

**Instytut Fizyki Jądrowej
Im. Henryka Niewodniczańskiego
Polskiej Akademii Nauk
ul. Radzikowskiego, 31-342 Kraków**

www.ifj.edu.pl/publ/reports/2015/

Kraków, Listopad 2015

Raport Nr 2082/I

**Ocena czystości radioizotopowej ^{226}Th powstającego z rozpadu ^{230}U
dla celów terapii TAT**

R. Misiak¹, M. Bartyzel¹, B. Wąs¹, J.W. Mietelski¹,
Jacek Sulikowski², Wojciech Pyziół²

1) Zakład Fizykochemii Jądrowej

2) Dział Cyklotronu AIC-144

Streszczenie

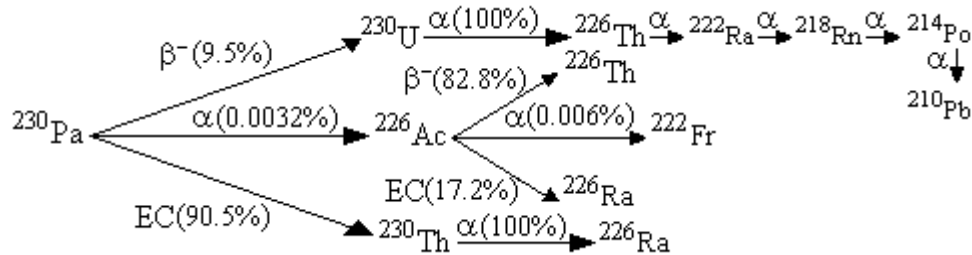
Generator izotopowy $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ jest nowym obiecującym systemem do zastosowania w celowanej wewnętrznej alfa terapii (TAT) nowotworów. ^{230}U powstaje z rozpadu β^- ^{230}Pa . ^{230}Pa otrzymywano w cyklotronie AIC-144 poprzez aktywację protonami o energii 30 MeV tarczy ^{232}Th o naturalnym składzie izotopowym według reakcji $^{232}\text{Th}(p, 3n)^{230}\text{Pa}$. Przeprowadzono badania nad oceną czystości radioizotopowej ^{226}Th , potencjalnego radioizotopu terapeutycznego, otrzymanego metodą chromatografii jonowymiennej z wykorzystaniem żywic Dowex 50X8 i Dowex 1X8. W widmach promieniowania α zmierzonych źródeł radioizotopu ^{226}Th po jego całkowitym rozpadzie promieniotwórczym nie stwierdzono obecności dłużej żyjących radioizotopów ^{230}Th i ^{232}Th .

Abstract

$^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ radionuclide generator is a promising novel alpha-emitter system for application in Targeted Alpha Therapy (TAT) of cancer. ^{230}U is obtained by β^- decay of ^{230}Pa . ^{230}Pa was produced at AIC-144 cyclotron by proton irradiation of natural ^{232}Th using proton beam of 30 MeV according to the reaction $^{232}\text{Th}(p, 3n)^{230}\text{Pa}$. Research of an estimation the radionuclide purity of ^{226}Th , a prospective therapeutic radionuclide, obtained by ion exchange chromatography using Dowex 50X8 and the Dowex 1X8 resins were carried out. In the α - radiation spectra of measured sources of ^{226}Th radionuclide after its complete radioactive decay the long-lived radionuclides ^{230}Th and ^{232}Th were not found.

