

УДК 546.432+546.797

Головков Владимир Михайлович, канд. физ.-мат. наук, зав. лабораторией производства радиоактивных веществ Физико-технического института ТПУ.
E-mail: golovkov@tpu.ru
Область научных интересов: ядерная физика, ускорители заряженных частиц.

О ПЕРСПЕКТИВАХ ПОЛУЧЕНИЯ АЛЬФА-ИЗЛУЧАЮЩИХ НУКЛИДОВ НА ЦИКЛОТРОННОМ КОМПЛЕКСЕ ТОМСКОГО ПОЛИТЕХНИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

В.М. Головков

Томский политехнический университет
E-mail: golovkov@tpu.ru

Представлен обзор методов и возможности получения альфа-излучающих радионуклидов ^{211}At , $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, предназначенных для альфа-иммунной терапии злокачественных новообразований на циклотронном комплексе Томского политехнического университета.

Проанализирована возможность и сделаны оценки объемов производства альфа-излучающих нуклидов на действующем циклотроне типа P7M, а также на планируемом к сооружению в ТПУ циклотроне на энергию протонов 30 МэВ.

Ключевые слова:

Циклотрон, радионуклид, ^{211}At , $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$.

Key words:

Cyclotron, radionuclide, ^{211}At , $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$.

Введение

В последние десять лет лечение злокачественных новообразований (ЗНО) путем внутреннего облучения опухоли с помощью терапевтических бета-радиоактивных нуклидов, химически связанных с биоорганическими молекулами или клетками иммунной системы, переживает быстрый рост. В то же время лечение микрометастазов, опухолей головного мозга или одиночных злокачественных клеток, например, при лейкемии, невозможно выполнить с помощью бета-радионуклидов. Для таких видов ЗНО наилучшим выбором будет использование альфа-излучающих радионуклидов.

Альфа-излучение, возникающее при радиоактивном распаде ядер, по сравнению другими видами спонтанного излучения нуклидов обладает наименьшим пробегом и наибольшей линейной передачей энергии (ЛПЭ) веществу. Эти особенности привлекают внимание к альфа-излучающим радионуклидам как к перспективному средству для подавления роста клеток ЗНО. Их преимущество по сравнению с бета-активными нуклидами в этом отношении становится очевидным, если учесть, что для подавления жизнедеятельности клетки достаточно 2–3 альфа-частиц, прошедших сквозь клетку, по сравнению с примерно 100 бета-частицами. Благодаря малому пробегу альфа-частиц их применение обеспечивает наилучшее соотношение между деструкцией клеток ЗНО и негативным воздействием на здоровые ткани. Особенно эффективен этот метод, если в качестве средства непосредственной доставки альфа-излучающего нуклида к клетке ЗНО использовать моноклональные антитела, химически связанные с альфа-излучающим нуклидом [1]. Этот метод лечения получил название альфа-иммунная терапия.

Среди наиболее перспективных нуклидов для альфа-иммунной терапии рассматривают ^{211}At , $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$.

Главное ограничение для широкого применения альфа-иммунной терапии связано с тем, что в настоящее время альфа-излучающие нуклиды производят из продуктов распада ^{233}U в количествах, необходимых только для проведения лабораторных и клинических медицинских

исследований [2]. Во всем мире существуют только три поставщика ^{225}Ac : Институт трансурановых элементов (Карлсруэ, Германия), Ок-Риджская Национальная Лаборатория (США) и ФЭИ (Обнинск, Россия), и количество получаемого ^{225}Ac не превышает 100 мКи, выделяемого один раз в 3 месяца.

Цель настоящей работы – проанализировать возможности получения и производства некоторых наиболее перспективных альфа-излучающих нуклидов на действующем циклотроне типа Р7М, а также возможность их получения на вновь сооружаемом в Томском политехническом университете (ТПУ) циклотроне на энергию протонов 30 МэВ.

