



بررسی اولیه طراحی و ساخت مولد $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ برای مقاصد پزشکی هسته‌ای

محمدحسین مجری تبریزی، علیرضا خانچی*، محمود فیروز زارع، بهرام سلیمی، محمد دیلمی، احمد امراله ابهری
پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهران-ایران

چکیده: رادیویزوتوپ ^{90}Y بعنوان ایزوتوپ دختر ^{90}Sr که محصول شکافت اورانیوم است در پزشکی هسته‌ای از لحاظ درمان برخی از تومورهای بدخیم حائز اهمیت می‌باشد. روشهای جداسازی ^{90}Y از ^{90}Sr عمدتاً شامل روش غشاء مایع، رسوبگیری، استخراج با حلال، روش تلفیق تبادل یون و استخراج با حلال و روش کروماتوگرافی تبادل یون می‌باشد. در این پژوهش از روش کروماتوگرافی تبادل یون استفاده شد که در آن برای فاز ساکن از رزین Dowex50Wx8 و برای فاز متحرک از سه شوینده: اگزالات آمونیوم، EDTA و سدیم استات بهره گرفته شد. شرایط جداسازی این دو عنصر با استفاده از نمک‌های معمولی این عناصر شبیه‌سازی، سپس آزمایش‌ها در شرایط آکتیو انجام گرفت. برای تعیین دقیق مقادیر یونهای Sr^{+2} و Y^{+3} در آزمایش‌های شبیه‌سازی شده از دستگاه آنالیز عنصری نشری ICP-AES و برای ارزیابی آکتیویته نمونه‌های حقیقی، دستگاه شمارنده سنتیلاسیون مایع بکار گرفته شد؛ همچنین بر اساس شدت و نوع پرتوهای موجود در این ژنراتور، محاسبات بر روی برد ذرات، ضخامت چگالشی و ضخامت خطی مواد مختلف جهت تضعیف و به حداقل رساندن پرتوهای موجود انجام گرفت. با توجه به مقدار رزین مورد نیاز در این ژنراتور ستونهای ایمنی و اصلی طراحی و ساخته شدند.

واژه‌های کلیدی: مولد $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ؛ جداسازی ^{90}Sr و ^{90}Y ؛ کروماتوگرافی تبادل یون، پزشکی هسته‌ای، استرانسیوم-۹۰، ایتربیوم-۹۰، مولدهای رادیویزوتوپ

Preliminary Investigation on Designing and Developing $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ Generator for Nuclear Medicine Purposes

M. Mojarrabi Tabrizi, A. Khanchi*, M. Firouz Zare, B. Salimi, M. Deilami, A. Amrollah Abhari
Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOL, P.O. Box: 11365-8486, Tehran-Iran

Abstract: Yttrium-90 radioisotope as a daughter of Strontium-90 is one of the nuclear fission products and plays an important role in the treatment of malignant tumors in nuclear medicine. There are at least five methods for the separation of Y-90 from Sr-90 including: Liquid membrane separation, Precipitation solvent extraction ion exchange and solvent extraction combined with ion exchange method. In this work ion exchange chromatography was used by Dowex50Wx8 resin as a stationary phase and ammonium oxalate, EDTA and sodium Acetate solutions as mobile phases. Separation of yttrium and strontium was performed in the various simulation conditions and for determining the elements, ICP-AES technique was used. The activities of real samples were estimated with β -liquid scintillation counter. The various shielding parameters for designing different parts of generator were also considered in this work.

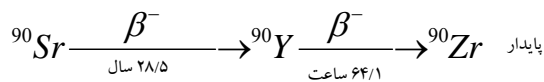
Keywords: $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ Generator, ^{90}Sr and ^{90}Y Separation, Ion Exchange Chromatography, Nuclear Medicine, Strontium-90, Yttrium-90, Radioisotope Generators

*email: akhanchi@aeoi.org.ir



۱- مقدمه

قرار گرفته است [۸، ۹ و ۱۰]. استفاده از واکنش (γ و n) برای تبدیل ایزوتوپ پایدار ایتريوم (^{89}Y) به ^{90}Y یکی از این روش‌ها محسوب می‌شود. از محدودیت‌های این روش می‌توان به حضور دائمی حامل ^{89}Y در کنار ^{90}Y و عدم توجه اقتصادی تولید آن برای آن دسته از مراکز پزشکی هسته‌ای دانست که دور از راکتورهای هسته‌ای هستند. روش مهم‌تر بعدی استفاده از رادیوایزوتوپ ^{90}Sr است که بعد از واپاشی به ^{90}Y تبدیل می‌شود:



^{90}Sr با تفکیک از محصولات شکافت حاصل از پرتو دهی ^{235}U بدست می‌آید. از محدودیت‌های این روش می‌توان به احتمال آلودگی محصول به رادیوایزوتوپ خطرناک ^{90}Sr با نیمه‌عمر بالای ۲۸ سال اشاره کرد، بعبارت دیگر درجه خلوص ایزوتوپ دختر (^{90}Y) برای مقاصد درمانی باید در حد بسیار بالایی باشد.

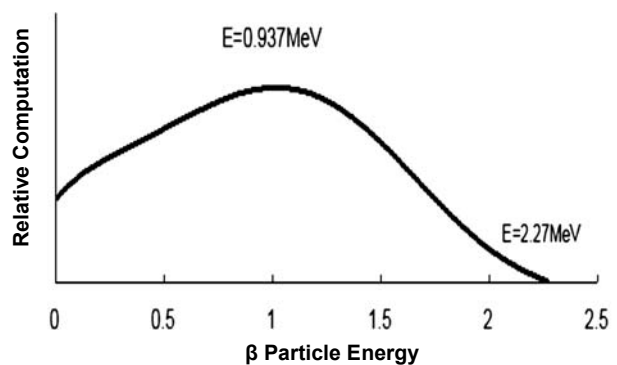
روشهای جداسازی ^{90}Y از ^{90}Sr را می‌توان در پنج دسته کلی قرار داد [۱۱]: روش استخراج با حلال، روش غشاء مایع، روش رسوبگیری، روش تلفیق تبادل یون و استخراج با حلال و روش کروماتوگرافی تبادل یون.

