J. of Nucl Sci. and Tech.
77, 2016, 1-8

مجله‌ی علوم و فنون هسته‌ای
۷۷، ۱۳۹۵، ۱-۸

تولید هسته‌ی پرتوزای لوتسیم بدون حامل افزوده با پرتودهی هدف طبیعی و غنی شده در رآکتور تحقیقاتی تهران برای مقاصد پزشکی هسته‌ای

نفیسه سالک*[۱و۲]، مجتبی شمسایی زفرقندی[۲]، سیمیندخت شیروانی آرانی[۱]، علی بهرامی سامانی[۱]، محمد قنادی‌مراغه[۱]
۱. پژوهشکده‌ی چرخه‌ی سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهران ـ ایران
۲. دانشکده مهندسی انرژی و فیزیک، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، صندوق پستی: ۴۴۱۳-۱۵۸۷۵، تهران ـ ایران

چکیده: ^{177}Lu به دلیل ویژگی‌های هسته‌ای مطلوبش از جمله نیمه‌عمر ۶٫۷۳ d، انرژی بتای بیشینه‌ی۴۹۸keV و نیز امکان تولید آن در مقادیر بالا با استفاده از یک رآکتور با شار متوسط، هسته‌ی پرتوزای جذابی در کاربردهای گوناگون درمانی است. در این مطالعه، از طریق پرتودهی نوترون حرارتی به ^{176}Yb در رآکتور تحقیقاتی تهران با شار 4×10^{13} n/cm^2.s، ایزوتوپ ^{177}Lu طی واکنش $^{176}Yb(n,\gamma)^{177}Yb \xrightarrow{\beta^-} {}^{177}Lu$ با خلوص هسته‌ی پرتوزای ۹۹٫۹٪ تهیه شد. از روش کروماتوگرافی استخراجی برای جداسازی مقادیر میکروگرم ^{177}Lu از مقادیر ماکروگرم ایتربیم استفاده شد. با استفاده از روش یاد شده، بهره‌ی جداسازی به مقدار ۷۵٪ و فاکتور آلودگی‌زدایی برابر با ۲۰۰۰ حاصل شد. مدت زمان انجام کل واکنش از ترخیص نمونه تا رسیدن به هسته‌ی پرتوزا، بدون حامل افزوده، تقریباً برابر با ۱٫۵h بود. رزین مورد استفاده حاوی یک استخراج‌کننده با فرمول شیمیایی دی (۲-اتیل هگزیل) اسید اورتوفسفریک (HDEHP) است. در نهایت، هسته‌ی پرتوزا بدون حامل افزوده‌ی ^{177}Lu با پرتوزایی (۶٫۲۲mCi) ۲۰۳٫۱ MBq به دست آمد. ^{177}Lu بدون حامل افزوده را می‌توان برای نشان‌دارسازی به منظور پرتودرمانی با هسته‌های پرتوزا استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: پرتودرمانی، بدون حامل افزوده، لوتسیم، نشان‌دارسازی

Production of ^{177}Lu in No Carrier Added (NCA) form by Irradiation of Natural and Enriched Target in Tehran Research Reactor for Nuclear Medicine Approch

N. Salek*[1,2], M. Shamsaei Zafarghandi[2], S. Shirvani Arani[1], A. Bahrami-Samani[1], M. Ghannadi-Maragheh[1]
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: ^{177}Lu owing to its favorable nuclidic characteristics, such as $t_{1/2}$=6/73d and $E_{\beta(max)}$= 497 keV and ease of its large-scale production using medium flux research reactors, is an attractive radionuclide for various therapeutic applications. In this study ^{177}Lu with the radionuclide purity of >99.9% was obtained by thermal neutron bombardment (4×10^{13}n/cm^2.s) of ^{176}Yb target through the $^{176}Yb(n,\gamma)\ ^{177}Yb \xrightarrow{\beta^-} {}^{177}Lu$ process. The method of separation of ^{177}Lu from macro amount of Yb target was based on extraction chromatographic (EXC). The extractant used in resin was di(2-ethylhexyl) orthophosphoric acid (HDEHP). Finally, (^{177}Lu) with a specific activity of 230.1 MBq (6.22 mCi) was prepared without the addiation of any carrier radionuclide. The process provides a separation yield of 75% ^{177}Lu and a decontamination factor of 2000. The whole process to prepare NCA ^{177}Lu takes almost 1.5 hours. The resultant NCA ^{177}Lu can be used for preparation of NCA ^{177}Lu labeled radiotherapeuticals.

Keywords: ***Radiotherapy, No-Carrier Added (NCA), Lutethium, Labeling***

*email: N.salek@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۸/۱۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۵/۴/۶

Archive of SID
www.SID.ir

۱. مقدمه

^{177}Lu، یکی از بهترین و امیدبخش‌ترین هسته‌های پرتوزا در رادیوشیمی است که در درمان هدفمند سلول‌های سرطانی با تابش هسته‌ی پرتوزا استفاده می‌شود. اولین پژوهش در سال ۱۹۸۸ روی ^{177}Lu به وسیله کیلینگ و همکارانش انجام شد [۱]. مجموعه‌ای از مقالات برای اولین بار در سال ۱۹۹۱ در زمینه‌ی نشان‌دارکردن CC-49 که یک آنتی‌بادی مونوکلونال حیوانی با ^{177}Lu قابل کاربرد در رادیوایمونوتراپی[(۱)] است، گزارش شد [۲].

