

## PROIZVODNJA RADIONUKLIDA ALFA EMITERA ZA TERAPIJU

Jurij Vučina,<sup>1</sup> Milan Orlić,<sup>1</sup> Dragoljub Lukić,<sup>1</sup> Nadežda Nikolić,<sup>1</sup> Ruben Han<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut za nuklearne nauke "Vinča", Laboratorija za radioizotope, 11001 Beograd, p.f.522

<sup>2</sup>Institut za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije, Beograd

**Sadržaj** – Osnov na kojem se zasniva uvođenje radionuklida alfa emitera u nuklearno medicinsku terapiju su njihove radiobiološke osobine. Visoke LET vrednosti i kratak domet alfa čestica u biološkim tkivima, nudi nove mogućnosti i teorijske prednosti u odnosu na, do sada, najčešće korišćene radionuklide a to su, u prvom redu, <sup>131</sup>I i <sup>90</sup>Y. U radu su obrađeni glavni kriterijumi koji moraju biti zadovoljeni da bi se dati radionuklid našao u rutinskoj primeni. Prikazani su postupci za dobijanje najvažnijih alfa emitera <sup>211</sup>At, <sup>212</sup>Bi i <sup>213</sup>Bi.

### 1. UVOD

Poslednjih godina primena otvorenih izvora zračenja u nuklearno medicinskoj terapiji dobija sve veći značaj. Razvijaju se postupci za komercijalno dobijanje specifičnih radionuklida i radiofarmaceutika kako bi se postigli što optimalniji rezultati za datu primenu. Drugim rečima, cilj je da se za praktično svaku dijagnozu pripremi odgovarajući radioaktivni lek.

Terapija se zasniva na selektivnoj depoziciji određenih doza jonizujućeg zračenja u tkivima tumora ili organa koji se tretiraju. S obzirom na ograničenu toksičnost i dugoročne efekte, može se uspešno porediti sa hemioterapijom i radioterapijom zatvorenim izvorima zračenja. Njene osnovne prednosti su što je selektivna (kao brahiterapija ili teleterapija) i sistemna (kao hemioterapija).

Za razliku od dijagnostike gde je <sup>99m</sup>Tc praktično neprikosnoven, nuklearno medicinska terapija ima više ograničenja i ne postoji neki "preovladjujući" radionuklid. Uspešnost terapije pomoću radioaktivnih lekova ne zavisi samo od njihovih fizičkih, hemijskih i bioloških osobina već i od prirode i lokacije patološkog procesa.

Poslednjih godina, u svetu se sve više obraća pažnja na radioaktivne lekove koji su obeleženi radionuklidima alfa emiterima.

U ovom radu razmotrene su teorijske osnove na kojima počiva primena alfa emitera u nuklearno medicinskoj terapiji. Dati su glavni kriterijumi čije je ispunjenje nužno da bi dati radionuklid mogao da se razmatra za redovnu primenu. Alfa emiteri koji dolaze u obzir za primenu, dobijaju se u nuklearnim reaktorima, ciklotronima ili eluiranjem odgovarajućih generatorskih sistema. Prikazani su načini dobijanja i perspektive za primenu tri radionuklida koji se najviše razmatraju: <sup>211</sup>At koji se dobija u ciklotronu i <sup>212</sup>Bi i <sup>213</sup>Bi koji se dobijaju iz radionuklidnih generatora.

U našoj nuklearnoj medicini postoji interes za razvoj radioaktivnih lekova obeleženih alfa emiterima.

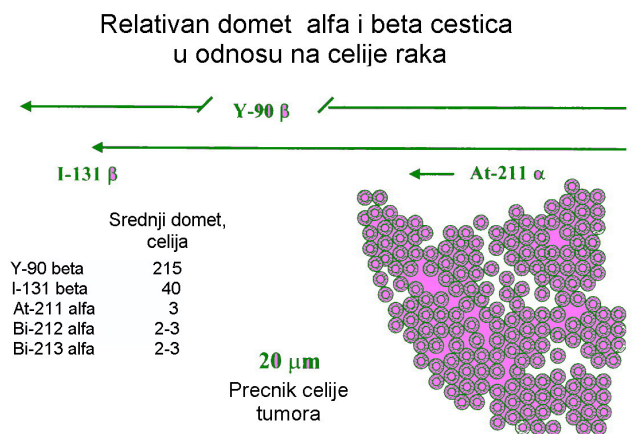
### 2. KRITERIJUMI ZA PRIMENU ALFA EMITERA U TERAPIJI

Pri izboru radionuklida za terapiju bitan aspekt je izbor radionuklida čiji će raspad, domet u tkivu i citotoksičnost biti najpogodniji za datu primenu.

