

Лабораторный генератор радионуклида ^{212}Pb для исследований в области ядерной медицины

К. В. Коков, Б. В. Егорова, А. А. Ларкин, К. А. Маковеева, Ю. А. Перминов, М. А. Прошин, Д. Ю. Чувилин

Активное развитие ядерной медицины создаёт предпосылки для поиска новых способов получения радионуклидов. Разработан лабораторный генератор радионуклида ^{212}Pb , родительским изотопом которого служит ^{228}Th . Принцип работы генератора: поток воздуха увлекает радионуклид ^{220}Rn , эманурующий из ионообменной смолы, содержащей ^{228}Th , в отдельный объем-накопитель, на стенках которого после распада ^{220}Rn накапливается ^{212}Pb . Используется два различных типа объема-накопителя. После каждого цикла работы генератора производится отбор ^{212}Pb раствором соляной кислоты концентрации 0,1 моль/литр (0,1 М HCl). Генератор предназначен для исследований при разработке прототипов противоопухолевых радиофармацевтических лекарственных препаратов в рамках таргетной терапии рака.

Ключевые слова: таргетная терапия, свинец-212, генераторы радионуклидов, разделение изотопов, ядерно-физическая аппаратура.

Ссылка: Коков К. В., Егорова Б. В., Ларкин А. А., Маковеева К. А., Перминов Ю. А., Прошин М. А., Чувилин Д. Ю. // Прикладная физика. 2020. № 1. С. 64.

Reference: K. V. Kokov, B. V. Egorova, A. A. Larkin, K. A. Makoveeva, Yu. A. Perminov, M. A. Proshin, and D. Yu. Chuvilin, Applied Physics, No. 1, 64 (2020).

Введение

Онкологические заболевания в настоящее время являются одним из самых опасных

и непредсказуемых вызовов для человечества. В мире ежегодно появляется более 14 млн новых онкологических больных, их число постоянно растет и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. достигнет 22 млн [1]. По этой причине ученые заняты поиском эффективных методов терапии опухолей, несмотря на известную результативность существующих методов клинической практики. Одним из таких альтернативных методов, демонстрирующих свою эффективность, является таргетная терапия. Суть метода состоит в создании биологических молекул, специфичных под определенные маркеры раковых клеток, что обеспечивает направленную доставку к злокачественным клеткам прикрепленных к ним терапевтических агентов, в то время как здоровые клетки не будут подвергаться воздействию препарата. В качестве таких препаратов-агентов могут выступать и радионуклиды, излучение которых при распаде может приводить к гибели раковых клеток. В

Коков Константин Владимирович^{1,2}, м.н.с.

Егорова Байирта Владимировна^{1,3}, н.с., к.х.н.

Ларкин Антон Александрович¹, инженер.

Маковеева Ксения Александровна¹, м.н.с.

Перминов Юрий Анатольевич¹, нач. группы.

Прошин Михаил Алексеевич¹, нач. лаб., к.ф.-м.н.

Чувилин Дмитрий Юрьевич^{1,2}, нач. отделения, д.ф.-м.н.

¹ НИЦ «Курчатовский институт».

Россия, 123182, Москва, пл. Ак. Курчатова, 1.

² Физический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова.

Россия, 11991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 2.

³ Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова.

Россия, 11991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3.

E-mail: kvkokov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15 января 2020 г.

© Коков К. В., Егорова Б. В., Ларкин А. А., Маковеева К. А., Перминов Ю. А., Прошин М. А., Чувилин Д. Ю., 2020

качестве нацеливающих векторов могут служить моноклональные антитела, а также синтетические пептиды, такие как октреотид и его модификации [2, 3]. Такой метод терапии рака носит название радионуклидной терапии.

Весь арсенал применяемых в ядерной медицине радионуклидов делится на два качественно различающихся вида, а именно, источники α - и β -излучения. Поток β -излучения способен осуществить преимущественно одиночные хромосомные повреждения в клетке, в то время как α -излучение способно вызвать множественные двойные разрывы ДНК. Таким образом, использование α -излучающих радионуклидов (α -эмиттеров) позволяет заметно уменьшить возможность репарации ионизационных поломок опухолевой клеткой и, как следствие, увеличить терапевтический эффект от излучения.

