



## مطالعه‌ی نظری و تجربی تولید رادیونوکلید درمانی تریم-۱۶۱ در رآکتور تحقیقاتی تهران

مهدی شریفی<sup>۱</sup>، حسن یوسف‌نیا<sup>۲</sup>، علی بهرامی سامانی<sup>۲</sup>، امیررضا جلیلیان<sup>۱</sup>، سمانه ذوالقدری<sup>۲\*</sup>، محمد قنادی مراغه<sup>۲</sup>  
۱. پژوهشکده‌ی کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی، صندوق پستی: ۳۴۸۶-۱۳۶۵، تهران - ایران  
۲. پژوهشکده‌ی چرخه‌ی سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۳۶۵، تهران - ایران

**چکیده:** تریم-۱۶۱ به دلیل ویژگی‌های مناسب واپاشی، یک رادیونوکلید امیدبخش برای توسعه‌ی کمپلکس‌های درمانی جدید است و می‌تواند جای‌گزين مناسبی برای لوتسیم-۱۷۷ باشد. در این مطالعه، روش‌های تولید تریم-۱۶۱، مورد ارزیابی نظری و عملی قرار گرفت. در شیوه‌ی نظری، با حل معادله‌های دیفرانسیلی زنجیره‌ی واپاشی و با اعمال مقادیر ثابت موجود در معادله‌ها، فعالیت پرتوزایی رادیونوکلید تریم-۱۶۱ و تمام ناخالصی‌های تولیدی محاسبه شد. روش عملی غالب تولید تریم-۱۶۱، تولید غیرمستقیم آن از طریق واکنش زنجیره‌ای  $^{161}\text{Tb} (\beta^-) ^{160}\text{Gd} (n, \gamma)$  است. در این روش از هدف گادولینیم-۱۶۰ غنی شده و یا گادولینیم طبیعی استفاده می‌شود. در مطالعه‌ی حاضر، برای تولید تریم-۱۶۱، گادولینیم طبیعی در رآکتور تحقیقاتی تهران با شار نوترون گرمایی حدود  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  به مدت ۳۴ ساعت مورد پرتودهی قرار گرفت. فعالیت هر کدام از محصولات واکنش با استفاده از طیف‌سنجی پرتو گاما ارزیابی شد. نتایج نشان داد که در این شرایط، حدود ۰/۱۱ میلی‌کوری تریم-۱۶۱ تولید شده بود. داده‌های حاصل از حل معادله‌های واپاشی، این مقدار را تأیید نمود. لذا، می‌توان نتیجه گرفت که با پرتودهی طولانی مدت ۱۰ میلی‌گرم از گادولینیم-۱۶۰ غنی شده، تولید حدود صد میلی‌کوری تریم-۱۶۱ امکان‌پذیر خواهد بود.

**کلیدواژه‌ها:** تریم-۱۶۱، گادولینیم، رادیونوکلید درمانی، رآکتور تحقیقاتی تهران

## Theoretical and experimental studies of $^{161}\text{Tb}$ production as a new therapeutic radionuclide at Tehran Research Reactor

M. Sharifi<sup>1</sup>, H. Yousefnia<sup>2</sup>, A. Bahrani-Samani<sup>2</sup>, A.R. Jalilian<sup>1</sup>, S. Zolghadri<sup>2\*</sup>, M. Ghannadi-Maragheh<sup>2</sup>  
1. Research School of Radiation Applications, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 11365-3486, Tehran - Iran  
2. Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 11365-8486, Tehran - Iran

**Abstract:** Because of the suitable decay characteristics of terbium-161 ( $^{161}\text{Tb}$ ), it is a promising radioisotope for development of new therapeutic complexes and also a good alternative to  $^{177}\text{Lu}$ . In this study, the production routes of  $^{161}\text{Tb}$  are evaluated by both theoretical and experimental methods. In the theoretical approach the chain decay equations are solved and the activity of the radionuclide and all of the other products are obtained by imposing constant values in the equations. The main route for the  $^{161}\text{Tb}$  production is the  $^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd}(\beta^-)^{161}\text{Tb}$  reaction as an indirect production method. In this method, natural or enriched gadolinium can be used. For the  $^{161}\text{Tb}$  production, 1 mg of natural gadolinium is irradiated at the Tehran Research Reactor, using thermal neutron flux of  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  for 34 hours. The activity of each product is evaluated by means of gamma spectrometry. The results show that about 0.11 mCi of  $^{161}\text{Tb}$  is produced in this condition. Due to confirmation of the calculations with experiments, it can be concluded that production of about 100 mCi of  $^{161}\text{Tb}$  is possible by a long time irradiation of 10 mg of enriched  $^{160}\text{Gd}$ .

**Keywords:** Terbium-161, Gadolinium, Therapeutic radionuclide, Tehran research reactor

\*email: szolghadri@aeoi.org.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۶/۱۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۳/۸/۲۷



## ۱. مقدمه

تاکنون کمپلکس‌های زیادی با لاتانیدها، نشان‌دار شده و مورد ارزیابی زیست‌شناختی قرار گرفته‌اند. در بین لاتانیدها، ساماریم-۱۵۳، ترسیم-۱۶۱، ایتریم-۱۷۵، اریتم-۱۶۹ و لوتسیم-۱۷۷ بیش‌ترین نرخ دز را در بافت‌های توموری و سالم از خود نشان داده‌اند. در بین این لاتانیدها تنها لوتسیم-۱۷۷ و ترسیم-۱۶۱ می‌توانند به صورت بدون همراه‌تر و با فعالیت ویژه‌ی بالا تهیه شوند. یوسیجاروی در سال ۲۰۰۶ پس از پژوهش‌های زیاد نتیجه گرفتند که گسیلنده‌های الکترون انرژی-پایین مانند ترسیم-۱۶۱ و لوتسیم-۱۷۷ می‌توانند برای درمان تومورهای کوچک‌تر مناسب باشند. در صورت نیاز به انرژی‌های بالاتر الکترون، هولیم-۱۶۶ و پرومیتیم-۱۴۹ مناسب خواهند بود [۱].

