جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

تولید رادیونوکلید^{177}Lu به صورت بدون حامل اضافه شده (NCA) با استفاده از راکتور تحقیقاتی تهران جهت مقاصد پزشکی هسته‌ای

نفیسه سالک[۱،۲]، سیمیندخت شیروانی*[۱]، علی بهرامی‌سامانی[۱]، محمد قنادی مراغه[۱]، مجتبی شمسایی‌زفرقندی.[۲]
۱-سازمان ا نرژ ی اتمی،پژوهشگاه علوم وفنون هسته ای،پژوهشکده چرخه سوخت.
۲- دانشگاه صنعتی امیرکبیر،دانشکده مهندسی انرژی و فیزیک.

چکیده:

^{177}Lu رادیونوکلیدی پرکاربرد به دلیل خواص هسته‌ای ایده آل از جمله نیمه‌عمر: ۶/۷۳روز، انرژی بتای ماکزیمم۴۹۸keV و همچنین امکان تولید آن در مقادیر بالاست. در این مطالعه با پرتودهی نوترون حرارتی ^{176}Yb در راکتور تحقیقاتی تهران با شار 4×10^{13} n/cm^2.s، لوتسیوم-۱۷۷ طیواکنش ^{176}Yb(n,γ) ^{177}Yb→^{177}Lu با خلوص رادیونوکلیدی۹۹/۹٪ تهیه شد. از روش کروماتوگرافی استخراجی برای جداسازی مقادیر ماکروگرم ایتربیوم که حاوی مقادیر میکروگرم ^{177}Lu است، استفاده شد. با استفاده از روش یاد شده، بهره جداسازی ۷۵٪ و فاکتور آلودگی زدایی برابر با ۲۰۰۰ حاصل گردید. مدت زمان انجام کل واکنش تقریباً برابر با ۱/۵ ساعت بود در نهایت رادیونوکلید بدون حامل اضافه شده ^{177}Lu با اکتیویته ویژه۶/۲۲mCi به دست آمد.

کلیدواژه ها:پرتودرمانی ، بدون حامل اضافه شده، لوتسیوم ۱۷۷.

مقدمه:

لوتسیم ۱۷۷، رادیونوکلئیدی است که به تازگی در درپرتودرمانی با رادیونوکلید ها استفاده می شود و یکی از بهترین وامیدبخش ترین رادیونوکلئیدها در درمان هدفمند (نوعی از رادیوشیمی که سلول های سرطانی به وسیله تابش نوکلید پرتوزا درگیر شده و نابود می‌شوند.) است. اولین تحقیق در سال ۱۹۸۸ روی ^{177}Lu به وسیله کیلینگو همکارانش انجام شد [۱] .یک سری مقالات، برای اولین بار در سال ۱۹۹۱ [۲]، در زمینه رادیونشاندارکردن CC-49 که یک آنتی بادی مونوکلونال حیوانی استبا ^{177}Lu که در رادیوایمونوتراپی کاربرد دارد، چاپ شده است.

در سال ۱۹۹٤، بلاسابرامانیومتولید رادیونوکلئید بدون حامل اضافه شده ^{177}Lu را با پرتودهی ایتربیوم طبیعی گزارش داد.[۳] اندوو همکارانش آماده‌سازی ^{177}Lu-EDTMP را بعد از آن گزارش نمودند[٤] که سولاو همکارانش نیز گزارشی مشابه که علاوه بر آن حاوی جزئیاتی در رابطه با تزریق رادیودارو به انسان نیز بود ارائه کردند[۵]. در سال ۲۰۰۱، کاواکبامو همکارانش، آماده سازی ^{177}Lu- DOTATE و همچنین استفاده کلینیکی آن را در بیماران ارائه نمودند[٦]. لیوو همکارانش در همین سال تحقیقات خود را معطوف به نشاندارسازی پپتید RGD با ^{177}Lu نمودند[۷]. پیلای در سال ۲۰۰۲ مقاله ای در رابطه با نشاندارسازی لیگاند فسفنات پلی آمینوبه عنوان عاملی برای

