



تولید و کنترل کیفی زوج ترانوستیک $^{132/135}\text{La}$ به منظور استفاده در رادیوتراپی هدفمند

علی شیرپور^۱، اصغر حدادی^۱، سمانه ذوالقدری^{۲*}، سارا وثوقی^۲، سعید رجایی‌فر^۲

۱. گروه مهندسی پرتو پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، صندوق پستی: ۱۴۵۱۵-۷۷۵، تهران - ایران
۲. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۴۳۹۵-۸۳۶، تهران - ایران

*Email: szolghadri@aeoi.org.ir

مقاله پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۵/۲۹ تاریخ بازنگری مقاله: ۱۴۰۳/۰۷/۲۸ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۸/۰۹

چکیده

در میان رادیولانتانیدهای نویدبخش، لانتانم- $^{132/135}\text{La}$ به‌عنوان یک جفت ترانوستیک، دارای مزیت‌های خاصی جهت تهیه طیف گسترده‌ای از رادیوداروها است. در این مطالعه، به منظور تولید زوج ترانوستیک $^{132/135}\text{La}$ از طریق برهم‌کنش ^{132}La با $^{132}\text{Ba}(\text{p},\text{x})$ ابتدا محاسبات نظری با استفاده از کدهای هسته‌ای ALICE-۹۱، TALYS-۱.۸ و SRIM-۲۰۱۳ انجام شد. سپس هدف باریم طبیعی در سیکلوترون ۳۰ MeV با پرتون‌های با انرژی ۲۲.۵ MeV و شدت جریان ۱۰۰ μAh پرتودهی شد. پس از جداسازی لانتانم از هدف پرتودهی شده، خلوص شیمیایی، خلوص رادیوشیمیایی و خلوص رادیونوکلیدی محلول به ترتیب با استفاده از روش‌های طیف‌سنجی جرمی پلاسمای جفت‌شده القایی، رادیوکروماتوگرافی لایه نازک و اسپکترومتری گاما بررسی شد. نهایتاً اثر افزایش غلظت شلاتور DOTA (۱-۱۰۰ نانومول) در نشان‌دارسازی شلاتور با لانتانم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که مقدار کل یون‌های فلزی در محلول نهایی ۰.۳ ppm و خلوص رادیوشیمیایی و رادیونوکلیدی به ترتیب بالاتر از ۹۹٪ و ۹۹.۵٪ است. نشان‌دارسازی شلاتور DOTA با لانتانم نشان داد حتی با اضافه نمودن ۱ نانومول از این شلاتور، خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ۹۳٪ به‌دست آمد. این مطالعه نشان داد که امکان تولید و جداسازی رادیویزوتوپ‌های لانتانم با کیفیت مورد نیاز برای توسعه رادیوداروهای تشخیصی و درمانی بر پایه لانتانم وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: زوج ترانوستیک، $^{132/135}\text{La}$ ، جداسازی رادیوشیمیایی، نشان‌دارسازی، شلاتور DOTA

Production and quality control of the $^{132/135}\text{La}$ theranostic pair for targeted radiotherapy

A. Shirpoor¹, A. Haddadi¹, S. Zolghadri^{2*}, S. Vosoughi², S. Rajabifar²

1. Medical Radiation Engineering Department, Science and Research Branch, Islamic Azad University, P.O.Box: 14515-775, Tehran – Iran
2. Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOL, P.O.Box: 14395-836, Tehran - Iran

Research Article

Received: 19.08.2024, Revised: 19.10.2024, Accepted: 30.10.2024

Abstract

Among promising radioisotopes, $^{132/135}\text{La}$ stands out as a theranostic pair, offering specific advantages for the preparation of a wide range of radiopharmaceuticals. In this study, the theranostic pair $^{132/135}\text{La}$ was produced through the interaction of $\text{natBa}(\text{p},\text{x})^{132}\text{La}$, using theoretical calculations with the nuclear codes ALICE-91, TALYS-1.8, and SRIM-2013. The natural barium target was then irradiated in a 30 MeV cyclotron with 22.5 MeV protons and a current of 100 μAh . After the lanthanum was separated from the irradiated target, the solution's chemical purity, radiochemical purity, and radionuclide purity were examined using ICP-OES, RTLC, and gamma spectrometry, respectively. The study also investigated the effect of increasing the concentration of the chelator DOTA (1-100 nanomolar) on its labeling with lanthanum. The results showed that the average total amount of metal ions in the final solution was less than 0.1 ppm, with radiochemical and radionuclide purities above 99% and 99.5%, respectively. The labeling of the chelator DOTA with lanthanum demonstrated that even with the addition of 1 nmol of this chelator, a radiochemical purity higher than 93% was achieved. This study indicates that it is possible to produce lanthanum radionuclides with the required quality for the development of theranostic radiopharmaceuticals.

Keywords: Theranostic, $^{132/135}\text{La}$, Radiochemical separation, Labeling, DOTA chelator



۱. مقدمه

امروزه از رادیوداروها در پزشکی هسته‌ای با ضریب اطمینان بسیار بالایی در درمان، تشخیص و پیگیری روند درمان بیماری‌ها استفاده می‌شود و بیش از صد رادیودارو برای تشخیص تعدادی از بیماری‌های متداول و درمان تعداد محدودی از بیماری‌های انتخابی مانند سرطان توسعه یافته‌اند [۱]. درمان هدفمند به وسیله رادیونوکلید (TRT)، نویدبخش درمان سرطان‌های متاستاتیک، با استفاده از ترکیبات رادیونشان‌داری است که به طور خاص سلول‌های تومور را هدف قرار می‌دهند. در این روش برخلاف پرتودرمانی خارجی معمولی، آسیب جانبی کمتری به بافت‌های سالم وارد می‌شود و اجازه داده می‌شود که رادیودارو به ناهنجاری‌های نئوپلاستیک، سلول‌های متاستاز شده تحویل داده شده و باعث درمان سیستمیک سرطان گردد. این روش مبتنی بر استفاده از مولکول‌هایی با میل ترکیبی بالا (به عنوان حامل رادیونوکلیدها) به سلول‌های توموری می‌باشد [۲].