در حالی که این رادیونوکلید تا به حال در ایران تولید نشده است، اخیراً پژوهش‌های جدی برای تولید و به کارگیری ترکیب‌های نشان‌دار ترسیم-۱۶۱ در دنیا با هدف درمان انواع سرطان‌ها انجام شده است. پژوهش‌هایی برای تولید ترسیم-۱۶۱ در سال ۲۰۱۰ در رآکتورهای FRM II آلمان و ILL فرانسه به انجام رسید. در این پژوهش‌ها با بمباران گادولینیم طبیعی با شار نوترونی حدود  $10^{14} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  تولید ترسیم-۱۶۱ با فعالیتی در حدود  $20 \text{ Ci/mg}$  گزارش شد. هم‌چنین نویسندگان ادعا نمودند که از پرتودهی  $40 \text{ mg}$  گادولینیم-۱۶۰ با غنای  $98.2\%$  در شارهای نوترونی  $10^{14} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  و در مدت ۱۴ روز، فعالیت‌های بالایی از ترسیم-۱۶۱ برابر با، به ترتیب،  $109$  و  $117 \text{ Ci/mg}$  تولید نمودند. ترسیم تولید شده، با استفاده از رزین تبادل کاتیونی به شکل بدون همراه‌تر و به میزان ۸۰ تا ۹۰٪ از گادولینیم-۱۶۰ جداسازی شد. ترسیم به دست آمده دارای فعالیت، خلوص رادیونوکلیدی و خلوص شیمیایی بالا و کمیت کافی برای اهداف درمانی بود. از این مقدار ترسیم-۱۶۱، برای تولید ترکیب نشان‌دار  $^{161}\text{Tb-DOTATATE}$  و نیز برای مقطع‌نگاری کامپیوتری تک‌فوتونی  $\text{SPECT}^{(1)}$  در مدل حیوانی با استفاده از فانتوم Derenzo استفاده و نتایج خوبی حاصل شد [۲].

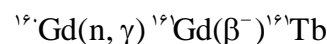
در سال ۲۰۱۲ نیز پژوهشی در مورد رادیونوکلیدهای بتاگسیل و آلفاگسیل ترسیم، که قابلیت استفاده در درمان و تشخیص را دارا هستند، توسط شیلی و همکاران انجام شد [۳]. در ادامه‌ی این پژوهش‌ها، در سال ۲۰۱۳ مقایسه‌ای توسط همین گروه بین ترکیب‌های نشان‌دار  $10^9 \text{ cm}^{-2}$  با ترسیم-۱۶۱ و لوتسیم-۱۷۷ در

امروزه استفاده از رادیوداروهای درمانی، به منظور اعمال دز درمانی تابش یوننده به بیماران، جای‌گاه خاصی پیدا کرده است. علاوه بر رادیونوکلیدهای درمانی نسل اول، مانند ید-۱۳۱، استرانسیم-۸۹، فسفر-۳۲ و ایتریم-۹۰، که امروزه به صورت گسترده‌ای مورد استفاده بوده و توسط انجمن پزشکی مورد تأیید قرار گرفته‌اند، بسیاری دیگر از رادیونوکلیدهای بتاگسیل با نیم-عمر نسبتاً کوتاه مانند ساماریم-۱۵۳، نیم-۱۸۶، هولیم-۱۶۶، دیسپروسیم-۱۶۵، لوتسیم-۱۷۷ نیز برای درمان دسترس‌پذیر شده و با نتایج بسیار نویدبخشی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

ترسیم-۱۶۱ یک لاتانید فلزی (ظرفیت +۳) است که کاربردهای درمانی گوناگونی دارد. این رادیونوکلید به خاطر ویژگی‌های مناسب واپاشی (پرتوهای گاما با انرژی‌ها و نسبت‌های انشعاب  $74.6 \text{ keV}$  ( $10.2\%$ ),  $48.9 \text{ keV}$  ( $17\%$ ),  $45 \text{ keV}$  ( $18\%$ )) پرتو بتا با بیشینه‌ی انرژی  $590 \text{ keV}$  و نیم-عمر  $6.9$  روز) همراه با امکان تولید در مقدارهای بالا، با فعالیت ویژه‌ی مناسب و خلوص رادیونوکلیدی بالا در یک رآکتور با شار متوسط، یک رادیونوکلید امیدبخش برای توسعه‌ی کمپلکس‌هایی به عنوان رادیوداروهای درمانی است و می‌تواند جای‌گزین مناسبی برای لوتسیم-۱۷۷ باشد.

ترسیم-۱۶۱ را می‌توان به طور مستقیم از بمباران نوترونی هدف ترسیم-۱۵۹ تهیه کرد. در این روش تولید، ترسیم-۱۵۹ (با فراوانی طبیعی  $10.0\%$ ) در رآکتور به دنبال دو واکنش  $(n, \gamma)$  متوالی به ترسیم-۱۶۱ تبدیل می‌شود. با توجه به سطح مقطع نسبتاً پایین این واکنش‌ها، ترسیم-۱۶۱ تولید شده بسیار اندک خواهد بود؛ علاوه بر این، در این روش، تولید رادیونوکلید ترسیم-۱۶۰ با نیم-عمر طولانی  $72.3$  روز، اجتناب‌ناپذیر است.

دیگر روش تولید ترسیم-۱۶۱، روش غیرمستقیم است. در این روش از هدف گادولینیم-۱۶۰ غنی شده استفاده می‌شود. هدف گادولینیم-۱۶۰ تحت واکنش  $(n, \gamma)$  تولید گادولینیم-۱۶۱ می‌کند که با گسیل بتای منفی (با نیم-عمر  $3.66$  دقیقه) به محصول مورد نظر ترسیم-۱۶۱ واپاشیده می‌شود



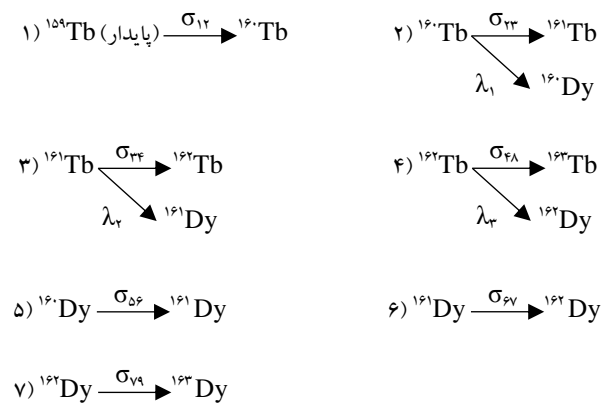


و غیرمستقیم، با استفاده از (بسته) نرم‌افزار چندمنظوره‌ی MATLAB، فعالیت پرتوزایی رادیونوکلیدهای مورد نظر محاسبه شد.

