



ارزیابی اکتیویته ویژه لوتسیوم-۱۷۷ تولیدی به دو روش مستقیم و غیرمستقیم با استفاده از رآکتور تحقیقاتی تهران

سیمیندخت شیروانی آرانی^{*}، علی بهرامی سامانی، محمد قنادی مراغه

پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۱۳۶۵-۸۴۸۶، تهران-ایران

*Email: smshirvani@aeoi.org.ir

مقاله‌ی پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۶/۲۹ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۰/۱۴

چکیده

در پژوهش حاضر به بررسی امکان تولید رادیونوکلید لوتسیوم-۱۷۷، ^{177}Lu ، در رآکتور تحقیقاتی تهران، TRR، پرداخته شده است. ^{177}Lu با داشتن ویژگی‌های واپاشی هسته‌ای مناسب و هم‌چنین رفتار شیمیایی مطلوب، یک رادیونوکلید ایده‌آل جهت تهیه رادیوداروهای درمانی است. برخی از رادیوداروهای حاوی ^{177}Lu در حال حاضر در کشور در درمان انواع سرطان استفاده می‌شود و بسیاری از آن‌ها تحت آزمایشات بالینی هستند. رادیونوکلید ^{177}Lu را می‌توان یا مستقیماً از طریق واکنش $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ یا به طور غیرمستقیم طی واکنش $^{176}\text{Lu} \xrightarrow{\beta^-} ^{177}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ تولید کرد. بازده پرتودهی ^{177}Lu در هر دو مسیر تولید به صورت تجربی در ۱۴ روز تابش در شار نوترونی حرارتی $5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ، تعیین شده و با محاسبات نظری مربوطه مقایسه شد. اثر شار نوترون حرارتی بالاتر و هم‌چنین کاهش درصد غنی‌سازی ^{176}Yb بر تغییرات اکتیویته / اکتیویته ویژه حاصل، با استفاده از نرم‌افزار متلب به صورت تئوری مورد بررسی قرار گرفت. مشخص شد در هر دو روش تولید، شار نوترون بالاتر منجر به تولید اکتیویته / اکتیویته ویژه بالاتر می‌شود. با این حال، هیچ تأثیری بر سرعت افت اکتیویته ویژه طی دو هفته پس از پایان پرتودهی ندارد. به علاوه استفاده از ایتربیم-۱۷۶ با غنای پایین‌تر در روش غیرمستقیم، منجر به کاهش اکتیویته ویژه سریع‌تر طی دو هفته پس از پایان پرتودهی می‌شود.

کلیدواژه‌ها: لوتسیوم-۱۷۷، اکتیویته ویژه، همراه با حامل اضافه، بدون حامل اضافه، رآکتور تحقیقاتی تهران

Evaluation of the produced ^{177}Lu -specific activity via direct and indirect methods using Tehran Research Reactor

S. Shirvani-Arani*, A. Bahrami-Samani, M. Ghannadi-Maragheh

Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box:11365-8486, Tehran-Iran

Research Article

Received 20.9.2021, Accepted 4.1.2022

Abstract

The present research investigates the feasibility of producing the radionuclide Lutetium-177 (^{177}Lu) at the Tehran research reactor, TRR. ^{177}Lu , with suitable nuclear decay characteristics and good chemical behavior, is an ideal therapeutic radionuclide. Some ^{177}Lu -containing radiopharmaceuticals are currently applied in the treatment of various cancers, and many are under development and being tested in clinical trials in Iran. The radionuclide ^{177}Lu can be produced either directly by the $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ reaction or indirectly by the $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \xrightarrow{\beta^-} ^{177}\text{Lu}$ reaction. The irradiation yield of ^{177}Lu in both production routes was experimentally determined for 14 days at a thermal neutron flux of $5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ and was compared with the theoretical calculations. The effects of higher neutron fluxes and a reduction in ^{176}Yb -enrichment-percentage on the produced activity/specific activity variations were assessed theoretically using MATLAB software. It was found that higher neutron fluxes led to higher activity. However, it does not impact specific activity fall rates two weeks after the end of the bombardment. In addition, a lower enrichment percentage of the target material utilized in the indirect method leads to a faster specific activity fall two weeks after the end of the bombardment.