در سال ۱۹۹۴، بلاسابرامانیوم، تولید هسته‌ی پرتوزای بدون حامل افزوده‌ی ^{177}Lu را با پرتودهی ایتربیم طبیعی گزارش داد [۳]. اندو و همکارانش تهیه‌ی ^{177}Lu-EDTMP [۴]، و به دنبال آن سولا و همکارانش نیز پژوهشی مشابه که دربردارنده‌ی جزئیاتی در مورد تزریق رادیودارو به انسان بود ارائه کردند [۵]. در سال ۲۰۰۱، کاواکبام و همکارانش، آماده‌سازی ^{177}Lu-DOTATE و نیز استفاده‌ی کلینیکی آن را در بیماران گزارش کردند [۶]. لیو و همکارانش در همین سال پژوهش‌های خود را به نشان‌دارسازی پپتید RGD با ^{177}Lu معطوف کردند [۷]. پیلای در سال ۲۰۰۲ گزارشی در رابطه با عامل نشان‌دارسازی لیگاند پلی‌آمینو فسفونات برای کاهش درد استخوانی منتشر کرد [۸].

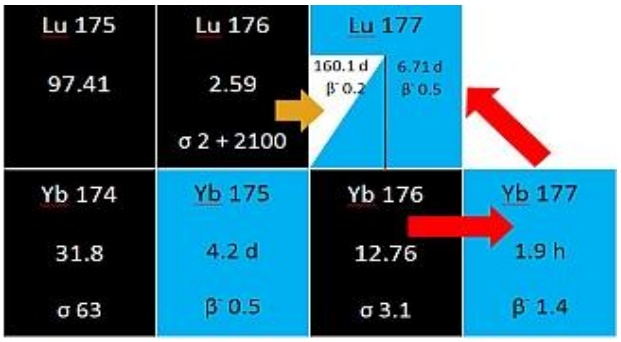
کاربرد ^{177}Lu در نقش یک هسته‌ی پرتوزای درمانی، به طور وسیعی گسترش یافته است، به طوری که درمان هدفمند با رادیوداروهای ^{177}Lu نشان‌دار شده، یکی از شاخه‌هایی است که پیشرفت چشمگیری در زمینه‌ی رادیوداروهای هسته‌ای درمانی داشته است [۸، ۹-۱۶]. هدف از این مطالعه، تولید هسته‌ی پرتوزای ^{177}Lu بدون حامل افزوده، و جداسازی شیمیایی آن از هدف ایتربیم غنی شده و طبیعی است.

۲. تئوری

^{177}Lu با نیمه‌عمر ۶٫۷۳d دارای واپاشی بتا است و توزیع انرژی‌های بتای آن به صورت (۷۸٫۶٪) ۴۹۸ keV، (۹٫۱٪) ۳۸۵ keV و (۱۲٫۲٪) ۱۷۶keV است. این هسته‌ی پرتوزا هم‌چنین دارای دو انرژی گامای (۱۱٪) ۲۰۸ keV و (۶٫۴٪) ۱۱۲keV است. ذرات بتای گسیل شده از ^{177}Lu، انرژی متوسط و در نتیجه نفوذ متوسطی در بافت دارند، و این ویژگی، عامل مناسبی برای تومورهای هدف بسیار کوچک و متاستاز است که باعث می‌شود دز تابشی به بافت‌های غیر هدف زیاد نباشد. هم‌چنین دو انرژی گامای گسیل شده برای تصویربرداری به روش مقطع‌نگاری کامپیوتری تک‌فوتونی[(۲)] (SPECT) بسیار مناسب هستند. این ویژگی یک جنبه‌ی بسیار مهم است که گسیلنده‌های خالص بتا چون ^{32}P، ^{89}Sr و ^{90}Y بتا، فاقد آن هستند. در نتیجه، دست‌یابی به داده‌های مسیر حرکت رادیودارو به وسیله‌ی تصویربرداری سینتی‌گرافی پشت سرهم امکان‌پذیر می‌شود که می‌تواند زمینه‌ساز فرصت مناسبی برای تخمین دز تابش شده به تومور باشد [۱۷].

^{177}Lu را می‌توان به دو روش مستقیم و غیرمستقیم تولید کرد. شکل ۱، روش مستقیم تولید آن از طریق واکنش ^{176}Lu(n,γ)^{177}Lu را نشان می‌دهد که سطح مقطع واکنش هسته‌ای بسیار بالایی دارد (۲۰۶۵b). این سطح مقطع، بالاترین مقداری است که برای تولید یک هسته‌ی پرتوزای مفید درمانی تاکنون بیان شده است. فراوانی ایزوتوپی ^{176}Lu برابر ۲٫۶٪، و در هدف ^{176}Lu غنی‌شده بیش‌تر از ۸۰٪ است.

مشکلی که در استفاده از روش مستقیم وجود دارد این است که در آن، هسته‌ی پرتوزای نیمه‌پایدار (ایزومر) ^{177m}Lu با نیمه‌عمر بلند ۱۶۰٫۵d نیز تولید می‌شود. این هسته‌ی پرتوزا به دلیل نیمه‌عمر بلندش در مصارف پزشکی استفاده نمی‌شود، زیرا دُز زیادی را به بیمار تحمیل می‌کند و نیز مدیریت پسماند آن بعد از استفاده از هسته‌ی پرتوزای ^{177}Lu، کار بسیار دشواری است. هم‌چنین با استفاده از روش مستقیم تولید، مقادیر ماکروگرم از ایزوتوپ پرتوزای لوتسیم به همراه هسته‌ی هدف وجود دارد، و این منجر به کاهش پرتوزایی ویژه‌ی محصول می‌شود.



شکل ۱. نمودارهای واپاشی ^{177}Lu [۱۸].