Prilikom razmatranja biološkog efekta zračenja u terapiji najvažniji pojmovi su linearni transfer energije (LET) koji se odnosi na jonizujući efekat pojedinih vrsta zračenja duž njihovih putanja i relativna biološka efikasnost (RBE) koja definiše efikasnost pojedinih tipova zračenja u indukciji određenog krajnjeg biološkog efekta.

Alfa čestice su monoenergetska jezgra helijuma visokih energija. Njihov srednji domet u biološkim tkivima je 50-100 μm a vrednosti LET od oko 20 do nekoliko stotina keV/μm.

Na slici 1, kao primer, dat je šematski prikaz srednjeg dometa alfa čestica <sup>211</sup>At, <sup>212</sup>Bi i <sup>213</sup>Bi u poredjenju sa beta česticama <sup>90</sup>Y i <sup>131</sup>I, kod mikrometastatskih ćelija tumora prečnika 20 μm [1,2].



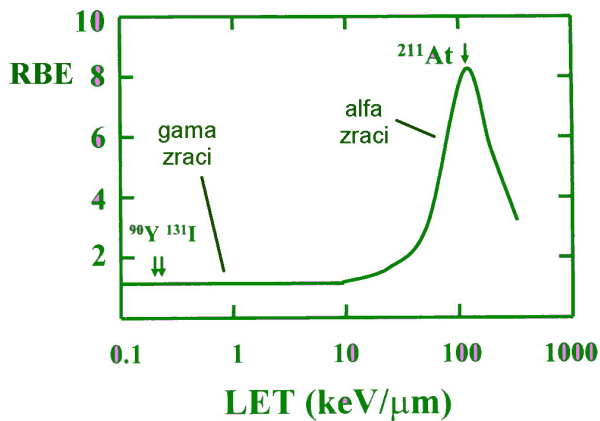
Slika 1. Srednji domet nekih alfa i beta čestica u biološkim tkivima (adaptirano na osnovu ref. 1,2)

Može se zaključiti da su u slučaju alfa čestica, absorbovane doze u odnosu na dimenzije ćelije mnogo veće nego kada su u pitanju beta čestice. Prema tome, u poredjenju sa beta emiterima, alfa emiteri su daleko pogodniji za terapiju. U rutinskoj praksi, <sup>90</sup>Y je terapijski radionuklid sa verovatno najvećom energijom beta čestica. Njegova srednja vrednost LET iznosi približno 0,2 keV/μm dok ova vrednost za alfa emiter <sup>211</sup>At iznosi približno 97 keV/μm.

Na slici 2 prikazane su promene biološke efikasnosti (RBE) za uništavanje ćelija raka alfa zračenjem <sup>211</sup>At i beta zračenjem <sup>90</sup>Y i <sup>131</sup>I, od linearnog transfera energije (LET).

Pošto je srednja vrednost LET za alfa čestice <sup>211</sup>At (~97 keV/μm) mnogo veća od odgovarajuće vrednosti LET za <sup>90</sup>Y (~0,2 keV/μm), vidi se da je relativna biološka efikasnost <sup>211</sup>At znatno veća.

Dalje, na osnovu izloženog može se takodje zaključiti da se deponovana energija u tumoru u slučaju beta emitera smanjuje sa smanjivanjem dimenzija tumora. Na primer, izračunato je da odnos udela absorbovanih doza <sup>211</sup>At/<sup>90</sup>Y iznosi 9 u slučaju kada prečnik tumora iznosi 1000 μm. Medjutim, kod tumora manjih dimenzija, prečnika, na primer, 200 μm, taj odnos je 33 [2].



Slika 2. Zavisnost relativne biološke efikasnosti (za uništavanje ćelija raka) alfa emitera  $^{211}\text{At}$  i beta emitera  $^{90}\text{Y}$  i  $^{131}\text{I}$  od linearnog transfera energije (LET) [2]

Ova razlika je još uočljivija ako se posmatra jedna ćelija. Na primer, da bi se postigao isti biološki efekat (sličan udeo ubijenih ćelija) potrebno je da se na površini ćelije odigra hiljadu puta više raspada  $^{90}\text{Y}$  nego  $^{211}\text{At}$ .

