

طراحی ژنراتور فرایندی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ به منظور تولید ^{166}Ho به صورت حامل آزاد (CF)

نفیسه سالک^۱ و سارا وثوقی^{۲*}

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

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

* تهران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها، کد پستی: ۸۴۸۶-۱۱۳۶۵.

پست الکترونیکی: svosoughi@aeoi.org.ir

چکیده

رادیونوکلید ^{166}Ho ، به سبب ویژگی‌های مطلوب همچون نیمه‌عمر کوتاه (۲۶/۸ ساعت)، گسیل ذرات بتا با انرژی میانگین ۶۶۵/۷ keV، گسیل ذرات گاما با انرژی مناسب (۸۰ keV) جهت تصویربرداری و امکان تولید بالا با استفاده از یک راکتور با شار متوسط، در پزشکی هسته‌ای مورد توجه قرار گرفته است. ^{166}Ho را می‌توان از طریق دو واکنش مستقیم ($^{166}\text{Ho}(n,\gamma)^{166}\text{Ho}$) و غیرمستقیم ($^{166}\text{Dy}(\beta^-)^{166}\text{Ho}$) تولید کرد. به دست آورد. همچنین این رادیونوکلید را می‌توان به دو صورت ژنراتور رادیونوکلیدی درون‌تنی و همچنین فرایندی مورد استفاده قرار داد. هدف از این تحقیق، ساخت ژنراتور فرایندی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ از طریق جداسازی رادیوشیمیایی به منظور تولید ^{166}Ho از روش بمباران نوترونی دیسپرسیوم در راکتور تحقیقاتی تهران، و در نهایت کنترل کیفی محصول تولیدی است. در این مطالعه، به منظور تولید رادیونوکلید ^{166}Ho ، ابتدا ^{166}Dy از طریق پرتودهی دیسپرسیوم-۱۶۴ غنی‌شده با نوترون حرارتی و طی برهم‌کنش $^{166}\text{Dy}(n,\gamma)^{166}\text{Dy}$ تولید گردید و پس از آن به منظور جداسازی با استفاده از روش کروماتوگرافی استخراجی، در ستون پر شده با Ln رزین حاوی استخراج گر ۲-اتیل هگزیل ۲-اتیل هگزیل فسفونیک اسید (HEH[EHP])، بارگذاری گردید. رادیونوکلید ^{166}Ho در یک فرایند سه مرحله‌ای از ستون دوشیده می‌گردد. زمان بهینه دوشیدن ژنراتور $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ برابر با ۲/۵ روز است. بهره جداسازی میانگین ۸۳٪ حاصل شده است. خلوص رادیونوکلیدی نمونه ^{166}Ho تولید شده، با استفاده از آنالیز نمونه به وسیله آشکارساز نیمه‌رسانای ژرمانیومی تعیین گردید. نتایج به دست آمده نشان داد محصول نهایی ^{166}Ho ، با خلوص رادیونوکلیدی بالای ۹۹٪ و میزان اکتیویته ۴۰/۹۵ mCi و اکتیویته ویژه ۱۰۰ Ci/mg قابل‌دستیابی است و نشت دیسپرسیوم در نمونه نهایی ناچیز (کمتر از ۰/۲ μCi به ازای هر میلی کوری ^{166}Ho)، است.

کلیدواژگان: دیسپرسیوم-۱۶۶، هلمیوم-۱۶۶، ژنراتور رادیونوکلیدی، کروماتوگرافی استخراجی، Ln رزین.

۱. مقدمه

شده رادیواکتیو می‌تواند سطح سمیت سلولی پرتوهای یونیزان را به محل بیماری هدف در سطح مولکولی یا سلولی تحویل

درمان هدفمند به وسیله رادیونوکلیدها را می‌توان به عنوان یک رویکرد سیستمیک توصیف کرد که در آن یک ترکیب نشان‌دار

دهد؛ بنابراین، رادیونوکلید توسط یک مولکول به سلول‌های سرطانی (دقیقاً در جایی که مورد نیاز است) حمل می‌شود. رادیولانتانیدها به دلیل ویژگی‌های واپاشی مناسب (انرژی ذرات بتا تابش شده و نیمه عمر)، برای استفاده در پزشکی هسته‌ای مناسب هستند. [۱-۶]. امروزه برخی از رادیولانتانیدهای تولید شده از راکتور مانند ^{143}Pr ، ^{147}Lu ، ^{166}Tb ، ^{165}Dy ، ^{153}Sm ، ^{149}Pm ، ^{170}Tm ، ^{169}Er و ^{166}Ho نقش به سزایی در پزشکی هسته‌ای ایفا می‌نمایند [۷]. معمولاً برای تولید رادیولانتانیدهای پزشکی از راکتورهای تحقیقاتی هسته‌ای با شار نوترون حرارتی بالا (به منظور اطمینان از بهره تولید و اکتیویته ویژه بالا) استفاده می‌شود.

لانتانیدهای سه ظرفیتی دارای خواص شیمیایی بسیار مشابهی هستند که منجر به شیمی اتصال مشابه می‌گردد. با این حال، این خواص شیمیایی بسیار مشابه منجر به جداسازی دشوارتر دو لانتانید، به ویژه لانتانیدهای مجاور در جدول تناوبی می‌شود. با در نظر گرفتن روش تولید رادیونوکلید، ماده هدف پرتودهی شده عمدتاً مخلوطی از لانتانیدهای مجاور است که خواص شیمیایی آن‌ها بسیار مشابه است. جداسازی یا خالص سازی رادیولانتانید قبل از استفاده به عنوان رادیودارو مورد نیاز است؛ زیرا ناخالصی‌های ناخواسته نباید به بیمار داده شود. پس از تابش، مقادیر زیادی از ماده هدف در محصول نهایی باقی می‌ماند که منجر به اتصال نوکلید غیرانتخابی به جایگاه‌های حامل و کاهش اکتیویته ویژه رادیولانتانید مورد نظر می‌شود. علاوه بر این، به دلیل محدود بودن گیرنده‌های موجود در سلول، برای رادیونشان داری سازی آنتی بادی‌ها یا نانوبادی‌ها، رادیولانتانیدهایی با خلوص بالا و اکتیویته ویژه بالا مورد نیاز هستند. محصولات جانبی با نیمه عمر بالا که در روش‌های تولید با حامل اضافه (مثل روش مستقیم) تولید می‌شوند منجر به منقضی شدن زود هنگام رادیودارو می‌شود.