Archive of SID
www.SID.ir

روش غیرمستقیم تولید ^{177}Lu برای تهیه‌ی هسته‌ی پرتوزای بدون حامل افزوده به کار می‌رود. ^{177}Lu (NCA) با واکنش غیرمستقیم $^{177}Yb(n,\gamma)^{176}Yb$، و هم‌چنین به دنبال یک واپاشی بتا به دست می‌آید. در تولید غیرمستقیم ^{177}Lu، امکان جداسازی ^{177}Lu از ^{176}Yb به دلیل ویژگی‌های متفاوت شیمیایی بین این دو وجود دارد. بنابراین، تولید ^{177}Lu به صورت بدون حامل که هیچ‌گونه ایزوتوپ غیرپرتوزایی در آن وجود نداشته باشد، امکان‌پذیر است. بنا به دلایل بالا، تولید ^{177}Lu به روش غیرمستقیم ترجیح داده می‌شود. در این روش، ناخالصی ^{177m}Lu در محصول نهایی، دیگر وجود نخواهد داشت. در داروسازی هسته‌ای، استفاده از ^{177}Lu با پرتوزایی ویژه‌ی بالا (به شکل بدون حامل) برای به حداقل رساندن رقابت میان ^{176}Lu و ^{177}Lu به منظور برقراری پیوند با عامل زیستی، ترجیح داده می‌شود. به شرط آن که جداسازی لوتسیم از ایتربیم به خوبی انجام شود، پرتوزایی ویژه‌ی ^{177}Lu که از روش غیرمستقیم به دست می‌آید، بسیار بالاتر خواهد بود.

۱.۲ روش‌های جداسازی

لوتسیم تولید شده به روش غیرمستقیم، باید از هدف ایتربیم، جدا شود. کیفیت ^{177}Lu تهیه شده با چنین فرایندی به مقدار زیادی به روش جداسازی آن بستگی دارد. تعدادی از این روش‌ها در مطالعات پیشین برای جداسازی لانتانیدها، اغلب بر پایه‌ی کروماتوگرافی تبادل یونی و استخراج با حلال یا کروماتوگرافی استخراجی بیان شده است. نزدیک به پنجاه سال پیش، جداسازی لانتانیدها با شستن ترکیب‌های آن از ستون تبادل کاتیونی با استفاده از آلفا- هیدروکسی ایزوبوتیریک اسید (α-HIB) گزارش داده شده است [۱۹].

مزیت روش تبادل یونی این است که لوتسیم با مقادیر بسیار بالا قبل از ایتربیم شسته می‌شود. ایراد روش تبادل کاتیونی این است که عمده‌ی لوتسیم به وسیله‌ی حجم زیادی از شوینده، شسته می‌شود و این باعث افزایش ناخالصی‌های شیمیایی در محصول نهایی می‌شود. هم‌چنین بعد از این که α-HIB برای شستن استفاده شد، در آخرین مرحله، کمپلکس لوتسیم با α-HIB باید تجزیه شود. این کار به وسیله‌ی جذب، روی مبادله‌کننده‌ی کاتیونی، و به دنبال آن شستن با اسید هیدروکلریک ۹M انجام می‌شود [۲۰]. گزارش‌های اندکی در مورد استفاده از کروماتوگرافی تبادل یونی برای جداسازی لوتسیم از هدف ایتربیم ارائه شده است. بلاسابرامانیوم جداسازی ^{177}Lu را از ۱۰٫۳۵ mg ایتربیم با استفاده مبادله‌کننده‌ی یونی Dowex50W-X8 با مش ۲۰۰ تا ۴۰۰، و با کاتیون همراه Zn^{2+} با شوینده‌ی ۰٫۰۴M از α-HIB با pH= ۴٫۶ شرح داده است [۳]. بهره‌ی ^{177}Lu جدا شده برابر با ۶۸٪ ، خلوص‌آن بیش‌تر از ۹۹٪ و زمان مورد نیاز برابر با ۴h است. هاشیموتو و همکارانش توانستند روش کروماتوگرافی جفت یونی در فاز معکوس را برای جداسازی ^{177}Lu(NCA) از هدف پرتودهی‌شده Yb_2O_3 بهینه سازند [۲۱]. ماده‌ی پرتوزایی روی C18 بارگذاری، و با مخلوطی از محلول ۰٫۲۵M از α-HIB به شکل عامل تشکیل‌دهنده‌ی کمپلکس و محلول ۰٫۱M اکتاناسولفانات به شکل عامل تشکیل‌دهنده‌ی جفت یونی شسته می‌شود.

نتایج نشان داده است که وقتی که مقدار ایتربیم کم‌تر از ۱mg است، جداسازی به طور کامل انجام می‌شود. وقتی که مقدار پرتودهی شده‌ی Yb_2O_3 از ۰٫۰۱ تا ۵ mg افزایش می‌یابد، قله‌ی ایتربیم به قله‌ی لوتسیم نزدیک می‌شود و بازده‌ی جداسازی کاهش می‌یابد. در نتیجه، این روش برای تولید ^{177}Lu برای کاربردهای پزشکی مناسب نیست. روشی که برای جداسازی به کار برده می‌شود، استخراج با حلال یا کروماتوگرافی استخراجی است که بر پایه‌ی قابلیت‌های استخراجی متفاوت لانتانیدها با استخراج‌کننده‌های اسیدی ترکیب‌های آلی فسفره (ارگانوفسفره) است. ای‌پی‌هارویتز، جداسازی لانتانیدها به وسیله‌ی کروماتوگرافی استخراجی را به طور گسترده بررسی کرده است [۲۲، ۲۳]. هم‌چنین به دنبال آن، تولید Ln- رزین که از تکنولوژی شرکت ایکروم قابل دسترس است نیز گزارش شده است [۲۴]. استخراج‌کننده‌های استفاده شده در Ln- رزین، دی (۲- اتیل هگزیل) اسیداورتوفسفریک (HDEHP) است. میرزاده و نپ، روش نوینی را برای استفاده از Ln- رزین تجاری موجود معرفی کردند که با استفاده از آن می‌توان ^{177}Lu با پرتوزایی ویژه‌ی بالا تهیه کرد [۲۵، ۲۶]. هارویتز و همکارانش، جداسازی هسته‌ی پرتوزای ^{177}Lu بدون حامل افزوده را برای