Pretpostavka je da «idealni» radionuklid svoje zračenje predaje isključivo ciljnom organu uz minimalno opterećenje okolnih zdravih tkiva. Kao što se vidi, alfa emiteri mogu biti izuzetno pogodni. Međutim, postoji još nekoliko bitnih parametara koji se moraju uzeti u obzir a čije ispunjavanje može bitno da utiče na mogućnost njegove primene.

Od fizičkih karakteristika, to su vremena poluraspada radionuklida i njegovih potomaka kao udeo raspada koji rezultuju emisijom alfa čestica. Bitan je i udeo gama ili X zračenja koja se nalaze u opsegu energija pogodnih za spoljnu detekciju i za dozimetrijske svrhe. Pored toga, na mogućnost korišćenja datog radionuklida mogu uticati i ostala zračenja (beta ili visokoenergetska gama zračenja) koja nastaju u lancu radioaktivnog raspada.

U mnogim slučajevima, razvoj u ovoj oblasti znatno zavisi i od mogućnosti redovnog snabdevanja datim radionuklidom u dovoljnim aktivnostima i odgovarajućem kvalitetu kao i od poznavanja njegove hemije radi dobijanja odgovarajućih radiofarmaceutika.

### 3. DOBIJANJE ALFA EMITERA

Postoji oko 100 radionuklida čiji se radioaktivni raspad odigrava emisijom alfa čestica. To su pretežno teški elementi ( $Z \geq 82$ ). Osim prirodnih radionuklida, alfa emiteri nastaju nuklearnim reakcijama u nuklearnim reaktorima i ciklotronima kao i eluiranjem odgovarajućih radionuklidnih generatorskih sistema. Međutim, za primenu u medicini u obzir je do sada uzet daleko manji broj. Od oko deset potencijalnih kandidata, do sada je najviše radjeno sa tri. To su  $^{211}\text{At}$  i dva radionuklida bizmuta –  $^{212}\text{Bi}$  i  $^{213}\text{Bi}$ . Njihove najvažnije fizičke osobine kao i način dobijanja prikazane su u tabeli 1.

Pored ovih, razmatraju se još neki radionuklidi kao što su, na primer,  $^{225}\text{Ac}$  i  $^{223}\text{Ra}$  čija su vremena poluraspada reda desetak dana ili  $^{255}\text{Fm}$  ( $T_{1/2} = 20$  h). Interesantno je da se svi oni mogu dobiti pomoću generatorskih sistema pri čemu se

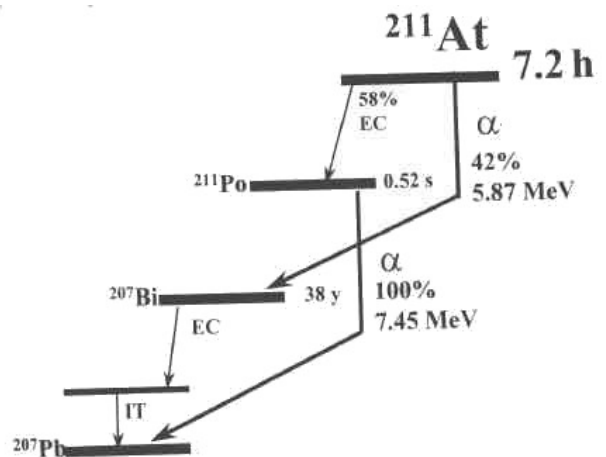
kod prva dva kao radionuklid predak koristi neki od radionuklida u lancu raspada uranijuma.

Tabela 1. Fizičke karakteristike radionuklida alfa emitera  $^{211}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Bi}$  i  $^{213}\text{Bi}$ , kandidata za primenu u nuklearnoj medicinskoj terapiji načini njihovog dobijanja [2,3]

Radio-nuklid ( $T_{1/2}$ )	$E_{\alpha, \text{max}}$ (MeV)	$E_{\gamma}$ , MeV; (prinos, %)	Dobijanje
$^{211}\text{At}$ (7,2 h)	5,87	0,07 (13)	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)$ Generator: $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$
$^{212}\text{Bi}$ (60 min)	6,05	0,727 (6,3)	Generator: $^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$
$^{213}\text{Bi}$ (45,6min)	5,87	0,44 (16)	Generator: $^{225}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$