Получение ^{211}At

Изотоп ^{211}At , который имеет период полураспада $T_{1/2} = 7,2$ ч и испускает альфа-частицы с энергией $E_\alpha = 5,865$ МэВ (42 %) и $7,455$ МэВ (58 %) и фотоны характеристического излучения с энергией от 77 до 92 кэВ (58 %), может быть произведен путем облучения чистого висмута ^{209}Bi (100 %) по реакции $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$. Время жизни ^{211}At позволяет произвести мечение различных молекулярных объектов, включая пептиды, моноклональные фрагменты антител и молекул и обеспечить его доставку в медицинские учреждения. Время жизни ^{211}At соответствует также фармакокинетике меченых объектов в организме, а благодаря эмиссии гамма-излучения его распределение в организме можно визуализировать с помощью однофотонных сканеров [3]. Токсичность ^{211}At для раковых клеток была продемонстрирована на клеточных культурах, на животных и в клинических исследованиях на людях [4].

Выход реакции $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ из толстой мишени, облучаемой альфа-частицами с энергией до 35 МэВ, измеряли в работах [5–8]. Результаты измерений различных авторов приведены на рис. 1.

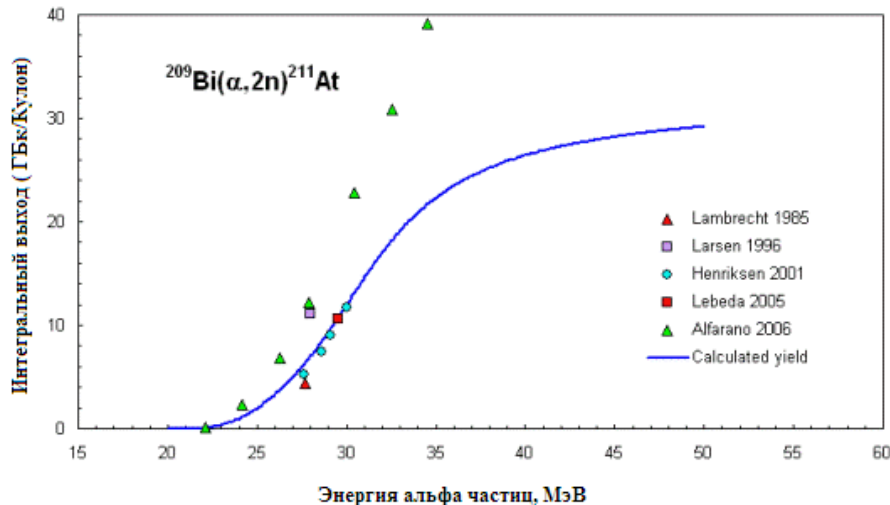


Рис. 1. Выход ^{211}At из толстой мишени по реакции $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)$ [9]

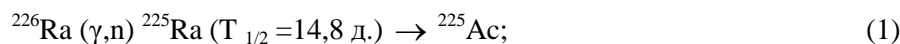
При этом для того чтобы избежать одновременной наработки примесного нуклида ^{210}At ($T_{1/2} = 8,3$ ч.) по реакции $(\alpha, 3n)$, который в результате распада превращается в альфа-радиоактивный ^{210}Po с периодом полураспада 138 дней, необходимо чтобы энергия α -частиц была не более 28 МэВ. Эта энергия очень хорошо согласуется с энергией α -частиц, получаемой на действующем циклотроне Р7М(У-120) ТПУ – 27,4 МэВ. Для такой энергии выход ^{211}At из толстых мишеней по литературным данным равен: $44 \text{ МБк}/(\text{мкА} \cdot \text{ч})$ при энергии $E_\alpha = 27,9 \pm 0,2$ МэВ [6]; $38 \pm 2,3 \text{ МБк}/(\text{мкА} \cdot \text{ч})$ при энергии $E_\alpha = 29,5 \pm 0,2$ МэВ. В работе [10] при облучении металлического висмута α -частицами с энергий 28 МэВ получен средний выход ^{211}At $27,75 \pm 2,59 \text{ МБк}/(\text{мкА} \cdot \text{ч})$ при токе пучка 50...60 мкА. После 4 ч облучения мишени током 55 мкА было получено $6,59 \text{ ГБк}$ ^{211}At . Технический выход ^{211}At в процессе выделения из мишени путем термической сублимации при температуре 670 °С с учетом поправки на распад составил $67 \pm 16 \%$. Важно отметить, что в силу близости химических свойств и выхода ^{211}At и ^{123}I

технологии их получения очень близки, и можно ожидать, что стоимость ^{211}At будет примерно такой же, как и у ^{123}I . Сегодня стоимость препаратов на основе ^{123}I в России около 70000 руб/ГБк.