یکی از مهم ترین و مؤثرترین رادیونوکلیدهای ترانوستیک در رادیوایمونوترابی سرطان، رادیونوکلید ^{166}Ho است. این رادیونوکلید به سبب ویژگی‌های مطلوب همچون نیمه عمر کوتاه (۲۶/۸ ساعت)، گسیل ذرات بتا با انرژی میانگین 665.7 keV ، گسیل ذرات گاما با انرژی مناسب (۶۷٪)، 80 keV جهت تصویربرداری و امکان تولید بالا با استفاده از یک راکتور با شار متوسط، در پزشکی هسته‌ای مورد توجه قرار گرفته است [۸-۱۱]. از آنجایی که نیمه عمر رادیونوکلید ^{166}Ho ، ۲۶/۸ ساعت است، بیش از ۹۰ درصد اکتیویته در کمتر از ۴ روز واپاشی می‌کند [۱۲].

لمیوم-۱۶۶ را می‌توان به دو روش مستقیم (پرتودهی ^{166}Ho) و غیرمستقیم (پرتودهی ^{164}Dy) تولید نمود. در روش مستقیم، لمیوم-۱۶۶ تولید شده، به صورت همراه بر بوده که باعث کاهش اکتیویته ویژه شده و نشان داری سازی آنتی بادی‌ها و پپتیدها را مشکل می‌سازد. علاوه بر این در روش مستقیم تولید لمیوم-۱۶۶، ناخالصی $^{167\text{m}}\text{Ho}$ تولید می‌شود. این رادیونوکلید دارای نیمه عمر بلند ۱۲۰۰ سال بوده و ذرات بتا با انرژی (۷۶٪) 973 keV و گاما با انرژی (۵۸٪) 28.8 keV و (۵۵٪) 68.71 keV تابش می‌کند که باعث افزایش دز ناخواسته به بیمار می‌گردد. به عنوان جایگزین روش مستقیم (n, γ)، واکنش‌های هسته‌ای غیرمستقیم برای تولید رادیونوکلیدهای حامل آزاد و بدون حامل اضافه به کار گرفته می‌شود. در این حالت می‌توان از روش‌های جداسازی استفاده نموده و رادیونوکلید را از ماده هدف جدا نمود.

در روش غیرمستقیم که مبنای تولید ژنراتور است، فعال سازی نوترونی ^{164}Dy توسط دو نوترون به دنبال واکنش ($2n, \gamma$) اتفاق افتاده و ^{166}Dy تشکیل می‌شود. سطح مقطع جذب نوترونی ^{164}Dy بسیار زیاد است (۲۶۵۰ بارن).

رادیونوکلید ^{166}Dy با نیمه عمر ۸۱/۵ ساعت به ^{166}Ho واپاشی می کند، که طی آن دو ذره بتا با انرژی ماکزیمم ۴۸۱ keV ساطع می شود [۱۳]. اصل ژنراتور رادیونوکلیدی بر جداسازی شیمیایی رادیونوکلید مادر و دختر استوار است [۱۴].

در این مقاله، روش غیرمستقیم نسبت به روش مستقیم ترجیح داده شده است، زیرا اصولاً عملکرد ژنراتور برای تولید رادیونوکلید بدون حامل، بر مبنای فرایند جداسازی است. در روش مستقیم، به دلیل استفاده از پرتو دهی هلمیوم-۱۶۵، امکان جداسازی هلمیوم-۱۶۶ از هلمیوم-۱۶۵ وجود ندارد، زیرا این دو نوکلید از یک عنصر هستند و از نظر شیمیایی جداسازی آن ها امکان پذیر نیست. علاوه بر این، در روش مستقیم، هلمیوم-۱۶۶ تولید شده، همراه با هلمیوم-۱۶۵ است که باعث کاهش اکتیویته ویژه می شود و این موضوع نشان داری سازی آنتی بادی ها و پپتیدها را مشکل می سازد. همچنین، همان گونه که قبلاً اشاره گردید در تولید هلمیوم-۱۶۶ به روش مستقیم، ناخالص ^{166m}Ho تولید می شود که این رادیونوکلید دارای نیمه عمر بلند (۱۲۰۰ سال) است و ذرات بتا و گاما تابش می کند که این تابش ها می توانند دز ناخواسته ای به بیمار وارد کنند. اما در روش غیرمستقیم، هیچ یک از این مشکلات وجود ندارد و هلمیوم-۱۶۶ با اکتیویته ویژه بالا تولید می شود که می تواند در نشان داری سازی پپتیدها و آنتی بادی ها برای درمان هدفمند مورد استفاده قرار گیرد.

روش غیرمستقیم نیز دارای معایبی است که در ادامه به آن ها اشاره شده است:

۱. نیاز به فرایند جداسازی شیمیایی پیچیده: در روش غیرمستقیم، بعد از پرتو دهی، باید دیسپرسیوم-۱۶۶ از هلمیوم-۱۶۶ جدا شود. این کار معمولاً از طریق کروماتوگرافی استخراجی یا تبادل یونی انجام می شود که فرایندی زمان بر و دشوار است.

۲. هزینه های بالاتر: روش غیرمستقیم نیاز به هدف غنی شده، مواد شیمیایی خاص، تجهیزات تخصصی و نیروی انسانی ماهر برای جداسازی دارد که هزینه کلی تولید را افزایش می دهد.

۳. نیاز به کنترل کیفی دقیق تر: به دلیل احتمال باقی ماندن دیسپرسیوم-۱۶۶، کنترل کیفی رادیوشیمیایی باید با دقت بیشتری انجام شود تا محصول نهایی برای مصارف پزشکی قابل قبول باشد.

با این حال، روش غیرمستقیم مزیت تولید هلمیوم-۱۶۶ به صورت حامل آزاد را دارد که در تولید رادیوداروها بسیار ارزشمند است، زیرا می تواند برای نشان داری سازی ترکیبات بیولوژیکی مانند آنتی بادی ها و پپتیدها استفاده شود.