#### 3.1. Dobijanje astata-211

Astat (eka jod), do sada najteži halogen, otkrili su Corson, Mc Kenzie i Segre 1940. godine. Ispitivanje hemijskih osobina neorganskih oblika astata potvrdilo je njegovo pripadanje grupi halogena i utvrđeno je da on postoji samo u obliku kratkoživećih radionuklida od kojih su najvažniji  $^{209}\text{At}$ ,  $^{210}\text{At}$  i  $^{211}\text{At}$ . Najduže vreme poluraspada od svih radionuklida astata kojih ima 24, ima  $^{210}\text{At}$  ( $T_{1/2} = 8,3$  h) a zatim slede  $^{211}\text{At}$  ( $T_{1/2} = 7,2$  h) i  $^{209}\text{At}$  ( $T_{1/2} = 5,2$  h). Astat-209 i  $^{210}\text{At}$  se K-zahvatom raspadaju do relativno dugoživećih  $^{209}\text{Po}$  ( $T_{1/2} = 103$  a) odnosno  $^{210}\text{Po}$  ( $T_{1/2} = 138$  d) dok se  $^{211}\text{At}$  beta minus raspadom delimično raspadu u  $^{207}\text{Bi}$  ( $T_{1/2} = 30$  a) a delom u kratkoživeći alfa emiter  $^{211}\text{Po}$  ( $T_{1/2} = 0,25$  s). Uprošćena šema raspada  $^{211}\text{At}$  data je na slici 3.



Slika 3. Šema raspada  $^{211}\text{At}$

Ispitivanje primenjivosti radionuklida astata kao alfa emitera u nuklearnoj medicini pokazala su da biohemijsko ponašanje ovog nuklida pokazuje analogiju sa osobinama joda. Međutim, zbog prirode raspada, za primenu dolazi u obzir samo  $^{211}\text{At}$ . Astat-209 i  $^{210}\text{At}$ , zbog malog udela alfa zračenja u njihovom raspadu i radiotoksičnosti potomaka  $^{209}\text{Po}$  i  $^{210}\text{Po}$ , nisu pogodni za medicinsku primenu.

Hemija astata je slična hemiji joda ali postoje i bitne razlike. Imajući u vidu i relativno kratko vreme poluraspada

$^{211}\text{At}$ , dobijanje prekursora i sintetizovanje radioaktivnih lekova je znatno komplikovanije [4].

U tabeli 1 navedeno je da se  $^{211}\text{At}$  može dobiti iz generatorskog sistema pri čemu se kao radionuklid predak koristi  $^{211}\text{Rn}$ . Međutim, u praksi, ovakav generator nije realizovan.

Za rutinsko dobijanje  $^{211}\text{At}$  koristi se nuklearna reakcija u ciklotronu  $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ . Meta od bizmuta je u obliku folije ili oksida bizmuta visoke čistoće. Da bi se iskoristio maksimum ekscitacione funkcije, meta treba da bude što tanja. Pored toga velike količine bizmuta ometaju izdvajanje  $^{211}\text{At}$  nakon ozračivanja.

Pri korišćenju ove nuklearne reakcije naročito je važno tačno podešavanje energije alfa čestica da bi se dobio dobar prinos i postigla najveća moguća čistoća  $^{211}\text{At}$ . Glavna radionuklidna nečistoća je  $^{210}\text{At}$  koji nastaje reakcijom  $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$  čije je prisustvo nepoželjno zbog radiotoksičnosti.

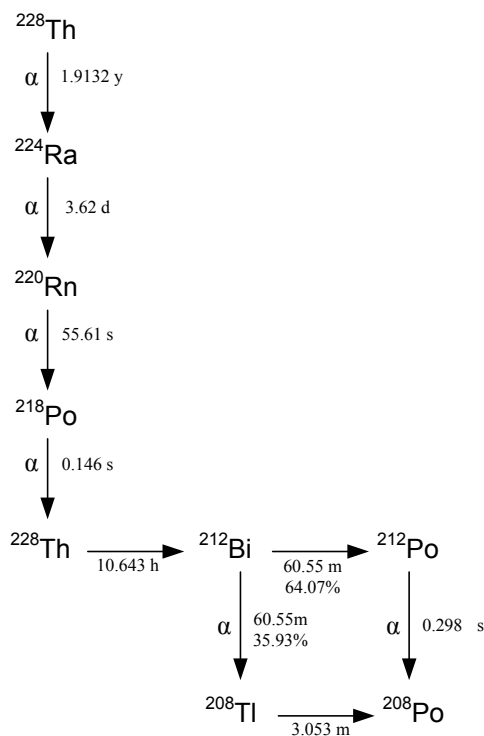
Astat-211 nastaje i reakcijama spalacije ili visoko energetskim reakcijama tokom kojih se, između ostalih, stvaraju i radionuklidi radona. Radon-211 ( $T_{1/2} = 14,6 \text{ h}$ ) se zahvatom elektrona (74%) raspada u  $^{211}\text{At}$ .

