопеи.

В Международной фармакопее, публикуемой ВОЗ, представлены спецификации и методы испытаний приоритетных лекарственных средств, имеющих большое значение для общественного здравоохранения. В создании этого документа принимают участие производители лекарственных средств, регуляторные органы, поставщики медицинских услуг, представители государственных органов из различных государств-членов. МАГАТЭ сотрудничает с ВОЗ в целях включения спецификаций на радиофармацевтические препараты в раздел Международной фармакопеи, посвященный радиофармацевтическим препаратам. Аналогичным образом развивается сотрудничество по изданию руководств по производству радиофармацевтических препаратов. Общие руководящие принципы надлежащей производственной практики для радиофармацевтических препаратов представлены в Приложении 2 к Международной фармакопее³². В настоящее время экспертные комитеты рассматривают проекты руководств по производству «холодных наборов» и по радиофармацевтическим препаратам на стадии клинических исследований.

Женщины в радиофармацевтических науках

МАГАТЭ подчеркивает необходимость инклюзивности и создания мультикультурной среды и гендерного равенства. Женщины-специалисты работают в области радиофармацевтической науки в различных регионах мира, однако доля женщин в этой сфере значительно ниже, чем мужчин. С целью привлечения к проектам женщин-ученых в ходе симпозиума МАГАТЭ ISTR2019 было создано «Сообщество женщин в радиофармацевтических науках» (IAEA Network of Women in Radiopharmaceutical Sciences, WRS). Это сообщество является первой тематической группой в рамках организации «Женщины в ядерной энергетике» (Women in Nuclear, WiN Global). В настоящее время WRS включает 166 членов из 34 стран мира и 7 жен-

³¹ Dixit A. On the spot: IAEA launches its first android app-isotope browser. 2013. <https://www.iaea.org/newscenter/news/spot-iaea-launches-its-first-android-app-isotope-browser>

³² International Atomic Energy Agency and World Health Organization guideline WHO Technical Report Series No. 1025, 2020, 93–108. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB147/B147_1\(draft\)-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB147/B147_1(draft)-en.pdf)

щин-экспертов в составе консультативной группы. WRS объединяет физиков, химиков, биологов, провизоров с различным опытом — от молодых исследователей до старших научных сотрудников и руководителей программ из различных научных учреждений, регуляторных органов, ядерных центров и коммерческих предприя-

тий. Сеть WRS нацелена на обмен знаниями, наставничество молодых специалистов и помощь/консультирование участников по вопросам в области радиофармацевтических препаратов, при этом признается необходимость поддержки и защиты интересов женщин для успешного продвижения по карьерной лестнице.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Radchenko V, Morgenstern A, Jalilian AR, Ramogida CF, Cutler C, Duchemin C, et al. Production and supply of α -particle-emitting radionuclides for targeted α -therapy. *J Nucl Med*. 2021;62(11):1495–503. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.261016>
2. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*. 2012;9(3):193–9. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>
3. Jalilian AR, Osso JA. Production, applications and status of zirconium-89 immunoPET agents. *J Radioanal Nucl Chem*. 2017;314:7–21. <https://doi.org/10.1007/s10967-017-5358-z>
4. Jalilian AR, Gizawy MA, Alliot C, Takacs S, Chakarborty S, Rovais MRA, et al. IAEA activities on ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{47}Sc theranostic radionuclides and radiopharmaceuticals. *Curr Radiopharm*. 2021;14(4):306–14. <https://doi.org/10.2174/1874471013999200928162322>
5. Jalilian AR, Osso Jr JA, Vera-Araujo J, Kumar V, Harris MJ, Gutflen B, et al. IAEA contribution to the development of ^{64}Cu radiopharmaceuticals for theranostic applications. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;64(4):338–45. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.20.03302-6>

Вклад авторов. Все авторы в равной степени принимали участие в подборе источников литературы, их анализе, написании текста статьи и его оформлении.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All authors equally participated in the selection of literature sources, their analysis, writing the text of the article and its design.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Джалилиан Амирреза, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1948-0580>
A.Jalilian@iaea.org

Корде Аруна, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9539-5521>
A.Korde@iaea.org

Старовойтова Валерия, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1442-1853>
V.Starovoiitova@iaea.org

Оссу-мл. Жоау, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6672-1631>
j.a.osso-junior@iaea.org

Конинг Арьян, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7253-0455>
a.koning@iaea.org

Пессоа Баррадаш Нуну, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7795-8573>
N.Pessoa-Barradas@iaea.org

Хорак Селина, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-0395>
C.Horak@iaea.org

Денеке Мелисса, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0210-1844>
m.denecke@iaea.org

Amirreza Jalilian, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1948-0580>
A.Jalilian@iaea.org

Aruna Korde, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9539-5521>
A.Korde@iaea.org

Valeriia Starovoiitova, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1442-1853>
V.Starovoiitova@iaea.org

Joao Osso Jr., Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6672-1631>
j.a.osso-junior@iaea.org

Arjan Koning, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7253-0455>
a.koning@iaea.org

Nuno Pessoa Barradas, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7795-8573>
N.Pessoa-Barradas@iaea.org

Celina Horak, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-0395>
C.Horak@iaea.org

Melissa Denecke, Ph.D.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0210-1844>
m.denecke@iaea.org

Статья поступила 02.03.2022

После доработки 28.02.2022

Принята к печати 04.03.2022

Online first 29.04.2022

Article was received 2 March 2022

Revised 28 February 2022

Accepted for publication 4 March 2022

Online first 29 April 2022