Keywords: Lutetium-177, Specific activity, Carrier added, Non carrier added, Tehran Research Reactor



۱. مقدمه

فروپاشی لوتسیوم- ^{177}Lu با نیمه عمر 6.73 روز از طریق واپاشی بتا با انرژی بیشینه‌هایی برابر با $(.78/6) \text{ keV}$ ، 49.8 keV ($.9/1$)، 38.5 keV ($.12/2$)، 17.6 keV صورت می‌پذیرد. لوتسیوم- ^{177}Lu هم‌چنین دارای نشر گاما با انرژی‌های ($.11$) 20.8 keV و ($.6/4$) 112 keV است که برای تصویربرداری با دوربین گاما جهت بررسی توزیع زیستی در محیط زنده مناسب هستند [۱]. میزان اکتیویته ویژه تئوری برای لوتسیوم- ^{177}Lu با خلوص رادیونوکلیدی 100% ، برابر با 4.07 TBq (110 Ci)/ mg می‌باشد. لوتسیوم- ^{177}Lu به همراه گالیم- ^{68}Ga برای رادیونشان‌داری مولکول‌های فعال بیولوژیکی، زوج تشخیصی/درمانی جذابی را تشکیل می‌دهند. گالیم- ^{68}Ga که نشرکننده پوزیترون بوده و رادیونوکلیدی با رفتار شیمیایی مشابه لوتسیوم- ^{177}Lu است، عامل مناسبی جهت کاربردهای تصویربرداری است. استفاده از گالیم- ^{68}Ga در کنار لوتسیوم- ^{177}Lu امکان نظارت بر عملکرد درمان را از طریق تصویربرداری تشخیصی کمی PET با وضوح بالاتر فراهم می‌آورد. چنین زوجی از رادیونوکلیدها، منتج به شکل‌گیری عملکردی می‌گردد که با عنوان رویکرد «ترانوستیک»^۱ از آن یاد می‌شود [۲].

در سال ۱۹۷۸ برای نخستین بار توزیع زیستی رادیوایزوتوپ لوتسیوم- ^{177}Lu در موش گزارش شد [۳]. به دنبال آن با تزریق درون مفصلی لوتسیوم- ^{177}Lu به موش‌های صحرایی که آرتروز داشتند، تلاش‌هایی در جهت درمان آن‌ها صورت گرفت. در گام بعدی داروسازان هسته‌ای به نشان‌داری داروهای سیستمیک با استفاده از لوتسیوم- ^{177}Lu روی آورده و به بررسی تأثیر آن‌ها در درمان سرطان پرداختند [۴، ۵]. در مدت زمان نسبتاً کوتاهی قابلیت لوتسیوم- ^{177}Lu ، در زمینه درمان هدفمند تقریباً تمام بافت‌های بدن نشان داده شد. در درمان هدفمند از پپتیدهایی بهره جسته می‌شود که گیرنده‌هایی که روی سطح سلول‌های توموری بیش از حد بیان می‌شوند را هدف‌گیری می‌کنند. مهم‌ترین رادیوداروهای هدفمند، شامل آنالوگ‌های سوماتواستاتین^۳ نشان‌دار شده با ^{177}Lu برای درمان تومورهای عصبی و غدد درون‌ریز و درمان سرطان پروستات با استفاده از لیگاندهای PSMA هستند. تجویز ^{177}Lu -DOTATATE اکنون یک روش درمانی تأیید شده توسط آژانس دارویی اروپا و آژانس غذا و داروی آمریکا، EMA/FDA، است که کارایی آن برای بیماران با تومورهای مغزی متاستازی یا غیر قابل جراحی نیز به اثبات رسیده است [۶]. در حال حاضر قیمت هر کوری «لوتسیوم- ^{177}Lu بدون حامل اضافه»، 4000 تا 5000 دلار است.