Wstęp

Obecnie najbardziej rozpowszechnionym leczeniem zaburzeń komórkowych takich jak rak i choroby zakaźne jest celowana wewnętrzna alfa terapia - TAT (skrót od ang. Targeted Alpha Therapy)^[1-3]. Ze względu na niewielki zasięg (<100µm) i wysoki liniowy transfer energii (LET \cong 100 keV/µm) cząstek alfa w tkance ludzkiej, TAT zapewnia dostarczenie wysokiej dawki cytotoksycznej dla komórek docelowych, podczas gdy minimalizuje uszkodzenie otaczających tkanek zdrowych. Skuteczność i bezpieczeństwo TAT wykazano w wielu badaniach przedklinicznych i klinicznych: białaczki^[4], czerniaka złośliwego^[5,6], chłoniaka^[7], glejaka^[8,9] oraz przerzutów kośćca^[10]. Obecnie najbardziej zaawansowane są badania kliniczne z zastosowaniem izotopu ^{213}Bi ($T_{1/2} = 46$ min), który dostarczany jest do szpitali, jako generator z macierzystym izotopem ^{225}Ac ($T_{1/2} = 10$ d)^[1,2,11]. Jednak dostępność generatora $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ w świecie jest dość ograniczona i wystarcza obecnie do leczenia około 100 pacjentów rocznie. Morgenstern i inni^[12, 13] zaproponowali nowy system kaskadowy emitera alfa: $^{230}\text{U} / ^{226}\text{Th}$, jako nową opcję dla TAT. ^{230}U jest czystym alfa emiterym ($T_{1/2} = 20,8$ d) rozpadającym się poprzez szybką kaskadę składającą się z czterech dalszych rozpadów alfa izotopów pochodnych z czasem połowicznego zaniku od 164 µs-31 min do długożyciowego ^{210}Pb ($T_{1/2} = 22,3$ lat) (Rys. 1).



Rys. 1. Schemat rozpadu ^{230}Pa i ^{230}U .

^{230}U może być wykorzystany, jako izotopowy generator $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ w celu dostarczenia krótkożyciowego ^{226}Th ($T_{1/2} = 31$ min), jako radioizotopu terapeutycznego nowotworów. Ogólnie rozpad ^{226}Th generuje cztery alfa cząstki o sumarycznej energii 27,7 MeV, dostarczając wysoką toksyczność dawki do komórek docelowych. Ze względu na bardzo krótkie okresy półtrwania 164 µs-38 s pochodnych radioizotopów ^{226}Th , ich dyslokacja z miejsc docelowych jest zminimalizowana, a tym samym ogranicza toksyczność spowodowaną przez niepożądane napromieniowanie tkanki zdrowej.

^{230}U możemy wytworzyć metodą bezpośrednią i pośrednią. W celu wytworzenia ^{230}U metodą bezpośrednią, tarczę ^{232}Th poddajemy bombardowaniu cząstkami α o energii w zakresie 50-70 MeV. Zachodzi reakcja $^{232}\text{Th}(\alpha, 6n)^{230}\text{U}$. W metodzie pośredniej najpierw otrzymujemy radioizotop ^{230}Pa ($T_{1/2}=17.4$ dnia), a następnie ^{230}U poprzez jego β^- -rozpad. Tarcza ^{232}Th jest aktywowana protonami^[13-20] lub deuteronami^[21, 22]. Przekroje czynne dla reakcji jądrowej $^{232}\text{Th}(p, 3n)^{230}\text{Pa}$ przyjmują wartości maksymalne w zakresie energii protonów od 17 do 25 MeV^[13, 17,18,20]. Schemat rozpadu ^{230}Pa przedstawiono na Rys. 1.

Część doświadczalna

W celu otrzymania radioizotopu ^{230}Pa przeprowadzono aktywację tarcz torowych – $^{232}\text{Th}(\text{NO}_3)_x \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ protonami o energii 30 MeV na cyklotronie AIC-144 Instytutu Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie. Z analizy gamma spektrometrycznej aktywowanych tarcz torowych wynika, że oprócz radioizotopu ^{230}Pa obserwujemy również produkty wywołanego wtórnymi neutronami rozszczepienia toru: $^{95, 97}\text{Zr}$, $^{95, 97}\text{Nb}$, ^{99}Mo , ^{103}Ru , $^{124}\text{G}\text{Sb}$, $^{126}\text{G}\text{Sb}$, ^{127}Sb ,

^{131m}Te , ^{132}Te , ^{131}I , ^{132g}I , ^{136g}Cs , ^{140}Ba , ^{140}La i ^{141}Ce oraz radioizotopy szeregu torowego ^{212}Pb i ^{228}Ac .