Радионуклидная терапия с α -эмиттерами ^{211}At , ^{212}Bi , ^{213}Bi или ^{225}Ac в качестве терапевтических агентов рассматривается как перспективный метод лечения рака [4]. При этом α -частицы демонстрируют высокую цитоток-

сичность, т. к. в экспериментах *in vitro* было показано, что даже при однократном пересечении α -частицей ядра клетки вероятность ее поражения составляет 20–40 % [5–7].

Определенный интерес представляет также радионуклид ^{212}Pb . Хотя сам он является β -эмиттером, но его дочерние нуклиды ^{212}Bi и ^{212}Po подвергаются α -распаду, благодаря чему ^{212}Pb рассматривается как *in vivo* генератор альфа-частиц [8]. Радионуклид ^{212}Pb принадлежит цепочке распада родительского ^{228}Th и может быть произведен с помощью специализированных лабораторных генераторов, содержащих ^{228}Th в качестве родительского источника. Фрагмент цепочки распада ^{228}Th представлен на рис. 1.

Для эффективного терапевтического использования ^{212}Pb в клинике должны быть доступны активности порядка 10 ГБк [9]. Кроме того, важную роль играет и доступность самого радионуклида ^{212}Pb , т. е. эффективность его генерации в соответствующих устройствах.

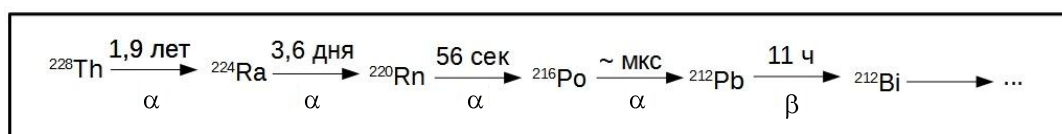


Рис. 1. Фрагмент цепочки распада ^{228}Th .

Существующий принцип генератора для производства ^{212}Pb включает в себя элюирование (вымывание) ионообменной колонки, заполненной исходным радионуклидом ^{224}Ra , с помощью кислот HCl или HI [10]. Подобный ^{224}Ra -генератор требует перезаправки каждые 3–6 сут. Столь частая замена генератора дорога и чрезвычайно неудобна. Если вместо ^{224}Ra в качестве первичного источника использовать более долгоживущий изотоп ^{228}Th , то замены требуются только каждые 2–4 года. В этом случае имеет место существенное сокращение затрат на производство и транспортировку, а также сокращение дозовой нагрузки на персонал.

В этой связи целью настоящей работы являлась разработка лабораторного генератора, функционирующего на основе родительского долгоживущего радионуклида ^{228}Th , для производства ^{212}Pb для исследований в облас-

ти ядерной медицины. Он основан на сборе ^{212}Pb , образующегося при распаде ^{220}Rn , эманулирующего из ^{228}Th -содержащей ионообменной смолы.

Материалы и методы

Принцип работы генератора

В качестве исходного сырья, т. е. носителя родительского ^{228}Th , в генераторе использовали порошок ^{228}Th -содержащей ионообменной смолы. Принципиальная схема генератора ^{212}Pb , работающего на особенности цепочки распада ^{228}Th , состоит из двух связанных контуров-модулей (см. рис. 2):

– «воздушного», или контура наработки, в состав которого входят источник ^{220}Rn («ториевый реактор»), фильтр для предотвращения уноса твердых частиц с родительским

нуклидом, воздушный насос и объем-накопитель для сбора ^{212}Pb ;

– «жидкостного», или контура смыва, в состав которого входят объем-накопитель ^{212}Pb , сосуды для сбора раствора после смыва ^{212}Pb , а также вспомогательные элементы для прокачки смывочного раствора (элюента).