تنها گزارش های موجود در زمینه جداسازی دیسپرسیوم از هلمیوم به منظور تولید ژنراتور دیسپرسیوم-۱۶۶/هلمیوم-۱۶۶ توسط لویز و همکاران در سال های ۲۰۰۳-۲۰۰۴ منتشر شده است [۱۵-۱۷]. این گروه با استفاده از رزین های تبادل یونی $\text{AG}50\text{WX}8$ ، $\text{AG}50\text{WX}12$ ، $\text{AG}50\text{WX}4$ به عنوان فاز ساکن و $\alpha\text{-HIBA}$ به عنوان شوینده، به روش کروماتوگرافی تبادل یونی، دیسپرسیوم و هلمیوم را جداسازی نمودند.

پژوهشگران کره ای روشی برای جداسازی و خالص سازی رادیونوکلید بدون حامل هلمیوم-۱۶۶ با بهره گیری از تکنیک های کروماتوگرافی تبادل یونی ارائه داده اند [۱۸]. در این مطالعه، یک فرایند دومارحله ای جداسازی از تارگت دیسپرسیوم طراحی شده که مرحله نخست آن شامل استخراج دیسپرسیوم از نمونه پرتو دهی شده و مرحله دوم، جداسازی ^{166}Ho پس از رسیدن به تعادل پرتوزا است. همچنین، برای افزایش دقت، سرعت جداسازی و کاهش مواجهه با پرتوهای یونیزان، از یک سیستم خودکار استفاده شده است.

$$(A_d)_t = \lambda_p N_d = \frac{\lambda_d(A_p)_0}{\lambda_d - \lambda_n} (e^{-\lambda_p t} - e^{-\lambda_d t}) + (A_d)_0 e^{-\lambda_d t} \quad (1)$$

در این رابطه، $(A_d)_t$ اکتیویته دختر در زمان t ، $(A_p)_0$ اکتیویته اولیه مادر، $(A_d)_0$ اکتیویته اولیه دختر، λ_p و λ_d به ترتیب ثابت واپاشی مادر و دختر و t فاصله زمانی بین بارگذاری نمونه و دوشیدن (جداسازی) است.

زمان رسیدن به اکتیویته ماکزیمم دختر، در رابطه (۲) آورده شده است.

$$t_{max} = \frac{1}{\lambda_d - \lambda_p} \ln \left(\frac{\lambda_p}{\lambda_d} \right) \quad (2)$$

در این رابطه، $(t_p)_d$ و $(t_p)_p$ به ترتیب نیمه عمر مادر و دختر است. از آنجایی که نیمه عمر مادر ^{166}Dy برابر 1176 h و نیمه عمر دختر ^{166}Ho برابر 26.8 h ، این زمان برای ژنراتور $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ برابر $2/5$ روز است.

۲.۲. آماده سازی هدف و پرتو دهی در راکتور

۵ میلی گرم از پودر اکسید دیسپرسیوم غنی شده (98.2%) به دقت وزن شده و در 1 میلی لیتر اسید نیتریک غلیظ 3 M حل گردید و به صورت محلول مادر نگهداری شد. 600 میکرو لیتر از نمونه (حاوی 3 میلی گرم دیسپرسیوم) درون لوله کوارتز ریخته شده و در کوره قرار گرفت تا خشک شود. سپس لوله کوارتز در داخل کن آلومینیومی قرار داده شده و به راکتور فرستاده شد. هدف به مدت 7 روز در کانال $A3$ راکتور در شار نوترون حرارتی $3 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \text{ s}$ مورد پرتو دهی قرار گرفت. هدف پس از ترخیص از راکتور، در $3/1$ میلی لیتر اسید نیتریک 0.1 مولار حل شد و سپس با استفاده از دستگاه طیف-سنج گاما مجهز به آشکارساز HPGe موجود، طیف گامای نمونه اولیه تهیه گردید. به جهت رعایت الزامات حفاظت در

باتوجه به این که سیستم های تبادل یونی با مشکلاتی مانند انحلال پذیری پایین و نیاز به فرایندهای زمان بر برای بازیابی لاتنانیدها از کمپلکس کننده ها مواجه اند، و از سوی دیگر، کروماتوگرافی مبتنی بر رزین ها از ساختار ساده تری برخوردار بوده، فاکتور جداسازی بالاتری برای لاتنانیدها فراهم می کند و نیازی به مراحل بازیابی پیچیده وجود ندارد، در این پروژه جهت جداسازی دیسپرسیوم از هولمیوم، از روش کروماتوگرافی استخراجی مبتنی بر Ln رزین استفاده شده است.

۲. مواد و روش ها

در این پژوهش اکسید دیسپرسیوم (Dy_2O_3) با غنای 98.2% از شرکت TRACE خریداری شده است. رزین های گروماتوگرافی استخراجی Ln رزین و همچنین DGA رزین از شرکت آراین پژوه تهیه گردید. مواد شیمیایی عمومی و سایر حلال ها نیز از شرکت سیگما تهیه شدند. جهت فرایند جداسازی از پمپ پرستالتیک شرکت Longer مدل $1\text{L}-100\text{S}$ استفاده شد. جهت آنالیزهای هسته ای از آشکارساز HPGe نوع P کواکسیال و همراه با تحلیلگر چندکاناله و نرم افزار اختصاصی (Gamma 2000 , Silena) استفاده شد. پاسخ انرژی آشکارساز و بازده آشکارساز با استفاده از چشمه های گاما استاندارد تهیه شده از POLATOM که محدوده انرژی $50-2000\text{ KeV}$ را پوشش می دهد، کالیبره گردید.

۱.۲. محاسبات اکتیویته و زمان ژنراتور فرآیندی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$

اکتیویته خالص رادیونوکلید دختر (d) حاصل از فروپاشی رادیونوکلید مادر (p) در زمان t از رابطه (۱) محاسبه می شود:

برابر اشعه، کلیه مراحل نمونه برداری و رقیق سازی در گلاوباکس انجام گرفت.

لازم به ذکر است نویسندگان پیش از این در مقاله ای به بررسی محاسبات تئوری و تعیین میزان تولید بهینه برای شرایط مختلف پرتو دهی هدف دیسپرسیوم پرداخته اند [۱۹].