- روش استخراج با حلال که یکی از مهمترین روش‌های جداسازی ^{90}Y از ^{90}Sr محسوب می‌شود، دارای مزیت خلوص بالای محصول در مقیاس تولید بالاست و محدودیت آن را می‌توان به تعدد مراحل استخراج که مدت طولانی را بدنبال دارد و هزینه زیاد فرایند تولید برای واحدهای کوچک تولیدی ربط داد.

- روش غشاء مایع روش جدیدی است که بر اساس تکنیک جداسازی غشاء و استخراج با حلال پایه گذاری شده است. بر اساس این روش می‌توان محصول ^{90}Y را برای نشاندار کردن کیت‌ها (پادتن‌ها، پپتیدها و...) و کاربردهای بالینی مستقیماً مورد استفاده قرار داد. با وجود این، روش غشاء مایع بعضی از محدودیت‌های استخراج با حلال را دربردارد. خاطر نشان می‌شود که در مقیاس تولیدی، این روش تاکنون مورد توجه قرار نگرفته است.

در سال‌های اخیر رادیوایزوتوپ ^{90}Y توجه تعداد زیادی از پزشکان هسته‌ای را به خود معطوف کرده است [۱، ۲ و ۳]. نیم‌عمر آن تقریباً ۶۴/۱ ساعت (۲/۷ روز) و دارای ویژگی نشر ذرات بتا با انرژی حداکثر ۲/۲۷ MeV است (شکل ۱). از ویژگی‌های چشمگیر ایزوتوپ مادر آن یعنی ^{90}Sr نیم‌عمر طولانی (تقریباً ۲۸/۱ سال) است. ^{90}Y دارای مزایا و محدودیت‌هایی نسبت به سایر رادیونوکلئیدها است. از مزایای آن می‌توان به قابلیت نفوذ بیشتر در بافت‌های مختلف در مقایسه با سایر رادیوایزوتوپ‌ها همچون ^{211}At ، ^{212}Bi ، ^{213}Bi و ^{225}Ac و ناچیز بودن پرتو گامای آن اشاره کرد. در استفاده از این رادیوایزوتوپ محدودیت‌هایی نیز وجود دارد که می‌توان به وابستگی آن به رادیونوکلئیدی مانند ^{111}In جهت مطالعه دزیمتری قبل از بکارگیری بالینی و ته‌نشست آن در استخوان اشاره کرد. شرایط مناسب ایتريوم برای تشکیل کمپلکس با لیگاندهای معروفی همچون $^{(1)}\text{DTPA}$ و $^{(2)}\text{DOTA}$ ، کاربرد آن را به نحو گسترده‌ای در رادیوایمونوترابی^(۳) مطرح ساخته است. به عنوان مثال مشخص شده است که کمپلکس ایتريوم با DOTA نقش معرف دو عامله را برای نشاندار کردن بیومولکول‌ها و پپتیدها ایفا می‌کند. از جمله کاربرد دیگر ^{90}Y در شاخه رادیوسینوویروتنیز^(۴) می‌باشد. به عنوان مثال در این روش با استفاده از مخلوط $^{90}\text{Y}(\text{OH})_3\text{-Fe}(\text{OH})_3$ و $^{90}\text{Y-Hydrooxyapatite}$ با ابعاد دانه‌بندی ۵ الی ۲۰ میکرومتر بازداري کامل فعالیت سرطانی درون حفره مفصلی^(۵)، حداقل به مدت ۴۵ ساعت امکان‌پذیر می‌شود [۴ تا ۷].

تاکنون برای تولید ^{90}Y روشهای گوناگونی طراحی و ابداع شده‌اند ولی از لحاظ عملی، دو روش بیش از بقیه مورد توجه



شکل ۱- طیف پیوسته پرتو بتای ^{90}Sr .



کروماتوگرافی و مقادیر رزین چندان مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار نگرفته است.

در این کار، طراحی و ساخت مولد $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ با استفاده از رزین Dowex50Wx8 و بررسی شوینده‌های اگزالات آمونیوم^(۶)، EDTA^(۷) و سدیم استات^(۸) مورد توجه بوده‌اند. از ویژگی‌های مثبت این شوینده‌ها می‌توان به تشکیل کمپلکس‌های پایدار آنها با ^{90}Y (جهت خروج کمپلکس در مرحله شویش)، غیرسمی بودن و مناسب بودن برای نشاندار کردن کیت‌های مربوطه با رادیونوکلئید ^{90}Y اشاره کرد. علاوه بر این، درباره اصلاح پارامترهای تأثیرگذار بر خلوص ایتريوم، همچنین حفاظ تلفیقی فلزهای سرب و آلومینیوم بررسی‌هایی انجام گرفته است.

۲- آزمایش‌های تجربی

۲-۱ معرف‌ها و مواد

مواد شیمیایی مورد استفاده با درجه خلوص p.a. محصول شرکت‌های Fluka و Merck بوده‌اند. رزین مبادله‌کننده کاتیونی از نوع پلی‌استایرن سولفون شده Dowex50Wx8 در اندازه مش ۱۰۰-۲۰۰ (اندازه متوسط ذره ۱۲۰ میکرومتر) با چگالی ۸۰۰ کیلوگرم بر مترمکعب و ظرفیت تبادل ظاهری ۵ میلی‌اکی‌والان بر گرم رزین خشک از شرکت Dow بوده است. برای محلول شیبه‌سازی شده جهت ورود به ستون از محلول‌های استاندارد ۱۰۰۰ ppm استرانسیوم و ۵۰ ppm ایتريوم و برای آزمایش‌های نهایی از ^{90}Sr و ^{90}Y ، با آکتیویته‌های به ترتیب ۲۸۰ Bq/ml و ۲۰ mCi/ml بهره گرفته شد.

