



## امکان‌سنجی تولید رادیوایزوتوپ رادیم-۲۲۳ در رآکتور تحقیقاتی تهران به منظور درمان متاستازهای استخوانی

رضا باقری\*<sup>۱</sup>، حسین آفریده<sup>۲</sup>، علی بهرامی سامانی<sup>۱</sup>، سیمین دخت شیروانی آرانی<sup>۱</sup>، محمد قنادی مراغه<sup>۱</sup>

۱. پژوهشکده‌ی چرخه‌ی سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهران - ایران  
۲. دانشکده‌ی مهندسی انرژی و فیزیک، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، صندوق پستی: ۴۴۱۳-۱۵۸۷۵، تهران - ایران

**چکیده:** متاستاز استخوان عارضه‌ای است که می‌تواند درد شدید، شکستگی استخوان، فشردگی ستون فقرات، هایپرکلسیمیا و مشکل‌های دیگری برای بیماران به وجود آورد. رادیونوکلیدهای بتاگسیل مختلفی برای تسکین درد استخوان استفاده شده‌اند، اما اخیراً رادیونوکلیدهای آلفاگسیل نتیجه‌های قابل قبولی برای درمان متاستاز استخوان ارائه داده‌اند. رادیم-۲۲۳ ( $t_{1/2}=11.43$  d) یکی از رادیونوکلیدهای آلفاگسیل است که ذرات آلفای پرانرژی ( $E_{av}=5.64$  MeV) با انتقال انرژی خطی (LET) بالا گسیل و دز کشته‌ای به سلول‌های سرطانی می‌رساند. در این پژوهش امکان تولید  $^{223}\text{Ra}$  از  $^{226}\text{Ra}$  در رآکتور تحقیقاتی تهران و در شار نوترون گرمایی  $4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ، با استفاده از نرم‌افزار MATLAB بررسی و نتیجه‌های حاصل با داده‌های تجربی مقایسه شد. به طور متوسط بالای ۸۰ درصد توافق بین نتیجه‌های تجربی و نظری حاصل شد و فعالیت قابل قبولی از  $^{227}\text{Ac}$ ، مادر-هسته‌ی  $^{223}\text{Ra}$  به دست آمد. نتیجه‌ها نشان داد که با بمباران نوترونی حدود ۲.۵ میلی‌گرم  $^{226}\text{Ra}$  در رآکتور به مدت ۱ ماه و پس از خنک شدن نمونه به مدت ۴ ماه، امکان تولید حدود ۸.۵۱ مگابکرل (۰.۲۳ میلی‌کوری)  $^{223}\text{Ra}$  وجود دارد که با توجه به تزریق حدود ۳.۷ مگابکرل (۰.۱ میلی‌کوری) برای هر بیمار ۷۰ کیلوگرمی، می‌توان به بیش از ۲ بیمار در هر دوره‌ی تعادل، این رادیودارو را تزریق کرد.

**کلیدواژه‌ها:** متاستاز استخوان، رادیم-۲۲۳، رآکتور تحقیقاتی تهران

## Feasibility study of radium-223 production in Tehran Research Reactor for treatment of bone metastases

R. Bagheri<sup>\*1</sup>, H. Afarideh<sup>2</sup>, A. Bahrami Samani<sup>1</sup>, S. Shirvani Arani<sup>1</sup>, M. Ghannadi Maragheh<sup>1</sup>

1. Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 11365-8486, Tehran - Iran  
2. Faculty of Energy Engineering and Physics, Amir Kabir University of Technology, P.O. Box: 15875-4413, Tehran - Iran

**Abstract:** Bone metastasis is a major clinical concern that can cause severe pain, bone fractures, spinal cord compression, hypercalcemia and other problems for patients. Various  $\beta$  emitter radionuclides have been used for bone pain palliation, but recently  $\alpha$  emitter radionuclides also have shown acceptable results of treatment of bone metastasis. Radium-223 ( $t_{1/2}=11.43$  d) is one of the suitable  $\alpha$  emitters that emits high energy  $\alpha$  particles ( $E_{av}=5.64$  MeV) with high linear energy transfer (LET) that delivers a killing dose to the tumor cells. In this research, the feasibility of production of radium-223 from radium-226 was studied in Tehran Research Reactor (TRR) in thermal neutron flux of  $4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  using MATLAB software. Then, the data were compared with the experimental results. On average, over 80 percent agreement was observed between the calculated and experimental data, and under appropriate conditions the acceptable activity of  $^{227}\text{Ac}$  as a precursor of  $^{223}\text{Ra}$  was obtained. The results showed that with one month neutron bombardment of 2.5 mg  $^{226}\text{Ra}$  in TRR and cooling for 4 months, it is theoretically possible to achieve about 8.51 MBq (0.23 mCi) activity of  $^{223}\text{Ra}$ , that with respect to injection of about 3.7 MBq (0.1 mCi) per patient (with normally 70 kg weight), it is possible to administer the produced  $^{223}\text{Ra}$  to more than 2 patients in every equilibrium period.

