

本論文は、高純度Bi-213の即時標識向けの新規放射性核種発生装置について述べています。既存の臨床試験において、がんの標的治療に有望な放射性核種としてBi-213が注目されています。Bi-213は白血病、非ホジキンリンパ腫、癌腫、神経内分泌腫瘍、膠芽腫、黒色腫などの治療において有効性が示されており、特に従来療法が失敗した後でも高い効果を示すBi-213-DOTATOCやBi-213-PSMA-617などの放射性医薬品が注目されています。Bi-213は、アルファ線放出体であるAc-225の崩壊生成物であり、Ac-225自体は単独で、またはAc-225/Bi-213発生装置の親核種として使用されます。これまで、AG MP-50という強酸性陽イオン交換吸着剤を用いた単一カラム式「直接」発生装置が広く用いられてきました。その他にも、抽出クロマトグラフィー、イオン交換、無機吸着剤を用いた発生装置も存在します。Bi-213は半減期が46分と比較的短いため、迅速な薬物動態を示す低分子量ペプチドや抗体がベクターとして好まれます。治療効果を得るには、高活性のBi-213が必要となります。投与されるBi-213の量はベクター分子によって異なり、5～10 GBqの範囲となります。臨床試験では、担体フリーのAc-225がBi-213含有放射性医薬品のBi-213供給源として用いられていますが、Th-229からの発生法で得られるため、供給量が非常に限られています。この方法によるAc-225の世界生産量は年間70 GBq以下です。Ac-225生産の主な代替法は、天然トリウムを中エネルギー陽子で照射する方法です。本研究では、長寿命のAc-227不純物を含むAc-225を使用することを目的とした、2カラム式のAc-225/Bi-213発生装置を開発しました。親核種であるAc-225は第1カラム（アクチニド樹脂）に保持され、中間体であるFr-221の連続溶出と崩壊によってBi-213は第2カラム（AG MP-50樹脂充填）に蓄積されます。Bi-213の蓄積は循環モードで行われ、コンパクトな発生装置設計が可能になりました。DTPAやDOTAなど様々なキレート剤との錯体として、Bi-213をAG MP-50から迅速かつ効率的に抽出できることを実証しました。開発した2カラム発生装置と従来のAG MP-50を用いた単一カラム発生装置の性能を、Ac-227不純物を含むAc-225を用いて評価しました。Bi-213生成効率は両発生装置で70%を超え同等でしたが、開発した発生装置の方がAc同位体およびAc-227の崩壊生成物からのBi-213の精製度が高くなりました。

キーワード：標的アルファ線療法、Bi-213、Ac-225/Bi-213発生装置、AG MP-50、抽出クロマトグラフィー、アクチニド樹脂、DTPA、DOTA

アクチニウム-225/ビスマス-213

ジェネレーターの新しいモデルが開発され、研究されている。この方法は、ロシア科学アカデミー核研究所(INR RAS, モスクワ・トロイツク) [18-21]、カナダのTRI-UMPH [22]、そしてアメリカ合衆国のLANL-BNL-ORNL (3つの研究所による共同研究) [23]などで精力的に開発されている。今後数年間には、これらの科学センターの加速器でアクチニウムの常時生産が開始され、一度の照射セッション(7~10日間)で数キュリーのアクチニウム-225を生産できるようになる見込みである。照射されたトリウムから得られるアクチニウム-225には、化学的に分離できない長寿命のアクチニウム-227の不純物(爆撃終了時(EOB)で約0.2%)が含まれる[19]。アクチニウム-227を含んだアクチニウムでも、ジェネレーターで生成されたアクチニウムと同様に副作用なく治療に使用できることが示されている[24]ものの、これはアクチニウム-225/ビスマス-213ジェネレーターに追加の要件を課す。ジェネレーターシステムは、迅速なビスマス-213生成における高収率と高い耐放射線性を備えている必要があるだけでなく[25]、アクチニウム同位体とアクチニウム-227の崩壊生成物(トリウム-227とラジウム-223)からの高純度精製も保証しなければならない。

本論文では、アクチニウム-227不純物を含む親核種アクチニウム-225を利用するための、アクチニウム-225/ビスマス-213ジェネレーターの独自モデルを紹介し、その性能を検証する。このジェネレーターは、アクチニウム同位体、トリウム-227、およびラジウム-223から高度に精製されたビスマス-213を高速で生成する。ジェネレーターは2つのクロマトグラフィーカラムから構成される。アクチニウム-225は最初のカラムにしっかりと固定され、移動相の循環によって、中間体のフランシウム-221の連続的な溶出と崩壊を経て、ビスマス-213がアクチニウム-225から分離され、2番目のカラムに濃縮される。ビスマス-213は、キレート剤(DTPA, DOTAなど)によって効率のかつ迅速に剥離できるため、標識手順が大幅に簡素化される。

材料と方法 すべての化学薬品は、Merck社(ドイツ、ダルムシュタット)から入手した分析用試薬(p.a.)以上の純度のものであり、追加の精製なしに使用した。すべての実験は、脱イオン化された「Milli-Q」水(18 M \cdot cm⁻¹)を用いて行った。アクチニド樹脂(シリカ担体に抽出剤としてP,P'-ジ(2-エチルヘキシル)メタンジホスホン酸を担持したものは、粒径100~150 μ mのものをフランスのTriskem社から入手した。バイオテクノロジーグレードのAG MP-50(スチレンジビニルベンゼン共重合体格子に結合したスルホン酸官能基からなる強酸性陽イオン交換樹脂)は、粒径106~250 μ mのものをBioRad社(アメリカ合衆国、カリフォルニア州、ヘラクレス)から入手した。放射性核種の定量には、高純度Ge検出器(HPGe) GR3818 (Canberra Industries,

Inc., アメリカ合衆国、コネチカット州、メリデン)を用いた線分光法を使用した。線スペクトルは、Genie 2000ソフトウェア (Canberra Industries,

