

۱۷ و ۱۸ اسفندماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

تولید ژنراتورهای رادیو دارویی نسل سوم روی-۶۲/مس-۶۲ در ایران

سید یوسف فضائی ؛ امیررضا جلیلیان

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

چکیده:

در این مقاله به دستاورد های پروژه ملی تحقیقاتی تولید و کنترل کیفیت ژنراتور رادیو دارویی روی-۶۲/مس-۶۲ برای مقاصد **PET** می پردازیم. در این پروژه ، پس از بررسی کدهای هسته ای ، واکنش های متعدد شیمی خالص سازی، آبکاری تارگت های تولید با استفاده از ترکیب تترا کلرو آوریک اسید و روش های خالص سازی محصول، کلرید روی-۶۲ در ابعاد صنعتی (۵ کوری در هر تولید) با خلوص ۹۹/۹۸٪ تهیه گردید. پس از طی مراحل کنترل کیفی توسط مراجع مختلف علمی روش تولید مورد تأیید قرار گرفت. در ادامه محصول بر روی سه نسل مختلف ژنراتور ها بارگذاری و جهت استفاده کلینیکاً ماده ارسال به مراکز پزشکی هسته ای گردید.

واژه های کلیدی: ژنراتور رادیو دارویی، روی-۶۲/مس-۶۲.



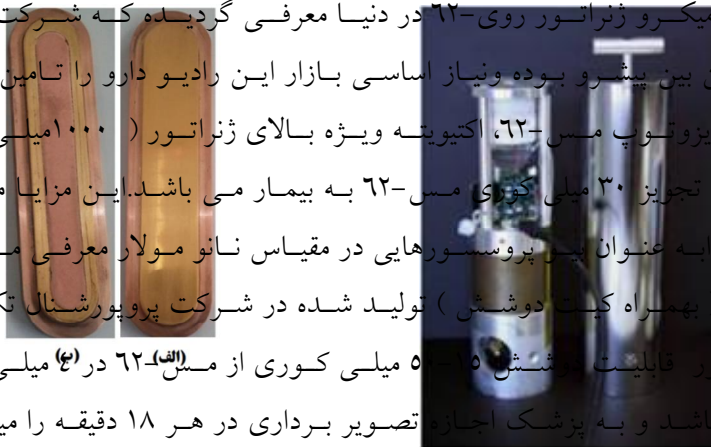
بیست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

۱

مقدمه

در سالهای اخیر پرتو نگاری گسیل پوزیترون (PET) به عنوان روشی ممتاز در تعیین مقدار توزیع رادیو نوکلئید ها در بافت زنده مطرح گردیده است و با افزایش تعداد سیستم های PET نصب شده و کاربرد آنها در سراسر دنیا، نیاز به ژنراتورهای تولید رادیوایزوتوپ مورد استفاده در PET روز به روز بیشتر احساس می شود. در این راستا، رادیوایزوتوپ روی-۶۲ (^{62}Cu) با قابلیت ساطع نمودن پوزیترون مورد توجه دانشمندان بوده و تولید و نشاندار سازی آن ها مورد توجه واقع شده است [1]. تا کنون تعداد محدودی میکرو ژنراتور روی-۶۲ در دنیا معرفی گردیده که شرکت پروپورشنال تکنولوژی ایالات متحده در این بین پیشرو بوده و نیاز اساسی بازار این رادیو دارو را تامین می نماید. مزیت عمده استفاده از رادیو ایزوتوپ مس-۶۲، اکتیویته ویژه بالای ژنراتور (۱۰۰۰ میلی کوری در ۰/۲۵ گرم از مس سرد) و قابلیت تجویز ۳۰ میلی کوری مس-۶۲ به بیمار می باشد. این مزایا مس-۶۲ نشاندار شده با بیو مولکول ها را به عنوان پروسسورهایی در مقیاس نانو مولار معرفی می نماید [2]. در شکل ۱ نمونه از ژنراتور (بهمراه کیت دوشش) تولید شده در شرکت پروپورشنال تکنولوژی نشان داده شده است. این ژنراتور قابلیت دوشش ۵ میلی کوری از مس (الف)-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. این نمونه ژنراتور پر مصرف ترین ژنراتور از این نوع می باشد.



