

محاسبات تولید مولد درون‌تنی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ به روش پرتودهی نوترونی در راکتور تحقیقاتی تهران

نفسیه سالک^۱، سارا وثوقی^{۲*} و علی بهرامی سامانی^۱

^۱پژوهشکده مواد و چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، تهران، ایران.

^۲پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، تهران، ایران.

*تهران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها، کدپستی: ۸۳۶-۱۴۳۹۵

پست الکترونیکی: svosoughi@aeoi.org.ir

چکیده

یکی از مهم‌ترین و مؤثرترین رادیونوکلیدهای به‌کار رفته در درمان تومورها، سرطان مغز استخوان و روماتوئید آرتریت، رادیونوکلید هلمیوم-۱۶۶ است. استفاده از مولد درون‌تنی دیسپرسیوم-۱۶۶/هلمیوم-۱۶۶ به‌منظور تحویل رادیونوکلید هلمیوم-۱۶۶ به بافت هدف، باعث پرتوگیری حداقل بافت‌های غیرهدف و افزایش میزان دز جذبی بافت هدف در مقایسه با رادیوداروهای مشابه دیگر می‌شود. در این کار، محاسبات تولید مولد دیسپرسیوم-۱۶۶/هلمیوم-۱۶۶ در راکتور تحقیقاتی تهران، از طریق حل هم‌زمان معادله‌های دیفرانسیلی زنجیره‌های واپاشی برای هدف‌های دیسپرسیوم طبیعی و غنی‌شده انجام گردیده و نتایج حاصل با مقادیر تجربی مقایسه شده است. نتایج نشان داد که سازگاری خوبی بین مقادیر اندازه‌گیری شده به‌صورت تجربی و نتایج حاصل از محاسبات تئوری وجود دارد. نتایج حاصل از این پژوهش برای تولید بهینه مولد رادیونوکلیدی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ به‌کار گرفته می‌شود.

کلیدواژه‌گان: رادیودارو، دیسپرسیوم-۱۶۶، هلمیوم-۱۶۶، مولد درون‌تنی، راکتور تحقیقاتی تهران.

۱. مقدمه

می‌توان به‌صورت‌های مستقیم (پرتودهی ^{165}Ho) و غیرمستقیم (پرتودهی ^{164}Dy) تولید نمود. علاوه بر این یکی از روش‌های تحویل این رادیویازوتوپ به بافت هدف، استفاده از مولد درون‌تنی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ می‌باشد [۶]. در روش مستقیم، هلمیوم-۱۶۶ می‌تواند از طریق بمباران نوترونی هلمیوم-۱۶۵ و از طریق واکنش فعال‌سازی نوترونی $^{165}\text{Ho}(n,\gamma)^{166}\text{Ho}$ ، با سطح مقطع برهم‌کنش $64/7$ بارن، در راکتور با شار متوسط یا

در بین رادیونوکلیدهای استفاده‌شده برای سایش مغز استخوان و رادیوسینوکتومی، رادیونوکلید هلمیوم-۱۶۶، به‌سبب ویژگی‌های مطلوب هم‌چون نیمه‌عمر کوتاه ($26/8$ ساعت)، گسیل ذرات بتا با انرژی میانگین $66/7$ کیلوالکترون‌ولت، گسیل ذرات گاما با انرژی مناسب (80 keV) جهت تصویربرداری و امکان تولید بالا با استفاده از یک راکتور با شار متوسط مورد توجه قرار گرفته است [۵-۱]. هلمیوم-۱۶۶ را

کم تولید شود. به دلیل فراوانی ایزوتوپی $^{100}\%$ و سطح مقطع جذب نوترون متوسط هلمیوم-۱۶۵، مقادیر نسبتاً زیادی از هلمیوم-۱۶۶ با اکتیویته ویژه قابل قبول برای اهداف درمانی تولید می‌شود. اکتیویته ویژه اشباع هلمیوم-۱۶۶، هنگامی که هدف هلمیوم در شار نوترونی $1 \times 10^{14} \text{ n/cm}^2\text{s}$ پرتودهی می‌شود، تقریباً برابر 639 Ci/g است که این مقدار، تنها متناظر با فراوانی ایزوتوپی $0/1\%$ می‌باشد. هلمیوم-۱۶۶ تولید شده در این روش، به صورت همراه بر بوده که باعث کاهش اکتیویته ویژه شده و نشان‌داری‌سازی آنتی‌بادی‌ها و پپتیدها را مشکل می‌سازد. چراکه انجام نشان‌داری‌سازی با پپتیدها و آنتی‌بادی‌ها نیازمند رادیونوکلیدهایی با اکتیویته ویژه بالا است و این مسئله از آن‌جا نشأت می‌گیرد که این گیرنده‌ها بر پایه‌ی عواملی عمل می‌کنند که مقدار کمی از مولکول‌های حامل، رادیونشاندار می‌شوند. بنابراین هلمیوم حاصل از این روش، تنها برای آماده‌سازی رادیوداروهای با اکتیویته ویژه پایین استفاده می‌شود [۷]. علاوه بر این در روش مستقیم تولید هلمیوم-۱۶۶، ناخالصی $^{166\text{m}}\text{Ho}$ تولید می‌شود. این رادیونوکلید دارای نیمه‌عمر بلند 1200 سال بوده و ذرات بتا با انرژی $(/0.76)$ $73/9 \text{ keV}$ و گاما با انرژی $(/0.58)$ $810/28 \text{ keV}$ و $711/68 \text{ keV}$ تابش می‌کند که باعث افزایش دز ناخواسته به بیمار می‌شود [۷].

یکی از روش‌های رادیوایمونوترایی، استفاده از مولدهای درون‌تنی است [۸-۱۲]. در این روش رادیوایزوتوپ مادر، به بافت مورد نظر تحویل داده شده و در داخل بدن به دختر با نیمه‌عمر کوتاه واپاشی می‌کند. در این مولدها رادیوایزوتوپ مادر باید نیمه‌عمر متوسط داشته و ذرات بتا یا فوتون‌های گاما با انرژی پایین تابش کند. در مقابل رادیونوکلید دختر باید نیمه‌عمر کوتاه داشته و ذرات بتای پرانرژی تابش کند. در صورت وجود این شرایط، پرتوگیری بافت‌های غیرهدف حداقل می‌شود [۸]. یکی از روش‌های تحویل رادیوایزوتوپ

