



ГНЦ РФ – ФЭИ  
РОСАТОМ

АО Государственный научный центр Российской Федерации –  
ФИЗИКО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
имени А. И. Лейпунского

$^{225}\text{Ac}$



РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА



# Область применения

- Альфа-излучающие нуклиды рассматриваются в качестве перспективных радиоизотопов для создания терапевтических РФП в ядерной медицине.
- Биологический эффект излучения прямо пропорционально зависит от его линейной передачи энергии (ЛПЭ) и относительной биологической эффективности (ОБЭ). У альфа-частиц ЛПЭ составляет примерно 100 кэВ/мкм (ОБЭ от 3 до 7 в зависимости от энергии частиц), у бета-частиц ЛПЭ порядка 0,2 кэВ/мкм (ОБЭ примерно равно 1).

## Физические характеристики некоторых альфа-излучающих радиоизотопов для ядерной медицины

Изотопы	Вид излучения	Период полураспада	Энергия альфа-частиц (МэВ)
<sup>211</sup> At	1a	7,2 ч	6
<sup>225</sup> Ac	4a 2b	10 дней	6-8
<sup>212</sup> Bi	1a 1b	60,6 мин	6
<sup>213</sup> Bi	1a 2b	46 мин	6
<sup>223</sup> Ra	4a 2b	11,4 дня	6-7
<sup>212</sup> Pb	1a 2b	10,6 ч	7,8
<sup>211</sup> At	1a	4.2 ч	4

# Область применения

---

В ядерной медицине  $^{225}\text{Ac}$  предполагается использовать, либо как самостоятельный радионуклид для РФП, либо в качестве радиоизотопного генератора радионуклида  $^{213}\text{Bi}$ , который, в свою очередь, применяют для производства РФП.

Например, соединения с высокой удельной активностью, где  $^{225}\text{Ac}$  хорошо связан с молекулой-носителем:

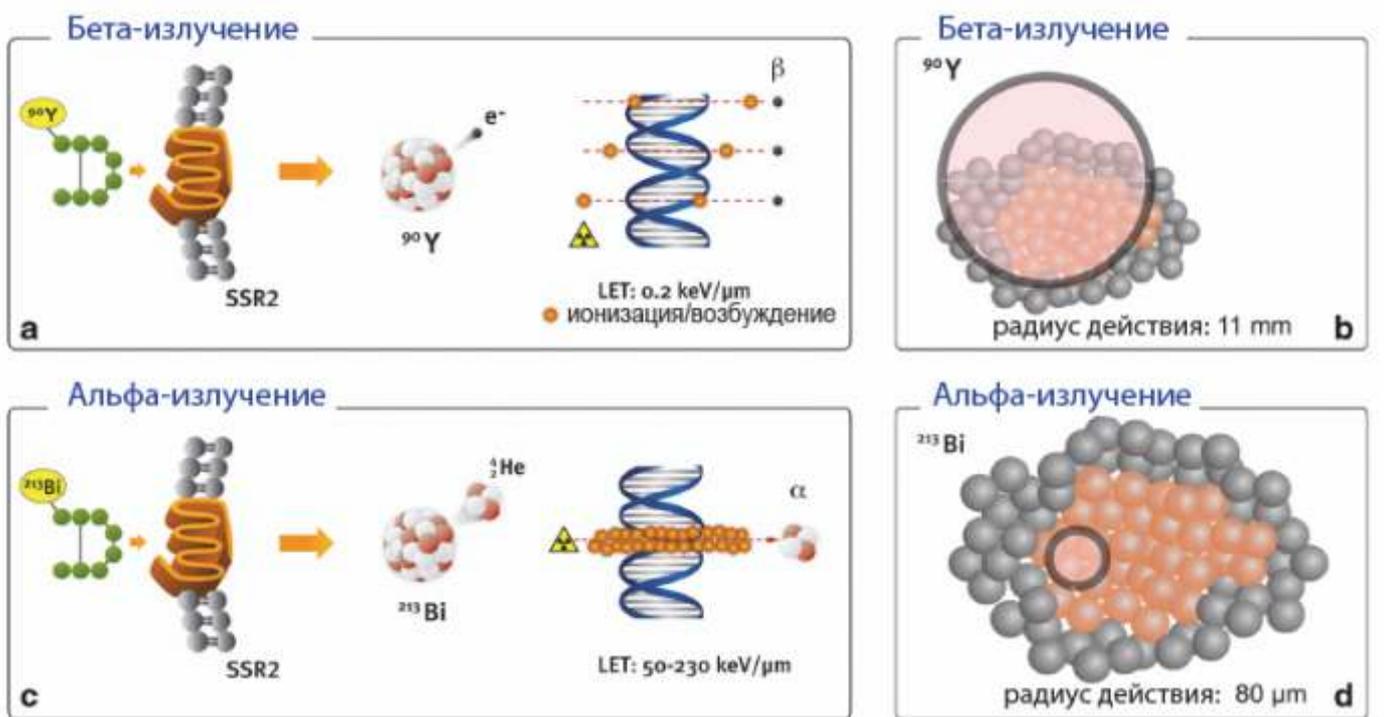
- (Actimab P): соединения PEGylated липосом, меченых PSMA J591 антителами или A10 PSMA аптамерами –  $^{225}\text{Ac}$ , с введенными в них изотопами  $^{225}\text{Ac}$ . Такие РФП рассматриваются в качестве хороших кандидатов для терапии метастатического рака предстательной железы.
- (Actimab A, Bismab A): lintuzumab, человеческий анти-CD33 антитело, меченый  $^{225}\text{Ac}$  или  $^{213}\text{Bi}$ . В клинических испытаниях РФП с  $^{225}\text{Ac}$  показал себя лучшим терапевтическим средством, чем РФП с  $^{213}\text{Bi}$ . И вторая фаза клинических испытаний уже будет проходить только с ним.