۲-۲ وسایل و دستگاه‌ها

ستون‌های کروماتوگرافی با قطرهای داخلی ۱۰ و ارتفاع‌های «۲۸، ۴۴، ۵۲، ۵۵، ۶۸ و ۸۵» میلی‌متر مورد استفاده قرار گرفته‌اند. پمپ مکشی از نوع (Peristaltic Pump D-6900) از شرکت Desaga PLG، ساخت کشور آلمان، برای کنترل دبی جریان خروجی در آزمایش‌های ستون به کار رفت. دستگاه آنالیز عنصری نشری ICP-AES^(۹) مدل Turbo از شرکت واریان برای تعیین دقیق مقادیر Sr(II) و Y(III) و دستگاه اسپکترومتری سنتیلاسیون مایع (Quantulus) ساخت شرکت Wallac مدل ۱۲۲۰ بوده است.

در روش رسوبگیری، می‌توان ^{90}Y بدون حامل را با درجه خلوص بالا جداسازی کرد. چون این روش با استفاده از رسوبگیری نیترات استرانسیوم صورت می‌گیرد [۱۲ تا ۱۵]. صرف زمان طولانی جداسازی و خلص‌سازی که از تعداد زیاد مراحل کار ناشی می‌شود. از محدودیت‌های این روش محسوب می‌شود.

در روش تلفیق تبادل یون با استخراج حلال، ابتدا ^{90}Y با بهم‌زدن مخلوط ^{90}Sr و ^{90}Y با استفاده از حلال اسید نیتریک از فاز آلی جدا می‌گردد، سپس ^{90}Y طی مراحل جداسازی از یک ستون تبادل یونی خلص‌سازی می‌شود. در آخر باید از روش کروماتوگرافی تبادل یون نام ببریم که در ساخت مولدهای $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ در مقیاس کوچک بیشتر از موارد دیگر مورد توجه قرار گرفته است [۱۱]. استفاده از رزین‌های مبادله‌کننده کاتیونی و آنیونی برای جداسازی ^{90}Sr از ^{90}Y به اواسط قرن بیستم برمی‌گردد [۱۶ تا ۲۳] که تقریباً هم‌زمان مورد توجه بوده‌اند. برای رزین‌های کاتیونی، شوینده‌های مختلفی همچون سیترات، لاکتات، آلفاهیدروکسی، ایزوبوتیرات، EDTA و استات مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱۶ تا ۲۲]. علت توجه و استفاده از این شوینده‌ها، ویژگی‌های ایمنی و عدم تأثیر متقابل یا ناچیز آنها با بافت‌های زنده انسانی است. رزین‌های آنیونی در مقایسه با رزین‌های کاتیونی، در تحقیقات کمتر مورد استقبال قرار گرفته‌اند [۲۴ و ۲۵]. زیرا رزین‌های مبادله‌کننده کاتیونی (به ویژه نوع قوی آنها) دارای پایداری شیمیایی و تشعشعی به مراتب بیشتری نسبت به رزین‌های آنیونی است. در سالهای گذشته مبادله‌کننده‌های معدنی نیز مورد توجه محققین بوده است. به عنوان مثال کارایی نمک‌های زیرکونیوم، تیتانیوم فسفات، همچنین اکسیدهای این دو فلز مورد ارزیابی قرار گرفته است. بررسی‌های بعمل آمده نشان می‌دهند که بازیابی ^{90}Y از بستر جاذب این ترکیبات بازده بالایی ندارد [۲۱]. به این دلیل، تحقیقات کاربردی به منظور اصلاح مولدها برای اهداف پزشکی هسته‌ای در دهه ۱۹۹۰ میلادی [۲۶ و ۲۷] و سال‌های اخیر ادامه یافته است. ولی پارامترهای تعیین‌کننده همچون ابعاد ستون



۳-۲ مراحل انجام کار

۳-۲-۱ آماده‌سازی ستون و رزین مبادله‌کننده

با قرار دادن پشم شیشه در انتهای خروجی ستون‌های کروماتوگرافی آنها را می‌توان آماده ریختن رزین مبادله‌کننده کرد. باید دقت نمود سطح تماس پشم شیشه با رزین مبادله‌کننده صاف باشد سپس مقدار لازم از رزین موردنظر پس از سه بار شستشوی کامل با آب مقطر به صورت دوغاب در شرایطی به ستون انتقال یافت که با ایجاد حرکت ارتعاشی منظم در ستون، شرایط فشرده شدن مناسب آن فراهم شود. لازم بذکر است که در استفاده از سه شوینده EDTA، اگزالات آمونیوم و سدیم استات، ستون‌های مبادله‌کننده به ترتیب با ۱۰۰ میلی‌لیتر از محلول‌های ۲ مولار HCl، ۲ مولار NH_4Cl و ۱ مولار NaOH آماده‌سازی شدند.

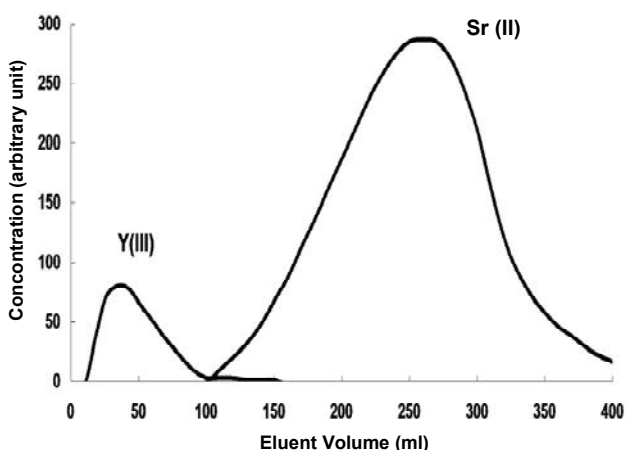
۳-۲-۲ استفاده از EDTA به عنوان فاز متحرک