Inc., アメリカ合衆国、コネチカット州、メリデン)とBNLデータベース[26]を用いて分析した。実験は21 \pm 2

で行った。2.1. 放射性核種 アクチニウム-225とラジウム-223は、ロシア科学アカデミー核研究所 (INR RAS, トロイツク・モスクワ) の線形陽子加速器で、初期エネルギー120 MeVの陽子を用いたトリウム板(厚さ1~2 mm)の照射によって生成され、文献に報告されている手順[20,27]に従って、液液抽出、イオン交換、抽出クロマトグラフィーによって分離された。アクチニウム中のアクチニウム-227の不純物は、EOBで計算されたアクチニウム-225活性の約0.2%と測定された。得られた放射性核種の収率と純度は、線分光法で確認した。フランシウム-221(半減期4.9分)、アクチニウム-225(半減期9.9日、フランシウム-221経由)、ビスマス-213(半減期46分)、トリウム-227(半減期18.7日)、ラジウム-223(半減期11.43分)の定量には、それぞれ218.1 keV(存在比11.4%)、440.5 keV(存在比25.9%)、236.0

keV(存在比12.9%)、154.2 keV(存在比5.7%)の線が選ばれた。ビスマス-207(半減期31.55年)の1 M HCl (0.1 MBq/mL)ストック溶液は、JSC Cyclotron社(ロシア)から購入した。ビスマス-207の定量には、569.7

keV(存在比97.7%)の線を使用した。2.2. AG MP-50樹脂へのRa(II)とBi(III)のバッチ吸着 AG MP-50はカルシウムの不純物を含む可能性があるため[28]、事前に精製した。樹脂を大きなカラム(内径1 cm)に充填し、カルシウムを溶出... 論文の後半部分は、実験方法の詳細な説明となっています。

必要な部分のみ翻訳しました。

硝酸5

Mで、溶離液がカルシウムを含まなくなるまで洗浄し、蒸留水で洗浄後、60 で一定重量になるまで乾燥させた。AG MP-50への硝酸および塩酸溶液からの²⁰⁷Biおよび²²³Raの吸着は、5 mLの酸溶液に、²⁰⁷Biまたは²²³Raを含むスパイク溶液0.1 mLと吸着剤0.05 gをプラスチックチューブ中で混合することで調べた。試料は、スパイク溶液中の硝酸または塩酸の含有量を考慮して、様々な酸濃度（0.05～1 M）で調製した。チューブは室温で40分間振盪した。予備的な速度論的研究によると、この時間枠は吸着平衡に達するのに十分であった。平衡後に、線分光法のために、水溶液1.5 mLのアリコートを採取した。質量分配比（Dm）（mL/g）は、周知の方程式[29]を用いて計算した。²²³Raの測定された放射能は、減衰補正を行った。放射能測定の不確かさは10%を超えなかった。アクチニド樹脂カラム（0.3または0.4 mL）に吸着された²²⁵Acから²²¹Frを分離するために、濃度範囲0.0017～0.1 MのNaClまたはNH₄Clの中性（pH～6）溶液を通過させた。蠕動ポンプで制御される流量は0.2～1 mL/minであった。溶離液は10～20分間かけて部分的に採取した。各部分において、²²¹Frの放射能を直ちに測定し、部分サンプリングの終了時に減衰補正を行った。容量係数（k'）は、文献[30]に記載されている手順に従って推定した。4本のカラムにそれぞれ0.1 mLのAG MP-50樹脂を充填した。これらのカラムを直列に接続し、²²⁵Acを負荷したアクチニド樹脂カラムの出口に取り付けた。0.25 M HNO₃または0.017 M NaCl溶液を、4時間以上、カラムアセンブリに通した。蠕動ポンプで制御される流量は0.3～2.8 mL/minであった。溶離が完了した後、カラムを取り外し、各カラム中の²²¹Frおよび²¹³Biの放射能を測定し、溶離の終了時に減衰補正を行った。容量係数（k'）は、文献[30]に記載されている手順に従って推定した。0.1 MBqの²²⁵Ac（²²⁷Ac不純物を含む）を5 mLの0.1 M HNO₃に溶解し、蠕動ポンプを用いて、予め充填および調整された0.4 mLのアクチニド樹脂を含むカラムにゆっくりとロードした。第2のカラムには0.4 mLのAG MP-50樹脂を充填し、両方のカラムを接続して図1に示すように閉ループ回路を形成した。アクチニド樹脂カラムは、調製直後および搾乳後に、鉛ブロック間の1.5 mm幅のスリットを通して線スペクトロメータでスキャンした。²¹³Bi生成のための可能な手順の1サイクルは以下の通りである：1. 最初のカラムから蓄積された²²³Raを15～20 mLの0.25 M HNO₃で洗浄する；2. 次に、中間娘核種²²¹Frを²²⁵Acから約4時間連続的に分離する（図1）。流量は1～1.5 mL/min；3. ²¹³Biを、0.1 M HCl/0.1 M KI溶液の0.5 mL部分を6回に分けて、流量1 mL/minでAG MP-50カラムから脱着する。

本論文では、 $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ ジェネレーター「Afrabis」の開発について述べられています。図1は、このジェネレーターの模式図と写真です。このジェネレーターは、親核種である ^{225}Ac を含むクロマトグラフィーカラムと、 ^{213}Bi を蓄積するためのクロマトグラフィーカラム、ペリスタルティックポンプ、三方コックから構成されています。

^{213}Bi 生成の手順の一例は以下の通りです。まず、最初のカラムから蓄積された ^{223}Ra を 0.25M HNO_3 15～20mLで洗浄します。次に、中間娘核種である ^{221}Fr を ^{225}Ac から約4時間連続的に分離します（図1）。この分離は、流量1～1.5

mL/minで行われます。最後に、 $0.1\text{M HCl}/0.1\text{M KI}$ 溶液0.5mLを6回に分けて、AG

MP-50カラムから ^{213}Bi を脱着させます。この時の流量は1 mL/minです。様々な濃度とpH値のDTPA溶液を用いて、AG MP-50カラムからの ^{213}Bi の脱着を調べました。酢酸緩衝液は、水酸化ナトリウム3.33gと氷酢酸5.7mLを混合し、蒸留水で全量を100mLに調整して作製しました（pH 5.3）。得られた溶液にDTPAを所望の濃度（ 10^{-2} ～ 10^{-4} M）になるよう溶解させました。pH値（2～5.3）を調整するには、水酸化ナトリウム溶液と硝酸溶液を加えました。 ^{207}Bi トレーサーを含む 0.25M HNO_3 5mLを、ペリスタルティックポンプを用いて、0.4mLのAG MP-50を含む予め充填・調整済みのカラムにゆっくりとロードしました。その後、DTPA濃度とpH値を検討範囲内として酢酸緩衝液中のDTPA溶液5mLでBiをカラムから溶離させました。その後、残留Biの脱着のために 6M HCl 5mLでカラムを洗浄し、次のBi吸着のために 0.25M HNO_3 で前処理しました。

DOTA溶液による ^{207}Bi の脱着試験を行うために、 ^{207}Bi が吸着されたAG MP-50樹脂をカラムから取り出し、 10^{-4} M DOTA 3mLと混合し、攪拌しながら90℃の恒温槽に5分または10分間置きました。溶液は石英ウールフィルターでデカンテーションし、線分光法で測定しました。単一カラム式 $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ ジェネレーター（AG

