

تولید و کنترل کیفی ژنراتورهای رادیو دارویی روی-۶۲/مس-۶۲ (ParsCuGen) در ایران

سید یوسف فضائلی*⁺

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

چکیده: این مقاله به دستاورد های پروژه ملی پژوهشی تولید و کنترل کیفی ژنراتور رادیو دارویی روی-۶۲/مس-۶۲ برای استفاده در پرتو نگاری گسیل پوزیترون که برای اولین بار در پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای اجرا شده است، می پردازد. در این پروژه، پس از بررسی کدهای هسته ای ویژه تولید با سیکلوترون، واکنش های بسیار شیمی خالص سازی، آبکاری تارگت های تولید با استفاده از ترکیب تترا کلرو آوریکن اسید، روی-۶۲ کلرید در مقیاس صنعتی (۵ کوری در هر تولید) با خلوص ۹۹٫۹۸٪ تهیه شد. پس از طی مرحله های تولید، کنترل کیفی رادیو نوکلید تولید شده انجام شد. در ادامه فراورده بر روی سه نوع گوناگون ژنراتورها بارگذاری و برای استفاده کلینیکی آماده ارسال به مرکز پزشکی هسته ای شد.

واژه های کلیدی: ژنراتور رادیو دارویی؛ رادیو نوکلیدهای روی-۶۲/مس-۶۲؛ سیکلوترون؛ پرتو نگاری گسیل پوزیترون.

KEYWORDS: Radiopharmaceutical generators; Copper-62/zinc-62 radionuclides; Cyclotron; Positron emission tomography.

مقدمه

دانشمندان بوده و تولید و نشان دار سازی آن ها مورد توجه واقع شده است [۵، ۶]. تاکنون تعداد محدودی میکرو ژنراتور روی-۶۲ در دنیا معرفی شده است که شرکت پروپورشنال تکنولوژی^(۱) امریکا در این بین پیشرو بوده و نیاز اساسی بازار این رادیو دارو را تأمین می نماید [۷]. برتری عمده استفاده از رادیو ایزوتوپ مس-۶۲، فعالیت ویژه بالای ژنراتور (۱۰۰۰ میلی کوری) و قابلیت تجویز ۳۰ میلی کوری مس-۶۲ به بیمار می باشد. این برتری های مس-۶۲ نشاندار شده با مولکول های زیستی را به عنوان پروسسورهای زیستی در مقیاس نانو مولار

در سال های اخیر پرتو نگاری گسیل پوزیترون (PET) به عنوان روشی ممتاز در تعیین مقدار توزیع رادیو نوکلیدها در بافت زنده مطرح شده است [۱] و با افزایش تعداد این سامانه های تصویربرداری نصب شده و کاربرد آن ها در سراسر دنیا، نیاز به ژنراتورهای تولید رادیو ایزوتوپ مورد استفاده در پرتو نگاری گسیل پوزیترون روز به روز بیش تر احساس می شود [۲، ۳]. در این راستا، رادیو ایزوتوپ روی-۶۲ (نیمه عمر ۹٫۶ ساعت، واپاشی: ۱۰۰٪ $\epsilon + \beta^+$) و رادیو ایزوتوپ دختر آن مس-۶۲ (نیمه عمر ۹٫۷۴ دقیقه، واپاشی: ۱۰۰٪ $\epsilon + \beta^+$) [۴] با قابلیت تاباندن پوزیترون مورد توجه

*عهده دار مکاتبات

+E-mail: youseffazaeli@gmail.com

(1) Proportional Technologies, Inc

قرار گرفت. در ادامه فراورده بر روی سه نوع گوناگون ژنراتورها بارگذاری و مورد ارزیابی قرار گرفت.

بخش تجربی

مواد

مواد شیمیایی از شرکت سیگما - آلدیج (آلمان) و رزین‌های تعویض یونی از آزمایشگاه‌های بیو - راد (کانادا) خریداری شدند.