# Область применения

В мире проводятся масштабные исследования по разработке РФП и с другими альфа-излучающими нуклидами.

Например,  $^{213}\text{Bi}$  метят молекулы антител посредством фрагмента С-функциональной трансциклогексил диэтилентриаминпентауксусной кислоты (СНХ-АДТРА) для терапии костных метастазов.

Были проведены успешные эксперименты по созданию РФП  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC для терапии метастаз нейроэндокринной этиологии и карцином красного костного мозга. Такая прицельная  $\alpha$ -терапия в терапевтических дозах вызывала подавление очагов опухолевого роста, радиорезистентных к  $\beta$ -излучающим радионуклидам ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ) со слабо выраженной токсичностью на организм.



# Область применения

Перспективный новый вид брахитерапии для лечения солидных опухолей поджелудочной железы и легких альфа-частицами – DART терапия (Diffusing alpha-emitters radiation therapy). DART использует имплантируемые источники с материнским изотопом –  $^{224}\text{Ra}$ , излучение дочерних ядер которого ( $^{220}\text{Rn}$ ,  $^{216}\text{Po}$  и  $^{212}\text{Pb}$ ) непрерывно облучает опухоль. Дочерние ядра мигрируют (диффундируют) внутри опухоли, испускают ионизирующее излучение и создают область высоких доз диаметром несколько мм вокруг каждого источника.

