

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2018.4.2.99>

^{211}At and ^{211}At -labeled radiopharmaceuticals for targeted alpha therapy

Choong Mo Kang*, Kyo Chul Lee, and Yong Jin Lee

Division of Applied RI, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

ABSTRACT

^{211}At is an alpha emitting radionuclide, which can be produced using cyclotron with alpha beam. In addition, its strong linear energy transfer and iodine-like chemistry make that ^{211}At is one of the most attractive radionuclide in the field of targeted alpha therapy. In this review, production, labeling, and radiopharmaceuticals of ^{211}At will be discussed.

Key Word: ^{211}At , Astatine, Targeted alpha therapy, Radiotherapy, Alpha particle

Introduction

표적치료는 암을 치료하는 데 효과적인 방법으로 정상세포에 해롭지 않으면서 종양의 성장과 전이에 필요한 특정한 표적 분자의 형성을 방해함으로써 암 세포의 증식을 막는다. 그 중에 면역치료를 위해 개발된 항체기반 치료제인 트라스투주맙, 리툭시맙, 베바시주맙 등은 식약처의 승인을 받고 다양한 암 관련 질환에 사용 중이다(1). 특정한 세포의 수용체만 선택적으로 공격하는 이 치료기술은 치료후가 좋은 환자의 수가 제한적이고 고가의 항체의약품을 사용해야 한다는 단점이 있다. 무엇보다 암세포를 표적하는 화학·생물학적 치료제는 결합한 세포에만 작용하므로 치료제가 결합하지 않은 암세포에 의한 재발 위험성이 있다. 따라서, 치료용 방사선을 이용하여 치료제와 결합하지 않은 종양세포도 공격할 수 있고 적은 양의 항체를 투여하여 부작용을 줄이는 항체기반 표적 방사성의약품이 개발되었다(2). 대표적으로 베타(-)선을 방출하여 치료효과를 갖는 비호지킨 림프종 표적 방사성의약품인 Zevalin® (^{90}Y -이브리투모맙, 2002년 승인) 과

Bexxar® (^{131}I -토시투모맙, 2003년 승인)이 미 식약처 승인을 받고 임상에 사용되고 있다(3). 또 다른 림프종 표적 방사성의약품인 ^{131}I -리툭시맙은 한국원자력의학원에서 2004년에 식약처에서 허가를 받고 현재까지 임상시험을 진행하고 있으며, 일반적인 화학요법에 비해서 부작용이 적고 반복 치료 시 생존율의 증가를 임상시험을 통해 보고하였다(4). 1990년대 말부터 알파입자 방출 핵종을 이용한 탁월한 전임상·임상 결과가 보고됨에 따라 알파입자 방출 치료용 방사성의약품에 관한 연구, 기술개발이 이루어졌다. 현재, 2013년에 미 식약처로부터 판매허가를 받은 알파치료용 방사성의약품인 Xofigo® ($^{223}\text{RaCl}_2$)는 전립선암이 빠로 전이된 골육종 등에 치료제로서 사용되고 있다.

치료용 방사성의약품과 매우 밀접한 관련이 있는 방사선의 물리적 성질은 투과거리와 단위거리당 전달하는 에너지이며, 치료용 베타선의 경우 투과거리가 2-10 mm로 종양 주변의 정상 장기에 손상을 줄 수 있다. 하지만 알파입자 방출 핵종은 투과거리가 50-100 μm 의 세포 몇 개의 거리에 영향을 주기 때문에 보다 표적 질환에 영향을 미치며, 선 에너지를

Received: December 21, 2018 / Revised: December 27, 2018 / Accepted: December 29, 2018

Corresponding Author : Choong Mo Kang, Division of Applied RI, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 01812, Korea, Tel: +82-2-970-1628, Fax: +82-2-970-1986, E-mail: ck190@kirams.re.kr