### ۱.۲.۲ تولید مستقیم

در این روش مطابق با شکل ۱، رادیونوکلیدهای تولیدی احتمالی شماره‌گذاری و معادله‌ی مرتبط با نحوه‌ی تولید، واپاشی و گیراندازی نوترون گرمایی برای هر کدام از آن‌ها نوشته شد. هر چند امکان تولید رادیونوکلید ترسیم-۱۶۱ در روش مستقیم با استفاده از واکنش‌های  $^{161}\text{Tb}(n, \gamma)$ ،  $^{160}\text{Tb}(n, \gamma)$  و  $^{159}\text{Tb}(n, \gamma)$  وجود دارد، اما تاکنون گزارشی از تولید با این روش منتشر نشده است. با در نظر گرفتن واکنش‌هایی که در نهایت منجر به تولید این رادیونوکلید می‌شود و هم‌چنین نوشتن معادله‌های دیفرانسیلی تولید و واپاشی، فعالیت پرتوزایی ترسیم-۱۶۱ و نیز برخی ناخالصی‌های غالب به دست آمد.

سطح مقطع‌ها با توجه به واکنش گیراندازی نوترون و زیرنویس سطح مقطع‌ها با توجه به شماره‌گذاری‌های انجام شده در شکل ۱ مشخص شده است. به طور مثال  $\sigma_{12}$  مربوط به سطح مقطع تبدیل  $^{159}\text{Tb}$  (شماره ۱) به  $^{160}\text{Tb}$  (شماره ۲) از طریق واکنش  $(n, \gamma)$  است. گیراندازی نوترون به وسیله‌ی هسته‌های موجود و واپاشی آن‌ها چنین‌اند



$^{160}\text{Dy}$	$^{161}\text{Dy}$	$^{162}\text{Dy}$	$^{163}\text{Dy}$	
۵	۶	۷	۹	
$^{159}\text{Tb}$	$^{160}\text{Tb}$	$^{161}\text{Tb}$	$^{162}\text{Tb}$	$^{163}\text{Tb}$
۱	۲	۳	۴	۸

شکل ۱. طرح کلی شماره‌گذاری نوکلیدها برای انجام محاسبه‌ها در روش مستقیم تولید ترسیم-۱۶۱.

آزمایشگاه، و درون تنی انجام شد. نتایج حاصل از این مقایسه، نشان‌دهنده‌ی کیفیت تصویر یکسان ولی بازده درمانی بالای  $^{161}\text{Tb}$ -cm۰۹ نسبت به  $^{177}\text{Lu}$ -cm۰۹ در تومورها در هر دو حالت بود [۴].

در تازه‌ترین پژوهش، که گزارش آن در سال جاری یعنی ۲۰۱۴ منتشر شد، ترکیب‌های نشان‌دار DOTA-chCEV با رادیونوکلیدهای ترسیم-۱۶۱ و لوتسیم-۱۷۷ با هدف پرتوایمن درمانی<sup>(۲)</sup> (RIT) سرطان تخمدان انسانی مورد مقایسه قرار گرفته و نتایج حاصل، نشان‌گر کارآیی درمانی بالای ترسیم-۱۶۱ نسبت به لوتسیم-۱۷۷ را نشان داد [۵].

در مطالعه‌ی حاضر، روش‌های تولید رادیونوکلید درمانی ترسیم-۱۶۱ به صورت نظری مورد بررسی قرار گرفته و برای اولین بار در کشور به وسیله‌ی رآکتور تحقیقاتی تهران تولید شد.

## ۲. روش کار

### ۱.۲ مواد و تجهیزات

برای حل معادله‌های دیفرانسیلی تولید و واپاشی ترسیم-۱۶۱، از (بسته) نرم‌افزار MATLAB استفاده شد. گادولینیم اکسید ( $\text{Gd}_2\text{O}_3$ ) طبیعی با خلوص ۹۹/۹٪ از شرکت سیگما-آلدریج تهیه شد. ترسیم-۱۶۱ به روش غیرمستقیم در رآکتور تحقیقاتی تهران و از پرتودهی ۱ میلی‌گرم گادولینیم طبیعی با شار نوترون گرمایی  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  در مدت ۳۴ ساعت تولید شد. از طیف‌سنج مجهز به یک دستگاه آشکارساز HPGe (مدل Canberra, GC1۰۲۰-۷۵۰۰SL) همراه با تحلیل‌گر بس کاناله و یک درجه‌بند دز ۱۰۱۰ ISOMED برای اندازه‌گیری فعالیت نمونه استفاده شد. محاسبه‌ی فعالیت پرتوزایی با استفاده از قله‌ی متعلق به ترسیم-۱۶۱ در انرژی ۷۴/۵ keV انجام شد. سایر مواد شیمیایی استفاده شده از شرکت فلوکا تهیه شدند.

### ۲.۲ محاسبه‌های نظری

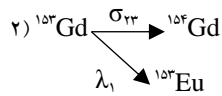
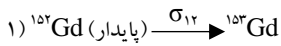
نتایج محاسبه‌های نظری فعالیت پرتوزایی نقش مهمی در امکان‌سنجی تولید آن‌ها ایفا می‌کنند. این کار بیش‌تر توسط کدهای محاسباتی، که بدین منظور توسعه یافته‌اند، انجام می‌شود. در این مطالعه، به دلیل در دسترس نبودن این کدها، پس از نوشتن معادله‌های دیفرانسیل واپاشی و تولید به دو روش مستقیم



گیراندازی نوترون به وسیله‌ی هسته‌های موجود، واپاشی آن‌ها و معادله‌های دیفرانسیلی تولید و واپاشی رادیونوکلیدها چنین‌اند.