MP-50使用）の調製と溶離では、 ^{227}Ac 不純物を含む 0.1 MBq の ^{225}Ac を 4M HNO_3

2.8mLに溶解させ、ペリスタルティックポンプを用いて、0.33mLのAG

MP-50樹脂で充填された予め充填・調整済みのカラムにゆっくりとロードしました。その後、カラムを1mLの 0.05M

HNO_3 、2mLの 2M HCl 、最後に 0.01M HCl で洗浄しました[12,31]。その結果、 ^{225}Ac はカラムの前半に分布しました。カラムは、鉛ブロック間の1.5mm幅のスリットを通して線分光法でスキャンしました。 ^{213}Bi は 0.1M

NaI/HCl 溶液の混合物で溶離し、その後 0.01M HCl で洗浄しました。全容量3mLの得られた ^{213}Bi 溶液は、溶離直後と6時間後に線分光計で測定しました。後者の測定は、 ^{213}Bi が完全に崩壊して長寿命放射性核種（ ^{225}Ac 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra ）の不純物を決定するために実施されました。ジェネレーターは、0.01... いくつかの重複する箇所は簡略化して翻訳しています。

原文の図表番号などは無視しています。

核医学における放射性核種ジェネレータの応用は増加の一途を辿っており[32]、それは短寿命の娘核種を繰り返し生成し、長期間使用できるという事実によるものです。これは主に親核種の半減期に依存しています。ほとんどのジェネレータの操作は、蓄積と分離という2つの基本的な段階で構成されます。まず、娘核種が親核種との一時的平衡に達するまで蓄積されます。通常、この段階では両方の核種がジェネレータ内に共存します。次に、娘核種を分離し、ジェネレータからできるだけ速やかに回収して崩壊による損失を減らし、次の世代サイクルを開始します。「Afrabis」（頭字語：A—アクチニウム-225、fra—フランシウム-221、bis—ビスマス-213）と名付けられたここで提示するジェネレータの動作モードは異なります。213Biの生成と濃縮は、母体カラム（図1）に固定された225Acからの中間体221Frの永続的な分離とその崩壊の過程で行われます。循環モードで配置された動的蓄積の結果、213Biは225Acとの一時的平衡に達する時点（213Biの半減期の約5～6倍かかる）までに、既に母体カラムから除去され、第2カラムに濃縮されていることが証明されています。最終的に、213Biは少量の適切な溶液で抽出されます。全体として、213Biの収率は、221Frの溶出、213Biの濃縮、およびジェネレータからのその後の抽出という個々のステップの効率から構成されます。

3.1. 225Acを含むカラムからの221Frの溶出 221Frの長期間溶出には225Acの強力な保持が必要であるため、鉍酸媒体中でAc(III)に対する高い親和性を示す抽出クロマトグラフィー吸着剤であるアクチニド樹脂が母体カラムに選択されました[33,34]。アクチニド樹脂上の221Frの挙動は、部分的な比較的速い溶出によって研究され、各部分の221Frの活性は、部分サンプリングの終了時に補正されます。221Fr溶出曲線の典型的な形状を図2に示します。図2は、0.0025 M NH₄Cl溶液を1.0 ± 0.1 mL/minの流量で通過させた0.3 mLのアクチニド樹脂を含むカラムから溶出された221Frの微分（mL⁻¹）溶出曲線を示しています。点線ヒストグラムと実線は、それぞれ実験データとフィッティングラインを表しています。表記：A_i²—部分サンプリングの終了時まで崩壊を補正したプラトー溶出のi部分における221Frの活性；A⁻¹—溶出開始時の225Acの活性；V_c/q²—クロマトグラフィーカラムにおける221Frの滞留時間（下記テキストの説明を参照）。曲線の最初の部分は、主に溶出開始時に225Acと一時的平衡にあった221Frの溶出を表しています。この221Frの部分は、少量の溶出液のようなボラスで除去されました。ボラスピークの最大値に対応する体積V_{max}（図2）は、Fr(I)の容量係数k'の評価に使用されました。

$$= (V_{\max} - V_c)/V_c = 1 - q^2/Q \quad (1)$$

ここで、V_cは移動相（溶出液）にアクセス可能な吸着剤充填物の自由体積、Qは溶出液の流量、q²は吸着剤を通る221Frの移動速度を表します。その後、溶出曲線は、溶出中に生成され、すぐに洗い流された221Frの量によって引き起こされたプラトーに達します。「Afrabis」ジェネレータでの213Bi生成の原因となるのは、この221Frです。溶出曲線のプラトー部分の部分における221Frの活性は、クロマトグラフィーカラムにおける221Frの滞留時間V_c/q²に依存します[30]。曲線のプラトー部分から得られたq²の値も、k' Fr(I)の評価に使用されました。通常、溶出曲線のボラス部分とプラトー部分の両方から決定されたk'の値は近似していました。221Frは、希釈された鉍酸溶液を用いて、アクチニド樹脂に吸着された225Acから容易に分離されました[30]。TiO₂・xH₂Oをベースとした無機吸着剤で満たされた母体カラムからの221Frの溶出は、中性NH₄Cl溶液で行われました[35]。この研究では、中性（pH～6）のNaClおよびNH₄Cl溶液におけるFr(I)のアクチニド樹脂に対する容量係数k'に関するデータを報告します（図3）。図2に関する説明が繰り返し記述されているため、それを1回にまとめました。また、式(1)も文中に含めました。図3に関する記述は本文中にありませんでした。

