



امکان سنجی تولید ژنراتور درون تنی $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ به منظور استفاده در درمان هدفمند بوسیله ذرات آلفا در راکتور تحقیقاتی تهران

نفیسه سالک^۱، محسن محرابی^۲، سارا وثوقی^{۲*}

۱. پژوهشکده مواد و چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، صندوق پستی: ۱۳۳۹-۱۴۱۵۵، تهران-ایران

۲. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، صندوق پستی: ۱۳۳۹-۱۴۱۵۵، تهران-ایران

چکیده:

بیس‌موت-۲۱۲ با نیمه عمر ۶۰/۵۵ دقیقه یکی از رادیونوکلیدهای مورد توجه در درمان هدفمند به وسیله ذرات آلفا می‌باشد اما با توجه به نیمه عمر کوتاهش، استفاده مستقیم آن در کاربرد های رادیودارویی با چالش مواجه می‌شود لذا به صورت ژنراتور درون تنی $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ مورد استفاده قرار می‌گیرد. این رادیونوکلیدها از واپاشی ^{224}Ra تولید می‌گردند. در این مطالعه، امکان سنجی تولید این ژنراتور از پرتو دهی ^{226}Ra در راکتور تحقیقاتی تهران به مدت ۳۰ روز با شار نوترون حرارتی $4 \times 10^{13} \text{ (n/cm}^2\cdot\text{s)}$ ، از طریق حل هم‌زمان معادله های دیفرانسیلی زنجیره های واپاشی با استفاده از نرم افزار MATLAB انجام گردید. نتایج نشان داد که پرتو دهی ^{226}Ra ، منجر به تولید اکتیویته قابل قبول از ^{212}Pb ($\sim 960 \text{ mCi}$) می‌شود که می‌تواند پس از نشاندارسازی به عنوان ژنراتور درون تنی مورد استفاده قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: ژنراتور درون تنی، بیس‌موت-۲۱۲، درمان هدفمند بوسیله ذرات آلفا.

Feasibility study of $^{212}\text{Pb} / ^{212}\text{Bi}$ *in vivo* generator production for use in targeted alpha therapy in Tehran research reactor

Nafise Salek¹, Mohsen Mehrabi², Sara Vosoughi^{2*}

1. Nuclear Fuel Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.BOX: 11365-8486, Tehran, Iran.

2. Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.BOX: 11365-8486, Tehran, Iran.

Abstract:

^{212}Bi ($t_{1/2}$: 60.55 m) is of interest for TAT, but its short half-life makes its direct use in radiopharmaceutical applications challenging, so it is used as a $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ *in-vivo* generator. These radio isotopes are available from the decay of ^{224}Ra . Feasibility study of $^{212}\text{Pb} / ^{212}\text{Bi}$ *in vivo* generator production through irradiation of ^{226}Ra target in Tehran research reactor for 30 days irradiation in thermal neutron flux $4 \times 10^{13} \text{ (n / cm}^2\cdot\text{s)}$, was performed through the simultaneous solution of differential equations of decay chains using MATLAB software. The results showed that the acceptable activity of ^{212}Pb (960mCi), which can be used as an *in-vivo* generator after labeling, was produced by ^{226}Ra irradiation in TRR.

Keywords: *In vivo* generator, Bismuth-212, Targeted alpha therapy.