قیمت هر دز رادیوداروی لوتاترا، ^{177}Lu -DOTATATE، که حاوی 200 میلی‌کوری لوتسیوم- ^{177}Lu است، برابر با 35000 دلار و برای 8 هفته (طول دوره درمان) و در مجموع چهار دز، برابر با 140000 دلار، برآورد شده است [۷]. پیش‌بینی دقیق میزان نیاز به لوتسیوم- ^{177}Lu با تکیه بر اطلاعات موجود در منابع تحقیق رایگان و در دسترس، دشوار است. با تجزیه و تحلیل تجاری بازار، انتظار می‌رود شاهد رشد قابل ملاحظه‌ای در میزان تقاضا برای لوتسیوم- ^{177}Lu در سال‌های پیش‌رو باشیم [۷، ۸]. با ظهور رادیوداروهای جدید بر پایه لوتسیوم- ^{177}Lu ، تقاضای جهانی برای لوتسیوم- ^{177}Lu باز هم چندین برابر خواهد شد.

در ایران، اولین بار در سال‌های $1391-1390$ شمسی، رادیونوکلید لوتسیوم- ^{177}Lu همراه با حامل اضافه، $^{177}\text{Lu}(\text{CA})$ طی 5 روز پروتوکل اکسید لوتسیوم طبیعی (با درصد خلوص 99.999) در رآکتور تحقیقاتی تهران با شار $10^{13} \times 4$ تولید شد. محصول $^{177}\text{Lu}(\text{CA})$ تولیدی با اکتیویته ویژه و خلوص رادیونوکلیدی به ترتیب برابر با $70-80 \text{ mCi/mg}$ (تقریباً $1-3 \text{ GBq/mg}$) و 99.98% جهت نشان‌داری اتیلین‌دی‌آمین‌تترامتیلن‌فسفونیک اسید، EDTMP، مورد استفاده قرار گرفت. محصول ^{177}Lu -EDTMP، پس از گذراندن مراحل کنترل کیفی مربوطه، جهت بررسی عملکرد بالینی در اختیار پزشکان هسته‌ای کشور قرار گرفت [۹]. $^{177}\text{Lu}(\text{CA})$ تولیدی با همان اکتیویته ویژه ($1-3 \text{ GBq/mg}$) و خلوص رادیونوکلیدی (بیش از 99%) جهت نشان‌داری ترکیبات دارویی دیگر مورد استفاده قرار گرفت که نتایج آن‌ها به چاپ رسیده است [۱۰-۱۸].

در ادامه فعالیت‌های تحقیق و توسعه رادیوداروهای حاوی لوتسیوم- ^{177}Lu و ورود به دنیای رادیوداروهای حاوی آنتی‌بادی‌ها و پپتیدها نیاز به لوتسیوم- ^{177}Lu در شکل بدون حامل اضافه $^{177}\text{Lu}(\text{NCA})$ ، کاملاً احساس شد و مطالعات بر روی تولید $^{177}\text{Lu}(\text{NCA})$ در کشور آغاز شد [۱۹، ۲۰]. در سال 1396 رادیوداروهای ^{177}Lu -DOTATATE و ^{177}Lu -PSMA $_{617}$ با استفاده از لوتسیوم- ^{177}Lu بدون حامل اضافه وارداتی، در کشور تولید شده و پس از گذراندن دوره‌های کنترل کیفی مربوطه، در فاز بالینی مورد استفاده قرار گرفت. تلاش‌ها در جهت تولید و کاربرد رادیوداروهای حاوی لوتسیوم- ^{177}Lu تا امروز در کشور ادامه پیدا کرده و رادیوداروهای دیگری نیز تحت آزمایشات بالینی هستند. از آن‌ها می‌توان به ^{177}Lu -FAPI $_{46}$ و ^{177}Lu -Pentixather اشاره کرد که تحت آزمایش و بررسی در فاز ۱ بالینی هستند. در حال حاضر لوتسیوم- ^{177}Lu مورد استفاده برای تولید این رادیوداروها کماکان از محل واردات تأمین می‌گردد. بر اساس گزارش‌ها، جامعه پزشکی ایران، ماهانه به 15