Ovaj postupak je sličan indirektnom dobijanju  $^{123}\text{I}$  ali su za reakciju potrebni protoni vrlo visokih energija.

### 3.2. Dobijanje bizmuta-212

Za dobijanje  $^{212}\text{Bi}$  koristi se generatorski sistem gde se, kao predak koristi neki radionuklid iz lanca raspada  $^{228}\text{Th}$ . Kod realizacije ovog generatora, kao radionuklid predak korišćen je  $^{224}\text{Ra}$  ( $T_{1/2} = 3,6 \text{ d}$ ), koji se, nakon separacije od  $^{228}\text{Th}$ , adsorbuje na katjonskoj jonoizmenjivačkoj smoli. Eluiranje  $^{212}\text{Bi}$  vrši se ili sa HCl ili HI. Zbog kratkog vremena poluraspada  $^{224}\text{Ra}$  u generatoru se može koristiti i prvi član u lancu raspada a to je  $^{228}\text{Th}$  [5].

Šema raspada  $^{228}\text{Th}$  data je na slici 3.

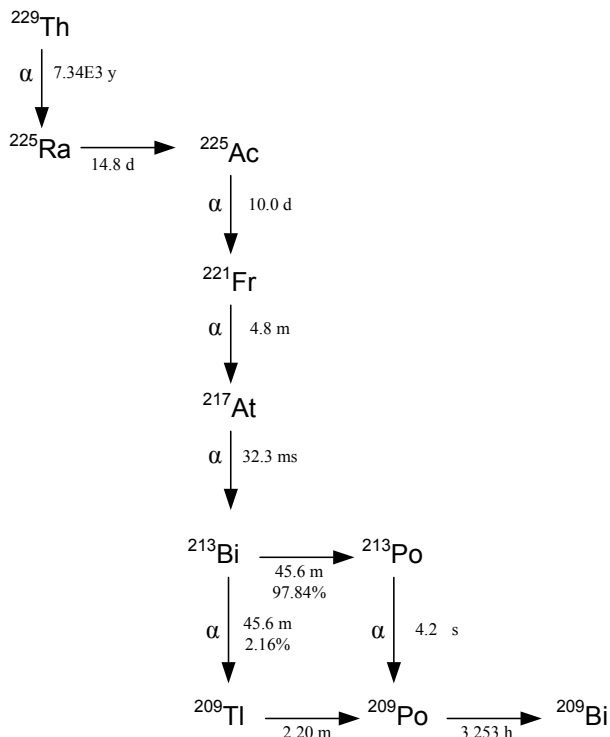


Slika 3. Šema raspada  $^{228}\text{Th}$

Problem kod primene  $^{212}\text{Bi}$  je prisustvo u lancu raspada  $^{220}\text{Rn}$  što zahteva posebne mere zaštite. Pored toga, raspadom  $^{212}\text{Bi}$  nastaje  $^{208}\text{Tl}$  pri čijem se raspadu emituje visokoenergetsko gama zračenje energije 2,6 MeV.

### 3.3. Dobijanje bizmuta-213

Imajući u vidu nedostatke  $^{212}\text{Bi}$ , težište istraživanja pomeren je ka dobijanju  $^{213}\text{Bi}$  koji nastaje u lancu raspada  $^{229}\text{Th}$ , kako je prikazano na slici 4.



Slika 4. Šema raspada  $^{229}\text{Th}$

U lancu raspada nema radona ni visokoenergetskih gama emitera. Zbog toga je potrebna zaštita manja i time i rukovanje generatorom jednostavnije.

Razvijeno je nekoliko tipova generatora u kojima je radionuklid predak  $^{225}\text{Ac}$  ( $T_{1/2} = 10 \text{ d}$ ). I u ovom slučaju predak je adsorbovan na jonoizmenjivačkoj smoli. Jedan takav generator omogućava redovno snabdevanje sa  $^{213}\text{Bi}$  tokom 10-15 dana [6].