۱. مقدمه

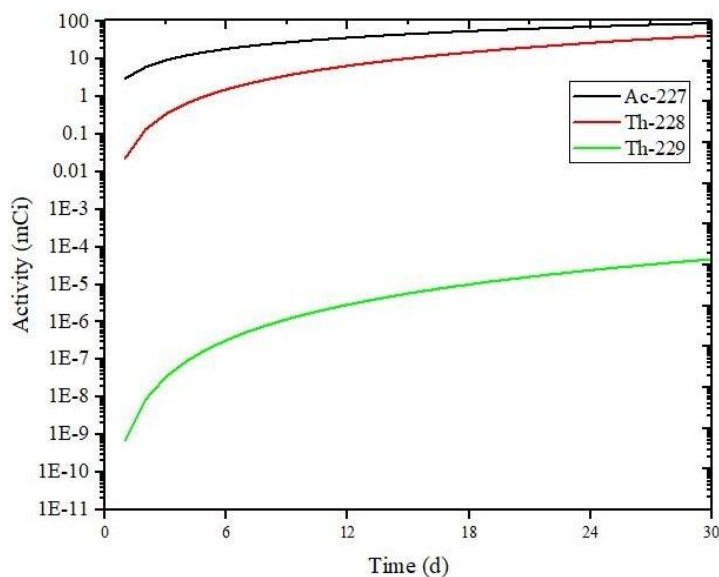
علاقه مندی به رادیو داروهای حاوی رادیونوکلیدهایی با تابش مناسب برای درمان پزشکی (به عنوان مثال گسیلنده های آلفا، بتا و اوژه) در دهه های گذشته به طرز چشمگیری افزایش یافته است. کاربرد اصلی این رادیونوکلیدها در درمان سرطان است، اما درمان بیماریهای مرتبط با ویروس یا باکتری نیز مورد مطالعه قرار گرفته است [۶-۱]. به دلیل ویژگی های هسته ای بنیادی، هر ذره تابشی اثرات بیولوژیکی مختلفی دارد. ذرات آلفا، ذراتی با انتقال انرژی خطی بالا ($100-80 \text{ keV}/\mu\text{m}$) می باشند و انرژی خود را ($4-8 \text{ MeV}$) در یک محدوده خطی نسبتاً کوتاه ($50-100$ میکرومتر، چند برابر قطر سلول) بر جا می گذارند. به دلیل اینکه ذرات بتا دارای طول مسیر پیچیده و طولانی هستند ($0.3-12$ میلی متر؛ قطر چند صد سلول)، انتقال انرژی خطی آنها کم است ($0.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$) [۷]. مسافت طی شده و انرژی منتقل شده در سلول ها از اهمیت زیادی برخوردار است زیرا اصلی ترین و کارآمدترین مسیر برای تخریب سلولی به برهم کنش مستقیم وقایع یونیزاسیون با DNA مربوط است. بنابراین سمیت سلولی^۱ ذرات α بسیار بالاتر از ذرات β در نظر گرفته می شود. فاصله بین استرندهای DNA تقریباً با فاصله بین دو یونیزاسیون متوالی آلفا مطابقت دارد، بدین معنی که یک ذره α ، می تواند یک سلول را بکشد، در حالی که شکست DNA دو رشته ای، ممکن است با صدها ذره β حاصل شود. یکی دیگر از مزایای ذرات α در مقایسه با ذرات β فاصله کوتاه طی شده توسط محصولات یونیزاسیون است که باعث کاهش آسیب به سلولهای سالم اطراف می شود [۹].

درمان هدفمند بوسیله ذرات آلفا^۲ (TAT) یک روش امیدوار کننده برای درمان سرطان بوده و می تواند به عنوان جایگزین یا مکمل روش های درمانی سنتی عمل نماید. استفاده از گسیلنده های آلفا برای درمان سرطان دارای دو مزیت مشخص نسبت به روش های درمانی معمول است. برد کوتاه اشعه آلفا در بافت بدن انسان (کمتر از 0.1 میلی متر)، که تنها با قطر چند سلول متناظر است، امکان کشتن انتخابی سلول های سرطانی را فراهم می سازد. علاوه بر این، انرژی زیاد (چند مگا ولت) پرتوهای آلفا و انتقال انرژی خطی (LET) بالا (تقریباً 100 برابر ذرات بتا) منجر به کشتار بسیار مؤثر سلول می گردد. بنابراین، اشعه آلفا می تواند سلول های مقاوم در برابر درمان با تابش بتا، گاما یا داروهای شیمی درمانی را از بین برده و برای تومورهای مقاوم در برابر روشهای درمانی معمول، گزینه درمانی مناسبی باشد. برای دستیابی به نتایج درمانی مؤثر، توسعه رادیوداروهای جدید نیاز به لحاظ کردن مشخصات فیزیکی و هسته ای گسیلنده های آلفا، بخش شلاته کننده مورد استفاده برای اتصال گسیلنده آلفا به حامل مناسب و حامل مناسب به عنوان عامل مختص بافت دارد.

