

بهینه سازی فاکتورهای موثر در تولید رادیونوکلید ^{177}Lu به صورت بدون حامل اضافه شده با استفاده از روش کروماتوگرافی استخراجی

نفیسه سالک*، سیمیندخت شیروانی^۱، علی بهرامی سامانی^۱، سارا وثوقی^۱، محسن محرابی^۲، محمد قنادی مراغه^۱.

- ۱- سازمان انرژی اتمی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده چرخه سوخت، گروه پژوهش رادیوشیمی.
- ۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی پرتوپزشکی.

چکیده:

^{177}Lu با نیمه‌عمر: ۶/۷۳ روز، انرژی بتای ماکزیمم 498 keV یکی از بهترین رادیونوکلیدهای شناخته شده در پرتودرمانی با رادیونوکلیدها می باشد. در این مطالعه از روش کروماتوگرافی استخراجی برای جداسازی ^{177}Lu از هدف ایتربیوم پرتودهی شده استفاده گردید. جهت افزایش خلوص رادیونوکلیدی محصول تولید شده و همچنین بهره جداسازی پارامترهای موثر در جداسازی به روش کروماتوگرافی استخراجی بررسی و بهینه گردیده اند. از جمله پارامترهای موثر در جداسازی ذکر شده می توان به جرم ایتربیوم پرتودهی شده، دما و تاثیر سرعت جریان طی بارگذاری و دوشیدن اشاره نمود. در نهایت رادیونوکلید بدون حامل اضافه شده ^{177}Lu با اکتیویته $13/96\text{ mCi}$ به دست آمد. ^{177}Lu بدون حامل اضافه شده را می توان برای نشاندارسازی به منظور پرتودرمانی با رادیونوکلیدها استفاده نمود.

کلمات کلیدی: لوتسیوم-۱۷۷، پرتودرمانی، کروماتوگرافی استخراجی، نشاندارسازی

مقدمه:

لوتسیوم ۱۷۷، یکی از بهترین و امیدبخش ترین رادیونوکلیدها در درمان هدفمند است. اولین تحقیق در سال ۱۹۸۸ روی ^{177}Lu به وسیله کیلینگ و همکارانش انجام شد [۱]. یک سری مقالات، برای اولین بار در سال ۱۹۹۱ [۲]، در زمینه رادیونشاندار کردن CC-۴۹ (یک آنتی بادی مونوکلونال حیوانی) با ^{177}Lu که در رادیوایمونوتراپی کاربرد دارد، چاپ شده است. لوتسیوم ۱۷۷ با دو روش مستقیم (پرتودهی ^{176}Lu) و روش غیزمستقیم (پرتودهی ^{176}Yb) تولید می گردد که رادیونوکلید ^{177}Lu تولید شده در این روش به صورت بدون حامل اضافه شده است. لوتسیوم تولید شده از طریق روش غیر مستقیم باید از هدف ایتربیوم، جداسازی گردد. کیفیت ^{177}Lu تهیه شده با چنین فرآیندی شدیداً به روش جداسازی بکاربرده شده بستگی دارد. تعدادی از روش های جداسازی در مطالعات پیشین برای بلاسابرامانیوم جداسازی ^{177}Lu را از $10/35$ میلی گرم ایتربیوم با استفاده مبادله گر یونی Dowex 50W-X8 با مش ۲۰۰ تا ۴۰۰ و با کاتیون همراه Zn^{2+} با شوینده