در سال‌های اخیر چشم‌انداز رادیوداروهای تشخیصی-درمانی یا ترانوستیک مورد استفاده در پزشکی هسته‌ای به سرعت در حال تغییر است و استفاده از زوج ترانوستیک به کلمه کلیدی در پزشکی هسته‌ای بالینی تبدیل شده است [۳]. این روش تکنیکی است که به موجب آن یک داروی خاص برای تصویربرداری تشخیصی ابتدا با رادیونوکلید تشخیصی نشان‌دار می‌شود و پس از تجزیه و تحلیل، همان دارو با یک رادیونوکلید درمانی نشان‌دار می‌شود. ایزوتوپ‌های مکمل مورد استفاده جفت ترانوستیک نامیده می‌شوند. ضروری است که دو ایزوتوپ خواص شیمیایی بسیار مشابهی داشته باشند، و حالت ایده‌آل این است که ایزوتوپ‌های متفاوت یک عنصر باشند [۴]. تعداد کمی از عناصر دارای ایزوتوپ‌هایی با خواص واپاشی مناسب هستند که هم برای تصویربرداری و هم برای درمان قابل استفاده باشد. بین گزینه‌های متعدد از چنین جفت‌هایی، ^{44}Sc ، ^{64}Cu ، ^{86}Y و ^{124}I جهت درمان هدفمند مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در حالی که عموماً گسیل‌های بتا و آلفا گزینه‌های فعلی برای چنین درمانی می‌باشند، خواص منحصربه‌فرد الکترون‌های اوزه آن‌ها را به انتخابی جذاب برای درمان هدفمند تبدیل می‌کند. الکترون‌های اوزه به دلیل برد بسیار کوتاه و تعدد زیاد، کیفیتی شبیه به ذرات با انتقال انرژی خطی (LET) بالا دارند. این باعث می‌شود آن‌ها قادر به القای شکست‌های DNA دو رشته‌ای باشند [۵]. علاوه بر این، برد کوتاه الکترون‌های اوزه (کمتر از قطر سلول)، تابش مؤثر سلول‌های هدف را از لحاظ نظری ممکن می‌سازد، درحالی که تا حد زیادی از بافت سالم اطراف محافظت

می‌شود. به این دلایل، رادیوتراپی اوزه در پزشکی هسته‌ای، به ویژه برای هدف قرار دادن توده‌های توموری بسیار کوچک مانند متاستازها در نظر گرفته می‌شود [۶-۸]. بنابراین، توسعه جفت‌های ترانوستیک جدید با قابلیت گسیل ذرات با انتقال انرژی خطی بالا یکی از زمینه‌های تحقیقاتی مهم در زمینه رادیوداروها است.

در میان رادیولانتانیدهای نویدبخش جهت کاربردهای پزشکی هسته‌ای، ^{132}La به عنوان یک جفت ترانوستیک، به دلیل مشخصات واپاشی مناسب (شکل ۱) و همچنین خواص شیمیایی مشابه با سایر رادیوفلزات مرسوم درمانی (مانند ^{177}Lu ، ^{90}Y یا ^{225}Ac) دارای مزیت‌های خاصی جهت تهیه طیف گسترده‌ای از رادیوداروها است.

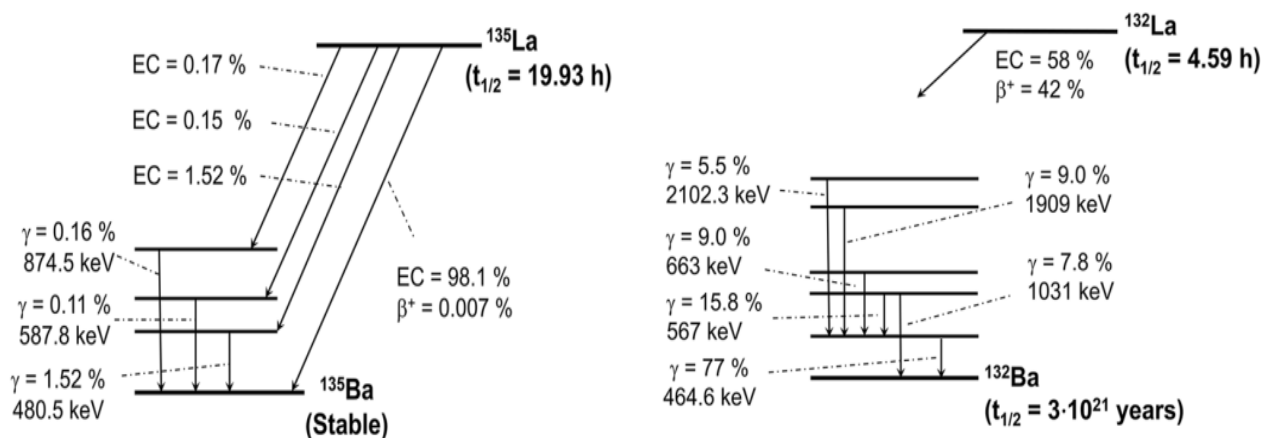
رادیوایزوتوپ ^{132}La یک گسیلنده پوزیترون با نیمه‌عمر 4.59 ساعت و انرژی میانگین β^+ 1.29 MeV است که برای بررسی پروفایل‌های فارماکوکینتیک و مرحله‌بندی بیماری از طریق تصویربرداری توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) استفاده می‌شود [۹]. از سوی دیگر، ^{135}La با نیمه‌عمر 19.5 ساعت از طریق گیراندازی الکترون، الکترون‌های اوزه تولید می‌کند که برای الکترون اوزه‌تراپی (AET)^۱ قابل استفاده است [۹-۱۱]. جدول ۱ انواع الکترون اوزه تولیدی توسط این رادیوایزوتوپ را به همراه بهره و میانگین انرژی هر یک نشان می‌دهد. بهره میانگین گسیل الکترون اوزه برای این رادیوایزوتوپ $10.9 \pm 3.2\text{ e}^-\text{Bq}^{-1}\text{s}^{-1}$ می‌باشد.

دیگر مزایای استفاده از جفت ترانوستیک ^{132}La عبارتند از: در دسترس بودن زیرساخت‌های مورد نیاز برای تولید، شیمی و بیوشیمی قابل پیش‌بینی و عدم نیاز به یک ایزوتوپ غنی شده به عنوان ماده اولیه.

جدول ۲ برخی از رادیولانتانیدهای ترانوستیک عمده مورد استفاده در پزشکی هسته‌ای را به همراه نیمه‌عمر، مسیرهای ممکن برای تولید و سایر اطلاعات ضروری نشان می‌دهد.

همان‌گونه که از جدول ۲ دیده می‌شود، تقریباً تمام رادیولانتانیدها از ایزوتوپ‌های غنی شده به عنوان ماده اولیه استفاده می‌کنند. لذا استفاده از باریم طبیعی به عنوان ماده اولیه در تولید زوج ترانوستیک ^{132}La یک مزیت محسوب می‌شود.





شکل ۱. طرح واپاشی ^{135}La و ^{132}La [۹].