در سال های اخیر بررسی درمان هدفمند با استفاده از رادیونوکلیدهای آلفا بطور چشمگیر گسترش یافته است و آزمایشات بالینی اخیر نتایج امیدوار کننده ای داشته و نظر تعداد بیشتری از محققان و پزشکان را به خود جلب کرده است. در پرتودرمانی، نیمه عمر رادیونوکلید برای درمان مورد نظر باید مناسب باشد. به منظور جلوگیری از تحویل دز غیرضروری به بیمار، نیمه عمر نباید خیلی طولانی باشد. از طرفی، از آنجائیکه تولید، فعالیت های شیمیایی و تحویل رادیودارو به بیمار نیاز به زمان دارد، نیمه عمر نباید خیلی کوتاه باشد تا دز کافی برای درمان فراهم گردد. واپاشی رادیونوکلید باید از طریق یک یا چندین واپاشی آلفا، ترجیحاً با نسبت های انشعاب بالا، انرژی زیاد، درصد فراوانی بالا باشد و به یک عنصر با نیمه عمر بسیار بالا یا پایدار واپاشی کند. از میان صدها رادیونوکلید گسیلنده آلفا، تنها تعداد کمی از آنها برای کاربردهای پزشکی مناسب هستند. در حال حاضر، گسیلنده های آلفا شناخته شده که به صورت مستقیم یا از طریق مولد در TAT استفاده می شوند، عبارتند از: $^{223,224}\text{Ra}$ ، ^{213}Bi ، ^{225}Ac ، ^{212}Bi ، ^{212}Pb ، $^{226,227}\text{Th}$ ، و ^{211}At [۱۰].

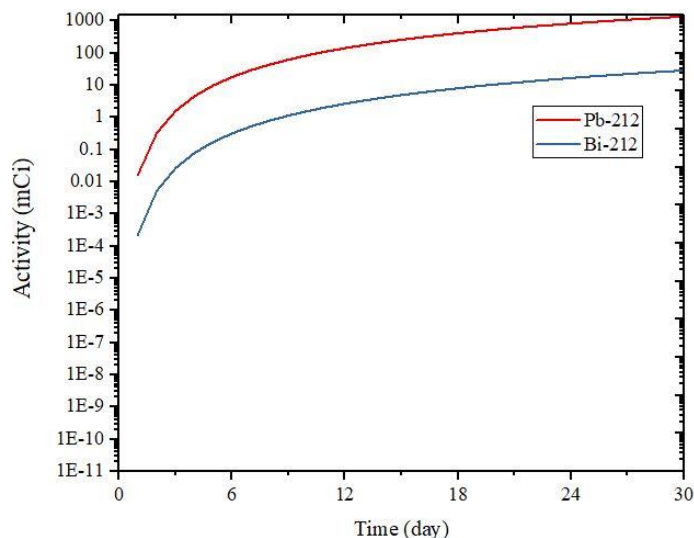
¹ Cytotoxicity

² Targeted alpha therapy



شکل ۳. نمودار اکتیویته رادیونوکلئیدهای تولید شده در پرتودهی یک گرم از هدف ^{226}Ra بر حسب زمان.

بهره تولید، از پرتودهی یک گرم ^{226}Ra به مدت ۳۰ روز در راکتور تحقیقاتی تهران با شار نوترون حرارتی $4 \times 10^{13} \text{ n.s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ ، حدوداً به ترتیب در حدود ۰/۱ میلی‌گرم (۴۳ mCi) برای ^{228}Th و در حدود ۲۲۴ نانوگرم ($0.05 \mu\text{Ci}$) برای ^{229}Th می‌باشد. باید توجه داشت تحت این شرایط، جرم ^{228}Th تولید شده در حدود ۵۰۰ برابر بزرگتر از رادیونوکلئید ^{229}Th می‌باشد (اکتیویته حدود ۸۶۰ هزار برابر است). علاوه بر رادیونوکلئیدهای نمایش داده شده در خلال تولید ژنراتور $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ ، رادیونوکلئید ^{225}Ac (نیمه‌عمر: ۱۰ روز) به عنوان یک رادیونوکلئید پرکاربرد جهت مقاصد آلفاتراپی، را می‌توان با خلوص بالا از این مخلوط بدست آورد به طوری که باید یک استخراج اولیه رادیوم از توریوم صورت گیرد و پس از آن به مدت ۱۰ الی ۱۵ روز به ^{224}Ra با نیمه عمر ۳/۷ روز اجازه داده شود تا به ژنراتور رادیونوکلئیدی مورد نظر واپاشی نماید و بعد از آن می‌توان ^{225}Ac را از مخلوط رادیوم جدا نمود.



