

PROIZVODNJA I PRIMENA RADIONUKLIDA Sn-117m

Jurij Vučina, Nadežda Nikolić, Milan Orlić

Institut za nuklearne nauke "Vinča", Laboratorija za radioizotope, 11001 Beograd, p.f.522

Ruben Han, Institut za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije, Beograd

Sadržaj – Osnovne medicinske oblasti primene radioaktivnih lekova u terapiji su onkologija, endokrinologija i reumatologija a u novije vreme i kardiologija. Većina radionuklida koji se pri tome koriste dobija se reakcijama u nuklearnim reaktorima. Vrš se intenzivna istraživanja u cilju izbora najpogodnijeg radionuklida za datu indikaciju. Pored onih koji se već godinama rutinski koriste – ^{32}P , ^{89}Sr , ^{90}Y i ^{131}I , razmatraju se novi, kao što su, na primer, ^{153}Sm , ^{186}Re ili ^{188}Re . Jedan od potencijalno vrlo korisnih je $^{117\text{m}}\text{Sn}$ ($T_{1/2} = 14$ d). Dobija se u reaktoru i raspada izomernim prelazom uz emisiju konverzionih elektrona diskretnih energija i definisanih dometa. U radu su dati osnovni postupci za dobijanje $^{117\text{m}}\text{Sn}$ i $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -radiofarmaceutika i mogućnosti njegove primene za specifične terapijske nuklearno medicinske primene.

1. UVOD

Nuklearno medicinska terapija zasniva se na selektivnoj depoziciji određenih doza jonizujućeg zračenja u tkivima tumora ili organa koji se tretiraju. Ova terapija, s obzirom na ograničenu toksičnost i dugoročne efekte, može se uspešno porediti sa hemioterapijom i radioterapijom zatvorenim izvorima zračenja. Dakle, njene osnovne prednosti su što je selektivna (kao brahiterapija ili teleterapija) i sistemska (kao hemioterapija).

Za razliku od dijagnostike gde je $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 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.

Trend u svetu je u pravcu razvoja radioaktivnih lekova sve specifičnijih karakteristika [1,2]. To je, na primer, slučaj sa radionuklidima renijuma [3] Međutim, postavlja se pitanje mogućnosti njihove komercijalne proizvodnje koja je često ograničena brojem, karakteristikama i lokacijom potrebnih nuklearnih mašina u kojima se može dobiti traženi radionuklid.

Vreme poluraspada radionuklida mora biti dovoljno dugo da se postigne željeni terapijski efekat, ali i dovoljno kratko da se, po potrebi, tretman može ponoviti. Poželjno je da radionuklid uz čestično (α, β) ima i prateće gama zračenje (100-300 keV) koje se koristi za dozimetriju, praćenje akumulacije i *in vivo* kontrolisanje efekata terapije.

Takodje, pred radiohemičarima je zadatak razvoja novih molekula nosača za vezivanje radionuklida i njihov transport do mesta primene. To nije jednostavan zadatak. Kao primer, mogu se navesti samo neki od uslova koje mora ispuniti, neki radiofarmaceutik za palijativnu terapiju bola kod metastaza u kostima: najveći deo aktivnosti mora se deponovati na mestu lezije; ispiranje u okolna tkiva ili izbacivanje iz organizma putem mokraće su nepoželjni zbog nepotrebnog ozračivanja zdravog tkiva odnosno moguće

kontaminacije; poželjno je da aplicirana aktivnost bude u granicama koje omogućavaju vanbolnički tretman.

U ovom radu prikazani su postupci dobijanja i mogućnosti primene radionuklida $^{117\text{m}}\text{Sn}$. Dati su radiofarmaceutici na kojima je najviše radjeno i najvažnije oblasti i indikacije za primenu. U našoj nuklearnoj medicini postoji interes za razvoj ovakvih preparata.