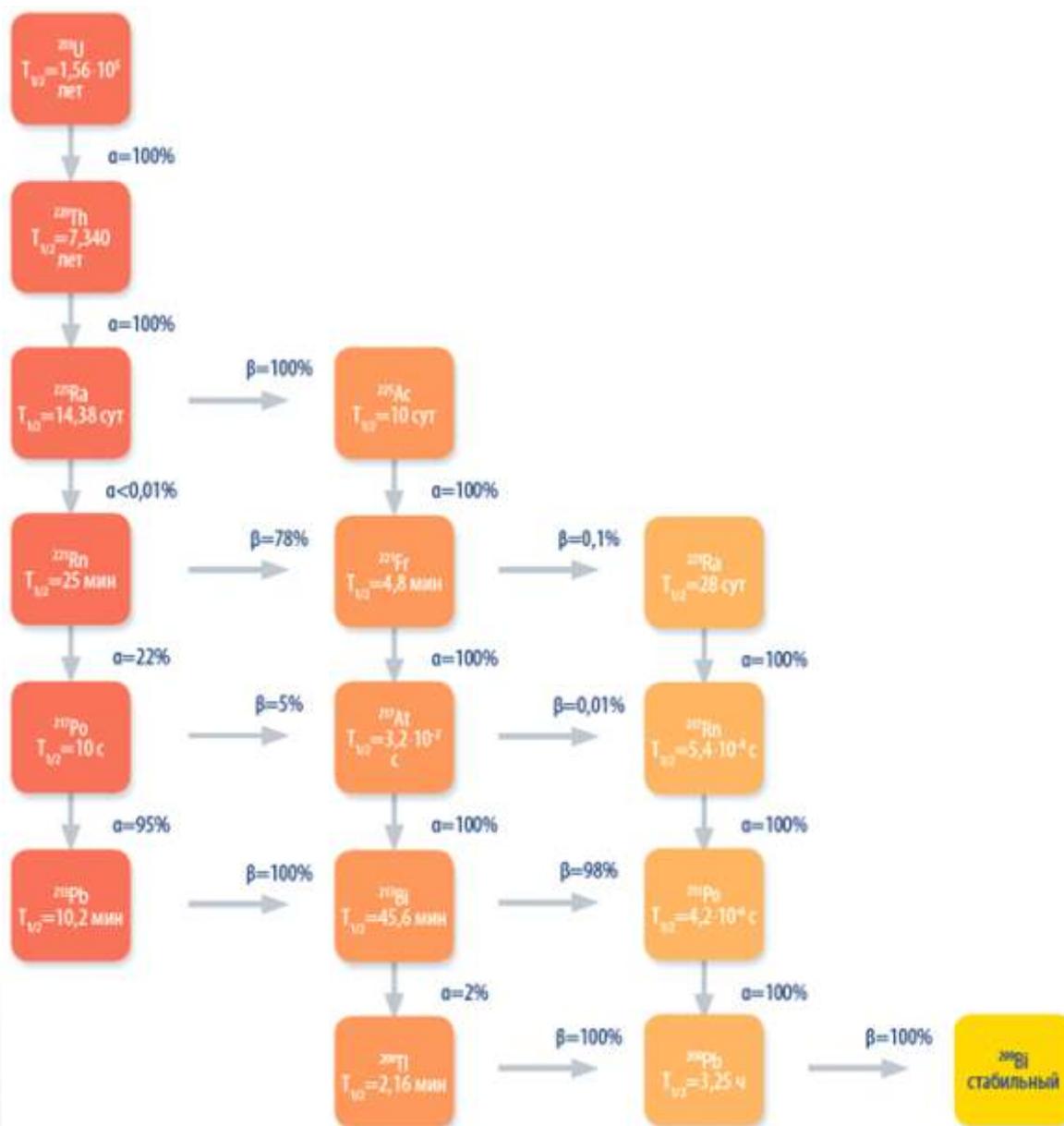
$^{224}\text{RaCl}_2$  рассматривается в качестве средства для терапии костных метастазов, наряду с уже выпускаемым продуктом  $^{223}\text{RaCl}_2$ –альфарадиином.

Генератор на основе материнского радионуклида  $^{224}\text{Ra}$  является поставщиком  $^{212}\text{Bi}$ , которым также метят молекулы антител. Однако испускаемое дочерним ядром  $^{212}\text{Bi}$  –  $^{208}\text{Tl}$   $\gamma$ -излучение с энергией 2,6 МэВ, требующее применения тяжелой свинцовой защиты персонала, ограничивает клиническое применение этого радиоизотопа.

