

مطالعه تئوری و تجربی اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ بر اساس دختران ساطع کننده گاما در زنجیره واپاشی

فاطمه صابری^۱، مسلم سوهانی^۱، سمانه ذوالقدری^{۲*}، سیمین دخت شیروانی^۳ و سارا وثوقی^۲

^۱دانشکده فیزیک، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران.

^۲پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، تهران، ایران.

^۳پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، تهران، ایران.

^{*}ایران، تهران، سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها، کد پستی: ۵۶۷۸۹-۱۲۳۴.

پست الکترونیکی: szolghadri@aeoi.org.ir

چکیده

با گسترش درمان‌های هدفمند نظیر رادیونوکلئید تراپی، رادیونوکلئیدهای آلفا از جمله اکتینیوم-۲۲۵ به دلیل LET بالا و برد کوتاه، نقش مهمی در درمان تومورهای مقاوم به درمان یافته‌اند. در این مطالعه، رفتار زمانی اکتیویته زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ با مدل‌سازی عددی معادلات دیفرانسیلی زنجیره واپاشی در نرم‌افزار MATLAB و اندازه‌گیری تجربی با طیف‌سنجی گاما توسط آشکارساز HPGe بررسی شد. نتایج کمی نشان داد اختلاف نسبی بین اکتیویته محاسبات تئوری و مقادیر تجربی استخراج‌شده از دختران گاما (فرانسیوم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳) کمتر از ۲٪ بوده و اعمال میانگین وزنی مبتنی بر عدم قطعیت‌ها منجر به بهبود معنی‌دار انطباق داده‌ها می‌گردد. همچنین، تحلیل زمانی نشان داد تعادل گذرای هسته‌های فرانسیوم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳ به ترتیب طی کمتر از ۱ ساعت و ۲۰ ساعت برقرار می‌شود. بررسی بلندمدت نمونه در بازه شش ماهه، عدم وجود ناخالصی رادیونوکلئیدی قابل اندازه‌گیری را تأیید کرد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد مدل‌سازی عددی زنجیره واپاشی می‌تواند ابزاری قابل اعتماد برای برآورد کمی اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ و بهبود محاسبات دزیمتری در آلفادرمانی هدفمند باشد.

کلیدواژگان: اکتینیوم-۲۲۵، نرم‌افزار MATLAB، آشکارساز ژرمانیوم با خلوص بالا (HPGe).

۱. مقدمه

بنا بر گزارش سازمان بهداشت جهانی^۱ (WHO) سرطان یکی از شایع‌ترین علل مرگ‌ومیر در دنیا است [۱]. در سال ۲۰۲۲، بیشترین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در جهان، سرطان ریه (۱۸/۷٪)، سرطان‌های کولورکتال (۹/۳٪)، کبد (۷/۸٪)، پستان (۶/۹٪) و معده (۶/۸٪) گزارش شد [۲]. در همین سال، حدود ۲۰ میلیون مورد جدید سرطان گزارش شده است. پیش‌بینی می‌شود موارد سالانه ابتلا به سرطان تا ۲۰۵۰ به حدود ۳۵ میلیون مورد افزایش یابد [۳]. به‌منظور درمان سرطان، بسته به

^۱ World Health Organization

نوع و مرحله سرطان از رویکردهای متعددی نظیر جراحی، هورمون درمانی، شیمی درمانی و پرتو درمانی جهت برداشتن، مهار رشد و تخریب سلولهای سرطانی استفاده می شود که این روش ها معمولاً به صورت ترکیبی به کار گرفته می شوند [۴]. با توجه به محدودیت های موجود در این روش های درمانی، بررسی گسترده ای در رابطه با توسعه روش های نوین درمانی مانند رادیونوکلئید تراپی^۱ (RNT) انجام شد که سمیت کمتر و اثربخشی بالا را در درمان به ارمغان آورده است. در این رویکرد، از رادیونوکلئیدهای ساطع کننده ذرات بتا و آلفا مانند لوتسیوم-۱۷۷ و اکتینیوم-۲۲۵ استفاده می شود. ذرات آلفا به دلیل برد کوتاه تر (حدود ۴۰ تا ۱۰۰ میکرومتر) و انتقال انرژی خطی^۲ (LET) بالاتر نسبت به ذرات بتا، قادرند به طور مستقیم به هسته سلول های سرطانی نفوذ کرده و منجر به شکست دو رشته DNA و در نتیجه مرگ سلول سرطانی شوند [۵].

اکتینیوم-۲۲۵ یک رادیونوکلئید آلفا با نیمه عمر حدود ۹/۹ روز است. این رادیونوکلئید در ده های اخیر به دلایل LET بالا، برد در محدوده چند قطر سلولی، نیمه عمر مناسب و گسیل چهار ذره آلفا در زنجیره واپاشی خود مورد توجه محققان زیادی قرار گرفته است [۶]؛ بنابراین اکتینیوم-۲۲۵ یکی از پیشرفته ترین و مؤثرترین گزینه ها برای معالجه و بهبود سرطان های مقاوم به درمان است [۷]. رادیونوکلئید اکتینیوم-۲۲۵ طی زنجیره واپاشی خود علاوه بر ذرات آلفا با انرژی های مختلف (۴/۸-۸/۵ مگا الکترون ولت)، دو ذره بتا گسیل می کند که منجر به دز دریافتی بیش تر در تومور، نسبت به سایر رادیونوکلئیدهای آلفا می گردد [۹، ۸].

در سال ۱۹۹۳ استفاده از اکتینیوم-۲۲۵ و هسته دختر آن، بیسموت-۲۱۳ در آلفا درمانی هدفمند^۳ (TAT)، مورد بحث قرار گرفت [۱۰] و در سال ۲۰۰۳، به منظور درمان موش مبتلا به

سرطان تخمدان، مطالعاتی انجام شد [۱۱]. در ادامه دریافتند که استفاده از نوعی آنتی بادی ضمن افزایش بقای موش، سمیت در اندام های موش را کاهش می دهد. در سال ۲۰۰۴ گزارش شد که استفاده از اکتینیوم-۲۲۵ با آنتی بادی مونوکلونال به طور مؤثری منجر به درمان سرطان سینه می گردد [۱۲].

در سال ۲۰۲۰، از حامل هورمون محرک ملانوسیت-آلفا^۴ (α -MSH) در ترکیب با رادیونوکلئید اکتینیوم-۲۲۵ جهت درمان سرطان ملانوما (نوعی سرطان پوست بدخیم با قدرت متاستاز بالا) استفاده شد [۱۳]. در همان سال رادیونوکلئید اکتینیوم-۲۲۵ جهت مطالعه سرطان پانکراس مورد بررسی قرار گرفت و نتایج خوبی را به همراه داشت [۱۴]. در سال ۲۰۲۲، نتایج درمان بالینی سرطان پروستات پیشرفته و مقاوم بر روی بیش از ۳۰۰ بیمار با رادیونوکلئید اکتینیوم-۲۲۵ نشان دار شده با آنتی ژن غشایی تخصصی پروستات^۵ (PSMA)، بسیار امیدوارکننده بوده است [۱۵].