**Keywords:** Bone metastasis, Radium-223, Tehran research reactor

Archive of SID



## ۱. مقدمه

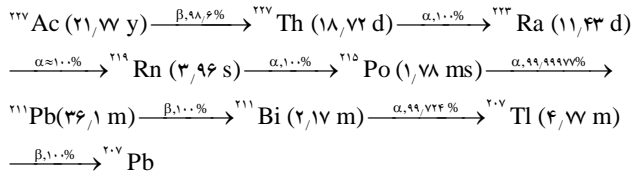
متاستاز استخوان یکی از سرطان‌های متاستازی است که از حمله‌ی تومورهای اولیه در اندام‌هایی مانند پروستات، پستان، تیروئید و ریه به استخوان ایجاد می‌شود [۱، ۲]. متاستاز استخوان مشکل بزرگ بالینی است که می‌تواند درد شدید، شکستگی استخوان، فشردگی ستون فقرات، هایپرکلسیمیا و کاهش در کیفیت زندگی بیمار را به همراه داشته باشد [۳]. تقریباً ۵۰ درصد بیماران مبتلا به سرطان پستان و ۸۰ درصد افراد مبتلا به سرطان پروستات به بیماری متاستاز استخوان مبتلا شده و تقریباً نیمی از آن‌ها درد استخوان را تجربه می‌کنند [۴].

رادیوداروهای بتاگسیل استخوان‌خواه مختلفی به طور مرتب برای تسکین درد استخوان در این نوع بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند [۵، ۶، ۷]. رادیونوکلیدهای آلفاگسیل علاوه بر کاربرد در تسکین درد استخوان، اخیراً نتیجه‌های قابل قبولی برای درمان متاستازهای استخوان از خود نشان داده‌اند. جدول ۱ برخی از خاصیت‌های این دو نوع ذره‌ی یوننده‌ی گسیلیده از مواد پرتوزا را با یک‌دیگر مقایسه می‌کند [۸].

برد کوتاه و انتقال انرژی خطی بالای ذره‌های آلفا در مقایسه با ذره‌های بتا در بافت نرم به وضوح برتری ذره‌های آلفا را در درمان متاستازهای استخوانی نشان می‌دهد، زیرا به خاطر برد بلند ذره‌های بتا نسبت به ذره‌های آلفا، مغز قرمز استخوان و سایر بافت‌های سالم نزدیک ناحیه‌ی توموری انرژی زیادی از این ذره‌ها دریافت خواهند کرد. رادیم-۲۲۳ یکی از رادیونوکلیدهای آلفاگسیل است که ذره‌های آلفای پرانرژی با انتقال انرژی خطی بالا گسیل کرده و دز کشنده‌ای را به سلول‌های سرطانی می‌رساند. رادیم-۲۲۳ اخیراً فاز ۳ بالینی را در درمان متاستازهای استخوانی با موفقیت پشت سر گذاشته است [۹]. رادیوداروی رادیم-۲۲۳ به خودی‌خود استخوان‌خواه بوده و نیازی به حامل برای رسیدن به عضو هدف ندارد. هم‌چنین این رادیودارو مشکل مربوط به رادیونوکلیدهای آزاد و نشان‌دار نشده را نخواهد داشت؛ این امر، استفاده از رادیودارو برای درمان را آسان می‌سازد. این مزیت‌ها همراه با سایر خاصیت‌های هسته‌ای منحصربه‌فرد آن (که در ادامه ذکر می‌شود) مزیت اصلی این رادیودارو نسبت به سایر رادیوداروهایی است که برای بیماران دارای متاستاز استخوان به کار می‌رود [۱۰]. رادیم-۲۲۳ از واپاشی  $^{227}\text{Ac}$  و  $^{227}\text{Th}$  به عنوان مادر- هسته تولید می‌شود. زنجیره‌ی واپاشی  $^{227}\text{Ac}$  همراه با درصد و شیوه‌های مختلف واپاشی دختر- هسته‌های این است [۱۱].

جدول ۱. مشخصه‌های ذره‌های باردار آلفا و بتا

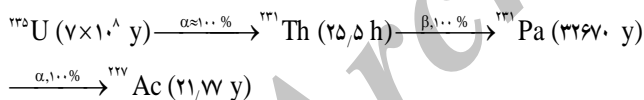
مشخصه	آلفا	بتا
انرژی ذره (MeV)	۹-۲	۰٫۱-۲٫۵
انتقال انرژی خطی (LET)	۱۰۰ keV/μm	۰٫۲ keV/μm
طول مسیر ذره در بافت نرم	کم‌تر از ۱۰۰ میکرومتر (حدود ۲ تا ۱۰ برابر قطر سلول)	حدود ۰٫۵ تا ۱۲ میلی‌متر (حدود ۵۰ تا ۱۰۰۰ برابر قطر سلول)



در طول واپاشی  $^{223}\text{Ra}$  و دختر- هسته‌هایش تا رسیدن به نوکلید پایدار  $^{207}\text{Pb}$ ، سه ذره‌ی آلفا از کل چهار ذره‌ی آلفای گسیل شده در زنجیره‌ی واپاشی تقریباً به طور آبی (در کم‌تر از ۴s) گسیل می‌شوند. میانگین انرژی این ذره‌ها در زنجیره‌ی واپاشی  $^{223}\text{Ra}$  همراه با سایر داده‌های واپاشی در جدول ۲ ثبت شده است [۱۲].