معادله‌های دیفرانسیلی تولید و واپاشی این رادیونوکلیدها

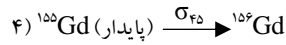
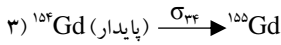
چنین نوشته می‌شوند



$dN_1 / dt = -N_1 \sigma_{12} \phi$  (۱)

$dN_2 / dt = N_1 \sigma_{12} \phi - N_2 \lambda_1 - N_2 \sigma_{23} \phi$  (۲)

$dN_3 / dt = N_2 \sigma_{23} \phi - N_3 \sigma_{34} \phi - N_3 \lambda_2$  (۳)

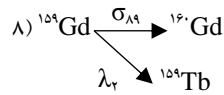
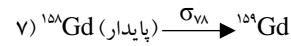
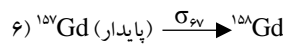
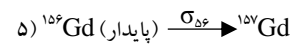


$dN_4 / dt = N_3 \sigma_{34} \phi - N_4 \sigma_{45} \phi - N_4 \lambda_3$  (۴)

$dN_5 / dt = -N_5 \sigma_{56} \phi + N_5 \lambda_4$  (۵)

$dN_6 / dt = N_5 \sigma_{56} \phi - N_6 \sigma_{67} \phi + N_6 \lambda_5$  (۶)

$dN_7 / dt = N_6 \sigma_{67} \phi - N_7 \sigma_{78} \phi + N_7 \lambda_6$  (۷)

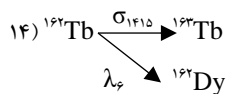
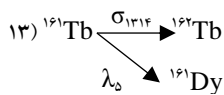
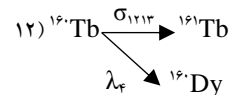
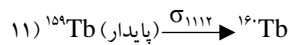
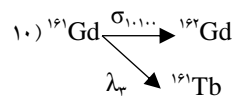
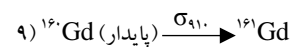


مقدارهای سطح مقطع‌ها و ثابت‌های واپاشی استفاده شده در

معادله‌های ۱ تا ۷، به ترتیب، در جدول‌های ۱ و ۲ آورده شده‌اند.

۲.۲.۲ تولید غیرمستقیم

در این روش از واکنش  $^{161}\text{Gd}(n, \gamma) \rightarrow ^{161}\text{Tb}$  برای تولید ترسیم-۱۶۱ استفاده شد. این‌جا نیز زیرنویس سطح مقطع‌ها با توجه به شماره‌گذاری شکل ۲ مشخص شدند. درصد ایزوتوپی ایزوتوپ‌های گادولینیم در جدول ۳ آورده شده است.



جدول ۱. سطح مقطع‌های استفاده شده در معادله‌های ۱ تا ۷ [TENDL-۲۰۱۳]

توضیحات	مقدار	سطح مقطع
سطح مقطع تبدیل $^{159}\text{Tb}$ به $^{160}\text{Tb}$ از طریق واکنش (n, γ)	۲۳,۳۷	$\sigma_{12}(b)$
سطح مقطع تبدیل $^{160}\text{Tb}$ به $^{161}\text{Tb}$ از طریق واکنش (n, γ)	۳۳۷,۹۵	$\sigma_{23}(b)$
سطح مقطع تبدیل $^{161}\text{Tb}$ به $^{162}\text{Tb}$ از طریق واکنش (n, γ)	۴۵,۹۹	$\sigma_{34}(b)$
سطح مقطع تبدیل $^{162}\text{Tb}$ به $^{163}\text{Tb}$ از طریق واکنش (n, γ)	۴۳,۱۳	$\sigma_{45}(b)$
سطح مقطع تبدیل $^{160}\text{Dy}$ به $^{161}\text{Dy}$ از طریق واکنش (n, γ)	۵۵,۴۱	$\sigma_{56}(b)$
سطح مقطع تبدیل $^{161}\text{Dy}$ به $^{162}\text{Dy}$ از طریق واکنش (n, γ)	۶۰۰,۰۰	$\sigma_{67}(b)$
سطح مقطع تبدیل $^{162}\text{Dy}$ به $^{163}\text{Dy}$ از طریق واکنش (n, γ)	۱۹۳,۸۲	$\sigma_{78}(b)$

جدول ۲. ثابت‌های واپاشی استفاده شده در معادله‌های ۱ تا ۷

توضیحات	مقدار	ثابت واپاشی
ثابت واپاشی $^{160}\text{Tb}$ به $^{161}\text{Tb}$	$1,1 \times 10^{-7}$	$\lambda_1(\text{sec}^{-1})$
ثابت واپاشی $^{161}\text{Tb}$ به $^{162}\text{Tb}$	$1,16 \times 10^{-6}$	$\lambda_2(\text{sec}^{-1})$
ثابت واپاشی $^{162}\text{Tb}$ به $^{163}\text{Tb}$	$1,49 \times 10^{-3}$	$\lambda_3(\text{sec}^{-1})$

جدول ۳. مشخصات ایزوتوپ‌های مختلف گادولینیم

ایزوتوپ	فراوانی طبیعی (%) (NA)
$^{152}\text{Gd}$	۰,۲
$^{154}\text{Gd}$	۲,۱۸
$^{155}\text{Gd}$	۱۴,۸
$^{156}\text{Gd}$	۲۰,۴۷
$^{157}\text{Gd}$	۱۵,۶۵
$^{158}\text{Gd}$	۲۴,۸۴
$^{160}\text{Gd}$	۲۱,۸۶

$dN_1 / dt = -N_1 \sigma_{12} \phi$  (۸)

$dN_2 / dt = N_1 \sigma_{12} \phi - N_2 \sigma_{23} \phi - N_2 \lambda_1$  (۹)

$dN_3 / dt = N_2 \sigma_{23} \phi - N_3 \sigma_{34} \phi$  (۱۰)

$dN_4 / dt = N_3 \sigma_{34} \phi - N_4 \sigma_{45} \phi$  (۱۱)

$dN_5 / dt = N_4 \sigma_{45} \phi - N_5 \sigma_{56} \phi$  (۱۲)

$dN_6 / dt = N_5 \sigma_{56} \phi - N_6 \sigma_{67} \phi$  (۱۳)