После осуществления цикла наработки происходит переключение клапанов, в результате чего объем-накопитель из контура наработки переключается в контур смыва. Такая модульная схема позволяет использовать различные источники и накопители независимо друг от друга. Ионообменная смола с изотопом ^{228}Th располагается в специальном объеме, называемым «ториевый реактор» (рис. 2). С помощью мембранного насоса через систему непрерывно во время накопительного цикла прокачивается воздух, который проходит через реактор и выносит эманулирующий из смолы газообразный ^{220}Rn в отдельный объем-накопитель. После распада ^{220}Rn образуется ^{212}Pb , который осаждается на поверхности накопителя и по окончании накопления вымывается смывочным раствором. Благодаря такому разделению твердой фазы с материнским нуклидом и газообразной фазы с ^{220}Rn исключается возможность попадания долгоживущих материнских изотопов в конечный препарат, что обеспечивает высокую радионуклидную чистоту препарата и позволяет исключить операции по его очистке. Отсутствие долгоживущих материнских радионуклидов подтверждалось α -спектрометрическими измерениями.

Для обеспечения эффективного осаждения свинца на стенках накопителя следует

соблюдать условия, чтобы, во-первых, в системе поддерживалось состояние насыщенного пара путем включения в систему увлажнителя воздуха, представляющего собой сосуд малого объема с деионизованной водой или разбавленной соляной кислотой, и, во-вторых, выполнялось условие существенного превышения объема накопителя над паразитными объемами в виде ториевого реактора и коммуникаций (в отношении не менее 10:1).

Активность радионуклида ^{212}Pb определялась по интегралу фотопика γ -линии (239 кэВ) от распада ^{212}Pb , измеренного полупроводниковым Ge-детектором, соединенного с многоканальным анализатором ORTEC.

Мембранный насос обеспечивал два режима скорости потока воздуха: 270 и 420 мл/мин. Расход воздуха измерялся с помощью измерителя скорости потока Microbridge Airflow Sensors. Все элементы установки связывались между собой с помощью трубок из поливинилхлорида (ПВХ), все соединения производились герметичными соединениями типа Луер-Лок.

После окончания цикла накопления насос выключался, и производилось переключение клапанов, в результате чего объем-накопитель включался в контур смыва. Смыв со стенок производился раствором 0,1 М HCl, затем из смывочного раствора отбирался образец объемом 0,5 мл для измерения активности с целью дальнейшего пересчета активности ^{212}Pb во всем объеме смывочного раствора.

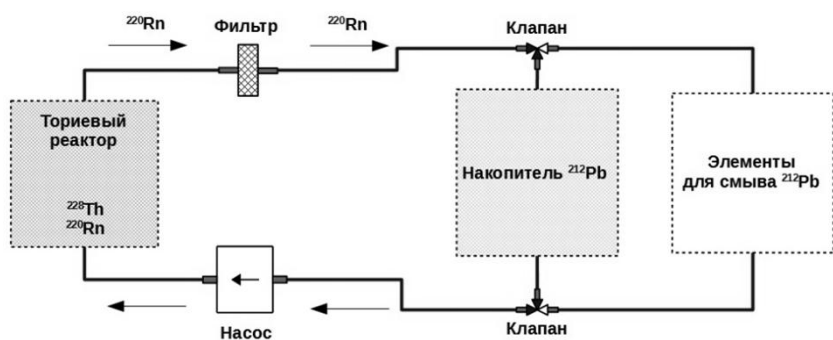


Рис. 2. Принцип работы генератора.

Ториевый реактор

Ториевый реактор (рис. 3, размеры даны

в мм) изготовлен сваркой металлических элементов с целью формирования цилиндрической емкости, имеющей два отверстия для

входа и выхода. Все элементы, за исключением уплотняющего диска, изготовлены из циркония ввиду его высокой химической стойкости. Герметичность емкости обеспечивалась наличием уплотняющего диска из радиационно-стойкой резины.