۳.۲. جداسازی به روش کروماتوگرافی استخراجی

همان گونه که قبلاً توضیح داده شد، تولید ژنراتور دیسپرسیوم/هلمیوم، بر جداسازی شیمیایی این دو لانتانید استوار است. در این پروژه، برای جداسازی دیسپرسیوم و هلمیوم، از روش کروماتوگرافی استخراجی مبتنی بر رزین های Ln و DGA با اندازه ذرات ۲۰-۵۰ و ۵۰-۱۰۰ میکرومتر، ساخت شرکت Eichrom آمریکا استفاده شد. جهت آماده سازی رزین، حدود ۱۰ میلی گرم از Ln رزین با اسید نیتریک ۰/۱ مولار به مدت دو هفته خیسانده شده و سپس مورد استفاده قرار گرفت. پس از آن ستون های شیشه ای با سوسپانسیون رزین پر شد. پس از رسیدن به ارتفاع مورد نظر، قسمت بالای ستون با پشم شیشه بسته شد. برای حذف رزین باقیمانده روی پشم شیشه از ۳۰ میلی لیتر اسید نیتریک ۰/۱ مولار استفاده گردید. پیش آماده سازی ستون ها به ترتیب با ۵۰ سی سی آب مقطر، ۵۰ سی سی اسید نیتریک ۰/۰۵ مولار و مجدداً ۵۰ سی سی آب مقطر انجام گردید. سرعت پمپ پرستالیتیک ۵ دور بر دقیقه تنظیم می گردد. پس از آماده سازی ستون، با توجه به میزان اکتیویته، نمونه آماده شده به ستون تزریق می گردد. همچنین اسید نیتریک به عنوان فاز متحرک، با گرادین غلظتی مشخص به تدریج روی ستون عبور داده می شود. خروجی ستون محلول شویش است که در یک ظرف مدرج و در تقسیم بندی های حجمی مشخص (در این جا ۵ میلی متر) جمع آوری می شود. اولین نمونه خروجی از ستون با حجمی که قبلاً در طی آماده سازی ستون و لوله های

رابط اندازه گیری شده، به عنوان محتوی اشغال شده ستون، جداگانه جمع آوری می شود. محلول های خروجی بلافاصله با استفاده از آشکارساز نیمه رسانای ژرمانیومی برای به دست آوردن طیف گاما آنالیز می شود. روش کار بر اساس تصحیح شرایط آزمایش در هر مرحله با استفاده از نتایج مرحله قبلی است. جهت تغییر فرم شیمیایی رادیونوکلید، تنظیم اسیدیته محلول و خالص سازی هلمیوم از یون های فلزی، در مرحله بعد از رزین DGA استفاده شد. سیستم استفاده شده مانند سیستم Ln رزین است با این تفاوت که ستون با رزین DGA (اندازه ذرات: ۵۰-۱۰۰ میکرومتر) که در اسید نیتریک ۰/۱ نرمال به مدت زمان ۲۴ ساعت مرطوب شده است، پر شده است. محلول جمع آوری شده در مرحله قبل (برش های حاوی ^{166}Ho) روی ستون DGA بارگذاری شده و با ۳۰ سی سی اسید نیتریک ۰/۱ مولار شسته شده و پس از آن شویش با ۵۰ سی سی اسید کلریدریک ۰/۰۵ مولار انجام گردید.

در این مطالعه، آزمایشات بهینه سازی جداسازی دیسپرسیوم و هلمیوم با استفاده از روش کروماتوگرافی استخراجی بوسیله Ln رزین مورد بررسی قرار گرفته اند و تأثیر غلظت اسید نیتریک به عنوان شوینده، دما، قطر ستون و تأثیر جرم اولیه دیسپرسیوم بر درصد خلوص جداسازی بررسی گردید.

۴.۲. بررسی خلوص رادیونوکلیدی

بررسی خلوص رادیونوکلیدی نمونه ها بعد از پرتو دهی (قبل از انجام فرآیند جداسازی رادیوشیمیایی) و همچنین بعد از جداسازی (به منظور تعیین میزان نشتی ژنراتور و خلوص رادیونوکلیدی ^{166}Ho)، با استفاده از دستگاه اسپکترومتري گاما مجهز به آشکارساز HPGe انجام می گردد. برای این منظور از پرتوهای گاما با انرژی های ۱۳۷۹ keV هلمیوم-۱۶۶ و ۴۲۶ keV دیسپرسیوم-۱۶۶ استفاده شده است.

۵.۲. بررسی خلوص رادیوشیمیایی

خلوص رادیوشیمیایی محصول تولید شده با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک پرتوزا (RTLC) با بهره‌گیری از محلول سالین ۰/۹٪ به‌عنوان فاز متحرک و از کاغذ واتمن شماره ۲ (۱۰ cm × ۱/۵ cm) به‌عنوان فاز ساکن تعیین گردید.

۶.۲. مطالعات دزیمتری

در این مطالعه، به‌منظور ترابرد ذرات بتا و همچنین پرتوهای گامای گسیل‌شده از رادیونوکلیدهای تولیدی و بررسی میزان دز در فاصله ۵۰ سانتی‌متری از ژنراتور (محل قرارگرفتن اپراتور)، از کد MCNPX استفاده شده است. به‌منظور شبیه‌سازی، چشمه به‌صورت استوانه‌ای با قطر ۱/۱ cm و ارتفاع ده سانتی‌متر در نظر گرفته شده است. شبیه‌سازی‌ها با یک تا دو میلیون تاریخچه انجام شده و برای انرژی دپوزیت شده در کره ICRU در فاصله ۵۰ سانتی‌متری از چشمه، از تالی F8* استفاده گردید. خطای تالی‌های محاسبه شده کمتر

از ۲٪ بوده است. محاسبات به‌ازای بیشترین اکتیویته موجود از دیسپرسیوم-۱۶۶ و هلمیوم-۱۶۶ انجام شده است.

۳. یافته‌ها و بحث

تولید رادیونوکلید ^{166}Ho در راکتور تحقیقاتی تهران با استفاده از روش غیرمستقیم (پرتودهی هدف دیسپرسیوم غنی‌شده) انجام گرفت. ۳ میلی‌گرم دیسپرسیوم غنی‌شده به مدت ۷ روز در کانال A_۳ راکتور در شار نوترون حرارتی $3 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2\text{s}$ مورد پرتودهی قرار گرفت. طیف گامای حاصل از نمونه‌های پرتودهی شده توسط آشکارساز ژرمانیومی و تحلیل‌گر چندکاناله، پس از گذشت دو روز از پایان پرتودهی ثبت گردید. شار نوترون حرارتی در راکتور تهران بر اساس گزارش گروه کارگردانی راکتور و اندازه‌گیری آن‌ها توسط کوری‌مترهای کالیبره، لحاظ شده است. بر اساس نتایج حاصل از این‌گونه طیف‌ها و با لحاظ بازده آشکارسازی و نیز تصحیح ضریب رقیق‌سازی نمونه، اکتیویته پرتوزایی هر یک از رادیونوکلیدها در جدول ۱ آورده شده است.