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

کاهش درد استخوانی منتشر نمود[۸]. لوتسیم ۱۷۷ با نیمه عمر ۶/۷۳روز دارای واپاشی بتا است و انرژی های بتای ماکزیم (۷۸/۶٪) ۴۹۸ keV،(۹/۱٪) ۳۸۵keV و (۱۲/۲٪) ۱۷۶keV است. این رادیونوکلید همچنین دارای دو انرژی گاما (۱۱٪) ۲۰۸keV و(۶/۴٪) ۱۱۲keV است. ذرات بتای ساطع شده از ^{177}Lu انرژی متوسط و در نتیجه نفوذ متوسطی در بافت دارند و این عامل مناسبی برای تومورهای هدف بسیار کوچک و متاستاز می‌باشد و باعث می‌شود که دز تابشی به بافت های غیرهدف زیاد نباشد. هم چنین دو انرژی گامای ساطع شده برای تصویربرداری به روش SPECT (مقطع نگاری کامپیوتری تک فوتونی) بسیار مناسب می‌باشد. این یک جنبه بسیار مهم برای این رادیونوکلئید است [۹]

لوتسیم ۱۷۷ را می توان به دو روش تولید کرد که تحت عنوان روش مستقیم و روش غیر مستقیم شناخته می‌شوند. در روش مستقیم تولید، رادیونوکلید ^{177}Lu از طریق واکنش ^{176}Lu(n,γ)^{177}Lu که سطح مقطع واکنش هسته‌ای بسیار بالا (۲۰۶۵ بارن) را داراست تولید می شود. این سطح مقطع، بالاترین مقداری است که برای تولید یک رادیونوکلید مفید درمانی تاکنون بیان شده است. فراوانی ایزوتوپی ^{176}Lu برابر ۲/۶٪ است و در هدف ^{176}Lu بسیار غنی‌شده بیشتر از ۸۰٪ است.مشکلی که در استفاده از روش مستقیم وجود دارد این است که رادیونوکلید نیمه پایدار (ایزومر) ^{177m}Lu نیز تولید می‌شود که دارای نیمه عمر بلند ۱۶۰/۵ روز می‌باشد . این رادیونوکلید به دلیل نیمه عمر بلندش در مصارف پزشکی استفاده نمی‌شود زیرا دز زیادی را به بیمار تحمیل می‌کند و همچنین پسماند آن بعد از استفاده از رادیونوکلید ^{177}Lu کار بسیار دشواری است. همچنین با استفاده از روش مستقیم تولید، مقادیر ماکروگرم از ایزوتوپ غیر اکتیو لوتسیم به همراه نوکلید هدف وجود دارد و این منجر به کاهش اکتیویته ویژه محصول می گردد.

روش غیرمستقیم تولید ^{177}Lu برای آماده‌سازی رادیونوکلید بدون حامل اضافه شده (NCA) آن، به کار می‌رود. ^{177}Lu (NCA) با واکنش غیرمستقیم ^{177}Yb ^{176}Yb(n,γ) و همچنین به دنبال یک واپاشی بتا بدست می‌آید. در تولید غیر مستقیم ^{177}Lu امکان جداسازی ^{177}Lu از ^{176}Yb به خاطر خواص متفاوت شیمیایی بین این دوموجود است. بنابراین، تولید رادیونوکلید درمانی ^{177}Lu به صورت بدون حامل که هیچ گونه ایزوتوپ غیراکتیوی در آن وجود ندارد، امکان پذیر است. بنا به دلایل بالا، تولید رادیونوکلید ^{177}Lu به روش غیر مستقیم ترجیح داده می‌شود . در این روش، دیگر ناخالصی رادیونوکلیدی ^{177m}Lu در محصول نهایی وجود نخواهد داشت. در داروسازی هسته ای استفاده از رادیونوکلید ^{177}Lu با اکتیویته ویژه بالا (به صورت بدون حامل اضافه شده) برای به حداقل رساندن رقابت میان ^{176}Lu و ^{177}Lu برای برقراری پیوند با عامل بیولوژیکی، ترجیح داده می‌شود. اکتیویته ویژه ^{177}Lu که از روش غیرمستقیم بدست می آید به شرط آن که جداسازی لوتسیوم از ایتربیوم به خوبی انجام شود بسیار بالاتر خواهد بود.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

در این مطالعه، هدف بر آنست که رادیونوکلید ^{177}Lu به صورت بدون حامل اضافه شده (NCA)با استفاده از راکتور تحقیقاتی تهران تولید و میزان جداسازی شیمیایی آن از ایتربیوم غنی شده و ایتربیوم طبیعی بررسی شود.