۱۶ و ۱۷ شهریور ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

ی ۰/۰۴ مولار α -HIB در $\text{pH} = 4/6$ شرح داده است [۳]. هاشیموتو و همکارانش توانستند روش کروماتوگرافی زوج یونی در فاز معکوس را برای جداسازی $^{177}\text{Lu}(\text{NCA})$ از هدف پرتودهی شده Yb_2O_3 بهینه سازند [۴]. روشی که عمدتاً برای جداسازی به کار برده می‌شود استخراج با حلال یا کروماتوگرافی استخراجی است که بر پایه ی قابلیت‌های استخراجی متفاوت لانتانیدها با استخراج‌گرهای اسیدی ترکیبات آلی فسفره (ارگانوفسفره) است. جداسازی لانتانیدها، به وسیله ی کروماتوگرافی استخراجی به طور وسیع به وسیله ی ای.پی.هارویتز بررسی شده است [۵، ۶]، همچنین به دنبال آن تولید Ln رزین که از تکنولوژی شرکت ایکروم قابل دسترس است [۷]. استخراج‌گر استفاده شده در Ln رزین، دی (۲-اتیل هگزیل) اسیداورتوفسفریک (HDEHP) است. میرزاده و نپ روشی را برای استفاده از Ln - رزین تجاری موجود ابداع نمودند که با استفاده از آن می‌توان ^{177}Lu با اکتیویته ویژه بالا تهیه نمود [۹، ۸]. در سال ۲۰۰۵ هارویتز و همکارانش جداسازی رادیونوکلید بدون حامل اضافه شده ^{177}Lu برای ۳۰۰ میلی گرم هدف غنی شده ^{176}Yb گزارش نمودند که شامل سه مرحله جداسازی با استفاده از Ln رزین و DGA رزین می‌باشد. که بهره ی نهایی ^{177}Lu جدا شده برابر با ۷۳٪ و فاکتور آلودگی زدایی برای Yb برابر با 10^6 می‌باشد. [۱۰]. در این تحقیق ^{177}Lu با استفاده از روش کروماتوگرافی استخراجی از هدف ایتربیوم غنی شده جدا گردیده است و پارامترهای موثر بر این جداسازی از جمله: میزان جرم ایتربیوم، دما و تاثیر سرعت جریان طی بارگذاری و دوشیدن بررسی و بهینه گردیده اند.

روش کار :

مواد استفاده شده در این مطالعه از جمله اکسید ایتربیوم، هیدروکلریک اسید، اسید نیتریک از شرکت Aldrich خریداری شده اند. Ln رزین از شرکت Eichrom تهیه و خریداری شده است. نمونه ایتربیوم ۱۷۶ با غنای ۹۴/۶٪ در داخل کوارتز قرار داده شده و داخل کن‌های آلومینیومی برای پرتودهی به راکتور (قلب راکتور و بهترین موقعیت) برای پرتودهی نوترونی با شار $4 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ فرستاده شد و به مدت ۱۴ روز پرتودهی شده و به مدت دو روز سرد شدند و سپس در محلول HNO_3 ۰/۱ مولار حل گردیدند. نمونه پس از انحلال با استفاده از روش‌های مناسب آنالیز و با استفاده از دستگاه اسپکترومتری گاما مجهز به آشکارساز HPGe مورد ارزیابی قرار گرفت و اکتیویته نمونه ی اولیه بدست آمد. برای جدا سازی لوتسیم ۱۷۷ (NCA) حاصل از واپا شی ^{177}Yb از نمونه ی پرتودهی شده در این آزمایش از روش هارویتز استفاده شد و رزین مورد استفاده Ln رزین (HDEHP روی آمبکروم - CG71) می‌باشد. سیستمی که برای جدا سازی استفاده شد یک ظرف شیشه ای به قطر داخلی ۱۱ میلیمتر و 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. محلول های شویشی که برای

۵ و ۶ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

حذف ایتربوم 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}Lu از اسید نیتریک (HNO_3) با غلظت ۴ مولار استفاده شد.

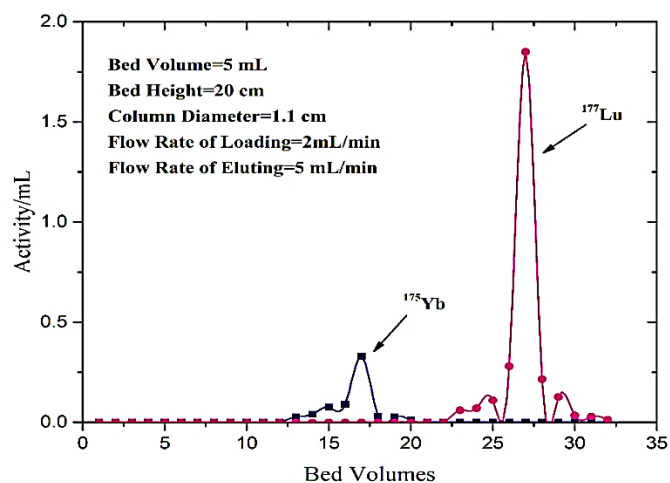
نتایج :

در جداسازی کروماتوگرافی استخراجی، هدف پرتودهی شده در اسید نیتریک ۱/۰ نرمال (۱ میلی لیتر) حل شده است. این محلول شامل ^{177}Lu ، ^{169}Yb ، ^{175}Yb و ناخالصی هایی در مقادیر نانو از دیگر رادیونوکلیدها می باشد که از ستون رزین-LN2 عبور داده شده است. سپس ستون با ۳۰ میلی لیتر اسید نیتریک (۰/۱ نرمال) و ۳۰ سی سی اسید نیتریک (۱/۵ نرمال) برای جدا کردن ناخالصی های ایتربوم شستشو داده شده است. رادیونوکلید ^{175}Yb به عنوان یک ناخالصی اصلی با ۵۰ میلی لیتر اسید نیتریک (۴ نرمال) شستشو داده شده است. ماده ^{177}Lu NCA با ۵۰ میلی لیتر اسید نیتریک (۴ نرمال) شستشو داده شده است.