2. GLAVNE KARAKTERISTIKE $^{117\text{m}}\text{Sn}$

Kalaj-117m se od drugih radionuklida koji se koriste u terapiji (^{32}P , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re) razlikuje po načinu radioaktivnog raspada. To nije beta emiter već se raspada izomernim prelazom uz emisiju konverzionih elektrona diskretnih energija. Ovi elektroni imaju niske energije: 0,13 MeV (64,9%) i 0,15 MeV (26,2%) i definisan domet u tkivu. Gama zračenje od 0,159 MeV je u opsegu povoljnom za praćenje spoljnim detektorima.

3. DOBIJANJE $^{117\text{m}}\text{Sn}$

Za dobijanje $^{117\text{m}}\text{Sn}$ koriste se nuklearne reakcije u reaktoru ili ciklotronu.

3.1 Dobijanje $^{117\text{m}}\text{Sn}$ u nuklearnom reaktoru

Kalaj-117m u istraživačkim nuklearnim reaktorima nastaje:

a) Zahvatom termalnih neutrona po reakciji (n, γ) na meti od obogaćenog ^{116}Sn . Efikasni presek za ovu reakciju je $\sigma = 6 \pm 2 \times 10^{-24} \text{ m}^2$.

b) Neelastičnim sudarima brzih neutrona na meti obogaćenoj u ^{117}Sn (84%) po reakciji ($n, n' \gamma$).

Ova druga reakcija ima prednost (bar kod reaktora sa višim neutronske fluksum) jer se njome postiže oko dva puta veća specifična aktivnost $^{117\text{m}}\text{Sn}$ [4-6].

Najvažnije karakteristike $^{117\text{m}}\text{Sn}$ date su u tabeli 1.

Tabela 1: Glavne karakteristike $^{117\text{m}}\text{Sn}$
(adaptirano na osnovu ref [4-6])

$T_{1/2}$	Energija konverzionih elektrona (MeV)	Domet (mm)	E_{γ} , MeV (Prinos, %)
14 d	0,13 (64,9%) 0,15 (26,2)	0,22 0,29	0,159 (86,4%)

3.2. Dobijanje $^{117\text{m}}\text{Sn}$ u ciklotronu

Najveća specifična aktivnost $^{117\text{m}}\text{Sn}$ koja sada može da se postigne u nuklearnim reaktorima je oko 300 MBq/mg.

To je dovoljno za pripremanje preparata za palijaciju bola ili sinovektomiju, ali ne i za obeležavanje monoklonskih antitela ili peptida.

U principu, jedna od prednosti ciklotrona je mogućnost postizanja visokih specifičnih aktivnosti proizvoda nuklearnih reakcija. Za dobijanje ^{117m}Sn u obliku "bez nosača" koristi se nuklearna reakcija $^{nat}\text{Sb}(p,\alpha n/\alpha 3n)$ na meti od antimona u prirodnom izotopskom sastavu. U literaturi se pominje i reakcija $^{nat}\text{Sb}(p,2pxn)$. Energija protona je 70 MeV [6].

Medjutim, već je pomenuto da je mogućnost redovne proizvodnje radionuklida često uslovljena dovoljnim brojem nuklearnih mašina određenih karakteristika koje moraju biti stalno na raspolaganju. Broj instalacija u kojima se mogu odigravati nuklearne reakcije sa protonima visokih energija i struja je ograničen.

Najvažnije ovakve instalacije su BLIP (Brookhaven Linac Isotope Producer) u Brookhaven National Laboratory (BNL, SAD), Los Alamos Meson Physics Facility (LAMPF, SAD), Tri-University Meson Facility (TRIUMPF, Kanada), Paul Scherrer Institute (PSI, Švajcarska), National Accelerator Center (NAC, Južna Afrika) i Institute of Physics and Power Engineering (IPPE, Ruska Federacija).

Treba imati u vidu da su ove mašine prvenstveno namenjene za istraživanja u fizici. Kampanje su neredovne a pogon skup. Proizvodnja radionuklida je često samo sporedna i povremena delatnost. Zbog toga je broj potencijalnih korisnika mali pa je proizvod skup i najčešće nedostupan za širu primenu. Redovna i rutinska primena svakog radionuklida pa i ^{117m}Sn , podrazumeva da nuklearna medicina mora imati dati radionuklid odnosno radiofarmaceutik uvek na raspolaganju. Stoga bi pravo rešenje bila konstrukcija namenske mašine sa ravnomernim rasporedom kampanje kroz celu godinu, sa mogućnošću proizvodnje više radionuklida uz pristupačniju cenu.