هلمیوم-۱۶۶ به بافت هدف، واپاشی درون‌تنی رادیوایزوتوپ مادر آن، یعنی دیسپرسیوم-۱۶۶ با نیمه‌عمر $81/5$ ساعت و انرژی بتای میانگین 130 کیلوالکترون‌ولت می‌باشد [۶]. مولد درون‌تنی بر جداسازی شیمیایی رادیونوکلید دختر از مادر و وصل نمودن رادیونوکلید مادر به عامل درمانی مختص بافت استوار است. هرچند پس از جداسازی شیمیایی، رادیونوکلید دختر شروع به رشد می‌کند، اما اگر زمان مورد نیاز برای استقرار در بافت هدف، کم‌تر از زمان رسیدن به تعادل باشد، دز تابشی به بافت‌های غیرهدف حداقل خواهد بود. پس از استقرار مادر در بافت هدف و تولید رادیوایزوتوپ دختر، بافت هدف مورد پرتودهی قرار می‌گیرد [۱۳]. از آن‌جایی که مادر و دختر در بافت مورد نظر به‌طور هم‌زمان واپاشی می‌کنند، بنابراین می‌توان انتظار داشت که میزان دز جذبی ناشی از مولد درون‌تنی بیش‌تر از رادیوداروهای مشابه دیگر باشد. شرط اساسی این مولدها، حفظ پایداری اتصال شیمیایی مادر، پس از شکل‌گیری رادیونوکلید دختر است. این شرط برای استفاده‌ی لاتنانیدهای استخوان‌خواه مثل دیسپرسیوم-۱۶۶ به‌عنوان مولد درون‌تنی، بسیار مهم می‌باشد. با توجه به این‌که در این روش، رادیونوکلید مادر (دیسپرسیوم) جدا شده و نشاندار می‌گردد، می‌توان انتظار داشت که در این روش رادیونوکلید $^{166\text{m}}\text{Ho}$ وجود نداشته باشد.

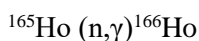
بنابراین مزیت‌های مولد درون‌تنی دیسپرسیوم/هلمیوم عبارت است از: افزایش دز تابشی به اندام هدف، کاهش دز ناخواسته به اندام‌های غیرهدف و حذف رادیونوکلید مزاحم $^{166\text{m}}\text{Ho}$ که تولید آن در روش مستقیم اجتناب‌ناپذیر است. علاوه‌براین در این روش از دیسپرسیوم-۱۶۶ استفاده می‌شود که نیمه‌عمر آن نسبت به هلمیوم-۱۶۶، جهت کاربردهای کلینیکی مناسب‌تر است. مبنای تولید مولد دیسپرسیوم-۱۶۶/هلمیوم-۱۶۶، روش تولید غیرمستقیم است. در روش تولید غیرمستقیم، ^{164}Dy با جذب دوگانه نوترون به ^{166}Dy تبدیل

به منظور تولید این مولد درون تنی، از هدف دیسپرسیوم طبیعی و غنی شده می توان استفاده نمود. در این مقاله، اکتیویته ی تمامی رادیونوکلیدهای تولید شده ناشی از پرتو دهی هدف های هلمیوم طبیعی، دیسپرسیوم طبیعی و غنی شده (بلافاصله پس از پرتو دهی و همچنین پس از سرد شدن) محاسبه شده است. به منظور مقایسه اکتیویته ویژه حاصل از روش های مستقیم و غیرمستقیم، اکتیویته ویژه هلمیوم-۱۶۶ حاصل از هدف های هلمیوم طبیعی، دیسپرسیوم طبیعی و غنی شده (برای شرایط یکسان پرتو دهی و فاصله زمانی سرد شدن) محاسبه گردیده و با یکدیگر مقایسه شده است. علاوه بر این، اکتیویته ویژه دیسپرسیوم-۱۶۶ حاصل از پرتو دهی هدف دیسپرسیوم طبیعی و غنی شده محاسبه شده و با یکدیگر مقایسه گردید. به منظور مقایسه نتایج تئوری و تجربی، اکتیویته دیسپرسیوم-۱۶۶ و هلمیوم-۱۶۶ (پس از سرد شدن و پس از جداسازی)، در روش غیرمستقیم، اندازه گیری شده و با مقادیر حاصل از محاسبات تئوری مقایسه گردیده است. لازم به ذکر است که در اندازه گیری های تجربی، آزمایشات سه بار تکرار شده و مقدار میانگین اکتیویته های اندازه گیری شده با میانگین خطای تجربی ۲/۷٪، به عنوان اکتیویته رادیونوکلیدهای مورد نظر گزارش شده است. محاسبات اکتیویته سایر رادیونوکلیدها در مطالعات پیشین آورده شده است [۱۵، ۱۴].

۲. محاسبات پرتو دهی

۱.۲. محاسبات پرتو دهی هدف هلمیوم طبیعی

هلمیوم-۱۶۶ را می توان با بمباران نوترونی هدف ^{165}Ho به صورت مستقیم تهیه کرد.

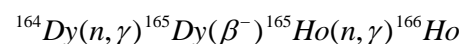
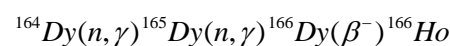


شکل ۲ نوکلیدها و رادیونوکلیدهای تولید شده در اثر پرتو دهی هلمیوم-۱۶۵ را نشان می دهد. به منظور تعیین اکتیویته رادیونوکلید هلمیوم-۱۶۶، معادلات دیفرانسیل مربوطه

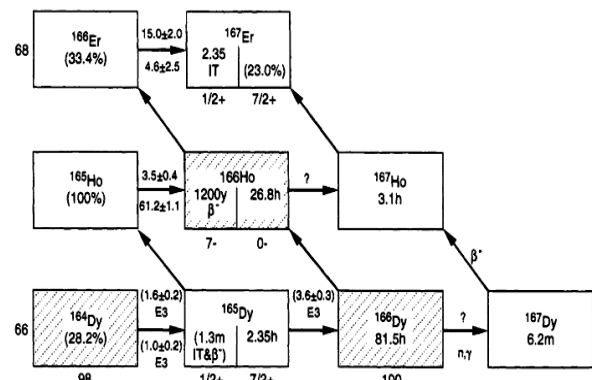
شده و این رادیونوکلید با تابش بتا به ^{166}Ho تبدیل می شود. برهم کنش های رخ داده عبارتند از:

$^{164}\text{Dy}(n, \gamma)^{165}\text{Dy}$	$\delta=1000\text{b}$
$^{165}\text{Dy}(n, \gamma)^{166}\text{Dy}$	$\delta=3500\text{b}$
$^{166}\text{Dy}(\beta^-)^{166}\text{Ho}$	$T_{1/2}=81.5\text{h}$