۲. تولید  $^{227}\text{Ac}$  به عنوان مادر- هسته‌ی  $^{223}\text{Ra}$ 

دو روش عمده برای تولید آکتینیم-۲۲۷ عبارت‌اند از: جداسازی شیمیایی از سنگ معدن اورانیم و بمباران نوترونی  $^{226}\text{Ra}$  در رآکتورهای با شار بالا. در روش اول  $^{227}\text{Ac}$  به وسیله‌ی رزین‌های تبادل یونی و روش‌های مناسب به طور شیمیایی از مادر- هسته‌اش  $^{231}\text{Pa}$  جدا می‌شود [۱۳].



دستیابی به  $^{227}\text{Ac}$  با این روش به دلیل وجود رادیونوکلیدهای با نیم- عمر طولانی در زنجیره‌ی واپاشی پرهزینه و دشوار است (کم‌تر از ۰٫۲ میلی‌گرم آکتینیم-۲۲۷ در هر تن از سنگ معدن اورانیم طبیعی).

در روش دوم،  $^{227}\text{Ac}$  از طریق گیراندازی نوترون گرمایی به وسیله‌ی هسته‌های  $^{226}\text{Ra}$  (واکنش  $(n, \gamma)$ ) با سطح مقطع  $13 \text{ b}$  در رآکتور تولید می‌شود. رادیم-۲۲۷ تولید شده در این روش با نیم- عمر ۴۲٫۲ دقیقه و با گسیل بتا به  $^{227}\text{Ac}$  واپاشیده می‌شود [۱۴].

جدول ۲. زنجیره‌ی واپاشی  $^{223}\text{Ra}$ 

$^{207}\text{Tl}$	$^{211}\text{Bi}$	$^{211}\text{Pb}$	$^{215}\text{Po}$	$^{219}\text{Rn}$	$^{223}\text{Ra}$	رادیونوکلید
۴,۷۷ m	۲,۱۷ m	۳۶,۱ m	۱,۷۸ ms	۳,۹۶ s	۱۱,۴۳ d	نیم-عمر
---	۶,۵۵	---	۷,۳۹	۶,۷۵	۵,۶۴	انرژی متوسط ذره‌ی آلفا (MeV)
۱,۴۲	---	۱,۳۷	---	---	---	انرژی بیشینه‌ی ذره‌ی بتا (MeV)
~۰,۰۱۷	۰,۲۴	~۰,۰۱۷	۰,۲۷۱	۰,۲۴۸	۰,۲۰۷	کسر انرژی در زنجیره‌ی واپاشی

$$dN_p(t)/dt = N_p(t)\Phi\sigma_p - N_p(t)\lambda_p - N_p(t)\Phi\sigma_p + N_p(t)\lambda_p$$

$$dN_v(t)/dt = N_v(t)\Phi\sigma_v - N_v(t)\Phi\sigma_v$$

$$dN_\lambda(t)/dt = -N_\lambda(t)\Phi\sigma_\lambda - N_\lambda(t)\lambda_\lambda + N_p(t)\lambda_p$$

$$dN_i(t)/dt = N_\lambda(t)\Phi\sigma_\lambda - N_i(t)\lambda_i + N_p(t)\lambda_p$$

که در آن‌ها  $\Phi$  شار نوترون گرمایی ( $4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ )،  $N_i$  تعداد اتم‌های نوکلید  $i$  ام،  $\sigma_i$  سطح مقطع جذب نوترون گرمایی نوکلید  $i$  ام برحسب بارن،  $\lambda_i$  ثابت واپاشی نوکلید  $i$  ام برحسب  $\text{s}^{-1}$  و  $t$  مدت زمان بمباران نوترونی است. مقدارهای استفاده شده برای ثابت‌های واپاشی و سطح مقطع‌های جذب نوترون گرمایی در جدول ۳ ثبت شده است [۱۱].

در این پژوهش، نرم‌افزار MATLAB برای حل هم‌زمان معادله‌های فوق مورد استفاده قرار گرفت. فرض شد که  $2/5$  میلی‌گرم (معادل  $2/5$  میلی‌کوری)  $^{226}\text{Ra}$  مطابق با شرایط تجربی به مدت یک ماه در شار نوترون گرمایی  $4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  تحت تابش قرار گرفته و برای رشد دختر- هسته‌های آن و حصول رادیوایزوتوپ موردنظر ( $^{223}\text{Ra}$ ) و هم‌چنین کاهش فعالیت رادیونوکلیدهای ناخواسته، نمونه بعد از خارج شدن از رآکتور به مدت ۴ ماه خنک شده است.

