

## بهینه سازی شرایط پرتودهی و استفاده مجدد از هدف $^{18}\text{O}$ برای افزایش راندمان تولید

### رادبوداروی FDG

محمد میرزایی<sup>۱</sup>، جواد فصیحی<sup>۲</sup>، پرویز اشتیری<sup>۱</sup>، محمد رحیمی\*<sup>۱</sup>، محمدرضا انصاف<sup>۱</sup>، سعید کرم پور<sup>۱</sup>

۱- سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده تحقیقات کشاورزی، پزشکی و صنعتی، گروه

پژوهشی پزشکی هسته‌ای

۲- سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، گروه پسمانداری

چکیده:

۲-دی اکسی-۲-فلوئور گلوکز (FDG) یک رادبودارو گسیل کننده پوزیترون (PET) با نیمه عمر ۱۱۰ دقیقه برای اسکن مغز می‌باشد. این دارو یکی از مشتقات گلوکز است که در آن یک گروه هیدروکسیل توسط فلوئور رادیواکتیو ( $^{18}\text{F}$ ) جایگزین شده است.  $^{18}\text{F}$  محصول پرتودهی  $^{18}\text{O}$  در سیکلوترون می‌باشد ( $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ ). از آنجائیکه تهیه و غنی سازی  $^{18}\text{O}$  برای تولید FDG از اهمیت بسزایی برخوردار است و منابع برای  $^{18}\text{O}$  محدود می‌باشد، در این تحقیق بر آن شدیم تا از باقیمانده  $^{18}\text{O}$  پرتودهی شده مجدداً برای تهیه  $^{18}\text{F}$  استفاده نمائیم. بررسی‌ها نشان می‌دهد که حدود ۱۸٪ از  $^{18}\text{O}$  در هدف مصرف می‌شود و الباقی آن که غنای حدود ۷۷٪ دارد را می‌توان مجدداً مورد استفاده قرار داد. همچنین شرایط پرتودهی هدف نیز برای حصول به راندمان بالاتر از قبیل دما، جنس تارگت و سایر شرایط تولید بررسی و بهینه سازی شد.

کلمات کلیدی: رادبوداروی FDG، بهینه سازی کولیماتور، هدف  $^{18}\text{O}$

مقدمه:

رادبو داروهای با نیمه عمر کوتاه مورد استفاده شده برای توموگرافی گسیل پوزیترون (PET) در دو دهه اخیر مورد توجه خاصی قرار گرفته است. از اینرو چالش‌های جدید برای ارزیابی خلوص آنها بوسیله تکنیک‌های کنترل کیفی رایج، ارزیابی خودپرتوکافتی، تجزیه شیمیایی و متابولیت‌های آنها ایجاد کرده است [۱]. ۲-دی اکسی-۲-فلوئور-دی-گلوکز ( $^{18}\text{F}$ -FDG) به عنوان یکی از پرکاربردترین و مفیدترین رادبوداروی PET در تشخیص بیماری‌های مغزی مورد استفاده است [۲، ۳]. از آنجائیکه  $^{18}\text{F}$  تولیدی در سیکلوترون بر روی گلوکز استخلاف می‌شود، بنابراین روند تولید و خلوص  $^{18}\text{F}$  به عنوان اولین مرحله اهمیت خاصی دارد.



برای تولید  $^{18}\text{F}$  آب غنی شده با  $^{18}\text{O}$  به عنوان هدف تحت تابش دهی پروتون از سیکلوترون قرار می‌گیرد و طی واکنش  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  به  $^{18}\text{F}$  تبدیل می‌شود. مقدار کل  $^{18}\text{F}$  تولید شده به انرژی و جریان پرتو پروتون و نیز به زمان تابش دهی بستگی دارد. ساختار بدنه هدف و مورفولوژی هدف، عوامل تأثیر گذاری هستند که بستگی به غنای  $^{18}\text{O}$  مصرفی پیدا می‌کنند [۴].

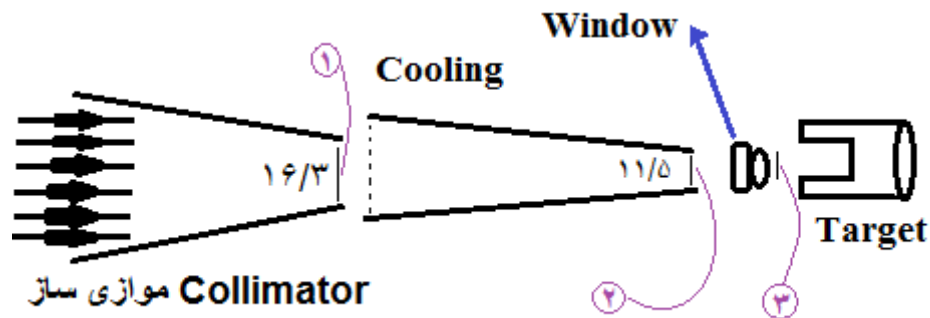
روش‌های بسیاری برای پایداری  $^{18}\text{F}$ ، سنتز و استخلاف نوکلئوفیلیک  $^{18}\text{F}$  برای  $^{18}\text{F}$ -FDG از مواد اولیه مورد نیاز ارائه شده است که این روش‌ها عبارتند از:  $^{18}\text{F}$ -CsF،  $^{18}\text{F}$ -Et<sub>3</sub>NF،  $^{18}\text{F}$ -KHF و [۵-۷]. از میان تمامی روش‌های موجود، روش ارائه شده توسط Hamacher و همکارانش در سال ۱۹۸۶ که از کریبتوفیکس به عنوان کاتالیزور استفاده کرد، منجر به راندمان بهتری شده است [۸]. در این روش بازده واکنش به بالای ۵۰٪ افزایش و زمان واکنش تا ۵۰ دقیقه کاهش یافت.