1. Theranostic
2. Peptide
3. Somatostatin



در روش تولید لوتسیوم-۱۷۷ در شکل همراه با حامل اضافه، $^{177}\text{Lu}(\text{CA})$ ، لوتسیوم پایدار طبیعی تحت پرتودهی نوترونی قرار می‌گیرد. به این روش، روش مستقیم تولید لوتسیوم-۱۷۷ گفته می‌شود. در این روش، به منظور افزایش بازدهی، و همچنین جلوگیری از تولید سایر ایزوتوپ‌های پرتوزای نامطلوب و ناخواسته، ماده هدف از جنس لوتسیوم-۱۷۶ غنی شده، ^{176}Lu ، مورد استفاده قرار می‌گیرد. مزیت روش مستقیم عدم نیاز به فراوری رادیوشیمیایی خاص پس از پرتودهی است. این روش البته دارای معایبی نیز هست. در انتهای عملیات پرتودهی، بخش عمده‌ای از محصول ^{177}Lu ، شامل ماده هدف لوتسیوم پایدار است. ^{177}Lu نیز خود به تدریج دچار فروپاشی می‌شود و سهم لوتسیوم-۱۷۷ در محصول زمانی که به بیمار تزریق می‌شود، از این میزان نیز کم‌تر است. عیب دیگر این روش این است که طی پرتودهی، نه تنها ^{177}Lu تولید می‌شود، بلکه مقداری $^{177\text{m}}\text{Lu}$ نیز تولید می‌گردد که یک نشرکننده بتای نامطلوب و با طول عمر ۱۶۰ روز است. این مورد باعث بروز چالش‌های بیش‌تر برای مثال در زمینه مدیریت پسماند داروهای حاصله، می‌شود.

روش دوم شامل تولید لوتسیوم-۱۷۷ به شکل غیرمستقیم است که در آن از ایتربیم به عنوان ماده هدف جهت پرتودهی نوترونی استفاده می‌شود. به منظور افزایش بازدهی و جلوگیری از ایجاد سایر رادیوایزوتوپ‌ها، ایتربیم تا بیش از ۹۹٪ نسبت به ^{176}Yb غنی‌سازی می‌شود [۲۱]. پرتودهی نوترونی موجب تولید ^{177}Yb می‌شود که نیمه‌عمر آن کم‌تر از ۲ ساعت است و طی فروپاشی بتا به ^{177}Lu تبدیل می‌شود. یکی از مزایای این روش این است که با جداسازی لوتسیوم تولیدی از ماده هدف ایتربیمی، لوتسیوم-۱۷۷ با اکتیویته ویژه بالا حاصل می‌شود. مزیت دیگر این است که با تولید لوتسیوم-۱۷۷ طی پرتودهی ^{176}Yb ناخالصی نامطلوب $^{177\text{m}}\text{Lu}$ تولید نمی‌شود. با این وجود، این روش دارای معایبی نیز هست. اول این که واکنش هسته‌ای با احتمال کمی رخ می‌دهد، به طوری که مقادیر بیش‌تری از ماده هدف ایتربیم غنی‌شده مورد نیاز است تا بتوان به اکتیویته‌ای معادل آن‌چه که از یک میلی‌گرم لوتسیوم به دست می‌آید، رسید. دوم، نیاز است که لوتسیوم حاصل در مقادیر بسیار کم از ماده هدف ایتربیمی در مقادیر بالا جداسازی شود که فرایندی چالش‌برانگیز است.

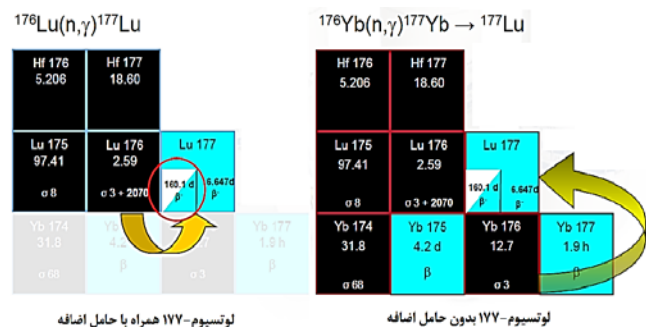
اکتیویته ویژه. با در نظر گرفتن کاربردهای درمانی متعدد لوتسیوم-۱۷۷ مسلماً دستیابی به بالاترین اکتیویته ممکن امری مهم و حیاتی است. به این ترتیب حضور سایر ایزوتوپ‌های لوتسیوم در محصول باید تا حد امکان در کم‌ترین مقدار باشد. پیش از انجام فرایند نشان‌دارسازی از رابطه زیر جهت تعیین اکتیویته ویژه لوتسیوم-۱۷۷ استفاده می‌شود:

کوری لوتسیوم-۱۷۷ نیاز داشته و این نیاز روز به روز در حال افزایش است. شایان ذکر است پیش‌بینی می‌شود با ورود رادیوداروهای که پیش‌تر به آن‌ها اشاره شد به لیست رسمی رادیوداروهای کشور، طی سال‌های آتی نیاز به لوتسیوم-۱۷۷ با افزایش تا حدود ۱۶۰ درصد پیشرفت داشته باشد. با توجه به قیمت بالای لوتسیوم-۱۷۷ و نیاز رو به رشد به این رادیونوکلید لازم است تمرکز بیش‌تری روی تولید آن در شکل بدون حامل اضافه صورت پذیرد. علاوه بر چالش‌های مربوط به فرایند تولید، این نگرانی نیز وجود دارد که موجودی ^{177}Lu به عنوان یک ایزوتوپ پزشکی ممکن است برای طولانی مدت کافی نباشد.

در این مطالعه به صورت تئوری و تجربی، به بررسی امکان تولید لوتسیوم-۱۷۷ در رآکتور تحقیقاتی تهران در مقیاس بالا، پرداخته شد هدف اصلی این مطالعه بررسی اثر شار رآکتور و میزان غنای ماده هدف بر تولید لوتسیوم-۱۷۷ و امکان‌سنجی تولید رادیوایزوتوپ یاد شده با استفاده از رآکتور تحقیقاتی تهران است. با اجرای محاسبات هسته‌ای اثر افزایش شار رآکتور در هر دو روش مستقیم و غیرمستقیم، و همچنین اثر میزان غنای ماده هدف در روش غیرمستقیم بر میزان اکتیویته ویژه حاصل مورد بررسی قرار گرفت. شرایط بهینه تولید تعیین شده و انواع ناخالصی‌های رادیونوکلیدی با توجه به ماده هدف مورد استفاده، مشخص شده است. شرایط بهینه در فرایند تولید در هر دو روش اعمال شده و نتایج تجربی با نتایج تئوری حاصل از محاسبات مورد مقایسه قرار گرفت. لازم به ذکر است نحوه انجام فراوری رادیوشیمیایی لوتسیوم-۱۷۷ تولید شده خارج از موضوع مطالعه حاضر است و در قالب گزارش دیگری به تفصیل ارائه خواهد شد.

۲. روش کار

در حال حاضر دو روش معمول برای تولید ^{177}Lu وجود دارد که منجر به تولید لوتسیوم-۱۷۷ در دو شکل بدون حامل اضافه، $^{177}\text{Lu}(\text{NCA})$ ، و همراه با حامل اضافه، $^{177}\text{Lu}(\text{CA})$ ، می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱. روش‌های تولید لوتسیوم-۱۷۷ در دو شکل بدون حامل اضافه، $^{177}\text{Lu}(\text{NCA})$ و همراه با حامل اضافه، $^{177}\text{Lu}(\text{CA})$.



اکتیویته لوتسیوم-۱۷۷ حاصل مورد استفاده قرار گرفت در ادامه آورده شده است که در آن کاهش اکتیویته ناشی از فروپاشی ایتربیم-۱۷۷ به لوتسیوم-۱۷۷ نیز در نظر گرفته شده است.