$dN_7 / dt = N_6 \sigma_{67} \phi - N_7 \sigma_{78} \phi$  (۱۴)

$dN_8 / dt = N_7 \sigma_{78} \phi - N_8 \lambda_2 - N_8 \sigma_{89} \phi$  (۱۵)

$dN_9 / dt = N_8 \sigma_{89} \phi - N_9 \sigma_{910} \phi$  (۱۶)

$dN_{10} / dt = N_9 \sigma_{910} \phi - N_{10} \sigma_{1011} \phi - N_{10} \lambda_3$  (۱۷)

$dN_{11} / dt = N_{10} \lambda_3 - N_{11} \sigma_{1112} \phi$  (۱۸)

$dN_{12} / dt = N_{11} \sigma_{1112} \phi - N_{12} \lambda_4 - N_{12} \sigma_{1213} \phi$  (۱۹)

$dN_{13} / dt = N_{12} \sigma_{1213} \phi + N_{12} \lambda_4 - N_{13} \sigma_{1314} \phi - N_{13} \lambda_5$  (۲۰)

$dN_{14} / dt = N_{13} \sigma_{1314} \phi - N_{14} \sigma_{1415} \phi - N_{14} \lambda_6$  (۲۱)

$dN_{15} / dt = N_{14} \sigma_{1415} \phi - N_{15} \sigma_{1516} \phi - N_{15} \lambda_7$  (۲۲)



						<sup>160</sup> Tb	<sup>160</sup> Tb	<sup>161</sup> Tb	<sup>162</sup> Tb	<sup>163</sup> Tb	<sup>164</sup> Tb
						۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵	۱۶
<sup>157</sup> Gd	<sup>157</sup> Gd	<sup>154</sup> Gd	<sup>155</sup> Gd	<sup>156</sup> Gd	<sup>157</sup> Gd	<sup>158</sup> Gd	<sup>158</sup> Gd	<sup>160</sup> Gd	<sup>161</sup> Gd	<sup>162</sup> Gd	
۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۰۰	
<sup>154</sup> Eu											
۱۷											

شکل ۲. طرح کلی شماره گذاری نوکلیدها برای انجام محاسبه‌ها در روش غیرمستقیم تولید ترسیم-۱۶۱.

جدول ۴. سطح مقطع‌های استفاده شده در معادله‌های ۸ تا ۲۲ [TENDL-۲۰۱۳]

توضیحات	مقدار	سطح مقطع
سطح مقطع تبدیل <sup>157</sup> Gd به <sup>157</sup> Gd از طریق واکنش (n, γ)	۷۳۱,۶۳	σ <sub>۱۲</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>154</sup> Gd به <sup>154</sup> Gd از طریق واکنش (n, γ)	۲۲۱۸۳,۵۵	σ <sub>۲۲</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>155</sup> Gd به <sup>155</sup> Gd از طریق واکنش (n, γ)	۸۵,۱۲	σ <sub>۳۲</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>156</sup> Gd به <sup>156</sup> Gd از طریق واکنش (n, γ)	۶۰۷۲۹,۵	σ <sub>۴۲</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>157</sup> Gd به <sup>157</sup> Gd از طریق واکنش (n, γ)	۱,۷۷	σ <sub>۵۲</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>158</sup> Gd به <sup>158</sup> Gd از طریق واکنش (n, γ)	۲۵۳۵۰,۱۷	σ <sub>۶۲</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>159</sup> Gd به <sup>159</sup> Gd از طریق واکنش (n, γ)	۲,۲۰	σ <sub>۷۸</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>160</sup> Gd به <sup>160</sup> Gd از طریق واکنش (n, γ)	۳۲,۷۴	σ <sub>۸۸</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>161</sup> Gd به <sup>161</sup> Gd از طریق واکنش (n, γ)	۱,۴۱	σ <sub>۹۱۰</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>162</sup> Gd به <sup>162</sup> Gd از طریق واکنش (n, γ)	۱۷۰۳۹,۷۶	σ <sub>۱۰۰۰</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>160</sup> Tb به <sup>160</sup> Tb از طریق واکنش (n, γ)	۲۳,۳۷	σ <sub>۱۱۱۱</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>161</sup> Tb به <sup>161</sup> Tb از طریق واکنش (n, γ)	۳۳۷,۹۵	σ <sub>۱۲۱۲</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>162</sup> Tb به <sup>162</sup> Tb از طریق واکنش (n, γ)	۴۵,۹۹	σ <sub>۱۳۱۳</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>16۳</sup> Tb به <sup>16۳</sup> Tb از طریق واکنش (n, γ)	۴۳,۱۳	σ <sub>۱۴۱۴</sub> (b)
سطح مقطع تبدیل <sup>16۴</sup> Tb به <sup>16۴</sup> Tb از طریق واکنش (n, γ)	۳۱۳,۶۱	σ <sub>۱۵۱۵</sub> (b)

جدول ۵. ثابت‌های واپاشی استفاده شده در معادله‌های ۸ تا ۲۲

توضیحات	مقدار	ثابت واپاشی
ثابت واپاشی <sup>15۳</sup> Gd به <sup>15۳</sup> Eu	$۳,۳۵ \times 10^{-۸}$	$\lambda_1 (\text{sec}^{-1})$
ثابت واپاشی <sup>15۹</sup> Gd به <sup>15۹</sup> Tb	$۱,۰۴ \times 10^{-۵}$	$\lambda_2 (\text{sec}^{-1})$
ثابت واپاشی <sup>16۱</sup> Gd به <sup>16۱</sup> Tb	$۳,۱۶ \times 10^{-۲}$	$\lambda_3 (\text{sec}^{-1})$
ثابت واپاشی <sup>16۰</sup> Tb به <sup>16۰</sup> Dy	$۱,۱۱ \times 10^{-۷}$	$\lambda_4 (\text{sec}^{-1})$
ثابت واپاشی <sup>16۱</sup> Tb به <sup>16۱</sup> Dy	$۱,۱۶ \times 10^{-۶}$	$\lambda_5 (\text{sec}^{-1})$
ثابت واپاشی <sup>16۲</sup> Tb به <sup>16۲</sup> Dy	$۱,۵ \times 10^{-۳}$	$\lambda_6 (\text{sec}^{-1})$
ثابت واپاشی <sup>16۳</sup> Tb به <sup>16۳</sup> Dy	$۵,۹۲ \times 10^{-۴}$	$\lambda_7 (\text{sec}^{-1})$

### ۳. نتایج و بحث

در این مطالعه، روش‌های تولید مستقیم و غیرمستقیم ترسیم-۱۶۱ مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نظری و تجربی به دست آمده با هم مقایسه شد.

