

تولید ژنراتور روی-۶۲/مس-۶۲ برای مقاصد PET به همراه تولید چشمه روی-۶۵ به

عنوان محصول جانبی

سید یوسف فضائلی- محمدرضا عبودزاده- محمد رحیمی* - علی رحیمی نژاد

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

چکیده

در این پروژه، پس از بررسی کدهای هسته‌ای، واکنش هسته‌ای مناسب $^{nat}Cu(p,xn)^{62}Zn$ ، ماده هدف مناسب یعنی مس و لایه نشانی با قطر بهینه انجام شد. سپس بهترین روش برای ساخت هدف با توجه به شرایط موجود تعیین و پارامترهای بمباران پروتونی (انرژی، شدت جریان و زمان بمباران) معین گردید. در مرحله بعد از بمباران به روش‌های کروماتوگرافی روی-۶۲ از ناخالصی‌های مس و سایر ناخالصی‌های احتمالی تولید شده تخلیص شد. پس از خالص سازی محصول، مراحل کنترل کیفی بطور کامل بر روی رادیویزوتوپ تولید شده انجام گردید. سپس رادیویزوتوپ روی ستون مناسب برای کاربرد در ژنراتور بار شد. در ادامه در یک تولید مجزا ناخالصی روی-۶۵ حاصل از تولید به طور کامل جهت ساخت چشمه کالیبراسیون جداسازی گردید و مراحل کنترل کیفی بر روی آن انجام شد.

کلیدواژه: ژنراتور روی-۶۲/مس-۶۲، PET، چشمه کالیبراسیون

مقدمه

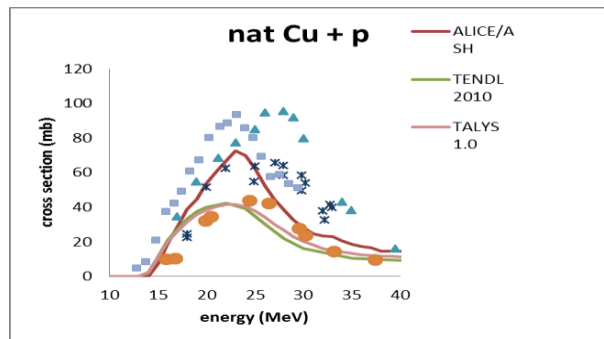
مس-۶۲ یک رادیویزوتوپ پوزیترون دهنده است که تولید و مراحل شیمیایی تبدیل آن به ماده نشاندارکننده مناسب برای ترکیبات بیولوژیک، با مشکلات خاصی مواجه بوده است [۱]. این رادیویزوتوپ به دلیل نیمه عمر کوتاه ($T_{1/2}=9,965 \text{ min}$) نیاز به روش‌های بسیار سریع برای تولید نشاندارسازی و به کارگیری دارد و به شیوه‌های مختلفی تولید می‌شود. البته از مزیت‌های نیمه عمر کوتاه امکان تکرار پیاپی مطالعه بر روی یک موجود در فواصل زمانی کوتاه می‌باشد [۲].

نکته حائز اهمیت در مورد رادیویزوتوپ مس-۶۲ این است که به دلیل نیمه عمر کوتاه حتما باید بصورت ژنراتور در دسترس بیمارستان‌ها قرار گیرد و از طرفی به واسطه همین نیمه عمر کوتاه تهیه رادیوداروی نشاندار باید با سرعت بالا و بصورت خودکار انجام گیرد. هدف از این پژوهش طراحی و ساخت یک مادول تولید مس ۶۲ می‌باشد [۳].

روش کار

انجام محاسبات هسته‌ای برای ساخت هدف:

برای انتخاب بازه مناسب انرژی پروتون برای بمباران مس ابتدا باید سطح مقطع واکنش $^{nat}\text{Cu}(p, \gamma)\text{Zn}$ را محاسبه کرد. با استفاده از کدهای نظیر TALYS، سطح مقطع واکنش‌های هسته‌ای محاسبه می‌شود. ما در این کار از کدهای ALICE/ASH و TALYS ۱.۰ و TENDL-۲۰۱۰ database برای محاسبه سطح مقطع واکنش مورد نظر استفاده کردیم. نمودار زیر سطح مقطع (mb) واکنش $^{nat}\text{Cu}(p, \gamma)\text{Zn}$ را برحسب انرژی پروتون (MeV) نشان می‌دهد. در این نمودار داده‌های تجربی نیز برای مقایسه با داده‌های تئوری آورده شده است [۶-۴].