Copyright©2018 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

전달(linear energy transfer)이 60–110 keV/μm로 베타선의 (0.1–1 keV/μm)의 약 100배 이상 에너지가 강하다. 특히, 알파입자는 DNA의 이중나선을 끊기 때문에 암세포를 확실 히 사멸하여 재발의 위험성을 줄일 수 있다(2,5). 알파입자 방 출 핵종은 약 100여종이 알려져 있으나 반감기, 알파입자 방 출 확률, 딸 핵종 등을 고려해서 많이 사용되는 핵종은 ²¹¹At, ²²⁵Ac, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²²³Ra 등이다. 이 중에 ²¹¹At는 사이클로트론으로 생산이 가능하며, 7.2 h의 반감기로 다 단계의 표지 반응과 근거리 운반이 가능하다. 같은 할로젠 족인 ¹³¹I과 유사 한 방법으로 표지가 가능하며, 저분자에서부터 항체와 같은 단백질에 결합하여 전임상, 임상연구가 많이 이루어지고 있 다. 본 종설에서는 최근 방사성의약품 분야에서 많은 관심과 연구가 이루어지는 표적 알파치료에 사용되는 ²¹¹At의 생산, 표지방법, 방사성의약품에 대해 소개하였다.

1. ²¹¹At의 생산 및 정제

1.1. 생산

At은 주기율표에서 할로젠 족에서 5번째에 위치하며 가 장 무거운 원소로서 안정한 동위원소가 존재하지 않는다. 가 장 반감기가 긴 동위원소는 ²¹⁰At ($t_{1/2}$ =8.3 h)으로, 두 번째는 ²¹¹At ($t_{1/2}$ =7.2 h)이다. ²¹⁰At의 붕괴 시 대부분 베타(+로) 알 파입자 방출이 거의 미미하고(0.18%), 붕괴 시 99% 이상 생 기는 폴로늄(²¹⁰Po)이 매우 독성이 강하기 때문에 방사성의약 품으로 사용하지 않는다(6). 그에 비해 ²¹¹At은 2가지 붕괴가 일어나는데, 전자 포획(58%)으로 된 ²¹¹Po가 100% 알파입자 붕괴를 일으키고, 알파입자 붕괴(42%)로 된 ²⁰⁷Bi가 100% 베타 선을 내면서, 최종적으로 100% 알파입자를 방출하며 안정 한 ²⁰⁷Pb의 형태가 된다(Figure 1).

²¹¹At는 다른 알파방출 핵종처럼 제너레이터로 생산되지 않 고, 사이클로트론에서 Bi타겟에 알파빔을 조사하여 생산한

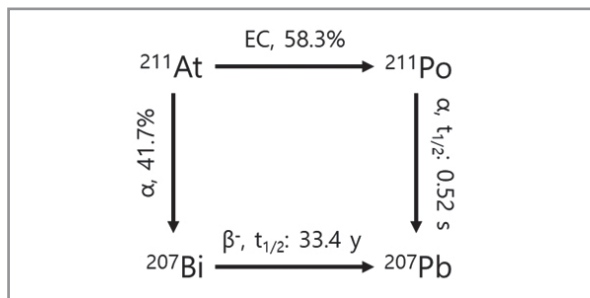


Figure 1. Decay mode of ²¹¹At (EC=electron capture, $t_{1/2}$ =half-life).

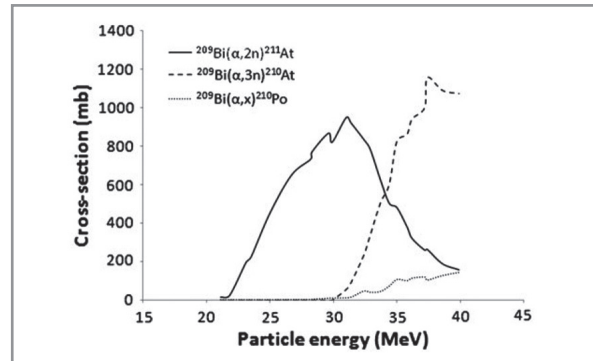


Figure 2. Experimental cross-section of the irradiation of ²⁰⁹Bi (8)