برای تنظیم میزان اسیدیتهی محلول و خالص سازی ^{177}Lu ، ابتدا از یون های فلزی و سپس از رزین DGA استفاده شده است. محلول جمع آوری شده در مرحله ی قبلی (^{177}Lu در ۵۰ میلی لیتر اسید نیتریک ۴ نرمال) در ستون رزین DGA بارگذاری شده است و با ۳۰ میلی لیتر اسید نیتریک ۰/۱ نرمال شستشو داده شده است. ماده ی ^{177}Lu خالص سازی شده با ۵۰ میلی لیتر هیدروکلریک اسید ۰/۰۵ نرمال شستشو داده شده است. پروفایل شستشوی ستون در نمودار شکل ۱ و بهره ی دوشیدن هر رادیونوکلید در مراحل جداسازی بر روی ستون های دارای رزین-LN2 در جدول ۱ ارائه شده است.

. برای به دست آوردن شرایط بهینه، پارامترهای موثر بر روی جداسازی Lu/Yb ستونی استخراجی مانند: جرم اولیه ی ایتربوم هدف، سرعت جریان بارگذاری، دوشیدن و شستشو و دما بررسی شده است.

۱۶ و ۱۷ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد



شکل ۱. پروفایل شویش یا دوشیدن لوتسیوم-۱۷۷

جدول ۱: بهره‌ی دوشیدن هر رادیونوکلید در مراحل جداسازی بر روی ستون Ln-رزین

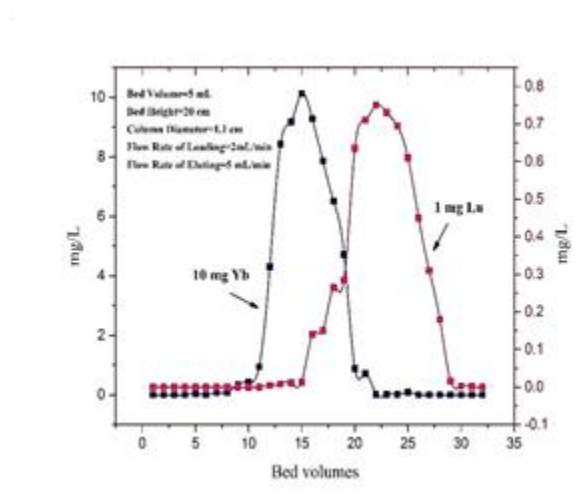
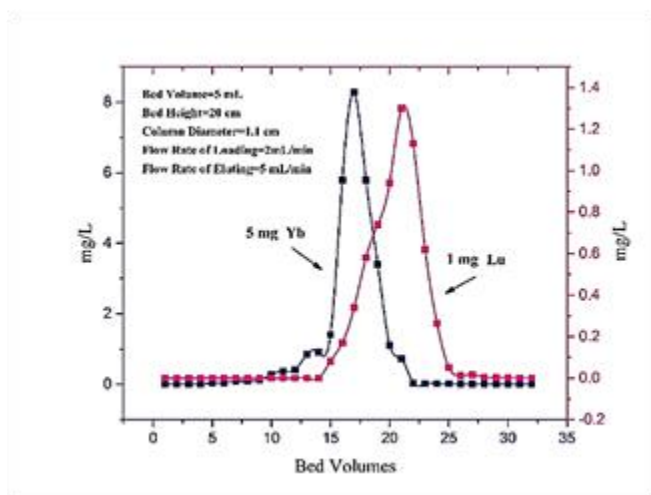
بارگذاری و شویش ۱۵/۴ میلی کوری لوتسیوم-۱۷۷ و ۲/۷ میلی کوری ایتربیوم-۱۷۵ روی ستون حاوی رزین-LN2			
فرایند جداسازی		اکتیویته‌ی دوشیده شده	بازده دوشیدن
		(mCi)	(%)
شستشو با HNO ₃	۱۷۷Lu	۱۷۷Lu	۱۷۵Yb
۱/۵ نرمال			
شستشو با HNO ₃	N.D*	N.D	-
۰/۱ نرمال			
شستشو با HNO ₃ ۴ نرمال	N.D	۴/۰۷×۱۰ ^{-۴}	۰/۰۱۵
دوشیدن با HNO ₃	۶/۳۲×۱۰ ^{-۳}	۲/۳۴	۰/۰۴
۸۶			