## 4. ZAKLJUČAK

Radionuklidi alfa emiteri najviše obećavaju za primenu u radioimunoterapiji hematoloških maligniteta i mikrometastaza usled povoljne energije emitovanih čestica i dometa od svega nekoliko ćelijskih prečnika. Alfa čestice imaju, u odnosu na beta čestice, znatno veće energije ali manji domet. Vrednosti LET su 100-400 puta veće. Samo jedan pogodak alfa čestice, koji potiče sa površine ciljane ćelije i prolazi kroz jedro u stanju je da izazove dvostruki prekid lanca DNK i time spreči mogućnost reparacije, dok je za beta čestice neophodno 2000-3000 pogodaka da bi proizvele isti efekat. Kao rezultat toga, citotoksični efekat vezan je isključivo za ciljane ćelije čija jedra primaju znatno veću radijacionu dozu. Ovo je osnovna prednost

radioimunoterapije alfa česticama, jer sa dometom od nekoliko ćelijskih prečnika one selektivno deluju na ciljane tumorske ćelije dok zdravo tkivo ostaje neoštećeno, za razliku od standardne radioterapije i primene beta čestica.

Potrebno je naglasiti da su ove prednosti alfa emitera bile odavno poznate. Intenzivna istraživanja posvećena su razvoju postupaka proizvodnje radionuklida i obeležavanja, sa ciljem dobijanja selektivnog, prostorno i vremenski strogo ograničenog unutrašnjeg izvora zračenja. Međutim, tek poslednjih godina razvijeno je više terapeutskih agenasa, od kojih su neki već ušli u klinička ispitivanja.

Do sada je najviše istraživanja posvećeno dobijanju  $^{211}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Bi}$  i  $^{213}\text{Bi}$ . Astat-211 se dobija u ciklotronu. Međutim, pored relativno kratkog vremena poluraspada  $^{211}\text{At}$ , nedostatak je i nedovoljan broj mašina u kojima se odigrava potrebna nuklearna reakcija. Radionuklidi bizmuta mogu dobiti eluiranjem odgovarajućih radionuklidnih generatora. Za sada je razvijen generator za redovno dobijanje  $^{213}\text{Bi}$ . Međutim, da bi se ovi, kao i drugi alfa emiteri uveli u rutinsku praksu, potrebna su dodatna istraživanja kako postupaka dobijanja tako i obeležavanja i kontrole kvaliteta ovih radioaktivnih lekova.

## LITERATURA

[1] T.J. Ruth, «Criteria for the selection, production and use of radionuclides for diagnosis and therapy», in: Technetium, Rhenium and other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine (M.Nicolini, U.Mazzi, eds), SGE Editorialy (Padova), pp.297-314 (2002).

- [2] M.R. Zalutsky, G. Vaidyanathan, «Astatine-211-labeled radiotherapeutics: An emerging approach to targeted alpha-particle radiotherapy», *Current Radiopharmaceutical Design*, vol.6, 1433-1455 (2000).
- [3] G. Stoecklin, S.M. Qaim, F. Roesch, "The impact of radioactivity on medicine", *Radiochim.Acta*, vol.70/71, 249-272 (1995).
- [4] O. Couturier, S. Supiot, M. Degraef-Mougin, A. Faivre-Chauvet, et al, «Cancer radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides», *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, vol.32, 601-614 (2005).
- [5] M.R. McDevitt, G. Sgouros, R.D. Finn, J.L. Humm, et al, «Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides», *Eur.J.Nucl.Med.*, vol.25, 1341-1351 (1998).
- [6] M.R. McDevitt, T.N. Nikula, R.D. Finn, M.J. Curcio, et al, «Bismuth labeled antibodies for therapy of leukemias, lymphomas, and carcinomas», *Tumor Targeting*, vol.2, 182-189 (1996).

**Abstract** – The basis for the introduction of alpha emitters into the nuclear medical practice are their radiobiological properties. High LET values and short ranges in biological tissues are advantageous in comparison with nowadays most often used beta emitters, primarily  $^{90}\text{Y}$  and  $^{131}\text{I}$ . Given are the most important criteria for the introduction of a given radionuclide in the routine use. Shown are the procedures for the production of the most important alpha emitters  $^{211}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Bi}$  i  $^{213}\text{Bi}$ .

## PRODUCTION OF ALPHA EMITTERS FOR THERAPY

Jurij Vučina, Milan Orlić, Dragoljub Lukić,  
Nadežda Nikolić and Ruben Han