Archive of SID
www.SID.ir

هدف غنی‌شده‌ی ^{177}Yb گزارش کردند که شامل سه مرحله‌ی جداسازی با استفاده از Ln- رزین و DGA- رزین است. بهره‌ی نهایی ^{177}Lu جدا شده برابر با ۷۳٪، و فاکتور آلودگی‌زدایی برای Yb برابر 10^6 است. در بین روش‌های جداسازی به صورت کروماتورگرافی استخراجی، این روش بسیار فراگیر، و در کم‌ترین زمان برای بیش‌ترین مقدار ایتربیم به کار رفته است [۲۷]. در فرایند جداسازی برای انجام این پژوهش، از Ln- رزین و روش هارویتز استفاده شد.

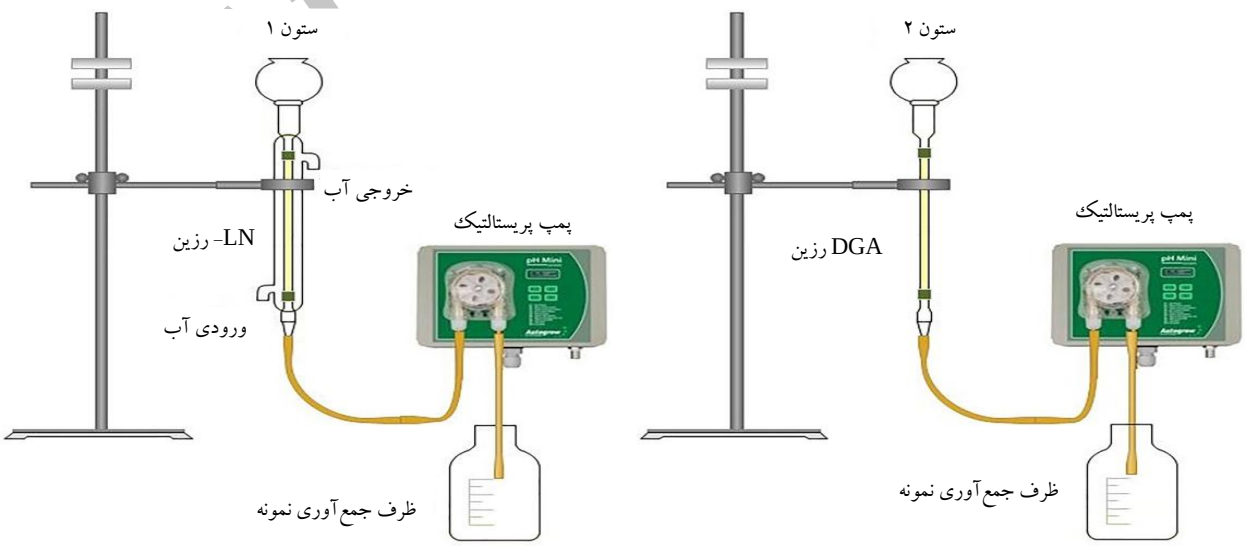
۳. مواد و روش‌ها

۱.۳ پرتودهی نمونه

مواد استفاده شده در این مطالعه از جمله اکسید ایتربیم، اسید هیدروکلریک، اسید نیتریک شرکت Aldrich بوده است. هم‌چنین Ln- رزین شرکت Eichrom به کار برده شده است. نمونه‌های ^{176}Yb در داخل آمپول کوارتز ریخته، پس از سیلد کردن داخل کن‌های آلومینیمی قرار داده، سپس به رآکتور (قلب رآکتور و بهترین موقعیت) برای پرتودهی نوترونی با شار 4×10^{13} $n/cm^2.s$، فرستاده، و به مدت ۷d پرتودهی شدند. نمونه‌ها به دو گروه طبیعی و غنی‌شده تقسیم، و پرتودهی شدند. نمونه‌ها به مدت ۲d سرد، و سپس در محلول HNO_3 به غلظت ۰٫۱ μ حل شدند. نمونه پس از انحلال، با استفاده از دستگاه طیف‌نگار گاما، مجهز به آشکارساز HPGe، ارزیابی شد و پرتوزایی نمونه‌ی اولیه به دست آمد. پرتوزایی ^{177}Lu به دست آمده در نمونه‌ها برای ایتربیم طبیعی و ^{176}Yb غنی شده به ترتیب برابر با ۱۶۸٫۷ MBq (۴٫۵۶ mCi) و ۲۸۸٫۲ MBq (۷٫۷۹ mCi) بود.

۲.۳ جداسازی نمونه

برای جداسازی ^{177}Lu (NCA) حاصل از واپاشی ^{177}Yb از نمونه‌ی پرتودهی شده، در این آزمایش از روش هاویتز، و از Ln- رزین (HDEHP روی آمبکروم CG-71) استفاده شد. سیستمی که برای جداسازی استفاده شد، یک ستون شیشه‌ای به قطر داخلی ۱۱ mm و یک مخزن برای بارگذاری نمونه و محلول‌های شوینده بوده است. برای استخراج نمونه، از پمپ پریستالتیک با سرعت ۱ mm/min استفاده شد (شکل ۲). نمونه‌ها در حجم‌های ۵ میلی‌لیتری دوشیده شدند. محلول‌های شوینده‌ی اسید نیتریک (HNO_3) با غلظت‌های ۰٫۱ و ۱٫۵ M بوده است. برای دوشیدن نمونه بدون حامل افزوده‌ی ^{177}Lu، از اسید نیتریک (HNO_3) با غلظت 4M استفاده شد. این آزمایش در دو مرحله انجام شد. مرحله اول از ایتربیم طبیعی با خلوص (۹۹٫۹۹٪) استفاده شد که غنای ^{176}Yb در آن برابر با ۱۲٫۷۶٪ بوده است. در مرحله‌ی دوم، از ^{176}Yb با غنای بالای ۹۶٪ استفاده شد.