از آن جایی که سطح مقطع جذب هر دو واکنش بسیار بالا می باشد، کمیت های قابل قبولی از اکتیویته ویژه دیسپرسیوم-۱۶۶، در راکتور هایی با شار بالا می تواند حاصل شود (تقریباً ۴۰۰۰ کوری/گرم) [۷]. در این روش استفاده از هدف های غنی شده، به خصوص در فعالیت های کلینیکی، ترجیح داده می شود. زیرا استفاده از هدف های طبیعی، منجر به تولید مقادیر کمی از دیسپرسیوم-۱۵۷ (۱/۱ ساعت) و دیسپرسیوم-۱۵۹ (۱۴۴/۴ روز) می گردد. در این روش، هلمیوم-۱۶۶، علاوه بر این که از واپاشی β^- دیسپرسیوم-۱۶۶ تولید می شود، از جذب نوترونی هلمیوم-۱۶۵ حاصل شده از واپاشی β^- دیسپرسیوم-۱۶۵، نیز تولید می گردد. بنابراین اکتیویته کل هلمیوم-۱۶۶ حاصل از این روش، جمع اکتیویته هلمیوم-۱۶۶ تولید شده از طریق برهم کنش نوترون با هلمیوم-۱۶۵ موجود در هدف به صورت ناخالصی و هلمیوم-۱۶۶ حاصل شده از واکنش های زیر است:



روش تولید غیرمستقیم هلمیوم در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل (۱): تولید هلمیوم-۱۶۶ به روش غیرمستقیم در راکتور [۷].

در این معادلات $N_i(t)$ تعداد هسته‌های هر نوکلید در زمان t است. سطح مقطع جذب نوترون توسط هر هسته i و تولید نوکلید بعدی $i+1$ با σ_{i+1} نشان داده شده است. λ_i ثابت واپاشی هر نوکلید می‌باشد. سطح مقطع‌ها و ثابت‌های واپاشی استفاده شده در معادلات از سایت آژانس بین‌المللی انرژی اتمی استخراج شده است. تعداد هسته‌های هر یک از رادیونوکلیدهای فوق برحسب زمان با حل هم‌زمان معادلات محاسبه مقادیر $N_i(t)$ با استفاده از نرم‌افزار MATLAB به دست آمده و اکتیویته آن‌ها نیز با استفاده از رابطه $A_i(t) = \lambda_i N_i(t)$ محاسبه می‌گردد.

۲.۲. محاسبات پرتودهی هدف دیسپرسیوم طبیعی

دیسپرسیوم طبیعی از هفت ایزوتوپ دیسپرسیوم، شامل ^{156}Dy (0.006%)، ^{158}Dy (0.01%)، ^{160}Dy (2.34%)، ^{161}Dy (1.8%)، ^{162}Dy (25.5%)، ^{163}Dy (24.9%) و ^{164}Dy (2.82%) تشکیل شده است. یک میلی‌گرم از دیسپرسیوم طبیعی برای مدت هفت روز در شار 3×10^{13} ($\text{n/cm}^2 \cdot \text{s}$) در نظر گرفته شد. به علت ناچیز بودن مواد تولیدشده در درجات بالاتر در تولیدات زنجیره‌ای، از تولید این مواد صرفه‌نظر می‌شود. ترتیب قرارگیری رادیوایزوتوپ‌های دیسپرسیوم و هلمیوم در شکل ۳ آورده شده است.

با استفاده از شکل ۳، معادلات دیفرانسیل تولید و فروپاشی مربوطه نوشته شده (معادلات ۱۰-۳) و از حل این معادلات، مقدار اکتیویته برحسب زمان (هفت روز پرتودهی و هفت روز پس از پرتودهی) برای رادیونوکلیدهای مختلف تولید شده (^{156}Ho ، ^{167}Dy ، ^{166}Dy ، $^{165\text{m}}\text{Dy}$ ، ^{165}Dy ، ^{159}Dy ، ^{157}Dy)، ^{168}Ho ، ^{167}Ho ، $^{166\text{m}}\text{Ho}$) به دست آمده است.

$$\frac{dN_1}{dt} = -N_1 \delta_{12} \phi \quad (10)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = N_1 \delta_{12} \phi - N_2 \lambda_2 - N_2 \delta_{23} \phi \quad (11)$$

نوشته شده و با استفاده از نرم‌افزار MATLAB حل گردیده است. برای حل عددی معادلات دیفرانسیل از تابع ode45 استفاده شده است. در این مطالعه، یک میلی‌گرم از هلمیوم-۱۶۵، برای مدت هفت روز در شار 3×10^{13} ($\text{n/cm}^2 \cdot \text{s}$) در نظر گرفته شد. به علت ناچیز بودن مواد تولیدشده در درجات بالاتر در تولیدات زنجیره‌ای، از تولید این مواد صرف‌نظر شده است.

^{166}Er	^{167}Er	^{168}Er	^{169}Er
5	6	7	8
^{165}Ho	^{166}Ho	^{167}Ho	^{168}Ho
1	2	4	4

شکل (۲): طرح شماتیک واپاشی و شماره‌گذاری رادیوایزوتوپ‌های هلمیوم طبیعی تحت پرتودهی نوترون حرارتی و محصولات تولیدی.

با استفاده از شکل ۲، معادلات دیفرانسیل مربوطه نوشته شده و از حل هم‌زمان این معادلات (۹-۱)، مقدار اکتیویته برحسب زمان (هفت روز پرتودهی و هفت روز پس از پرتودهی) برای رادیونوکلیدهای مختلف تولیدشده، به دست آمده است.

$$\frac{dN_1}{dt} = -N_1 \delta_{12} \phi - N_1 \delta_{120} \phi \quad (1)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = N_1 \delta_{12} \phi - N_2 \lambda_2 - N_2 \delta_{23} \phi \quad (2)$$

$$\frac{dN_{20}}{dt} = N_1 \delta_{120} \phi - N_{20} \lambda_{20} - N_{20} \delta_{203} \phi \quad (3)$$

$$\frac{dN_3}{dt} = N_2 \delta_{23} \phi + N_{20} \delta_{203} \phi - N_3 \delta_{34} \phi - N_3 \lambda_3 \quad (4)$$

$$\frac{dN_4}{dt} = N_3 \delta_{34} \phi - N_4 \delta_{45} \phi - N_4 \lambda_4 \quad (5)$$

$$\frac{dN_5}{dt} = -N_5 \delta_{56} \phi + N_2 \lambda_2 + N_{20} \lambda_{20} \quad (6)$$

$$\frac{dN_6}{dt} = -N_6 \delta_{67} \phi + N_5 \delta_{56} \phi + N_3 \lambda_3 \quad (7)$$

$$\frac{dN_7}{dt} = N_6 \delta_{67} \phi - N_7 \delta_{78} \phi + N_4 \lambda_4 \quad (8)$$

$$\frac{dN_8}{dt} = N_7 \delta_{78} \phi - N_8 \delta_{89} \phi - N_8 \lambda_8 \quad (9)$$