جدول ۱. الکترون‌های اوزه تولیدی توسط رادیوایزوتوپ ^{135}La

انرژی متوسط (keV)	واپاشی / بهره	
۲۶,۳	۰,۰۵۵	Auger KLL
۳۱,۰	۰,۰۲۵	Auger KLX
۳۵,۶	۰,۰۰۳	Auger KXY
۰,۳۳۳	۰,۱۳۱	CK LLX
۳,۵۳	۰,۵۸۰	Auger LMM
۴,۳۳	۰,۱۸۵	Auger LMX
۵,۱۵	۰,۰۱۴	Auger LXY
۰,۱۰۴	۰,۶۳۴	CK MMX
۰,۵۳۸	۱,۵۹	Auger MXY
۰,۰۰۷	۰,۲۷۷	Super-CK NNN
۰,۰۴۹	۱,۳۳	CK NNX
۰,۰۳۹	۴,۲۷	Auger NXY
۰,۰۰۹	۱,۷۸	CK OOX
۰,۰۳۰	۰,۰۲۳	Auger OXY
۰,۵۹۲	۱۰,۹	Total

جدول ۲. مشخصات برخی از رادیولانتانیدهای ترانوستیک مورد استفاده در پزشکی هسته‌ای

رادیونوکلید	نیمه‌عمر	مسیر اصلی تولید	σ_{th} (barn)	$E_{\beta, max}$ (keV)	$E_{\gamma, main}$ (keV) (% ab)
^{153}Sm	۱,۹۵ d	$^{152}\text{Sm}(n, \gamma)$	۲۰۶,۲	۸۰۸	۱۰۳,۲ (۲۸,۳)
^{161}Tb	۶,۹۱ d	$^{160}\text{Gd}(n, \gamma) \rightarrow ^{161}\text{Gd} \rightarrow \beta^-$	۱,۵	۵۹۳	۷۴,۶ (۵,۸)
^{165}Dy	۲,۳۳ h	$^{164}\text{Dy}(n, \gamma)$	۲۷۲۰	۱۲۸۶	۹۴,۷ (۳,۶)
^{166}Ho	۱,۱۲ d	$^{165}\text{Ho}(n, \gamma)$	۶۱,۲	۱۸۵۴	۸۰,۶ (۶,۲)
		$^{164}\text{Dy}(n, \gamma) \rightarrow ^{165}\text{Dy} \rightarrow \beta^-$	۳۹۰۰		
^{169}Er	۹,۴۰ d	$^{168}\text{Er}(n, \gamma)$	۱,۲۸	۳۵۰	۸۴ (۰,۱۶)
^{170}Tm	۱۲۸,۴ d	$^{169}\text{Tm}(n, \gamma)$	۱۰۹	۹۶۸	۸۴ (۳,۲۶)
^{177}Lu	۶,۶۵ d	$^{176}\text{Yb}(n, \gamma) \rightarrow ^{177}\text{Yb} \rightarrow \beta^-$	۲,۸۵	۴۹۸	۲۰۸,۴ (۱۱,۱)
		$^{176}\text{Lu}(n, \gamma)$	۲۰۹۰		
^{47}Sc	۳,۳۵ d	$^{46}\text{Ca}(n, \gamma) \rightarrow ^{47}\text{Ca} \rightarrow \beta^-$	۰,۷۴۰۵	۶۰۰	۱۵۹,۴ (۶۸)
		$^{47}\text{Ti}(n, p) \rightarrow ^{47}\text{Sc}$			



طریق بمباران پروتونی هدف باریم طبیعی طی برهم‌کنش $^{132/135}\text{La}(\text{p},\text{x})^{132/135}\text{Ba}$ و همچنین کنترل کیفی آن از طریق نشان‌دارسازی با شلاتور DOTA، با استفاده از سیکلوترون ۳۰ MeV کرج (JBA, Cyclone)، ساخت کشور بلژیک) برای اولین بار در کشور، هدف این پژوهش بوده است.

۲. روش کار

۱.۲ محاسبات

در این کار، تابع برانگیختگی واکنش پروتون با هدف باریم طبیعی که منجر به تولید ایزوتوپ‌های مختلف می‌گردد، با استفاده از کد ۹۱-ALICE و ۱.۸-TALYS محاسبه گردید. توان توقف پروتون‌ها در ماده هدف و ضخامت هدف با استفاده از کد ۲۰۱۳-SRIM محاسبه شد. انتخاب بازه بهینه انرژی برای پرتودهی هدف باریوم طبیعی به‌گونه‌ای بوده است که، با وجود تولید کافی از $^{132/135}\text{La}$ مقدار ناخالصی‌های رادیونوکلیدی تولیدشده در کمترین حد ممکن نگه داشته شوند.

۲.۲ مواد و تجهیزات

هدف فلزی باریم طبیعی با خلوص ۹۹/۹٪ از شرکت Sigma-Aldrich آلمان تهیه و برای پرتودهی مورد استفاده قرار گرفت. برای جداسازی لانتانم از هدف باریم، از رزین دی‌گلیکول آمید تولید شرکت Eichrom استفاده شد. شلاتور دو عاملی DOTA از شرکت Macrocyclics تهیه گردید. تمامی مواد شیمیایی دیگر مورد استفاده Analytical grade بوده و از شرکت مرک تهیه شدند. طیف‌سنجی گاما با استفاده از آشکارساز ژرمانیم با خلوص بالا (HPGe) نوع p هم‌محور متصل شده به یک دستگاه تجزیه‌کننده چندکاناله (MCA) انجام گردید.

رادیوکروماتوگرافی با استفاده از اسکنر کروماتوگرافی لایه نازک (Bioscan AR۲۰۰۰، پاریس، فرانسه) انجام شد.

۳.۲ آماده‌سازی و پرتودهی هدف

رادیونوکلیدهای ^{132}La از طریق تابش پروتونی هدف باریم طبیعی (۳۳۰ میلی‌گرم) از طریق برهم‌کنش $^{132}\text{La}(\text{p},\text{x})^{132}\text{Ba}$ در سیکلوترون تولید گردید.

برای ساخت هدف، پودر باریم فلزی در قرص آلومینیمی با قطر ۱۱ میلی‌متر و ضخامت ۱/۲ میلی‌متر قرار داده شد و تحت فشار ۱۰ ton/cm^۲ فشرده شده و در نهایت توسط یک ورق آلومینیم با خلوص بالا با ضخامت ۱ mm پوشانده شد (شکل ۲). پرتودهی با انرژی پروتون ۲۲/۵ MeV، جریان ۲۵ μA و برای مدت ۴ ساعت انجام شد.

