Новый метод получения используемого в таргетной терапии радионуклида ^{212}Pb

© П.Л. Молканов, В.Н. Пантелеев, А.Е. Барзах, М.Д. Селиверстов, Д.В. Федоров

Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ „Курчатовский институт“, Гатчина, Ленинградская обл., Россия
E-mail: molkanov_pl@pnpi.nrcki.ru

Поступило в Редакцию 5 мая 2026 г.
В окончательной редакции 23 июня 2026 г.
Принято к публикации 23 октября 2026 г.

При терапии онкологических заболеваний все более широкое применение находят α-излучающие радионуклиды. Предложен новый термический метод получения радионуклида ^{212}Pb, являющегося *in vivo* генератором α-излучателей ^{212}Bi и ^{212}Po, из облученной на пучке протонов с энергией 1 GeV мишени из карбида тория высокой плотности. В основе метода лежит различие в скорости испарения мишенного вещества и образованных в нем радионуклидов при нагревании мишени в высоком вакууме.

Ключевые слова: свинец-212, источники α-излучения, мишени.

DOI: 10.61011/PJTF.2026.23.64013.9772k

При таргетной терапии онкологических заболеваний все более широкое применение находят α-излучающие радионуклиды (α-эмиттеры) [1]. Носители α-эмиттеров (моноклональные антитела, пептиды и др.) с высокой специфичностью позволяют доставлять их точно в опухолевый узел или метастатический очаг. Основными преимуществами использования таких нуклидов являются большая начальная энергия ($5-8$ MeV) α-частиц и небольшая глубина их проникновения в биологические ткани ($50-90\,\mu$m). Таким образом, воздействие радионуклида, распадающегося с испусканием α-частицы, очень хорошо локализовано, однако возникающие при α-распаде ядра отдачи ($80-180$ keV) наносят значительные радиационные повреждения как самой молекуле, содержащей радионуклид, так и окружающим здоровым клеткам. Для предотвращения негативного воздействия ядер отдачи разрабатываются различные методы [2], основанные на удержании дочерних продуктов распада и экранировании ядер отдачи.

Можно выделить следующие наиболее перспективные для таргетной терапии α-эмиттеры [3]: ^{223}Ra ($T_{1/2} = 11.4$ days), ^{224}Ra ($T_{1/2} = 3.66$ days), ^{225}Ac ($T_{1/2} = 10.0$ days), а также некоторые их дочерние радионуклиды, например ^{212}Bi ($T_{1/2} = 60.6$ min), ^{213}Bi ($T_{1/2} = 45.6$ min). Использование сравнительно короткоживущих α-эмиттеров ($T_{1/2} \approx 1$ h), например ^{212}Bi, с одной стороны, позволяет достичь высокого терапевтического эффекта, а с другой — сводит к минимуму риск облучения здоровых тканей.

Особый интерес представляет β-эмиттер ^{212}Pb, при распаде которого образуются α-эмиттеры ^{212}Bi и ^{212}Po, что позволяет рассматривать радионуклид ^{212}Pb в качестве *in vivo* генератора α-частиц [4]. Главным преимуществом использования ^{212}Pb вместо ^{212}Bi для таргетной терапии является его более длительный период полураспада ($T_{1/2} = 10.6$ h), что позволяет создавать на его основе более стабильные радиофармпрепараты (РФП), которые успевают накопиться в опухоли до того, как произойдет распад, обеспечивая при этом высокую точечную дозу излучения [5].

Радионуклид ^{212}Pb принадлежит цепочке распада ^{228}Th ($T_{1/2} = 1.9$ years), и поэтому необходимо отметить, что прежде, чем ^{212}Pb может быть использован для синтеза РФП, он должен быть отделен от долгоживущих материнских радионуклидов, а именно ^{228}Th и ^{224}Ra.