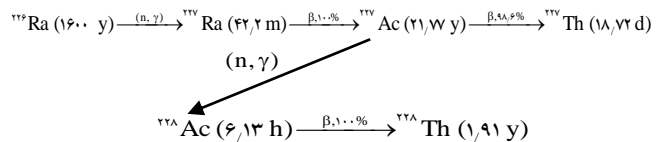
#### ۴. یافته‌ها

فعالیت به دست آمده برای  $^{227}\text{Ac}$  و دیگر رادیونوکلیدهای مهم در پایان مدت زمان پرتودهی و خنک شدن نمونه در جدول ۴ ثبت شده است. براساس اطلاعات جدول ۴، ۱ ماه پس از بمباران نوترونی نمونه‌ی  $^{226}\text{Ra}$  و خنک شدن آن به مدت ۴ ماه، حدود  $0/23$  میلی‌کوری  $^{227}\text{Ac}$  قابل دسترسی است. با توجه به نیم-عمر طولانی  $^{227}\text{Ac}$  ( $t_{1/2} = 21,77 \text{ y}$ ) کاهش قابل توجهی در فعالیت آن در طول مدت زمان خنک شدن نمونه (۴ ماه) رخ نخواهد داد. شکل ۱ تولید و انباشت رادیونوکلید موردنظر  $^{223}\text{Ra}$  را در مدت ۱ ماه پرتودهی در داخل قلب رآکتور نشان می‌دهد.

رادیم-۲۲۶ یکی از محصول‌های واپاشی زنجیره‌ی اورانیم است و تقریباً  $150$  میلی‌گرم از آن در هر تن سنگ معدن اورانیم یافت می‌شود [۱۵]. به دلیل فراوانی بیش‌تر  $^{226}\text{Ra}$  در سنگ معدن اورانیم نسبت به  $^{227}\text{Ac}$ ، در این پژوهش تولید  $^{223}\text{Ra}$  از  $^{226}\text{Ra}$  در رآکتور تحقیقاتی تهران با شار نوترون گرمایی  $4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  مورد بررسی قرار گرفت.

#### ۳. محاسبه‌های نظری تولید و واپاشی $^{223}\text{Ra}$ در بمباران نوترونی $^{226}\text{Ra}$

در طول بمباران نوترونی  $^{226}\text{Ra}$ ، رادیونوکلیدهایی تولید می‌شوند که به علت برخورداری از سطح مقطع جذب نوترون گرمایی بالا می‌توانند رادیونوکلیدهای ناخواسته و مزاحم با نیم-عمر طولانی ایجاد کنند. آکتینیم-۲۲۷ با سطح مقطع  $880 \text{ b}$  یک نوترون گرمایی جذب نموده و  $^{228}\text{Ac}$  را با نیم-عمر  $6,31 \text{ h}$  تولید می‌کند که به نوبه‌ی خود رادیونوکلید مزاحم  $^{228}\text{Th}$  با نیم-عمر  $1,91 \text{ y}$  تولید می‌کند. رادیونوکلیدهای اولیه‌ی تولید شده از بمباران نوترونی  $^{226}\text{Ra}$  عبارت‌اند از



اگر  $N_1, N_2, N_3, N_4, N_5, N_6, N_7, N_8, N_9$  به ترتیب تعداد هسته‌های  $^{226}\text{Ra}, ^{227}\text{Ra}, ^{227}\text{Ac}, ^{228}\text{Ac}, ^{228}\text{Th}, ^{227}\text{Th}, ^{228}\text{Th}, ^{227}\text{Th}, ^{229}\text{Th}$  و  $^{223}\text{Ra}$  باشند، در این صورت معادله‌های تولید و واپاشی رادیونوکلیدها، در بمباران نوترونی  $^{226}\text{Ra}$  چنین خواهند بود

$$dN_1(t)/dt = -N_1(t)\lambda_1 - N_1(t)\Phi\sigma_1$$

$$dN_2(t)/dt = N_1(t)\Phi\sigma_1 - N_2(t)\lambda_2 - N_2(t)\Phi\sigma_2$$

$$dN_3(t)/dt = -N_3(t)\Phi\sigma_3 - N_3(t)\lambda_3 + N_2(t)\lambda_2$$

$$dN_4(t)/dt = -N_4(t)\Phi\sigma_4 - N_4(t)\lambda_4 + N_3(t)\Phi\sigma_3$$

$$dN_5(t)/dt = N_3(t)\lambda_3 - N_5(t)\lambda_5 - N_5(t)\Phi\sigma_5$$



جدول ۳. ثابت‌های واپاشی و سطح مقطع‌های جذب نوترونی رادیونوکلیدها [۱۱]

رادیونوکلید	$^{226}\text{Ra}$	$^{227}\text{Ra}$	$^{228}\text{Th}$	$^{229}\text{Th}$	$^{230}\text{Th}$	$^{231}\text{Th}$	$^{232}\text{Ac}$	$^{233}\text{Ac}$	$^{234}\text{Ra}$	$^{235}\text{Ra}$
ثابت واپاشی ( $s^{-1}$ )	$1,37 \times 10^{-11}$	$2,73 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-6}$	$3,14 \times 10^{-5}$	$4,28 \times 10^{-7}$	$1,15 \times 10^{-4}$	$3 \times 10^{-12}$	$7 \times 10^{-7}$	$7 \times 10^{-7}$	$2,19 \times 10^{-6}$
سطح مقطع جذب (barn)	۱۳	۷,۱۸	۸۸۰	۲۴	۴۰۷	۱۲۴	۷۰	۱۳۰	۱۲	۱۲
مرجع	ENDF/B-۱ VII.	TENDL-۲۰۱۴	ENDF/B-۱ VII.	ENDF/B-۰ VII.	ENDF/B-۰ VII.	JEFF-۳,۲	ENDF/B-۱ VII.	JEND-۴ L-	TENDL-۲۰۱۴	TENDL-۲۰۱۴