در زمینه تولید و استفاده از ^{135}La و همچنین زوج ترانوستیک $^{132/135}\text{La}$ ، پژوهش‌های مختلفی توسط محققان در سال‌های اخیر انجام شده است. در سال ۲۰۱۴، مانسل^۱ و همکاران به تولید ایزوتوپ ^{135}La بدون حامل در سیکلوترون ۱۸ MeV پرداختند. آن‌ها از هدف غنی‌شده $[\text{BaCO}_3^{135}\text{Ba}]$ استفاده کردند و موفق به دستیابی به بازده رادیوشیمیایی ۸۳±۵٪ و اکتیویته کل ۴۳±۳ MBq شدند [۱۱]. در سال ۲۰۱۸، فانسل^۲ و همکاران به بررسی رادیونوکلید ^{135}La به عنوان یک رادیونوکلید تابش‌کننده الکترون اوزه پرداختند که برای درمان هدفمند در رادیوتراپی استفاده می‌شود. این رادیونوکلید از طریق بمباران باریم طبیعی با پروتون ۱۶/۵ MeV در یک سیکلوترون پزشکی تولید شد. بهره تولید متوسط این رادیونوکلید $40.7 \pm 1.9 \text{ MBq } \mu\text{A}^{-1}$ بوده و خلوص رادیونوکلیدی آن در ۲۰ ساعت پس از تابش به ۹۸٪ رسید [۱۰]. در مطالعه‌ای که ساردوی^۳ و همکاران در سال ۲۰۱۹ انجام دادند، تولید و تصویربرداری زوج ترانوستیک ^{132}La و ^{135}La مورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق، رادیونوکلیدهای مذکور با استفاده از بمباران پروتون بر روی هدف باریم طبیعی تولید شدند. رادیونوکلیدهای ^{132}La و ^{135}La تولید شده دارای خلوص رادیوشیمیایی و رادیونوکلیدی مناسب برای کاربردهای ترانوستیک مبتنی بر $^{132/135}\text{La}$ در درمان سرطان بوده‌اند [۹]. تولید این زوج ترانوستیک مبتنی بر جداسازی رادیوشیمیایی مقدار ناچیز $^{132/135}\text{La}$ بدون حامل اضافه (NCA) از هدف باریمی است. تاکنون روش‌های جداسازی مختلفی مانند رسوب انتخابی^۵، تبادل یونی، استخراج با حلال و الکتروشیمیایی برای جداسازی لانتانم از باریم گزارش شده است [۹، ۱۱-۱۶]. در سال ۲۰۲۱، چاکراواتی^۶ و همکاران به بررسی جداسازی الکتروشیمیایی زوج ترانوستیک $^{132/135}\text{La}$ از هدف باریم تابش‌شده با پروتون پرداختند. این مطالعه بر توسعه یک روش مؤثر برای جداسازی این رادیونوکلیدها تأکید داشته است [۴].

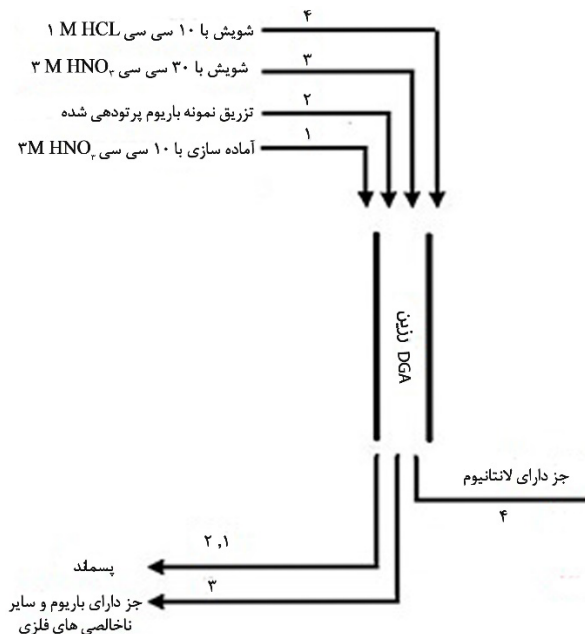
با توجه به مزایای استفاده از زوج ترانوستیک $^{132/135}\text{La}$ همچون عدم نیاز به یک ایزوتوپ غنی شده به عنوان ماده اولیه، در دسترس بودن زیرساخت‌های مورد نیاز برای تولید و همچنین شیمی و بیوشیمی قابل پیش‌بینی، تولید بهینه زوج ترانوستیک $^{132/135}\text{La}$ با خلوص رادیوشیمیایی بالا جهت نشان‌دارسازی پپتیدها برای استفاده در رادیوتراپی هدفمند از

1. Mansel
2. Fonslet
3. Sarduy
4. No Carrier Added
5. Selective Precipitation
6. Chakravarty





شکل ۲. (الف) قرص آلومینیومی، (ب) پوشش آلومینیومی با خلوص بالا و (ج) هدف باریمی فشرده شده.



شکل ۳. شماتیک جداسازی لانتانیم از هدف باریمی طبیعی پرتودهی شده.

۵.۲ خلوص رادیوشیمیایی و شیمیایی

خلوص رادیوشیمیایی محصول با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک (RTLC) با دو سیستم حلال، ۱ میلی مولار DTPA و مخلوط ۱۰٪ آمونیم استات: متانول (۱:۱) اندازه گیری شد. در نهایت، کاغذ با استفاده از اسکنر RTLC اسکن شد.

برای تعیین وجود هر گونه ناخالصی شیمیایی در محلول نهایی از روش ICP-OES استفاده شد. بدین منظور از روش پلاسمای جفت شده القایی (ICP-OES) جهت تعیین یون های فلزی احتمالی مانند آهن، روی، مس، باریوم و آلومینیم استفاده شد.

علاوه بر این، به منظور بررسی خلوص شیمیایی رادیولانتانیدهای تولید شده، توانایی DOTA برای کمپلکس شدن با یون های لانتانم از طریق انکوبه کردن کسری از $(^{139}\text{La}^{3+})$ (۳/۷ MBq) با افزایش غلظت DOTA (۱-۱۰۰ nmol) در محلول بافر سدیم استات ۰/۵ مولار (pH = ۴/۵) به مدت ۴۵

۴.۲ جداسازی رادیوشیمیایی $^{132/135}\text{La}$

به طور خاص، رزین های دی کاتیونی که دارای سایت های فعال برای تبادل یون های فلزی هستند، در جداسازی دو عنصر باریوم و لانتانیم استفاده می شوند. این رزین ها معمولاً دارای گروه های کاتیونی فعال بوده که با یون های فلزی واکنش می دهند و آن ها را جذب می کنند. استفاده از گلیکول آمید می تواند تفاوت در تمایل جذب لانتانیم و باریوم را افزایش دهد. به این ترتیب، لانتانیم و باریوم به دلیل تفاوت در شعاع یونی و توانایی کمپلکس شدن، با قدرت های متفاوت به رزین متصل می شوند. پس از جذب یون های فلزی، می توان با تغییر شرایط محلول، باریوم و لانتانیم را به ترتیب از ستون جدا کرد.