Существует ряд методов, используемых для выделения ^{212}Pb из материнского ^{228}Th: метод электростатического осаждения ионов [4], разделение на основе ионообменной хроматографии [6], удаление из облученного материала благородного газа ^{220}Rn ($T_{1/2} = 56$ s) с последующей выдержкой до полного распада [4]. Общими недостатками данных методов являются сложность и многостадийность технологических процессов, а также образование больших количеств жидких радиоактивных отходов, именно поэтому актуальной является задача разработки новых методов выделения ^{212}Pb из облученных мишеней.

В настоящее время в Петербургском институте ядерной физики Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“ (НИЦ „Курчатовский институт“ — ПИЯФ) создается радиоизотопный комплекс ИЗОТОП (предыдущее название РИЦ-80), который будет функционировать на пучке сильноточного циклотрона Ц-80 с энергией протонов $40-80$ MeV и интенсивностью до $100\,\mu$A. Среди радионуклидов, которые планируется получать на комплексе ИЗОТОП, рассматриваются в том числе и α-эмиттеры: ^{223}Ra, ^{224}Ra, ^{225}Ac. Для этого на одной из мишенных станций комплекса ИЗОТОП будет установлен масс-сепаратор для получения ионных пучков радиоизотопов высокой чистоты.

Поскольку комплекс ИЗОТОП пока не введен в эксплуатацию, для отработки масс-сепараторного метода получения медицинских радионуклидов в настоящий момент используется масс-сепаратор ИРИС, работаю-

Ожидаемые активности получаемых радионуклидов (в Ci), рассчитанные по программе FLUKA [11]

Радиационное охлаждение, days	^{228}Th ($T_{1/2} = 1.9$ years)	^{224}Ra ($T_{1/2} = 3.66$ days)	^{212}Pb ($T_{1/2} = 10.6$ h)
1	0.43	0.5	0.49
10	0.43	0.45	0.45
30	0.42	0.42	0.42

щий в режиме online с синхроциклотроном ПИЯФ СЦ-1000 (энергия протонов 1000 MeV, интенсивность пучка $0.1\,\mu$A). В одной из наших предыдущих работ [7] на масс-сепараторе ИРИС были проведены исследования по одновременному накоплению нескольких изотопных пучков в области массовых чисел 220–230 на коллекторе масс-сепаратора (алюминиевая фольга), расположенном в фокальной плоскости его магнита. При этом удалось получить разделенные по массам α-эмиттеры для таргетной терапии (^{223}Ra, ^{225}Ac) в виде имплантированных в фольгу-коллектор источников высокой радионуклидной чистоты. Среди полученных α-эмиттеров отсутствовал ^{224}Ra ($T_{1/2} = 3.66$ days), так как измерения α- и γ-спектров от имплантированных источников проводились через три недели после их накопления (для снижения фона от распада короткоживущих радионуклидов).

Для получения некоторых других медицинских изотопов (^{82}Sr, ^{67}Cu) на комплексе ИЗОТОП планируется создание мишенной станции по получению целевых радионуклидов с использованием разработанного в НИЦ „Курчатовский институт“ — ПИЯФ термического (высокотемпературного) метода [7]. В основе метода лежит различие в скорости испарения мишенного вещества и образованных в нем радионуклидов при нагревании облученной мишени в высоком вакууме. В настоящей работе термический метод был использован для получения α-эмиттеров ^{212}Pb и ^{224}Ra, предназначенных для таргетной терапии.

В наших предыдущих работах [7] для получения и исследования α-эмиттеров использовалось облучение мишени на основе карбида урана ^{238}UC высокой плотности [8]. В настоящей работе было выполнено облучение мишени из карбида тория ^{232}ThC высокой плотности. Мишенный материал на основе ThC обладает практически теми же физическими (температура плавления, температура кипения, плотность) и химическими свойствами, что и UC, но при этом сечения образования целевых α-эмиттеров в ядерных реакциях на порядок выше [9]. Необходимо отметить, что максимальное сечение образования ^{228}Th в мишени на основе ^{232}Th достигается при энергии протонов, близкой к 80 MeV, и составляет 63.1(90) mb [10].