다. Bi 를 가열하여 녹이고 알루미늄 판에 1.5 × 10.2 mm 의 크기, 2 mm의 두께로 도포를 한다. Bi는 열 전도율(7.97 W/K/m)과 녹는점(272 °C)이 낮기 때문에 빔 조사 시 타겟 이 타지 않도록 냉각시스템이 매우 중요하다(5). ²¹¹At은 Bi에 알파빔을 조사하여 ²⁰⁹Bi (α,2n) ²¹¹At 핵반응으로 생산이 되 며, 이 핵반응은 빔 에너지가 약 20 MeV 이상일 때 일어난 다. 31 MeV에서 ²¹¹At생산량이 최대가 되지만, 높은 빔 에너 지에서 불순물인 ²¹⁰At이 생산되기 때문에 약 28.4 MeV를 최 대값으로 하고 전류와 조사시간을 늘려 생산량을 조절한다 (7,8) (Figure 2). 참고문헌에 의하면 28–29.5 MeV의 에너 지로 조사 시 0.4–1.1 MBq/uA/h 범위의 ²¹¹At이 생산된다 (9–12). 전 세계적으로 사이클로트론을 이용해 ²¹¹At을 생산 하는 기관과 생산량은 꾸준히 늘어나고 있으며, 주요 생산현 황은 다음 표와 같다(Table 1).

1.2. 정제

빔 조사 후 Bi/Al 타겟에서 ²¹¹At을 분리하기 위해서 현재, Wet extraction 또는 dry distillation을 이용한다.

1.2.1. Wet extraction

빔 조사된 Bi타겟을 강산에 녹이고 유기용액으로 ²¹¹At을 선택적으로 추출하는 방법이다 (13) (Figure 3). 67%의 질 산으로 알루미늄 판 위의 Bi와 At을 녹이고 둥근 바닥 플라 스크에 옮겨 증류시스템으로 질산을 증발시킨다. 증발 후 남 은 고체 Bi(NO₃)₃는 30% 질산에 다시 용해한 후 분액깔때기 에 옮겨 butyl ether 또는 isopropyl ether를 첨가하고 흔들 면 층이 분리되고 ether 층에 있는 ²¹¹At을 추출한다. 이 방법 은 감쇠보정을 했을 경우 약 93%의 ²¹¹At 회수율을 얻지만,

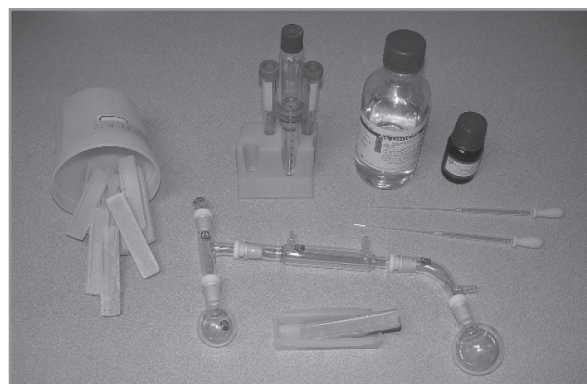
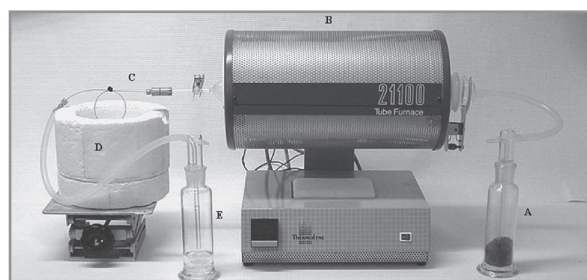
Table 1. Main production sites of ^{211}At in the world

국가	기관	생산량	비고
미국	Duke University	4.44 GBq (1.1 GBq/h)	Dry distillation 정제
미국	University of Washington	733 MBq/h	
미국	National Institutes of Health	396 MBq (104 MBq/h)	
미국	University of Pennsylvania	3.6 GBq	Dry distillation 정제
유럽	Copenhagen University Hospital, Denmark	6.6 GBq (1.68 GBq/h)	Dry distillation 정제
유럽	Vrije Universiteit Brussel, Belgium		
일본	Osaka University	37 MBq (3.5 μA , 3 h)	약 분기 1회 생산
일본	QST, NIRS	450 MBq (15 μA , 2 h)	Dry distillation 정제
일본	Fukushima Medical University	-	Dry distillation 정제

추출 시 소요되는 시간이 다소 길어 약 70%의 ^{211}At 을 얻을 수 있다(13,14).