مطالعه ای جهت بررسی و مقایسه دو روش درمانی بتا و TAT در درمان سرطان پروستات صورت گرفت. طی این مطالعات از PSMA، در ترکیب با لوتسیوم-۱۷۷ (گسیلنده بتا) و اکتینیوم-۲۲۵ (گسیلنده آلفا) استفاده نمودند. نتایج عدم بهبود و افزایش متاستاز را در نتیجه استفاده از ترکیب Lu-PSMA [^{۱۷۷}Lu] و بهبودی کامل در نتیجه استفاده سه دوره ای از ترکیب Ac-PSMA [^{۲۲۵}Ac] در فواصل دوهفته ای را نشان دادند [۱۶]. اگرچه اکتینیوم-۲۲۵ به عنوان یکی از روش های نوین و مؤثر در درمان سرطان توجه زیادی را جلب کرده است، با این حال استفاده گسترده از رادیو داروهای مبتنی بر این رادیونوکلئید، چالش هایی را در فرایند نشان دار سازی و محاسبات دز جذب شده در بافت هدف به همراه دارد. این چالش ها به پیچیدگی های زنجیره واپاشی مربوط می شود که در

⁴ Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone

⁵ Prostate-specific membrane antigen

¹ Radio Nuclide Therapy

² Linear Energy Transfer

³ Targeted Alpha Therapy

آن، اکتیویته هسته و دختران آن در طول فرایند واپاشی پیوسته تغییر می‌کند؛ بنابراین، انجام محاسبات دقیق اکتیویته در بازه‌های زمانی مختلف می‌تواند در بهبود دقت درمان و کاهش خطاها نقش مهمی ایفا کند. محاسبات تعادل اکتینیوم و هسته‌های دختر آن، نقش مهمی در افزایش بازدهی نشان‌دار سازی، کاهش خطرات جانبی و به‌صورت جامع بهینه‌سازی درمان دارد.

درحالی‌که رادیوداروهای برپایه لوتسیوم-۱۷۷ (به‌عنوان استاندارد درمان با ذرات بتا)، به طور گسترده‌ای در فرایندهای بالینی وارد شده‌اند، رادیونوکلیدهای آلفا با به‌ویژه اکتینیوم-۲۲۵، به‌دلیل توانایی بسیار بالاتر در القای شکست‌های دو رشته‌ای DNA، پتانسیل درمانی فوق‌العاده‌ای برای تومورها به‌خصوص تومورهای مقاوم به درمان دارند. بااین‌حال، کاربرد بالینی رادیوداروهای آلفا محدودیت‌هایی است. اولاً بسیاری از رادیونوکلیدهای ساطع‌کننده آلفا با خلوص بالا که می‌توانند در درمان هدفمند استفاده شوند، به‌دلیل هزینه‌های تولید بالا و توان تولید محدود، برای انجام بسیاری از آزمایش‌های سیستماتیک محدودیت دارند؛ ثانیاً، روش‌های نشان‌دار سازی این رادیونوکلیدها نیازمند توسعه شلاتورهای کارآمدتر برای تقویت پایداری رادیوداروهای مربوطه است؛ ثالثاً، بنا بر پیشنهاد‌های متعدد متخصصین این حوزه، برای ایجاد یک الگوریتم دزیمتری مناسب، تحقیقات گسترده‌ای هنوز موردنیاز است. از جمله مطالعاتی که برای محاسبات دز آلفاها انجام شده می‌توان به مطالعات انجام شده بر روی دز جذب‌شده در سطح سلولی برای رادیونوکلیدهای آلفازای اکتینیوم-۲۲۵، آستاتین-۲۱۱ و رادیم-۲۲۳ با مدل سلول‌های متاستاز استخوان ناشی از سرطان پروستات مقاوم به درمان [۱۷] یا مطالعات انجام شده بر روی دز اکتینیوم-۲۲۵ بر اساس داده‌های تصویربرداری بیماران اشاره نمود [۱۸]. لیکن همان‌طور که اشاره شد هنوز یک الگوریتم مناسب دزیمتری برای اکتینیوم-۲۲۵ و دیگر رادیونوکلیدهای آلفا دارای زنجیره واپاشی توسعه‌نیافته است. ایجاد یک

الگوریتم مناسب دزیمتری قابل‌اعتماد، به دو پارامتر اصلی ۱- مدل‌سازی دقیق اکتیویته زنجیره واپاشی و ۲- بررسی فارماکوکینتیک رادیوداروهای مربوطه وابسته است [۱۹].

نظر به موارد مذکور، پژوهش حاضر به‌منظور پاسخ به محدودیت سوم در توسعه رادیوداروهای آلفا بر پایه اکتینیوم-۲۲۵ طراحی و انجام شده است. زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ شامل مسیرهای واپاشی موازی و نسبتاً پیچیده‌ای است که تحلیل ساده آن را برای محاسبات دزیمتری در زمان‌های مختلف، به‌ویژه پیش از برقراری تعادل، ناکارآمد می‌سازد. ازاین‌رو، مدل‌سازی دقیق ریاضی این زنجیره می‌تواند گامی اساسی در جهت محاسبات دقیق دز حاصل از رادیوداروهای مبتنی بر اکتینیوم-۲۲۵ باشد. در این راستا، در مطالعه حاضر برای محاسبه اکتیویته و مدل‌سازی تعادل زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵، معادلات به‌هم‌پیوسته $dn(t)/dt$ برای تمامی رادیونوکلیدهای موجود در این زنجیره با استفاده از نرم‌افزار MATLAB حل شد و تغییرات تعداد هسته‌ها و اکتیویته آن‌ها در بازه‌های زمانی مختلف مورد بررسی قرار گرفت. سپس نتایج محاسباتی با مقادیر حاصل از اندازه‌گیری تجربی اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ و دختران گاما از آن مقایسه شد. نوآوری اصلی این پژوهش صرفاً در استفاده از معادلات واپاشی، حل عددی در MATLAB یا اندازه‌گیری با آشکارساز HPGe، که همگی روش‌هایی شناخته‌شده هستند، خلاصه نمی‌شود؛ بلکه در ترکیب تئوری و آزمایش برای برآورد دقیق‌تر اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ بر پایه دختران گاما از زنجیره واپاشی آن نهفته است. در این مطالعه، اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ با استفاده از داده‌های حاصل از دو هسته دختر گاما، یعنی فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳، به‌صورت مستقل ارزیابی و سپس با بهره‌گیری از میانگین وزنی مبتنی بر عدم قطعیت، برآورد نهایی با دقت بالاتر ارائه شد. این رویکرد موجب بهبود انطباق میان نتایج تئوری و تجربی شد و در نتیجه می‌تواند مبنایی کاربردی و قابل اعتماد برای کنترل کیفی و توسعه محاسبات

دزیمتری زمانی در رادیوداروهای مبتنی بر اکتینیوم-۲۲۵ فراهم آورد.

۲. مواد و روش‌ها

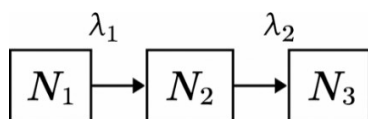
۱.۲. مواد و تجهیزات

اکتینیوم-۲۲۵ مورد استفاده در این مطالعه، از شرکت JSC روسیه به صورت محلول $[^{225}\text{Ac}]\text{AcCl}_3$ تهیه گردید. خلوص رادیونوکلئیدی اکتینیوم-۲۲۵ توسط آشکارساز ژرمانیوم با خلوص بالا^۱ (HPGe) نوع N (NIGC-۴۰۲۰) با حد تشخیص 3 Bq/L اندازه‌گیری شد. کالیبراسیون دستگاه HPGe با چشمه استاندارد نوع^۲ CRM، محصول شرکت پولاتوم^۳ لهستان، انجام شد. سایر مواد شیمیایی از شرکت سیگما-آلدریج (هایدلبرگ، آلمان) تهیه گردید. از نرم‌افزار متلب (نسخه R۲۰۲۴a) جهت حل معادلات دیفرانسیلی به هم پیوسته استفاده گردید.