$$\begin{aligned} \frac{dN_{11}}{dt} &= N_{100}\delta_{10011}\phi + N_{10}\delta_{1011}\phi - N_{11}\delta_{1112}\phi - N_{11}\lambda_{11} & (21) & \frac{dN_3}{dt} = N_2\delta_{23}\phi - N_3\delta_{34}\phi & (12) \\ \frac{dN_{12}}{dt} &= N_{11}\delta_{1112}\phi - N_{12}\delta_{1213}\phi - N_{12}\lambda_{12} & (22) & \frac{dN_4}{dt} = N_3\delta_{34}\phi - N_4\lambda_{44} - N_4\delta_{45}\phi & (13) \\ \frac{dN_{13}}{dt} &= N_{12}\delta_{1213}\phi - N_{13}\delta_{1314}\phi - N_{13}\lambda_{13} & (23) & \frac{dN_5}{dt} = N_4\delta_{45}\phi - N_5\delta_{56}\phi & (14) \\ \frac{dN_{14}}{dt} &= N_{13}\delta_{1314}\phi - N_{14}\delta_{144}\phi - N_{14}\lambda_{14} & (24) & \frac{dN_6}{dt} = N_5\delta_{56}\phi - N_6\delta_{67}\phi & (15) \\ \frac{dN_{15}}{dt} &= N_{10}\lambda_{10} + 0.022N_{100}\lambda_{100} - N_{15}\delta_{1516}\phi & (25) & \frac{dN_7}{dt} = N_6\delta_{67}\phi - N_7\delta_{78}\phi & (16) \\ \frac{dN_{16}}{dt} &= N_{15}\delta_{1516}\phi - N_{16}\lambda_{16} + N_{11}\lambda_{11} - N_{16}\delta_{1617}\phi & (26) & \frac{dN_8}{dt} = N_7\delta_{78}\phi - N_8\delta_{89}\phi & (17) \\ \frac{dN_{160}}{dt} &= N_{15}\delta_{15160}\phi - N_{160}\delta_{16017}\phi - N_{160}\lambda_{160} & (27) & \frac{dN_9}{dt} = N_8\delta_{89}\phi - N_9\delta_{910}\phi - N_9\delta_{9100}\phi & (18) \\ \frac{dN_{17}}{dt} &= N_{16}\delta_{1617}\phi + N_{160}\delta_{16017}\phi - N_{17}\delta_{1718}\phi - N_{17}\lambda_{17} + N_{12}\lambda_{12} & (28) & \frac{dN_{10}}{dt} = N_9\delta_{910}\phi - N_{10}\delta_{1011}\phi - N_{10}\lambda_{10} + 0.9776N_{100}\lambda_{100} & (19) \\ \frac{dN_{18}}{dt} &= N_{17}\delta_{1718}\phi - N_{18}\delta_{1819}\phi - N_{18}\lambda_{18} + N_{13}\lambda_{13} & (29) & \frac{dN_{100}}{dt} = N_9\delta_{9100}\phi - N_{100}\lambda_{100} - N_{100}\delta_{10011}\phi & (20) \\ \frac{dN_{19}}{dt} &= N_{18}\delta_{1819}\phi - N_{19}\delta_{1920}\phi - N_{19}\lambda_{19} + N_{14}\lambda_{14} & (30) & & \end{aligned}$$

									^{165}Ho	^{166}Ho	^{166m}Ho	^{167}Ho	^{168}Ho	^{169}Ho	^{170}Ho
									15	16	160	17	18	19	20
^{150}Dy	^{157}Dy	^{158}Dy	^{159}Dy	^{160}Dy	^{161}Dy	^{162}Dy	^{163}Dy	^{164}Dy	^{165}Dy	^{165m}Dy	^{166}Dy	^{167}Dy	^{168}Dy	^{169}Dy	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	100	11	12	13	14	

شکل (۳): طرح شماتیک واپاشی و شماره گذاری رادیوایزوتوپ‌های دیسپرسیوم طبیعی تحت پرتودهی نوترون حرارتی و محصولات تولیدی.

۳.۲. محاسبات پرتودهی هدف دیسپرسیوم غنی شده

در این روش، یک میلی گرم از دیسپرسیوم غنی شده (با درصد غناء ۹۶/۴٪) برای مدت هفت روز در شار 3×10^{13} (n/cm²s) در نظر گرفته شد. ترتیب قرارگیری رادیوایزوتوپ‌های دیسپرسیوم و هلمیوم در شکل ۴ آورده شده است.

^{165}Ho	^{166}Ho	^{166m}Ho	^{167}Ho	^{168}Ho	^{169}Ho	^{170}Ho
8	9	10	11	12	13	14
^{164}Dy	^{165}Dy	^{165m}Dy	^{166}Dy	^{167}Dy	^{168}Dy	^{169}Dy
1	2	3	4	5	6	7

شکل (۴): طرح شماتیک واپاشی و شماره گذاری رادیوایزوتوپ‌های دیسپرسیوم غنی شده تحت پرتودهی نوترون حرارتی و محصولات تولیدی.

همانند محاسبات مربوط به پرتودهی هدف دیسپرسیوم طبیعی، معادلات دیفرانسیل تولید و فروپاشی هدف دیسپرسیوم غنی شده نیز با استفاده از شکل ۴ نوشته شده و از حل این معادلات، مقدار اکتیویته برحسب زمان (هفت روز پرتودهی و هفت روز پس از پرتودهی) برای رادیونوکلیدهای مختلف تولیدشده، به دست آمده است.

۳. آزمایش‌های تجربی

۱.۳. مواد و تجهیزات

برای جداسازی دیسپرسیوم و هلمیوم، از LN₂ رزین با اندازه مش ۲۰-۵۰ میکرومتر ساخت شرکت eichrom آمریکا

پرتو دهی یک میلی گرم $Dy(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ به مدت ۷ روز در شار $3 \times 10^{13} \text{ ncm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ و سرد شدن نمونه به مدت سه روز

حل نمودن نمونه در ۱۱۰۰ میکرو لیتر از اسید نیتریک ۰/۰۵ مولار و همزدن به مدت یک دقیقه (۱/۱۲ میلی کوری ^{166}Ho و ۰/۹۸۷ میلی کوری ^{166}Dy)

بارگذاری محلول حاوی ۱/۰۲ میلی کوری از هلمیوم-۱۶۶ و ۰/۹۱ میلی کوری از دیسپرسیوم-۱۶۶ روی ستون LN2 رزین

شستشوی (wash) ستون با ۳۰ میلی لیتر اسید نیتریک ۰/۱ مولار

شویش (elution) ستون با ۲۰۰ میلی لیتر اسید نیتریک ۱/۵ مولار

BV	%Dy	%Ho
14-20	%95	<% 0.01
23-34	<%0.1	%93

شکل (۵): فرآیند جداسازی دیسپرسیوم و هلمیوم با استفاده از روش کروماتوگرافی استخراجی.