1.2.2. Dry distillation

^{211}At 을 Bi타겟으로부터 정제하기 위한 또 다른 방법인 dry distillation은 빔 조사된 Bi를 석영 챔버에 넣고 도가니에서 Bi의 녹는점보다 높은 650–800 °C로 가열하여 기화된 ^{211}At 을 포집하는 방법이다(15,16) (Figure 4). 일부 기관에서 알루미늄 판에서 Bi를 제거하여 정제하는 방법을 보고하였지만 시간의 경과에 따른 ^{211}At 의 손실과 방사능오염 같은 문제가 생길 수 있다(15). 따라서 일반적으로 알루미늄 판과 함께 챔버에 넣어 증류하는 방법을 사용하며, 약 30분 간 질소 혹은 아르곤 가스를 흘려 ^{211}At 을 포집한다. 기화된 ^{211}At 의 포집은 거품트랩(17), 미세관 저온트랩 방법(15) 등이 알려져 있

**Figure 3.** Apparatus and reagents for wet extraction (11).**Figure 4.** Dry distillation system (13).

으며, 클로로포름에 녹이는 거품트랩은 약 67%를 회수할 수 있지만 방사선분해의 위험이 있다. 따라서 후자의 방법으로 polyetheretherketone (PEEK) tubing에 저온(약 -50 °C)에서 포집 후 유기용매를 PEEK tubing에 천천히 흘려 도포된 ^{211}At 을 회수한다(18). 저온트랩을 이용한 방법은 문헌에 따르면 Bi타겟으로부터 약 70%의 ^{211}At 의 회수가 가능하다(5).

1.3. 방사선분해(Radiolysis)

방사선분해는 방사선에 의해 방사성동위원소가 물리화학적으로 변화되는 현상이며, 동일 부피에서 에너지가 베타선의 두 배 이상 크기 때문에 알파입자 방출 핵종의 경우 방사선분해에 관해 고려해야 한다. 방사선분해에 의해 방사성의 약품의 표지 수율과 안정성 저하 같은 문제가 생기기 때문에 빔 조사 후 정제과정에서 산화제와 산을 유기용매에 함께 사용하여 이를 줄이는 연구가 진행되었다(18,19). 빔 조사 후 분리정제 과정에서 N-chlorosuccinimide-메탄올 용액에 넣고 용출했을 때 방사선분해가 약 1/4이하로 줄어들어 높은 방사선량과 장시간 노출에도 방사선분해에 의한 표지수율 감소가 적다고 보고되었다(20).

2. ²¹¹At의 표지방법

²¹¹At은 -1, 0, +1, +3, +5와 +7의 6개의 산화상태를 갖는다고 추측된다(8). 금속성의 산화상태를 이용해 다양한 킬레이터를 이용한 표지방법이 연구되었지만, 체내 불안정성으로 인해 사용이 제한된다. 현재, 가장 많이 사용되는 표지방법은 Zalutsky 연구팀이 개발한 유기금속 전구체를 이용한 At⁺의 친전자성 치환반응이다. 전구체인 Trimethyltin (N-succinimidyl 3-(tri-methylstannyl) benzoate, MeSTB)이나 tributyltin (N-succinimidyl 3-(tri-n-butylstannyl)benzoate, BuSTB)에 ²¹¹At을 표지 (N-succinimidyl 3-[²¹¹At]astatobenzoate, SAB)한 후 항체나 펩티드에 도입하는 2단계 표지방법이다(21) (Figure 5). 하지만 일부 빠르게 대사되는 단백질이나 저분자 물질에서 ²¹¹At의 체내 불안정성이 보고되었다(22-25).

또 다른 표지방법은 Wilbur 연구팀이 개발한 boron cage 기반 전구체가 있다. 탈아스타틴화에 대한 메커니즘은 알려진 바 없지만 Wilbur 연구팀은 C-At의 결합에너지가 F, Cl, Br, I에 비해 낮기 때문에 탈아스타틴화가 일어난다고 가정하고 상대적으로 강한 결합을 갖는 B-At결합을 이용해 표지방법을 고안하였다(26, 27). 다양한 boron cage 전구체가 개발되었으며, 벤젠고리보다 크기가 약 30% 정도 크지만 체내에서 안정하다고 보고되었다(27) (Figure 6).

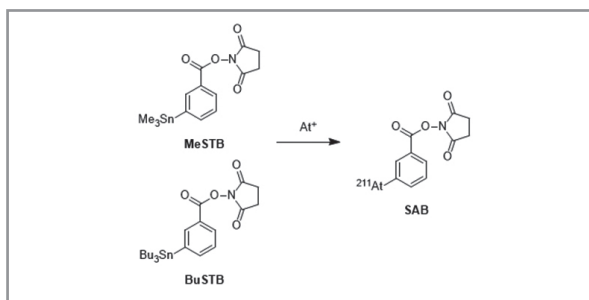


Figure 5. STB precursor and scheme for ²¹¹At labeling.