Do rozdzielania radioizotopów Pa od materiału tarczowego –toru, U i produktów rozszczepienia zastosowano chromatografię jonowymienną. Wydzielanie ^{226}Th z aktywowanej tarczy torowej prowadzono według procedury opracowanej w naszej grupie we wcześniejszych badaniach^[23]. W pierwszym etapie, zaraz po aktywacji tarczy, na żywicy Dowex 50X8 (firmy Fluka 200-400 mesh) następuje rozdzielanie ^{230}Pa i materiału tarczowego (zostają zatrzymane na kolumnie chromatograficznej) od produktów wywołanego wtórnymi neutronami rozszczepienia toru: $^{95,97}\text{Zr}$, $^{95,97}\text{Nb}$, ^{99}Mo , ^{103}Ru , ^{124g}Sb , ^{126g}Sb , ^{127}Sb , ^{131m}Te , ^{132}Te , ^{131}I , ^{132g}I , ^{136g}Cs , ^{140}Ba , ^{140}La i ^{141}Ce oraz radioizotopów szeregu torowego ^{212}Pb i ^{228}Ac (w eluacie). Na tym etapie do eluatu przechodzą również śladowe ilości ^{233}U . ^{233}U może powstać w wyniku reakcji Th z neutronami. Po osiągnięciu maksimum radioaktywności ^{230}U z rozpadu β^- ^{230}Pa (27-28 dni od zakończenia aktywacji - czas ten zapewnia maksymalną radioaktywność ^{230}U stanowiącą 2,8% w stosunku do aktywności ^{230}Pa wyprodukowanej na koniec aktywacji) wymyto ^{230}U z żywicy Dowex 50X8 kwasem chlorowodorowym o stężeniu 1M.

W celu przygotowania generatora $^{230}\text{U} \rightarrow ^{226}\text{Th}$ eluat odparowano do sucha. Dodano 8M HCl i ponownie odparowano do sucha. Następnie naniesiono na żywicę Dowex 1X8 (firmy Sigma-Aldrich 100-200 mesh) roztworem 8M HCl. W tych warunkach ^{230}U zostaje zatrzymany na żywicy, a do eluatu przechodzą radioizotopy Th i ^{226}Ra (powstającego z rozpadu α ^{230}Th) jeżeli będą obecne we frakcji ^{230}U wymytego z żywicy Dowex 50X8. Na tym etapie następuje dodatkowe oczyszczenie ^{230}U od śladowych ilości produktów wywołanego wtórnymi neutronami rozszczepienia toru oraz radioizotopów szeregu torowego ^{212}Pb i ^{228}Ac .

Dla określenia czystości radioizotopowej ^{226}Th przeprowadzono kilka elucji z generatora $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ roztworem 8M HCl po ustaleniu się przejściowej równowagi promieniotwórczej pomiędzy radioizotopem macierzystym ^{230}U i pochodnym ^{226}Th . Roztwory eluatu zawierające ^{226}Th wykorzystano do sporządzenia cienkich źródeł do pomiarów promieniowania α . Źródła wykonano poprzez współtrącenie ^{226}Th na trifluorku neodymu(III) w środowisku kwasu fluorowodorowego i następnie filtracji na polipropylenowych filtrach (średnica 25 mm, rozmiar porów 0,1 μm) firmy Triskem International według procedury przedstawionej przez Silla^[24]. Filtr po przemyciu był mocowany na stalowych krążkach o średnicy 25 mm.

Aby sprawdzić ewentualne zanieczyszczenie promieniowaniem α użytych odczynników do przygotowania generatora i elucji ^{226}Th wykonano ślepą próbę, poprzez przeprowadzenie poszczególnych etapów procedury rozdzielania bez wprowadzania tarczy torowej po aktywacji na żywicę jonowymienną Dowex50X8.