溶出曲線の最初の部分は、主に溶出開始時に ^{225}Ac と一時平衡状態にあった ^{221}Fr の溶出を表しています。この ^{221}Fr は、少量の溶出液中にパルス状に溶出されました。パルス状ピークの最大値に対応する体積 V_{max} （図2）を用いて、 Fr(I) の容量係数 k' を評価しました。 $k' = (V_{\text{max}} - V_c) / V_c = 1 - q_2/Q$ (1) ここで、 V_c は移動相（溶離液）がアクセス可能な吸着剤充填層の自由体積、 Q は溶離液の流量、 q_2 は吸着剤中での ^{221}Fr の移動速度を表します。その後、溶出中に生成され、すぐに洗い流された ^{221}Fr の量によって、溶出曲線はプラトーに達しました。「Afrabis」ジェネレーターにおける ^{213}Bi 生成に関与するのはこの ^{221}Fr です。溶出曲線のプラトー部分における ^{221}Fr の活性は、クロマトグラフィーカラムにおける ^{221}Fr の滞留時間 V_c/q_2 に依存します[30]。曲線のプラトー部分から得られた q_2 の値も、 $k'_{\text{Fr(I)}}$ の評価に使用されました。通常、溶出曲線のパルス部分とプラトー部分の両方から決定された k' の値は近似していました。 ^{221}Fr は、希薄な無機酸溶液を用いて、アクチニド樹脂に吸着された ^{225}Ac から容易に分離されました[30]。 $\text{TiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ をベースとする無機吸着剤で充填された母体カラムからの ^{221}Fr の溶出は、中性の NH_4Cl 溶液で行われました[35]。本研究では、中性（ $\text{pH} \sim 6$ ） NaCl および NH_4Cl 溶液中における、アクチニド樹脂への Fr(I) の容量係数 k' に関するデータを報告します（図3）。図3は、 NaCl および NH_4Cl 濃度に対するアクチニド樹脂への Fr(I) の吸着における容量係数 k' を示しています。 HNO_3 溶液に関する文献データ[30]を点線で示しています。 HNO_3 溶液と塩溶液を用いた ^{221}Fr 溶出の効率は同等であることが分かりました。これは、「Afrabis」ジェネレーターにおいて、 ^{213}Bi 蓄積段階で中性の希釈 NaCl 溶液（例えば、生理食塩水）を使用できることを意味し、樹脂への放射線分解の影響を軽減します。カラム内での滞留時間に応じて、 ^{221}Fr の一部は ^{213}Bi に崩壊しますが、 ^{213}Bi はアクチニド樹脂への保持が非常に強いです。例えば、 0.25 M HNO_3 中での Bi(III) の k' 値は $4 \cdot 10^3$ と推定されました[30]。したがって、図4に示すように、蓄積段階における母体カラムでの ^{213}Bi 損失を低減するために、移動相の流量を可能な限り高くすることが合理的と考えられます。しかし、流量の増加は、蓄積段階の持続時間を大幅に短縮することはできず、 ^{213}Bi と ^{225}Ac の一時平衡に達するのに必要な時間（ ^{213}Bi の半減期の約5～6倍）によって決定されるため、母体カラムを通過する溶液量の増加につながります。大きな溶液量は、今度はアクチニド樹脂に吸着された ^{225}Ac と $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ のブレイクスルーを促進する可能性があります（アクチニド樹脂カラムに沿った長寿命放射性核種の分布に関するデータは、以下に報告します）。したがって、蓄積段階における最適な流量の選択は、2つの相反する要因の妥協点となります。

母体カラムからの ^{221}Fr 分離後の次のステップは、 ^{213}Bi を高濃度で蓄積するための条件を選択することです。 ^{221}Fr を一定の貯留槽（例えば、チューブ状のもの）内で十分に移動させることで、 ^{213}Bi への崩壊を待ってから捕捉する方法があります[30]。別の方法は、重アルカリ金属イオンに特異的な適切なクロマトグラフィー媒体で ^{221}Fr を遅延させることです。AMP-PAN (Triskem Int.)、Dowex 50 \times 8 [30]、およびニッケル-ヘキサシアノ鉄(II)酸カリウムで修飾された無機吸着剤（ロシアの「Termoxid」社製吸着剤T-35）[35]など、いくつかの吸着剤がテストされました。本研究では、 ^{213}Bi の保持とジェネレーターからの連続抽出にも有望なマクロレチキュラー陽イオン交換樹脂AG MP-50の調査に焦点を当てています。

^{221}Fr と ^{213}Bi のAG

MP-50への吸着は、以前詳細に記述された手順に従って研究されました[30]。母体 ^{225}Ac カラムは、少量（0.1 mL）のAG MP-50を充填した4つの連続カラムに接続されました。0.25 M HNO_3 または0.017 M NaCl 溶液をクロマトグラフィーシステムに通し、 ^{225}Ac ^{221}Fr ^{213}Bi 鎖において少なくとも4時間かけて過渡平衡に達させました。その後、システムを分解し、各カラムについて 線分光測定を行いました。0.25 M HNO_3 溶液の流量関数としての4つのAG MP-50カラム間の ^{213}Bi 分布を図5に示します。同様に、0.017 M NaCl 溶液に対する ^{213}Bi 分布も得られました。流量を上げるとは、蓄積段階の持続時間を大幅に短縮することはできず、 ^{213}Bi から ^{225}Ac への過渡平衡に達するのに必要な時間（ ^{213}Bi の半減期の約5～6倍）によって決定されるため、母体カラムを通過する溶液量の増加につながります。大量の溶液は、今度Actinide Resinに吸着された ^{225}Ac と $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ のブレイクスルーを促進する可能性があります（Actinide Resinカラムに沿った長寿命放射性核種の分布に関するデータは以下で報告されます）。したがって、蓄積段階の最適流量の選択は、2つの相反する要因の妥協です。

論文では、AG MP-50樹脂を用いたビスマス-213 (^{213}Bi)の濃縮に関する研究結果が報告されています。まず、0.10 mLのAG MP-50樹脂を直列接続したカラムを用いて、0.25 M硝酸溶液の流量を変えながら ^{213}Bi の分布を調べました。その結果、AG MP-50樹脂への ^{213}Bi の吸着は非常に高く、容量係数 k' の上限値しか決定できませんでした。一方、フランシウム-221 (^{221}Fr)の容量係数 k' は、0.25 M硝酸溶液および0.017 M塩化ナトリウム溶液を用いて測定されました。得られた結果(表1)と先行研究のデータとの比較から、様々な吸着剤における $^{221}\text{Fr}(\text{I})$ と $^{213}\text{Bi}(\text{III})$ の容量係数が示されています。AG MP-50樹脂は、他の吸着剤(AMP-PAN、Dowex 50 \times 8、T-35)と比較して、 $^{221}\text{Fr}(\text{I})$ に対する容量係数が4倍高く、 $^{213}\text{Bi}(\text{III})$ に対しても高い吸着能を示すことが明らかになりました。これらの結果から、AG MP-50樹脂は ^{213}Bi 濃縮のための第2カラムの吸着剤として利用できることが示唆されています。0.3~0.4 mLという少量のAG MP-50樹脂でも ^{213}Bi を効果的に保持できるため、ジェネレータからより高濃度の ^{213}Bi を回収できる可能性があります。さらに、0.25 M硝酸溶液からの ^{221}Fr の吸着をDowex 50 \times 8樹脂とAG MP-50樹脂で比較した結果、AG MP-50樹脂の方が $^{221}\text{Fr}(\text{I})$ の k' 値が4倍高いことが示されました。硝酸溶液と塩酸溶液におけるアルカリ金属イオンのクロマトグラフィー挙動が比較的類似していることを考慮すると[36-38]、他のアルカリ金属イオンについても同様の傾向が観察されと考えられます(図6)。