Приведенные выше данные показывают, что с помощью действующего циклотрона ТПУ типа Р7М технически осуществима наработка и ежедневная поставка меченых ^{211}At радиофармацевтических препаратов в количестве не менее 5 ГБк для обеспечения региональных потребностей медицинских учреждений Сибири.

Получение ^{225}Ac / ^{213}Bi

^{225}Ac ($T_{1/2} = 10,0$ д.) превращается путем последовательного испускания 3-х α -частиц в ^{221}Fr ($T_{1/2} = 4,8$ мин), ^{217}At ($T_{1/2} = 32,3$ мс) и ^{213}Bi . Радиоиммунный препарат, меченый ^{225}Ac , воздействует на клетку ЗНО как атомный генератор каскада α -частиц. Воздействие такого каскада на клетку примерно в 1000 раз сильнее, чем воздействие аналогов, меченых ^{213}Bi [1]. В то же время следует принять во внимание, что дочерние радионуклиды ^{225}Ac в процессе испускания α -частиц освобождаются от связи с субстанцией радиофармацевтического препарата и начинают свободно перемещаться, вызывая потенциальное токсическое воздействие на организм. ^{225}Ac можно получать из продуктов распада ^{233}U [11] или в ядерных реакциях [12–15]:



Наработка ^{225}Ac по реакции (1) возможна только на сильноточных линейных электронных ускорителях с энергией электронов от 18 до 30 МэВ. Например, для ускорителя с энергией электронов 18 МэВ и средним током 36 мкА удельный выход ^{225}Ac относительно небольшой: 0,25 $\mu\text{Ки}/(\text{мг}\cdot\text{ч})$ [13].

Кроме того, выделение ^{225}Ac из облученной мишени будет возможно после распада ^{225}Ra . Активность ^{225}Ac в мишени достигает максимума после 18 дней.

В качестве мишени при получении ^{225}Ac по реакции (2) используют более доступный ^{232}Th . Однако такая реакция имеет довольно высокий порог (около 40 МэВ) и небольшое сечение (5 мбн при 60 МэВ [15]), что требует использования более мощных циклотронов с энергией протонов по крайней мере 60 МэВ, что несомненно отразится на стоимости получаемого ^{225}Ac .

Для получения ^{225}Ra на планируемом к сооружению в ТПУ протонном циклотроне на энергию 18...30 МэВ, наиболее привлекательна реакция (3). Эта реакция имеет порог около 8 МэВ и максимум сечения 700 мб при энергии 17 МэВ. Выход реакции $^{225}\text{Ra} (p, 2n) ^{225}\text{Ac}$ приведен на рис. 2.

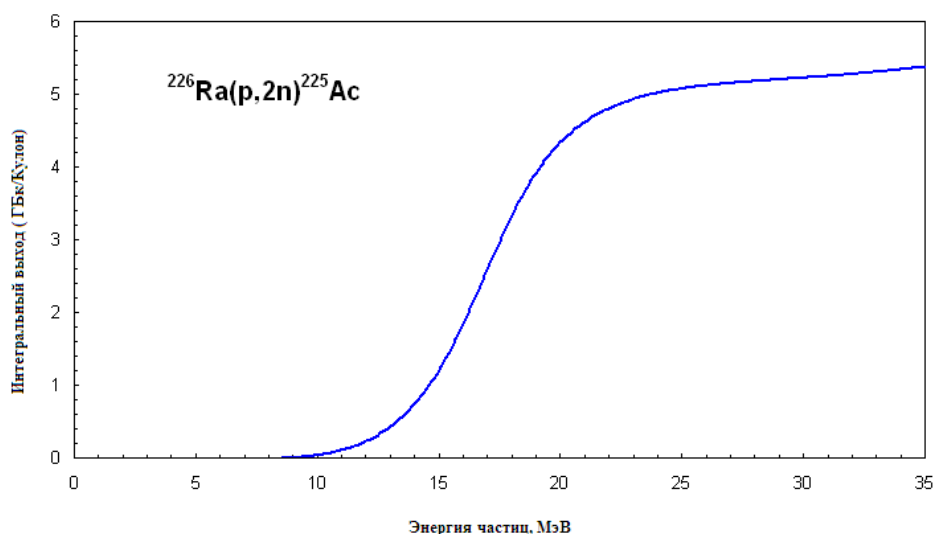


Рис. 2. Рассчитанный выход ^{225}Ac из толстой мишени по реакции $^{226}\text{Ra} (p, 2n) ^{225}\text{Ac}$ [13].