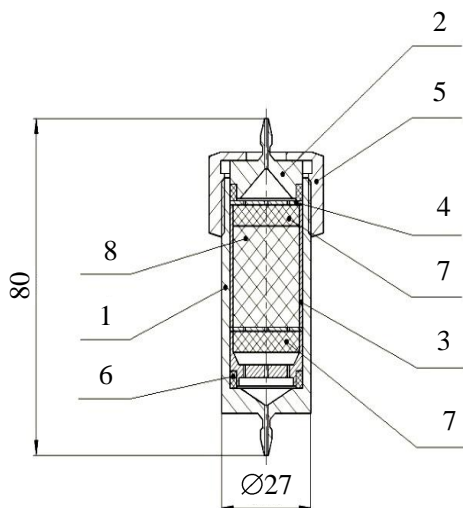


Рис. 3. Ториевый реактор: 1 – корпус; 2 – крышка; 3 – стакан; 4 – поддержка; 5 – гайка; 6 – уплотняющий диск; 7 – фильтры Петрянова; 8 – смола.

зовались независимо друг от друга два типа накопителей: намотанная на металлический барабан тонкая трубка (т. н. спиральный накопитель) и система герметичных сосудов (т. н. объемный накопитель).

Спиральный накопитель представляет собой свернутую в спираль вокруг полого металлического барабана трубку из фторированного этилен-пропилена (ФЭП) длиной 30 м и внутренним диаметром 2 мм, т. е. объем накопителя составляет ~ 94 мл. На стенках накопителя осаждается ^{212}Pb , образующийся при распаде проходящего в нем вместе с потоком воздуха радона ^{220}Rn . ФЭП был выбран по причине приемлемых химических и физических характеристик, но главным образом из-за высокой химической стойкости и низкой смачиваемости. Последнее обстоятельство играет важную роль для смыва осажденного ^{212}Pb . Смыв ^{212}Pb с поверхности накопителя производился путем прокачки раствора 0,1 М HCl суммарным объемом 10 мл через спираль с помощью мембранного насоса, подключенного отдельно и параллельно с первым насосом, осуществляющим прокачку воздуха в режиме наработки (см. рис. 4, а).

Объем-накопитель ^{212}Pb

Объем-накопитель служит для сбора целевого радионуклида ^{212}Pb . При этом исполь-

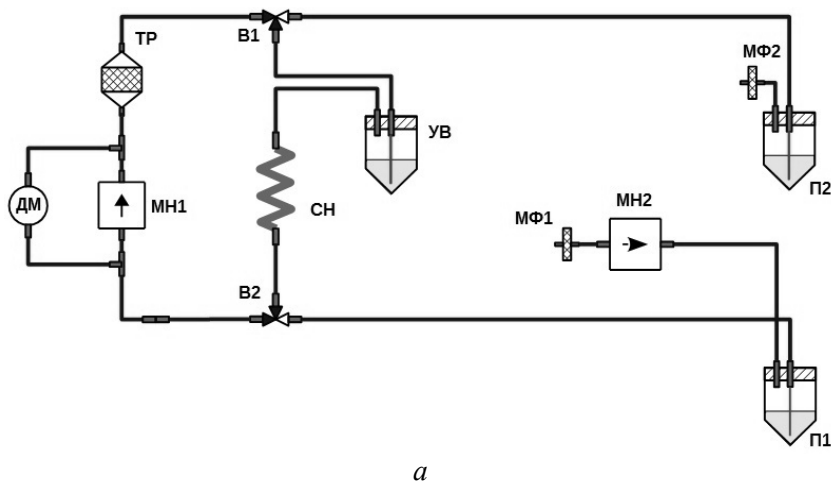
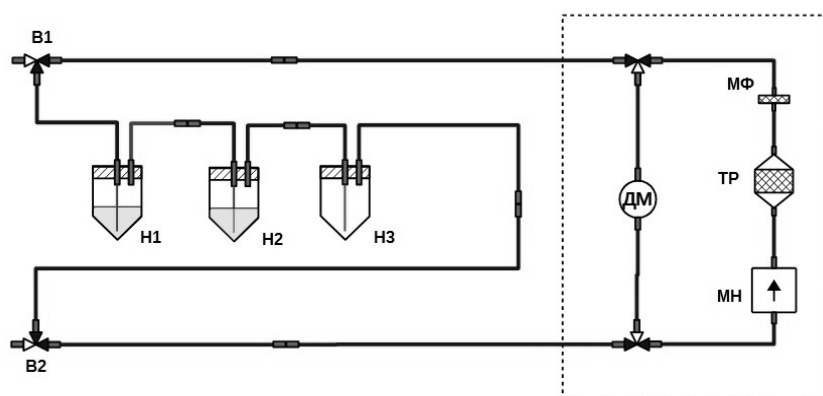