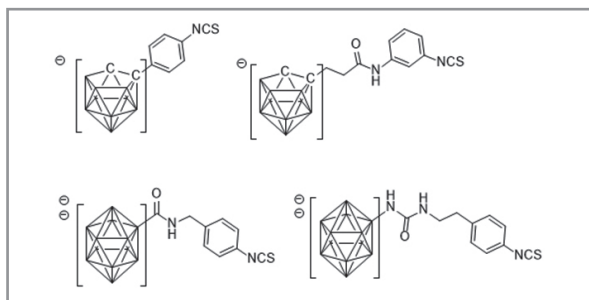


Figure 6. Boron cage derivatives for ²¹¹At labeling

3. ²¹¹At 표지 방사성의약품

At은 1940년에 최초 알려졌지만, 본격적으로 의료용 방사성의약품으로 연구가 된 것은 90년대 후반에 접어들면서부터이다. 2008년에 Zalutsky 연구팀이 단일클론성 항체인 81C6에 ²¹¹At을 표지한 방사성의약품의 최초 임상시험 결과를 발표하였다(21). 18명의 전이된 뇌종양 환자를 대상으로 한 임상시험에서 ²¹¹At-81C6는 환자의 종양부위에 직접 주입하여 화학요법과 병행하였다. 그리고 HER2 발현 유방암 치료제로 개발된 ²¹¹At-trastuzumab은 전임상 시험에서 탁월한 종양세포 사멸효과를 나타냈고(28), 임상시험을 위한 준비 중이다. 그 외에도 항체기반의 다양한 방사성의약품들이 신경교종, 백혈병, 난소암 등의 치료를 위한 전임상 혹은 임상시험 중에 있다(29-32) (Table 2). 저분자기반 방사성의약품인 [¹³¹I]MIBG (meta-[¹³¹I]iodobenzylguanidine)의 I를 At으로 교체한 [²¹¹At]MABG (meta-[²¹¹At]astatobenzylguanidine)의 전임상연구가 보고되었고, beads를 이용해 HPLC가 필

Table 2. ²¹¹At-labeled radiopharmaceuticals

국가	표적질환	투여방법	비고
²¹¹ At-B10-1F5 (anti-CD20 항체)	Lymphoma (B-cell)	IV	전임상
²¹¹ At-81C6	Glioma (tenacin)	Regional	임상 2상 완료
²¹¹ At-M X35 F(ab') ₂	Ovarian cancer (NAPi2b)	IP	임상 1상 완료
[²¹¹ At]MABG	Neuroblastoma, Pheochromocytoma	IV	전임상
²¹¹ At-trastuzumab	Breast cancer (HER2)	Intrathecal	전임상
²¹¹ At-B10-30F11 (anti-CD45 항체)	Leukemia	IV	전임상
²¹¹ At-BC8-B10	Leukemia	Infusion	임상 1,2상 진행 중
²¹¹ At-PSMA series	Prostate cancer	정맥주사	전임상
²¹¹ At-5F7 (nanobody)	Breast cancer (HER2)	IV	전임상

요없는 정제 가능한 합성법이 소개되었다(33-35). 그 외 다른 저분자 방사성의약품은 Glu-urea-Lys 기반의 전립선암 치료용 전립선특이막항원(prostate-specific membrane antigen, PSMA) 표적 방사성의약품이다. 기존에 ^{18}F -표지 PET 진단용 방사성의약품이 개발되었지만, 표적 알파치료에 대한 관심이 대두되면서 ^{211}At -표지 PSMA 유도체에 관한 연구가 이루어지고 있다(36,37). 하지만, 대부분의 PSMA 유도체가 신장, 침샘의 섭취도 높기 때문에 임상시험에 진입하기 전에 정상 장기의 피폭을 줄이기 위해 구조적 최적화 과정이 필요하다.

또 다른 치료용 방사성의약품의 플랫폼은 낙타과 동물에서 추출한 heavy-chain only 항체를 조작해서 만든 나노바디이다. 보통 항체보다 크기가 약 1/10로 작아서 안정성이 우수하며, 표적 종양세포의 섭취와 체외 배출이 빠르다. 그리고 결합력은 nM 수준으로 높기 때문에 치료용 방사성의약품으로 연구 개발되고 있으며(38), HER2에 높은 결합력이 있는 나노바딘인 5F7에 ^{211}At 를 표지하여 전임상평가를 수행한 논문이 발표되었다(39).