Лидирующей компанией на мировом рынке по продвижению РФП на основе  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{213}\text{Bi}$  является Actinium Pharmaceuticals Inc. (США) на базе исследований Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

# Описание технологии выделения медицинских радионуклидов

$^{225}\text{Ac}$  ( $T_{1/2} = 10$  дней) распадается посредством двух альфа-распадов до  $^{213}\text{Bi}$  ( $T_{1/2} = 45,6$  мин), который, в свою очередь претерпевает один  $\alpha$ - и два  $\beta$ -распада. Конечным стабильным изотопом в этой цепочке является  $^{209}\text{Bi}$ .



# Преимущества технологии и продукта

- Производство больших объемов сырьевого  $^{229}\text{Th}$  из  $^{230}\text{Th}$  обеспечит производство  $^{225}\text{Ac}$  в объемах, необходимых медицине, что позволит снизить стоимость медицинских препаратов.
- Технология производства  $^{229}\text{Th}$  из  $^{230}\text{Th}$  позволяет:
  - исключить проблему обращения с высокоактивным стартовым эманулирующим радионуклидом  $^{226}\text{Ra}$ ;
  - минимизировать примесь  $^{228}\text{Th}$  ( $T_{1/2}=1,9$  г), осложняющую работу генератора  $^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$ ;
  - упростить процедуру утилизации и захоронения отходов производства.

# Технологический задел

В 1999-2003 гг. ГНЦ РФ – ФЭИ в рамках проекта МНТЦ № 962 «Разработка технологии выделения и глубокой очистки альфа-излучающих радионуклидов для медицинских целей» были проведены исследования и разработаны химические операции по выделению чистых соединений  $^{229(228)}\text{Th}$  из долговыдержанного  $^{233(232)}\text{U}$  и по разделению  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{213}\text{Bi}$  для создания действующих моделей двух генераторных систем: сырьевой  $^{229(228)}\text{Th}/^{225}\text{Ac}/^{225(224)}\text{Ra}$  и медицинской (клинической)  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ , а также вовлечение дочерних продуктов распада  $^{228}\text{Th}$  –  $^{224}\text{Ra}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$  – в сферу медицинского применения.

В ходе реализации проекта были разработаны химические процессы разделения, выделения и очистки альфа-радионуклидов, конструкции генераторов  $^{229(228)}\text{Th}/^{225}\text{Ac}/^{225(224)}\text{Ra}$  и  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ , а также были созданы и испытаны опытные образцы этих генераторов.

Результатом реализации проекта стала разработанная технология выделения и глубокой очистки альфа-излучающих радионуклидов ( $^{229}\text{Th}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{213}\text{Bi}$ ), разработанные радиометрические и химико-спектральные методы анализа чистоты и качества альфа-излучающих радионуклидов.

В процессе работ по проекту были решены следующие научно-технические задачи:

- разработка технологического процесса выделения  $^{229}\text{Th}$  из  $^{233}\text{U}$  и его последующей очистки, наработка  $^{229}\text{Th}$  в количестве, позволяющем провести радиометрический и химико-спектральный анализ чистоты и качества изотопа,
- разработка технологического процесса выделения и очистки  $^{225}\text{Ac}$ , радиометрический и химико-спектральный анализ чистоты и качества выделенного  $^{225}\text{Ac}$ ,
- разработка конструкции генераторной системы  $^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$ .

**В последующие годы институт осуществлял коммерческие поставки препарата  $^{225}\text{Ac}$  на мировой рынок в объёме до 210 мКи ежегодно.**

# Предложение по сотрудничеству

Создание консорциума предприятий для совместной разработки технологии и создания демонстрационного/рабочего комплекса по наработке и выделению  $^{225}\text{Ac}$  и созданию производства генераторов  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ .

# Контакты

---



ГНЦ РФ – ФЭИ  
РОСАТОМ

АО Государственный научный центр Российской Федерации –  
ФИЗИКО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
имени А. И. Лейпунского

## Нерозин Николай Александрович

научный руководитель научно-производственного комплекса  
изотопов и радиофармпрепаратов

Тел: +7 (484) 399-80-76

Факс: +7 (484) 396-80-08

E-mail: [nerozin@ippe.ru](mailto:nerozin@ippe.ru)