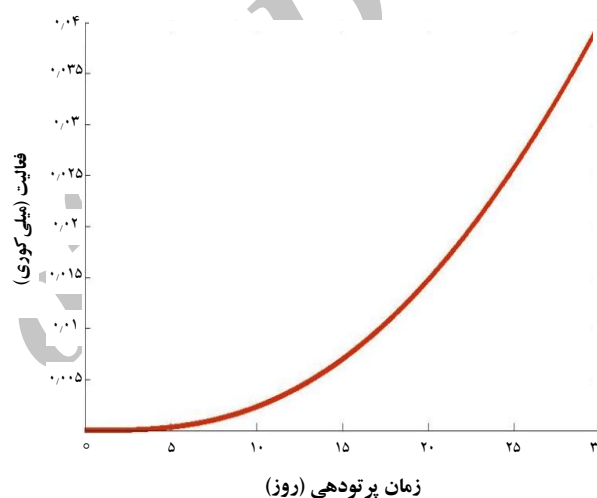
جدول ۴. فعالیت رادیونوکلیدهای تولید شده در پایان مدت زمان پرتودهی و مدت زمان خنک‌سازی نمونه

رادیونوکلید	$^{226}\text{Ra}$	$^{227}\text{Ra}$	$^{228}\text{Th}$	$^{229}\text{Th}$	$^{230}\text{Th}$	$^{231}\text{Th}$	$^{232}\text{Ac}$	$^{233}\text{Ac}$	$^{234}\text{Ra}$	$^{235}\text{Ra}$
نیم-عمر	۱۶۰۰ y	۴۲,۲ m	۲۱,۷۷ y	۶,۱۳ h	۱۸,۷۲ d	۱,۹۱ y	۷۳۴۰ y	۱۱,۴۳ d	۳,۶۶ d	
فعالیت در پایان ۱ ماه پرتودهی (mCi)	۲,۴۶۸۴	۹۳,۶۸	۰,۲۳۳۲	۸,۰۳۸	۰,۰۹۲	۰,۱۸۸	$1,32 \times 10^{-7}$	۰,۳۹۹	۰,۰۸۴	
فعالیت بعد از ۴ ماه خنک‌سازی (mCi)	۲,۴۵۴۸	~۰	۰,۲۳۱۲	~۰	۰,۲۲۸	۰,۱۰۸	$1,32 \times 10^{-7}$	۰,۲۲۸	۰,۱۰۸	

$^{226}\text{Ra}$  و  $^{227}\text{Ra}$  لازم است اجازه داده شود تا رادیونوکلیدهای  $^{228}\text{Th}$  و  $^{229}\text{Th}$  رشد کنند. سپس می‌توان آن‌ها را از رادیونوکلید مادر جدا کرد.

ضمناً محاسبه نشان داد که حدود ۴۵/۵ ماه (۳,۸ سال) طول می‌کشد تا فعالیت  $^{227}\text{Ac}$  حاصل از پرتودهی نوترونی ۲/۵ میلی‌گرم  $^{226}\text{Ra}$  به بیشینه مقدار خود (حدود ۲/۵ میلی‌کوری) برسد. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، به دلیل گیراندازی نوترون گرمایی به وسیله‌ی هسته‌های  $^{226}\text{Ra}$  و واپاشی سریع  $^{227}\text{Ra}$  فعالیت  $^{227}\text{Ac}$  بعد از حدود ۳/۸ سال به بیشینه مقدار خود می‌رسد و پس از آن به دلیل مصرف هسته‌های  $^{226}\text{Ra}$  و  $^{227}\text{Ac}$  و واپاشی بتایی  $^{227}\text{Ac}$  فعالیت آن شروع به کاهش می‌کند. همان‌طور که شکل ۲ نشان می‌دهد در چند ماه اول پرتودهی نمونه (تا ۱۰ ماه)، فعالیت  $^{227}\text{Ac}$  تقریباً به طور خطی افزایش می‌یابد و می‌توان فرض کرد که در این مدت کاهش قابل توجهی در فعالیت  $^{227}\text{Ac}$  رخ نمی‌دهد.

همان‌سان که در شکل‌های ۳ و ۴ نشان داده شده است، بعد از خارج کردن  $^{226}\text{Ra}$  از رآکتور، فعالیت‌های  $^{227}\text{Th}$  و  $^{223}\text{Ra}$  هم‌زمان با واپاشی  $^{227}\text{Ac}$  نسبت به مقدار اولیه‌ی تولید شده در رآکتور (به ترتیب، ۰,۰۹۲ و ۰,۳۹۹ میلی‌کوری) رشد کرده و بعد از گذشت به ترتیب، ۴ و ۵ ماه به مقدار تعادلی خود، که با فعالیت مادر- هسته‌شان برابر است، خواهند رسید (به دلیل نیم-عمر بلند  $^{227}\text{Ac}$  در مقایسه با  $^{227}\text{Th}$  و  $^{223}\text{Ra}$  تعادل دیرپا حاصل خواهد شد).