۵ و ۶ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

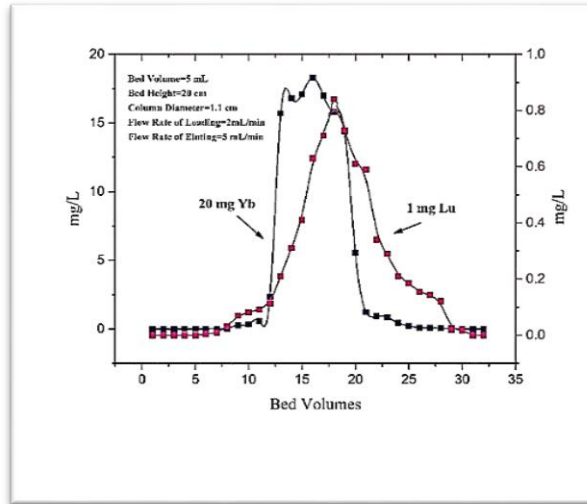
شستشو با HNO_3			
-	۹۰	N.D	۱۳/۹۶
۰/۱ نرمال			
شستشو با HCl			
-	۰/۰۰۲	N.D	$۳/۴۱ \times ۱۰^{-۵}$
۰/۰۵ نرمال			

*N.D: مقدار قابل آشکارسازی نبوده است.

تاثیر جرم اولیه ی ایتربیوم هدف بارگذاری شده روی ستون ، برای مقادیرهای ۵ ، ۱۰ ، ۲۰ میلی گرم بررسی شده است. شکل ۲ تاثیر جرم اولیه ی Yb بر روی محلول های Lu و Yb را نشان می دهد. با افزایش مقدار Yb از ۵ به ۲۰ میلی گرم، کاهش چشم گیری در تفکیک پذیری اتفاق می افتد، این امر در نتیجه ی پر شدن ظرفیت ستون و عریض شدن چشم گیر نمودار کروماتوگرام Lu می باشد. بنابراین، برای جداسازی در مقادیر زیاد، استفاده از ستون با ابعاد بزرگتر و تکرار مراحل خالص سازی لازم است



۵ و ۶ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد



شکل ۲. تاثیر جرم اولیه ی Yb بر

روی محلول های Lu و

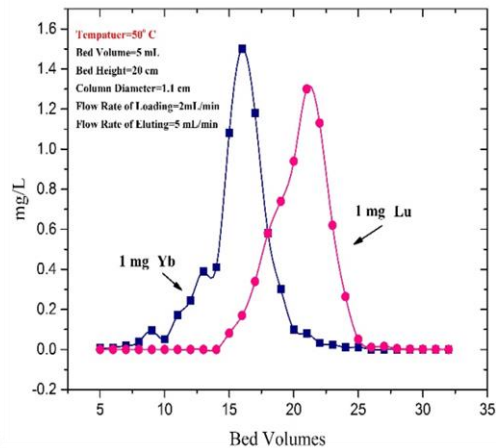
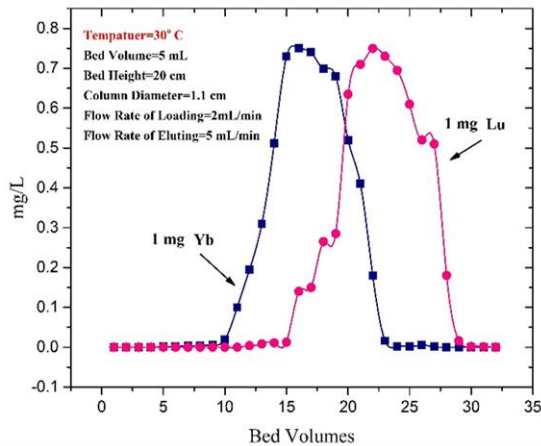
Yb (الف: ۰mg، ب: ۰mg، ج: ۲۰mg ایتريوم)

شکل ۳ تاثیر دما بر روی جداسازی Yb و Lu در ستون ۱ شامل رزین LN2 برای دماهای ۳۰ و ۵۰ درجه سانتی گراد را نشان می دهد. اگرچه فاکتور جداسازی در دماهای پایین تر بیشتر می باشد، ولی نمودار شستشو عریض تر می باشد، بنابراین، دمای ستون ۱ دو جداره، با استفاده از آب در چرخش در جداره ی دوم، در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد تنظیم شده است.