مقدارهای سطح مقطع‌ها و ثابت‌های واپاشی استفاده شده در معادله‌های ۸ تا ۲۲، به ترتیب، در جدول‌های ۴ و ۵ آمده است.

### ۳.۲ تولید تجربی غیرمستقیم ترسیم-۱۶۱

مقدار ۱۰ میلی‌گرم گادولینیم اکسید طبیعی در نیتریک اسید یک درصد حل شد. مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از محلول حاصل (۱۰ mg/ml)، معادل با ۱ میلی‌گرم در درون یک لوله‌ی کوآرتز در آون خشک شد. آن‌گاه، نمونه در یک ظرف آلومینیمی در رآکتور، بار شار نوترون گرمایی  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  به مدت ۳۴ ساعت پرتو دهی شد. در خاتمه‌ی پرتو دهی نمونه در ۱ میلی‌لیتر هیدروکلریک اسید ۱ مولار حل شد. ۲۰ میکرولیتر از محلول برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان با نمونه‌های استاندارد درجه‌بندی آشکارساز HPGe، به وسیله‌ی آب مقطر به حجم ۲۵۰ میلی‌لیتر رسانیده شد. فعالیت هر کدام از رادیونوکلیدهای محصول، به روش طیف‌سنجی پرتو گاما محاسبه شد [۶]

$$A = \frac{N}{\epsilon \gamma t_s m K_1 K_2 K_3 K_4 K_5} \quad (23)$$

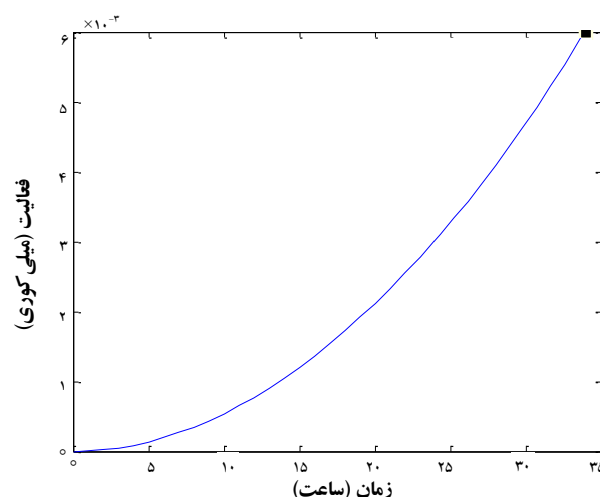
که در آن  $\epsilon$  بازده،  $\gamma$  احتمال گسیل گامای متناظر با انرژی قله؛  $t_s$  مدت زمان شمارش نمونه؛  $m$  جرم نمونه‌ی اندازه‌گیری شده و ضریب‌های  $K_1$  تا  $K_5$ ، به ترتیب، ضریب‌های تصحیح مربوط به واپاشی نوکلید از زمان آماده شدن نمونه تا شروع شمارش، واپاشی نوکلید در طول مدت شمارش، خودجذبی در نمونه‌ی اندازه‌گیری شده در مقایسه با نمونه‌ی مقیاس‌بندی، تپ‌های از دست رفته مربوط به تجمع تصادفی و در نهایت تصحیح هم‌زمانی برای رادیونوکلیدهایی هستند که در آبخاری از گسیل‌های متوالی فوتون‌ها واپاشی می‌کنند.  $N$  نیز از رابطه‌ی  $N = N_s \frac{t_s}{t_b} N_b$  به دست می‌آید که در آن  $t_b$  مدت زمان شمارش طیف زمینه؛  $N_s$  سطح خالص زیر قله در طیف نمونه و  $N_b$  سطح خالص زیر همان قله در طیف زمینه است.