دستگاه‌ها

تولید رادیو نوکلید روی-۶۲ در سیکلوترون ۳۰ MeV (Cyclone-30, IBA) سازمان انرژی اتمی ایران اجرا شد. خلوص رادیونوکلیدی توسط آشکارساز بسیار خالص ژرمانیم (HPGe)^(۱) و تحلیل گر چند کاناله کانبرا^(۲) مورد بررسی قرار گرفت. برای اندازه‌گیری فعالیت نمونه‌ها از رادیومتر CRC 15R کپیتک استفاده شد.

شرح آزمایش

ساخت هدف

همان‌گونه که در شکل ۲ نشان داده شده است، یک لایه مس آبکاری شده بر روی سطح پوشیده از طلا با یک زاویه ۶ درجه نسبت به پرتوهای پروتونی تابش‌دهی می‌شود. این هدف با استفاده از جریان آب با سرعت جریان ۵۰ L/min تا دمای ۱۸ درجه سلسیوس خنک شد. به منظور تهیه لایه محافظ طلا، یک حمام طلا (دارای HAuCl_4 به عنوان منبع طلا) مورد استفاده قرار گرفت و لایه نشانی طلا بر طبق روش گزارش شده پیشین با تغییر جزئی انجام شد [۱۲]. لایه نشانی مس طبیعی بر روی لایه آبکاری شده طلا با شرایط بهینه به صورت زیر انجام گرفت. حمام آبکاری: مس سیانید: ۶/۵ گرم، پتاسیم سیانید: ۱۱/۵ گرم، سدیم کربنات: ۵/۵ گرم و سدیم هیدروکسید: ۱/۵ گرم. جریان: ۳/۵ آمپر بر دسیمتر مربع. زمان: ۶ ساعت، سرعت همزدن: ۸۰۰ rpm حجم کلی: ۵۰۰ میلی لیتر. دما: ۷۰-۶۰ درجه سلسیوس. ضخامت مس آبکاری شده به وسیله کم کردن وزن هدف پیش و پس از فرایند لایه نشانی تعیین شد. ضخامت بعد از ۴ ساعت، به میزان ۱۹۰ میکرومتر اندازه گیری شد.



شکل ۱- ژنراتور و دستگاه دوشش روی-۶۲/مس-۶۲ [۳].

معرفی می نماید [۸، ۹] در شکل ۱ نمونه ای از ژنراتور (به همراه کیت دوشش) تولید شده در شرکت پروپورشنال تکنولوژی نشان داده شده است. این ژنراتور قابلیت دوشش ۱۵-۵۰ میلی کوری از مس-۶۲ در ۴ میلی لیتر از محلول استریل دوشش را دارا می باشد و به پزشک اجازه تصویر برداری در هر ۱۸ دقیقه را می‌دهد [۱۱، ۱۰]. این نمونه ژنراتور پرمصرف ترین ژنراتور از این نوع می باشد.

همان‌گونه که اشاره شد بیش‌ترین توان تولیدی ژنراتور تولید شده در ایالات متحده ۵۰ میلی کوری در هر دوشش بوده (در هنگام تولید و بارگذاری ژنراتور) و در نتیجه با توجه به مسافت طولانی (اقیانوس اطلس) بین تولید کننده و اروپا به عنوان مصرف کننده دوم و نیمه عمر به نسبت کوتاه رادیو ایزوتوپ روی-۶۲ (۹/۶ ساعت)، تولید این ژنراتورها با اکتیوته‌های بالاتر (تا ۵ کوری در هر ژنراتور) مورد بررسی و تولید قرار گرفت. در این مطالعه پس از بررسی کدهای هسته‌ای، واکنش‌های بسیار شیمی خالص سازی، آبکاری تارگت‌های تولید با استفاده از ترکیب تترا کلرو آئوریک اسید و روش‌های خالص‌سازی فراورده، کلرید روی-۶۲ با خلوص ۹۹/۹۸٪ تهیه شد. پس از طی مرحله‌های کنترل کیفی توسط مراجع گوناگون علمی روش تولید رادیو ایزوتوپ مورد تأیید

(۱) High Pure Germanium

(۲) Canberra™

ستون سپس با ۶۰ میلی لیتر محلول هیدروکلریک اسید ۲ مولار در سرعت ۱ mL/min برای حذف ناخالصی‌ها شامل همه یون‌های مس غیر رادیواکتیو شستشو داده شد. روی-۶۲ با خلوص بالا با هیدروکلریک اسید ۰/۰۲ مولار شستشو داده شد. سپس برای بارگذاری محلول مس بر روی ستون ژنراتور رادیو دارویی روی - ۶۲/مس - ۶۲، محلول روی - ۶۲ به دست آمده تبخیر و در ۵ میلی لیتر هیدروکلریک اسید ۲ مولار دوباره حل شد. محلول نهایی بر روی ستون ژنراتور ها به طول ۵ سانتی متر (رزین تبادل یونی همانند با رزین مرحله جداسازی) بارگذاری شد.