برای تثبیت یون‌های Y(III) و Sr(II) از مخلوط ۵ میلی‌لیتر محلول استرانسیوم نیترات با غلظت ۱۰۰۰ ppm و ۳ میلی‌لیتر محلول ایتریوم کلراید با غلظت ۵۰ ppm [۵mg Sr(II)+۰/۱۵mg Y(III)] استفاده شد. در آزمایش اول این مخلوط با ۸ میلی‌لیتر محلول ۰/۰۳ مولار از EDTA مخلوط شد و از ستونی به ابعاد 10×68 میلی‌متر حاوی ۵ گرم رزین مبادله‌کننده به صورت H^+ و با سرعت جریان یک میلی‌لیتر بر دقیقه عبور کرد. استفاده از EDTA در این مرحله باعث می‌شود که با تشکیل کمپلکس با Y(III)، از تثبیت و جذب قوی Y(III) در ستون جلوگیری به عمل آید و به تبع آن از عریض شدن باند جذبی اجتناب خواهد شد. سپس برای حرکت باند جذبی، از ۱۶۰ میلی‌لیتر محلول ۰/۰۰۳ مولار EDTA که pH آن بر روی ۴/۵ تنظیم شده بود استفاده شد. آزمایش دوم نیز در شرایطی مشابه آزمایش اول با این تفاوت که غلظت EDTA افزوده شده به مخلوط نمک‌های اولیه محلول ۰/۱ مولار و محلول شستشو به جای غلظت ۰/۰۰۳ مولار، ۰/۰۱ مولار بود، انتخاب شد.

مخلوط یون‌های Y(III) و Sr(II) در مرحله تثبیت این یون‌ها بر روی رزین، در عمل باعث مسدود شدن ستون و در نتیجه عدم انجام صحیح در طی فرایند جداسازی می‌شود. به همین جهت در دو آزمایش نهایی غلظت آن به ۰/۳۸٪ کاهش یافت و برای تثبیت یون‌های Y(III) و Sr(II) از مخلوط ۲/۵ میلی‌لیتر استرانسیوم نیترات ۱۰۰۰ ppm با ۰/۵ ml ایتریوم کلراید ۱۰۰۰ ppm [۱۰۰۰ ppm Y(III)+۰/۵ mg Sr(II)] استفاده شد. که به آن ۲۶/۵ میلی‌لیتر آمونیوم اگزالات ۰/۳۸٪ افزوده شد. این محلول از ستون حاوی رزین مبادله‌کننده Dowex50Wx8 که پیش‌تر به صورت NH_4^+ تبدیل شده بود عبور کرد. حجم محلول شستشویی که برای هر دو آزمایش بکار رفت به ترتیب ۴۰۰ و ۴۵۰ میلی‌لیتر آمونیوم اگزالات یک درصد بود که در یکی از آزمایش‌ها pH آن با سود ۰/۱ مولار بر روی ۶/۵ در دیگری بر روی ۴ تنظیم شده بود. همچنانکه شکل ۲ نشان می‌دهد ایتریوم در ۱۰۰ میلی‌لیتر اول از محلول شوینده خارج می‌شود.

۳-۲-۳ شرایط جداسازی Y از Sr با محلول شوینده حاوی سدیم استات

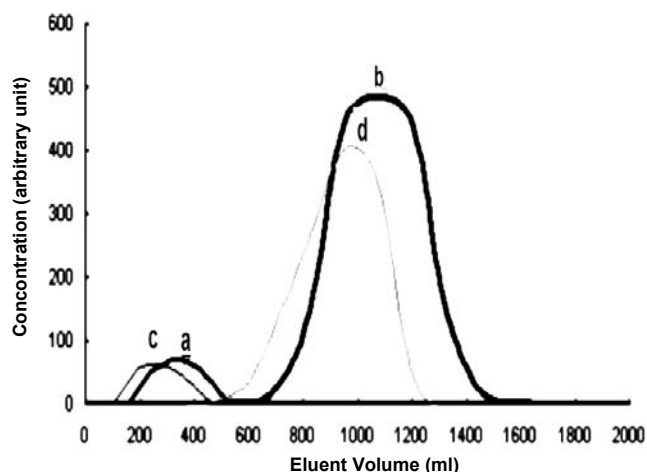
آزمایش‌های تجربی این بخش به دو قسمت تقسیم می‌شوند. در قسمت اول همانند دو شوینده قبلی جداسازی دو یون Y(III) و Sr(II) از یکدیگر انجام شد و در قسمت دوم با بهره‌گیری از اطلاعات کسب شده در مرحله اول، رادیونوکلئیدهای مادر و دختر یعنی ^{90}Sr و ^{90}Y از یکدیگر جدا شدند.



شکل ۲- نمودار جداسازی سیستم حاوی Y(III) و Sr(II) با ۴۰۰ ml از محلول شوینده آمونیوم اگزالات ۰/۳۸ درصد (ستون حاوی ۵ گرم رزین Dowex50Wx8) و pH=۶/۵.

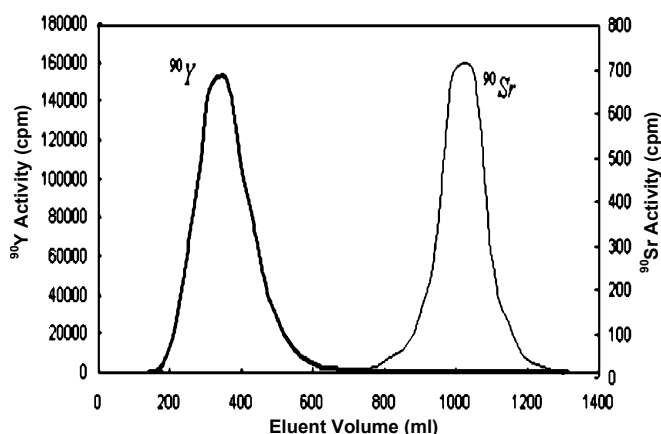
۳-۲-۳ استفاده از آمونیوم اگزالات به عنوان فاز متحرک

در آزمایش‌های مقدماتی بررسی تأثیر غلظت آمونیوم اگزالات، مشخص شد که غلظت یک درصد از آن به همراه



a و b شستشو با استفاده از دو ستون اصلی ایمنی بصورت سری
c و d شستشو با استفاده از یک ستون با ابعاد ۵۲×۱۰ میلی‌متر

شکل ۳- نمودار جداسازی سیستم حاوی Y(III) و Sr(II) با ۱۶۰۰ ml از محلول شوینده سدیم استات ۰/۳۸ درصد (ستون حاوی ۳ گرم رزین Dowex50Wx8، [a,c=Sr(II); d,b=Y(III)]).