شکل ۱: نمودار سطح مقطع - انرژی واکنش $^{nat}\text{Cu}(p, \gamma)\text{Zn}$ می‌باشد. بیشینه سطح مقطع در محدوده انرژی ۲۰-۳۰ MeV می‌باشد.

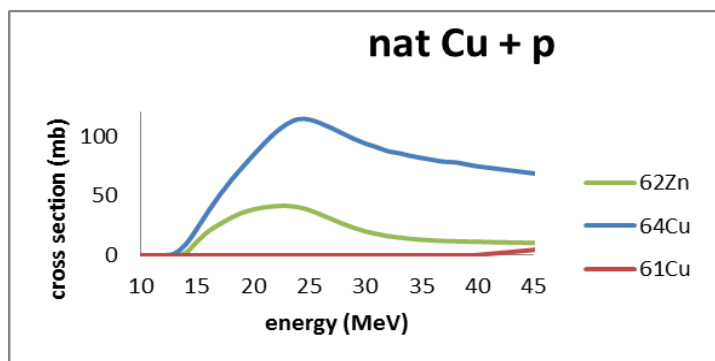
رادیو نوکلیدهای که همزمان با ^{67}Zn تولید می‌شود در جدول ۱ آورده شده است [۷]. با توجه به نیمه عمر این رادیو نوکلیدها، رادیو نوکلیدهای ^{64}Cu و ^{61}Cu به عنوان رادیو نوکلید مزاحم می‌باشند. حال باید بازه‌ای از انرژی را برای بمباران انتخاب کرد که میزان تولید این رادیو نوکلید به حداقل خود برسد.

جدول ۱: رادیو نوکلیدهای تولید شده در بمباران ^{nat}Cu با پروتون

نیمه عمر	رادیونوکلید	نیمه عمر	رادیونوکلید	نیمه عمر	رادیونوکلید	نیمه عمر	رادیونوکلید
پایدار	^{58}Ni	پایدار	^{64}Ni	پایدار	^{65}Cu	۲۲۴/۰ روز	^{65}Zn
۱/۶۵ ساعت	^{61}Co	۱۰۰/۱۷ سال	^{63}Ni	۱۲/۶۹ ساعت	^{64}Cu	پایدار	^{64}Zn
۵/۲۷۵ سال	^{60}Co	پایدار	^{62}Ni	پایدار	^{63}Cu	۳۸/۴۶۷ دقیقه	^{63}Zn
پایدار	^{59}Co	پایدار	^{61}Ni	۹/۶۷ دقیقه	^{62}Cu	۹/۱۸ ساعت	^{62}Zn
۷۰/۸۵ روز	^{58}Co	پایدار	^{60}Ni	۳/۳۳ ساعت	^{61}Cu	۱/۴ دقیقه	^{61}Zn
		۱۰ ^۵ * ۱/۰۱۲ سال	^{59}Ni	۲۲/۶۶۷ دقیقه	^{60}Cu	۲/۳۸۳ دقیقه	^{60}Zn

19 th Iranian's Nuclear Conference

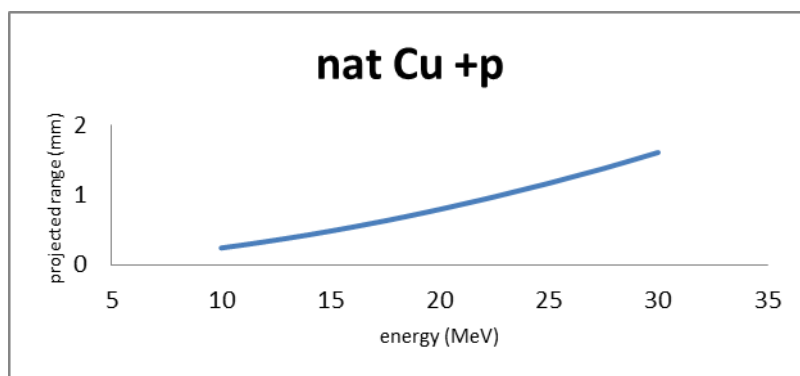
در شکل زیر نمودار سطح مقطع - انرژی برای سه رادیو نوکلئید ^{64}Cu و ^{62}Zn و ^{61}Cu که به کمک کد TALYS ۱,۰ بدست آمده آورده شده است. حال باید بازه انرژی پروتون را به گونه ای انتخاب کرد که بیشترین میزان تولید ^{62}Zn و کمترین میزان تولید ^{64}Cu و ^{61}Cu را داشته باشیم.