به منظور جداسازی، خنک سازی هدف پس از اتمام پرتودهی به مدت ۱۲ ساعت انجام گردید تا رادیونوکلیدهای تولید شده ^{133}La (نیمه عمر ۳/۹ ساعت)، ^{134}La (نیمه عمر ۶/۵ دقیقه) و ^{136}La (نیمه عمر ۹/۹ دقیقه) که در جریان پرتودهی هدف باریوم طبیعی تولید می گردند، واپاشی نمایند. پس از خنک سازی هدف، رادیونوکلیدهای لانتانیم با استفاده از رزین دی گلیکول آمید، از هدف باریوم و سایر رادیونوکلیدهای تولیدی جدا شدند. برای این منظور، هدف پرتودهی شده در اسید نیتریک ۳ مولار حل شده و محلول از یک کارتریج استخراج فاز جامد حاوی ۵۰۰ میلی گرم رزین (که پیش از این با ۱۰ میلی لیتر اسید نیتریک ۳ مولار آماده سازی شده بود) عبور داده شد. مجدداً کارتریج با ۳۰ میلی لیتر اسید نیتریک ۳ مولار شسته شد تا باریوم باقی مانده و سایر ناخالصی های فلزی حذف شود. نهایتاً با استفاده از اسید کلریدریک ۱ مولار، ^{135}La در فرم کلراید از کارتریج استخراج شد [۹]. شماتیک جداسازی در شکل ۳ نشان داده شده است. در این کار، آزمایشات جداسازی سه مرتبه تکرار شده و در هر مرحله بازده جداسازی محاسبه گردیده و نهایتاً مقدار میانگین بازده جداسازی محاسبه شده است.



که در آن ε بازده آشکارساز در فوتوپیک، γ احتمال انتشار فوتوپیک، t_s زمان زنده جمع‌آوری طیف نمونه برحسب ثانیه، k_1 ، k_2 ، k_3 ، k_4 و k_5 فاکتورهای اصلاحی و N سطح خالص زیر پیک فوتوپیک مربوطه بوده و به صورت رابطه (۲) محاسبه می‌شود:

$$N = N_s - (t_s / t_b) N_b \quad (2)$$

که در آن N_s سطح زیر پیک خالص در طیف نمونه است، N_b ناحیه پیک خالص مربوطه در طیف پس‌زمینه و t_s و t_b به ترتیب زمان زنده جمع‌آوری طیف نمونه و طیف پس‌زمینه برحسب ثانیه است.

۳. نتایج

۱.۳ محاسبات

سطح مقطع تولید (mb) لانتانم-۱۳۵ و لانتانم-۱۳۲ و سایر ناخالصی‌ها برحسب انرژی پروتون فرودی که با کدهای ALICE-۹۱ و TALYS-۱.۸ محاسبه شده است، در شکل‌های ۴ تا ۶ نشان داده شده است.

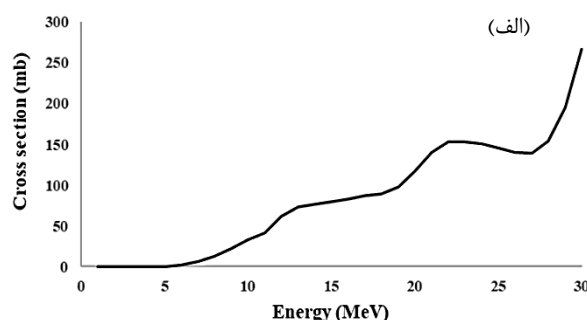
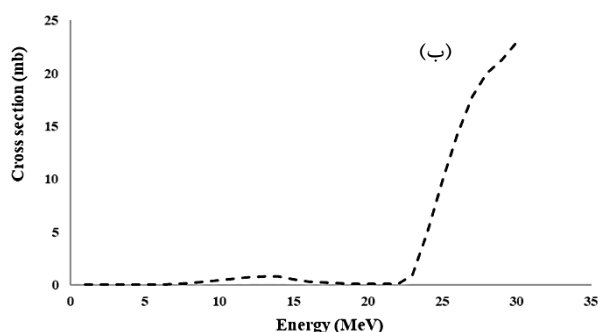
دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، مطالعه گردید. بازده نشان‌دارسازی به‌وسیله RTLC با استفاده از بافر اسید سیتریک ۰/۱ مولار به عنوان فاز متحرک و کاغذ سیلیکاژل به عنوان فاز ثابت تعیین شد.

۶.۲ خلوص رادیونوکلیدی

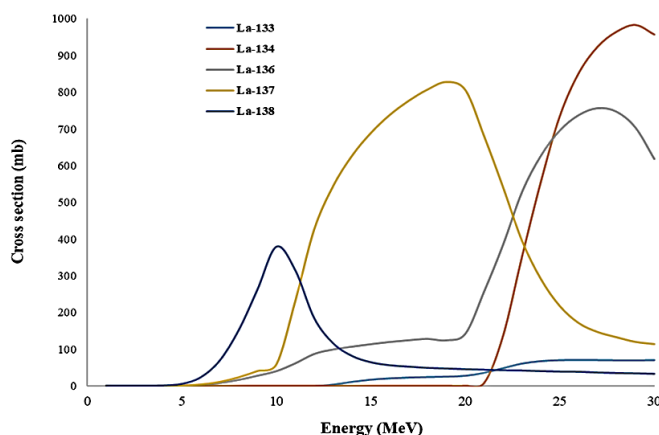
خلوص رادیونوکلیدی با اندازه‌گیری نیمه‌عمرها و تابش‌های ویژه گسیل شده از رادیونوکلیدهای اختصاصی تعیین می‌گردد. رادیونوکلیدهایی که پرتوهای گاما گسیل می‌کنند، از طریق شناسایی انرژی‌های پرتو گاما خود در طیف‌های حاصل روی آشکارسازهای NaI(Tl)، Ge(Li) یا HPGe که به یک آنالیزور چندکاناله متصل هستند، از هم تمیز داده می‌شوند.

در این کار خلوص رادیونوکلیدی براساس بازبینی طیف گامای مقادیر اندکی از محلول رادیواکتیو تولیدشده، با استفاده از آشکارساز HPGe مورد بررسی قرار گرفت. فعالیت رادیوایزوتوپ‌های لانتانم با اندازه‌گیری ناحیه زیر قله انرژی پرتو گاماهای مربوط به لانتانم-۱۳۲ و لانتانم-۱۳۵ مطابق رابطه (۱) اندازه‌گیری شد [۱۷]:

$$A = \frac{N}{\varepsilon \gamma t_s k_1 k_2 k_3 k_4 k_5} \quad (1)$$

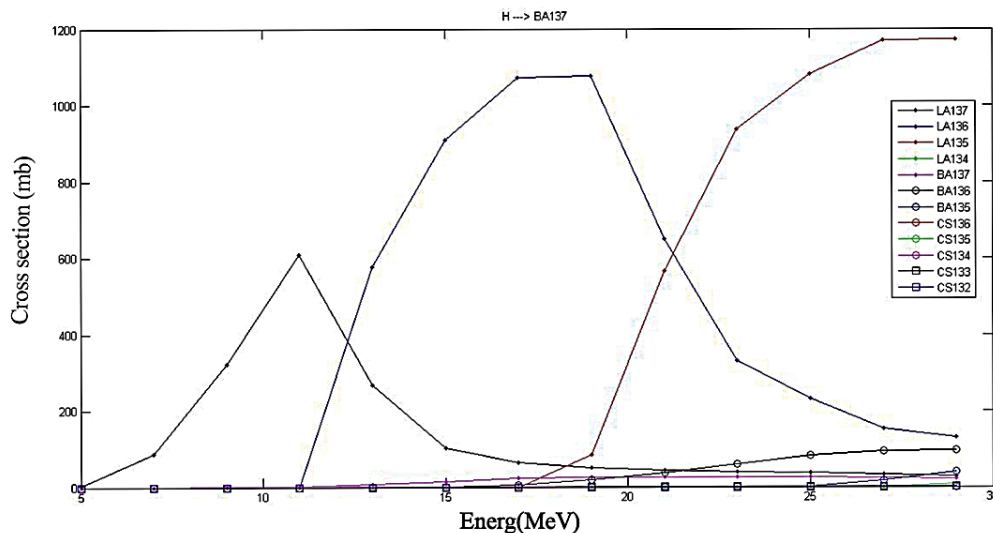


شکل ۴. سطح مقطع (mb) تولید، الف) ^{135}La و ب) ^{132}La در واکنش $^{nat}\text{Ba}(p,x)$ برحسب انرژی پروتون (محاسبه شده با کد TALYS-۱.۸).



شکل ۵. سطح مقطع (mb) تولید سایر رادیونوکلیدهای لانتانم تولیدی در واکنش $^{nat}\text{Ba}(p,x)$ برحسب انرژی پروتون (محاسبه شده با کد TALYS-۱.۸).





شکل ۶. سطح مقطع تولید انواع رادیوایزوتوپ‌های تولیدی در واکنش $^{nat}\text{Ba}(p,x)$ برحسب انرژی پروتون (محاسبه شده با کد ۹۱-ALICE).

از (EOB) به زیر حد تشخیص آشکارساز رسیده بودند. علاوه بر این، غلظت اکتیویته ^{135}La در محلول نهایی 40.5 MBq/mL بوده است.

در مقاله‌ای که توسط ساردوی^۱ و همکاران انجام شده است، تحت شرایط انرژی پروتون 11.9 MeV ، جریان باریکه 10 میکروآمپر و مدت زمان پرتودهی 3 ساعت، بهره تولید رادیونوکلیدهای ^{135}La و ^{132}La به ترتیب $5.6 \pm 1.1 \text{ MBq}\mu\text{Ah}^{-1}$ و $0.26 \pm 0.05 \text{ MBq}\mu\text{Ah}^{-1}$ گزارش شده است. اختلاف مشاهده شده می‌تواند ناشی از تفاوت در شرایط پرتودهی، زمان پرتودهی و همچنین روش آنالیز نمونه باشد.

۳.۳ جداسازی باریم از لانتانم

درحالی‌که هدف باریمی و سایر رادیونوکلیدهای تولیدی محلول در اسید نیتریک از رزین عبور می‌کنند، رادیوایزوتوپ‌های لانتانم بر روی رزین باقی می‌مانند. نهایتاً رادیوایزوتوپ‌های لانتانم با استفاده از اسید کلریدریک در فرم کلراید $[\text{La}^{3+}]\text{Cl}_4$ استخراج شده و برای اهداف نشان‌دارسازی مورد استفاده قرار گرفت. میانگین بازده جداسازی شیمیایی در این مطالعه $72.4 \pm 6.8\%$ به دست آمد.

۴.۳ خلوص رادیونوکلیدی

برای اندازه‌گیری و تعیین ناخالصی‌های رادیونوکلیدی طیف اشعه گامای محصول جداسازی شده مورد بررسی قرار گرفت. طیف گامای $^{132/135}\text{La}$ تولید شده در شکل ۷ نشان داده شده است.

همان‌طور که در شکل ۵ دیده می‌شود، در میان ناخالصی‌های لانتانم‌های تولید شده، ^{137}La و ^{138}La با نیمه‌عمرهای به ترتیب 6×10^4 سال، 1.05×10^{11} سال تقریباً پایدار در نظر گرفته می‌شوند. ^{136}La و ^{134}La با نیمه‌عمرهای کوتاه به ترتیب 9.9 و 6.5 دقیقه در زمان خنک‌سازی، تقریباً به صورت کامل واپاشی می‌نمایند. از شکل ۵ مشاهده می‌شود که سطح مقطع تولید رادیونوکلید ^{133}La (نیمه‌عمر 3.9 ساعت) در انرژی 14 MeV بسیار پایین بوده و علاوه بر این در زمان خنک‌سازی هدف، عمده اکتیویته واپاشی می‌نماید.

با توجه به شکل‌های ۴ و ۵، انتخاب بهینه انرژی 14 MeV در محل هدف باریم طبیعی، منجر به تولید کافی از $^{132/135}\text{La}$ با کمترین مقدار ناخالصی رادیونوکلیدی از ^{133}La می‌گردد.

برای محاسبه ضخامت مفید هدف با استفاده از کد محاسباتی SRIM برد پروتون در محدوده انرژی $3-14 \text{ MeV}$ به دست آمد و سپس با به دست آوردن اختلاف این دو عدد، (بردهای پروتون در هر انرژی) ضخامت هدف برابر با 1.2 mm محاسبه گردید.

۲.۳ پرتودهی و بهره تولید

هدف باریم طبیعی در انرژی پروتون 14 MeV و جریان باریکه 25 میکروآمپر به مدت 4 ساعت تحت پرتودهی قرار گرفت. تحت این شرایط پرتودهی، میانگین بهره تولید رادیونوکلیدهای ^{135}La و ^{132}La در پایان پرتودهی (EOB)، به ترتیب $8.51 \pm 2.1 \text{ MBq}\mu\text{Ah}^{-1}$ و $0.43 \pm 0.1 \text{ MBq}\mu\text{Ah}^{-1}$ بوده است. با توجه به این‌که هدف مورد پرتودهی هدف باریم طبیعی بوده است، ایزوتوپ‌های کوتاه‌عمر ^{136}La و ^{134}La نیز به‌طور هم‌زمان تولید شدند، اما در زمان آنالیز نمونه (تقریباً 5 ساعت پس