۲.۲. محاسبات تئوری

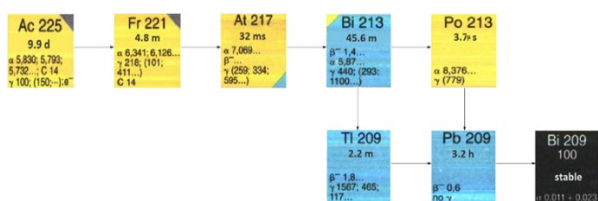
در صورتی که واپاشی هسته‌ای شامل یک زنجیره ساده همانند شکل ۱ باشد، تحلیل ریاضی فرایند نسبتاً ساده است و با استفاده از معادلات باتمان^۴ می‌توان به راحتی مقادیر dN را در طول زمان محاسبه کرد و به پاسخ نهایی دست یافت. اما در این مطالعه زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ مورد مطالعه قرار گرفته که رفتار آن از یک زنجیره ساده تک مسیر پیچیده‌تر است. در زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵، رادیونوکلئید بیسموت-۲۱۳ شامل دو مسیر واپاشی با احتمال‌های متفاوت است. در چنین شرایطی، به دلیل تنوع در مسیرهای واپاشی، محاسبه تعداد هسته‌ها (N) در طول زمان به سادگی حالت تک مسیر نبوده و نیازمند استفاده از روش‌های عددی پیشرفته‌تری است. بدین منظور، از نرم‌افزار متلب بهره گرفته شد. متلب یک محیط محاسباتی قدرتمند است که در ریاضیات، مهندسی، فیزیک، علوم پزشکی و سایر علوم

کاربردی به منظور تحلیل داده‌ها، مدل‌سازی و شبیه‌سازی استفاده می‌شود. این نرم‌افزار با قابلیت‌های گسترده‌ای، مانند جبر خطی، آنالیز عددی، پردازش سیگنال و طراحی سیستم‌های دینامیکی، ابزار مناسبی برای حل مسائل پیچیده است. این نرم‌افزار به دلیل سادگی در استفاده از کتابخانه‌های گسترده و قابلیت ادغام با سایر زبان‌های برنامه‌نویسی، در تحقیق و توسعه مورد توجه قرار دارد و امکان طراحی الگوریتم‌های پیچیده و پیاده‌سازی مدل‌های پیشرفته را فراهم می‌کند.



شکل (۱): زنجیره واپاشی ساده شامل دو هسته پرتوزا.

جهت بررسی تعداد هسته‌های اکتینیوم-۲۲۵ و دختران آن در زمان‌های مختلف، زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ مطابق با شکل ۲ در نظر گرفته شد.



شکل (۲): زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ [۲۰].

$$dN_1(t) / dt = -\lambda_1 N_1(t) \quad (۱)$$

$$dN_r(t) / dt = \lambda_1 N_1(t) - \lambda_r N_r(t) \quad (۲)$$

$$dN_r(t) / dt = \lambda_r N_r(t) - \lambda_r N_r(t) \quad (۳)$$

$$dN_f(t) / dt = \lambda_r N_r(t) - \lambda_f N_f(t) \quad (۴)$$

$$dN_\delta(t) / dt = 0.978 * \lambda_f N_f(t) - \lambda_\delta N_\delta(t) \quad (۵)$$

$$dN_\epsilon(t) / dt = 0.022 * \lambda_f N_f(t) - \lambda_\epsilon N_\epsilon(t) \quad (۶)$$

$$dN_v(t) / dt = (\lambda_\delta N_\delta(t) + \lambda_\epsilon N_\epsilon(t)) - \lambda_v N_v(t) \quad (۷)$$

$$dN_\lambda(t) / dt = \lambda_v N_v(t) \quad (۸)$$

³ Polatom

⁴ Bateman

¹ High Purity Germanium

² Certified Reference Material

که در این معادلات، $N_1(t)$ ، $N_2(t)$ ، $N_3(t)$ ، $N_4(t)$ ، $N_5(t)$ ، $N_6(t)$ و $N_7(t)$ به ترتیب نشان دهنده تعداد هسته های اکتینیوم-۲۲۵، فرانسیم-۲۲۱، استاتین-۲۱۷، بیسموت-۲۱۳، پولونیوم-۲۱۳، تالیوم-۲۰۹، سرب-۲۰۹ و بیسموت-۲۰۹ در زمان t و $\lambda_1 - \lambda_7$ نیز به ترتیب ثابت های واپاشی هسته های اکتینیوم-۲۲۵، فرانسیم-۲۲۱، استاتین-۲۱۷، بیسموت-۲۱۳، پولونیوم-۲۱۳، تالیوم-۲۰۹ و سرب-۲۰۹ می باشند. در معادلات بالا بیسموت-۲۱۳، به احتمال $97/8\%$ با گسیل بتا به پولونیوم-۲۱۳ و به احتمال $(2/2\%)$ با گسیل ذره آلفا به تالیوم-۲۰۹ تبدیل می شود. بنابراین واپاشی بیسموت-۲۱۳ شامل دو نرخ مجزا بوده که مجموع این دو نرخ، واپاشی کل را تشکیل می دهند. مقادیر ثابت واپاشی (λ_i) از رابطه $\lambda_i = \left(\frac{\ln 2}{t_{1/2}} \right)_i$ قابل محاسبه است. با استفاده از نیمه عمر ($t_{1/2}$) هر رادیونوکلئید واقع در زنجیره که در شکل ۲ مشخص شده است، ثابت های واپاشی (جدول ۱) محاسبه و در حل معادلات مورد استفاده قرار گرفته است.

جدول (۱): مقادیر λ زنجیره واپاشی [۲۱].

نام هسته	مقدار λ (Sec^{-1})
^{225}Ac	$8/10 \times 10^{-7}$
^{221}Fr	$2/40 \times 10^{-3}$
^{217}At	$21/65$
^{213}Bi	$2/53 \times 10^{-4}$
^{213}Po	$1/65 \times 10^{-3}$
^{209}Tl	$5/25 \times 10^{-3}$
^{209}Pb	$5/92 \times 10^{-5}$

با وارد کردن معادلات در نرم افزار متلب و استفاده از دستور ode45 در بازه زمانی های مختلف، با گام های مشخص محاسبه $dN(t)/dt$ برای تمام هسته ها انجام شد و در نهایت اکتیویته

هر یک از هسته ها با استفاده از رابطه $A_i(t) = \lambda_i N_i(t)$ محاسبه گردید.

۲.۳. محاسبات تجربی

اکتینیوم-۲۲۵ دارای سه گامای شاخص ۹۹/۶۳، ۹۹/۹۱ و ۱۵۰/۰۴ کیلو الکترون ولت با احتمال های واپاشی $1/01\%$ ، $0/62\%$ و $0/80\%$ است [۲۲]. با توجه به احتمال پایین گسیل این فوتون ها و قرارگیری آن ها در ناحیه کم انرژی، اتکا به طیف سنجی گاما برای اندازه گیری مستقیم اکتیویته این رادیونوکلئید با عدم قطعیت بالایی همراه است. از سوی دیگر، با توجه به برد بسیار کوتاه ذرات آلفا در ماده، استفاده مستقیم از تابش آلفا برای تعیین اکتیویته نیز دشوار است. با توجه به این ملاحظات، به منظور ارزیابی خلوص رادیونوکلئیدی اکتینیوم-۲۲۵، استفاده از روش های غیرمستقیم مبتنی بر شناسایی و اندازه گیری اکتیویته هسته های دختر گاما، از جمله فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳، به عنوان یک رویکرد معتبر و متداول در مطالعات مختلف شناخته شده [۲۶-۲۳] و مورد تأیید آژانس بین المللی انرژی اتمی قرار گرفته است [۲۷].