کنترل خلوص شیمیایی و رادیو شیمیایی

تعیین دقیق ناخالصی‌های شیمیایی غیر رادیو اکتیو مانند روی، مس و طلا به وسیله روش های رنگ سنجی انجام گرفت. خلوص شیمیایی به وسیله پلاروگرافی برهنه سازی آندی پالس تفاضلی^(۲) بررسی شد. حدود آشکارسازی سامانه مورد استفاده برای یون های روی و مس ۰/۱ ppm بود.

بارگذاری ژنراتورها

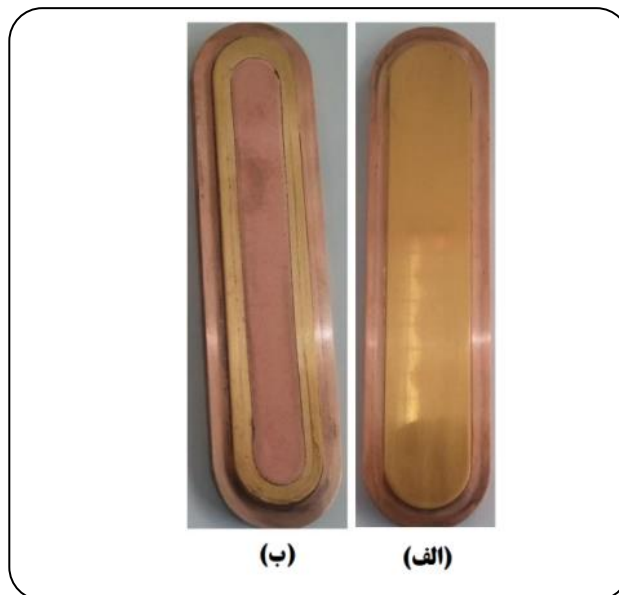
بارگذاری رادیو ایزوتوپ های تولید شده بر روی سه نوع ژنراتور نوع اول تا سوم با استفاده از یک پمپ مالشی با سرعت ۱ میلی لیتر بر دقیقه انجام شد. نکته دارای اهمیت در چگونگی بارگذاری سرعت و برای بارگذاری بر روی ستون است که می‌بایست به آرامی و از پایین به بالا باشد.

بارگذاری ژنراتور نوع اول روی-۶۲/مس-۶۲

همان‌گونه که در شکل ۳ دیده می‌شود، این ژنراتور به طور کامل همانند ژنراتور تولید کریپتون ۸۱-م بوده و تنها تفاوت آن استفاده از ستون با ارتفاع ۳ سانتی متر است که با رزین تبادل یونی کاتیونی پر شده است. ستون استفاده شده در ۲ سمت دارای فیلتر سرامیکی جهت جلوگیری از خروج مواد داخل ستون می باشد.

بارگذاری ژنراتور نوع دوم روی-۶۲/مس-۶۲

همان‌گونه که در شکل ۴ دیده می‌شود، نوع دوم ژنراتورهای روی - ۶۲/مس - ۶۲ دارای ستون ۵ سانتی‌متری و خشاب حمل کننده ستون بوده و ستون همگی پلیمری و دست ساز است. این ژنراتور دارای قطر داخلی ۱۵ سانتیمتر است.



شکل ۲- شمای هدف آبکاری شده با طلا (الف) و هدف نهایی آبکاری شده با مس طبیعی بر روی لایه طلا (ب).