3.3. Priprema mete, ozračivanje i radiohemijaska obrada

Glavni komercijalni izvor ^{117m}Sn sada su nuklearni reaktori i reakcija sa brzim neutronima. Kao polazni materijal za pripremu mete koristi se oksid kalaja obogaćen u ^{117}Sn do 84%. Kalaj se prvo prevede u metalni oblik u struji vodonika na 600°C, kapsulira u kvarcne ampule i ozračuje. Specifična aktivnost ^{117m}Sn zavisi od fluksa neutrona. Na primer, ozračivanjem mete mase do 100 mg u reaktoru sa visokim fluksom u Brookhaven National Laboratory (BNL) tokom 3-4 nedelje, dobija se specifična aktivnost od 74-296 MBq/mg (2-8 mCi/mg) [7].

Postupak obrade ozračenog mete zavisi od hemijske reakcije za dobijanje ^{117m}Sn -radiofarmaceutika. Na primer, kod dobijanja $^{117m}\text{Sn(IV)-DTPA}$ (dietilentriaminpentasilicetna kiselina) meta se rastvara u koncentrovanoj HCl uz grejanje i dodaje kiselina so DTPA da se nagradi kompleks.

Reakcijom metalnog ^{117m}Sn sa gasovitim hlorom dobija se ^{117m}Sn -tetrahlorid koji je polazno jedinjenje za dobijanje nekih drugih preparata za radiofarmaceutsku primenu.

Za radiohemijasku obradu mete i dalje sinteze koristi se «vruća» ćelija sa odgovarajućim uređjajima i zaštitom.

Potrebni su i odgovarajući postupci kontrole kvaliteta, kao i kod ostalih radiofarmaceutika (određivanje radiohemijske, hemijske i radionuklidne čistoće, sterilnosti i apirogenosti, rok upotrebe preparata, itd).

4. RADIOFARMACEUTICI OBELEŽENI SA ^{117m}Sn I MOGUĆNOSTI NJIHOVE PRIMENE U TERAPIJI

Razvijeno je nekoliko agenasa zasnovanih na $^{117m}\text{Sn}(2+)$ i $^{117m}\text{Sn}(4+)$ i kompleksiranih sa pirofosfatom (PYP), etilenhidroksidifosfonatom (EHPD), metilendifosfonatom (MDP) i DTPA [8].

U literaturi je najviše podataka o $^{117m}\text{Sn(IV)-DTPA}$ [9-11]. Preparat ima dobru hemijsku stabilnost i bez čuvanja na niskim temperaturama može se koristiti do oko tri meseca. Potrebna radioaktivnost ne predstavlja značajnu dozu za osoblje i ne zahteva hospitalizaciju. Dalja istraživanja treba da potvrde dosadašnja iskustva tako da ovaj preparat udje u širu primenu.

Indikacije za primenu ^{117m}Sn u terapiji kao i način unošenja radioaktivnih lekova obeleženih ovim radionuklidom date su u tabeli 2.

Tabela 2: Oblasti primene, indikacije i način unošenja ^{117m}Sn -radiofarmaceutika

Oblast/Indikacija	Način unošenja
Onkologija	
Tkivni tumori:	
Mikrometastaze	iv
Leukemije, limfomi	iv
Palijativna terapija bola	iv
Ne-onkološka primena	
Sinovijektomija	Lokalno
Ablacija kostne srži	iv
Obeležavanje receptora i antigena	Iv

5. DISKUSIJA

Specifična aktivnost ^{117m}Sn koja se sada može postići u nuklearnim reaktorima je dovoljna za dobijanje radiofarmaceutika za palijativnu terapiju bola u onkologiji (što podrazumeva njihovu akumulaciju u kostima) i za sinovektomiju u reumatologiji.