$$A_{177Lu} = \sigma_{177Yb} \cdot \Phi_{th} \cdot N_{177Yb} \cdot \lambda_{177Lu} \left[\frac{1 - e^{-\lambda_{177Lu}t}}{\lambda_{177Lu}} + \frac{e^{-\lambda_{177Yb}t} - e^{-\lambda_{177Lu}t}}{\lambda_{177Yb} - \lambda_{177Lu}} \right] \quad (2)$$

$$A_{177Lu} = \sigma_{177Yb} \cdot \Phi_{th} \cdot N_{177Yb} \cdot \lambda_{177Lu} \left\{ \frac{1 - e^{-\lambda_{177Lu}t}}{\lambda_{177Lu}} + \frac{e^{-\lambda_{177Yb}t} - e^{-\lambda_{177Lu}t}}{\lambda_{177Yb} - \lambda_{177Lu}} \right\} \quad (3)$$

که در آن N_{177Yb} تعداد اولیه اتم‌های ^{176}Yb ، σ_{176Yb} سطح مقطع واکنش $^{176}Yb(n,\gamma)^{177Yb}$ ، Φ_{th} شار نوترون منبع پرتودهی t مدت زمان پرتودهی، t_d زمان فروپاشی پس از پرتودهی، λ_{177Lu} و λ_{177Yb} به ترتیب ثابت فروپاشی 177Yb و 177Lu می‌باشد. به علاوه معادله ۳ زمان پس از این که ماده هدف از رآکتور بیرون آورده شده را نیز در نظر می‌گیرد. بدین معنا که 177Yb دیگری تولید نمی‌شود. مقادیر به دست آمده از این محاسبات که در جدول‌های ۲ و ۳ آمده است به مقادیر صحیح گرد شده است.

جدول ۱. قله‌های اصلی گاما رادیوایزوتوپ‌های مورد مطالعه

انرژی شدت گاما (%) رادیوایزوتوپ (keV)	انرژی شدت گاما (%) رادیوایزوتوپ (keV)
۳٫۴ ۱۲۲٫۷ ^{177}Yb	۶٫۴ ۱۱۲٫۹
۲۰٫۳ ۱۵۰٫۶	۱۱٫۰ ۲۰۸٫۴
۳٫۱ ۲۸۲٫۵ ^{176}Yb	۰٫۲ ۲۴۹٫۷
۶٫۴ ۳۹۶٫۳	۰٫۲ ۳۲۱٫۳
۲۲٫۱ ۱۷۷٫۲ ^{169}Yb	۱۷٫۶ ۴۱۳٫۷
۳۵٫۸ ۱۹۷٫۹	۱۰٫۵ ۳۱۹٫۰

جدول ۲. تأثیر تغییر شار نوترون حرارتی بر روی تغییرات اکتیویته ^{177}Lu (Ci) و اکتیویته ویژه ^{177}Lu با گذشت زمان

شار $cm^{-2} s^{-1}$	اکتیویته ^{177}Lu پس از دو هفته (Ci)	اکتیویته ^{177}Lu دو هفته پس از پایان پرتودهی (mCi)	اکتیویته ویژه ^{177}Lu پس از دو هفته پرتودهی (Ci/mg)	اکتیویته ویژه ^{177}Lu مقدار بیشینه (Ci/mg)	اکتیویته ویژه ^{177}Lu پس از دو هفته پرتودهی (Ci/mg)
5×10^{13}	۵	۰٫۵۱	۰٫۵۵	۷	۱٫۲
1×10^{14}	۱۰	۰٫۹۶	۱٫۰	۱۵	۳
5×10^{14}	۲۸	۳٫۱	۳٫۳	۶۰	۲۰

جدول ۳. تأثیر تغییر غنای ماده هدف و شار نوترون حرارتی بر روی تغییرات اکتیویته ^{177}Lu (Ci) و اکتیویته ویژه ^{177}Lu