شکل ۴- نمودار جداسازی سیستم حاوی ^{90}Y از ^{90}Sr با ۱۴۰۰ ml از محلول شوینده استات سدیم ۰/۲۵ مولار (ستون اصلی حاوی ۳ گرم و ستون ایمنی حاوی ۰/۵ گرم رزین Dowex50Wx8 به صورت سری).

جدول ۱- ابعاد ستونها و مقدار رزین بکار رفته در آزمایش‌های شبیه‌سازی و آکتیو.

ردیف	اندازه (mm)	رزین (g)	شرایط ستون برای کاربرد ژراتور
۱	۶۸ × ۱۰	۵	ستون اصلی - متوسط
۲	۵۲ × ۱۰	۳	ستون اصلی - متوسط
۳	۴۴ × ۱۰	۲/۵	ستون اصلی - متوسط
۴	۲۸ × ۱۰	۱/۵	ستون اصلی - متوسط
۵	۸۵ × ۱۰	۳	ستون اصلی - مناسب
۶	۵۵ × ۱۰	۰/۵	ستون ایمنی - مناسب

۵ میلی‌لیتر استرانسیوم نیترات با غلظت ۱۰۰۰ ppm را با ۰/۵ میلی‌لیتر کلرید ایتریوم با غلظت ۱۰۰۰ ppm برای عبور از ستون حاوی ۵ گرم رزین به صورت Na^+ و ابعاد ۵۲×۱۰ میلی‌متر دبی خروجی دو میلی‌لیتر بر دقیقه در نظر گرفته شد، سپس برای شستشوی ستون از ۱۶۰۰ میلی‌لیتر محلول سدیم استات یک مولار که pH آن با HCl روی ۶/۵ تنظیم شده بود، استفاده شد. (مطابق نمودار شکل ۳ [c,d]) آزمایش بعدی با همین شرایط انجام گرفت. با این تفاوت که یک ستون ایمنی نیز به ابعاد ۵۵×۱۰ و با ۰/۵ گرم رزین بصورت سری به ستون اصلی به ابعاد ۸۵×۱۰ و با ۳ گرم رزین اضافه شد (مطابق نمودار شکل ۳ [a,b]).

۲-۳-۲-۴ آزمایش با نمونه‌های آکتیو

رادایویزوتوپ ^{90}Y با استفاده از تکنیک فعال‌سازی نوترون^(۱۰) تهیه و غلظت حامل تقریباً برابر با ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و آکتیویته ^{90}Y بعد از پرتودهی برابر با ۲۰ mCi/ml بود. نمونه Sr از مخلوط کردن ۱ میلی‌لیتر ^{90}Sr با آکتیویته ویژه ۲۸۰ Bq/ml، با یک میلی‌لیتر استرانسیوم نیترات طبیعی (۱ mg/ml) بعنوان حامل با نسبت ۱:۱ تهیه شد. نمونه‌های آکتیو ^{90}Sr و ^{90}Y با سدیم استات بترتیب با نسبت ۴۰:۲۰:۱ مخلوط گردید و pH آن توسط ۰/۳ میلی‌لیتر سود ۰/۲ مولار روی ۶/۵ تنظیم شد. ۴ میلی‌لیتر از این محلول در ستون اصلی حاوی ۳ گرم رزین به صورت Na^+ و ابعاد ۸۵×۱۰ میلی‌متر با دبی خروجی ۲ میلی‌لیتر بر دقیقه بارگذاری شد. دومین ستون که به صورت سری و به دنبال ستون اصلی قرار داشت حاوی ۰/۵ گرم رزین و ابعاد ۵۵×۱۰ میلی‌متر (ستون ایمنی) بود و همچنین ستون با ۱۴۰۰ میلی‌لیتر محلول سدیم استات یک مولار که pH آن توسط سود بر روی ۶/۵ تنظیم شده بود، شسته شد (مطابق نمودار شکل ۴).

۳- ملاحظات مربوط به ابعاد ستون‌ها و حفاظ مولد

۱-۳ بهینه‌سازی شرایط ستون‌های کروماتوگرافی

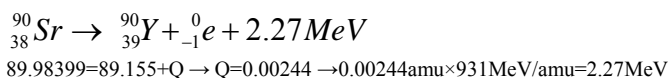
در آزمایش‌های شبیه‌سازی، جهت بدست آوردن ابعاد مناسب برای ستون، آزمایش‌های مختلفی انجام گرفت که مناسب‌ترین شرایط از لحاظ قطر و طول ستون، همچنین قطر و طول ستونی که جنبه ایمنی برای مولد دارد در جدول ۱ مندرج است.