Pretpostavka na kojoj se zasniva primena ^{117m}Sn je da će, pri akumulaciji u kostima, na mestima lezije, biti deponovane visoke doze zračenja, dok će kostna srž biti relativno pošteđena imajući u vidu niske energije konverzionih elektrona i njihov mali domet u tkivu. To, takodje, treba da znači i da bi se mogle, u poredjenju sa drugim radionuklidima, aplicirati i veće aktivnosti ^{117m}Sn i na taj način postići akumulacija velikih doza zračenja bez prekomernog ozračivanja okolnog zdravog tkiva.

U tabeli 3 dato je uporedjenje karakteristika ^{117m}Sn i drugih radionuklida koji se koriste u terapiji.

Svi radionuklidi navedeni u Tabeli 3 nastaju u reaktoru nuklearnom reakcijom (n,γ). Renijum-188 se dobija iz $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generatora. Predak ^{188}W dobija se dvostrukim neutronske zahvatom na ^{186}W u reaktoru.

Prikazani podaci pokazuju da po vremenu poluraspada i po drugim parametrima ^{117m}Sn ima potencijalno veliki značaj za primenu u terapiji. I kalaj (II) i kalaj(IV) imaju veći afinitet prema kosti od stroncijuma i difosfonata. Medjutim, zbog tendencije ka hidrolizi, pri primeni se mora koristiti neki hetalni agens. Ispitivani su ligandi, kao što su MDP i hidroksietandifosfonat (HEDP) ali su do sada najbolji rezultati postignuti sa DTPA.

Tabela 3: Uporedjenje karakteristika ^{117m}Sn sa drugim radionuklidima koji se primenjuju terapiji

Radio Nuklid	$T_{1/2}$	Način radioaktivnog raspada	Domet u tkivu
^{32}P	14,3 d	β	8,7 mm
^{89}Sr	50,5 d	β	8 mm
^{90}Y	2,67 d	β	12 mm
^{117m}Sn	14 d	CE^* / γ	0,22mm 0,29 mm
^{131}I	8 d	β/γ	2 mm
^{153}Sm	1,95 d	β/γ	3 mm
^{186}Re	3,77 d	β/γ	5 mm
^{188}Re	17 h	β	11 mm

* - konverzioni elektroni

U Tabeli 4 dato je poredjenje apsorbovanih doza za nekoliko preparata. Vidi se da su doze zračenja apsorbovane na površini kostiju i koštanoj srži, kao i njihov odnos, znatno niže kod $^{117m}\text{Sn(IV)-DTPA}$ nego kod drugih preparata.

Tabela 4: Doze zračenja (nGy/Bq) na površini kostiju i u koštanoj srži i odnos doza kost/srži [7]

Radio-farmaceutik	Površina kosti (nGy/Bq)	Kostna srž (nGy/Bq)	Odnos doza kost/sržo
$^{117m}\text{Sn(IV)-DTPA}$	17.6	2.6	6.6
$^{89}\text{SrCl}_2$	17.0	11.0	1.5
$^{153}\text{Sm-EDTMP}$	4.2	0.8	5.2
$^{186}\text{Re-HEDP}$	1.9	0.8	2.3

DTPA- dietilentriamin pentasirćetna kiselina; EDTMP- etilendiamintetrametilenfosfat; HEDP- 1- hidroksietandifosfonat

Kalaj-117m bi se mogao koristiti u radijacionoj sinovijektomiji po istoj pretpostavci kao i kod palijativne terapije bola. Niske energije konverzionih elektrona imaju malu toksičnost te bi se ovaj radionuklid mogao u većim aktivnostima akumulirati u sinoviji bez povećanog ozračivanja okolnih tkiva.