در این مطالعه، خلوص رادیونوکلئیدی با استفاده طیف سنج گامای مجهز به آشکارساز HPGe با قدرت تفکیک بالا و کالبره شده، مورد بررسی قرار گرفت. طیف ها با استفاده از نرم افزار (SILENA INTERNATIONAL) Gamma ۲۰۰۰ ثبت و تحلیل شدند. این آشکارساز که به یک آنالیزور چندکاناله متصل است که امکان تفکیک رادیونوکلئیدهایی را که پرتوهای گاما گسیل می کنند، از طریق شناسایی انرژی های پرتوگاما فراهم می کند. محلول در ظرف استوانه ای از جنس پلی اتیلن با حجم ۲۵۰ میلی لیتر قرار داده شد و اندازه گیری در هندسه ای تقریباً مماس با سطح آشکارساز انجام گرفت. برای انجام این فرایند، ابتدا رقیق سازی متوالی^۱ بر روی محلول حاوی اکتینیوم-۲۲۵

^۱ Serial Dilution

صورت گرفت. رقیق سازی نمونه علاوه بر فراهم کردن حجم و هندسه مناسب برای اندازه گیری، به منظور کاهش نرخ شمارش و در نتیجه کمینه سازی اثر زمان مرده نیز انجام شد. لازم به ذکر است که کالیبراسیون بازده دستگاه با استفاده از چشمه استاندارد چند رادیونوکلیدی با حجم و هندسه یکسان با نمونه ها انجام شد. این چشمه استاندارد شامل حدود ۱۲ رادیونوکلید بوده و بازه انرژی تقریبی ۵۰ تا ۲۰۰۰ کیلو الکترون ولت را پوشش می داد. کالیبراسیون انرژی این آشکارساز با استفاده از چشمه های استاندارد گاما با انرژی های مشخص انجام گرفت.

برای تمامی طیف ها، زمان زنده جمع آوری داده ها برابر ۳۶۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد. زمان واقعی ثبت شده برای هر طیف، بسته به نرخ شمارش نمونه و شرایط زمان مرده، می تواند اندکی متفاوت باشد. با این حال، نمونه ها به گونه ای رقیق شدند که اختلاف بین زمان واقعی و زمان زنده حداقل بوده و زمان مرده در محدوده بسیار کم و قابل اغماض باقی بماند. از آنجا که ثبت و تحلیل طیف ها بر مبنای زمان زنده انجام شد، تغییرات جزئی زمان واقعی در اندازه گیری های مختلف بر قابلیت مقایسه نتایج و محاسبه اکتیویته اثر معناداری نداشت.

اکتیویته این رادیونوکلید و محصولات واپاشی آن با انجام اندازه گیری دقیق ناحیه زیر قله انرژی پرتوهای گاما مربوط به اکتینیوم-۲۲۵، فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳ طبق رابطه (۹) محاسبه و تحلیل گردید [۲۹،۲۸]:

$$A = \frac{N}{\epsilon \gamma t_s k_1 k_2 k_3 k_4 k_5} \quad (9)$$

که در این رابطه، ϵ بازده آشکارساز در فوتوپیک^۱، γ احتمال گسیل فوتون گاما در فوتوپیک مربوطه^۲ و t_s زمان زنده جمع آوری طیف نمونه بر حسب ثانیه^۳ است. همچنین، $k_1 - k_5$ به ترتیب عوامل اصلاحی مربوط به هندسه آشکارسازی، جذب در نمونه،

خودجذبی در آشکارساز، تداخلات طیفی و سایر اثرات سیستماتیک هستند. تحلیل پیک ها بر اساس سطح خالص پیک انجام شد. اگرچه اکتیویته نمونه ها به مراتب بزرگ تر از پس زمینه بود، سهم پس زمینه در ناحیه متناظر هر پیک در پردازش طیف توسط نرم افزار در نظر گرفته و کسر شد. N نیز سطح خالص زیر پیک مورد نظر بوده که مطابق رابطه (۱۰) محاسبه می شود:

$$N = N_s - (t_s/t_b)N_b \quad (10)$$

N_s نمایانگر سطح زیر پیک خالص در طیف نمونه^۴ و N_b بیانگر سطح زیر پیک در ناحیه متناظر طیف پس زمینه^۵ است. همچنین، t_s و t_b به ترتیب زمان زنده جمع آوری طیف نمونه و طیف پس زمینه^۶ بر حسب ثانیه هستند.

با فرض استقلال مؤلفه های ورودی، عدم قطعیت ترکیبی اکتیویته با استفاده از قانون انتشار عدم قطعیت و به صورت زیر برآورد گردید:

$$\left(\frac{u(A)}{A}\right)^2 = \left(\frac{u(N)}{N}\right)^2 + \left(\frac{u(\epsilon)}{\epsilon}\right)^2 + \left(\frac{u(\gamma)}{\gamma}\right)^2 + \left(\frac{u(t_s)}{t_s}\right)^2 + \sum_{j=1}^5 \left(\frac{u(k_j)}{k_j}\right)^2 \quad (11)$$

که در آن $u(A)$ ، $u(N)$ ، $u(\epsilon)$ ، $u(\gamma)$ ، $u(t_s)$ و $u(k_j)$ به ترتیب عدم قطعیت استاندارد اکتیویته، سطح خالص زیر پیک، بازده آشکارساز، احتمال گسیل گاما، زمان شمارش و ضرایب اصلاحی هستند. در عمل، عدم قطعیت زمان شمارش در مقایسه با سایر مؤلفه ها بسیار کوچک بوده و سهم اصلی عدم قطعیت نهایی عمدتاً از آمار شمارش، کالیبراسیون بازده آشکارساز و احتمال گسیل گاما ناشی می شود.

در فرایند اندازه گیری اکتیویته رادیونوکلید اکتینیوم-۲۲۵، دستیابی به تعادل پایدار بین اکتینیوم-۲۲۵ و هسته های دختر آن برای اطمینان از صحت نتایج ضروری است. فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳ به دلیل تابش گاما، با انرژی های مشخص، ابزار