شکل ۲: نمودار سطح مقطع - انرژی واکنش $^{nat}\text{Cu}(p, xn)^{62}\text{Zn}$ و رادیونوکلئید های مزاحمی که به طور همزمان با ^{62}Zn تولید می شود به کمک کد TALYS ۱,۰ نشان داده شده است. با توجه به نمودار بازه مناسب انرژی پروتون ۱۴-۳۰ MeV می باشد.

باتوجه به محاسبات ارائه شده در شکل بالا بازه مناسب انرژی برای پروتون ۱۴-۳۰ MeV می باشد. البته حائز اهمیت است که Cu و Zn به طور شیمیایی دارای قابلیت جداسازی مناسب می باشند و تولید ^{64}Cu در کل بازه خللی در محصول ایجاد نمی کند زیرا در اولین مرحله تولید به صورت شیمیایی جداسازی می گردد.

در مرحله بعد باید ضخامت هدف مسی برای بمباران با باریکه پروتونی با انرژی اولیه ۳۰ MeV محاسبه گردد. برای این منظور از کد SRIM ۲۰۱۱ استفاده گردید. کد SRIM توانایی محاسبه برد ذرات در مواد گوناگون دارد. با دادن اطلاعات ساده ای چون نوع و بازه انرژی پرتابه و نوع ماده هدف می توان برد و توان توقف پرتابه را محاسبه کرد.



شکل ۳: نمودار برد - انرژی آلفا برای بمباران ^{nat}Cu با P نشان داده شده است. برد برحسب mm و انرژی پرتابه برحسب MeV می باشد.

پروتون با انرژی ۳۰ MeV وارد هدف مسی شده و می‌بایست با انرژی ۱۴ MeV از آن خارج شود. لذا به کمک نمودار شکل ۳ ضخامت هدف را در θ برابر 6° (زاویه فرودی بیم در سیکلوترون) محاسبه گردید:

$$mmE_i = 30 \text{ MeV} \rightarrow P.R_i = 1.61$$

$$E_o = 14 \text{ MeV} \rightarrow P.R_o = 0.43098 \text{ mm}$$

$$\Delta x = 1.61 - 0.43098 = 1.17902 \text{ mm}$$

ضخامت مورد نیاز برای بمباران هدف مسی ۱/۱۸ mm محاسبه گردید.

ساخت هدف مس-طبیعی

ایجاد لایه روی، به روش الکتروپوزیشن با تعیین زمان، غلظت و پتانسیل الکتریکی مناسب بر روی زیر لایه مسی برای رسیدن به قطر بهینه انجام شد [۸]. یکی از محتمل‌ترین روشهای تولید مس-۶۲ می‌تواند از طریق مس طبیعی باشد که بدلیل دسترسی آسان به این عنصر با خلوص بالا برای تولید مستمر مس-۶۲ از تارگت‌های با درصد خلوص بالا بدون لایه نشانی استفاده گردید و نتایج حاکی از آن است که تارگت مسی خالص نیز گزینه مناسبی برای بمباران در این پژوهش می‌باشد.

بمباران هدف

با توجه به شرایط موجود، مناسبترین انرژی برای پرتابه پروتون ۲۹ MeV (حداکثر توان سیکلوترون کرج) است که با توجه به سطح مقطع لایه هدف، قطر آن، واکنشهای رقیب و با در نظر گرفتن انرژی سیکلوترون تعیین گردیده است.

شیمی تخلیص

با استفاده از سیستم تولید دو مرحله‌ای کروماتوگرافی و شستشوی نهایی، رادیوایزوتوپ‌های مزاحم مس ابتدا جدا می‌شود و سپس روی رادیواکتیو در مرحله بعدی جدا می‌شود. در شیمی مرحله ۲ روی-۶۲ به فرم کلرید از ستون خارج می‌شود. مراحل شیمی به شرح ذیل می‌باشد:

در ابتدا هدف بمباران شده با ۲۰-۳۰ میلی لیتر اسید نیتریک ۸ مولار شسته شده و محلول آبی رنگ نیترات مس تشکیل می‌گردد. سپس محلول حاصله را خشک نموده و به آن دو میلی لیتر آب مقطر اضافه می‌گردد. این مرحله سه بار تکرار شده سپس پس از خشک کردن نهایی به محلول ۲۰ میلی لیتر اسید کلریدریک غلیظ اضافه شد و محلول مجدداً خشک گردید و به آن ۱۰ میلی لیتر اسید کلریدریک ۲ مولار اضافه شد. محلول حاصله از روی ستون DOWEX ۱X۸ با مش ۱۰۰ تا ۲۰۰ که با ۵۰ میلی لیتر اسید کلریدریک غلیظ آماده