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

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

همانطور که اشاره شد حداکثر توان تولیدی ژنراتور تولید طلا (ب) هر دوشش بوده (در هنگام تولید و بارگذاری ژنراتور) ولتاژ با توجه به بعد مسافت (اقیانوس اطلس) ما بین تولید کننده و



بیست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

اروپا به عنوان مصرف کننده دوم و نیمه عمر نسبتاً کوتاه رادیو ایزوتوپ روی-۶۲ (۹/۶ ساعت)، تولید این ژنراتور ها با اکتیوته های بالاتر (تا ۵ کوری در هر ژنراتور) مورد بررسی و تولید قرار گرفت. در این مطالعه پس از بررسی کدهای هسته ای، واکنش های متعدد شیمی خالص سازی، آبکاری تارگت های تولید با استفاده از ترکیب تترا کلرو آئوریک اسید و روش های خالص سازی محصول، کلرید روی-۶۲ با خلوص ۹۹/۹۸٪ تهیه گردید. پس از طی مراحل کنترل کیفی توسط مراجع مختلف علمی روش تولید رادیو ایزوتوپ مورد تأیید قرار گرفت. در ادامه محصول بر روی سه نسل مختلف ژنراتور ها بارگذاری و مورد ارزیابی قرار گرفت.

۲- روش کار

ساخت هدف

همانطور 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 پرتو های پروتونی تابش دهی می شود. این هدف با استفاده از جریان آب با سرعت جریان ۵۰ Lit/min تا دمای ۱۸ درجه سلسیوس خنک گردید. به منظور تهیه لایه محافظ طلا، یک حمام طلا (حاوی HAuCl_4 به عنوان منبع طلا) مورد استفاده قرار گرفت و لایه نشانی طلا بر طبق روش گزارش شده قبلی با تغییر جزئی انجام شد. لایه نشانی مس طبیعی بر روی لایه آبکاری شده طلا با شرایط بهینه به صورت زیر انجام گرفت. حمام آبکاری: سیانید مس: ۶/۵ گرم، سیانید پتاسیم: ۱۱/۵ گرم، کربنات سدیم: ۵/۵ گرم و هیدروکسید سدیم: ۱/۵ گرم. جریان: ۳/۵ آمپر بر دسیمتر مربع. زمان: ۶ ساعت، سرعت همزدن: ۸۰۰ rpm. حجم کلی: ۵۰۰ میلی لیتر. دما: ۶۰-۷۰ درجه سلسیوس. ضخامت مس آبکاری شده به وسیله کم کردن وزن هدف قبل و بعد از فرآیند لایه نشانی تعیین گردید. ضخامت بعد از ۴ ساعت، به میزان ۱۹۰ میکرومتر اندازه گیری گردید.

جداسازی شیمیایی و بارگذاری ژنراتور

واکنش هسته ای $^{62}\text{Zn}(\text{p},\text{xn})^{nat}\text{Cu}$ به عنوان یکی از بهترین واکنش های هسته ای برای تولید روی-۶۲ مورد استفاده واقع شده است. در این روش ناخالصی ها می توانند در فرآیند جداسازی رادیو شیمیایی حذف شوند. بعد از بمباران هدف، جداسازی شیمیایی در فرم بدون حامل افزایشی^۲ (فرمی 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 30 MeV انرژی در نیتریک اسید غلیظ (۲۵ میلی لیتر) با گرما دهی (۵۰-۴۰ درجه سلسیوس) به مدت ۲۵ دقیقه حل گردید تا اینکه بافت طلائی زیر لایه مشخص شود. محلول آبی رنگ نیترات مس تولید شده تحت اتمسفر آرگون تبخیر گردید. افزایش ۴ میلی لیتر آب و تبخیر مجدد آن به بیرون رفتن نیتریک اسید اضافی کمک