Рис. 4. Принципиальные схемы генераторов с разными накопителями: а) со спиральным накопителем; б) с объемным накопителем. ТР – ториевый реактор; УВ – увлажнитель воздуха; СН – спиральный накопитель; МН1, МН2, МН – мембранные насосы; ДМ – дифференциальный манометр; МФ1, МФ2, МФ – мембранные фильтры; П1, П2 – емкости для рабочих растворов; Н1–Н3 – сосуды объемного накопителя; В1, В2 – электромагнитные клапаны.



б

Для обеспечения минимального количества потерь жидкости были очень тщательно подобраны условия установки спирали (угол наклона спирали, плотность намотки) во избежание образования областей, где может скапливаться жидкость. Благодаря этому был достигнут равномерный подъем спирали по цилиндрической поверхности, без резких перепадов и искусственных гидрозатворов. Перед спиральным накопителем помещался увлажнитель воздуха, представляющий собой герметичный сосуд объемом 50 мл с подводкой ко дну сосуда ПВХ-трубкой и выводной трубкой, расположенной у крышки сосуда. Увлажнитель воздуха содержал 5 мл раствора 0,1 М HCl. За один цикл работы генератора из увлажнителя испарялось жидкости в объеме до 3 мл, что позволяло поддерживать состояние насыщенного пара. Последнее послужило увеличению эффективности осаждения ^{212}Pb ввиду наличия сродства образующихся ионов Pb^{2+} к водным хлорид-содержащим растворам. Общий полезный объем спирального накопителя и увлажнителя воздуха в этом случае составляет ~ 150 мл.

Объемный накопитель представляет собой систему соединенных последовательно трех герметичных цилиндрических сосудов из органического материала полипропилена, оснащенных подводкой ко дну ПВХ-трубкой и трубкой для вывода, аналогично увлажнителю воздуха. Диаметр каждого сосуда составляет 3 см, линейный размер вдоль оси достигает 1,17 см, т. е. объем каждого сосуда составляет 50 мл. Суммарный полезный объем в этом случае составлял 150 мл. В каждый из сосудов перед началом наработки помещался раствор 0,1 М HCl в объеме до 2 мл с целью поддержания состояния насыщенного пара в системе,

а также для более эффективного осаждения Pb^{2+} на стенках сосудов, на которых в процессе наработки наблюдалось увлажнение стенок с образованием микрокапель жидкости. Исключение составлял последний сосуд, в который жидкость не помещалась для предотвращения попадания капель жидкости в коммуникацию, ведущую к ториевому реактору.

В случае объемного накопителя смыв целевого радионуклида со стенок производится вручную после заполнения сосуда смывочным раствором, при этом объем элюента может колебаться в пределах от 1 до 50 мл.

Результаты и обсуждение

Наработка целевого радионуклида ^{212}Pb

Оценка эффективности работы генератора ^{212}Pb проводилась путем экспериментального определения отношения:

$$\eta = \frac{A}{A_0} 100 \%$$

где A – наработанная активность, A_0 – исходная активность родительского источника.