Pomiary źródeł ^{226}Th i ślepej próby prowadzono na spektrometrze alfa SOLOIST-450 firmy ORTEC. Zmierzono również widma promieniowania α czystych krążków stalowych jak i zestawu czysty krążek stalowy z położonym na nim czystym filtrem polipropylenowym stosowanym do filtracji roztworu po współtrąceniu radioizotopów toru na NdF_3 .

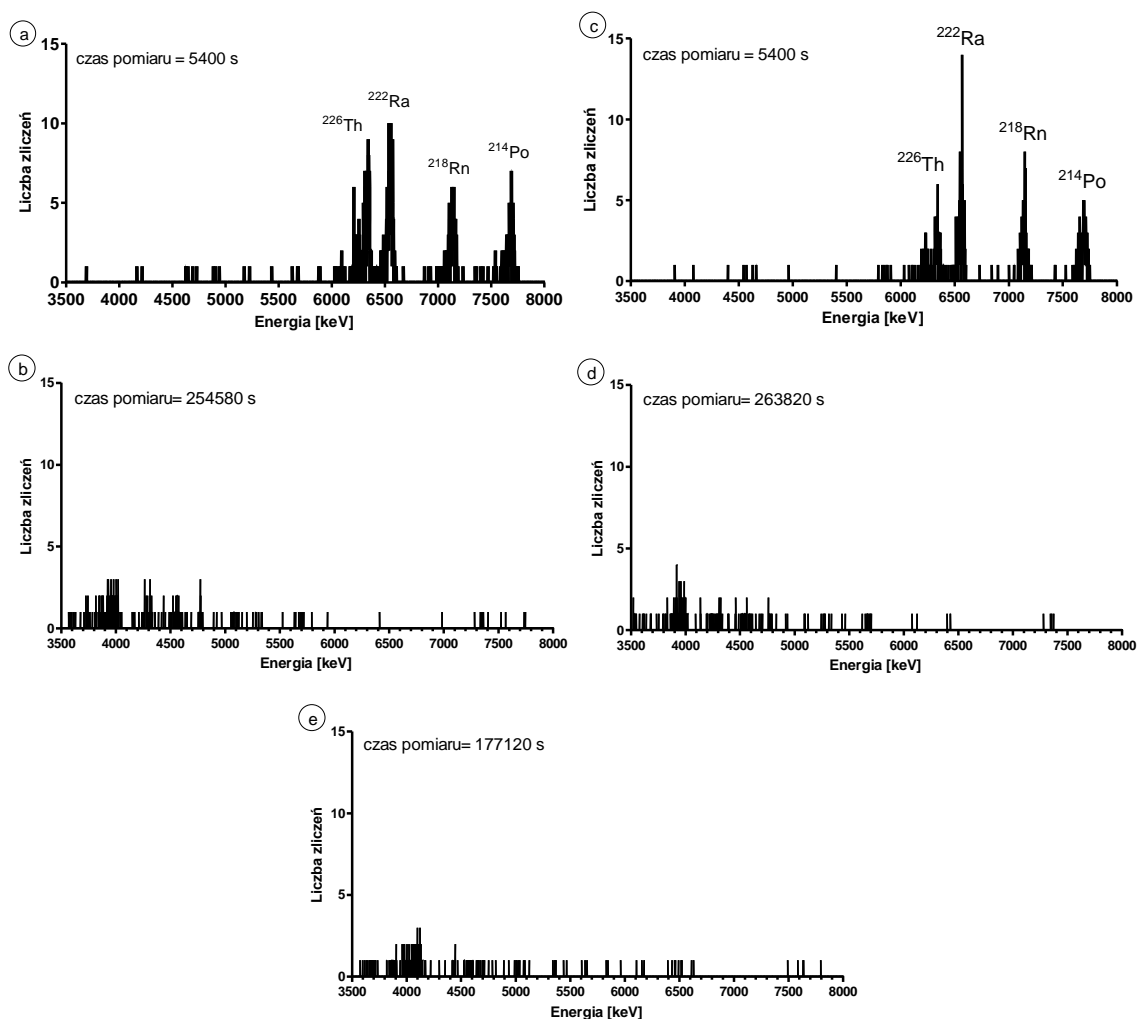
Wyniki i dyskusja

Dla określenia czystości radioizotopowej ^{226}Th przeprowadzono kilka elucji z generatora $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ roztworem 8M HCl po ustaleniu się przejściowej równowagi promieniotwórczej pomiędzy radioizotopem macierzystym ^{230}U i pochodnym ^{226}Th (po 5 godz. ^{226}Th osiąga maksimum radioaktywności). Na Rys. 2 przedstawiono widma promieniowania α :

- Rys. 2a - źródła ^{226}Th z drugiej elucji z generatora $^{230}\text{U} \rightarrow ^{226}\text{Th}$;

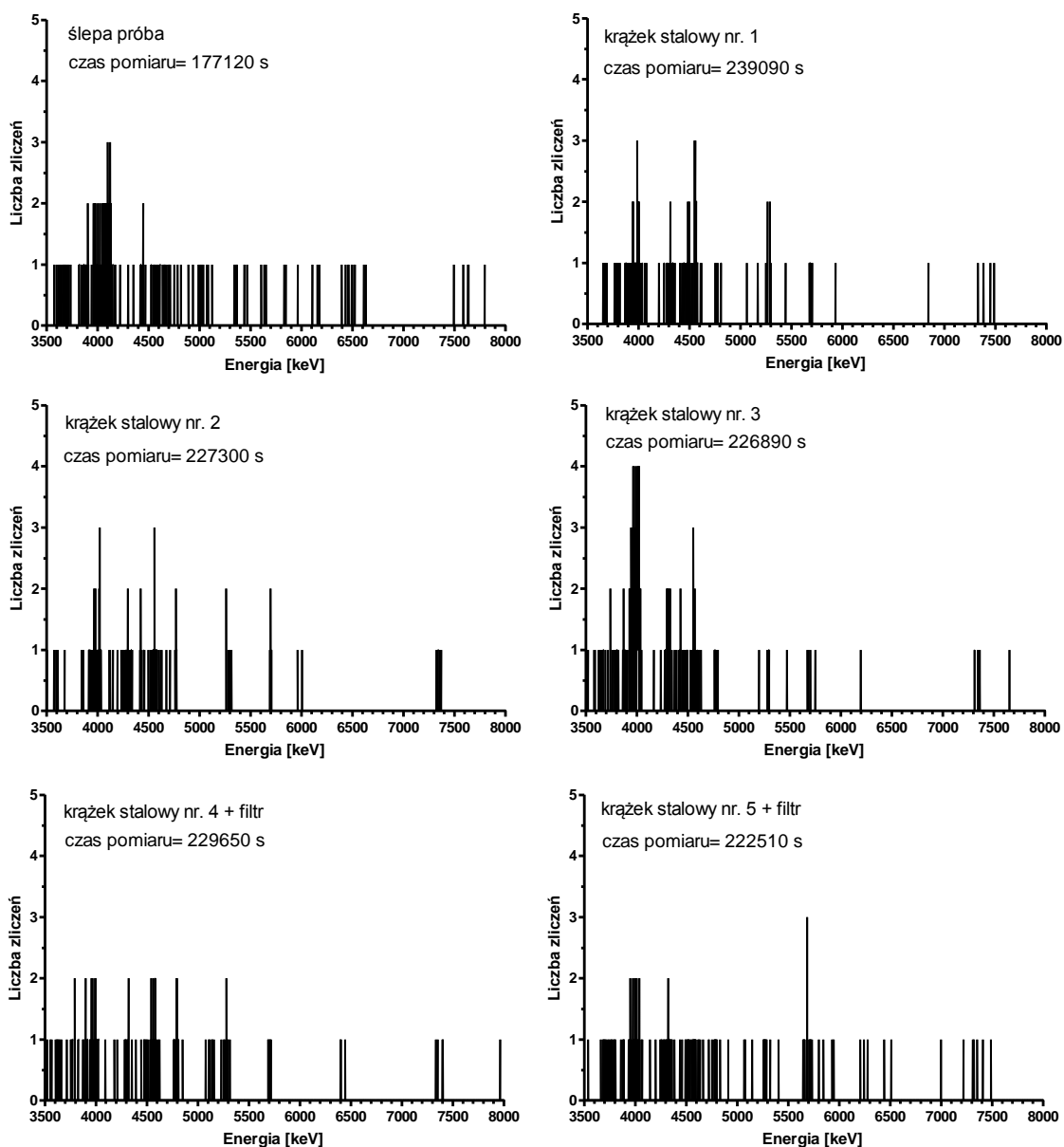
- Rys. 2b - źródła ^{226}Th z drugiej elucji zmierzonego ponownie po upływie 5 miesięcy;