مواد و روش ها:

مواد استفاده شده در این مطالعه از جمله اکسید ایتربیوم، هیدروکلریک اسید ، اسید نیتریک از شرکت Aldrichخریداری شده اند. Ln رزین از شرکت Eichrom تهیه و خریداری شده است. نمونه‌های ایتربیوم ۱۷٦ در داخل کوارتز تولید شده و داخل کن‌های آلومینیومی برای پرتودهی به راکتور(قلب راکتور و بهترین موقعیت) برای پرتودهی نوترونی با شار$4\times10^{13} n/cm^2.s$ فرستاده شد و به مدت ۷ روز پرتودهی شد. نمونه ها به دو گروه طبیعی و غنی شده تقسیم گردیدند و مورد پرتودهی قرار گرفتند. نمونه ها به مدت دو روز سرد شدند و سپس در محلول HNO_3 ۰/۱مولار حل گردیدند. نمونه پس از انحلال ا با استفاده از روش‌های مناسب آنالیز و با استفاده ازدستگاه اسپکترومتری گاما مجهز به آشکارساز HPGeمورد ارزیابی قرار گرفت و اکتیویته نمونه‌ی اولیه بدست آمد.برای جداسازی لوتسیم ۱۷۷(NCA)حاصل از واپاشی ^{177}Ybاز نمونه ی پرتودهی شده در این آزمایش از روش هارویتز استفاده شد و رزین مورد استفاده Lnرزین (HDEHP روی آمبکروم-CG71) می باشد. سیستمی که برای جداسازی استفاده شد یک ظرف شیشه ای به قطر داخلی ۱۱ میلیمترو یک مخزن برای بارگذاری نمونه و محلول های شوینده بوده است. برای استخراج نمونه از پمپ پریستالتیک با سرعت ۱۰۰ دور بر دقیقه استفاده شد. (شکل ۲). نمونه ها در حجم های بستر ۵ میلی لیتری دوشیده شدند. محلول های شویشی که برای حذف ایتربیوم بکار رفتند اسید نیتریک (HNO_3)با غلظت های ۰/۱ مولار و ۱/۵ مولار بوده است. برای دوشیدن نمونه بدون حامل اضافه شده ^{177}Luاز اسید نیتریک (HNO_3)با غلظت ٤ مولار استفاده شد. این آزمایش دردو مرحله انجام شد. مرحله اول از ایتربیوم طبیعی با خلوص (۹۹.۹۹٪) استفاده شد که غنای ^{176}Yb در آن برابر با ۱۲.۷٦٪بوده است. در مرحله دوم از^{176}Yb با غنای بالای ۹٦٪ استفاده شد.

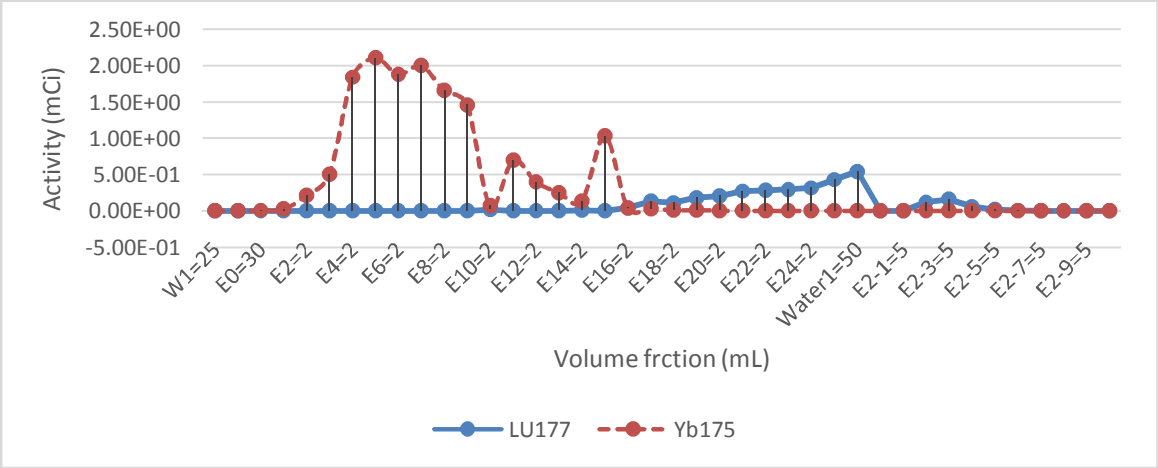
نتایج:

مقدار یک میلی‌گرم ایتربیوم ۱۷٦ در داخل کوارتز قرار گرفته و پس از آن، داخل کن‌های آلومینیومی برای پرتودهی به راکتور(قلب راکتور و بهترین موقعیت) برای پرتودهی نوترونی با شار$4\times10^{13} n/cm^2.s$ فرستاده شد و به مدت ۷ روز پرتودهی شد. نمونه ها به دو گروه طبیعی و غنی‌شده تقسیم گردیدند و مورد پرتودهی قرار گرفتند. نمونه ها به مدت دو روز سرد شدند و سپس در محلول HNO_3 ۰/۱مولار حل گردیدند. نمونه پس از انحلال ا با استفاده از روش‌های مناسب آنالیز و با استفاده ازدستگاه اسپکترومتری گاما مجهز به آشکارسازHPGe مورد ارزیابی قرار گرفت و اکتیویته ^{177}Lu گزارش شده در نمونه ها برای ایتربیوم طبیعی و ایتربیوم ۱۷٦ غنی شده به ترتیب برابر با

mCi ٤/٥٦ و mCi ٧/٧٩ است. . از روش کروماتوگرافی استخراجی برای جداسازی مقادیر ماکروگرم ایتربیوم که حاوی مقادیر میکروگرم ^{177}Lu است، استفاده شد. استخراجگر استفاده شده در رزین استخراجی ، دی (۲-اتیل هگزیل) اسیداورتوفسفریک (HDEHP)است. در فرآیند جداسازی برای انجام این تحقیق از Lnرزین استفاده خواهد شد. خیساندن Lnرزین به وسیله‌ی اسیدنیتریک ۰/۱ مولار انجام می‌شود. خیساندن Ln رزین به وسیله‌ی اسیدنیتریک ۰/۱ مولار انجام می‌شود. پس از آماده‌سازی ستون و بارگذاری نمونه پرتودهی شده به ستون، ستون با محلول های M ۰/۱ و M ۱/۵ اسیدنیتریک برای رفع ناخالصی ^{175}Ybشسته می شود مقدار ^{177}Lu در مورد ایتربیوم طبیعی بسیار ناچیز و در حدود 1nCiو در مورد ایتربیوم ۱۷٦ غنی شده مقدار ^{177}Luخارج شده از ستون با این حلال ها صفر می‌باشد. بعد از شستشوی ستون، مرحله دوشیدنستون آغاز می‌شود. دوشیدن ستون با محلول ٤M اسیدنیتریک انجام می‌شود. برای بررسی دقیق نتایج و اطلاع دقیق از مقدار اکتیویته ^{177}Lu و ^{175}Yb، برش های حجمی۵ml در هریک از مراحل شستشو و دوشیدن در نظر گرفته می‌شود تا اکتیویته در هریک از این بازه ها سنجیده شود. پس از انجام شستشو ودوشیدن به صورت بازه ای و مقایسه و تحلیل آن‌ها، مقدارml ۳۰برای هریک از مراحل شستشو با اسیدنیتریک ۰/۱ و ۱/۵ مولار در نظر گرفته می شود. در ٦۵mlاول دوشیدن با اسیدنیتریک ٤ مولار مقدار بسیار ناچیزی از ^{177}Lu آشکارسازی گردید.. مراحل بعدی دوشیدن به صورت بازه های ۵ml و جمعاً با ۵۰ml اسیدنیتریک ٤مولار انجام می شود. نتایج جداسازی در شکل‌های ۱و ۲ آمده است.