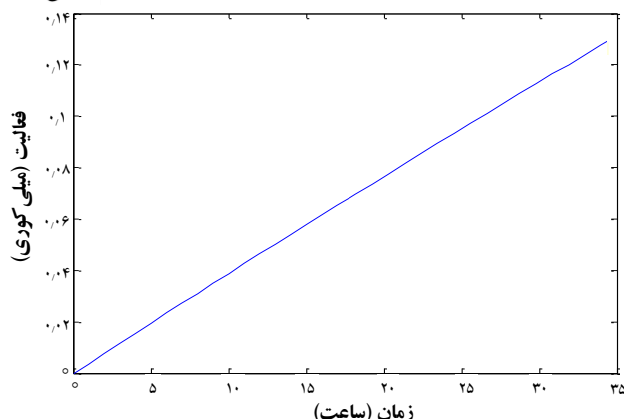
## ۱.۳ محاسبه‌های نظری

### ۱.۱.۳ تولید مستقیم

نتایج محاسبه‌های این روش براساس بمباران ۱ میلی گرم ترسیم طبیعی (با فراوانی ۱۰۰ درصد) در شار نوترون گرمایی  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  برای زمان‌های مختلف پرتودهی صفر تا ۳۴ ساعت به دست آمد. تغییرات فعالیت ترسیم-۱۶۱ تولید شده، در زمان‌های مختلف پرتودهی تا ۳۴ ساعت در شکل ۳ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود فعالیت به دست آمده برای ترسیم-۱۶۱ در روش مستقیم بسیار پایین است. فعالیت برای مدت زمان پرتودهی ۳۴ ساعت حدود  $0.006$  میلی کوری و بسیار ناچیز بوده است. محاسبه‌های نظری برای روش مستقیم نشان داد که مقدار فعالیت به دست آمده با این شار برای زمان‌های پرتودهی ۷ و ۱۴ روز به ترتیب  $0.12$  و  $0.39$  میلی کوری خواهد بود که نشان می‌دهد در زمان‌های حدود یک و دو نیم-عمر ترسیم-۱۶۱ نیز تولید آن هنوز ناچیز خواهد بود. علت پایین بودن فعالیت تولید شده در این روش، شار نسبتاً پایین رآکتور تحقیقاتی تهران و سطح مقطع‌های کوچک تبدیل ترسیم-۱۵۹ به ترسیم-۱۶۰ (b)  $(23/37)$  و ترسیم-۱۶۰ به ترسیم-۱۶۱ (b)  $(337/95)$  است. از طرفی در این روش وجود ترسیم-۱۶۰ به عنوان رادیونوکلید میانی (شکل ۴) غیرقابل اجتناب است که خلوص رادیونوکلیدی را به شدت کاهش می‌دهد. از دیگر مشکل‌های این روش این است که ترسیم-۱۶۱ به صورت با همراه‌بر تولید، و از این رو فرایند نشان‌داری به ویژه با آنتی‌بادی‌ها و پپتیدها به علت جای‌گاه‌های محدود اتصال ماده‌ی نشان‌دار، به شدت محدود می‌شود. لذا به آسانی می‌توان نتیجه‌گیری نمود که تولید ترسیم-۱۶۱ به روش مستقیم در رآکتور تحقیقاتی تهران به صرفه نخواهد بود.



شکل ۳. تغییر زمانی فعالیت ترسیم-۱۶۱ حاصل از پرتودهی ۱ میلی گرم ترسیم طبیعی با شار نوترون گرمایی  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ .



شکل ۴. تغییر زمانی فعالیت ترسیم-۱۶۰ حاصل از پرتودهی ۱ میلی گرم ترسیم طبیعی با شار نوترون گرمایی  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ .

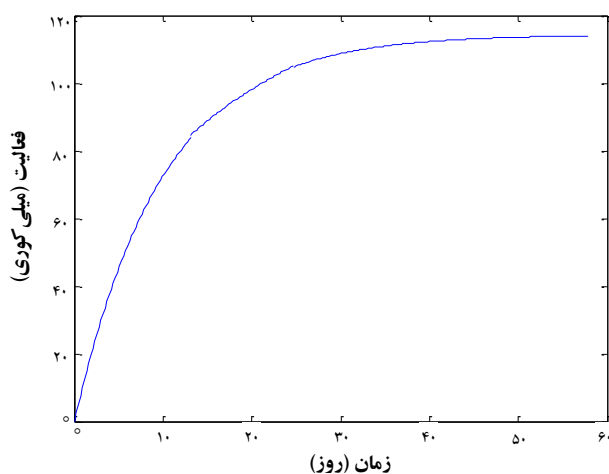
### ۲.۱.۳ تولید نظری غیرمستقیم

نتیجه‌های حاصل از حل معادله‌های دیفرانسیل تولید و واپاشی با (بسته) نرم‌افزار MATLAB برای بمباران، ۱ میلی گرم گادولینیم اکسید طبیعی با شار نوترون گرمایی  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  و به مدت ۳۴ ساعت در شکل ۵ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود مقدار فعالیت به دست آمده برای ترسیم-۱۶۱ در مدت زمان پرتودهی ۳۴ ساعت حدود  $0.126$  میلی کوری است. محاسبه‌های نظری برای این روش نشان داد که مقدار فعالیت به دست آمده در این شار برای زمان‌های پرتودهی ۷ و ۱۴ روز، به ترتیب،  $19.18$  و  $28.96$  میلی کوری خواهد بود. ترسیم-۱۶۱ تولید شده با این روش می‌تواند با استفاده از رزین‌های تبادل یون Bio-Rad AG 50W-X 8 و Aminex A6 از گادولینیم به میزان بسیار زیادی جدا شود [۲]. ترسیم-۱۶۱ تولید شده با این روش بدون همراه‌بر بوده و خلوص رادیونوکلیدی آن در صورت استفاده از گادولینیم-۱۶۰ غنی شده، برای استفاده‌ی درمانی بسیار مناسب خواهد بود.

### ۲.۳ تولید تجربی مستقیم ترسیم-۱۶۱

طیف‌سنجی گامای ۱ میلی گرم گادولینیم اکسید پرتودهی شده به مدت ۲۴ ساعت در رآکتور تحقیقاتی تهران با شار نوترون گرمایی  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ، طیفی مطابق شکل ۶ به دست داد. با استفاده از معادله‌ی ۲۳ و اعمال تصحیح‌های لازم، مقدار دقیق فعالیت پرتوزایی مربوط به هر قله به دست آمد. مقدار فعالیت حاصل از این روش برای ترسیم-۱۶۱،  $0.11$  میلی کوری به دست آمد که با مقدار  $0.1264$  میلی کوری حاصل از محاسبه‌ی نظری، اختلافی در حدود ۱۳٪ دارد. منشأ این اختلاف را می‌توان در چند عامل، جستجو کرد: (۱) شار نوترون گرمایی گزارش شده برای رآکتور، (۲) تفاوت بین مقدارهای سطح مقطع استفاده شده در محاسبه‌ها و مقدارهای واقعی آن‌ها، (۳) تأثیر عدم لحاظ نوترون فوق گرمایی در محاسبه‌های نظری.