شکل ۲. سیستم‌های جداسازی تشکیل شده از ستون حاوی رزین، پمپ پریستالتیک و لوله.

www.SID.ir

۳.۳ آماده‌سازی ستون

خیساندن Ln- رزین به وسیله‌ی اسیدنیتریک M ۰/۱ انجام می‌شود. Ln- رزینی که خوب خیس شده است، به این ستون شیشه‌ای شکل ۲ افزوده می‌شود. سوسپانسیون رزین، به این ستون شیشه‌ای که انتهایش با پشم شیشه به ارتفاع cm ۲ پُر شده است افزوده، و اجازه داده می‌شود تا رزین در ستون قرار گیرد. سپس به دیواره‌های ستون به آرامی ضربه زده می‌شود تا حباب‌های هوا خارج شوند. زمانی‌که ارتفاع ستون به مقدار مورد نظر (۲۰cm) نزدیک می‌شود، ستون بسته نمی‌شود و اجازه داده می‌شود تا ستون تحت فشار ثقل جریان داشته باشد، آن‌گاه بقیه‌ی رزین به ستون اضافه می‌شود. بعد از این که ستون با رزین پُر شد، انتهای ستون دوباره با پشم شیشه به ارتفاع ۲cm پُر می‌شود و ستون برای رفع رزین اضافی بالای آن، با آب مقطر شسته، و پس از آن با سه حجم بستر اسید نیتریک M ۰/۱ با سرعت ml/min ۵۰ آماده می‌شود.

۴.۳ بارگذاری ستون

نمونه‌ی ترخیص شده از رآکتور بعد از h ۲۴ سرد شدن در محلول اسید نیتریک M ۰/۱ حل می‌شود. نمونه‌ای به حجم µL ۵۰ از آن برای برآورد پرتوزایی اولیه‌ی بارگذاری شده به طیف‌نگاری به منظور اندازه‌گیری پرتوزایی ^{177}Lu و ^{175}Yb (ناخالصی هسته‌ی پرتوزا) با استفاده از آشکارساز HPGe، فرستاده شد. پس از آن، نمونه با اسیدنیتریک M ۰/۱ با سرعت ml/min ۲۰ بارگذاری می‌شود.

۵.۳ جداسازی به روش کروماتوگرافی استخراجی

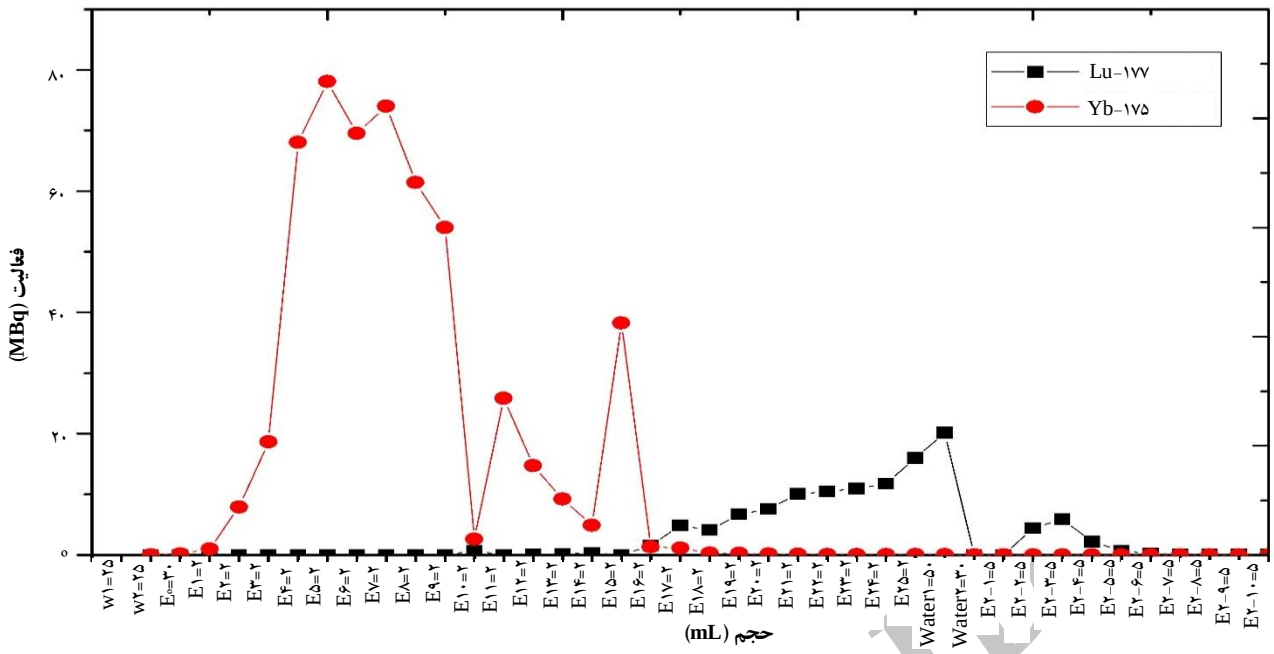
پس از آماده‌سازی ستون و بارگذاری نمونه‌ی پرتودهی شده در آن، ستون با محلول‌های M ۰/۱ و M ۱/۵ اسید نیتریک برای رفع ناخالصی ^{175}Yb شسته می‌شود. مقدار ^{177}Lu در مورد ایتربیم طبیعی بسیار ناچیز و در حدود ۳۷Bq (۱nCi)، و در مورد ^{176}Yb غنی شده، مقدار خارج شده‌ی آن از ستون با این حلال‌ها صفر است. بعد از شستشوی ستون، مرحله دوشیدن ستون آغاز می‌شود. دوشیدن ستون با محلول 4M اسید نیتریک انجام می‌شود.