В настоящей работе радионуклиды ^{224}Ra и ^{212}Pb были получены облучением мишени из ThC (масса мишени 1 g, плотность около 6 g/cm^3) пучком протонов синхроциклотрона СЦ-1000 в результате цепочки распадов:

$$^{228}\mathrm{Th}\,(T_{1/2} = 1.9\,\mathrm{years}) \rightarrow {}^{224}\mathrm{Ra}\,(T_{1/2} = 3.66\,\mathrm{days}) \rightarrow$$

$$^{220}\mathrm{Rn}\,(T_{1/2} = 56\,\mathrm{s}) \rightarrow {}^{216}\mathrm{Po}\,(T_{1/2} = 145\,\mathrm{ms}) \rightarrow$$

$$^{212}\mathrm{Pb}\,(T_{1/2} = 10.6\,\mathrm{h}) \rightarrow {}^{212}\mathrm{Bi}\,(T_{1/2} = 60.6\ \mathrm{min}) \rightarrow$$

$$^{208}\mathrm{Tl}\,(T_{1/2} = 3\ \mathrm{min}) \rightarrow {}^{208}\mathrm{Pb}\ (\text{стабильный}).$$

В таблице представлены ожидаемые активности получаемых радионуклидов, рассчитанные по программе для моделирования взаимодействия частиц с веществом FLUKA [11] при планируемом десятидневном периоде облучения мишени пучком протонов с энергией 80 MeV и интенсивностью $100\,\mu$A.

Из таблицы видно, что активность рассматриваемых нуклидов приходит в равновесие через 30 дней после окончания облучения на пучке протонов и составляет около 80 % от начальной величины. Таким образом, появляется возможность использовать облученную ториевую мишень в качестве долговременного генератора радионуклидов ^{224}Ra и ^{212}Pb (*in vivo* генератора α-эмиттера ^{212}Bi).

Для реализации этой идеи был использован специально сконструированный вакуумный стенд, предназначенный для тестирования мишенных устройств и выделения целевых радионуклидов (в настоящей работе ^{224}Ra и ^{212}Pb) термическим методом [7], который заключается в том, что облученное мишенное вещество после радиационного охлаждения помещается в графитовый контейнер вакуумного стенда, затем происходит плавный нагрев мишенного вещества внутри контейнера в условиях высокого вакуума (при давлении около 10^{-5} mbar) с целью испарения целевых радионуклидов. При этом мишенное вещество ThC в силу его термостойкости и низкого давления насыщенных паров при нагреве вплоть до 2200 °C полностью сохраняется в графитовом контейнере. Подбор параметров (температуры и времени) нагрева для полного (или частичного) испарения конкретного целевого радионуклида осуществляется экспериментально.

Поскольку атомы свинца и радия имеют существенно различающиеся энергии десорбции с испаряющей поверхности [12], ожидалось, что ^{212}Pb и ^{224}Ra могут быть раздельно извлечены из мишенного вещества при разных температурах. В экспериментах по выделению ^{212}Pb карбид тория нагревался до некоторой заранее определенной температуры в течение 1 h, при этом испаряемые

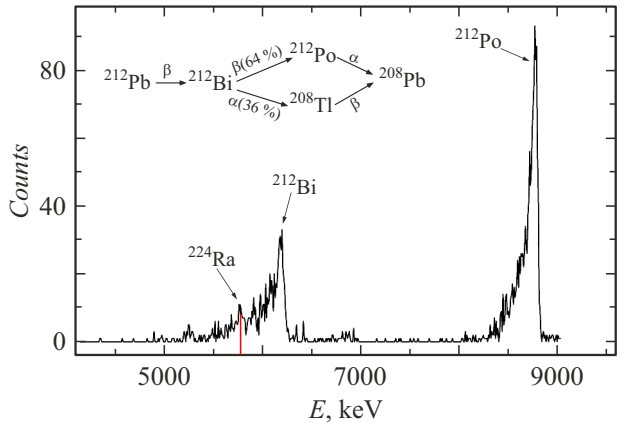


Рис. 1. α-спектр радионуклидов ^{212}Bi и ^{212}Po, дочерних по отношению к ^{212}Pb, измеренный на коллекторе после нагрева ThC до 1230 °C. Вертикальной линией отмечено положение α-линии 5685 keV при распаде ^{224}Ra.