۴. نتایج

۴.۱. نتایج محاسبات پرتو دهی هدف هلمیوم طبیعی

نمودارهای اکتیویته رادیونوکلیدهای مختلف تولید شده بر حسب زمان در ازای پرتو دهی ۱ میلی گرم از هلمیوم-۱۶۵، برای هفت روز پرتو دهی و هفت روز پس از پرتو دهی، در شکل ۶ نشان داده شده است.

۴.۲. نتایج محاسبات پرتو دهی هدف دیسپرسیوم طبیعی

نمودار اکتیویته بر حسب زمان رادیونوکلیدهای مختلف دیسپرسیوم و هلمیوم تولید شده، برای هفت روز پرتو دهی و هفت روز پس از پرتو دهی هدف دیسپرسیوم طبیعی به ترتیب در شکل های ۷ و ۸ نشان داده شده است.

استفاده شد. پودر نترات دیسپرسیوم طبیعی $(Dy(NO_3)_3 \cdot 5H_2O)$ از شرکت Aesar Alfa آمریکا و اکسید دیسپرسیوم غنی شده (Dy_2O_3 (^{164}Dy : ۹۶/۴٪)) از شرکت Aldrich تهیه و برای پرتو دهی مورد استفاده قرار گرفت. در این آزمایشات، به منظور تعیین مقادیر لانتانیدها، دستگاه اسپکترومتری گاما مدل SILENA ساخت کشور ایتالیا مجهز به آشکارساز HPGe استفاده گردید.

۲.۳. آماده سازی نمونه برای پرتو دهی

۱ میلی گرم از دیسپرسیوم، در داخل آمپول های کوارتز ریخته شده و مهر و موم می شود. نمونه ها داخل کن های آلومینیومی قرار داده شده و سپس برای پرتو دهی به راکتور (قلب راکتور و بهترین موقعیت) فرستاده شد. پس از ترخیص از راکتور، نمونه سرد شده و سپس در ۱۱۰۰ میکرو لیتر از محلول HNO_3 ۰/۰۵ مولار حل گردیدند. ۱۰۰ میکرو لیتر از نمونه حل شده، با استفاده از دستگاه اسپکترومتری گاما مجهز به آشکارساز HPGe مورد ارزیابی قرار گرفته و اکتیویته نمونه ی اولیه به دست آمد.

۳.۳. فرآیند جداسازی به روش کروماتوگرافی

استخراجی

همان طور که در بخش مقدمه توضیح داده شد، تولید مولد درون تنی $^{166}Dy/^{166}Ho$ مستلزم جداسازی رادیونوکلید مادر از دختر می باشد. در این پژوهش از روش کروماتوگرافی استخراجی مبتنی بر Ln رزین استفاده شده است. جزئیات بهینه سازی روش جداسازی کروماتوگرافی استخراجی، در مقالات پیشین نویسندگان آورده شده است [۱۶ و ۱۷]. خلاصه روش جداسازی برای هدف دیسپرسیوم طبیعی در شکل ۵ آورده شده است.

جدول (۱): اکتیویته رادیونوکلیدهای حاصل از پرتو دهی هدف

دیسپرسیوم طبیعی بلافاصله پس از پرتو دهی و سه روز پس از سرد شدن.

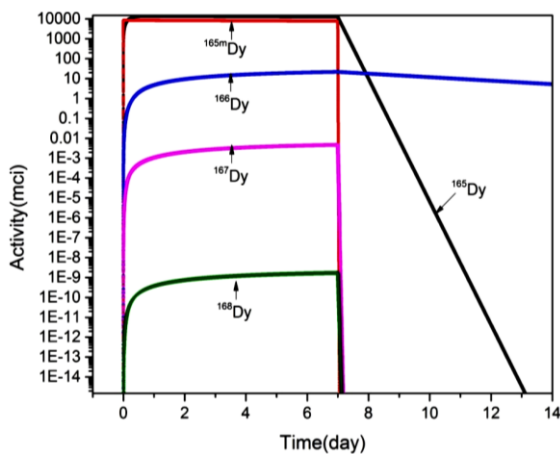
رادیونوکلید	اکتیویته بلافاصله پس از اتمام پرتو دهی (mCi)	اکتیویته پس از سه روز سرد شدن (mCi)
Dy-157	۰/۰۶	۰/۰۰۰۱
Dy-159	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴
Dy-165	۲۱۳۰/۹	$1/14 \times 10^{-10}$
Dy-165m	۱۳۶۱/۳	$3/33 \times 10^{-10}$
Dy-166	۲/۱۳	۱/۱۵۷
Dy-167	۰/۰۰۰۳	$1/6 \times 10^{-13}$
Dy-168	$6/39 \times 10^{-11}$	$1/4 \times 10^{-10}$
Ho-166	۳/۶۷	۱/۸
Ho-166m	$6/52 \times 10^{-10}$	$6/52 \times 10^{-10}$
Ho-167	۰/۰۰۰۵	$4/96 \times 10^{-10}$
Ho-168	$7/89 \times 10^{-10}$	$2/1 \times 10^{-10}$

۳.۴. نتایج محاسبات پرتو دهی هدف دیسپرسیوم

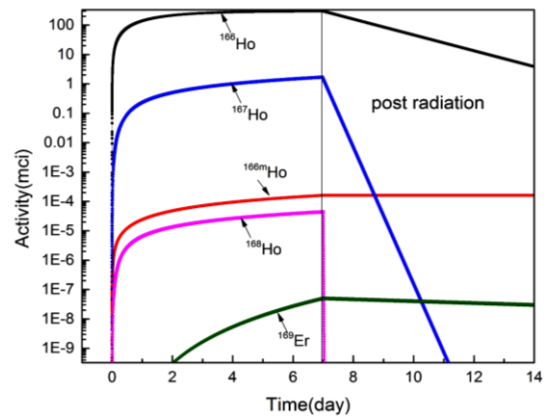
غنی شده

نمودار اکتیویته بر حسب زمان رادیونوکلیدهای مختلف دیسپرسیوم و هلمیوم تولید شده، برای هفت روز پرتو دهی و هفت روز پس از پرتو دهی هدف دیسپرسیوم غنی شده به ترتیب در شکل های ۹ و ۱۰ نشان داده شده است.

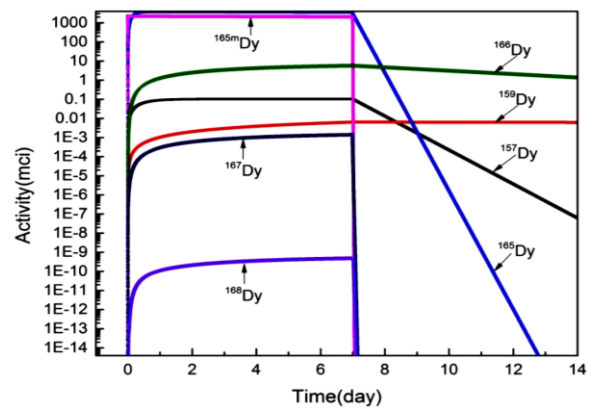
اکتیویته رادیونوکلیدهای تولید شده بلافاصله پس از پرتو دهی و نه روز پس از سرد شدن محاسبه شده و در جدول ۲ آورده شده است.