برای بررسی دقیق نتایج و اطلاع دقیق از مقدار پرتوزایی ^{177}Lu و ^{175}Yb، برش‌های حجمی ml ۵ در هر یک از مراحل شستشو و دوشیدن در نظر گرفته می‌شود تا پرتوزایی در هر یک از این برش‌ها سنجیده شود. پس از انجام شستشو، دوشیدن به صورت بازه‌ای و مقایسه و تحلیل آن‌ها، مقدار ml ۳۰ برای هر یک از مراحل شستشو با اسید نیتریک M ۰/۱ و M ۱/۵ در نظر گرفته می‌شود. در ml ۶۵ اول دوشیدن با اسید نیتریک 4M، مقدار بسیار ناچیزی از ^{177}Lu آشکارسازی شد. مراحل بعدی دوشیدن به صورت برش‌های ml ۵ و جمعاً با ml ۵۰ اسید نیتریک 4M انجام شد.

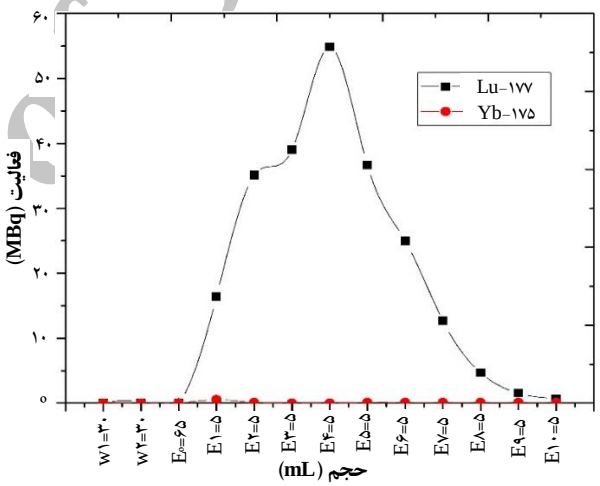
٤. یافته‌ها و بحث

شکل ۳، نتایج جداسازی ^{177}Lu را از ^{175}Yb برای ایتربیم طبیعی نشان می‌دهد. محور افقی حجم‌های شستشو را با نام و مقدار نشان می‌دهد و محور عمودی میزان پرتوزایی را در هر یک از این حجم‌ها بیان می‌کند. لازم به ذکر است که water1=۵۰ ml روی محور افقی بیان‌کننده‌ی آن است که ستون، با ml ۵۰ آب مقطر شستشو داده شده است و بعد از آن در زمان دیگری برای بررسی این‌که آیا در ستون باز هم ^{177}Lu وجود دارد یا خیر، ستون با اسید نیتریک M ۴ برای خارج کردن ^{177}Lu باقی‌مانده شستشو داده شده است. در مورد جداسازی برای ایتربیم طبیعی، از آن جا که غنای ایتربیم ^{176}Yb در آن کم است، برش‌های شستشو با حجم ml ۲ در نظر گرفته شده است. حجم اولیه‌ی شستشو نیز برای دوشیدن برابر با ml۳۰ در نظر گرفته شد. همان‌طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، در مورد ایتربیم طبیعی نیز جداسازی به طور کامل انجام شده است. از مقدار MBq ۱۶۸/۷ (۴/۵۶ mCi) پرتوزایی ^{177}Lu بارگذاری شده، مقدار MBq ۱۶۸/۷ (۳/۱۸ mCi) آن به طور کامل و عاری از هر گونه ناخالصی ^{175}Yb جدا شده است. شکل ۴، نمودار جداسازی برای ^{176}Yb غنی شده با غنای ۹۶٪ را نشان می‌دهد. همان‌طور که از شکل واضح است، در حالت غنی شده، مقدار ^{175}Yb بسیار ناچیز، و تمامی پرتوزایی متعلق به هسته‌ی پرتوزا بدون حامل افزوده‌ی شده ^{177}Lu است. از MBq ۲۸۸/۲ (۷/۷۹ mCi) پرتوزایی بارگذاری شده، نزدیک به MBq ۲۳۰ (۶/۲۲ mCi) از ستون دوشیده شده است و هیچ ناخالصی ^{175}Yb در نمونه‌ی خارج شده وجود ندارد. بهره‌ی جداسازی ^{177}Lu به طور میانگین برابر با ۷۵٪، و فاکتور آلودگی‌زدایی آن برابر با ۲۰۰۰ است. کل زمان انجام واکنش از ترخیص نمونه پرتودهی شده از رآکتور تا جداسازی کامل آن، ۱/۵ تا h ۲ طول می‌کشد که از مزایای روش جداسازی کروماتوگرافی استخراجی نسبت به سایر روش‌های اشاره شده است. طیف گاما برای نمونه‌ی قبل از جداسازی در شکل ۵، و برای نمونه‌ی بعد از جداسازی در شکل ۶ نشان داده شده است.