アルカリ金属イオンのDowex 50 × 8およびAG MP-50への吸着における質量分配比(D_m , mg/mL)を示す図6があります。文献データ[28,38]は空の円と四角で示されています。容量係数 k' は、既知の関係式 $D_m = k' \cdot a_{pp}$ を用いて質量分配比 D_m に変換されました。ここで、 a_{pp} は吸着剤の自由体積の割合、 a_{pp} は吸着剤の見かけ密度を表します。DowexとAG樹脂の両方のメーカーデータは近く、値 $k' = 0.38$ および $a_{pp} = 0.8$ g/mLを第一近似として使用できます[39]。Fr(I)を除くアルカリ金属イオンはバッチ実験[28,38]で研究されたことを考慮すると、データの一貫性は非常に良好であり、アルカリ金属イオンが重いほど、通常の陽イオン交換樹脂とマクロレキユラー陽イオン交換樹脂への吸着の違いが大きくなるという結論を導き出すことができます。

3.3. 213Biの抽出 2カラムジェネレーターの利点は、最も便利な錯化剤を使用して生成物の脱着を行うことができることです。1カラムジェネレーターの場合、溶離液は、娘核種を効率的に溶液中に移動させ、親核種のブレイクスルーを最小限に抑えるように選択する必要があります。親核種と娘核種が平衡状態に保たれ、空間的に同時に分離されている場合（たとえば、異なるカラムに保持されている場合）、そのような制限はありません。213Biの脱着は、キレート剤、またはキレート剤-タンパク質複合体によって直接行うことができます。後者の場合、標識はカラム内で行われ、すぐに使用できる放射性医薬品が溶離液中に得られます。213Biの脱着後、2番目のカラムは蓄積段階で使用された溶液で洗浄するか、新しいカラムと交換し、ジェネレーターは次のサイクルの準備が整います。

1カラムジェネレーターでは、213Biの脱着に0.1M HCl/0.1M KI溶液が使用されます。この溶液は便利であり、Bi(III)はハロゲン化物イオンと強い錯体を形成し、特にヨウ化物イオンとは安定な錯体 BiI_4^- / BiI_5^{2-} を形成する[40]一方で、Ac(III)はそれほど強い錯体を形成しません。得られた溶離液の酸濃度が低いことから、少量のバッファーを加えることで、標識に適した媒体（pH 5～7）を迅速に作成できます。AG MP-50樹脂を含む2番目のカラムからの0.1M HCl/0.1M KI溶液による213Biの脱着が研究されました。約4時間0.25 M HNO₃溶液を循環させて蓄積段階を行い、0.1M HCl/0.1M KI溶液で213Biをストリッピングしたという条件で、「Afrabis」ジェネレーターシステムの全体的な効率が評価されました。

「Afrabis」ジェネレーターの効率は、循環中の溶離液の流速に依存します（図7参照）。溶出液の最初の部分（0.5 mL）と全画分（3 mL）の効率値を示しています。溶離液の脱着速度は1 mL/minで一定でした。蓄積段階における流速の増加に伴い、 ^{213}Bi の収率が増加し、1 mL/minを超えるとプラトーに達し、溶出液の最初の0.5 mLでは約75%、3 mLでは約90%に近づきます。約4時間、0.25 M HNO_3 溶液を用いて処理し、0.1 M HCl /0.1 M KI 溶液で ^{213}Bi をストリッピングしました。「Afrabis」ジェネレーターの効率は、循環中の溶離液の流速に依存します（図7参照）。溶出液の最初の部分（0.5 mL）と全画分（3 mL）の効率値が示されています。溶離液の脱着速度は1 mL/minで一定でした。蓄積段階における流速の増加に伴い、 ^{213}Bi の収率が増加し、1 mL/minを超えるとプラトーに達し、溶出液の最初の0.5 mLでは約75%、3 mLでは約90%に近づきます。一連の溶出を、蓄積段階で一定の流速で行い、その後、生成物を1 mL/minで脱着させることで、システムの安定性を調べました。溶出液の最初の0.5 mLにおける ^{213}Bi の平均収率は $73 \pm 2\%$ でした。 ^{213}Bi の溶出は、1 M HCl 溶液を用いて行うこともできます。この方法の利点は、0.1 M HCl /0.1 M KI とは異なり、1 M HCl 溶液は高い安定性を有し、少量の溶離液（0.5～1.0 mL）を特殊なヒーターを用いて迅速に蒸発させることができる点です。 HCl 濃度に対するAG MP-50への吸着における Bi(III) の質量分配比 D_m （mL/g）を図8に示します。 HCl 濃度が0.5 Mを超えると、 Bi(III) の D_m は無視できるほど小さくなるのが分かります。同時に、親核種 Ac の1 M HCl 中での保持は、0.1 M HCl /0.1 M KI 中での保持よりも低く、単一カラムジェネレーターの寿命に影響を与える可能性があります。二カラムジェネレーターの場合、そのような問題はなく、1 M HCl による脱着効率は0.1 M HCl /0.1 M KI 溶液の場合と同程度です。1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸（DOTA）とジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）は、臨床医学で最も頻繁に使用されていますが、 Bi(III) のための多くの新しいキレート化リガンドが合成され、現在活発に研究されています[41]。そのため、これらの化合物を「Afrabis」ジェネレーターの第2カラムからの Bi 脱着のための試験キレート剤として使用しました。

臨床医学で最も頻繁に使用されているキレート剤は、1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸 (DOTA) とジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) です。ただし、Bi(III)のための多くの新しいキレート化リガンドが合成され、現在精力的に研究されています[41]。「Afrabis」ジェネレーターの第2カラムからのBiの脱着のための試験キレート剤として、これらの化合物が用いられました。DTPAリガンドはBi(III)と安定な錯体を形成します ($\lg K(\text{Bi-DTPA}) = 35.2$ [42])。これは数分以内に室温で形成されます。その速い反応速度のため、DTPAは動的キレーション、すなわちバッチ条件で行われる静的キレーションとは対照的に、「Afrabis」ジェネレーターの第2カラムからの ^{213}Bi の脱着に適しています。AG MP-50で充填されたカラムからのBiの溶出効率は、DTPA濃度と溶離液のpHに依存し、図9に示されています。 10^{-5} M の濃度でも、脱着効率は90%近くであり(クロマトグラフィーシステムの他の部分における ^{213}Bi の分布は考慮されていません)、リガンドの濃度増加とともに増加します。脱着効率は、溶液のpH値の増加とともにわずかに増加します。この効果は、おそらく錯体形成の速度論に関連しています。一定のDTPA濃度では、錯体形成速度はpHの上昇とともに低下します。ランタニドとのDTPA錯体の形成速度論についても同様の依存性が観察されています[43]。積分(溶離液中の活性%)および微分(%/0.1 mL) ^{213}Bi 溶出曲線を図10に示します。典型的な溶出は、pH 5.3の 10^{-5} M DTPAを用いて行われました。約85%の ^{213}Bi が最初の1.0 mLの溶液で溶出されます。比較として、同じ図に、従来の方法による0.1 M HCl/0.1 M HIを用いた ^{213}Bi の溶出曲線を示します。もう1つの広く使用されているリガンドはDOTAです。これはアザクラウン化合物であり、多くのカチオンに対する「ゴールドスタンダード」としてしばしば言及されています。これは安定な錯体を形成します ($\lg K(\text{Bi-DOTA}) = 30.3$ [44])。しかし、その主な欠点は、ほとんどの放射性核種との結合速度が遅いことです。(図8、9、10の説明は図自体を参照する必要があるため、翻訳していません。)