6. ZAKLJUČAK

Primena radioaktivnih lekova u terapiji je poslednjih godina sve veća. Razvijaju se postupci za komercijalno dobijanje radionuklida sa gotovo optimalnim karakteristikama za datu primenu. Veliki doprinos dao je i razvoj novih nosača, kao što su peptidi, antitela ili mikrosfere. Među potencijalno vrlo atraktivnim radionuklidima je i ^{117m}Sn i ^{117m}Sn -radiofarmaceutici. Specifična aktivnost ovog radionuklida koja se može postići u istraživačkim reaktorima koja iznosi oko 300 MBg/mg. To je dovoljno za dobijanje preparata za palijaciju bolova u onkologiji ili za sinovijektomiju u reumatologiji. Za sada, najbolji rezultati su postignuti sa $^{117m}\text{Sn-DTPA}$. Konstrukcijom namenskih ciklotronskih instalacija i korišćenjem odgovarajućih nuklearnih reakcija će omogućiti dobijanje ^{117m}Sn u obliku «bez nosača» (carrier-free).

LITERATURA

- [1] G.Stoecklin, S.M.Qaim and F.Roesch, "The impact of radioactivity on medicine", *Radiochim.Acta*, vol.70/71, 249-272 (1995).
- [2] J.Vučina, R.Han, "Radioisotopes in therapy-Status and prospects", *Vinča Institute of Nuclear Sciences Bulletin*, vol. 8(Suppl.2), pp.561-564 (2003).
- [3] J.Vučina, R.Han, "Proizvodnja i terapijska primena renijuma-186,188 – Radionuklidi budućnosti", *Med.pregled*, vol. LVI, str.362-365 (2003).
- [4] ****, Manual for reactor produced radioisotopes, IAEA-TECDOC-1340, IAEA (Vienna), p.230 (2003).
- [5] S.C.Srivastava, "Bone-seeking therapeutic radiometals", in: Technetium, Rhenium and other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine (M.Nicolini, U.Mazzi, eds), SGE Editorialy (Padova), pp.305-314 (2002).
- [6] S.C.Srivastava, "Is there life after technetium: What is the potential for developing new broad-base radionuclides?", *Sem.Nucl.Med.*, vol. XXVI, pp.119-131 (1996).
- [7] S.C.Srivastava, E.Dadachova, "Recent advances in radionuclide therapy", *Sem. Nucl. Med.*, vol. XXXI, pp.330-341 (2001).
- [8] H.L.Atkins, S.C.Srivastava, "Radiolabeled bone-seeking radiopharmaceuticals", *Q.J.Nucl.Med.*, vol.40, pp.285-289 (1996).
- [9] H.L.Atkins, S.C.Srivastava, "Radiopharmaceuticals for bone malignancy therapy", *J.Nucl.Med.Technology*, vol.26, pp.725-729 (1996).
- [10] G.T.Krishnamurthy, F.W.Swailem, S.C.Srivastava, H.L.Atkins, L.J.Simpson, T.K.Walsh, et al., "Tin-117m(4⁺)DTPA: pharmacokinetics and imaging characteristics in patients with metastatic bone pain", *J.Nucl.Med.*, vol.38, pp.230-237 (1997).
- [11] S.C.Srivastava, H.L.Atkins, G.T.Krishnamurthy, I.Zanzi, et al., "Treatment of metastatic bone pain with tin-117m stannic DTPA: A phase I/II clinical study", *Clin.Cancer Res.*, vol. 4, pp. 61-68 (1998).

Abstract – For targeted therapy in nuclear medicine, besides the usually used, like ^{32}P , ^{89}Sr , ^{131}I , $^{186,188}\text{Re}$, new radioisotopes are intensively investigated. Particular interest is devoted to ^{117m}Sn . It decays by isomeric transition with the emission of low energy conversion electrons and short range. Their potent lethality, due to high LET, particularly when the emitter is located inside the cell, on or near nucleus, is well known. The accompanying gamma rays ($E\gamma = 159$ keV) are also suitable for detection. At present, the specific activity which can be achieved in nuclear reactors is sufficient for the production of agents for bone palliation. The best results so far were achieved with $^{117m}\text{Sn(IV)-DTPA}$. It is expected that the use of this radioisotope will increase when a method of its production in the no-carrier form will be developed. In the paper the production of ^{117m}Sn and ^{117m}Sn -radiopharmaceuticals is briefly reviewed.

PRODUCTION AND APPLICATION OF Sn-117m

Jurij Vučina, Ruben Han, Nadežda Nikolić and Milan Orlić