Conclusion

최근 핵의학 관련 학회에서 ^{225}Ac -PSMA617를 이용한 탁월한 임상치료 예후를 ^{68}Ga -PSMA11로 얻은 PET영상 결과를 쉽게 볼 수 있다. 이처럼 전 세계적으로 치료용 방사성의약품에 대한 관심은 급속히 증가하고 있으며, 이것은 비단 해외뿐만이 아니다. 2014년에 원자력의학원 내 MC-50 사이클로트론에서 분리정제만 이루어진다면 알파빔으로 ^{211}At 생산이 가능함을 확인하였다(40). 한편, 2017년에는 $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ 제너레이터 개발에 관한 논문이 미국에서 발표되었으며(41), 개발된다면 제너레이터를 통해 ^{211}At 을 손쉽게 얻을 수 있게 된다. ^{211}At 의 충분한 양 확보와 사이클로트론으로 생산된 ^{211}At 의 분리정제가 이루어진다면 머지않아 국내에서도 ^{211}At -표지 치료용 방사성의약품을 개발할 수 있을 것이라 예상된다.

Acknowledgments

이 논문은 2018년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 국책연구사업(No. 50462-2018)을 통하여 수행된 연구입니다. 이권에 대한 문제(conflict of interest)는 해당사항 없습니다.

References

1. Sharkey RM, Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer: new prospects for antibodies and Immunoconjugates. *CA Cancer J Clin* 2006;56:226-243.
2. Makvandi M, Dupis E, Engle JW, Nortier FM, Fassbender ME, Simon S, Birnbaum ER, Atcher RW, John KD, Rixe O, Norenberg JP. Alpha-Emitters and Targeted Alpha Therapy in Oncology: from Basic Science to Clinical Investigations. *Target Oncol* 2018;13:189-203.
3. Milenic DE, Brechbeil MW. Targeting of radio-isotopes for cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2004;3:361-370.
4. Kang HJ, Lee SS, Byun BH, Kim KM, Lim I, Choi CW, Suh C, Kim WS, Nam SH, Lee SI, Eom HS, Shin DY, Lim SM. Repeated radioimmunotherapy with ^{131}I -rituximab for patients with low-grade and aggressive relapsed or refractory B cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:945-953.
5. Zalutsky MR, Pruszyński M. Astatine-211: Production and Availability. *Curr Radiopharm* 2011;4:177-185.
6. Harrison J, Leggett R, Lloyd L, Phipps A, Scott B. Polonium-210 as a poison. *J Radiol Prot* 2007;27:17-40.
7. Kirby HK. Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry – Astatine. 8th ed. New York: Springer-Verlag; 1985. p. 95-106.
8. Guerard F, Gustin JF, Brechbeil MW. Production of [^{211}At]-Astatinated Radiopharmaceuticals and Applications in Targeted α -Particle Therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2013;28:1-20.
9. Henriksen G, Messelt S, Olsen E, Larsen RH. Optimisation