⁵ Background peak area

⁶ Live time of sample and background spectrum acquisition

¹ Photopeak efficiency

² Gamma emission probability

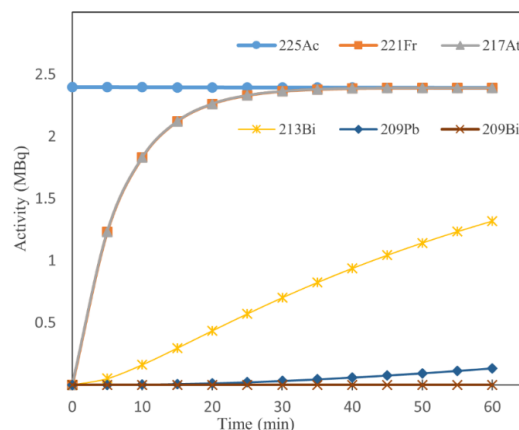
³ Live time of spectrum acquisition

⁴ Net peak area in the sample spectrum

۳. نتایج

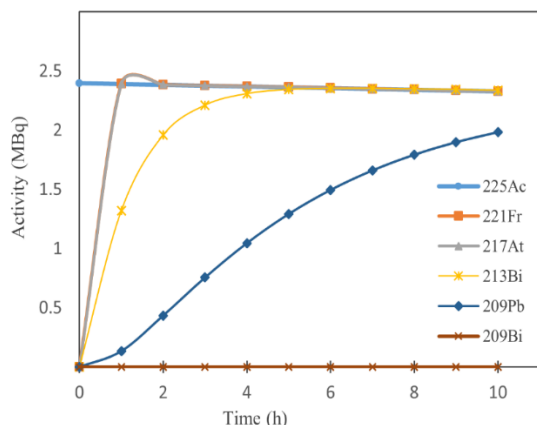
۳.۱. محاسبات تئوری

در این مطالعه، تغییرات اکتیویته رادیونوکلئیدهای دختر اکتینیوم-۲۲۵ در طول زمان با استفاده از حل معادلات دیفرانسیلی مربوط به زنجیره واپاشی در متلب مطابق با اشکال ۴ تا ۸ است که تغییر اکتیویته هسته‌های دختر در زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ در بازه‌های زمانی یک ساعت تا بیست روز را نشان می‌دهند. همان‌طور که در اشکال ۴ تا ۶ نشان داده شده است، هسته‌های فرانسیم-۲۲۱، استاتین-۲۱۷، بیسموت-۲۱۳ و سرب-۲۰۹ به ترتیب پس از حدود نیم، پنج و بیست ساعت با هسته اکتینیوم-۲۲۵ به تعادل می‌رسند. همچنین نتایج شبیه‌سازی تئوری نشان داد که هسته بیسموت-۲۰۹ با هیچ یک از دیگر رادیونوکلئیدهای زنجیره به تعادل نخواهد رسید. شکل ۷ و ۸ نشان می‌دهند که اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ و دخترانش با نرخ ثابت کاهش می‌یابند.

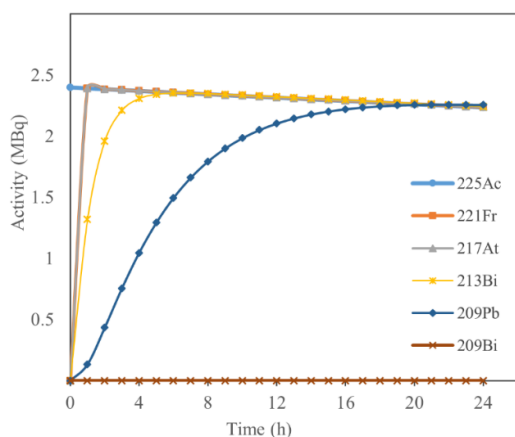


شکل (۴): نمودار تغییرات اکتیویته هسته‌های زنجیره واپاشی

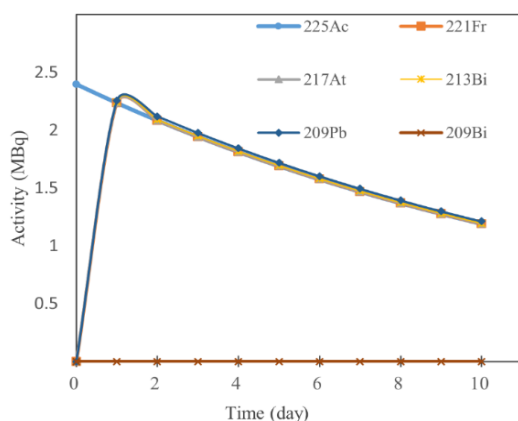
اکتینیوم-۲۲۵ در بازه زمانی ۱ ساعت با گام‌های پنج دقیقه با استفاده از نرم‌افزار متلب.



شکل (۵): نمودار تغییرات اکتیویته هسته‌های زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ در بازه زمانی ۱۰ ساعت با گام‌های ۱ ساعت با استفاده از نرم‌افزار متلب.



شکل (۶): نمودار تغییرات اکتیویته هسته‌های زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ در بازه زمانی ۱ روز با گام‌های ۱ ساعت با استفاده از نرم‌افزار متلب.

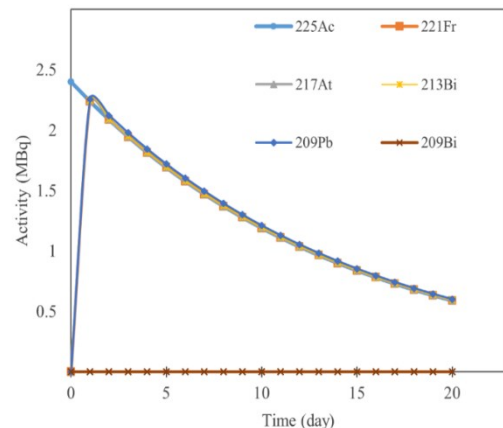


شکل (۷): نمودار تغییرات اکتیویته هسته‌های زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ در بازه زمانی ۱۰ روز با گام‌های ۱ روز با استفاده از نرم‌افزار متلب.

مبتنی بر میانگین وزنی کمتر از ۲٪ باقی مانده است، درحالی که این اختلاف برای مقادیر استخراج شده به صورت مستقل از فرانسیم-۲۲۱ یا بیسموت-۲۱۳، در برخی زمان ها به بیش از ۱۴٪ می رسد. این موضوع نشان می دهد که استفاده از روش میانگین وزنی مبتنی بر عدم قطعیت ها نقش مهمی در کاهش خطای سیستماتیک و افزایش دقت برآورد اکتیویته دارد.

انطباق بالای داده های تجربی و محاسبات تئوری بیانگر صحت مدل عددی مورداستفاده در حل معادلات زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ است. کاهش اختلاف نسبی پس از اعمال میانگین وزنی نشان می دهد که عدم قطعیت های آماری ناشی از احتمال گسیل گاما و بازده آشکارساز نقش غالبی در خطای اندازه گیری دارند. علاوه بر این، دستیابی سریع به تعادل گذرا برای فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳، استفاده از این هسته ها را به عنوان شاخص های قابل اعتماد برای برآورد غیرمستقیم اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ توجیه می کند. از دیدگاه کاربردی، این مدل می تواند به عنوان گام نخست در توسعه الگوریتم های دزیمتری مبتنی بر زمان برای رادیوداروهای آلفازا مورداستفاده قرار گیرد، به ویژه در شرایطی که فرض تعادل پایدار برقرار نیست.

اختلاف مشاهده شده بین اکتیویته های استخراج شده بر مبنای فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳ عمدتاً ناشی از تفاوت رفتار زمانی این دو دختر واپاشی در زنجیره ^{225}Ac است. این دو هسته در زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ دارای نیمه عمر، موقعیت زنجیره ای و زمان رسیدن به تعادل متفاوت هستند. فرانسیم-۲۲۱ به دلیل قرارگرفتن در مراحل ابتدایی تر زنجیره واپاشی و رسیدن سریع تر به تعادل با اکتینیوم-۲۲۵، معمولاً شاخص مستقیم تری برای برآورد اکتیویته مادر محسوب می شود. در مقابل، بیسموت-۲۱۳ در بخش پایین تر زنجیره قرار دارد و تشکیل آن به واپاشی چند هسته واسطه وابسته است؛ بنابراین، مقدار اکتیویته محاسبه شده از آن می تواند نسبت به زمان مرجع، زمان شروع شمارش، مدت زمان شمارش و تصحیح واپاشی حین



شکل (۸): نمودار تغییرات اکتیویته هسته های زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ در بازه زمانی ۲۰ روز با گام های ۱ روز با استفاده از نرم افزار متلب.