В случае присутствия спирального накопителя при скорости потока воздуха 420 мл/мин за 72 ч (3 сут.) наработки отношение наработанной активности ^{212}Pb к исходной составило 41 %. Как показали эксперименты, дальнейшее увеличение времени накопления, а именно, до 5 сут., не приводило к повышению количества наработанного ^{212}Pb . При уменьшении скорости потока до 270 мл/мин величина отношения составила 35 %. Таким образом, при увеличении скорости потока с 270 до 420 мл/мин наблюдалось увеличение

выхода изотопа на 15 %. Это явление можно объяснить большей поверхностной площадью частиц смолы продувается воздухом, позволяя более эффективно уносить газообразный ^{220}Rn из объема реактора. В этой связи наиболее благоприятным случаем может являться наличие кипящего слоя в ториевом реакторе.

В случае генератора с объемным накопителем скорость потока воздуха устанавливалась в единственном значении 420 мл/мин, время наработки – 72 ч. При этих условиях эффективность наработки составила 34 %. Несколько меньшую эффективность наработки при одинаковой скорости потока можно объяснить меньшим отношением площадь/объем объемного накопителя по сравнению со спиральным аналогом. В первом случае вероятность уноса образующихся в результате распада заряженных ионов Pb^{2+} вместе с потоком воздуха за пределы накопителя в паразитный объем реактора больше, чем в случае длинной трубки и большей площади поверхности.

Выделение ^{212}Pb из объема-накопителя

Раствор (после его прокачки через спиральный накопитель и увлажнитель воздуха) поступал в пробирку для продукта. Прокачка осуществлялась мембранным насосом в течение 12 минут; дальнейшая работа насоса не давала уменьшения потери жидкости в спирали, которая составляла примерно 1 мл. Пробирка с продуктом демонтируется для дальнейшего использования ^{212}Pb .

Как было сказано, в случае объемного накопителя смыв наработанного ^{212}Pb производился вручную. Однако при этом исследователь получает возможность выделить радионуклид в растворе, объем которого меньше объема элюента в случае спирального накопителя примерно в 10 раз. Это обстоятельство является актуальным в случае необходимости для исследователя использования раствора ^{212}Pb высокой удельной активности.

Эффективность работы установки в ~ 40 % объясняется механизмом эманации радона из источника – ионообменной смолы, а именно, диффузией атомов радона сквозь частицу смолы и их диффузией между частицами. Как было сказано, на диффузию радона между частицами можно влиять изменением

скорости потока воздуха, в то время как диффузия в пределах внутренней структуры смолы определяется такими факторами, как температура, насыщенность смолы влагой и др. [11]. Влияние изменения этих внешних параметров на эманацию радона и, как следствие, эффективность наработки радионуклида ^{212}Pb является предметом отдельного исследования.

Несмотря на это, замкнутость контура позволяет накапливать свинец при комнатной температуре, что принципиально улучшает эксплуатационные характеристики генератора по сравнению с аналогами, функционирующими на принципе хроматографии и используемыми при производстве радионуклида концентрированные растворы кислот. Простая и относительно дешевая конструкция генератора позволяет обеспечить непрерывное производство ^{212}Pb для исследований в области

синтеза прототипов радиофармацевтических лекарственных препаратов и их испытаний *in vitro* и *in vivo*.

Заключение

Создан генератор для непрерывного получения радионуклида ^{212}Pb для исследовательских работ по синтезу прототипов радиофармпрепаратов, причем с эффективностью наработки изотопа в 40 %. Конструкция генератора, согласно α -спектрометрическим измерениям, обеспечивает высокую радионуклидную чистоту продукта, что играет ключевую роль при практическом применении в области ядерной медицины.