- of cyclotron production parameters for the $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ reaction related to biomedical use of ^{211}At . *Appl Radiat Isot* 2001;54:839–844.
10. Lebeda O, Jiran R, Ráliš J, Štursa J. A new internal cyclotron target system for production of ^{211}At on the cyclotron U-120M. *Int J Appl Radiat Isot* 2005;63:49–53.
 11. Schwarz UP, Plascjak P, Beitzel MP, Gansow OA, Eckelman WC, Waldmann TA. Preparation of ^{211}At -labeled humanized anti-Tac using ^{211}At produced in disposable internal and external bismuth targets. *Nucl Med Biol* 1998;25:89–93.
 12. Alfàrano A, Abbas K, Holzwarth U, Bonardi M, Groppi F, Alfassi Z, Menapace E, Gibson PN. Thick target yield measurement of ^{211}At through the nuclear reaction $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)$. *J Phys Conf Series* 2006;41:115–122.
 13. Yordanov AT, Pozzi O, Carlin S, Akabani G, Zalutsky MR. Wet harvesting of no-carrier-added ^{211}At from an irradiated ^{209}Bi target for radiopharmaceutical applications. *J Radioanal Nucl Chem* 2004;262:593–599.
 14. Champion J, Alliot C, Huclier S, Deniaud D, Asfari Z, Montavon G. Determination of stability constants between complexing agents and At(I) and At(III) species present at ultra-trace concentrations. *Inorganica Chimica Acta* 2009;362:2654–2661.
 15. Lindegren S, Back T, Jensen HJ. Dry-distillation of astatine-211 from irradiated bismuth targets: a time-saving procedure with high recovery yields. *Appl Radiat Isot* 2001;55:157–160.
 16. Pozzi OR, Zalutsky MR. Radiopharmaceutical chemistry of targeted radiotherapeutics, part 3: alpha-particle-induced radiolytic effects on the chemical behavior of ^{211}At . *J Nucl Med* 2007;48:1190–1206.
 17. Friedman AM, Zalutsky MR, Wung W, Buckinham F, Harper PV Jr, Scherr GH, Wainer B, Hunter RL, Appelman EH, Rothberg RM, Fitch FW, Stuart FP, Simonian SJ. Preparation of a biologically stable and immunogenically competent astatinated protein. *Int J Nucl Med Biol* 1977;4:219–224.
 18. Pozzi OR, Zalutsky MR. Radiopharmaceutical chemistry of targeted radiotherapeutics, part 1 : Effects of solvent on the degradation of radiohalogenation precursors by astatine-211 α -particles. *J Nucl Med* 2005;46:700–706.
 19. Pozzi OR, Zalutsky MR. Radiopharmaceutical chemistry of targeted radiotherapeutics, part 2 : radiolytic effects of ^{211}At alpha-particles influence N-succinimidyl 3- ^{211}At -astatobenzoate synthesis. *J Nucl Med* 2005;46:1393–1400.
 20. Pozzi OR, Zalutsky MR. Radiopharmaceutical chemistry of targeted radiotherapeutics, part 4: Strategies for ^{211}At labeling at high activities and radiation doses of ^{211}At α -particles. *Nucl Med Biol* 2017;46:43–49.
 21. Zalutsky MR, Reardon DA, Akabani G, Coleman RE, Friedman AH, Freidman HS, McLendon RE, Wong TZ, Bigner DD. Clinical experience with α -emitting astatine-211: treatment of recurrent brain tumor patients with ^{211}At -labeled chimeric 81C6 antitenascin monoclonal antibody 81C6. *J Nucl Med* 2008;49:30–38.
 22. Wilbur DS, Vessella RL, Stray JE, Goffe DK, Blouke KA, Atcher RW. Preparation and evaluation of para- ^{211}At astatobenzoyl labeled anti-renal cell carcinoma antibody A6H F(ab)₂. In vivo distribution comparison with para- ^{125}I iodobenzoyl labeled A6H F(ab)₂. *Nucl Med Biol* 1993;20:917-927.
 23. Persson, MI, Gedda L, Jensen HJ, Lundqvist H, Malmstrom PU, Tolmachev V. Astatinated trastuzumab, a putative agent for radionuclide immunotherapy of ErbB2-expressing tumours. *Oncol Rep* 2006;15:673-680.
 24. Visser GWM, Deimer EL, Kaspersen FM. The preparation and stability of ^{211}At -astato-imidazoles. *Int J Appl Rad Isot* 1980;31:275-278.
 25. Gdarg PK, Johdn CS, Zalutsky MR. Preparation and preliminary evaluation of 4- ^{211}At astato-N-piperidinoethyl benzamide. *Nucl Med Biol* 1995;22:467-473.
 26. Ayed T, Pilme J, Teze D, Bassal F, Barbet J, Cherel M, Champion J, Maurice R, Montavon G, Galland N. ^{211}At -labeled agents for alpha-immunotherapy: On the in vivo stability of astatine-agent bonds. *Eur J Med Chem*