شار $cm^{-2} s^{-1}$	درصد غنای ایتربیم	اکتیویته ^{177}Lu پس از دو هفته پرتودهی (Ci)	اکتیویته ویژه ^{177}Lu پس از دو هفته پرتودهی (Ci)	اکتیویته ویژه ^{177}Lu پس از دو هفته پرتودهی (Ci/mg)	اکتیویته ویژه ^{177}Lu پس از دو هفته پرتودهی (Ci/mg)
5×10^{13}	۹۶٫۵	۱	۰٫۲	~۸۰	~۳۰
5×10^{13}	۹۹٫۵	۱	۰٫۲	~۱۱۰	~۸۰
1×10^{14}	۹۹٫۵	۲	۰٫۵	~۱۱۰	~۸۰
5×10^{14}	۹۹٫۵	۱۰	۲	~۱۱۰	~۸۰

$$S = \frac{A_{177Lu}}{m_{177Lu} + m_{175Lu} + m_{Lu}} \quad (1)$$

در این جا A_{177Lu} اکتیویته سنجیده شده لوتسیوم-۱۷۷ در هر زمان و m_{177Lu} ، m_{175Lu} و m_{Lu} به ترتیب جرم‌های مربوط به لوتسیوم سرد، لوتسیوم-۱۷۵ و لوتسیوم-۱۷۷ موجود در نمونه است. اکتیویته لوتسیوم با استفاده اسپکتروسکوپی گاما با استفاده از دتکتور HPGe سنجیده می‌شود.

۱.۲ محاسبات نظری

با توجه به مطالب یاد شده در بالا اهمیت میزان اکتیویته ویژه، شار رآکتور و نوع و غنای ماده هدف به‌وضوح قابل درک است. به این ترتیب جهت امکان‌سنجی تولید لوتسیوم-۱۷۷ در دو شکل همراه/ بدون حامل اضافه، و بررسی عوامل یاده شده، ابتدا محاسبات نظری با استفاده از بسته نرم‌افزاری متلب انجام شد. جهت بررسی اثر میزان شار رآکتور بر روی اکتیویته تولیدی و آهنگ تغییرات اکتیویته ویژه لوتسیوم-۱۷۷، با استفاده از پرتودهی ۱ میلی گرم اکسید لوتسیوم غنی شده-۱۷۶ با ترکیب شیمیایی Lu_2O_3 و با غنای ۷۶٫۴ درصد، محاسبات در شارهای $5 \times 10^{13} cm^{-2} s^{-1}$ ، الف و $1 \times 10^{14} cm^{-2} s^{-1}$ ، ب و $5 \times 10^{14} cm^{-2} s^{-1}$ ، ج و به مدت ۱۴ روز اجرا شد.

همچنین محاسبات با استفاده از بسته نرم‌افزاری متلب جهت بررسی اثر میزان شار رآکتور و میزان غنای اکسید ایتربیم-۱۷۵ بر روی اکتیویته و اکتیویته ویژه لوتسیوم-۱۷۷ بدون حامل اضافه، برای پرتودهی ۱۰۰ میلی گرم اکسید ایتربیم غنی شده -۱۷۶ با ترکیب شیمیایی Yb_2O_3 و با غنای ۹۹٫۵ درصد و ۹۶٫۵ درصد در رآکتور تهران رآکتور تحقیقاتی تهران و با شار نوترون گرمایی با مقادیر $5 \times 10^{13} cm^{-2} s^{-1}$ ، الف و ب، و نیز برای غنای ۹۹٫۵ درصد در شارهای $1 \times 10^{14} cm^{-2} s^{-1}$ ، ج و $5 \times 10^{14} cm^{-2} s^{-1}$ ، د، برای مدت زمان ۱۴ روز پرتودهی اجرا شد. فرم ریاضی فرمول‌هایی که در این محاسبات جهت محاسبه