۲-۳ محاسبات و طراحی حفاظ

۱-۲-۳ محاسبات و ساختار مولد

واکنش تبدیل ^{90}Sr به ^{90}Y و محاسبات برد پرتو بتا و حداقل ضخامت حفاظ چشمه ^{90}Sr به قرار زیر می باشد [۲۸]:



محاسبات برد پرتو بتا و حداقل ضخامت حفاظ چشمه ^{90}Sr به صورت زیر می باشد:

$$R = 412E^{1.265-0.0954\text{Ln}E} \quad R = 1.1\text{g/cm}^2$$

حداقل ضخامت حفاظ t_L برای چهار ماده پلکسی گلاس، آلومینیوم، سرب و شیشه به صورت زیر بدست می آید:

ضخامت خطی $t_L =$ چگالی ماده جاذب ρ

$$t_h = \rho(\text{g/cm}^3) \times t_L(\text{cm})$$

ضخامت برای پلکسی گلاس:

$$t_L = 1.1(\text{g/cm}^2) / 1.18(\text{g/cm}^3) = 0.932\text{cm}$$

ضخامت برای آلومینیوم:

$$t_L = 1.1(\text{g/cm}^2) / 2.699(\text{g/cm}^3) = 0.41\text{cm}$$

ضخامت برای شیشه:

$$t_L = 1.1(\text{g/cm}^2) / 2.33(\text{g/cm}^3) = 0.47\text{cm}$$

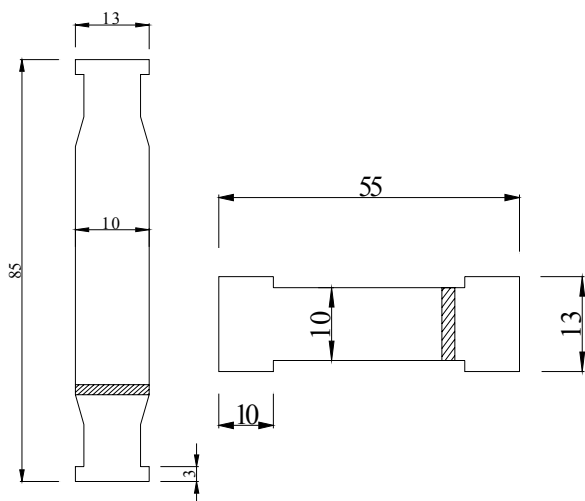
ضخامت برای سرب:

$$t_L = 1.1(\text{g/cm}^2) / 11.34(\text{g/cm}^3) = 0.097\text{cm}$$

- سومین و خارجی ترین لایه از جنس پلاستیک بعنوان پوسته نگهدارنده ژنراتور (بدون تأثیر در جذب پرتوها).
- لازم به توضیح است به منظور افزایش عمر قطعات، همچنین به حداقل رساندن پرتوهای خروجی، ضخامت لایه ها چندین مرتبه بیشتر از مقادیر حساب شده در نظر گرفته شد.

۲-۲-۳ نحوه استفاده از مولد

- مراحل دوشیدن ^{90}Y توسط شوینده از مولد عبارتند از:
 - ویال حاوی شوینده که بطور وارونه در محفظه دو سوزنی ژنراتور قرار می گیرد.
 - ویال تحت خلاء بصورت وارونه در محفظه بزرگ یک سوزنی فرو برده می شود.
 - ^{90}Y از ستون مولد (شکل ۵) با سرعت ۲ میلی لیتر بر دقیقه جدا و به داخل ویال تحت خلاء منتقل می گردد (پایان شویندگی با ظهور حبابهای هوا درون ویال محتوی ^{90}Y مشخص می گردد).
 - ویال حاوی ^{90}Y پس از قطع کامل حبابهای هوا جدا می گردد.
 - قرار دادن مجدد ویال تحت خلاء در محفظه تک سوزنی و ویال حاوی آب مقطر در محفظه دو سوزنی.
- **نکته:** آب مقطر، جهت مرطوب نگهداشتن و حباب گیری، برای بالا بردن بازده مولد و جلوگیری از خطای احتمالی در دوشیدن مجدد استفاده می شود همچنین به ستون مادر این امکان را می دهد تا رادیویزوتوپ دختر در آن رشد یابد.



شکل ۵- اندازه ستون اصلی و ایمنی (مناسب).

در این تحقیق برای طراحی مولد $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ از ژنراتور $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ موجود در گروه پژوهشی رادیویزوتوپ الگوبرداری شد و چیدمان قطعات و ستونها نظیر این مولد بوده است که در گروه پژوهشی رادیویزوتوپ تولید می شود. در این طراحی جنس ستون حاوی ^{90}Sr از شیشه است و با این شرایط مقداری از پرتو بتا به اشعه ترمزی تبدیل می گردد. برای بهینه سازی سیستم مولد ملاحظاتی در نظر گرفته شد که عبارتند از:

- اولین لایه داخلی از جنس آلومینیوم (برای جذب باقیمانده اشعه بتا).
- دومین لایه داخلی از جنس سرب (جهت جذب اشعه ترمزی ایجاد شده توسط شیشه ستون).



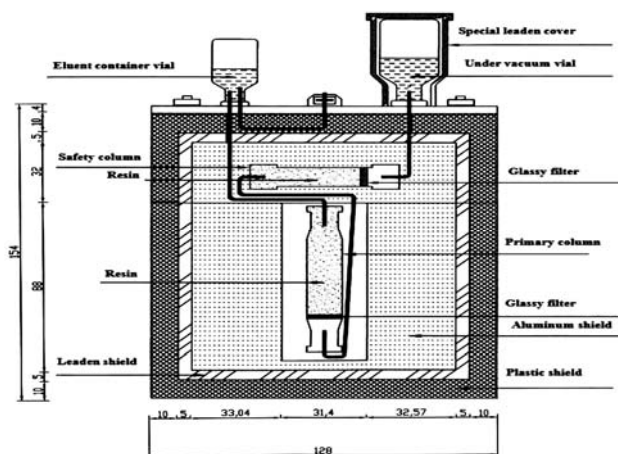
۴- بحث و نتایج

۱-۴ بررسی اثر شوینده EDTA در جداسازی یون‌ها

آمده است (شکل ۳ [c,d]). از آنجا که در مولدهای مورد طراحی معمولاً ستون‌های ایمنی به عنوان عاملی برای افزایش ضریب اطمینان استفاده می‌شود در این جا آزمایش‌هایی نیز از تلفیق دو ستون انجام گرفت. منحنی شویش این دو عنصر در این شرایط نیز ترسیم شده که در شکل ۳ [a,b] آمده است. همچنانکه از مقایسه دو منحنی شکل ۳ [c,d] و [a,b] می‌توان نتیجه گرفت، فواصل حجمی خروجی دو عنصر در سیستم دو ستونه بیشتر می‌باشد. مطابق با این نتیجه می‌توان در طراحی ژنراتور دو ستون را در کنار یکدیگر پیش‌بینی نمود.