- Rys. 2c - źródła ^{226}Th z piątej elucji z generatora $^{230}\text{U} \rightarrow ^{226}\text{Th}$;
- Rys. 2d - źródła ^{226}Th z piątej elucji zmierzonego ponownie po upływie 5 miesięcy;
- Rys. 2e - źródła ślepej próby.



Rys. 2. Widma promieniowania α : (a) - źródła ^{226}Th -druga elucja z generatora $^{230}\text{U} \rightarrow ^{226}\text{Th}$; (b) - źródła ^{226}Th z drugiej elucji zmierzonego ponownie po upływie 5 miesięcy; (c) - źródła ^{226}Th -piąta elucja z generatora $^{230}\text{U} \rightarrow ^{226}\text{Th}$; (d) - źródła ^{226}Th z piątej elucji zmierzonego ponownie po upływie 5 miesięcy; (e) - źródła ślepej próby.

Porównując widma z Rys. 2b, Rys. 2d i Rys. 2e nie obserwujemy istotnych zmian w ich przebiegu. Czas pomiaru tych widm jest porównywalny, a geometria pomiaru taka sama. Zmierzono również widma promieniowania α czystych krążków stalowych jak i zestawu czysty krążek stalowy z położonym na nim czystym filtrem polipropylenowym stosowanym w filtracji roztworu po współstrąceniu radioizotopów toru. Wyniki pomiarów zilustrowano na Rys. 3. Pomiary źródeł ^{226}Th mierzonych ponownie po upływie 5 miesięcy, ślepej próby oraz czystych krążków stalowych jak i zestawu czysty krążek stalowy z położonym na nim czystym filtrem polipropylenowym wykonano w tym samym układzie geometrycznym. Analiza widm (Rys. 3) nie wykazuje żadnych istotnych zmian w ich przebiegu, a ich przebieg jest analogiczny do przebiegu widm z Rys. 2b oraz 2d.



Rys. 3. Widma promieniowania α czystych krążków stalowych jak i zestawu czysty krążek stalowy z położonym na nim czystym filtrem.

Obserwujemy niewielki rozrzut statystyczny impulsów dla wybranego kanału dla wszystkich analizowanych widm. Zatem możemy przyjąć, że widma te odpowiadają widmu tła spektrometru α .

Podsumowanie

W widmach promieniowania α źródeł zmierzonych po rozpadzie radioizotopu ^{226}Th nie stwierdzono obecności długożyciowych radioizotopów ^{230}Th i ^{232}Th , a ich przebieg jest taki sam jak dla widm ślepej próby oraz czystych krążków stalowych jak i zestawu czysty krążek stalowy z położonym na nim czystym filtrem polipropylenowym. Przeprowadzone wstępne badania nad oceną czystości radioizotopowej ^{226}Th , otrzymywanego w wyniku

rozpadu $^{230}\text{Pa} \implies ^{230}\text{U} \implies ^{226}\text{Th}$ metodą chromatografii jonowymiennej, wskazują na jego potencjalne wykorzystanie w terapii TAT. Docelowo należałoby przeprowadzić taką samą procedurę oceny czystości radioizotopowej ^{226}Th dla radioaktywności ^{230}U na poziomie kilkudziesięciu MBq, która jest wymagana do badań klinicznych.