شکل ۴. نمودار اکتیویته ^{212}Pb و ^{212}Bi حاصل از پرتو دهی ۱ گرم ^{226}Ra بر حسب زمان.

با توجه به محاسبات انجام شده بر طبق شکل ۴، اکتیویته قابل قبولی از این ژنراتور قابل حصول است. در این سیستم ژنراتور رادیونوکلئیدی، پیش بینی می‌گردد مخلوط ^{212}Pb و ^{212}Bi را می‌توان از ^{224}Ra جدا شده از ^{228}Th با استفاده از روش کروماتوگرافی تبادل یونی جدا نمود. با فرض دستیابی به بهره ۷۰٪ و نشت رادیونوکلئید مادر به میزان 10^{-6} ، ژنراتور رادیونوکلئیدی $^{212}\text{Bi}/^{212}\text{Pb}/^{224}\text{Ra}$ با اکتیویته ای حدود ۹۶۰ میلی‌کوری قابل دسترس خواهد بود.

۴. نتیجه‌گیری

از آنجائیکه درمان هدفمند با استفاده از آلفاگسیل‌ها، پتانسیل تحویل دز تابشی بالا به سلول‌های سرطانی هدف را داشته و در عین حال آسیب به بافت‌های سالم را نیز محدود می‌کند، تحقیقات بر روی این روش درمانی، در ده‌های اخیر، به طور قابل توجهی توسعه یافته است. با توجه به زنجیره‌های واپاشی طولانی رادیونوکلئیدهای آلفا، دستیابی به اکتیویته قابل قبول جهت کاربردهای پزشکی هسته‌ای از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. امکان سنجی اولیه تولید ژنراتور درون تنی $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ با استفاده از محاسبات واپاشی و تولید رادیونوکلئیدها نشان داد که تولید این ژنراتور در راکتور تحقیقاتی تهران با اکتیویته مناسب امکانپذیر می‌باشد.

۵. مراجع

1. B. Cornelissen and K.A. Vallis, *Targeting the nucleus: an overview of auger-electron radionuclide therapy*, *Curr Drug Discov Technol.* **7**(4), 263 (2010).
2. S. Huclier-Markai, C. Alliot, N.Varmenot, C.S. Cutler and J.Barbet, *Alpha-emitters for immuno-therapy: a review of recent developments from chemistry to clinics*, *Curr Top Med Chem.* **12**(23), 2642 (2012).
3. F. Lacoeuille, N. Arlicot and A. Faivre-Chauvet, *Targeted alpha and beta radiotherapy: an overview of radiopharmaceutical and clinical aspects*, *M_ed Nucl.* **42**(1), 32 (2018).



4. M. Makvandi, E. Dupis and J.W. Engle, et al, *Alpha-emitters and targeted alpha therapy in oncology: from basic science to clinical investigations*, Target Oncol. **13**(2), 189 (2018).
5. L. Marcu, E. Bezak and B.J. Allen, *Global comparison of targeted alpha vs targeted beta therapy for cancer: in vitro, in vivo and clinical trials*, Crit Rev Oncol Hematol. **123**, 7 (2018).
6. M.R. McDevitt, G. Sgouros and S. Sofou, *Targeted and nontargeted a-particle therapies*, Annu Rev Biomed Eng. **20**(1), 73 (2018).
7. S.Poty, L.C. Francesconi, M.R. McDevitt, M.J. Morris and J.S. Lewis. *α -Emitters for radiotherapy: from basic radiochemistry to clinical studies-part 2*, J Nucl Med. **59**(7), 1020 (2018).
8. C.D. Martins, G. Kramer-Marek and W.J.G. Oyen, *Radioimmunotherapy for delivery of cytotoxic radioisotopes: current status and challenges*, Expert Opin Drug Deliv. **15**(2), 185 (2018).
9. M.G. Ferrier, V. Radchenko and D.S. Wilbur, *Radiochemical aspects of alpha emitting radionuclides for medical application*, Radiochim Acta. (2019).
10. G.F. Maryline and V. Radchenko, *An Appendix of Radionuclides Used in Targeted Alpha Therapy*, J Med Imaging Radiat Sci. **50**, 58 (2019).
11. S. Mirzadeh, *Generator-produced Alpha-emitters*, Appl. Radiat. Isot. **49** (4), 345 (1998).
12. RadDecay.exe software
13. <https://www.nndc.bnl.gov/>