شکل ۱. فعالیت  $^{227}\text{Ra}$  تولید شده در مدت ۱ ماه پرتودهی در داخل قلب رآکتور.

توریم-۲۲۸ که مهم‌ترین ناخالصی رادیونوکلیدی است در پایان مدت زمان پرتودهی نوترونی به میزان ۰,۱۲ میلی‌کوری تولید می‌شود. با بهره‌گیری از ستون‌های تبادل یونی با رزین‌های مناسب می‌توان ناخالصی‌های رادیونوکلیدی مانند  $^{228}\text{Th}$  و  $^{226}\text{Ra}$  را جدا کرده و رادیونوکلید مطلوب و خالص  $^{223}\text{Ra}$  را به دست آورد. رادیم-۲۲۴ دارای خواص هسته‌ای و شیمیایی مشابه  $^{223}\text{Ra}$  است، از این‌رو رادیونوکلید  $^{223}\text{Ra}$  را می‌توان در حضور این ناخالصی نیز برای درمان بیماران مبتلا به متاستاز استخوان به کار برد، زیرا  $^{223}\text{Ra}$  نیز استخوان‌خواه بوده و ذرات آلفای انرژی- بالا گسیل می‌کند [۱۲].

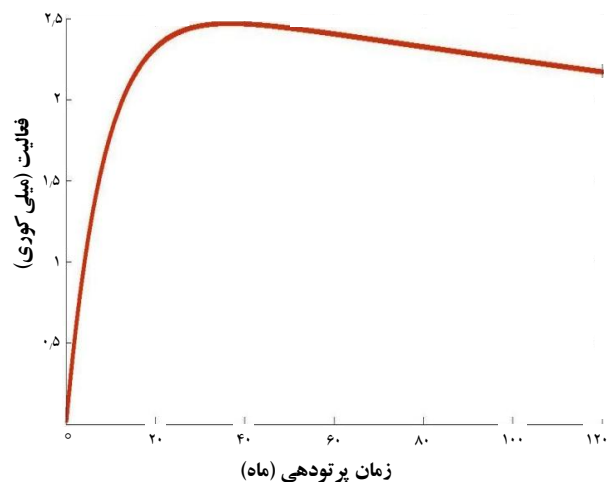
به منظور حصول فعالیت بیش‌تری از رادیونوکلید  $^{223}\text{Ra}$  و کاهش سطح فعالیت دیگر رادیونوکلیدهای عمر- کوتاه مانند



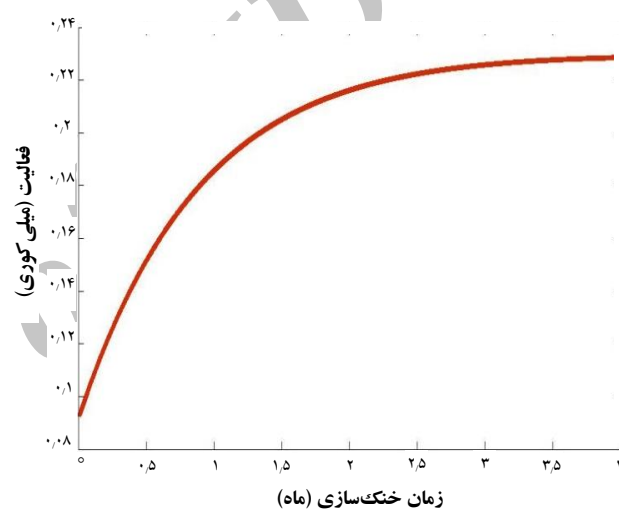
پس از جداسازی حدود ۰/۲۳ میلی کوری  $^{227}\text{Ac}$  از دیگر رادیونوکلیدها در یک ستون تبادل یونی، به منظور دوشیدن  $^{223}\text{Ra}$  خالص از ستون جاذب  $^{227}\text{Ac}$ ، ستون باید به مدت حدود ۴ تا ۵ ماه به حال خود رها شود تا هسته‌های دختر موردنظر ( $^{223}\text{Ra}$  و  $^{227}\text{Th}$ ) در آن دوباره رشد کنند. فعالیت‌های  $^{227}\text{Th}$  و  $^{223}\text{Ra}$  بعد از جذب شدن حدود ۰/۲۳ میلی کوری  $^{227}\text{Ac}$  در ستون، در مدت ۴ ماه به ترتیب، از ۰/۲۲۷۲ تا ۰/۲۲۶۷ میلی کوری رشد خواهند کرد. رشد نمایی این دختر-هسته‌ها و برقراری تعادل دیرپا در شکل ۵ نشان داده شده است. لازم به ذکر است که در شرایط برقراری تعادل دیرپا نمودار نمایی دختر ( $^{227}\text{Th}$ ) همواره دارای تقعر رو به پایین و نمودار نوهی آن ( $^{223}\text{Ra}$ ) ابتدا دارای تقعر رو به بالا و سپس تقعر رو به پایین است، به عبارتی نمودار رادیونوکلید نوه دارای نقطه‌ی عطف است [۱۶].