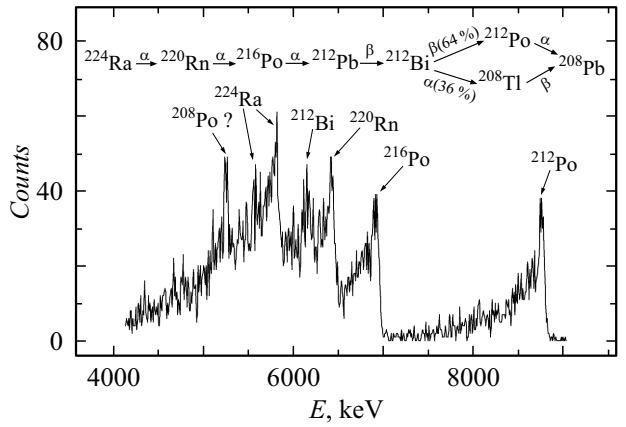


Рис. 2. α-спектр источника, измеренный на коллекторе после нагрева ThC до 1500 °C.

из ThC атомы высаживались на охлаждаемый медный коллектор, расположенный в непосредственной близости от графитового контейнера, содержащего ThC.

На рис. 1 представлен α-спектр источника, испаренного из ThC (при максимальной температуре около 1230 °C) и высаженного на охлаждаемый коллектор. На данном α-спектре выделяются линии, относящиеся к α-распаду радионуклидов ^{212}Bi и ^{212}Po, дочерних по отношению к ^{212}Pb. Измерения проводились на α-спектрометре Canberra A300-17AM. Ширина пика на полувысоте на энергии 5678 keV составляет 25 keV.

Для выделения α-эмиттера ^{224}Ra из того же образца облученного мишенного вещества ThC, из которого был получен ^{212}Pb, нужно было заменить коллектор, повторно откачать объем испытательного стенда до высокого вакуума и нагреть ThC до более высокой температуры, чем было необходимо для выделения ^{212}Pb. На рис. 2 представлен α-спектр источника, испаренного из ThC (при максимальной температуре около 1500 °C) и высаженного на коллектор. На данном α-спектре отмечены линии, относящиеся к α-распадам ^{224}Ra и его дочерних ядер. Линия с энергией около 5130 keV предположительно относится к α-распаду ^{208}Po. Авторы не могут объяснить появление этого пика на α-спектре.

Как видно из рис. 1 и 2, ширина α-линий достаточно велика, что может объясняться большим размером пятна активности (около 20 mm в диаметре) на коллекторе. Необходимо отметить, что, несмотря на селективное выделение радионуклидов ^{212}Pb и ^{224}Ra, в образце ^{212}Pb на уровне 2 % присутствует примесь ^{224}Ra (рис. 1). Мы предполагаем, что уменьшение температуры нагрева ThC и увеличение времени выхода на рабочий режим позволят снизить подобное загрязнение. Для этого необходимо провести существенную модернизацию системы резистивного нагрева мишенного вещества с целью обеспечения возможности более точной установки заданной температуры и исключения кратковременных флуктуаций ее значений.

В настоящее время активно исследуются РФП, изготовленные на основе ^{212}Bi, образующегося при β-распаде радионуклида ^{212}Pb. Таким образом, радионуклид ^{212}Pb, являясь *in vivo* генератором α-излучателей (^{212}Bi и ^{212}Po), находит применение в таргетной α-терапии, но прежде, чем ^{212}Pb может быть использован, он должен быть отделен от материнских радионуклидов, а именно ^{228}Th и ^{224}Ra. Сейчас для извлечения ^{212}Pb используются различные методы радиохимии, имеющие ряд объективных недостатков.