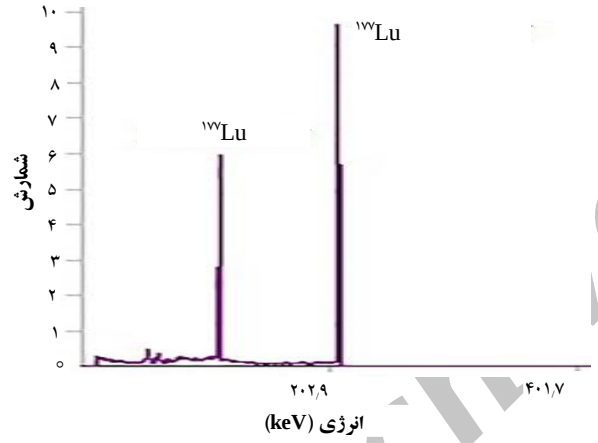
Archive of SID
www.SID.ir



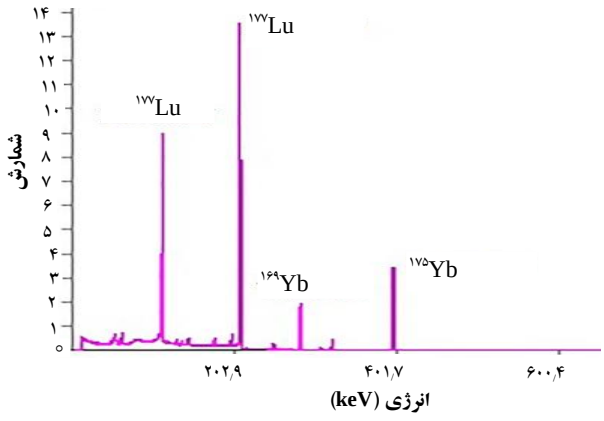
شکل ۳. کروماتوگرافی حاصل از شمارش برش‌های جمع‌آوری شده در جداسازی ^{177}Lu از هدف ایتربیم طبیعی پرتودهی شده.



شکل ٤. کروماتوگرافی حاصل از شمارش برش‌های جمع‌آوری شده در جداسازی ^{177}Lu از هدف ایتربیم غنی شده پرتودهی شده.



شکل ٦. طیف گامای حاصل از نمونه‌ی جدا شده از ستون حاوی ^{177}Lu.



شکل ۵. طیف گامای حاصل از نمونه‌ی پرتودهی شده قبل از بارگذاری به ستون.

۵. نتیجه‌گیری

یکی از مهم‌ترین پارامترهای مؤثر در نحوه‌ی عملکرد هسته‌ی پرتوزا به عنوان عامل درمانی، پرتوزایی ویژه‌ی آن است. به کارگیری هسته‌های پرتوزای بدون حامل افزوده و با پرتوزایی ویژه‌ی بالا، باعث می‌شود تا مولکول حامل پرتوزایی نشان‌دار شده، از هر نظر ایده‌آل باشد. در نشان‌دارسازی با پپتیدها و آنتی‌بادی‌ها و سایر عواملی که اساس عملکردشان بر مبنای دریافت‌کننده‌ها هستند، لازم است هسته‌ی پرتوزا از پرتوزایی ویژه‌ی بالایی برخوردار باشد تا بدون اشباع کردن سایت‌های در دسترس محدود مولکول هدف، دُز کافی را به بافت هدف

www.SID.ir

برساند. در این مطالعه، هسته‌ی پرتوزای ^{177}Lu بدون حامل افزوده (NCA)، با پرتوزایی ۲۳۰٫۱ MBq (۶٫۲۲ mCi) تولید شده است. با توجه به نتایج جداسازی، خلوص هسته‌ی پرتوزا به مقدار ۹۹٫۹٪، بهره‌ی جداسازی به میزان ۷۵٪، و فاکتور آلودگی‌زدایی برابر با ۲۰۰۰ حاصل شد. مدت زمان انجام کل واکنش، از ترخیص نمونه تا رسیدن به هسته‌ی پرتوزا بدون حامل افزوده، تقریباً برابر با ۱٫۵ h بوده است. این هسته‌ی پرتوزای تولید شده با پرتوزایی بالا، عاری از هر گونه ناخالصی هسته‌ی پرتوزا، و برای نشان‌دارسازی با انواع پپتیدها و آنتی‌بادی‌ها مناسب است.

پی‌نوشت‌ها

1. Radioimmunotherapy
2. Single Photon Emission Computed Tomography

مراجع

[1] A.A. Keeling, A.T.M. Vaughan, Factors influencing the adsorption of Lutetium177 on hydroxyapatite, *Nucl. Med. Biol*. **15** (1988) 489-492.

[2] J. Schlom, K. Siler, D.E. Milenic, D. Eggensperger, D. Colcher, L.S. Miller, D. Houchens, R. Cheng, D. Kaplan, W. Goeckeler, Monoclonal antibody-based therapy of a human tumor xenograft with a ^{177}Lutetium-labeled immunoconjugate, *Cancer Res*. **51** (1991) 2889-2896.

[3] P.S. Balasubramanian, Separation of carrier-free lutetium-177 from neutron irradiated natural ytterbium target, *J Radioanal. Nucl. Chem.* **185** (1994) 305-310.

[4] A. Ando, I. Ando, N. Tonami, S. Kinuya, K. Kazuma, A. Kataiwa, M. Nakagawa, N. Fujita, ^{177}Lu-EDTMP: A potential therapeutic bone agent, *Nucl. Med. Commun.* **19** (1998) 587-591.

[5] G.A. Rutty Sola, M.G. Arguelles, D.L. Bottazzini, Lutetium177-EDTMP for bone pain palliation. Preparation, biodistribution and pre-clinical studies, *Radiochim. Acta*. **88** (2000) 3-4.

[6] D.J. Kwekkeboom, W.H. Bakker, P.P. Kooij, M.W. Konijnenberg, A. Srinivasan, J.L. Erion, M.A. Schmidt, J.L. Bugaj, M. de Jong, E.P. Krenning, [^{177}Lu-DOTA^{0},Tyr^{3}]octreotate: Comparison with [^{111}In-DTPA0] octreotide in patients, *Eur. J. Nucl. Med.* **228** (2001) 1319-1325.