Literatura:

- [1] A. Morgenstern, K. Abbas, F. Bruchertseifer, C. Apostolidis „Production of Alpha Emitters for Targeted Alpha Therapy” *Current Radiopharmaceuticals* 1/3 (2008) 135-143
- [2] S. Huclier-Markai, C. Alliot, N. Varmenot, C.S. Cutler, J. Barbet “Alpha-Emitters for Immunotherapy: A Review of Recent Developments from Chemistry to Clinics” *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12/23 (2012) 2642-2654
- [3] Robin M. de Kruijff, Hubert T. Wolterbeek, Antonia G. Denkova „A Critical Review of Alpha Radionuclide Therapy—How to Deal with Recoiling Daughters?” *Pharmaceuticals* 8 (2015) 321-336
- [4] J.G. Jurcic, S.M. Larson, G. Sgouros, M. McDevitt, R.D. Finn, C.R. Divgi, A.M. Ballangrud, K.A. Hamacher, D. Ma, J.L. Humm, M.W. Brechbiel, R. Molinet, D.A. Scheinberg “Targeted a particle immunotherapy for myeloid leukemia” *Blood* 100/4 (2002) 1233–1239
- [5] B.J. Allen, C. Raja, S. Rizvi, Y. Li, W. Tsui, P. Graham, J.F. Thompson, R.A. Reisfeld, J. Kearsley, A. Morgenstern, C. Apostolidis “Intralesional targeted alpha therapy for metastatic melanoma” *Cancer Biol. Ther.* 4/12 (2005) 1318–1324
- [6] C. Raja, P. Graham, S. Rizvi, E. Song, H. Goldsmith, J. Thompson, A. Bosserhoff, A. Morgenstern, C. Apostolidis, J. Kearsley, R. Reisfeld, B.J. Allen “Interim analysis of toxicity and response in Phase I trial of systemic targeted alpha therapy for metastatic melanoma” *Cancer Biol. Ther.* 6/6 (2007) 846
- [7] D. Schmidt, F. Neumann, C. Antke, C. Apostolidis, S. Martin, A. Morgenstern, R. Molinet, S. Heeger, R. Kronenwett, H.W. Müller, R. Haas „Phase I clinical study on alpha-therapy for Non Hodgkin Lymphoma“ In: Morgenstern, A. (Ed.), *Proceedings of the Fourth Alpha-Immunotherapy Symposium*. Düsseldorf, Germany 2004 June 28–29
- [8] S. Kneifel, D. Cordier, S. Good, M.C.S. Ionescu, A. Ghaffari, S. Hofer, M. Kretzschmar, M. Tolnay, C. Apostolidis, B. Waser, M. Arnold, J. Mueller-Brand, H.R. Maecke, J.C. Reubi, A. Merlo “Local targeting of malignant gliomas by the diffusible peptidic vector 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1-glutaric acid-4,7,10-triacetic acid-substance” *P. Clin. Cancer Res.* 12 (2006) 3843–3850
- [9] M.R. Zalutsky, D.A. Reardon, G. Akabani, R.E. Coleman, A.H. Friedman, H.S. Friedman, R.E. McLendon, T.Z. Wong, D.D. Bigner “Clinical experience with alpha-Particle emitting 211At: treatment of recurrent brain tumor patients with 211At-labeled chimeric antitenascin monoclonal antibody 81C6” *J. Nucl. Med.* 49/1 (2008) 30–38
- [10] Ř.S. Bruland, S. Nilsson, D.R. Fisher, R.H. Larsen “High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the α -emitter ^{223}Ra : adjuvant or alternative to conventional modalities?” *Clin. Cancer Res.* 12 (2006) 6250s–6257s
- [11] C. Apostolidis, R. Molinet, G. Rasmussen, A. Morgenstern „Production of ^{225}Ac from ^{229}Th for targeted alpha therapy” *Anal. Chem.* 77 (2005) 6288–6291
- [12] A. Morgenstern, Ch. Apostolidis, R. Molinet, K. Luetzenkirchen, "Radionuclides for medical use." Joint Research Centre, Institute for Transuranium Elements, Patent pending: PCT/EP2005/052966 (2005) (www.jrc.ec.europa.eu)
- [13] A. Morgenstern, Ch. Apostolidis, F. Bruchertseifer, R. Capote, Th. Gouder, F. Simonelli, M. Sin, K. Abbas, “Cross-sections of the reaction $^{232}\text{Th}(p,3n)^{230}\text{Pa}$ for production of ^{230}U for targeted alpha therapy” *Applied Radiation and Isotopes* 66 (2008) 1275-1280
- [14] H.A. Tewes, “Excitation Functions for Some Proton-Induced Reactions of Thorium.” *Physical Review* 98 (1955) 25
- [15] W.W. Meinke, G.C. Wick, G.T. Seaborg, “High-energy excitation functions in the heavy region.”, *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* 3 (1956) 69
- [16] M. Lefort, G.N. Simonoff, X. Tarrago, “A Spallation Nuclear Reaction on Thorium at 150 and 82 MeV Proton Energies.”, *Nuclear Physics* 25 (1961) 216