شکل ۱ نحوه جداسازی ^{177}Luرا از ^{175}Ybبرای ایتربیوم طبیعی نشان می‌دهد. محور افقی حجم های شستشو را با نام و مقدار نشان می‌دهد و محورعمودی میزان اکتیویته را در هر یک از حجم های ذکر شده بیان می‌کند. لازم به ذکر است که water1= ۵۰mlروی محور افقی بیانگر این است که ستون با ۵۰ml آب مقطر شستشو داده شده است و بعد از آن در زمان دیگری برای سنجش اینکه آیا در ستون باز هم ^{177}Luوجود دارد یا خیر، ستون با اسید نیتریک ٤ مولار برای خارج کردن ^{177}Lu باقیمانده شستشو داده می‌شود. در مورد جداسازی برای ایتربیوم طبیعی از آن جا که غنای ایتربیوم ۱۷٦ در آن کم است، بازه های شستشو با حجم ml ۲ در نظر گرفته شده است. همچنین حجم اولیه ی شستشو نیز برای دوشیدن برابر با ۳۰ml در نظر گرفته شده است. همین طور که در شکل مشاهده می‌گردد در مورد ایتربیوم طبیعی نیز جداسازی به طور کامل انجام شده است. از مقدار mCi ٤/٥٦ اکتیویته ^{177}Luبارگذاری شده مقدارmCi ۳/۱۸ آن به طور کامل و عاری از هرگونه ناخالصی ایتربیوم ۱۷۵ جدا گردیده است. در شکل ۲، نمودار جداسازی برای ^{176}Yb غنی شده با غنای ۹٦٪ را نشان می‌دهد. همان طور که از شکل واضح است در حالت غنی شده مقدار ^{175}Yb بسیار ناچیز است و تمامی اکتیویته متعلق به رادیونوکلید بدون حامل اضافه شده ^{177}Lu می باشد و ازmCi ۷/۷۹ اکتیویته بارگذاری شده نزدیک بهmCi ٦/۲۲ از ستون دوشیده شده است و هیچ ناخالصی ^{175}Yb در نمونه خارج شده وجود ندارد که بهره جداسازی ^{177}Lu به طور میانگین برابر با

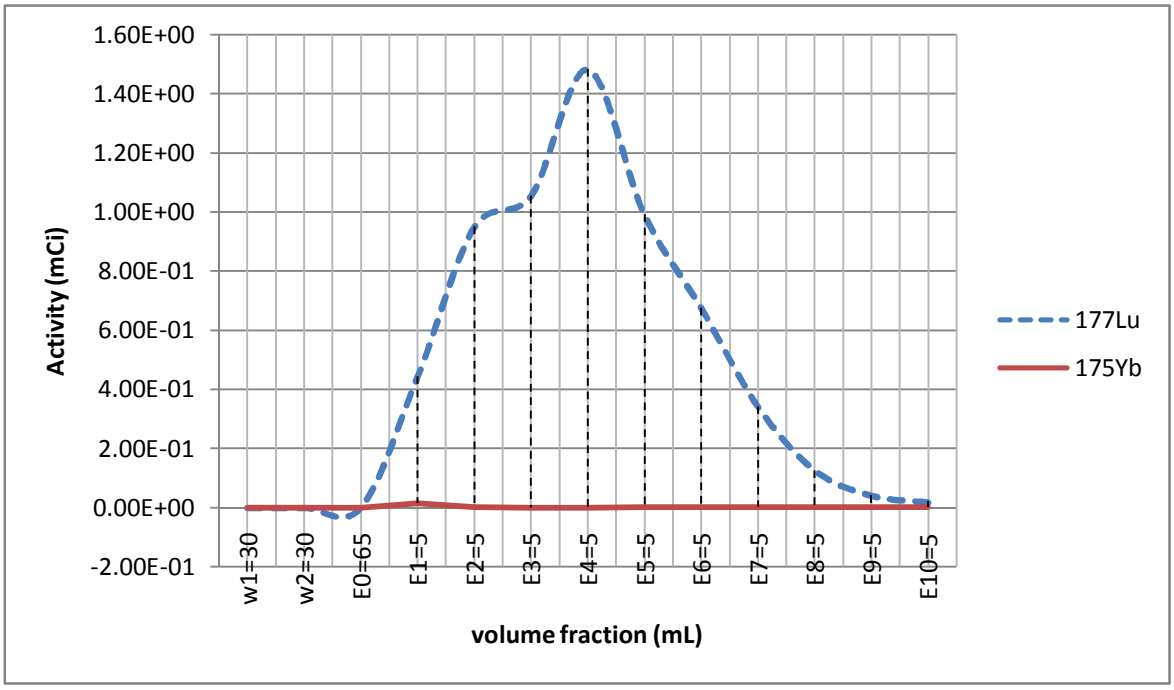
۷۵٪ می‌باشد و فاکتور آلودگی زدایی آن برابر با ۲۰۰۰ است. کل زمان انجام واکنش از ترخیص نمونه پرتودهی شده از راکتور تا جداسازی کامل آن ۱/۵ تا ۲ ساعت طول می کشد که از مزایای روش جداسازی کروماتوگرافی استخراجی است.