جدول (۱): اکتیویته ^{166}Ho و ^{166}Dy به‌ازای تابش ۳ mg دیسپرسیوم غنی‌شده دو روز پس از پرتودهی.

شار نوترون حرارتی ($\text{n.cm}^{-2}\text{s}^{-1}$)	اکتیویته دیسپرسیوم-۱۶۶ (میلی‌کوری)	اکتیویته هلمیوم-۱۶۶ (میلی‌کوری)
	اندازه‌گیری تجربی	اندازه‌گیری تجربی
3×10^{13}	$21,96 \pm 5\%$	$36,3 \pm 5\%$

مختلف (۰/۵، ۱، ۱/۵ و ۴ مولار) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج جداسازی نشان داد که برای غلظت‌های ۰/۵ و ۱ مولار هیچ‌گونه جداسازی انجام نشده است اما برای غلظت شوینده ۴ مولار جداسازی به‌صورت نسبی، و برای غلظت ۱/۵ مولار به‌صورت کامل انجام گردیده است. بنابراین غلظت شوینده ۱/۵ مولار، به‌عنوان غلظت بهینه انتخاب گردید و در بررسی اثر دما، قطر ستون و جرم اولیه دیسپرسیوم بر بهره جداسازی، از این غلظت اسید نیتریک استفاده شده است. در بررسی دما، جداسازی در دو دمای 50°C و 25°C مورد بررسی قرار

۱.۳. جداسازی دیسپرسیوم و هلمیوم با روش EXC

در ژنراتور فرآیندی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$

در جداسازی EXC، هدف پرتودهی شده در اسید نیتریک ۰/۱ نرمال (۳ میلی‌لیتر) حل شده است. این محلول شامل نوکلیدها و رادیونوکلیدهای دیسپرسیوم و هلمیوم است که از ستون (Ln- رزین) عبور داده شده است. ستون با ۵۰ میلی‌لیتر اسید نیتریک (۰/۰۵ نرمال) جهت آماده‌سازی شسته می‌شود. به‌منظور تعیین غلظت بهینه شوینده (HNO_3)، غلظت‌های

گرفت. پروفایل های شوی نشان داد با کاهش دما از 50°C به 25°C بهره شوی روی ستون Ln رزین، از ۹۵٪ به ۴۳٪ کاهش می یابد. فرایند جداسازی در دمای 50°C ، برای غلظت شوینده $1/5$ مولار، و قطرهای ستون $1/1$ و 2 سانتی متر انجام شد. نتایج نشان داد با افزایش قطر ستون از $1/1$ سانتی متر به 2 سانتی متر، هیچ گونه جداسازی انجام نشده و در تمامی نمونه ها دیسپرسیوم و هلمیوم به طور هم زمان خارج شده است. به منظور بررسی تأثیر جرم اولیه دیسپرسیوم بر بهره جداسازی، جداسازی با استفاده از HNO_3 $1/5$ مولار به عنوان شوینده، قطر ستون $1/1$ سانتی متر و دمای 50°C ، برای 5 میلی گرم، 10 میلی گرم و 20 میلی گرم از جرم اولیه دیسپرسیوم انجام شد. نتایج نشان داد که بهره شوی، برای 5 ، 10 و 20 میلی گرم از جرم اولیه دیسپرسیوم، به ترتیب عبارت است از: ۸۵٪، ۷۵٪ و ۵۷٫۵٪.

پس از جداسازی تحت شرایط بهینه، برای تنظیم میزان اسیدیته محلول و خالص سازی ^{166}Ho ، از یون های فلزی از رزین DGA استفاده شده است. محلول جمع آوری شده در مرحله قبلی (^{166}Ho در 15 میلی لیتر اسید نیتریک $1/5$ نرمال) در ستون 2 بارگذاری شده است (رزین DGA). ماده ^{166}Ho خالص سازی شده با 50 میلی لیتر هیدروکلریک اسید $0/05$ نرمال شستشو داده شده است.

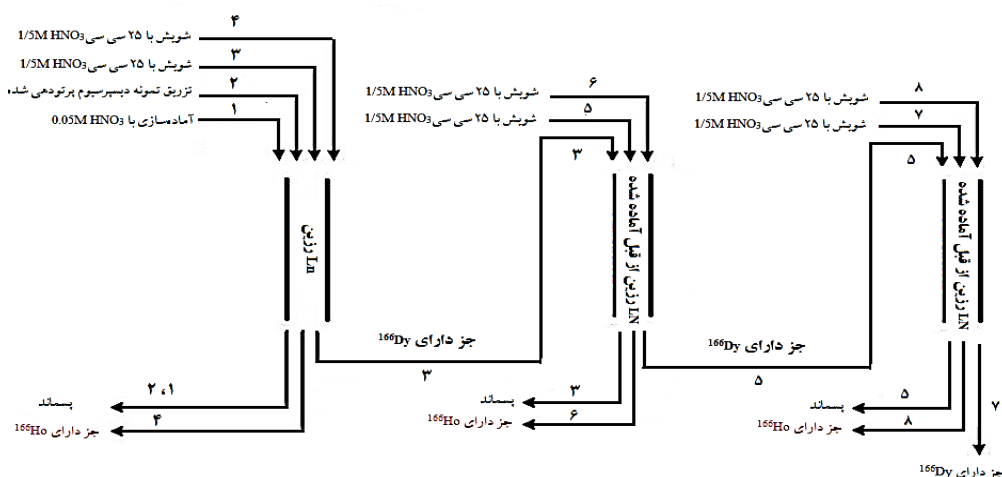
در این تحقیق، از روش کروماتوگرافی استخراجی جهت دستیابی به ^{166}Ho از ژنراتور فرایندی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ استفاده شده است. این ژنراتور فرایندی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ متشکل از سه ستون کروماتوگرافی استخراجی پر شده با رزین Ln است. با توجه به این که زمان بهینه دوشیدن ژنراتور $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ برابر با $2/5$ روز است، ستون ها در این بازه زمانی دوشیده می شوند. در این کار، با توجه به این بازه زمانی مناسب و مقرون به صرفه بودن از یک ستون کروماتوگرافی استخراجی استفاده شده