جداسازی شیمیایی و بارگذاری ژنراتور

واکنش هسته ای ${}^{62}\text{Zn}(\text{p},\text{xn})\text{natCu}$ به عنوان یکی از بهترین واکنش های هسته ای برای تولید روی-۶۲ مورد استفاده قرار گرفت. در این روش ناخالصی ها می توانند در فرآیند جداسازی رادیو شیمیایی حذف شوند. پس از بمباران هدف، جداسازی شیمیایی در شکل بدون حامل افزایشی^(۱) (شکلی که در آن رادیو ایزوتوپ تولیدی با خلوص بیش از ۹۹/۹٪ موجود بوده و هیچ گونه ناخالصی فلزی و غیر فلزی در آن محتمل نیست) انجام شد. هدف تابش دهی شده با ${}^{60}\text{Co}$ انرژی در نیتریک اسید غلیظ (۲۵ میلی لیتر) با گرما دهی (۵۰-۴۰ درجه سلسیوس) به مدت ۲۵ دقیقه حل شد تا اینکه بافت طلایی زیر لایه مشخص شود. محلول آبی رنگ نترات مس تولید شده در اتمسفر آرگون تبخیر شد. افزایش ۴ میلی لیتر آب و تبخیر دوباره آن به بیرون رفتن نیتریک اسید اضافی کمک خواهد کرد. نمک باقیمانده خشک در ۱۵ میلی لیتر هیدروکلریک اسید غلیظ حل شد که با تبخیر مستقیم و جایگزینی اسید با ۱۵ میلی لیتر هیدروکلریک اسید ۲ مولار دنبال شد. سپس محلول سبز مس کلرید از میان یک رزین تبادل یونی کاتیونی (AG 1-X8 Cl⁻ form,) (100-200 mesh, h: 40 cm, Ø: 1.7 cm) آماده شده با ۵۰ میلی لیتر هیدروکلریک اسید ۲ مولار عبور داده شد.

(۱) No-carrier added

(۲) Differential-Pulsed Anodic Stripping Polarography



شکل ۳- ژنراتور نوع اول روی-۶۲ / مس-۶۲.



شکل ۴- ژنراتور نوع دوم روی-۶۲ / مس-۶۲.

نظری و عملی رادیو نوکلیدهای ارایه شده در جدول ۱ می باشد. این دسته از ناخالصی‌ها در فرایند شیمی به طور کامل حذف می شوند زیرا ستون تبادل یونی تنها رادیونوکلیدهای روی را جذب می نماید و سایر عنصرها از روی ستون عبور نموده و در پسماند جمع آوری می شوند. ناخالصی عمده غیر رادیو اکتیو که شامل مس طبیعی هدف و طلای آبکاری است نیز به روش بالا توسط ستون کروماتوگرافی حذف و وارد پسماند می شود. برای اطمینان از این حذف برای دسته اول اندازه گیری رادیواکتیو بر اساس بازبینی طیف گامای مقدارهای اندکی از محلول رادیواکتیو تولیدشده، با استفاده از آشکارساز بسیار خالص ژرمانیم صورت گرفت و تولید روی - ۶۲ و پس از آن مس - ۶۲ با خلوص بالای ۹۹/۹۸٪ تأیید شد (رادیوگرام (۲و۱). برای اندازه گیری ناخالصی‌های غیر رادیو اکتیو

بارگذاری ژنراتور نوع سوم روی-۶۲/مس-۶۲

همان گونه که در شکل ۵ دیده می شود، نوع سوم ژنراتورهای روی - ۶۲/مس - ۶۲ دارای ستون ۵ سانتی متری و خشاب حامل ستون بوده و ستون شیشه‌ای و دارای صافی سرامیکی جوش خورده و دست ساز است. این ژنراتور دارای حفاظ استیل و محل قرارگیری اتصال‌ها به صورت مجزا بوده و توانایی جهت انتقال ۵ کوری فعالیت را دارا می باشد.

نتیجه ها و بحث

کنترل ناخالصی های رادیونوکلیدی و شیمیایی

ناخالصی‌های موجود در طول این فرایند شامل ناخالصی‌های رادیو نوکلیدی پس از بمباران می باشد که بر مبنای محاسبه‌های

جدول ۱- رادیو نوکلیدهای تولید شده در بمباران مس طبیعی با پروتون.