۴-۴ شاخص‌های مؤثر در طراحی و ساخت مولد

چنانکه قبلاً اشاره شد در طراحی مولد، اقتباس ساختار کلی از مولد $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$ موجود در گروه پژوهشی رادیویزوتوپ بوده است. ولی به علت ماهیت چشمه (^{90}Sr) که پرتو بتا ساطع می‌کند، رادیویزوتوپ دختر آن (^{90}Y) نیز همین رفتار پرتوزایی را دارد و این ایجاب می‌کند که ضخامت یا بخشی از حفاظ مولد برای متوقف کردن ذرات بتا پیش‌بینی شود. فلز آلومینیوم یکی از عناصر مناسب برای این منظور می‌باشد. نشر پرتوهای حاصل از اشعه ترمزی در اثر برخورد ذرات بتا به جدار شیشه‌ای ستون را نیز می‌توان با پوشش سربی، که در جداره بیرونی آلومینیوم بکار رفته است برطرف کرد. نتایج آزمایش‌های شبیه‌سازی شده که با قرار دادن چشمه‌های گسیل‌کننده بتا درون ژنراتور انجام گرفت، نشان می‌دهد که چنین چیدمانی از دو لایه فلزی، حفاظ مناسبی برای مولد محسوب می‌شود. پوشش پلاستیکی پلی‌پروپیلن در لایه خارجی به عنوان مکمل مجموعه مذکور در این طراحی پیش‌بینی شده است (شکل ۶).

شکل ۶- شمای کلی از مولد $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$

نتایج آزمایش‌های ستونی برای جداسازی Y(III) از Sr(II) نشان می‌دهد که در ستون‌های حاوی ۵ گرم رزین Dowex50Wx8 در pH=۴/۵ در شرایطی مشابه با کارهای چینول و همکارانش و بر خلاف ادعای آنان جداسازی این دو یون با شوینده EDTA برای دو غلظت متفاوت ۰/۰۱ و ۰/۰۰۳ امکان‌پذیر نیست [۲۳]، بطوریکه نمودار شستشوی هر دو یون کاملاً با یکدیگر همپوشانی دارند، که در این جا برای اجتناب از افزایش مطالب نیامده است. با وجود این، توسط آنها درصد قابل توجه ناخالصی استرانسیوم در کنار ایتريوم گزارش شده است که به گونه‌ای تأیید ضعف این شوینده در تفکیک مناسب این دو عنصر می‌باشد.

۲-۴ بررسی اثر شوینده آمونیوم اگزالات

مطالعات در زمینه شوینده آمونیوم اگزالات نشان می‌دهد که این ترکیب ممکن است شوینده مناسبی برای جدا کردن ایتريوم از استرانسیوم باشد [۲۰]. نتیجه حاصل از آزمایش‌های کار حاضر نیز مؤید این موضوع می‌باشد. از آزمایش‌های مختلف که با حجم‌های مختلف از شوینده، همچنین با pHهای مختلف انجام گرفت نتیجه بهینه مربوط به pH=۶/۵ می‌باشد. علاوه بر این، نتایج حاصل از بکارگیری محلول ۱٪ آمونیوم اگزالات به همراه Y(III) و Sr(II) نشان می‌دهد که به علت رسیدن غلظت آن به حد اشباع باعث نامحلول شدن نمک‌های استرانسیوم و ایتريوم و بافر آمونیوم اگزالات در محلول گردیده است که به دنبال آن عدم تثبیت یون استرانسیوم در ستون و در نتیجه خروج توأم یون‌های استرانسیوم و ایتريوم و عدم جداسازی موفق این دو عنصر گردیده است.

۳-۴ بررسی شوینده سدیم استات

آزمایش‌های متعددی برای تعیین اثر شویندگی محلول‌های رقیق استات صورت گرفته است و نتایج حاصل نشان می‌دهد که فاز متحرک حاوی استات، محدودیت آمونیوم اگزالات را به دنبال ندارد ولی پارامتر pH در این روش، نقش تعیین‌کننده‌تری را ایفا می‌کند. بطوریکه وقتی pH شوینده بر روی مقادیر پایین‌تر از ۶ تنظیم می‌شود، عملاً امکان تفکیک Y(III) از Sr(II) میسر نیست و شرایط بهینه برای جداسازی این دو در pH=۶/۵ بدست