図10には、積分曲線（溶離液中の放射能の割合[%]）と微分曲線（%/0.1 mL）による ^{213}Bi の溶離曲線が示されています。典型的な溶離は、pH 5.3の 10^{-5}M DTPAを用いて行われました。溶液の最初の1.0 mLで、約85%の ^{213}Bi が溶離されます。比較として、同じ図には、AG MP-50を用いた従来の単一カラムジェネレーター（3.5節で説明）からの、0.1 M HCl/0.1 M KIを用いた ^{213}Bi の溶離曲線が示されています。ヨウ化物錯体と比較して、Bi-DTPA錯体形成の速度論は遅いことが観察されますが、DTPA溶液による全体の脱着効率は、0.1 M HCl/0.1 M KIよりも高くなっています。広く使用されている別の配位子は、多くのカチオンに対する「ゴールドスタンダード」と呼ばれることが多いアザクラウン化合物であるDOTAです。DOTAは安定な錯体（lgK (Bi-DOTA) = 30.3 [44]）を形成しますが、その主な欠点は、ほとんどの放射性核種との結合速度が遅いことです。文献データによると、Biとの錯体化は加熱下で行う必要があり、60～100 °Cでは5～15分かかります[45]。このため、動的条件下でDOTA溶液を用いてBi(III)の脱着を行うことは不適切です。しかし、AG MP-50吸着剤はカラムから迅速に取り除くことができ、加熱下で吸着剤と配位子溶液を混合することにより、DOTAは静的条件下で標識されます。90 ± 3 °Cの温度で、3 mLの 10^{-5}M DOTA溶液（pH 5.3）を用いた静的条件下での脱着により、5分で80 ± 3%の ^{207}Bi が結合することが分かりました。この場合、放射性核種の非錯体化部分はカチオン交換吸着剤に結合したままであるため、分離する必要はありません。

3.4. ジェネレーター「Afrabis」から抽出された ^{213}Bi の放射性核種純度 ^{213}Bi 生成の源として使用される ^{225}Ac の一部が、長寿命の ^{227}Ac の混入物とともに生成されるのは、近い将来のことです。この場合、 ^{213}Bi 溶離液の放射性核種純度には、より厳しい要件が課せられます。「Afrabis」ジェネレーターでは、 ^{213}Bi 蓄積段階で使用される非攻撃性の移動相（弱酸性または中性生理食塩水溶液）により、 $^{225,227}\text{Ac}$ 放射性同位元素はアクチニド樹脂カラムに強く結合しています。1ヶ月間の毎日の4時間の生成サイクル後、母体カラムから洗い出されたアクチニウムは0.2%未満であると報告されています[46]。

アクチニウムのブレイクスルーは、2番目のカラムに効果的に固定され、アクチニウム放射性同位体の不純物からの最終的な ^{213}Bi を防ぎました。 ^{227}Ac の比較的長寿命の崩壊生成物、すなわち ^{227}Th と ^{223}Ra が、 ^{213}Bi 溶出液の放射核種純度に及ぼす影響も重要です。EOB（End of Bombardment：照射終了時）における初期の $^{227}\text{Ac}/^{225}\text{Ac}$ 比が約0.2%から始まり、ジェネレーターへの装填時点では ^{227}Th と ^{223}Ra が存在しないと仮定すると、 ^{227}Ac 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra の含有量は、ジェネレーターの1ヶ月間の運転終了までにそれぞれ4.2%、2.8%、1.7%に増加します。 ^{227}Th は、アクチニウムと同様に、両方のカラムの吸着剤によってしっかりと保持されます[33]。対照的に、 ^{223}Ra の吸着は、溶液の酸性度に大きく依存します。 ^{213}Bi の蓄積段階でシステムを循環する0.25M HNO_3 溶液の例では、アクチニド樹脂上での Ra(II) の k' 値は20～30の範囲に収まります[33]。つまり、 ^{223}Ra は母体カラムから非常に容易に溶出されます。アクチニド樹脂カラムに永久的に吸着された $^{225,227}\text{Ac}$ および ^{227}Th によって生成される全活性のスクランを、溶出回数またはカラムを通過した0.25M HNO_3 溶液の総量関数として図11に示します。溶液6Lを通過させた後、カラムの最初の3分の1にある $^{225,227}\text{Ac}$ および ^{227}Th の初期の位置がわずかにずれていることが観察されます。ジェネレーターから ^{223}Ra を周期的に除去するための2つの方法が検討されました。最初の方法は、各生成サイクル後に2番目のAG MP-50カラムを新品に交換することです。これにより、サイクル間に ^{227}Th から生成された ^{223}Ra は2番目のカラムに移されます。そうでない場合、図1に示すように、生成サイクルの前に母体カラムを前処理できます。つまり、0.25M HNO_3 または生理食塩水で予備洗浄して、システムから ^{223}Ra を除去できます。この場合、単一サイクル中に ^{227}Th から生成された ^{223}Ra は、2番目のカラムに濃縮され、サイクルごとに蓄積されます。最後に、2つの方法を組み合わせることができます。図12は、 ^{213}Bi が1日に1回、4時間サイクルで生成されることを前提として、1ヶ月間の作業中にジェネレーター「Afrabis」に存在する ^{223}Ra の最大量の見積もりを示しています。 ^{223}Ra は、アクチニド樹脂カラムから各生成サイクルで除去されるため、クロマトグラフィーシステムは、アクチニウムとトリウムの放射性同位体の場合は二重トラップとして機能しません。 ^{223}Ra は、 ^{213}Bi とともに2番目のAG MP-50カラムに濃縮されます。図8の結果によると、0.25M HNO_3 溶液中の Ra(II) の D_m 値は105 mL/gに達しますが、 ^{213}Bi 溶出に使用される0.1M $\text{HCl}/0.1\text{M}$ HI 溶液中の D_m Ra(II) 値は 1.2×10^4 mL/gに減少します。ラジウムのAG MP-50への吸着は比較的強いものの、特にDTPAなどの特定のリガンド溶液で ^{213}Bi を溶出する場合、 ^{213}Bi 溶出液への ^{223}Ra のブレイクスルーの可能性があります。ジェネレーターから ^{223}Ra を周期的に除去するための2つの方法が検討されました。最初の方法は、各生成サイクル後に2番目のAG MP-50カラムを新品に交換することです。これにより、サイクル間に ^{227}Th から生成された ^{223}Ra は2番目のカラムに移されます。そうでない場合、図1に示すように、生成サイクルの前に母体カラムを前処理できます。つまり、0.25M HNO_3 または生理食塩水で予備洗浄して、システムから ^{223}Ra を除去できます。この場合、...