۳.۲. محاسبات تجربی

فرایند شمارش هسته های فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳، با استفاده از طیف سنج HPGe انجام شد. اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ به دست آمده از اکتیویته هسته های فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳ با اعمال ضرایب وزنی مطابق با رابطه (۱۲) به همراه نتایج محاسبات تئوری در جدول ۲ آورده شده است. برای فراهم آوردن شرایط مقایسه بین داده های تجربی و محاسبات تئوری، اکتیویته اولیه اکتینیوم-۲۲۵ در محاسبات تئوری معادل با اکتیویته تجربی ($2/396$ مگا بکرل) در نظر گرفته شد. داده های تجربی اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ معادل با اکتیویته فرانسیم-۲۲۱ و یا معادل بیسموت-۲۱۳ در نظر گرفته شد که به ترتیب با عناوین معادل فرانسیم-۲۲۱ و معادل بیسموت-۲۲۱ در جدول ۲ درج شده است. همچنین میانگین داده های تجربی برای فرانسیم-۲۲۱، بیسموت-۲۲۱ با اعمال میانگین وزنی این دو رادیونوکلید مطابق با رابطه به همراه محاسبات تئوری در جدول ۲ آورده شده است.

برای ارزیابی کمی میزان انطباق بین داده های تجربی و محاسبات تئوری، اختلاف نسبی اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ در زمان های مختلف محاسبه شد. نتایج نشان داد که در تمامی نقاط زمانی، اختلاف نسبی بین اکتیویته تئوری و داده های تجربی

اندازه‌گیری حساس‌تر باشد. از آنجاکه بیسموت-۲۱۳ پس از چند مرحله واپاشی از اکتینیوم-۲۲۵ تولید می‌شود، هرگونه عدم قطعیت یا خطا در تصحیح واپاشی هسته‌های واسط می‌تواند به‌صورت تجمعی در اکتیویته محاسبه‌شده از بیسموت-۲۱۳ ظاهر شود.

علاوه بر عوامل زمانی، ویژگی‌های طیف‌سنجی خطوط گامای مورد استفاده نیز در اختلاف نتایج نقش دارند. انرژی گاما، احتمال گسیل، بازده آشکارساز HPGe در آن انرژی، آمار شمارش، نسبت سیگنال به زمینه، شکل فوتوپیک و احتمال تداخل با سایر خطوط گاما همگی بر دقت محاسبه سطح خالص زیر پیک اثر می‌گذارند؛ بنابراین، اختلاف بین نتایج مبتنی بر فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳ می‌تواند ناشی از حساسیت متفاوت هر رادیونوکلئید دختر به مؤلفه‌های عدم قطعیت تجربی باشد.

در این مطالعه، در محاسبه میانگین وزنی مبتنی بر عدم قطعیت، به اکتیویته رادیونوکلئیدهایی که عدم قطعیت اندازه‌گیری کمتری داشتند، وزن بیشتری اختصاص داده شد و بنابراین سهم بیشتری در برآورد نهایی اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ ایفا کردند. این روش اثر داده‌هایی با عدم قطعیت بالاتر را کاهش داده و برآورد پایدارتری از اکتیویته فراهم می‌کند. با این حال، کاهش اختلاف پس از اعمال میانگین وزنی نباید به‌عنوان حذف کامل منابع خطا تفسیر شود، بلکه نشان‌دهنده کاهش اثر اندازه‌گیری‌هایی است که عدم قطعیت نسبی بیشتری دارند؛ بنابراین، میانگین وزنی جایگزین شناسایی و کنترل خطاهای سیستماتیک نیست و اعتبار آن به برآورد صحیح عدم قطعیت‌های هر اندازه‌گیری وابسته است.

روش پیشنهادی دارای چند محدودیت است. نخست، دقت آن به کالیبراسیون بازده آشکارساز HPGe، هندسه شمارش، فاصله نمونه تا آشکارساز و شباهت ماتریس نمونه با استانداردهای کالیبراسیون وابسته است. دوم، فرض تعادل بین

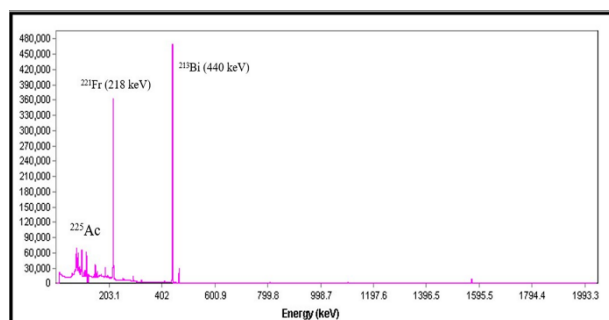
اکتینیوم-۲۲۵ و دخترهای گسیلنده گاما در همه شرایط برقرار نیست؛ به‌ویژه در نمونه‌هایی که به‌تازگی جداسازی شیمیایی شده‌اند یا بخشی از دخترها در فرایند آماده‌سازی حذف شده‌اند. سوم، در اکتیویته‌های پایین یا در حضور زمینه بالا و تداخلات طیفی، تعیین دقیق سطح خالص فوتوپیک دشوارتر شده و عدم قطعیت اندازه‌گیری افزایش می‌یابد. با این وجود، انطباق خوب مشاهده‌شده در این مطالعه نشان از اعتبار روش مورد استفاده دارد.

۳.۳. بررسی ناخالصی‌های احتمالی رادیونوکلئیدهای

مولد اکتینیوم-۲۲۵ در محلول حاوی

در کاربردهای بالینی اکتینیوم-۲۲۵ حاصل از ژنراتور توریم-۲۲۹، مقدار خلوص رادیونوکلئیدی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. وجود حتی مقادیر اندکی از رادیونوکلئیدهای ناخواسته می‌تواند موجب تغییر در ویژگی‌های فارماکوکینتیکی، اختلال در فرایند نشان‌دار سازی و تجمع ناخواسته رادیونوکلئیدها در بافت‌های غیر هدف گردد. امری که منجر به افزایش دز ناخواسته و کاهش بازده درمانی می‌شود.

در این مطالعه، جهت تعیین ناخالصی‌های احتمالی، طیف گامای نمونه در بازه شش ماه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بررسی طیف گامای نمونه، شش ماه پس از اولین بررسی، هیچ‌گونه اکتیویته قابل اندازه‌گیری را نشان نداد. نمونه‌ای از طیف گامای محلول اکتینیوم-۲۲۵ با استفاده از آشکارساز HPGe در شکل ۹ آورده شده است.



شکل (۹): طیف گامای محلول اکتینیوم-۲۲۵ با استفاده از آشکارساز

HPGe

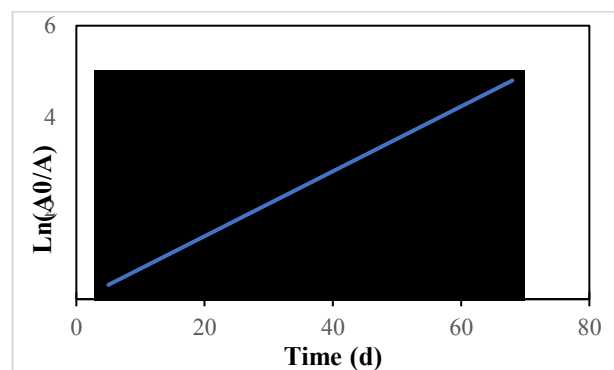
بالای انطباق، قابلیت اطمینان اندازه‌گیری‌های تجربی و مدل‌سازی عددی زنجیره واپاشی را بیش از پیش تضمین می‌کند. با توجه به اهمیت و چالش موجود در زمینه اندازه‌گیری اکتیویته رادیونوکلئیدهای موجود در زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵، پیش‌ازین نیز مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۲ توسط کاستیلو سئوانه^۱ و همکاران انجام شد که در آن روشی ارائه شد تا امکان اندازه‌گیری اکتینیوم-۲۲۵ و بیسموت-۲۱۳ بدون نیاز به برقراری تعادل سکولار فراهم گردد، که این روش متکی بر پروتکل‌های تصحیح زمانی و طرح‌های شمارش پیچیده بود [۳۳،۳۲].