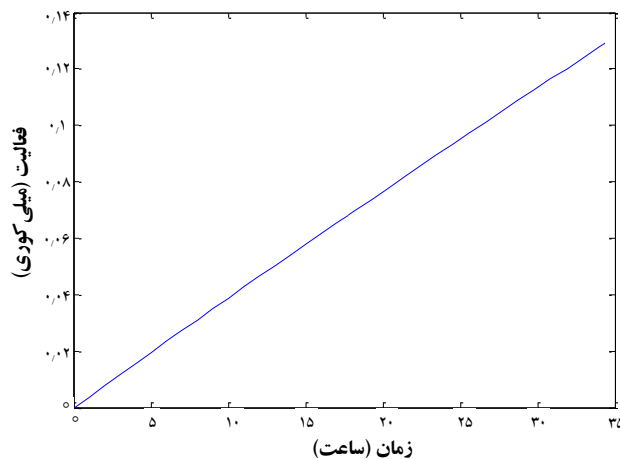
میلی گرم گادولینیم- $^{160}\text{Gd}$  غنی شده به عنوان هدف و زمان‌های پرتودهی بزرگ‌تر، تولید ترسیم- $^{161}\text{Gd}$  تا حدود  $100$  میلی کوری امکان‌پذیر خواهد بود. به طور مثال، فعالیت نظری حاصل از پرتودهی  $10$  میلی گرم گادولینیم- $^{160}\text{Gd}$  غنی شده (تا  $98.2\%$ )، با شار نوترون گرمایی قابل دسترس  $8 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  در رآکتور تهران، در مدت حدود  $14$  روز، فعالیت حدود  $87$  میلی کوری (شکل ۷) به دست می‌دهد. لذا با توجه به فعالیت ویژه‌ی نسبتاً بالا و ویژگی‌های واپاشی مناسب ترسیم- $^{161}\text{Gd}$ ، تولید ترکیب‌های نشان‌دار مختلف با ترسیم- $^{161}\text{Gd}$  به عنوان ترکیب‌های جدید درمانی در کشور امکان‌پذیر خواهد بود.



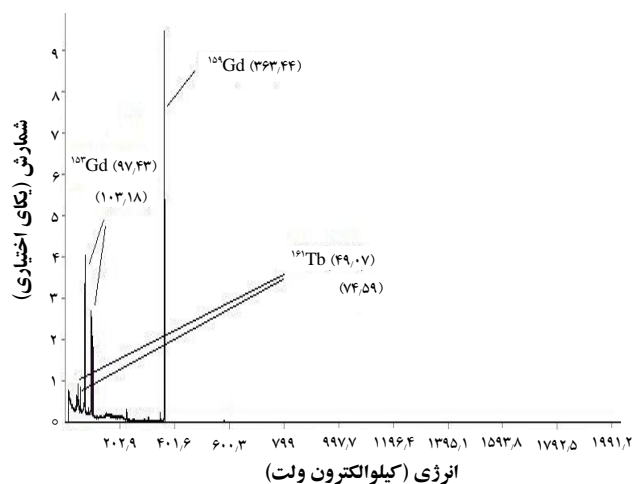
شکل ۷. تغییر فعالیت ترسیم- $^{161}\text{Gd}$  حاصل از پرتودهی  $10$  میلی گرم گادولینیم- $^{160}\text{Gd}$  (۹۸٫۲٪ غنی شده) با شار نوترون گرمایی  $8 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  برحسب زمان.

## پی‌نوشت‌ها

1. Single photon emission computed tomography (SPECT)
2. Radioimmunotherapy (RIT)



شکل ۵. تغییر فعالیت ترسیم- $^{161}\text{Gd}$  حاصل از پرتودهی  $1$  میلی گرم گادولینیم اکسید طبیعی در رآکتور با شار نوترون گرمایی  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  برحسب زمان.



شکل ۶. طیف گامای گادولینیم طبیعی پرتودهی شده در رآکتور.

## ۴. نتیجه‌گیری

در این مطالعه، روش‌های تولید رادیونوکلید درمانی ترسیم- $^{161}\text{Gd}$  مورد بررسی نظری و تجربی قرار گرفت. نتایج محاسبه‌های نظری نشان داد که تولید مستقیم ترسیم- $^{161}\text{Gd}$ ، به دلایلی چون فعالیت ناچیز تولید شده و خلوص رادیونوکلیدی پایین به دلیل حضور غیر قابل اجتناب ترسیم- $^{160}\text{Gd}$ ، در رآکتور تحقیقاتی تهران به صرفه نخواهد بود. تولید غیرمستقیم ترسیم- $^{161}\text{Gd}$ ، نسبتاً مناسب بوده و چون امکان جداسازی ترسیم از گادولینیم وجود دارد، ترسیم- $^{161}\text{Gd}$  تولید شده در این روش بدون همراه‌بر بوده و خلوص رادیونوکلیدی آن در صورت استفاده از گادولینیم- $^{160}\text{Gd}$  غنی شده، برای استفاده‌ی درمانی مناسب خواهد بود. با توجه به تأیید تجربی محاسبه، می‌توان نتیجه گرفت که با استفاده از حدود  $10$



## مرجع‌ها

- [1] H. Uusijärvi, P. Bernhardt, F. Rösch, H.R. Maecke, E. Forssell-Aronsson, Electron-and positron-emitting radiolanthanides for therapy: aspects of dosimetry and production, *Journal of Nuclear Medicine*, 47(5) (2006) 807-814.
- [2] S. Lehenberger, C. Barkhausen, S. Cohrs, E. Fischer, J. Grünberg, A. Hohn, U. Köster, R. Schibli, A. Türler, K. Zhernosekov, The low-energy  $\beta^-$  and electron emitter  $^{161}\text{Tb}$  as an alternative to  $^{177}\text{Lu}$  for targeted radionuclide therapy, *Nuclear medicine and biology*, 38(6) (2011) 917-924.
- [3] C. Müller, K. Zhernosekov, U. Köster, K. Johnston, H. Dorrer, A. Hohn, N.T. Van Der Walt, A. Türler, R. Schibli, A unique matched quadruplet of terbium radioisotopes for PET and SPECT and for  $\alpha$ -and  $\beta^-$ -radionuclide therapy: an in vivo proof-of-concept study with a new receptor-targeted folate derivative, *Journal of Nuclear Medicine*, 53(12) (2012) 1951-1959.
- [4] C. Müller, J. Reber, S. Haller, H. Dorrer, P. Bernhardt, K. Zhernosekov, A. Türler, R. Schibli, Direct in vitro and in vivo comparison of  $^{161}\text{Tb}$  and  $^{177}\text{Lu}$  using a tumour-targeting folate conjugate, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, (2013) 1-10.
- [5] J. Grünberg, D. Lindenblatt, H. Dorrer, S. Cohrs, K. Zhernosekov, U. Köster, A. Türler, E. Fischer, R. Schibli, Anti-L1CAM radioimmunotherapy is more effective with the radiolanthanide terbium-161 compared to lutetium-177 in an ovarian cancer model, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, (2014) 1-9.
- [6] IAEA-TECDOC, Quantifying uncertainty in nuclear analytical measurements, (2004).