19 th Iranian's Nuclear Conference

سازی شده است، به آرامی عبور داده شد. سپس برای خروج ناخالصی ها ستون با ۵۰ میلی لیتر اسید کلریدریک ۲ مولار شسته شد. در نهایت برای خروج $Zn-62$ ۵۰ میلی لیتر اسید کلریدریک ۰/۰۵ از روی ستون عبور داده شد. محلول بدست آمده از مرحله آخر را خشک کرده و به آن ۵/۵ میلی لیتر اسید کلریدریک ۲ مولار اضافه نموده و بر روی ستون طراحی شده ژنراتور به ابعاد ۱ سانتی متر قطر و ۵ سانتی متر ارتفاع تثبیت گردید (شکل ۴).

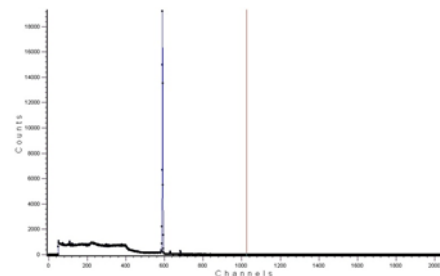
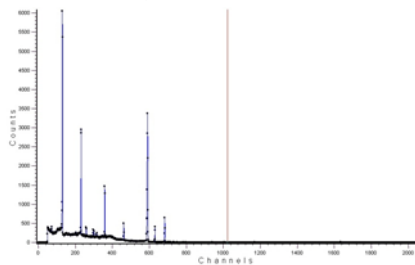


شکل ۴: ژنراتور با ستون ۵ سانتی متری با قابلیت حمل ۵۰۰ میلی کوری اکتیویته

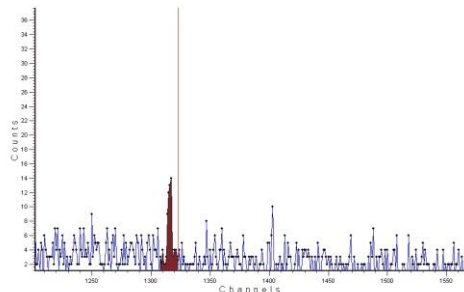
کنترل کیفی محلول رادیوایزوتوپی

کنترل رادیونوکلئیدی:

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 متعاقبا مس ۶۲ تایید شد (رادیوگرام ۱-۳).



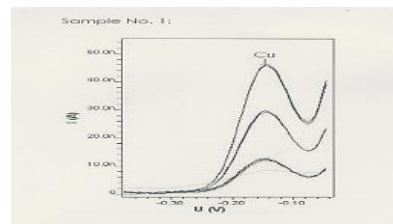
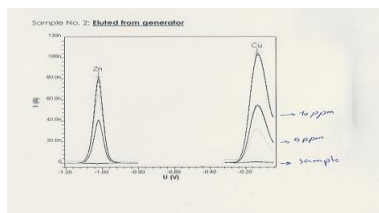
رادیوگرام ۱- طیف HPGe محلول دوشیده شده از ژنراتور که حاوی مس- ۶۲ می باشد
رادیوگرام ۲- طیف HPGe محلول تثبیت شده روی ۶۲ بر روی ستون



رادیوگرام ۳- طیف HPGe محلول دوشیده شده از ژنراتور که حاوی مس- ۶۲ میباشد در ناحیه انرژی مشخصه مس ۱۱۷۲ Kev

کنترل شیمیایی:

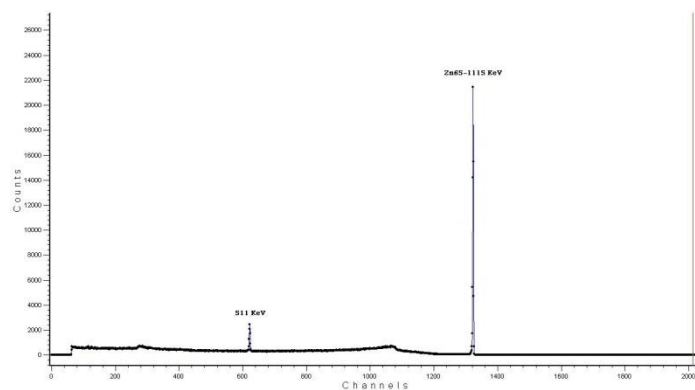
تعیین دقیق ناخالصیهای شیمیایی غیر رادیواکتیو مانند روی و مس به روشهای رنگ سنجی انجام می‌شود. محلول نهایی رادیودارو باید از نظر مقدار یون های طبیعی که در پروسه تولید و بمباران در تماس با محلول دارو بوده، تحت کنترل قرار می‌گیرد تا از عدم وجود این یونها به میزان بالاتر از حد استاندارد دارونامه رسمی ایالات متحده (USP) و اروپا (EP) اطمینان حاصل شود. این پروسه با استفاده از دستگاه پلاروگراف انجام شد و نمونه‌ها عاری از هرگونه مس و روی تشخیص داده شد (شکل ۵).