- 2016;116:156-164.
27. Wilbur DS. Chemical and Radiochemical Considerations in Radiolabeling with α -Emitting Radionuclides. *Curr Radiopharm* 2011;4:214-247.
28. Akabani G, Carlin S, Welsh P, Zalutsky MR. In vitro cytotoxicity of ^{211}At -labeled trastuzumab in human breast cancer cell lines: Effect of specific activity and HER2 receptor heterogeneity. *Nucl Med Biol* 2006;33:333-347.
29. Green DJ, Shadman M, Jones JC, Frayo SL, Kenoyer AL, Hylarides MD, Hamlin DK, Wilbur DS, Balkan ER, Lin Y, Miller BW, Frost SH, Gopal AK, Orozco JJ, Gooley TA, Laird KL, Till BG, Bäck T, Sandmaier BM, Pagel JM, Press OW. Astatine-211 conjugated to an anti-CD20 monoclonal antibody eradicates disseminated B-cell lymphoma in a mouse model. *Blood* 2015;125:2111-2119.
30. Cederkrantz E, Andersson H, Bernhardt P, Bäck T, Hultborn R, Jacobsson L, Jensen H, Lindegren S, Ljungberg M, Magnander T, Palm S, Albertsson P. Absorbed Doses and Risk Estimates of ^{211}At -MX35 F(ab')₂ in Intraperitoneal Therapy of Ovarian Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:569-576.
31. Orozco JJ, Bäck T, Kenoyer A, Balkin ER, Hamlin DK, Wilbur DS, Fisher DR, Frayo SL, Hylarides MD, Green DJ, Gopal AK, Press OW, Pagel JM. Anti-CD45 radioimmunotherapy using ^{211}At with bone marrow transplantation prolongs survival in a disseminated murine leukemia model. *Blood* 2013;121:3759-3767.
32. Li Y, Hamlin DK, Chyan MK, Wong R, Dorman EF, Emery RC, Woodle DR, Manger RL, Nartea M, Kenoyer AL, Orozco JJ, Green DJ, Press OW, Storb R, Sandmaier BM, Wilbur DS. cGMP production of astatine-211-labeled anti-CD45 antibodies for use in allogeneic hematopoietic cell transplantation for treatment of advanced hematopoietic malignancies. *PLoS One* 2018;13:e0205135
33. Vaidyanathan G, Zalutsky MR. 1-(m-[^{211}At]astatobenzyl)guanidine: Synthesis via astatate demetalation and preliminary in vitro and in vivo evaluation. *Bioconjug Chem* 1992;3:499-503.
34. Vaidyanathan G, Friedman HS, Keir ST, Zalutsky MR. Evaluation of meta-[^{211}At]astatobenzylguanidine in an athymic mouse human neuroblastoma xenograft model. *Nucl Med Biol* 1996;23:851-856.
35. Vaidyanathan G, Affleck, DJ, Alston KL, Zhao XG, Hens M, Hunter DH, Babich J, Zalutsky MR. A kit method for the high level synthesis of [^{211}At]MABG. *Bioorg Med Chem* 2007;15:3430-3436.
36. Rowe SP, Drzezga A, Neumaier B, Dietlein M, Gorin MA, Zalutsky MR, Pomper MG. Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Radiohalogenated PET and Therapeutic Agents for Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:90S-96S.
37. Kiess AP, Minn I, Vaidyanathan G, Hobbs RF, Josefsson A, Shen C, Brummet M, Chen Y, Choi J, Koumariou E, Baidoo K, Brechbiel MW, Mease RC, Sgouros G, Zalutsky MR, Pomper MG. (2S)-2-(3-(1-Carboxy-5-(4- ^{211}At -Astatobenzamido)Pentyl)Ureido)-Pentanedioic Acid for PSMA-Targeted α -Particle Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med* 2016;57:1569-1575.
38. Dmitriev OY, Lutsenko S, Muiyldermans S. Nanobodies as Probes for Protein Dynamics in Vitro and in Cells. *J Biol Chem* 2016;291:3767-3775.
39. Choi J, Vaidyanathan G, Koumariou, Kang CM, Zalutsky MR. Astatine-211 labeled anti-HER2 5F7 single domain antibody fragment conjugates: radiolabeling and preliminary evaluation. *Nucl Med Biol* 2017;56:10-20.
40. Kim G, Chun K, Park SH, Kim B. Production of alpha-particle emitting ^{211}At using 45 MeV alpha-beam. *Phys Med Biol* 2014;59:2849-2860.
41. Crawford JR, Yang H, Kunz P, Wilbur DS, Schaffer P, Ruth TJ. Development of a preclinical $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ generator system for targeted alpha therapy research with ^{211}At . *Nucl Med Biol* 2017;48:31-35.