در مقابل، نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که با استفاده از دختران گسیل‌کننده گاما نظیر فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳ و اعمال تحلیل اکتیویته وزن‌دهی شده، می‌توان به اختلاف نسبی کمتر از ۲٪ بین داده‌های تجربی و مدل تئوری دست‌یافت، درحالی‌که روش اندازه‌گیری ساده‌تر و پایدارتر باقی می‌ماند. نهایتاً با عنایت به این‌که باگذشت زمان مقادیر بسیار ناچیز ناخالصی با نیمه‌عمرهای طولانی، مقدار قابل‌ملاحظه‌ای را ایجاد می‌کند [۳۴]، ناخالصی احتمالی رادیونوکلئیدهای مادر اکتینیوم-۲۲۵، در بازه شش ماه مورد بررسی قرار گرفت. اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ بر اساس داده‌های تجربی حاصل از اکتیویته فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳ با اعمال ضرایب وزنی رابطه (۱۲)، در تطابق بسیار خوبی با محاسبات تئوری قرار داشت. نهایتاً بررسی ناخالصی‌های احتمالی محلول حاوی اکتینیوم-۲۲۵، هیچ‌گونه ناخالصی قابل‌اندازه‌گیری را نشان نداد.

۴. نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که مدل‌سازی تئوری زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ و محاسبه تغییرات زمانی اکتیویته هسته مادر و دختران آن با استفاده از نرم‌افزار MATLAB، تطابق مناسبی با داده‌های تجربی به‌دست‌آمده از اندازه‌گیری‌های طیف‌سنجی گاما

همچنین نیمه‌عمر تجربی اکتینیوم-۲۲۵ با رسم نمودار اکتیویته بر حسب زمان در زمان‌های ۵، ۸، ۱۳، ۲۰ و ۶۸ روز محاسبه شد (شکل ۱۰). همان‌طور که مشاهده می‌شود، داده‌ها تقریباً بر روی یک خط مستقیم قرار گرفته‌اند که نشان‌دهنده پیروی نمونه از قانون واپاشی نمایی است. شیب خط، مقدار λ را نشان می‌دهد و براین اساس نیمه‌عمر به‌دست‌آمده برای اکتینیوم-۲۲۵، ۹/۹۱ روز به دست آمد که با مقدار گزارش‌شده مرجع مطابقت بسیار خوبی دارد. این انطباق، صحت مدل واپاشی، دقت روش اندازه‌گیری با آشکارساز HPGe و عدم وجود ناخالصی‌های احتمالی را تأیید می‌کند.



شکل (۱۰): نمودار تغییرات $\ln(A_0/A)$ بر حسب زمان برای داده‌های

تجربی اکتینیوم-۲۲۵ و خط برازش مربوط به آن.

به‌منظور ارزیابی کمی رفتار زمانی اکتیویته اندازه‌گیری‌شده، تحلیل رگرسیون خطی برای داده‌های ارائه‌شده در شکل ۱۰ انجام شد. خط برازش شده دارای شیب $^{-1} day^{-1} 0.07$ است که با ثابت واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ محاسبه‌شده بر اساس نیمه‌عمر فیزیکی آن (۹/۹ روز) انطباق بسیار خوبی را نشان می‌دهد. مقدار ضریب تعیین در محدوده ۰/۹۹ بیانگر همبستگی خطی قوی داده‌ها بوده و تأیید می‌کند که تغییرات مشاهده‌شده در اکتیویته از قانون واپاشی نمایی مورد انتظار پیروی می‌کند. این سطح

مبتنی بر عدم قطعیت‌ها، مقدار نهایی اکتیویته با دقت بالاتر برآورد گردید. نتایج نشان داد که این روش موجب کاهش اختلاف بین مقادیر تئوری و تجربی به کمتر از ۲٪ شده و نسبت به اتکا به یک دختر واپاشی منفرد، برآورد قابل‌اعتمادتری از اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ فراهم می‌کند. براین‌اساس، روش پیشنهادی می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد ساده، دقیق و قابل‌اجرا برای پایش اکتیویته، کنترل کیفی و فراهم‌سازی داده‌های پایه موردنیاز در محاسبات دزیمتری رادیو داروهای آلفازای مبتنی بر اکتینیوم-۲۲۵ مورد استفاده قرار گیرد.

دارد. باتوجه‌به پیچیدگی زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ و حضور مسیرهای واپاشی موازی، محاسبه دقیق اکتیویته در بازه‌های زمانی مختلف، به‌ویژه پیش از برقراری تعادل، می‌تواند نقش مهمی در بهبود کنترل کیفی و توسعه محاسبات دزیمتری زمانی رادیو داروهای مبتنی بر اکتینیوم-۲۲۵ ایفا کند. نوآوری اصلی این پژوهش در ارائه یک رویکرد ترکیبی تئوری-تجربی برای برآورد اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ بر پایه دختران گامازای زنجیره واپاشی آن است. در این رویکرد، اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ بر اساس اندازه‌گیری تجربی دو دختر گامازا، یعنی فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳، ارزیابی شد و سپس با استفاده از میانگین وزنی

جدول (۲): مقایسه داده‌های تئوری و داده‌های تجربی محاسبه شده از میانگین فرانسیم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳ با تأثیر ضریب وزنی برای هسته

اکتینیوم-۲۲۵.

درصد خطا	اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵ (مگا بکرل)				پارامتر بررسی شده
	محاسبات تئوری	داده‌های تجربی میانگین	معادل بیسموت-۲۱۳	معادل فرانسیم-۲۲۱	
۱/۸۰	۲/۴۳۹	$۲/۳۹۶ \pm ۰/۰۹$	۲/۶۶۶	۲/۲۵۶	اولین اندازه‌گیری
۰/۴۰	۱/۷۱۸	$۱/۷۱۱ \pm ۰/۰۷$	۱/۹۲۴	۱/۶۰۳	پنج‌روز بعد
۱/۴۰	۱/۳۹۳	$۱/۴۱۳ \pm ۰/۰۶$	۱/۵۹۶	۱/۳۱۹	هشت روز بعد
۰/۰۶	۰/۹۸۱	$۰/۹۷۵ \pm ۰/۰۴$	۱/۱۰۰	۰/۹۱۳	سیزده روز بعد