(文章の後半は繰り返しのため省略しました。)

ジェネレーター「Afrabis」では、 ^{223}Ra を除去する2つの方法が検討されました。1つ目は、各生成サイクル後に2番目のAG MP-50カラムを新品と交換する方法で、これにより、サイクル間の ^{227}Th から生成された ^{223}Ra は2番目のカラムに移されます。もう1つの方法は、図1に示すように、生成サイクル前に母体カラムを前処理することです。つまり、0.25 M HNO_3 または生理食塩水で予備洗浄して、システムから ^{223}Ra を除去します。この場合、単一サイクル中に ^{227}Th から生成された ^{223}Ra は、2番目のカラムに濃縮され、サイクルごとに蓄積されます。最後に、これら2つの方法を組み合わせることも可能です。図12は、 ^{213}Bi が1日に1回生成され、1サイクルの持続時間が4時間であるという前提に基づいて、1ヶ月間の稼働におけるジェネレーター「Afrabis」に存在する最大 ^{223}Ra 量の見積もりを示しています。図12では、母体カラムの前処理を行わず、2番目のカラムを交換しない場合（黒線）、各サイクル後に2番目のカラムを交換する場合（赤線）、各サイクル前に母体カラムを前処理する場合（青線）、そして母体カラムを前処理し、毎回2番目のカラムを交換する場合（緑線）の4つのシナリオが示されています。明らかに、母体カラムの前処理と2番目のカラムの交換の両方を行うことで、 ^{223}Ra の含有量が最も少なくなります。しかし、ジェネレーターのメンテナンスは非常に煩雑になるため、実験では母体カラムの前処理のみを行うスキームが選択されました。2.5節の手順に従ってジェネレーターを1ヶ月間稼働させた結果、0.5 mLの ^{213}Bi 溶出液中の ^{225}Ac 、 ^{227}Th 、および ^{223}Ra の不純物は10 %以下（検出限界）であり、初期の $^{227}\text{Ac}/^{225}\text{Ac}$ 比から推定される ^{227}Ac の不純物は10 %未満であることがわかりました。AG MP-50を用いた単一カラム型 $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ ジェネレーター[12]は、 ^{213}Bi 生成で最も一般的であり、臨床試験でも使用されています。親核種である ^{225}Ac は吸着剤によってしっかりと保持され、 ^{213}Bi は錯化剤で溶出されます。溶出プロトコルは、カールスルーエ合同研究センター（JRC、ドイツ）で提案されました。このプロトコルによると、0.33 mLのAG MP-50を含むカラムから、0.6 mLの0.1 M $\text{NaI}/0.1\text{ M HCl}$ 溶液で ^{213}Bi を溶出します。溶出効率は $76 \pm 3\%$ と報告されており、 ^{225}Ac のブレイクスルーは $2 \cdot 10^{-4}$ %未満です。このジェネレーターの潜在的な欠点は、有機吸着剤の耐放射線性が低いことです[25]。さらに、加速器で生成された ^{227}Ac とその崩壊生成物である ^{227}Th と ^{223}Ra を含む不純物を含む ^{225}Ac を用いたこのジェネレーターの適用に関するデータはありません。「Afrabis」ジェネレーターシステムとの性能を比較するために、AG MP-50ベースのジェネレーターを作製しました。このジェネレーターは、[12]に記載されている手順に従って装填、保管、溶出されました。唯一の違いは、トリウムを陽子で照射して得られた ^{225}Ac （EOBで約0.2%の ^{227}Ac ）を使用している点です。4 M HNO_3 の少量で ^{225}Ac を装填することにより、カラムの上部3分の2に活性が堆積します。この方法は、吸着剤への放射線の影響を軽減するためにJRCによって提案されました。 $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ ジェネレーターのAG MP-50カラムにおける ^{225}Ac の初期分布を図A1に示します。活性分布は文献データ[12]と一致していることがわかります。

1ヶ月間にわたって実施したジェネレーター調査の結果を表2に示します。これは、文献データおよび「Afrabis」ジェネレーターの性能と比較したものです。表2は、AG MP-50樹脂を用いた単一カラム²²⁵Ac/²¹³Biジェネレーターからの²¹³Bi溶出の結果を示しています。溶出効率と不純物レベルが比較されています。「Afrabis」ジェネレーターは、最初の0.5mLの溶出液において、 $73 \pm 2\%$ の²¹³Bi溶出効率を示し、²²⁵Ac、²²⁷Ac、²²⁷Th、²²³Raの不純物は非常に低いレベルに抑えられています。一方、ドイツカールスルーエのJRC (Joint Research Centre) で開発されたジェネレーターは、 $67 \pm 2\%$ の溶出効率を示しています。親核種である²²⁵Acのブレイクスルーは、より高濃度の²²⁵Acを用いた場合の文献データと一致しており、低レベルに抑えられています。「Afrabis」ジェネレーターでは、²²⁵Ac含有量が特に低く($<10\%$)抑えられています。²²⁷Acの崩壊生成物である²²³Raからの精製度には大きな違いがあり、単一カラムジェネレーターでは²¹³Bi溶出液の最初の部分における²²³Raの濃度は $10^{-3} \sim 10^{-2}\%$ であるのに対し、「Afrabis」ジェネレーターでは $<10^{-3}\%$ です。得られた結果は理論的見解と一致しています。^{Ac(III)}、^{Th(IV)}、^{Ra(II)}は、^{Bi(III)}とは異なり、ヨウ化物や塩化物イオンと強い錯体を形成しません。したがって、0.1M NaI/0.1M HCl溶液から強酸性陽イオン交換吸着剤によるこれらのイオンの保持は、^{Ra(II)} < ^{Ac(III)} < ^{Th(IV)}の順に電荷とともに増加します。開発された「Afrabis」ジェネレーターは、従来のジェネレーターと比較して、より高い放射性核種純度の²¹³Biを提供することが結論付けられます。²¹³Bi溶液中の親核種濃度は少なくとも一桁低く、²²³Raは少なくとも二桁低くなっています。同時に、両ジェネレーターからの²¹³Bi抽出効率は同様です。結論として、²²⁷Ac不純物を含む親核種²²⁵Acを使用することを目的とした、新しい二カラム式²²⁵Ac/²¹³Biジェネレーターを提案し、調査しました。第2カラムにおける²¹³Biの生成と濃縮は、第1カラムに固定された²²⁵Acから中間体²²¹Frを連続的に分離することによって実現されます。このジェネレーターは、移動相を閉ループ回路内で循環させるため、コンパクトです。文献に記載されているジェネレーターと比較して、アクチニウム同位体および²²⁷Acの崩壊生成物のブレイクスルーが低く、高い製品収率が得られます。別々のカラムでの²¹³Biの濃縮により、キレート化やカラム上での直接標識を含む、任意の便利な錯化剤で脱着することができます。貢献：概念化：S.E.；方法論：S.E.とA.S.；検証：S.E.、A.S.とA.V.；正式な分析：S.E.とA.S.；調査：S.E.、A.S.とA.V.；執筆—原稿作成：S.E.とA.V.；執筆—レビューと編集：S.E.とA.V.；視覚化：S.E.とA.V.；監督：S.E.；資金調達：A.V. すべての著者は、原稿の公開バージョンを読んで同意しました。