- [17] A. Celler, M. Luontama, J. Kantele, J. Zylicz, „Cross Section of TH-232(p,xn+yn) Reactions at Energy of Protons 6.8 to 20.2 MeV.”, *Physics in Canada* 24 (1981) 930
- [18] H. Kudo, H. Muramatsu, H. Nakahara, K. Miyano, I. Kohno, “Fission Fragment Yields in the Fission of TH-232 by Protons of Energies 8 to 22 MEV.”, *Physical Review Part C, Nuclear Physics* 25 (1982) 3011
- [19]. Y.Y. Chu, M.L. Zhou, “Comparison of the (p,Xn) Cross Sections from U-238, U-235 and Th-232 Targets Irradiated with 200 MeV Protons.”, *IEEE Transactions on Nuclear Science* 30 (1983) 1153
- [20] A. Roshchin, S. Yavshits, V. Jakovlev, E. Karttunen, J. Aaltonen, S. Heselius, “Cross sections of nonfission reactions induced in Th-232 by low-energy proton.”, *Yadernaya Fizika* 60 (1997) 2121
- [21] J. Rama Rao, J. Ernst, H. Machner, „Comparative study of d- and ⁶Li-induced reactions on ²³²Th in terms of breakup and preequilibrium processes.”, *Nuclear Physics Section A* 448 (1986) 365
- [22] C. Duchemin, A. Guertin, F. Haddad, N. Michel, V. Métivier “^{(232)Th(d,4n)(230)Pa} cross-section measurements at ARRONAX facility for the production of ^{(230)U}” *Nucl Med Biol.* 41 (2014) e19-22
- [23] R. Misiak, B. Wąs, M. Bartyzel, J.W. Mietelski „Wytwarzanie za pomocą cyklotronu AIC-144 izotopów radioaktywnych do wykorzystania w badaniach dotyczących gospodarki wypalonym paliwem jądrowym” *Rozwój techniki i technologii wspomagających gospodarkę wypalonym paliwem i odpadami promieniotwórczymi/Wyd. Instytut Chemii i Techniki Jądrowej, Warszawa, ISBN 978-83-933935-3-4* (2014) 189-203;
- [24] C.W. Sill “Precipitation of actinides as fluorides or hydroxides for high resolution alpha spectrometry” *Nucl. Chem. Waste Management* 7 (1987) 201–215