نیمه عمر	رادیونوکلئید	نیمه عمر	رادیونوکلئید	نیمه عمر	رادیونوکلئید	نیمه عمر	رادیونوکلئید
پایدار	⁵⁸ Ni	پایدار	⁶⁴ Ni	پایدار	⁶⁵ Zn	پایدار	⁶⁵ Cu
۱/۶۵ ساعت	⁶¹ Co	۱۰۰/۱۷ سال	⁶³ Ni	پایدار	۳۸/۴۶۷ دقیقه	۹/۱۸ ساعت	⁶² Zn
۵/۲۷۵ سال	⁶⁰ Co	پایدار	⁶² Ni	پایدار	۳/۳۳ ساعت	۲/۳۸۳ دقیقه	⁶⁰ Zn
پایدار	⁵⁹ Co	پایدار	⁶¹ Ni	پایدار	۲۲/۶۶۷ دقیقه		
۷۰/۸۵ روز	⁵⁸ Co	پایدار	⁶⁰ Ni	پایدار			
		۱۰ ^۵ * ۱/۰۱۲ سال	⁵⁹ Ni				



شکل ۵ - ژنراتور نوع سوم روی - ۶۲ / مس - ۶۲ با نام تجاری ParsCuGen.

که از رادیو ایزوتوپ روی - ۶۲ با نیمه عمر ۹۶ ساعت تولید می‌شود، ژنراتور قابل حمل باید در سطوح بالایی از فعالیت رادیو کتیو تولید شود [۱۳]. ۵۰۰۰ میلی کوری از رادیو ایزوتوپ روی - ۶۲ تولید شده بر روی رزین ژنراتور نوع سوم بارگذاری شد. با استفاده از رزین‌های تبادل یونی، ژنراتور می‌تواند محلول مس - ۶۲ را با خلوص ۹۹/۹۹٪ با کم‌ترین نشت روی - ۶۲ (به تقریب صفر) در مقیاس بالا تولید نماید و قدرت انتخاب ایزوتوپی را بین ایزوتوپ مادر و دختر به پژوهشگر ارایه می‌نماید. در پروژه پژوهشی هماهنگ آژانس بین المللی انرژی اتمی تمامی آزمایش‌ها برای تولید این ژنراتور با هدف‌های ورقه‌ای نازک^(۱) با جریان بمباران پایین انجام شدند و در نتیجه دارای فعالیت ویژه تولیدی پایین و متوسط گزارش شده است. این کار بر ارزیابی تولید رادیو ایزوتوپ روی - ۶۲ با بازده بالا و ساخت هدف جدید بر اساس لایه نشانی مس طبیعی بر روی سطح طلای بسیار خالص و جداسازی

نیز کنترل شیمیایی با استفاده از دستگاه پلاروگراف انجام شد و غلظت یون‌های مس و روی کمتر از ۰/۱ ppm تشخیص داده شد. همان‌گونه که دیده شد مقدار ۰/۰۲ درصد ناخالصی روی - ۶۵ تولید شده در حین بمباران از مرحله جداسازی شیمیایی به همراه روی - ۶۲ (به دلیل شبیه بودن رفتار شیمیایی) عبور می‌نماید. این رادیو نوکلید عمده ناخالصی ژنراتور روی - ۶۲ / مس - ۶۲ می‌باشد. نکته مثبت در مورد این ناخالصی تثبیت آن درون ژنراتور و بر روی رزین کروماتوگرافی در کنار روی - ۶۲ است و همراه مس - ۶۲ از ستون دوشیده نخواهد شد. برای اطمینان از نبود این رادیو نوکلید مزاحم با طول عمر بالا درصد حضور آن در محلول دوشیده شده از ژنراتور با استفاده از آشکارساز بسیار خالص ژرمانیم، به مقدار $10^{-2} \times 1/2$ درصد می‌باشد.