به منظور بررسی صحت و دقت برنامه و معادله‌های نوشته شده در محیط نرم‌افزار MATLAB، از نتیجه‌های تجربی کازنیتسو و همکاران [۱۷] استفاده شد. در مطالعه‌ی کازنیتسو و همکاران حدود ۲/۵ میلی گرم رادیم-۲۲۶ به مدت ۲۵ روز در شار نوترون گرمایی  $1.5 \times 10^{15} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  تحت پرتودهی قرار گرفته و به مدت ۱۷ روز بعد از خارج شدن از رآکتور خنک‌سازی شد. نتیجه‌های نظری نیز با این شرایط پرتودهی محاسبه و در جدول ۵ با نتیجه‌های تجربی کازنیتسو و همکاران مقایسه شد.

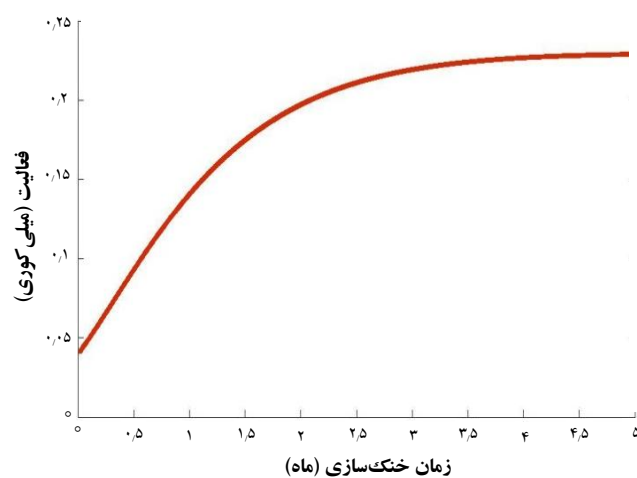
بر اساس اطلاعات جدول ۵، توافق قابل قبولی بین نتیجه‌های تجربی و نظری وجود دارد. تفاوت‌های مشاهده شده می‌تواند به دلایل ذیل باشد: سطح مقطع‌ها و ثابت‌های واپاشی استفاده شده در محاسبه‌های نظری ممکن است متفاوت از مقدارهای واقعی بوده باشند، در محاسبه‌های نظری بر خلاف نتیجه‌های تجربی شار نوترون‌های تشدید و نوترون‌های تند موجود در رآکتور در نظر گرفته نشده‌اند، در نتیجه‌های تجربی کازنیتسو و همکاران برای اندازه‌گیری فعالیت رادیونوکلیدهای موجود در نمونه از روش‌های مختلف شیمیایی، رسوب‌دهی و ستون‌های تبادل یون برای جداسازی رادیونوکلیدها استفاده شده و سپس محلول‌ها با استفاده از آشکارسازهای معین شمارش شده و فعالیت آن‌ها تعیین شده است،



شکل ۲. تغییر فعالیت  $^{227}\text{Ac}$  در طول ۱۲۰ ماه پرتودهی در داخل رآکتور.



شکل ۳. رشد فعالیت  $^{227}\text{Th}$  با مقدار اولیه‌ی ۰/۰۹۲ میلی کوری تا رسیدن به حالت تعادل در مدت ۴ ماه.



شکل ۴. رشد فعالیت  $^{223}\text{Ra}$  با مقدار اولیه‌ی ۰/۰۳۹۹ میلی کوری تا رسیدن به حالت تعادل در مدت ۵ ماه.



## مرجع‌ها

[1] T. Guise, Examining the Metastatic Niche: Targeting the Microenvironment, *Semin Oncol* 37 (Suppl 2) (2010) 2-14.

[2] A.N Serafini, Therapy of metastatic bone pain, *J. Nucl Med*, 42 (2001) 895-906.

[3] R.E. Coleman, Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity, *Clin Cancer Res*, 12 (20 Pt 2) (2006) 6243-6249.

[4] J.A. Campa, R. Rayne, The management of intractable bone pain: a clinician's perspective, *Semin. Nucl. Med.*, 22 (1992) 3-10.

[5] W. Brenner, W.U. Kampen, A.M. Kampen, E. Henze, Skeletal Uptake and Soft-Tissue Retention of  $^{186}\text{Re}$ -HEDP and  $^{153}\text{Sm}$  EDTMP in Patients with Metastatic Bone Disease, *J. Nucl Med*, 42 (2001) 230-236.

[6] J.G. Rajendran, J.F. Eary, W. Bensinger, L.D. Durack, C. Vernon, A. Fritzberg, High-Dose  $^{166}\text{Ho}$ -DOTMP in Myeloablative Treatment of Multiple Myeloma: Pharmacokinetics, Biodistribution, and Absorbed Dose Estimation, *J. Nucl Med*, 43 (2002) 1383-1390.

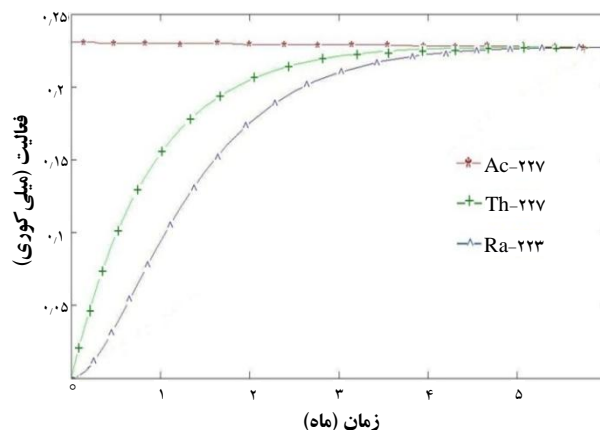
[7] S. Banerjee,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTMP,  $^{153}\text{Sm}$ -DOTMP,  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP and  $^{186/188}\text{Re}$ -CTMP: Novel Agent for Bone Pain Palliation and their Comparison with  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, *Founder's Day Special Issue*, (2005).