Исходя из максимального тока протонов 150 мкА и мишени из металлического ^{226}Ra , расчетное максимальное количество ^{225}Ac , которое можно наработать за год (7000 ч пучкового времени), равно примерно 500 Ки. Реальное количество будет, конечно, меньше, учитывая, что реальная толщина мишени, исходя из соображений уменьшения радиационной нагрузки, а также выбора оптимального режима охлаждения и последующей переработки мишени, будет несколько меньше.

Приведенные оценки показывают, что на циклотронном комплексе ТПУ, включающем действующий 120-ти сантиметровой циклотрон и планируемый к сооружению циклотрон, технически возможно осуществить производство нуклидов ^{211}At и ^{225}Ac для альфа-иммунной терапии ЗНО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Milford D.A., Scheinberg D.A., Jurcic J.G. The Promise of Targeted α -Particle Therapy // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2005. – V.46. – № 1. – P. 199–204.
2. Apostolidis C., Molinet R., Rasmussen G., Morgenstern A. Production of ^{225}Ac from ^{229}Th for targeted therapy // *Analytical Chemistry*. – 2005. – V. 77. – P. 6288–6297.
3. Turkington T.G., Zalutsky M.R., Jaszczak R.J., et. al. Measuring ^{211}At distribution with SPECT // *Physics in Medicine and Biology*. –1993. – V. 38. – P.1121–1130.
4. Welch M.J. Potential and Pitfalls of Therapy with α Particles // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2005. – V. 46, – № 8. – P.1254–1255.
5. Beyer G.J., Dreyer R., Odrich H., Rossch F. Production of ^{211}At at the Rossendorf Cyclotron U-120 // *Reports of Rossendorf Laboratory*. –1981. – V. 47. – 63 p.
6. Henriksen G., Messelt S., Olsen E., Larsen R.H. Optimisation of cyclotron production parameters for the $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$ reaction related to biomedical use of ^{211}At // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2001. – V. 54. – P. 839.
7. Alfarano A., Abbas K., Holzwarth U., Bonardi M., Groppi F., Alfassi Z., Menapace E., Gibson P.N. Thick target yield measurement of ^{211}At through the nuclear reaction $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)$ // *Journal of Physics: Conference Series*. – 2006. – V. 41. – P. 115.
8. Lebeda O., Jiran R., Ralis J., Stursa J. A new internal target system for production of ^{211}At on the cyclotron U-120m // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2005. – V. 63. – P. 49.
9. Technical Report Series No 473 «Nuclear Data for the Production on Therapeutic Radionuclides» IAEA, Vienna. 2011. URL: <http://www-nds.iaea.org/radionuclides/bi9a1at0.html> (дата обращения 20.11.2011).
10. Zalutsky M.R., Zhao X.G., Alston K.L., Bigner D. High-Level Production of α -Particle-Emitting ^{211}At and Preparation of ^{211}At -Labeled Antibodies for Clinical Use // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2001. – V. 42. – P. 1508–1515.
11. McDevitt M.R., Sgouros G., Finn R.D. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides // *European Journal of Nuclear Medicine*. – 1998. – V. 25. – P. 1341–1351.
12. Koch L., Apostolidis C. Molinet et. al. Production of ^{213}Bi and ^{225}Ac // α -immuno`97 Symposium Proceeding, Institut for Transuranium Elements (ITU). – Germany, Karlsruhe, 1998. – P. 20–25.
13. Melville G., Allen B.J. Cyclotron and linac production of ^{225}Ac // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2009. – V. 67. – P. 549–555.
14. Medical Applications @ Nuclear Data Section. URL: <http://www-nds.iaea.org/medportal>
15. Ermolaev S., Zuikov B., Lapshina E., Kokhanyuk et al. Production of ^{225}Ac and ^{223}Ra from natural thorium irradiated with protons // *The collection of abstracts. 8th Int. Conf. on Isotopes, Moscow, 4–8 September 2011*. – P. 32.

Поступила 28.11.2011 г.