است. با توجه به این که فعالیت های جداسازی دو روز پس از پرتو دهی انجام شده است، بنابراین می توان انتظار داشت که در شروع جداسازی مقدار اکتیویته دختر به مقدار اکتیویته ماکزیمم نزدیک است؛ بنابراین به منظور حصول بیشترین اکتیویته از هلمیوم، در بار اول ژنراتور بلافاصله پس از بارگذاری دوشیده می شود. در مراحل بعدی مقادیر دیسپرسیوم جمع آوری شده در مرحله قبل که حاوی مقادیر بسیار کمی از ^{166}Ho هستند، روی ستون بارگذاری شده و پس از گذشت $2/5$ روز ستون ها شسته می شوند. همچنین فرایند مشابه برای ستون سوم نیز تکرار شده است. لازم به ذکر است ستون کروماتوگرافی استخراجی پس از هر بار دوشیدن با اسید نیتریک 4 مولار جهت حذف هر گونه ناخالصی شسته می شود. میانگین بهره جداسازی در ستون های کروماتوگرافی استخراجی برابر با ۸۵٪ است.

مراحل مختلف جداسازی در نمودار شکل ۱ نشان داده شده است.

جزئیات مقادیر اکتیویته، بهره دوشیدن ژنراتور در هر مرحله و مقادیر اکتیویته دختر محاسبه شده به صورت تئوری در جدول ۲ ارائه شده است. علاوه بر این، پروفایل جداسازی ^{166}Ho از هدف غنی شده در شکل ۲ نشان داده شده است.

بالاترین فاکتور جداسازی برای هلمیوم و دیسپرسیوم توسط داداچووا^۱ و همکاران در اواسط دهه ۱۹۹۰ ارائه شده است [۸]. در این کار خلوص رادیوشیمیایی کل ۹۵٪ برای ^{166}Ho به صورت بدون حامل به دست آمد و نشت دیسپرسیوم زیر ۰٫۱٪ بوده است. در کار حاضر، هلمیوم-۱۶۶ به صورت حامل آزاد، با خلوص رادیونوکلیدی بالاتر از ۹۹٪ به دست آمده و میزان نشت ^{166}Dy کمتر از ۰٫۰۲٪ بوده است. میزان مجاز نشت رادیونوکلید مادر (^{166}Dy) در ژنراتور مطابق استانداردهای جهانی از جمله فارماکوپه های معتبر



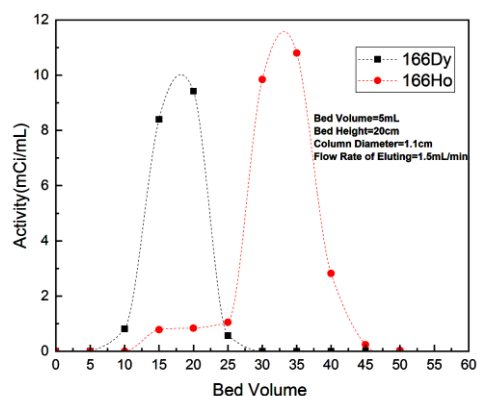
شکل (۱): مراحل مختلف جداسازی ژنراتور فرآیندی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$.

جدول (۲): مقادیر اکتیویته رادیونوکلیدهای مادر و دختر در ژنراتور فرآیندی $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$.

پارامترهای جداسازی	ستون جداسازی شماره ۱	ستون جداسازی شماره ۲	ستون جداسازی شماره ۳
اکتیویته ^{166}Dy ورودی (mCi)	۲۱٫۹	۲۰٫۱۶	۹٫۸۶
اکتیویته ^{166}Ho ورودی (mCi)	۳۶٫۳	۳٫۳	—
اکتیویته ^{166}Dy خروجی (mCi)	۲۰٫۱۶	۹٫۸۶	۴٫۷۳
اکتیویته ^{166}Ho خروجی (mCi)	۲۵٫۹۵	۹٫۹۸	۵٫۰۲
اکتیویته تئوری رادیونوکلید دختر در زمان بهینه دوشیدن (mCi)	—	۱۲٫۳	۵٫۵۵
بهره شوی ^{166}Dy (%)	۹۲	۸۳	۸۲
بهره شوی ^{166}Ho (%)	۷۱	۸۱	۹۰
میانگین بازدهی شوی (%)	۸۱٫۵	۸۲	۸۶

مانند USP، EP و دستورالعمل‌های IAEA به شرح زیر است: نشت رادیونوکلید مادر ^{166}Dy باید کمتر از ۰/۱٪ از کل فعالیت ژنراتور $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ در هر آزمایش کنترل کیفی باشد. این مقدار مشابه محدودیت‌های اعمال‌شده بر ژنراتورهای دیگر مانند $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$ است که در این آزمایش میزان نشت ۰/۰۲٪ است که با مقادیر استاندارد جهانی مطابقت دارد.

میانگین بازده جداسازی هلمیوم از دیسپرسیوم ۸۳٪ به دست آمد. انحراف معیار نمونه برابر با ۲/۴۷٪ بوده است. با



شکل (۲): پروفایل شوی یا دوشیدن هلمیوم-۱۶۶ برای پرتودهی دیسپرسیوم غنی شده با غنای ۹۸٫۲٪.

در نمونه پرتودهی شده، همراه با ^{166}Ho ناخالصی‌های رادیوایزوپرسیم و رادیوهمیوم مشاهده می‌گردد و ناخالصی دیگری مشاهده نمی‌گردد. میزان نشت ^{166}Dy به ازای هر میلی کوری ^{166}Ho ، کمتر از $0.2 \mu\text{Ci}$ بوده است. محصول نهایی با خلوص رادیونوکلیدی بالای ۹۹٪ قابل دستیابی است. پایداری ژنراتور از طریق تغییرات خلوص رادیونوکلیدی در طول زمان تعیین می‌گردد. در طول شویش این ژنراتور سیستمی، خلوص رادیونوکلیدی محصول در طول زمان (حدود یک هفته) تغییر نکرده است.