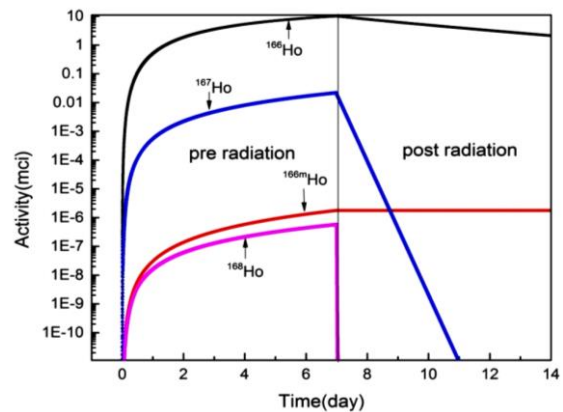
شکل (۹): نمودار اکتیویته رادیونوکلیدهای دیسپرسیوم تولید شده در پرتو دهی یک میلی گرم از هدف دیسپرسیوم غنی شده بر حسب زمان.



شکل (۶): نمودار اکتیویته رادیونوکلیدهای هلمیوم تولید شده در پرتو دهی یک میلی گرم از هدف هلمیوم طبیعی بر حسب زمان.



شکل (۷): نمودار اکتیویته رادیونوکلیدهای دیسپرسیوم تولید شده در پرتو دهی یک میلی گرم از هدف دیسپرسیوم طبیعی بر حسب زمان.



شکل (۸): نمودار اکتیویته رادیونوکلیدهای هلمیوم تولید شده در پرتو دهی یک میلی گرم از هدف دیسپرسیوم طبیعی بر حسب زمان.

با توجه به این که از زمان ترخیص نمونه از راکتور تا شروع فرآیند جداسازی، حداقل سه روز زمان صرف می شود، اکتیویته رادیونوکلیدهای تولید شده بلافاصله پس از پرتو دهی و سه روز پس از سرد شدن محاسبه شده و در جدول ۱ آورده شده است.

حاصل از پرتو دهی هدف دیسپرسیوم طبیعی و غنی شده (با فرض بازدهی جداسازی ۱۰۰٪) برای شرایط یکسان، به ترتیب در جدول های ۳ و ۴ آورده شده است.

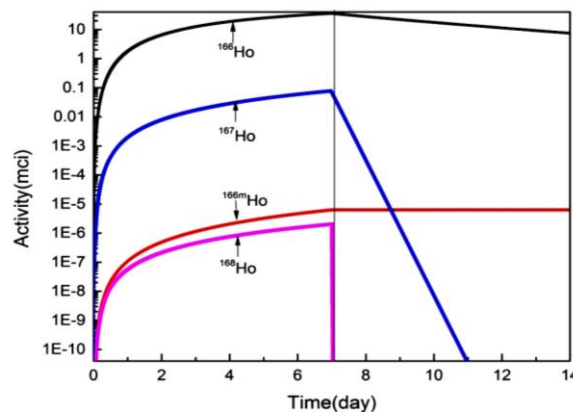
جدول (۳): اکتیویته ویژه دیسپرسیوم-۱۶۶ حاصل از پرتو دهی هدف دیسپرسیوم طبیعی و غنی شده.

اکتیویته ویژه دیسپرسیوم-۱۶۶ (mCi/mg)				
پس از ۷ روز	رسیدن به ¹⁶⁵ Dy	رسیدن به ¹⁶⁵ Dy	زمان رسیدن	دو روز سرد شدن
۶/۴۶	۵/۹۲	۵/۶۶	۵/۲۷	۴/۲۹
پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی
دیسپرسیوم طبیعی	دیسپرسیوم طبیعی	دیسپرسیوم طبیعی	دیسپرسیوم طبیعی	دیسپرسیوم طبیعی
۲۲/۲۹	۲۰/۹۸	۱۹/۵۸	۱۸/۲۱	۱۵/۲
پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی
دیسپرسیوم غنی شده	دیسپرسیوم غنی شده	دیسپرسیوم غنی شده	دیسپرسیوم غنی شده	دیسپرسیوم غنی شده

جدول (۴): اکتیویته ویژه هلمیوم-۱۶۶، حاصل از پرتو دهی هدف های هلمیوم-۱۶۵، دیسپرسیوم طبیعی و دیسپرسیوم غنی شده.

اکتیویته ویژه هلمیوم-۱۶۶ (mCi/mg)				
پس از ۷ روز	رسیدن به ¹⁶⁵ Dy	رسیدن به ¹⁶⁵ Dy	زمان رسیدن	دو روز سرد شدن
۲۹۶/۲۹	-	-	-	۸۶/۷۴
پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی
هلمیوم-۱۶۵	هلمیوم-۱۶۵	هلمیوم-۱۶۵	هلمیوم-۱۶۵	هلمیوم-۱۶۵
۵۰۲	۴۵۱	۴۲۵/۵	۳۵۱/۶۲	۲۷۷/۴۸
پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی
دیسپرسیوم طبیعی	دیسپرسیوم طبیعی	دیسپرسیوم طبیعی	دیسپرسیوم طبیعی	دیسپرسیوم طبیعی
۴۴۴/۵	۴۰۷/۱۴	۳۷۶/۵	۳۵۲/۴۲	۲۷۲/۳۸
پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی	پرتو دهی
دیسپرسیوم غنی شده	دیسپرسیوم غنی شده	دیسپرسیوم غنی شده	دیسپرسیوم غنی شده	دیسپرسیوم غنی شده

همان گونه که در جدول ۳ دیده می شود، اکتیویته ویژه دیسپرسیوم-۱۶۶ حاصل از پرتو دهی دیسپرسیوم غنی شده نسبت به دیسپرسیوم طبیعی بالاتر است. بنابراین در مولد



شکل (۱۰): نمودار اکتیویته رادیونوکلیدهای هلمیوم تولید شده در پرتو دهی یک میلی گرم از هدف دیسپرسیوم غنی شده بر حسب زمان.

جدول (۲): اکتیویته رادیونوکلیدهای حاصل از پرتو دهی هدف دیسپرسیوم غنی شده بلافاصله پس از پرتو دهی و نه روز پس از سرد شدن.