^۲No-carrier added



بیست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

خواهد کرد. نمک باقیمانده خشک در ۱۵ میلی لیتر هیدروکلریک اسید غلیظ حل گردید 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. ستون سپس با ۶۰ میلی لیتر محلول هیدروکلریک اسید ۲ مولار در سرعت ۱ ml/min برای حذف ناخالصی ها شامل همه یون های مس غیر رادیواکتیو شستشو داده شد. روی-۶۲ با خلوص بالا با هیدروکلریک اسید ۰/۰۲ مولار شستشو داده شد. سپس جهت بارگذاری محلول مس بر روی ستون ژنراتور رادیو داروی روی-۶۲/مس-۶۲، محلول روی-۶۲ حاصله تبخیر و در ۵ میلی لیتر هیدروکلریک اسید ۲ مولار مجدداً حل گردید. محلول نهایی بر روی ستون ژنراتور ها به طول ۵ سانتی متر (رزین تبادل یونی مشابه با رزین مرحله جداسازی) بارگذاری گردید.

کنترل خلوص شیمیایی و رادیو شیمیایی

تعیین دقیق ناخالصی های شیمیایی غیر رادیو اکتیو از قبیل روی، مس و طلا به وسیله روش های رنگ سنجی انجام گرفت. خلوص خلوص شیمیایی به وسیله پلاروگرافی برهنه سازی آندی پالس تفاضلی^۳ بررسی شد. حدود آشکار سازی سیستم مورد استفاده برای یون های روی و مس ۰/۱ ppm بود.

بارگذاری ژنراتورهای نسل اول تا سوم

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

بارگذاری ژنراتور نسل اول روی-۶۲/مس-۶۲:

همانطور که در شکل شماره ۳ مشاهده می شود، این ژنراتور کاملاً مشابه ژنراتور تولید کریپتون ۸۱-ام 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.



Differential-Pulsed Anodic Stripping Polarography

شکل ۳- ژنراتور نسل اول روی-۶۲/مس-۶۲ (Differential-Pulsed Anodic Stripping Polarography) شکل ۴- ژنراتور نسل دوم روی-۶۲/مس-۶۲



بیست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

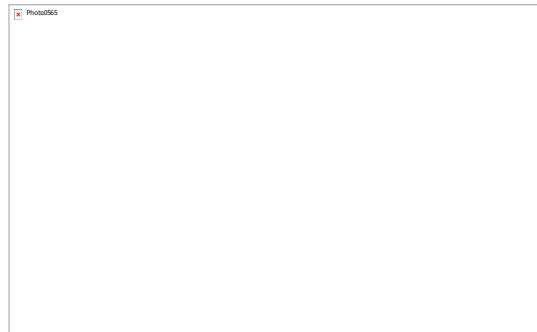
۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

بارگذاری ژنراتور نسل دوم روی ۶۲-مس/۶۲:

همانطور که در شکل شماره ۴ مشاهده می شود، نسل دوم ژنراتورهای روی-۶۲/مس-۶۲ دارای ستون ۵ سانتی متری و خشاب حامل ستون بوده و ستون تماماً پلیمری و دست ساز است. این ژنراتور دارای قطر داخلی ۱۵ سانتیمتر است.

بارگذاری ژنراتور نسل سوم روی ۶۲-مس/۶۲:

همانطور که در شکل شماره ۵ مشاهده می شود، نسل سوم ژنراتورهای روی-۶۲/مس-۶۲ دارای ستون ۵ سانتی متری و خشاب حامل ستون بوده و ستون شیشه ای و دارای فیلتر سرامیکی جوش خورده و دست ساز است. این ژنراتور دارای حفاظ استیل و محل قرارگیری اتصالات به صورت مجزا بوده و جهت انتقال ۵ کوری اکتیویته را دارا می باشد.