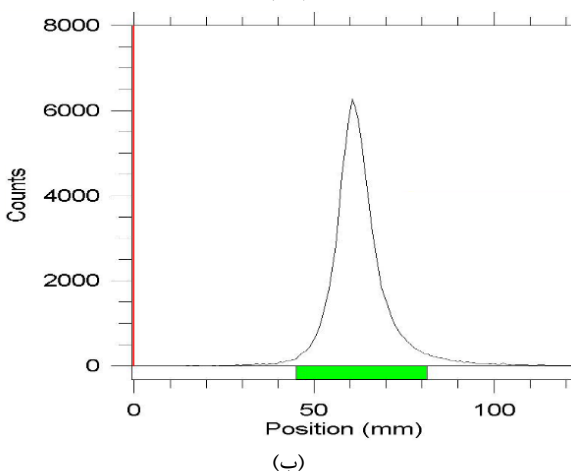
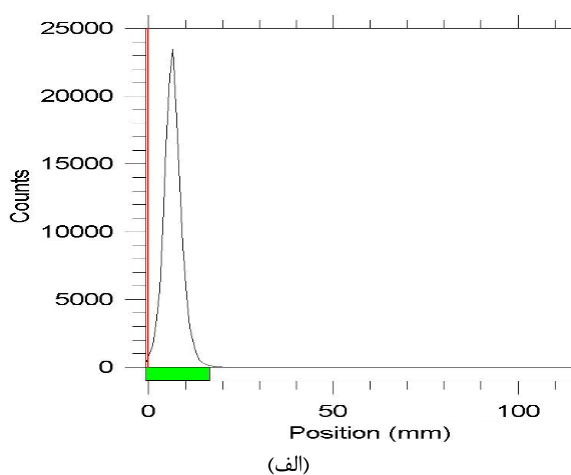


رادیوشیمیایی را افزایش می‌دهد (خلوص رادیوشیمیایی 98.2% و 99.1% به ترتیب برای غلظت ۵ و ۱۰ نانومولار)، لیکن این مقدار افزایش بسیار ناچیز است. کروماتوگرام ^{132}La RTLC آزاد و رادیوکمپلکس ^{132}La -DOTA در شکل ۹ نشان داده شده است.

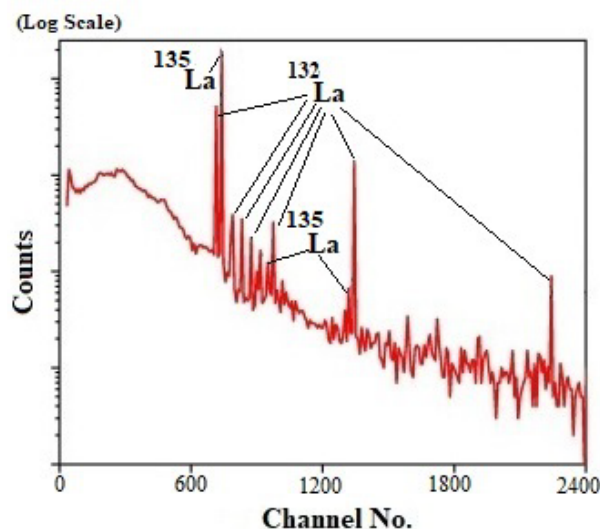
همان‌گونه که از شکل ۹ مشاهده می‌گردد خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نشان‌دار ^{132}La -DOTA بالاتر از 99% بوده است. با توجه به این که شلاتور DOTA در ساختار شیمیایی بسیاری از حامل‌های مورد استفاده در توسعه رادیوداروها وجود دارد، این نتیجه نشان می‌دهد توسعه رادیوداروهای تشخیصی و درمانی بر پایه لانتانم در کشور وجود دارد.

جدول ۳. مقدار یون‌های فلزی در محلول نهایی تعیین شده با روش ICP-OES

	Ba	Al	Cu	Fe	Zn
یون فلزی	۰/۳	۰/۰۵	۰/۰۲	۰/۰۱	۰/۱
ناخالصی (ppm)					



شکل ۸. کروماتوگرام RTLC محلول $^{132/135}\text{LaCl}_3$ در سیستم حلال (الف) مخلوط 10% آمونیوم استات: متانول (۱:۱) و (ب) 1 mM DTPA.



شکل ۷. طیف گامای محصول نهایی.

نتایج به‌دست آمده نشان داد که تمامی پیک‌های قابل مشاهده مربوط رادیوایزوتوپ‌های لانتانم می‌باشد. همچنین سایر ناخالصی‌های رادیونوکلیدی بسیار ناچیز بوده، به‌طوری که خلوص رادیونوکلیدی بالاتر از 99.5% حاصل گردید.

۵.۳ خلوص شیمیایی و رادیوشیمیایی

مقدار یون‌های فلزی مزاحم (باریم، مس، روی، آلومینیم و آهن) در محلول نهایی با روش ICP-OES تعیین شد (جدول ۳). نتایج نشان داد که مقدار کل یون‌های فلزی در محلول نهایی $0.3 \text{ ppm} \leq$ بوده است.

خلوص رادیوشیمیایی با روش RTLC در دو حلال 10% آمونیوم استات: متانول (۱:۱) و 1 mM DTPA مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۸). همان‌طور که مشاهده می‌شود، خلوص رادیوشیمیایی محلول نهایی بیش از 99% درصد به دست آمد.

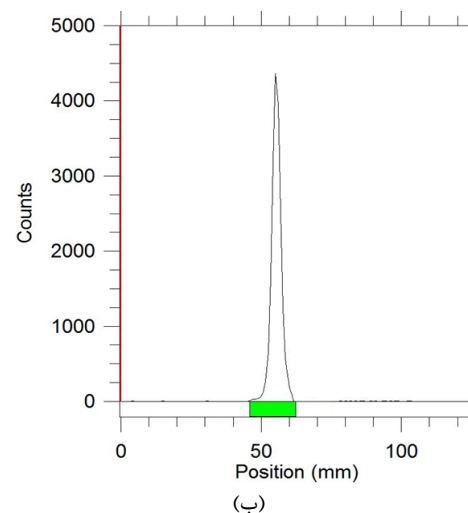
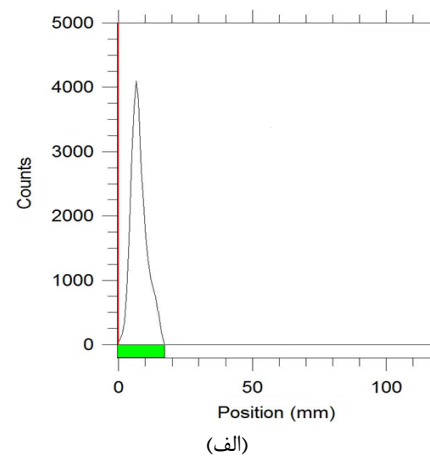
۶.۳ نشان‌دارسازی شلاتور DOTA با لانتانم

استفاده از مواد شلاتور مانند DOTA یک روش رایج برای بررسی واکنش‌پذیری رادیولانتانیدهای تولید شده است. شلاتور DOTA، امکان تشکیل کمپلکس‌های پایدار با بسیاری از یون‌های فلزی را فراهم می‌کند، که اطلاعات در مورد خلوص شیمیایی رادیوفلزات تولید شده را فراهم می‌نماید. نشان‌دارسازی شلاتور DOTA با لانتانم نشان داد حتی با اضافه نمودن 1 nM از این شلاتور، خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از 93% به‌دست آمد. هرچند افزایش میزان غلظت DOTA به اکتیویته ثابت از رادیوایزوتوپ‌های لانتانم تا حدی خلوص