شکل

۳: اثر

دما



۱۶ و ۱۷ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

روی جداسازی ایتربیوم و لوتسیوم در ستون ۱

جدول ۲ تاثیر دبی جرمی بار و شستشو بر روی جداسازی Yb و Lu را نشان می‌دهد. با استفاده از یک پمپ پریتالییک شرایط بهینه برای بارگذاری هدف پرتو دهی شده بر روی ستون و شستشوی ^{177}Lu NCA فراهم آورده شد.

جدول ۲: تاثیر سرعت جریان طی بارگذاری و دوشیدن

سرعت جریان بارگذاری	سرعت جریان دوشیدن	زمان جداسازی	بهره‌ی جداسازی
(ml/min)	(ml/min)	(ساعت)	(%)
۱	۲	۵	۷۴
۲	۵	۳/۵	۸۵
۵	۵	۳	۶۷/۴
۷	۷	۲/۷۵	۷۳

بحث و نتیجه گیری :

^{177}Lu یک گسیلنده بتا با انرژی کم است که در حال حاضر با موفقیت در درمان هدفمند ظاهر شده است و همچنین به دلیل خواص ایده آل فیزیکی و شیمیایی اش برای درمان انواع سرطان‌ها استفاده می‌گردد. در این مطالعه از طریق پرتو دهی نوترون حرارتی ^{176}Yb در راکتور تحقیقاتی تهران با شار $4 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ ، لوتسیوم-۱۷۷ طی واکنش $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ تهیه شد. از روش کروماتوگرافی استخراجی برای جداسازی مقادیر میکروگرم ^{177}Lu از مقادیر ماکروگرم ایتربیوم استفاده شد. کروماتوگرافی استخراجی با استفاده از Ln-رزین و شویش اسیدی انجام گردید. پارامترهای موثر بر روی این نوع جداسازی بررسی و بهینه گردیدند. در نهایت ^{177}Lu با بهره جداسازی ۹۰٪ خلوص رادیونوکلیدی ۹۹/۹۹٪ به دست آمد.

مراجع:

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



۱۳۹۴ و ۱۶ اسفندماه دانشگاه یزد

- [2]. Schlom J, Siler K, Milenic DE, Eggenesperger D et al. Monoclonal antibody-based therapy of a human tumor xenograft with a ^{177}Lu 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 Radioanal Nucl Chem*, 1994, 185: pp305-310
- [4]. S. Lahiri, K. J. Volkers, and B. Wierczinski. Production of ^{166}Ho through $^{164}\text{Dy}(n,\gamma)$ $^{165}\text{Dy}(n,\gamma)$ $^{166}\text{Dy}(\beta^-)^{166}\text{Ho}$ and separation of ^{166}Ho . *Applied Radiation and Isotopes*, 2004, 61: pp1157-1161.
- [5]. K. Hashimoto, H. Matsuoka, and S. Uchida. Production of no-carrier-added ^{177}Lu via the $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ process. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2003, 255: pp575-579.
- [6]. E. P. Horwitz and C. A. A. Bloomquist. Chemical separations for super-heavy element searches in irradiated uranium targets. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1975, 37:pp425-434.
- [7]. E. P. Horwitz, C. A. A. Bloomquist W. H. Delphin, and G. F. Vandegrift. Radiochemical and Isotope Separations by High-Efficiency Liquid-Liquid Chromatography. *Journal of Chromatography*, 1976, 125: pp203-218.
- [8]. Eichrom Technologies, Inc. <http://eichrom.com/index.cfm>, accessed April 16, 2007.
- [9]. S. Mirzadeh et al. Method for preparing high specific activity ^{177}Lu . U.S. Patent ,April 2004.
- [10]. E. Horwitz, D. McAlister, A. Bond, R. Barrans, and J. Williamson, "A process for the separation of ^{177}Lu from neutron irradiated ^{176}Yb targets," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. ۶۳, no. ۱, pp. ۲۳-۳۶, ۲۰۰۵.