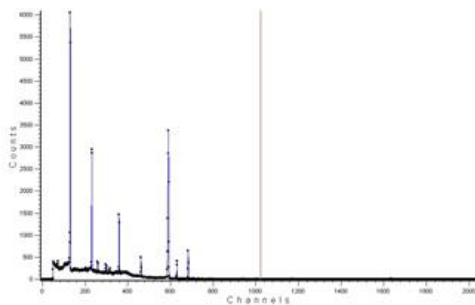
شکل ۵- ژنراتور نسل سوم روی-



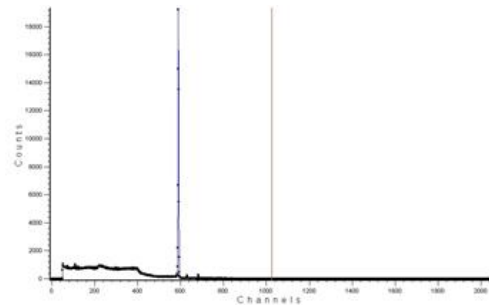
نتایج

کنترل رادیونوکلئیدی و شیمیایی:

این مرحله بر اساس بازبینی طیف گامای مقادیر اندکی از محلول رادیواکتیو تولیدشده، با استفاده از آشکارساز HPGe صورت گرفت و تولید روی ۶۲ و متعاقباً مس ۶۲ با خلوص بالای ۹۹/۹۸٪ تایید شد (رادیوگرام ۱-۳). کنترل شیمیایی با استفاده از دستگاه پلاروگراف انجام شد و غلظت یون های مس و روی کمتر از ۰/۱ ppm تشخیص داده شد.



رادیوگرام ۲- طیف HPGe محلول تثبیت شده روی-



رادیوگرام ۱- طیف HPGe محلول دوشیده شده از ژنراتور که حاوی مس-۶۲ می باشد

نتیجه

ahan



بیست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

به واسطه نیمه عمر کم رادیوایزوتوپ مس-۶۲ (۹/۶۷۳ دقیقه) که از رادیوایزوتوپ روی-۶۲ با نیمه عمر ۹/۱۸۶ ساعت تولید می شود، ژنراتور قابل حمل باید در سطوح بالایی از فعالیت رادیو کتیو تولید شود [۴].^{iv} ۵۰۰۰ میلی کوری از رادیو ایزوتوپ روی-۶۲ تولید شده بر روی رزین ژنراتور نوع سومبارگذاری شد. با استفاده از رزین های تبادل یونی، ژنراتور می تواند محلول را با خلوص ۹۹/۹۹٪ با حداقل نشت (زیر ۰/۱٪) در مقیاس بالا تولید نماید و قدرت انتخاب ایزوتوپی را بین ایزوتوپ مادر و دختر به محقق ارائه می نماید. در پروژه تحقیقاتی هماهنگ آژانس بین المللی انرژی اتمی تمامی آزمایش ها جهت تولید این ژنراتور با هدف های ورقه ای نازک^۴ با جریان بمباران پایین انجام شدند و لذا دارای اکتیویته ویژه تولیدی پایین و متوسط گزارش گردیده 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 طلائی فوق العاده خالص و جداسازی شیمیایی مربوطه متمرکز شد. نتایج نشان داد که این ژنراتور با اکتیویته و خلوص بسیار بالایی می تواند به عنوان یک منبع ارزشمند تولید رادیو ایزوتوپ روی-۶۵ در مطالعات PET کلینیکی در داخل و خارج از کشور برای اهداف نشان دار سازی کمک شایانی بنماید.

مراجع

ⁱ. Piel H, Qai SM, 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. 1992;**57**:1-5

ⁱⁱ. 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. 2002;**187**:153-163.

ⁱⁱⁱ. http://www.proportionaltech.com/new_site/?option=com_content&view=article&id=45&Itemid=56, NIH under the project name Improved Production of ⁶²Zn for PET Imaging with ⁶²Cu". HHSN261-200622026C

^{iv}. Fukumura T, Okada K, Suzuki H, Nakao R, Mukai K, Szelecsenyi F, Kovacs Z, Suzuki K. An improved ⁶²Zn/⁶²Cu generator based on a cation exchanger and its fully remote-controlled preparation for clinical use. Nucl. Med. Biol. 2006;**33**(6):821-827.

‘foil targetry