[8] M.A. Ritter, J.E. Cleaver, C.A. Tobias, High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks, *Nature*, 266 (1977) 653-655.

[9] T. Ramdahl, R. Larsen, Targeted alpha emitters in tumor therapy, *Drug Discovery & Development, IPT*. 20 (2006) 36-38.

[10] S. Nilsson, R.H. Larsen, S.D. Fossa, L. Balteskard, K.W. Borch, J.E. Westlin, G. Salberg, O.S. Bruland, First Clinical Experience with  $\alpha$  Emitting Radium-223 in the Treatment of Skeletal Metastases," *Clin Cancer Res*, 1 (2005) 4451-4459.

[11] G. Pfennig, H.Klewe-Nebenius, W. Seelmann-Eggebert, KARLSRUHER NKLIDKARTE, 6th. Edition, Longman Press (1995).



شکل ۵. رشد فعالیت  $^{227}\text{Th}$  و  $^{223}\text{Ra}$ ، دختر- هسته‌های  $^{227}\text{Ac}$ .

جدول ۵. فعالیت (میلی کوری) نظری و تجربی رادیونوکلیدهای تولید شده

رادیونوکلید	$^{226}\text{Ra}$	$^{223}\text{Ra}$	$^{227}\text{Ac}$	$^{227}\text{Th}$	$^{223}\text{Th}$
فعالیت نظری	۲،۱۶	۰،۲۲	۴،۴۴	۷۷،۶۲	$۲،۹۳ \text{ E}-۳$
فعالیت تجربی	۱،۸	۰،۲۳	۵،۱	۱۰،۳	$۳،۹ \text{ E}-۳$
درصد اختلاف	۲۰	۴	۱۳	۲۴	۲۵

## ۵. نتیجه‌گیری

نتیجه‌های به دست آمده نشان داد که با پرتودهی حدود ۲،۵ میلی گرم  $^{226}\text{Ra}$  در رآکتور تحقیقاتی تهران به مدت ۱ ماه و خنک‌سازی نمونه به مدت حدود ۴ ماه، به لحاظ نظری حصول حدود ۰،۲۳ میلی کوری  $^{223}\text{Ra}$  بعد از یک دوره‌ی رشد امکان‌پذیر است که با توجه به تزریق حدود ۱۰۰ میلی کوری به ازای هر بیمار ۷۰ کیلوگرمی، امکان تزریق  $^{223}\text{Ra}$  به بیش از دو بیمار در هر دوره‌ی رشد  $^{223}\text{Ra}$  و رسیدن به تعادل (بعد از ۵ ماه) با مادر- هسته‌ی آن وجود دارد. بین یافته‌های تجربی و نتیجه‌های حاصل از محاسبه در محیط نرم‌افزار MATLAB به طور متوسط بالای ۸۰ درصد توافق وجود داشت. بنابراین برای پیش‌بینی مقدارهای تقریباً درست رادیوایزوتوپ رادیم-۲۲۳ قابل تولید در رآکتور تحقیقاتی تهران نرم‌افزار مطلب می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.



[12] G. Henriksen, D.R. Fisher, J.C. Roeske, O.S. Bruland, R.H. Larsen, Targeting of Osseous Sites with  $\alpha$ -Emitting  $^{223}\text{Ra}$ : Comparison with the  $\alpha$ -Emitting  $^{89}\text{Sr}$  in Mice, *J. Nucl Med*, 44 (2003) 252-259.

[13] L.I. Guseva, N.N. Dogadkin, A tandem generator for production and isolation short-lived  $\alpha$ -emitting radionuclides of Ra, Pb, and Bi in EDTA solutions, *Radiochemistry*, 50 (2008) 310-315.

[14] Z.K. Karalova, R.N. Ivanov, B.F. Myaseodov, L.M. Rodionova, Z.I. Pyzhova, S.M. Kalebin, V.Ya. Gabeskiriya, Production of  $^{227}\text{Ac}$  and  $^{227}\text{Th}$  isotopes by irradiation of radium in the SM-2 reactor, *At Energ*, 2 (1972) 119-122.

[15] Radium, Los Alamos National Laboratory, Retrieved on 2009-08-05.

[16] J.E. Martin, Physics for radiation protection, 2ed edition, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA, Weinheim (2006).

[17] R.A. Kuznetsov, P.S. Butkalyuk, V.A. Tarasov, A.Yu. Baranov, I.L. Butkalyak, E.G. Romanov, V.N. Kupriyanov, E.V. Kazakova, Yields of Activation Products in  $^{226}\text{Ra}$  Irradiation in the High-Flux SM Reactor, *Radiochemistry*, 54 (2012) 383-387.

Archive of SID