رادیونوکلید	اکتیویته بلافاصله پس از اکتیویته پس از نه روز سرد شدن (mCi)	اکتیویته بلافاصله پس از اتمام پرتو دهی (mCi)
Dy-165	۰	۲۳۱۶۷/۵
Dy-165m	۴/۶۷x ^{۱۷-۱۰}	۱۴۸۰۸/۵
Dy-166	۹/۱۴	۵۷/۱
Dy-167	۰	۰/۰۳
Dy-168	۰	۱/۸۹x ^{۸-۱۰}
Ho-166	۱۳/۵۶	۷۰/۱۵
Ho-166m	۷/۵۷x ^{۱۶-۱۰}	۷/۵۶x ^{۱۶-۱۰}
Ho-167	۲/۵۹x ^{۲۲-۱۰}	۰/۲۱
Ho-168	۰	۱/۱۶x ^{۵-۱۰}

همان گونه که طبق جدول ها دیده می شود، در روش غیرمستقیم، ناخالصی اصلی دیسپرسیوم مربوط به دیسپرسیوم-۱۶۵ است (با توجه به مقدار نسبتاً بالای اکتیویته). بنابراین برای تعیین زمان بهینه جداسازی دیسپرسیوم از هلمیوم، مقدار دیسپرسیوم-۱۶۵ پس از پرتو دهی مهم می باشد. بنابراین محاسبات اکتیویته ویژه برای زمان های رسیدن دیسپرسیوم-۱۶۵ به ۵٪ مقدار اولیه، به ۱٪ مقدار اولیه، یک روز پس از پرتو دهی و دو روز پس از پرتو دهی انجام شده است. به منظور مقایسه، اکتیویته ویژه دیسپرسیوم-۱۶۶ و هلمیوم-۱۶۶

جدول (۶): مقایسه نتایج تئوری و تجربی اکتیویته رادیونوکلیدهای ^{166}Ho و ^{166}Dy حاصل از پرتو دهی هدف دیسپرسیوم غنی شده.

شار نوترون	اکتیویته دیسپرسیوم- ۱۶۶ (میلی کوری)	درصد خطای	اکتیویته هلمیوم- ۱۶۶ (میلی کوری)	درصد خطای
حرارتی (n.cm ⁻² .s ⁻¹)	محاسبات اندازه گیری تئوری	نسبی (%)	محاسبات اندازه گیری تئوری	نسبی (%)
۳×۱۰ ^{۱۳}	۹/۱۴	۹/۳۸	۲/۶	۱۳/۵۶
			۱۳/۹۵	۲/۸

در جدول های ۵ و ۶ مشاهده می شود که نتایج تئوری و تجربی هم خوانی خوبی دارند (میانگین خطای نسبی تقریباً ۱۱٪ برای هدف طبیعی و ۳ درصد برای هدف غنی شده). تفاوت در اکتیویته های مشاهده شده می تواند به دلایلی از قبیل اختلاف سطح مقطع و ثابت واپاشی استفاده شده در محاسبات تئوری که از مراجع معینی استخراج شده اند با مقادیر واقعی، تغییر قدرت راکتور، کاهش یا افزایش شار راکتور به علت حضور نمونه های مجاور در راکتور علی الخصوص هنگامی که نمونه ها جذب کننده ی قوی نوترونی باشند و هم چنین خطای شمارش دستگاه اسپکترومتری گاما ناشی گردد. بنابراین با توجه به تطابق خوب نتایج تئوری و تجربی، به منظور تخمین اکتیویته رادیونوکلیدها در هر زمان، می توان از نتایج محاسبات تئوری استفاده نمود.

۵.۴. نتایج جداسازی به روش کروماتوگرافی استخراجی

نتایج جداسازی به روش کروماتوگرافی استخراجی، به صورت کامل در مقالات پیشین نویسندگان آورده شده است [۱۷]. به طور خلاصه، جداسازی کمی بین ^{166}Ho و ^{166}Dy با خلوص رادیونوکلیدی $>99\%$ و بازده جداسازی ۹۵٪، در یک ستون Ln رزین حاصل گردید. کنترل کیفی دیسپرسیوم و هلمیوم تولید شده از فرآیند جداسازی به منظور تولید مولد درون تنی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ ، با استفاده از روش آنالیز طیف اشعه گاما انجام شده است. شکل ۱۱ طیف اشعه گاما هدف پرتو دهی شده و محصول نهایی حاصل از فرآیند جداسازی را نشان می دهد.

درون تنی دیسپرسیوم-۱۶۶/هلمیوم-۱۶۶ برای رسیدن به اکتیویته ویژه بالاتر دیسپرسیوم-۱۶۶، بهتر است از هدف دیسپرسیوم غنی شده برای پرتو دهی استفاده شود.

طبق جدول ۴ مشاهده می شود که اکتیویته ویژه هلمیوم-۱۶۶ حاصل از پرتو دهی دیسپرسیوم-طبیعی و غنی شده، دو روز پس از پرتو دهی، بیش از سه برابر اکتیویته ویژه حاصل از پرتو دهی هلمیوم-۱۶۵ می باشد، که این امر خود یکی دیگر از مزایای مولد مذکور است.

۴.۴. مقایسه نتایج تئوری و تجربی

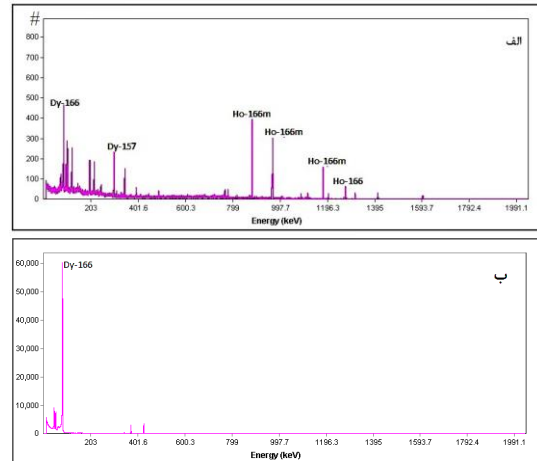
به منظور مقایسه نتایج تجربی و تئوری اکتیویته های دیسپرسیوم-۱۶۶ و هلمیوم-۱۶۶، معادلات مربوط به پرتو دهی هدف دیسپرسیوم طبیعی برای دو شار نوترونی 3×10^{13} و 5×10^{13} (شرایط کاری راکتور تهران در زمان انجام تحقیق) و دیسپرسیوم غنی شده برای شار نوترونی 3×10^{13} n.cm⁻².s⁻¹ با استفاده از نرم افزار MATLAB حل شده و از آن جایی که پس از پرتو دهی هدف های طبیعی و غنی شده، نمونه ها به ترتیب به مدت سه و نه روز خنک می شدند، مقدار اکتیویته به دست آمده برای این دو رادیونوکلید در زمان های ذکر شده محاسبه شده و با نتایج تجربی اندازه گیری شده مقایسه گردیده است. نتایج در جدول های ۵ و ۶ نشان داده شده است.