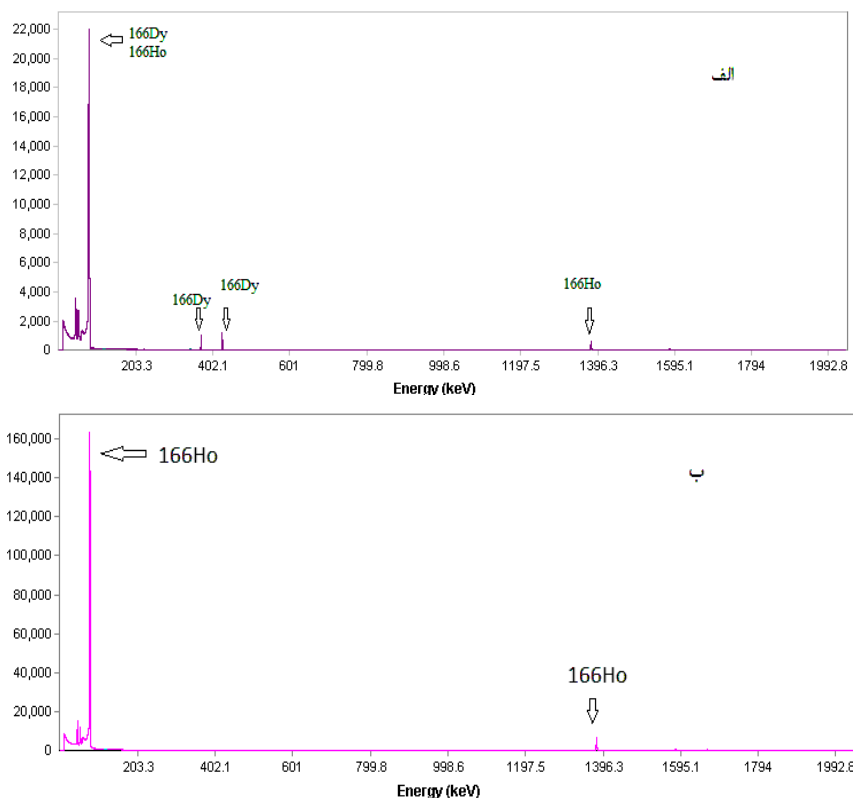
لازم به ذکر است به منظور بررسی تکرارپذیری، آزمایش‌ها سه مرتبه تکرار شده است. در هر مرتبه از آزمایش‌ها، خلوص رادیونوکلیدی نمونه شاهد و نمونه‌های پس از جداسازی با طیف‌نگاری HPGE مورد بررسی قرار گرفته است و سپس مقدار میانگین گزارش شده است.

در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪، فاصله اطمینان برای این مقدار در بازه ۷۶/۸٪ تا ۸۹/۲٪ قرار گرفت.

لازم به ذکر است که عدم قطعیت برای نمونه‌های شمارش شده به صورت میانگین برابر با ۳/۵٪ اکتیویته شمارش شده بوده است.

۲.۳. بررسی خلوص رادیونوکلیدی

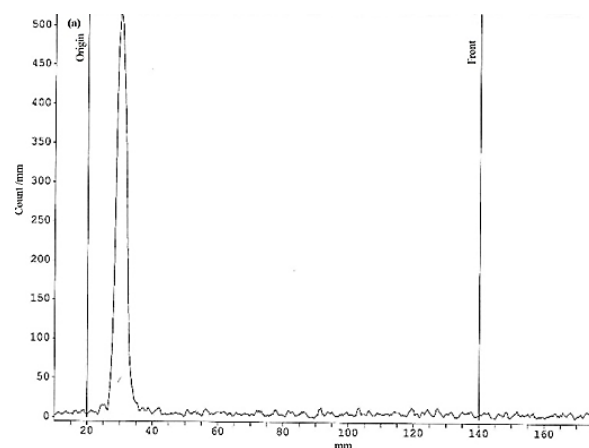
قبل از ورود محلول حاوی هدف پرتودهی شده به ستون جداسازی، یک نمونه از آن به عنوان نمونه شاهد اخذ شد. آنالیز نمونه شاهد و نیز هر یک از جزءها با استفاده از آشکارساز نیمه‌رسانای ژرمانیومی جهت به دست آوردن طیف گاما بلافاصله پس از خروج هر جزء از ستون انجام شد. طیف اشعه گاما مربوط به هدف دیسپرسیوم پرتودهی-شده و همچنین محصول نهایی حاصل از فرایند جداسازی در شکل ۳ نشان داده شده است. همان‌طور که انتظار می‌رود



شکل (۳): طیف پرتو گاما (الف) هدف پرتودهی شده و (ب) محصول نهایی بعد از جداسازی.

۳.۳. بررسی خلوص رادیوشیمیایی

خلوص رادیوشیمیایی به صورت نسبت اکتیویته ^{166}Ho حاضر به شکل $^{166}\text{HoCl}_3$ به نسبت اکتیویته کل ^{166}Ho حاضر در نمونه تعریف می‌گردد. RTLC نمونه با سیستم حلال ذکر شده در شکل ۴ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌گردد ۹۹٪ اکتیویته به شکل $^{166}\text{HoCl}_3$ است.



شکل (۴): کروماتوگرام RTLC برای محلول نهایی جداسازی در نرمال سالین به عنوان فاز متحرک و کاغذ واتمن ۲ به عنوان فاز ثابت.

۴.۳. مطالعات دزیمتری

نتایج به دست آمده از کد محاسباتی MCNPX برای میزان دز جذب شده در فاصله ۵۰ سانتی متری از چشمه تابشی ^{166}Dy و ^{166}Ho در جدول ۳ آورده شده است.

جدول (۳): میزان دز جذب شده (mSv) در کره ICRU در فاصله ۵۰ سانتی متری از چشمه تابشی.

رادیونوکلید	دز جذب شده (mSv)
دیسپرسیوم-۱۶۶	1.14×10^{-5}
هلمیوم-۱۶۶	1.61×10^{-4}

نتایج به دست آمده نشان داد که میزان کل دز جذب شده حاصل از ژنراتور در فاصله ۵۰ سانتی متری از چشمه تابشی (محل قرارگرفتن اپراتور تا ژنراتور) برابر (mSv) 1.72×10^{-4} بوده است.

۴. نتیجه گیری

رادیونوکلید هلمیوم-۱۶۶ به سبب ویژگی‌های مطلوب همچون نیمه عمر کوتاه، گسیل ذرات بتا، گسیل ذرات گاما با انرژی مناسب جهت تصویربرداری یکی از مهم‌ترین و مؤثرترین رادیونوکلیدهای به کار رفته در درمان تومورها، سرطان مغز استخوان و روماتوئید آرتریت، است.