شکل ۱. کروماتوگرافی حاصل از شمارش برش های جمع آوری شده در جداسازی لوتسیوم ۱۷۷ از هدف ایتربیوم طبیعی پرتودهی شده.

بحث و نتیجه گیری:

یکی از مهمترین پارامترهای موثر در نحوه عملکرد رادیونوکلید به عنوان عامل درمانی، اکتیویته‌ی ویژه آن است. به کارگیری رادیونوکلیدهای بدون حامل اضافه شده (NCA)با دارا بودن اکتیویته ویژه‌ی بالا باعث می‌شود تا مولکول حامل رادیواکتیو نشاندار شده از هر نظر ایده‌آل باشد. در نشاندارسازی با پپتیدها و آنتی بادی ها و سایر عواملی که اساس عملکردشان دریافت کننده هاهستند، لازم است رادیونوکلید از اکتیویته.ویژه بالایی برخوردار باشد تا بدون اشباع نمودن سایت های محدود هدف در دسترس، دز کافی را به بافت هدف برساند. در این مطالعه، رادیونوکلید ^{177}Luبه صورت بدون حامل اضافه شده (NCA)با اکتیویته mCi ۶/۲۲ تولید شده است و باتوجه به نتایج جداسازی خلوص رادیونوکلیدی ۱۰۰٪، بهره جداسازی ۷۵٪ و فاکتور آلودگی زدایی برابر با ۲۰۰۰ حاصل گردید. مدت زمان انجام کل واکنش از ترخیص نمونه تا رسیدن به رادیونوکلید بدون حامل اضافه شده تقریباً برابر با ۱/۵ ساعت بود حاصل شده است که رادیونوکلید تولید شده با اکتیویته ویژه بالا و عاری از هر گونه ناخالصی رادیونوکلیدی برای نشاندار سازی با انواع پپتیدها و آنتی بادی ها مناسب می باشد.



شکل.۲. کروماتوگرافی حاصل از شمارش برش های جمع آوری شده در جداسازی لوتسیوم ۱۷۷ از هدف ایتربیوم غنی شده پرتودهی شده.

مراجع

[1]. Keeling A, Vaughan ATM Factors influencing the adsorption of Lutetium177 on hydroxyapatite. Nucl Med Biol, 1988, 15: pp 489-492.

[2]. Schlom J, Siler K, Milenic DE, Eggensperger D et al. Monoclonal antibody-based therapy of a human tumor xenograft with a ^{177}Lutetium-labeled immunoconjugate. Cancer Res, 1991, 51: pp2889-2896

[3]. Balasubramanian PS, Separation of carrier-free lutetium-177 from neutron irradiated natural ytterbium target. J RadioanalNuclChem, 1994, 185: pp305-310

[4]. Ando A, Ando I, Tonami N et al. ^{177}Lu-EDTMP: A potential therapeutic bone agent. Nucl Med Commun, 1998, 19: pp587-591.

[5]. Rutty Solla GA, Arguelles MG, Bottazzini DL, Lutetium177-EDTMP for bone pain palliation. Preparation, biodistribution and pre-clinical studies. Radiochim. Acta, 2000, 88.

[6] Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PPM, [^{177}Lu-DOTA^{0},Tyr^{3}]octreotate: Comparison with [^{111}In-DTPA0]octreotide in patients. Eur J Nucl Med, 2001, 28:1319-1325.

[7]. Liu S, Cheung E, Ziegler MC, Rajopadhye M, Edwards DS, ^{90}Y and ^{177}Lu labeling of a DOTA-conjugated vitronectin receptor antagonist useful for tumor therapy. BioconjugateChem, 2001, 12: pp559-568.

[8].Chakraborty S, Das T, Unni PR, Sarma HD, Samuel S, Banerjee S, VenkateshM,Ramamoorthy N, Pillai MRA, ^{177}Lu labelled polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation. Nucl Med Commun, 2002, 23: pp67-74.

[9]. Pillai MRA, Metallic Radionuclides and Therapeutic Radiopharmaceuticals, 2010.