جدول (۵): مقایسه نتایج تئوری و تجربی اکتیویته رادیونوکلیدهای

^{166}Ho و ^{166}Dy حاصل از پرتو دهی هدف دیسپرسیوم طبیعی.

شار نوترون	اکتیویته دیسپرسیوم- ۱۶۶ (میلی کوری)	درصد خطای	اکتیویته هلمیوم- ۱۶۶ (میلی کوری)	درصد خطای
حرارتی (n.cm ⁻² .s ⁻¹)	محاسبات اندازه گیری تئوری	نسبی (%)	محاسبات اندازه گیری تئوری	نسبی (%)
۵×۱۰ ^{۱۳}	۳/۱۵	۳/۴۵	۸/۶	۴/۹۱
			۵/۴	۹
۳×۱۰ ^{۱۳}	۱/۱۵	۱/۳۲	۱۲/۸	۲/۱
			۱/۸	۱۴/۲

نتایج تجربی نشان داد که به منظور تخمین اکتیویته رادیونوکلیدها در هر زمان، می توان از نتایج محاسبات تئوری استفاده نمود. علاوه بر این، از آنجایی که در جریان تولید مولد درون تنی، ^{166}Ho به صورت NCA تولید می شود، محاسبات مربوط به اکتیویته ویژه هلمیوم-۱۶۶، به منظور مقایسه با روش مستقیم، انجام گرفت. نتایج محاسبات مربوط به اکتیویته ویژه نشان داد که اکتیویته ویژه هلمیوم-۱۶۶ حاصل از پرتو دهی دیسپرسیوم- طبیعی و غنی شده، تقریباً بیش از سه برابر اکتیویته ویژه حاصل از پرتو دهی هلمیوم-۱۶۵ می باشد. با در نظر گرفتن نتایج محاسبات و با لحاظ کردن مزایای این نوع مولدها هم چون تحویل دز بیش تر در بافت هدف و حفاظت بیش تر از بافت های غیر هدف، می توان ادعان داشت که به منظور سایش مغز استخوان و رادیوسینوکتومی، مولد درون تنی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ نسبت به رادیوداروهای مرسوم کاندید مناسب تری می باشد.



شکل (۱۱): طیف پرتو گاما (الف): هدف پرتو دهی شده و (ب): محصول نهایی بعد از جداسازی [۱۷].

۵. نتیجه گیری

در این مطالعه، محاسبات تئوری مولد درون تنی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ ، در راکتور تحقیقاتی تهران انجام شد. با استفاده از نتایج به دست آمده، امکان تولید اکتیویته قابل قبول از دیسپرسیوم-۱۶۶ (به منظور تولید مولد درون تنی) در شار نوترونی راکتور تهران مورد تأیید قرار گرفت. مقایسه نتایج حاصل از محاسبات و

۶. مراجع

- [1] E. Dadachova, S. Mirzadeh, R. Lambrecht, E. Hetherington and F. Knapp. Separation of carrier-free ^{166}Ho from Dy_2O_3 targets by partition chromatography and electrophoresis, JRNC, 199(2) (1995) 115–123.
- [2] R.J. Mumper, U.Y. Ryo and M. Jay. Neutron-Activated Holmium-166-Poly (L-Lactic Acid) Microspheres: A Potential Agent for the Internal Radiation Therapy of Hepatic Tumors, J Nucl Med, 32(11) (1991) 2139–2143.
- [3] J.H. Turner, P.G. Claringbold, P.F. Klemp, P.J. Cameron, A.A. Martindale and R.J. Glancy. ^{166}Ho -microsphere liver radiotherapy: a preclinical SPECT dosimetry study in the pig, Nucl Med Commun, 15(7) (1994) 545–53.
- [4] Manual for reactor produced radioisotopes, IAEA, (2003).
- [5] Therapeutic applications of radiopharmaceuticals: Proceedings of an international seminar held in Hyderabad, India, (1999) 18–22.
- [6] S.V. Smith, N.D. Bartolo, S. Mirzadeh, R.M. Lambrecht, Jr.F.F. Knapp and E.L. Hetherington. [^{166}Dy] Dysprosium/[^{166}Ho] Holmium In Vivo Generator, APPI Radiat Hot, 46(8) (1995) 759–764.
- [7] M.R. Pillai. Metallic Radionuclides and Therapeutic Radiopharmaceuticals, Warszawa, Poland: Institute of Nuclear Chemistry and Technology, (2010).
- [8] L.F. Mausner, R.F. Straub and S.C. Srivastava. The in vivo generator for radioimmunotherapy, J Label Compd, 26 (117) (1989) 498–500.
- [9] D. Ma, S.S. Jurisson, G.J. Ehrhardt, W.B. Yelon and A.R. Ketting. Development of the Dy-166/Ho-166 in-vivo generator for radionuclide radiotherapy, 205th ACS national meeting, 26 (1993).
- [10] S. Mirzadeh, K. Kumar and O.A. Gansow. The Chemical Fate of ^{212}Bi -DOTA Formed by β -Decay of ^{212}Pb (DOTA) 2, Radiochim Acta, 60(1) (1993) 1–10.
- [11] S. Mirzadeh. ORNL Nuclear Medicine Program Progress Report, ORNL/TM-12159 (1992) 6–11.
- [12] S. Mirzadeh. ORNL Nuclear Medicine Program Progress Report, ORNL/TM-12485 (1993b) 12–18.
- [13] Jr.F.F. Knapp and S. Mirzadeh. The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine, Eur J Nucl Med, 21(10) (1994) 1151–1165.
- [14] R.G. Peyvandi, M. Salehkoutahi, S.S. Arani, A.B. Samani and M.G. Maragheh. Assessment of Radionuclidic Purity of Sm-153 Produced by Irradiation of Natural Samarium in Tehran Research Reactor (TRR), J Nucl Sci Technol, 2(48) (2009) 13–16.
- [15] S.Z. IslamiRad, M. Shamsaei, R.G. Peyvandi, M.G. Maragheh, A.B. Samani and S.S. Arani. Separation of Eu radioisotopes impurity from irradiated natural Sm target for purification of ^{153}Sm , J Nucl Sci Technol, 42(1) (2011) 19–24.
- [16] S. Vosoughi, S.S. Arani and A.B. Samani. Production of no-carrier-added Ho-166 for targeted therapy purposes, Iran J Nucl Med, 25(1) (2017) 15–20.
- [17] S. Vosoughi, A.R. Jalilian and S.S. Arani. Preparation of $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ -chitosan as an in vivo generator for radiosynovectomy, J Radioanal Nucl Ch, 311(3) (2017) 1657–64.