Таким образом, в работе предложен новый термический метод для выделения ^{212}Pb и ^{224}Ra из облученной на протонном пучке мишени на основе карбида тория высокой плотности. Эксперименты показали возможность селективного извлечения ^{212}Pb и ^{224}Ra в вакууме из мишенного материала при различных температурах его нагрева. Использование α-спектрометрии показало, что радионуклидная чистота ^{212}Bi, дочернего к ^{212}Pb, составляет не менее 98 %.

Полученный результат подтверждает возможность успешного применения термического метода для получения *in vivo* генератора ^{212}Pb/^{212}Bi, но для достижения требуемой в ядерной медицине радионуклидной чистоты требуется провести модернизацию экспериментальной установки. Разработанная технология будет использована для получения ряда медицинских радионуклидов на создаваемом в настоящей момент в НИЦ „Курчатовский институт“ — ПИЯФ радиоизотопном комплексе ИЗОТОП.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

[1] A. Selvam, B.D. Green, Nat. Rev. Chem., **10**, 7 (2026). DOI: 10.1038/s41570-025-00782-8

[2] J. Kozempel, O. Mokhodoeva, M. Vlk, Molecules, **23**, 581 (2018). DOI: 10.3390/molecules23030581
[3] D. Filosofov, A. Baimukhanova, J. Khushvaktov, E. Kurakina, V. Radchenko, Nucl. Med. Biol., **146-147**, 109027 (2025). DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2025.109027
[4] K.V. Kokov, B.V. Egorova, M.N. German, I.D. Klabukov, M.E. Krasheninnikov, A.A. Larkin-Kondrov, K.A. Makoveeva, M.V. Ovchinnikov, M.V. Sidorova, D.Y. Chuvilin, Pharmaceutics, **14**, 189 (2022). DOI: 10.3390/pharmaceutics14010189
[5] P.K. Leichner, *Nuclear medicine* (Elsevier, St. Louis, 1996), p. 558–562.
[6] P.P. Boldyrev, A.I. Bortash, V.A. Zagryadskii, A.S. Zakharov, V.I. Nikolaev, M.A. Proshin, D.Yu. Chuvilin, A.V. Shatrov, S.P. Vesnovskii, At. Energy, **111**, 422 (2012). DOI: 10.1007/s10512-012-9513-x
[7] В.Н. Пантелеев, А.Е. Барзах, Л.Х. Батист, Д.В. Федоров, В.С. Иванов, С.А. Кротов, П.Л. Молканов, С.Ю. Орлов, М.Д. Селиверстов, Ю.М. Волков, ЖТФ, **88** (9), 1296 (2018). DOI: 10.21883/JTF.2018.09.46412.2601 [V.N. Panteleev, A.E. Barzakh, L.Kh. Batist, D.V. Fedorov, V.S. Ivanov, S.A. Krotov, P.L. Molkanov, S.Yu. Orlov, M.D. Seliverstov, Yu.M. Volkov, Tech. Phys., **63**, 1254 (2018). DOI: 10.1134/S1063784218090153].
[8] V.N. Panteleev, O. Alyakrinskiy, M. Barbui, A.E. Barzakh, D.V. Fedorov, V.S. Ivanov, G. Lhersonneau, K.A. Mezilev, P.L. Molkanov, F.V. Moroz, S.Yu. Orlov, L. Stroe, L.B. Tecchio, M. Tonezzer, Yu.M. Volkov, Eur. Phys. J. A, **42**, 495 (2009). DOI: 10.1140/epja/i2009-10841-3
[9] S. Ermolaev, B. Zhuikov, E. Lapshina, V.M. Kohanyuk, S.N. Kalmykov, R.A. Aliev, I.G. Tananaev, B.F. Myasoedov, in *Abstracts of the 7th Int. Conf. on isotopes* (M., 2011), p. 32.
[10] J.J. Hogan, E. Gadioli, E. Gadioli-Erba, C. Chung, Phys. Rev. C, **20**, 1831 (1979). DOI: 10.1103/PhysRevC.20.1831
[11] https://fluka.cern, the FLUKA code
[12] R. Kirchner, Phys. Res. B, **26**, 204 (1987). DOI: 10.1016/0168-583X(87)90751-8