Сравнительная технологическая простота установки в будущем позволяет рассматривать разработанный генератор в качестве перспективной аппаратуры для исследований в области производства радиофармпрепаратов, а также перспективного источника терапевтического радионуклида для широкого приме-

нения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клёнов Г. И., Хорошков В. С. // УФН. 2016. № 186. С. 891.
2. Kohler G., Milstein C. // Nature. 1975. Vol. 256. P. 495.
3. Miao Y., Quinn T. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008. Vol. 67. P. 213.
4. Brechbiel M. // Dalton Trans. 2007. Vol. 21. P. 4918.
5. Soyland C., Hassfjell S. // Int. J. Radiat Biol. 2000. Vol. 76. P. 1315.
6. Pugliese M., Durante M., Grossi G., Montforti F., Orlando D., Ottolenghi A., Scampoli P., Gialanella G. // Int. J. Radiat Biol. 1997. Vol. 72. P. 397.
7. Hei T., Wu L., Liu S., Vannais D., Waldren C., Randers-Pehrson G. // Proc. Natl. Acad. Sci. 1997. Vol. 94. P. 3765.
8. Edem P., Fonslet J., Kjaer A., Herth M., Severin G. // Bioinorg. Chem. Appl. 2016. Vol. 2016. ID 6148357.
9. Hassfjell S. // Appl. Radiat Isot. 2001. Vol. 55. P. 433.
10. Atcher R., Friedman A., Hines J. // Appl. Radiat. Isot. 1988. Vol. 39. P. 283.
11. Tang F., Zhuo W., He L., Zhao C., Xu Y. // Radiation Protection Dosimetry. 2012. Vol. 152. P. 66.

PACS: 28.60.+s

^{212}Pb radionuclide laboratory generator for nuclear medicine investigations

K. V. Kokov^{1,2}, B. V. Egorova^{1,3}, A. A. Larkin¹, K. A. Makoveeva¹,
Yu. A. Perminov¹, M. A. Proshin¹, and D. Yu. Chuvilin^{1,2}

¹ NRC «Kurchatov Institute»

1 Akademika Kurchatova pl., Moscow, 123182, Russia
E-mail: kvkokov@yandex.ru

² Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics
1-2 Leninskie Gory st., Moscow, 119991, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry
1-3 Leninskie Gory st., Moscow, 119991, Russia

Received January 15, 2020

Active development of nuclear medicine creates various prerequisites for the new radionuclides isolation methods investigations. A ^{212}Pb radionuclide laboratory generator is developed, with parent isotope ^{228}Th . Principles of operation: an air stream carries away a ^{220}Rn radionuclide emanating from ^{228}Th -containing ion-exchange resin into a separate storage volume, on the

walls of which ^{212}Pb accumulates after decay. Two different types of storage volumes are used. After each generator cycle, ^{212}Pb is taken as a solution in 0.1 M HCl. The generator is designed for investigations in the development of radiopharmaceutical prototypes in the field of targeted antitumor therapy.

Keywords: targeted therapy, lead-212, radionuclide generators, isotope separation, nuclear physics facilities.

REFERENCES

1. G. I. Klenov and V. S. Khoroshkov, Phys. Usp. **59**, 807 (2016).
2. G. Kohler and C. Milstein, Nature **256**, 495 (1975).
3. Y. Miao and T. Quinn, Crit. Rev. Oncol. Hematol. **67**, 213 (2008).
4. M. Brechbiel, Dalton Trans. **21**, 4918 (2007).
5. C. Soyland and S. Hassfjell, Int. J. Radiat Biol. **76**, 1315 (2000).
6. M. Pugliese, M. Durante, G. Grossi, F. Montforti, D. Orlando, A. Ottolenghi, P. Scampoli, and G. Gialanella, Int. J. Radiat Biol. **72**, 397 (1997).
7. T. Hei, L. Wu, S. Liu, D. Vannais, C. Waldren, and G. Randers-Pehrson, Proc. Natl. Acad. Sci. **94**, 3765 (1997).
8. P. Edem, J. Fonslet, A. Kjaer, M. Herth, and G. Severin, Bioinorg. Chem. Appl. **2016**, ID 6148357 (2016).
9. S. Hassfjell, Appl. Radiat Isot. **55**, 433 (2001).
10. R. Atcher, A. Friedman, and J. Hines, Appl. Radiat. Isot. **39**, 283 (1988).
11. F. Tang, W. Zhuo, L. He, C. Zhao, and Y. Xu, Radiation Protection Dosimetry **152**, 66 (2012).