شکل ۵: پلاگرم محصولات

جداسازی روی-۶۵ از محلول نهایی:

در یک تولید مجزا محلول روی-۶۵ حاصله را به مدت یک هفته درون شیلد سربی قرار داده تا با توجه به نیمه عمر پایین روی ۶۲ و مس ۶۲، این دو ایزوتوپ به ایزوتوپ های پایدار تبدیل گردند. در این حالت به دلیل نیمه عمر بالای روی ۶۵ تنها رادیو ایزوتوپ باقی مانده روی ۶۵ خواهد بود. لذا فرایند جداسازی روی از مس را مجدداً با استفاده از رزین فوق الذکر انجام داده و روی ۶۵ بسیار خالص تهیه گردید. آزمایشات کنترل کیفی با دستگاه HPGe مؤید خلوص بالای رادیوایزوتوپی روی-۶۵ می باشد.



رادیوگرام ۴- طیف HPGe محلول روی-۶۵

نتیجه گیری

با توجه به نیمه عمر کوتاه مس-۶۲ ژنراتورهایی با قابلیت حمل مقادیر بالای اکتیویته تولید شد. بارگذاری تا میزان ۵۰۰ میلی کوری از روی-۶۲ با موفقیت بر روی رزین انجام شد. ایزوتوپ روی-۶۵ نیز به عنوان محصول جانبی به مقدار ۲ میلی کوری تولید گردید که از این مقدار می‌توان در تولید بیش از ۱۰۰ چشمه کالیبراسیون استفاده نمود.

مراجع

۱. S. Mirzadeh , L.F. Mausner, S.C. Srivastava, "Production of No-Carrier Added ^{67}Cu ," Int. J. Appl. Radiat Isot . ۳۷(۱), ۲۹-۳۶ (۱۹۸۶).
۲. D. W. McCarthy, L.A. Bass, P.D. Cutler, R.E. Shefer, R.E. klinkowstein, P. Herrero, J. S. Cutler, C.J. Anderson, M. J. Welch, "High Purity Production and Potential Applications of Copper-۶۰ and Copper-۶۱," Nucl. Med. Biol. ۲۶, ۳۵۱-۳۵۸ (۱۹۹۹).
۳. F. Szelecsényi, K. Suzuki, Z. Kovács, M. Takei, K. Okada, " Production possibility of $^{60,62}\text{Cu}$ radioisotopes by alpha induced reactions on cobalt for PET studies," Nucl. Inst. Meth. [b]., ۱۸۷, ۱۵۳-۱۶۳ (۲۰۰۲).
۴. C.S. Cutler, J. S. Lewis, C.J. Anderson, "Utilization of metabolic, transport and receptor-mediated processes to deliver agents for cancer diagnosis," Advanced drug delivery reviw. ۳۷, ۱۸۹-۲۱۱ (۱۹۹۹).
۵. H. Muramatsu , E. Shirai , H. Nakahara, Y. Murakami , "Alpha particle bombardment of natural nickel target for the production of ^{61}Cu ," Int. J. Appl. Radi. Isot. ۲۹, ۶۱۱-۶۱۴ (۱۹۷۸).
۶. F. Szelecsényi , G Blessing , M Qaim , "Excitation functions of proton induced nuclear reactions on enriched ^{61}Ni and ^{64}Ni : possibility of production of no-carrier-added ^{61}Cu and ^{64}Cu at a small cyclotron, " Int. J. Appl. Radi. Isot. ۴۴(۳), ۵۷۵-۵۸۰ (۱۹۹۳).
۷. R.B. Firestone, V.S. Shirley , C.M. Baglin, J. Zipkin , "Table of isotopes," ۸th edition, John Wiley and Sons, New York, pp.۱۴۴۷ (۱۹۹۶).
۸. A.B. Packard , "Synthesis and biodistribution of monocationic diiminedioxime copper complexes," Nucl. Med. Biol. ۲۵, ۵۳۱-۵۳۷ (۱۹۹۸).