مراجع

- Center M.M, Siegel R, Jemal A. Global cancer facts & figures. *Atlanta: American Cancer Society*. 2011;1-52.
- Curcio C.G, Vasile C, Gianciotta A, Casali A, Gionfra T, Rinaldi M, Guadagni A, Le Pera V, Segal E. Short-term results of combined radioimmunotherapy in inoperable lung cancer. *Tumori Journal*. 1976 Nov;62(6):587-97.
- Nelson B.J, Wilson J, Andersson J.D, Wuest F. High yield cyclotron production of a novel $^{133/135}\text{La}$ theranostic pair for nuclear medicine. *Scientific Reports*. 2020 Dec 17;10(1):22203.
- Chakravarty R, Patra S, Jagadeesan K.C, Thakare S.V, Chakraborty S. Electrochemical separation of $^{132/135}\text{La}$ theranostic pair from proton irradiated Ba target. *Separation and Purification Technology*. 2022 Jan 1;280:119908.
- Lessing J.G, Fouche K.F. Separation of carrier-free rhodium-105 from neutron-irradiated ruthenium by extraction from molten cyanide. *Analytical Chemistry*. 1975 Jan 1;47(1):182-4.
- Grudzinski J, Marsh I, Titz B, Jeffery J, Longino M, Kozak K, Lange K, Larrabee J, Weichmann A, Moser A, Bednarz B. CLR 125 Auger electrons for the targeted radiotherapy of triple-negative breast cancer. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*. 2018 Apr 1;33(3):87-95.
- Tavares A.A, Tavares J.M. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Auger electrons for targeted tumour therapy: A review. *International journal of radiation biology*. 2010 Apr 1;86(4):261-70.
- Thisgaard H, Halle B, Aaberg-Jessen C, Olsen B.B, Therkelsen A.S, Dam J.H, Langkjær N, Munthe S, Nâgren K, Høilund-Carlson P.F, Kristensen B.W. Highly effective auger-electron therapy in an orthotopic glioblastoma xenograft model using convection-enhanced delivery. *Theranostics*. 2016;6(12):2278.
- Aluicio-Sarduy E, Hernandez R, Olson A.P, Barnhart T.E, Cai W, Ellison P.A, Engle J.W. Production and in vivo PET/CT imaging of the theranostic pair $^{132/135}\text{La}$. *Scientific reports*. 2019 Jul 23;9(1):10658.
- Fonslet J, Lee B.Q, Tran T.A, Siragusa M, Jensen M, Kibedi T, Stuchbery A.E, Severin G.W. ^{135}La as an Auger-electron emitter for targeted internal radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology*. 2017 Dec 29;63(1):015026.
- Mansel A, Franke K. Production of no-carrier-added ^{135}La at an 18 MeV cyclotron and its purification for investigations at a concentration range down to 10–15 mol/L. *Radiochimica Acta*. 2015 Nov 28;103(11):759-63.



شکل ۹. کروماتوگرام RTLC. الف) ^{135}La و ب) ^{132}La -DOTA با استفاده از بافر اسید سیتریک ۰.۱ مولار به عنوان فاز متحرک و کاغذ سیلیکاژل به عنوان فاز ساکن.

۴. نتیجه گیری

در این تحقیق، امکان تولید زوج ترانوستیک لانتانم- $^{132/135}\text{La}$ از طریق برهم کنش $^{135}\text{La}(p,x)^{\text{nat}}\text{Ba}$ ، برای استفاده در مقاصد نشان‌دارسازی و تولید رادیوداروهای تشخیصی-درمانی بر پایه لانتانم در کشور مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور هدف باریم طبیعی در سیکلوترونی ۳۰ MeV پرتودهی و از رادیوایزوتوپ‌های لانتانم تولیدی جدا شد. نتایج کنترل کیفی نشان داد که میانگین مقدار کل یون‌های فلزی در محلول نهایی کمتر از ۰.۱ ppm و خلوص رادیوشیمیایی و رادیونوکلیدی به ترتیب بالاتر از ۹۹٪ و ۹۹.۵٪ است. همچنین مقادیر بسیار کم از شلاتور DOTA (۱ نانومولار) منجر به خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ۹۳٪ می‌گردد. این مطالعه نشان داد که امکان تولید و جداسازی رادیوایزوتوپ‌های لانتانم با کیفیت مورد نیاز برای توسعه رادیوداروهای تشخیصی و درمانی بر پایه لانتانم در کشور وجود دارد.



12. Jagodić V, Herak M.J, Radošević J. Separation of lanthanum from barium by solvent extraction with the mono-octyl ester of anilinobenzylphosphonic acid. *Journal of the Less Common Metals*. 1968 Aug 1;15(4):371-5.
13. Perkins R.W. Filtration-precipitation separation of barium-140 from lanthanum-140. *Analytical Chemistry*. 1957 Jan 1;29(1):152-3.
14. Möller T, Bestaoui N, Wierzbicki M, Adams T, Clearfield A. Separation of lanthanum, hafnium, barium and radiotracers yttrium-88 and barium-133 using crystalline zirconium phosphate and phosphonate compounds as prospective materials for a Ra-223 radioisotope generator. *Applied Radiation and Isotopes*. 2011 Jul 1;69(7):947-54.
15. Das N.R, Bhattacharyya S.N. Ion exchange separation of carrier-free ^{140}Ba and ^{140}La from their equilibrium mixture using nitrilotriacetic acid and ascorbic acid as eluents. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*. 1982 Mar 1;33(3):171-3.
16. Bhattacharyya D.K, Basu S. Use of Alumina as an Ion Exchanger in the Separation of Carrier-Free ^{140}La from ^{140}Ba . *Separation Science and Technology*. 1976 Jan 1;11(1):103-8.
17. Yousefnia H, Zolghadri S, Shانهساززاده S. Estimated human absorbed dose of ^{177}Lu -BPAMD based on mice data: Comparison with ^{177}Lu -EDTMP. *Applied Radiation and Isotopes*. 2015 Oct 1; 104:128-35.

COPYRIGHTS

©2021 The author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, as long as the original authors and source are cited. No permission is required from the authors or the publishers.

**استناد به این مقاله**

شیرپور، علی، حدادی، اصغر، ذوالقدری، سمانه، وثوقی، سارا، رجیبی، سعید. (۱۴۰۴)، تولید و کنترل کیفی زوج ترانوستیک $^{132/135}\text{La}$ به منظور استفاده در رادیوتراپی هدفمند. *مجله علوم، مهندسی و فناوری هسته‌ای*، ۱۱۲(۲)، ۱۶۰-۱۶۹. DOI: <https://doi.org/10.24200/nst.2024.1646.2045>. Url: https://jonsat.nstri.ir/article_1689.html