از آنجائیکه طبق تجربیات گروه ما، فرایند آماده سازی هدف، تابش دهی پروتون آن و انتقال به سیستم سنتز اهمیت یکسانی با روش سنتز این رادیو دارو دارد، بر آن شدیم تا در این پژوهش اثر کاهش قطر دهانه موازی ساز و افزایش قطر داخلی ویندو هولدر را به موازات غنای  $^{18}\text{O}$  هدف مورد استفاده، بررسی نماییم.

### کاهش قطر دهانه ی موازی ساز (Collimator) :

یکی از مشکلاتی که موجب اتلاف زیادی در باریکه پروتون‌های فرودی می‌شد، عدم تناسب قطر دهانه کولیماتور نسبت به قطر دهانه تارگت بود. یعنی باریکه پروتون‌ها پس از عبور از دهانه کولیماتور به قطر ۱۶,۵ mm، به سمت تارگت با دهانه ی ۱۲,۹ mm حرکت می‌کردند. که این خود موجب اتلاف زیاد پروتون‌ها، در اثر برخورد با جداره‌های تارگت می‌شد. همچنین اتلاف پروتون‌ها قبل از ورود به تارگت، موجب عدم توانایی در اندازه-گیری جریان واقعی ایجاد شده در تارگت نیز می‌شد.





شکل ۲: علامت گذاری قسمت‌های موازی ساز

$$\frac{I_2}{I_1} = \frac{r_2^2}{r_1^2} = \frac{5.75^2}{8.15^2} = \frac{33.0625}{66.4225} = 50\%$$

مقدار عبور از (۲) نسبت به (۱) :

بنابراین مقدار ۵۰٪ اتلاف خواهیم داشت.

$$\frac{I_3}{I_1} = \frac{r_3^2}{r_1^2} = \frac{5^2}{8.15^2} = \frac{25}{66.4225} = 37.6\%$$

مقدار عبور از (۳) نسبت به (۱) :

بنابراین مقدار ۶۲٫۴٪ اتلاfi خواهیم داشت.

$$\frac{I_3}{I_2} = \frac{r_3^2}{r_2^2} = \frac{5^2}{5.75^2} = \frac{25}{33.0625} = 75.6\%$$

مقدار عبور از (۳) نسبت به (۲) :

بنابراین مقدار ۱۴٫۴٪ اتلاfi خواهیم داشت.

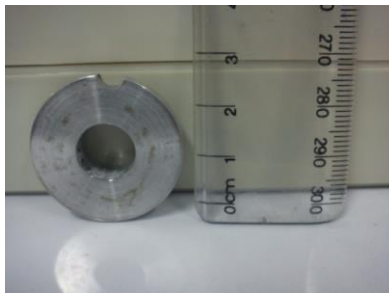
از این رو برای حل این مشکل، دو راه حل وجود داشت: ۱- کم کردن اندازه قطر دهانه ی کولیماتور ۲- استفاده از تارگتی با دهانه و حجم بزرگتر. فرایند کاهش دهانه کولیماتور آسانتر از راه حل دوم می‌باشد، بنابراین دهانه ی کولیماتور را با قرار دادن یک اورینگ به طول ۲۰ mm، قطر داخلی ۱۱ mm و قطر خارجی ۱۶٫۴۵ mm کاهش یافتند و قطر داخلی آن به مقدار ۱۱ mm رسانده شد که موجب کانونی شدن جریان پروتون گردید و باعث افزایش راندمان تولید  $^{18}\text{F}$  شد.