۵. مراجع

- WHO. Cancer. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 68 (6) (2018) 394-424.
- Daroo Vasalamat. Available at: <https://www.daroovasalamat.ir/news/64527>.
- H.J. West, J. Jin. Neoadjuvant therapy. *JAMA Oncol.* 1 (4) (2015) 550.
- G. Sgouros. Alpha-particles for targeted therapy. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 60 (12) (2008) 1402-1406.
- D. A. Scheinberg, M. R. McDevitt. Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. *Curr. Radiopharm.* 4 (4) (2011) 306-320.
- C. Kratochwil, F. Bruchertseifer, H. Rathke, M. Bronzel, C. Apostolidis, W. Weichert, U. Haberkorn, F. L. Giesel, A. Morgenstern. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding. *J. Nucl. Med.* 58 (10) (2017) 1624-1631.
- R. M. de Kruijff, R. Raavé, A. Kip, J. Molkenboer-Kuenen, A. Morgenstern, F. Bruchertseifer, S. Heskamp, A. G. Denkova. The in vivo fate of 225Ac daughter nuclides using polymersomes as a model carrier. *Sci. Rep.* 9 (1) (2019) 11671.
- A. P. Bidkar, L. Zerefa, S. Yadav, H. F. VanBrocklin, R. R. Flavell. Actinium-225 targeted alpha particle therapy for prostate cancer. *Theranostics.* 14 (7) (2024) 2969-2992.
- A. Morgenstern, C. Apostolidis, F. Bruchertseifer. Supply and clinical application of actinium-225 and bismuth-213. *Semin. Nucl. Med.* 50 (2) (2020) 119-123.
- P. E. Borchardt, R. R. Yuan, M. Miederer, M. R. McDevitt, D. A. Scheinberg. Targeted actinium-225 in vivo generators for therapy of ovarian cancer. *Cancer Res.* 63 (16) (2003) 5084-5090.
- A. M. Ballangrud, W. H. Yang, S. Palm, R. Enmon, P. E. Borchardt, V. A. Pellegrini, M. R. McDevitt, D. A. Scheinberg, G. Sgouros. Alpha-particle emitting atomic generator (Actinium-225)-labeled trastuzumab (herceptin) targeting of breast cancer spheroids: efficacy versus HER2/neu expression. *Clin. Cancer Res.* 10 (13) (2004) 4489-4497.

13. H. Yang, C. Zhang, Z. Yuan, C. Rodriguez-Rodriguez, A. Robertson, V. Radchenko, R. Perron, D. Gendron, P. Causey, F. Gao. Synthesis and evaluation of a macrocyclic actinium-225 chelator, quality control and in vivo evaluation of 225Ac-crown-αMSH peptide. *Chem. Eur. J.* 26 (50) (2020) 11435-11440.
14. T. Watabe, Y. Liu, K. Kaneda-Nakashima, Y. Shirakami, T. Lindner, K. Ooe, A. Toyoshima, K. Nagata, E. Shimosegawa, U. Haberkorn, C. Kratochwil. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: 64Cu- and 225Ac-labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models. *J. Nucl. Med.* 61 (4) (2020) 563-569.
15. F. Reissig, K. Zarschler, Z. Novy, M. Petrik, K. Bendova, D. Kurfurstova, J. Bouchal, M. C. Ludik, F. Brandt, K. Kopka, M. Khoylou. Modulating the pharmacokinetic profile of Actinium-225-labeled macropa-derived radioconjugates by dual targeting of PSMA and albumin. *Theranostics*. 12 (17) (2022) 7203-7215.
16. M. R. Alam, S. B. Singh, S. Thapaliya, S. Shrestha, S. Deo, K. Khanal. A review of 177Lutetium-PSMA and 225Actinium-PSMA as emerging theranostic agents in prostate cancer. *Cureus* 14 (9) (2022) e29369.
17. C. C. Oliveira-Silva, M. S. Maillard, R. Silva, L. V. Sá. Dosimetry at cellular level for the alpha-emitting radionuclides actinium-225, astatine-211 and radium-223 for bone metastasis cells from castration resistant prostate cancer. *Phys. Med. Biol.* 69 (20) (2024) 205004.
18. K. Ramonaheng, K. Banda, M. Qebetu, P. Goorhoo, L. Legodi, K. Masogo, Y. Seebarruth, S. Mdanda, S. Sibiya, Y. Mzizi, C. Davis, L. Smith, H. Ndlovu, J. Kabunda, A. Maes, C. Van de Wiele, A. Al-Ibraheem, M. Satheke. Clinical image-based dosimetry of actinium-225 in targeted alpha therapy. *Cancers (Basel)* 18 (2) (2026) 321.
19. S. Zhang, X. Wang, X. Gao, X. Chen, L. Li, G. Li, C. Liu, Y. Miao, R. Wang, K. Hu. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. *Signal Transduct. Target. Ther.* 10 (1) (2025) 1.
20. International Atomic Energy Agency (IAEA). Isotope Browser [mobile application]. Available at: <https://play.google.com/store/apps/details?id=iaea.nds.nuclides&hl=en> (version 22 October 2024).
21. G. Suliman, S. Pommé, M. Marouli, R. Van Ammel, H. Stroh, V. Jobbágy, J. Paepen, A. Dirican, F. Bruchertseifer, C. Apostolidis, A. Morgenstern. Half-lives of 221Fr, 217At, 213Bi, 213Po and 209Pb from the 225Ac decay series. *Appl. Radiat. Isot.* 77 (2013) 32-37.
22. L. Safarzadeh, M. Ghannadi-Maragheh, A. Anvari, S. Aghamiri, S. Shirvani-Arani, A. Bahrami-Samani. Production and quality control of 175Yb-EDTMP for pain palliation of bone metastases. *J. Nucl. Sci. Technol.* 34 (2) (2012) 48-55. [In Persian]
23. E. L. Hooijman, V. Radchenko, S. W. Ling, M. Konijnenberg, T. Brabander, S. L. Koolen, E. de Blois. Implementing Ac-225 labelled radiopharmaceuticals: practical considerations and (pre-) clinical perspectives. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 9 (1) (2024) 9.
24. D. S. Abou, P. Zerkel, J. Robben, M. McLaughlin, T. Hazlehurst, D. Morse, T. J. Wadas, D. N. Pandya, R. Oyama, G. Gaehle, M. L. Nickels. Radiopharmaceutical quality control considerations for accelerator-produced actinium therapies. *Cancer Biother Radiopharm* 37 (5) (2022) 355-63.
25. R. Shukurov, M. Veliyev, Z. Dadashov, J. İsayev, F. Novruzov. Labeling process and quality control results of 225Ac-PSMA-617 for targeted alpha particle therapy for metastatic prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 60 (Suppl. 1) (2019) 1611.
26. International Atomic Energy Agency (IAEA). Production and Quality Control of Actinium-225 Radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC-2057. International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 2024.
27. M. Satheke, F. Bruchertseifer, M. Vorster, I. O. Lawal, K. Mokoala, J. Reed, L. Maseremule, H. Ndlovu, K. Hlongwa, A. Maes, A. Morgenstern, C. Van de Wiele. 225Ac-PSMA-617 radioligand therapy of de novo metastatic hormone-sensitive prostate carcinoma (mHSPC): preliminary clinical findings. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 50 (7) (2023) 2210-8.
28. International Atomic Energy Agency (IAEA). Quantifying Uncertainty in Nuclear Analytical Measurements. IAEA-TECDOC-1401. International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 2004.
29. Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM). Evaluation of Measurement Data—Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement. JCGM 100:2008 (GUM 1995 with Minor Corrections). Joint Committee for Guides in Metrology, Sèvres, France (2008) 134 pp.
30. D. Castillo Seoane, M. De Saint-Hubert, S. Ahenkorah, C. Saldarriaga Vargas, M. Ooms, L. Struelens, M. Koole. Gamma counting protocols for the accurate quantification of 225Ac and 213Bi without the need for a secular equilibrium between parent and gamma-emitting daughter. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 7 (1) (2022) 28.