[7] S. Liu, E. Cheung, M.C. Ziegler, M. Rajopadhye, D.S. Edwards, ^{90}Y and ^{177}Lu labeling of a DOTA-conjugated vitronectin receptor antagonist useful for tumor therapy, *Bioconjugate Chem.* **12** (2001) 559-568.

[8] S. Chakraborty, T. Das, P.R. Unni, H.D. Sarma, G. Samuel, S. Banerjee, M. Venkatesh, N. Ramamoorthy, M.R.A. Pillai, ^{177}Lu labelled polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation, *Nucl. Med. Commun*. **23** (2002) 67-74.

Archive of SID

www.SID.ir

[9] T. Das, S. Chakraborty, P.R. Unni, S. Banerjee, G. Samuel, H.D. Sarma, M. Venkatesh, M.R. Pillai, ^{177}Lu labeled cyclic polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation, *Appl. Radiat. Isot*. **57** (2002) 177-184.

[10] M.R.A. Pillai, S. Chakraborty, T. Das, M. Venkatesh, N. Ramamoorthy, Production logistics of ^{177}Lu for radionuclide therapy, *Appl. Radiat. Isot*. **59** (2003) 109-118.

[11] M.R. Pillai, M. Venkatesh, S. Banerjee, G. Samuel, K. Kothari, A. Dash, P.R. Unni, Development of radioactively labeled cancer seeking biomolecules for targeted therapy. In: 'Labelling techniques of biomolecules for targeted radiotherapy, IAEA TECDOC-1359, (2003) 107-122.

[12] S. Banerjee, T. Das, S. Chakraborty, G. Samuel, A. Korde, S. Srivastava, M. Venkatesh, ^{177}Lu-DOTA-Lanreotide: A novel tracer as a targeted agent for tumor therapy, *Nucl. Med. Biol*. **31** (2004) 753-759.

[13] S. Banerjee, S. Chakraborty, T. Das, K. Kothari, B. Mathew, G. Samuel, H.R. Sarma, P.R. Chaudhary, ^{177}Lu-DOTMP, ^{153}Sm-DOTMP, ^{175}Yb-EDTMP and $^{186/188}$Re-CTMP: Novel Agents for bone pain palliation and their comparison with ^{153}Sm-EDTMP, *World. J. Nucl. Med.* **3** (2005) 22-37.

[14] S. Banerjee, T. Das, S. Chakraborty, G. Samuel, A. Korde, M. Venkatesh, M.R. Pillai, An estradiol-conjugate for radiolabeling with ^{177}Lu: An attempt to prepare a radiotherapeutic agent, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **13** (2005) 4315-4322.

[15] S. Chakraborty, T. Das, S. Banerjee, L. Balogh, P.R. Chaudhari, H.D. Sarma, ^{177}Lu-EDTMP: A viable bone pain palliative in skeletal metastasis, *Cancer Biother. Radiopharm.* **23** (2008) 202-213.

[16] D. Máthé, L. Balogh, A. Polyák, R. Király, T. Márián, D. Pawlak, J.J Zaknun, M.R. Pillai, Multi-species animal investigation on biodistribution, pharmacokinetics and toxicity of ^{177}Lu-EDTMP formulation, *Nucl. Med. Biol*. **37** (2010) 215-226.

[17] M.R. Pillai, Metallic Radionuclides and Therapeutic Radiopharmaceuticals, Institote of Nuclear Chemistry and Technology (2010).

[18] Production and chemical processing of ^{177}Lu for nuclear medicine at the Munich research reactor FRM-II, Thesis's Zuzana Dvorakov. Institut fur Radiochemie der Technischen Universitat Munchen (2007).

[19] G.R. Choppin, R.J. Silva, Separation of the lanthanides by ion exchange with alpha-hydroxyisobutyric acid, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **3** (1956) 153–154.

[20] F.O. Denzler, N.A. Lebedev, A.F. Novgorodov, F. Rosch, S.M. Qaim, Production and radiochemical separation of ^{147}Gd, *Appl. Radiat. Isot*. **48** (1997) 319–326.

[21] S. Lahiri, K.J. Volkers, B. Wierczinski, Production of ^{166}Ho through ^{164}Dy(n,γ) ^{165}Dy(n, γ) ^{166}Dy(β-)^{166}Ho and separation of ^{166}Ho, *Appl. Radiat. Isot*. **61** (2004) 1157–1161.

[22] K. Hashimoto, H. Matsuoka, S. Uchida, Production of no-carrier-added ^{177}Lu via the ^{176}Yb(n,γ) ^{177}Yb →^{177}Lu process, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **255** (2003) 575–579.

[23] E.P. Horwitz, C.A.A. Bloomquist, Chemical separations for super-heavy element searches in irradiated uranium targets, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **37** (1975) 425–434.

[24] E.P. Horwitz, C.A.A. Bloomquist, W.H. Delphin, G.F. Vandegrift, Radiochemical and Isotope Separations by High-Efficiency Liquid-Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.* **125** (1976) 203–218.

[25] Eichrom Technologies, Inc. http:// eichrom. com/ index.cfm, accessed April 16 (2007).

[26] S. Mirzadeh, M. Du, A.L. Beets, F.F. Knapp, Method for preparing high specific activity ^{177}Lu, U.S. Patent (2004).

[27] E.P. Horwitz, D.R. McAlister, A.H. Bond, R.E. Barrans, J.M. Williamson, A process for the separation of ^{177}Lu from neutron irradiated ^{176}Yb targets, *Appl. Radiat. Isot.* **63** (2005) 23–36.

Archive of SID

www.SID.ir