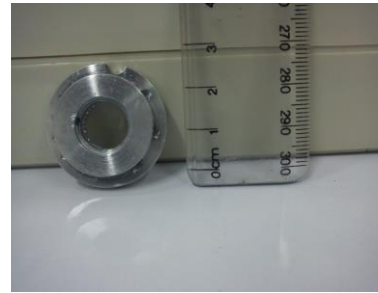
شکل ۳: اورینگ ساخته شده برای قرار دادن داخل کولیماتور

### افزایش قطر داخلی ویندو هولدر:

از طرفی ویندو هولدر، که برای نگه داشتن ویندو استفاده می شود و مابین کولیماتور و تارگت قرار دارد، دارای قطر داخلی ۱۰ mm بود. که با توجه به کوچک بودن قطر دهانه ی آن نسبت به کولیماتور، پروتونها به جداره ی آن برخورد کرده و اتلاف می شوند. برای رفع این مشکل، اندازه قطر داخلی ویندو هولدر افزایش داده شد و به مقدار ۱۱,۵ mm رسانده شد.



شکل ۵: ویندو هولدر از نمای پشت



شکل ۴: ویندو هولدر از نمای روبرو

### استفاده مجدد از هدف $^{18}\text{O}$ :

همانطور که در قسمت های بالا اشاره شد برای تولید  $^{18}\text{F}$ ، هدف آب غنی شده ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ) تحت تابش پروتون قرار می گیرد. از آنجا که تولید آب غنی شده با خلوص بالا موجب صرف هزینه های زیادی می شود، بر آن شدیم تا امکان استفاده مجدد از آبی که قبلاً تحت تابش دهی قرار گرفته شده و  $^{18}\text{F}$  تولیدی آن مصرف شده است را بررسی نماییم. بررسی ها نشان داد که در هر پرتو دهی آب غنی شده با خلوص ۹۵٪ تنها ۱۸٪ آن مصرف شده و حدود ۷۷٪ آن به صورت  $^{18}\text{O}$  باقی می ماند. بنابراین می توان مجدداً از آن برای تولید استفاده نمود. ما در این کار، دو مرتبه از آب با غنای ۷۷٪ استفاده نموده ایم و امکان بررسی استفاده بیشتر نیز در حال انجام است.

### نتیجه گیری:

## 19 th Iranian's Nuclear Conference

با توجه به واکنش  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ ، افزایش جریان پروتون به هدف موجب افزایش راندمان تولید آن خواهد شد. بنابراین می‌توان پنجره هدف را تا حد ممکن وسیعتر نمود یا با کانونی‌تر کردن جریان پروتون، امکان برخورد را افزایش داد. در این پژوهش هر دو مورد بررسی شد و موجب افزایش راندمان شد. همچنین با افزایش امکان برخورد می‌توان از هدف با غنای کمتر نیز بدون کاهش راندمان تولید  $^{18}\text{F}$  استفاده نمود.

### مراجع:

- [۱] Vera-Ruiz, H., Marcus, C., Pike, V., Coenen, H., Fowler, J., Meyer, G., Cox, P., Vaalburg, W., Cantineau, R., and Helus, F., "Report of an international atomic energy agency's advisory group meeting on Quality control of cyclotron-produced radiopharmaceuticals," Nuclear medicine and biology, ۱۷(۵), pp. ۴۴۵-۴۵۶. ۱۹۹۰.
- [۲] Ferris, S. H., de Leon, M. J., Wolf, A. P., Farkas, T., Christman, D. R., Reisberg, B., Fowler, J. S., MacGregor, R., Goldman, A., and George, A. E., "Positron emission tomography in the study of aging and senile dementia," Neurobiology of Aging, ۱(۲), pp. ۱۲۷-۱۳۱. ۱۹۸۱
- [۳] Tewson, T. J., and Krohn, K. A., ۱۹۹۸, "Pet radiopharmaceuticals: state-of-the-art and future prospects," Seminars in nuclear medicine, Elsevier, pp. ۲۲۱-۲۳۴.
- [۴] IAEA, "Cyclotron Produced Radionuclides: Principles and Practice, Technical Reports," Vienna, ۴۶۵. ۲۰۰۸
- [۵] Fowler, J. S., and Ido, T., ۲۰۰۲, "Initial and subsequent approach for the synthesis of  $^{18}\text{F}$  FDG," Seminars in Nuclear Medicine, Elsevier, pp. ۶-۱۲.
- [۶] Levy, S., Elmaleh, D. R., and Livni, E., "New method using anhydrous  $^{18}\text{F}$  fluoride to radiolabel  $^{18}\text{F}$ -fluoro- $^{18}\text{F}$  fluoro- $^{18}\text{F}$ -deoxy-D-glucose," J. Nucl. Med.:(United States), ۲۳(۱۰). ۱۹۸۲
- [۷] Tewson, T. J., "Synthesis of no-carrier-added fluorine- $^{18}\text{F}$   $^{18}\text{F}$ -fluoro- $^{18}\text{F}$ -deoxy-D-glucose," Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, ۲۴(۸), p. ۷۱۸. ۱۹۸۳
- [۸] Hamacher, K., Coenen, H., and Stöcklin, G., "Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added  $^{18}\text{F}$ -fluoro- $^{18}\text{F}$ -deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution," Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, ۲۷(۲), p. ۲۳۵. ۱۹۸۶