نتیجه گیری

به واسطه نیمه عمر کم رادیو ایزوتوپ مس - ۶۲ (۹۶۷۳ دقیقه)

(۱) foil targetry

فهرست نمادها

- ۱- آشکارساز بسیار خالص ژرمانیوم: High Pure Germanium (HPGe) detector
- ۲- پرتو نگاری گسیل پوزیترون: Positron Emission (PET) Tomography
- ۳- برهنه سازی آندی پالس تفاضلی: Differential-Pulsed Anodic Striping Polarography

شیمیایی مربوطه متمرکز شد. نتیجه‌ها نشان داد که این ژنراتور با فعالیت و خلوص بسیار بالا می‌تواند به عنوان یک منبع ارزشمند تولید رادیو ایزوتوپ روی-۶۲ در مطالعه‌های پرتو نگاری گسیل پوزیترون کلینیکی در داخل و خارج از کشور برای اهداف نشان‌دار سازی کمک شایانی بنماید.

قدردانی

نویسنده از معاونت محترم پژوهشی پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای و شرکت پارس ایزوتوپ جهت حمایت‌های معنوی و مادی قدردانی می‌نماید.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۳/۱۸ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۲/۱۶

مراجع

- [1] Packard A.B., *Lipophilic Cationic Copper Complexes as PET Radiopharmaceuticals*, *Int. J. Labeled. Compd & Radiopharm*, **40**: 484-486 (1997).
- [2] Asabella A., Lucio Cascini G., Paparella C., Notaristefano A., Rubini G., *The Copper Radioisotopes: A Systematic Review with Special Interest to ⁶⁴Cu*, *BioMed Research International*, **9**: 1-9 (2014).
- [3] Shelton M.E., Green M.A., Mathias C.J., Welch M.J., *Kinetics of Copper-PTSM in Isolated Hearts: A Novel Tracer for Measuring Blood Flow with Positron Emission Tomography*, *J. Nucl. Med.*, **30**(11): 1843-1847 (1989).
- [4] <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=300062>. <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=300062>
- [5] Piel H., Qai S.M., St.ocklin G., *Excitation Functions of (p,xn)-Reactions on ^{nat}Ni and Highly Enriched ⁶²Ni: Possibility of Production of Medically Important Radioisotope ⁶²Cu at a Small Cyclotron*, *Radiochim. Acta.*, **57**:1-5 (1992).
- [6] Szelecsenyi F., Suzuki K., Kovacs Z., Takei M., Okada K., *Production Possibility of 60, 61, 62 Cu Radioisotopes by Alpha Induced Reactions on Cobalt for PET Studies*, *Nucl. Instrum. Methods B.*, **187**: 153-163 (2002).
- [7] Robinson G.D., Zielinski F.W., Lee A.W., *The Zinc-62/copper-62 Generator: a Convenient Source of Copper-62 for Radiopharmaceuticals*, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **31**(2), 111-116 (1980).
- [8] Wong T.Z., Lacy J.L., Petry N.A., Hawk T.C., Sporn T.A., Dewhirst M.W., Vlahovic G., *PET of Hypoxia and Perfusion with ⁶²Cu-ATSM and ⁶²Cu-PTSM Using a ⁶²Zn/⁶²Cu Generator*, *American Journal of Roentgenology*, **190**: 427-432 (2008).

- [9] http://www.proportionaltech.com/new_site/?option=com_content&view=article&id=45&Itemid=56, NIH under the Project Name Improved Production of ^{62}Zn for PET Imaging with ^{62}Cu ". HHSN261-200622026C. <https://www.proportionaltech.com/pages/products>
- [10] J, L. Lacy, Nanogenerator, *Patent Number: WO 2011143514 A2*, (2011).
- [11] Ng Y., Lacyb J.L., Fletcher J.W., Green M.A., Performance of a $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ Microgenerator in Kit-Based Synthesis and Delivery of ^{62}Cu Cu-ETS for PET Perfusion Imaging, *Applied Radiation and Isotopes*, **91**: 38 (2014).
- [12] Ghandi M., Feizi S., Ziaie F., Fazaeli Y., Synthesis, Characterization and in Vivo Evaluation of ^{62}Zn -Benzo- δ -Sultam Complex as a Possible PET Imaging Agent, *Annals of Nuclear Medicine*, **28**: 880-890 (2014).
- [13] Fukumura T., Okada K., Suzuki H., Nakao R., Mukai K., Szelecsenyi F., Kovacs Z., Suzuki K., An Improved $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ Generator Based on a Cation Exchanger and Its Fully Remote-Controlled Separation for Clinical Use, *Nucl. Med. Biol.*, **33**(6): 821-827 (2006).