**References:**

1. S.Y. Adelstein and F.J. Manning, (Editors), "Isotopes for medicine and the life sciences," National Academies press (1995).
2. "Nuclear Medicine Resources Manual," IAEA, International Atomic Energy Agency, printed by the IAEA in Austria (2006).
3. P.J. Ell and S.S. Gambhir, (Editors), "Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment (Vol.182) 3rd," Churchill Livingstone (Elsevier Limited) (2004).
4. M. Venkatesh, U. Pandey, P.S. Dhama, R. Kannan, P.V. Achutan, R.R. Chitnis, V. Gopalakrishnan, S. Baneryee, G. Samual, M.R.A. Pillai, A. Ramanujam, "Complexation studies with ^{90}Y from a Novel ^{90}Sr - ^{90}Y Generator," Radiochim Acta 89, 413 (2001).
5. U. Pandey, A. Mukherjee, H.D. Sharma, T. Das, M.R.I. Pillai, M. Venka Tesh, "Evaluation of ^{90}Y -DTPA and ^{90}Y -DOTA for potential application in intra-vascular radionuclide therapy," Appl. Radiat. Isot. 57, 313 (2002).
6. U. Pandey, A. Mukherjee, H.D. Sharma, T. Das, M.R.A. Pillai, M. Venkatesh, "Preparation and studies with ^{90}Y -labelled particles for use in radiation synovectomy," Appl. Radiat. Isot. 55, 471 (2001).
7. A. Mukherjee, U. Pandey, H.D. Sharma, M.R.A. Pillai, M. Venkatesh, "Preparation and evaluation of ^{90}Y skin patches for therapy of superficial tumours in mice," Nucl. Med. Comm. 23, 243 (2002).
8. Edgardo Browne and Richard B. Firestone Virginias Shirley, "Table of radioactive isotopes," U.S.A, P:90.1-90.6, Edition: 2, (1986).
9. Z. Graheh, I. Eskinja, K. Kosutic, S. Cerjan-Stefanovic, "Isolation of yttrium and strontium from soil samples and rapid determination of ^{90}Sr ," J.Croatica Chemica Acta (CCACAA), 73(3), 795-807 (2000).
10. A. Gran Malonda, L. Rodriguez Barquero, A. Grau Carles, "Radioactivity determination of Y-90, Sr-90 and Sr-89 mixtures by spectral deconvolution," Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. A339, 31-37 (1994).

۵- نتیجه گیری

- نتایج حاصل گویای این مطلب است که جداسازی ^{90}Y از ^{90}Sr با یک ستون حاوی مبادله کننده کاتیونی به راحتی امکان پذیر می باشد.
- نتایج حاصل از طراحی حفاظ مولد نشان می دهد که با جمع کردن قطعات مربوط به ستون و ضمایم آن، می توان شرایط لازم و عملی را بعنوان مولد سیستم $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ در سیستمی بسته و کوچک فراهم نمود.
- با اینکه آزمایش های شبیه سازی، حاکی از شرایط مناسب محلول ایتريوم دوشیده شده از حیث خلوص شیمیایی است ولی برای تکمیل و استنتاج نهایی از جنبه خلوص رادیونوکلئیدی و آزمون های بالینی آزمایش های بیشتری باید با نمونه های حقیقی ^{90}Sr با آکتیویته ویژه صورت گیرد.

۱- DTPA: Diethylene Triamine Pentaacetic Acid

۲- DOTA: 1,4,7,10-Tetraazacyclo D Odencane-N,N',N'',N'''-Tetraacetic Acid

۳- Radioimmuno Therapy

۴- Radiosynoviror Thesis

۵- Synovial Cavity

۶- Ammonium Oxalate, $(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

۷- EDTA: Ethylene Diamin Tetraacetic Acid

۸- $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

۹- Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy

۱۰- Neutron Activation



11. Development of Generator Technologies for Therapeutic Radionuclides, (1st Research Coordination Meeting), IAEA Headquarters Vienna, Austria, 4-8 October (2004).
12. Y.J. Koda, "Separation of pure ⁹⁰Y from a ⁹⁰Sr-⁹⁰Y mixture by co-precipitation with ferric hydroxide," *Inorg. Nucl. Chem.* 25, 733 (1963).
13. M.L. Salutsky and H.W. Kirby, "Preparation and half life of carrier-free Yttrium-90," *Anal. Chem.* 27(4), 567-569 (1955).
14. H.L. Volchok and J.L. Kulp, "Half-life of Yttrium-90," *Phys. Rev.* 97, 102 (1955).
15. J.S. Wike, C.E. Guyer, D.W. Ramey, B.P. Phillips, "Chemistry for commercial scale production of yttrium-90 for medical research," *J. Radiat. Appl. Instrum. Part A*, 41, No. 9, 861 (1990).
16. R.F. Doering, W.D. Tucker, L.G.Jr. Stang, Report BNL-5454 (1962).
17. V.G. Herrmann and F. Strassmann, "Concerning the search for Sr and y isotopes from U fission," *Z. Naturforsch.* 11A, 946 (1956).
18. K. Seyb and G.Z. Herrmann, *Elektrochem.* 64, 1065 (1960).
19. E. Minami, M. Honda, Y. Sasaki, "Ion-exchange separation of fission products," *Bull. Chem. Soc. Japan.* 31, 372 (1958).
20. Y. Suzuki, "Preparation of carrier-free ⁹⁰Y from ⁹⁰Sr with ion exchange," *Journal. Appl. Radiation & Isotopes*, 15, 599-602 (1964).
21. A.T. Rane and K.S. Bhatki "Rapid radiochemical separations of strontium-90-yttrium-90 and calcium-45-scandium-46 on a cation exchange resin," *Anal. Chem.* 38, 1598-1601 (1966).
22. W.Y. Skraba, H. Arino, H.H. Kramer, "A new ⁹⁰Sr/⁹⁰Y radioisotope generator," *J. Appl. Radio & Isotope.* 29, 91 (1978).
23. M. Chinol and D.J. Hnatowich, "Generator produced yttrium-90 for radioimmunotherapy," *J. Nucl. Medicine*, 28, 1465 (1987).
24. S. Misumi and T.J. Taketatsu, "Separation of yttrium-90 from strontium-90 and lanthanum-140 from barium-140 with anion exchange, resin of carbonate form," *Inorg. Nucl. Chem.* 20, 127 (1961).
25. R.W. Perkins, "Filtration-precipitation separation of barium-140 from lanthanum-140," *Anal. Chem.* 29(1), 152-153 (1957).
26. P. Sylvester, US. Patent applications No. 2003/0231994 and 2004/0005272.
27. N.D. Betenekov, L.M. Sharygin, R.W. Brown, "⁹⁰Sr/⁹⁰Y radionuclide generator for production of high-quality Y-90 solution," US. Patent. 7101484, September (2006).
28. H. Cember, "Introduction to Health Physics," 4th.ed (2008).