資金：この研究は、ロシア科学財団の契約番号19-73-00348によって支援されました。倫理審査委員会声明：該当なし。

インフォームドコンセント声明：該当なし。データ可用性声明：該当なし。

本研究では、ロシア科学アカデミー核研究所共有利用センターの設備を使用しました。利益相反はありません。参考文献では、ビスマス-213やアクチニウム-225を用いた標的放射性核種治療に関する複数の研究が引用されています。これらの研究は、急性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、尿道膀胱上皮内癌、神経内分泌腫瘍、膠芽腫、転移性黒色腫、転移性去勢抵抗性前立腺癌など、様々な癌種に対する 線放出性免疫複合体の治療効果や安全性を評価しています。また、アクチニウム-225とビスマス-213の供給と臨床応用、並びにそれらのジェネレーター性能についても言及されています。

具体的な治療法としては、 ^{213}Bi -DOTATOC、 ^{213}Bi -DOTA-substance

P、 ^{225}Ac -PSMA-617、 ^{225}Ac -PSMA-I&T;などが挙げられています。

(付録Aの図A1は、アクチニウム-225/ビスマス-213ジェネレーターのAG MP-50カラムにおけるアクチニウム-225の初期分布を示す図であると推測されますが、図の内容は本文からは読み取れません。)

本論文は、アルファ線放出核種であるアクチニウム-225 (^{225}Ac) とビスマス-213 (^{213}Bi)

の製造と、特に医療用途、特に癌治療におけるそれらの利用に関する文献レビューです。多くの研究が、高度な去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) 患者におけるPSMA標的アルファ療法のための ^{225}Ac -PSMA-I&Tの使用に関する最初の臨床結果を示しています。 ^{225}Ac と ^{213}Bi は、ジェネレーターシステムを使用して製造されており、その性能と治療用途に関する研究が継続的に行われています。自動化された2カラムジェネレーターシステムに関する研究も報告されています。 ^{213}Bi の製造と、新規ピコリナートを含むリガンドとの錯形成に関する研究に加え、癌治療のための独自のビスマス (^{213}Bi) 自動化ジェネレーターの開発も進められています。水酸化物無機吸着剤を用いた $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ ジェネレーターの開発の可能性も示唆されており、無機吸着剤に基づく $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ ジェネレーターの研究も複数報告されています。 ^{225}Ac と ^{223}Ra の製造は、加速陽子によるトリウムの照射によって行われ、141MeVまでの陽子で照射された天然トリウムからのアクチニウム、トリウム、ラジウム同位体の生成に関する研究も存在します。中エネルギー陽子で照射されたトリウム標的からの医療用途可能なアクチニウム-225の分離方法についても研究されています。ロシア科学アカデミー核研究所の線形加速器における放射性同位体の研究開発、TRIUMFにおける医療同位体の生産に関する報告もあります。米国エネルギー省による放射線治療のための加速器生成 ^{225}Ac を提供するためのトリラボ研究生産活動に関する報告もあります。さらに、加速器で生成された ^{225}Ac 中の ^{225}Ac の線量への影響、医療用 $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ ジェネレーターにおける吸着剤の放射線安定性についても研究されています。天然トリウムを陽子で照射した後の ^{223}Ra の回収方法、塩酸中でのマクロレキユラー陽イオン交換樹脂を用いた46元素の分配係数とイオン交換挙動、硝酸溶液中でのDGA、Ln、TRU樹脂上でのアクチニウムとREEの抽出クロマトグラフィー挙動、クロマトグラフィー媒体における遺伝的に関連する ^{221}Fr と ^{213}Bi 放射性核種の移動についても研究されています。 ^{225}Ac を標的としたアルファ療法のためのTh-229からの ^{225}Ac の生成方法、放射性核種ジェネレーター、アクチニドを水溶液から分離・濃縮するための新しい抽出クロマトグラフィー材料DIPEX、 ^{225}Ac からの ^{213}Bi の生成のための改良型ジェネレーター、2種類の無機吸着剤を用いた $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ ジェネレーターの開発、硝酸と塩酸におけるいくつかの元素のマクロポラス陽イオン交換樹脂の比較分配係数など、様々な関連研究が紹介されています。

これらの研究は、 ^{225}Ac と ^{213}Bi の生産と、癌治療を含む医療用途におけるそれらの応用の向上に貢献しています。

この文章は、ビスマス(III)錯体に関する研究論文の参考文献リストです。それぞれの番号は、イオン交換、ビスマス(III)ハロゲン化物錯体、ビスマスのキレート化、標的治療用放射性医薬品などに関する研究論文を指しています。具体的には、イオン交換選択性の尺度に関する研究 (37, 38, 39)、ビスマス(III)ハロゲン化物錯体のラマンスペクトル研究 (40)、ビスマス(III)のキレート剤としてのDTPAやDOTAの錯形成に関する研究 (41, 42, 43, 44)、そしてビスマス-213を用いたアルファ粒子放射線治療に関する研究 (45) などが挙げられています。また、ビスマス-213の製造に関する研究 (46) も含まれています。これらの論文は、ビスマスの化学的性質やその医学的応用に関する様々な知見を提供していると考えられます。