هدف دیسپرسیوم-۱۶۶ غنی شده به مدت هفت روز در راکتور تحت پرتودهی نوترون با شار $3 \times 10^{13} \text{ ncm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ قرار گرفت پس از آن، جداسازی دیسپرسیوم-۱۶۶ و هلمیوم-۱۶۶ با استفاده از روش کروماتوگرافی استخراجی مبتنی بر Ln رزین انجام گرفت. پروفایل‌های شویش حاصل شده از این روش نشان داد که ابتدا دیسپرسیوم-۱۶۶ و سپس هلمیوم-۱۶۶ از ستون شسته می‌شوند. تحت شرایط بهینه شویش ستون با اسید نیتریک ۱/۵ مولار، دمای 50°C و نرخ جریان ۱/۵ mL/min، جداسازی با بهره ۸۳٪ حاصل گردید. با استفاده از سیستم فرایندی سه مرحله‌ای، با در نظر گرفتن زمان بهینه ۲/۵ روز از یک ستون کروماتوگرافی استخراجی جهت جداسازی استفاده گردید. لازم به ذکر است هلمیوم-۱۶۶ که به صورت خالص از ستون جدا گردیده است را می‌توان جهت مصارف پزشکی مورد استفاده قرار داد و دیسپرسیوم جدا شده از ستون اول در ستون دوم بارگذاری می‌گردد و ۲/۵ روز بعد (زمانی که مقدار هلمیوم-۱۶۶ به بیشینه مقدار خود می‌رسد) مجدداً جداسازی انجام می‌پذیرد و عملیات برای ستون سوم تکرار می‌گردد.

۴. تشکر و قدردانی

نویسندگان این پژوهش از پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای به دلیل حمایت مالی این پروژه نهایت تشکر و قدردانی را دارند.

۵. مراجع

1. F. Rösch. Radiolanthanides in endo radiotherapy: an overview. *Radiochimica Acta* 95 (2007) 303-311.
2. C. S. Cutler, C. J. Smith, G. J. Ehrhardt, T. T. Tyler, S. S. Jurisson, E. Deutsch. Current and potential therapeutic uses of lanthanide radioisotopes. *Cancer Bio. Radiopharm.* 15 (2000) 531-545.
3. D. Nayak and S. Lahiri. Application of radioisotopes in the field of nuclear medicine: I. Lanthanide series elements. *J. Radioanalytical Nucl. Chem.* 242 (1999) 423-432.
4. F. Marques, A. Paulo, M. P. Campello, S. Lacerda, R. F. Vitor, L. Gano, R. Delgado, I. Santos. Radiopharmaceuticals for targeted radiotherapy. *Radiat. Prot. Dosimetry* 116 (1-4) (2005) 601-604.
5. F. Zoller, M. Eisenhut, U. Haberkorn, W. Mier. Endoradiotherapy in cancer treatment—Basic concepts and future trends. *Eur. J. Pharmacol.* 625 (2009) 55-62.
6. S. Maschauer, O. Prante. Radiopharmaceuticals for imaging and endoradiotherapy of neurotensin receptor-positive tumors. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 61 (2018) 309-325.
7. M. Van de Voorde, K. Van Hecke, T. Cardinaels, K. Binnemans. Radiochemical processing of nuclear-reactor-produced radiolanthanides for medical applications. *Coordination Chem. Rev.* 382 (2019) 103-125.
8. E. Dadachova, S. Mirzadeh, R. Lambrecht, E. Hetherington, F. Knapp. Separation of carrier-free ^{166}Ho from Dy_2O_3 targets by partition chromatography and electrophoresis. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 199 (1995) 115-123.
9. R. J. Mumper, U. Y. Ryo, 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 (1991) 2139-2143.
10. J. Turner, P. Claringbold, P. Klemp, P. Cameron, A. Martindale, R. Glancy, P. E. Norman, E. L. Hetherington, L. Najdovski, R. M. Lambrecht. ^{166}Ho -microsphere liver radiotherapy: a preclinical SPECT dosimetry study in the pig. *Nucl. Med. Commun.* 15 (1994) 545-553.
11. A. Aziz, A. Fathadina. Preliminary study for separation of Holmium-166 radioisotope from irradiated natural dysprosium oxide target at TRIGA 2000 Bandung reactor. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2967, No. 1). AIP Publishing, 2024.
12. M. Stella, A. J. Braat, R. van Rooij, H. W. de Jong, M. G. Lam, Holmium-166 radioembolization: current status and future prospective. *Cardiovasc. Intervent. Radio.* 45 (11) (2022) 1634-1645.
13. S. V. Smith, N. Di Bartolo, S. Mirzadeh, R. M. Lambrecht, F. F. Knapp Jr, E. L. Hetherington. [^{166}Dy] dysporium/[^{166}Ho] holmium in vivo generator. *Appl. Radiat. Isot.* 46 (8) (1995) 759-764.
14. Y. Feng, Y. Shao, Z. Li, M. Luo, D. Xu, L. Ma. Research Progress on Major Medical Radionuclide Generators. *Processes* 13 (2) (2025) p. 521.
15. G. Ferro-Flores, O. Hernández-Oviedo, C. Arteaga de Murphy, J. I. Tendilla, F. Monroy-Guzmán, M. Pedraza-López, K. Aldama-Alvarado. [^{166}Dy] $\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ hydroxide macroaggregates: an in vivo generator system for radiation synovectomy. *Appl. Radiat. Isot.* 61 (2004) 1227-1233.
16. G. Ferro-Flores, C. A. de Murphy, M. Pedraza-López, F. Monroy-Guzmán, L. Meléndez-Alafort, J. Tendilla, R. Jiménez-Varela. Labeling of biotin with [^{166}Dy] $\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ as a stable in vivo generator system. *Int. J. Pharm.* 255 (1-2) (2003) 129-138.
17. M. Pedraza-López, G. Ferro-Flores, C. A. de Murphy, J. I. Tendilla, O. Villanueva-Sánchez, Preparation of $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ -EDTMP: a potential in vivo generator system for bone marrow ablation. *Nucl. Med. Commun.* 25 (2004) 615-621.
18. K. Choi, A. Kim. Method of separating carrier-free Ho-166 and purification using chromatography, 2021.
19. N. Salek, S. Vosoughi, A. Bahrami Samani. Production calculations of $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ in vivo generator through neutron irradiation in Tehran Research Reactor (TRR). *J. Radiat. Safety Measurement* 9 (6) (2020) 53-62.