۲.۲ آزمایشات تجربی

کلیه مواد شیمیایی مورد استفاده محصول شرکت سیگما - آلدريج^۱ می‌باشند. اکسید لوتسیوم غنی شده -۱۷۶ با ترکیب شیمیایی Lu_2O_3 و با غنای ۷۶/۴ درصد و هم‌چنین اکسید ایتربیوم غنی شده -۱۷۶ با ترکیب شیمیایی Yb_2O_3 و با غنای ۹۹/۵ درصد از شرکت CMR روسیه خریداری شد. برای آماده‌سازی نمونه‌ها جهت پرتودهی، ۱ میلی گرم اکسید لوتسیوم غنی شده -۱۷۶ با ترکیب شیمیایی Lu_2O_3 و با غنای ۷۶/۴ درصد و ۱۰۰ میلی‌گرم اکسید ایتربیوم غنی شده -۱۷۶ با ترکیب شیمیایی Yb_2O_3 و با غنای ۹۹/۵ درصد به طور جداگانه در اسید نیتریک ۱۰٪ به طور کامل حل شدند. محلول‌های حاصل در کیپسول کوارتزی قرار گرفته و در دمای 120°C در آن خشک شدند. پس از این‌که کیپسول‌های کوارتزی جوش داده و کاملاً بسته شد، درون محفظه آلومینیمی قرار گرفته و درب محفظه آلومینیمی جوش خورد. نمونه‌های تهیه شده در رآکتور تحقیقاتی تهران در شار نوترون حرارتی $5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ و به مدت ۱۴ روز، پرتودهی شدند. لوتسیوم-۱۷۷ حاصل از روش مستقیم-پرتودهی لوتسیوم-۱۷۶ بدون جداسازی تحت آزمایشات کنترل کیفی قرار گرفته و طیف گامای حاصل از آن با استفاده از سیستم طیف‌سنجی گاما مدل SILENA ساخت کشور ایتالیا و مجهز به آشکارساز HPGe ثبت گردید. لوتسیوم-۱۷۷ حاصل از پرتودهی اکسید ایتربیوم-۱۷۶ تحت فرایند دقیق جداسازی قرار گرفته و محلول حاوی لوتسیوم-۱۷۷ بدون حامل اضافه از آن جداسازی و سپس تخلیص گردید و طیف گامای آن ثبت شد. فرایند جداسازی و تخلیص مبحثی مفصل است که در گزارش دیگری آورده خواهد شد. فرایند جداسازی با استفاده از روش کروماتوگرافی ستونی اجرا شد. سنجش و محاسبه فعالیت پرتوزایی هر یک از رادیوایزوتوپ‌ها بر اساس قله‌های انرژی مطابق جدول ۳ انجام شده است [۲۲].

۳. نتایج

۳.۱ نتایج محاسبات

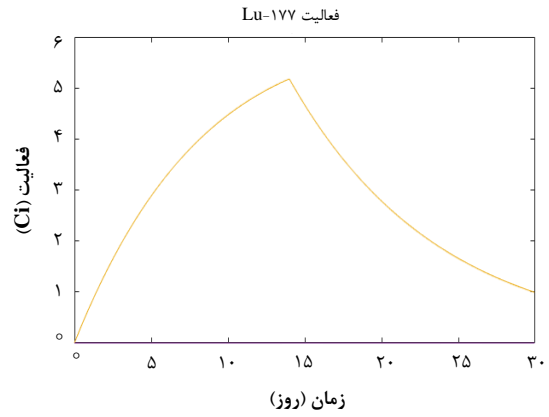
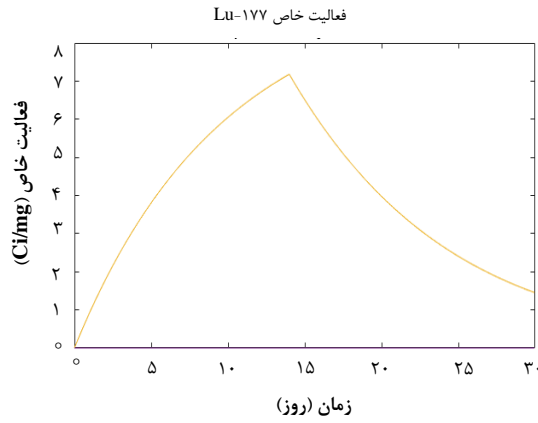
۳.۱.۱ نتایج محاسبات برای روش تولید مستقیم با استفاده از پرتودهی ماده هدف غنی شده در شارهای مختلف در شکل ۲ (الف، ب و ج)، نتایج محاسبات متلب در شکل نمودار آهنگ تغییرات اکتیویته و اکتیویته ویژه لوتسیوم-۱۷۷ همراه با حامل اضافه، جهت بررسی اثر میزان شار رآکتور بر روی اکتیویته تولیدی و آهنگ تغییرات اکتیویته ویژه لوتسیوم-۱۷۷، برای پرتودهی ۱ میلی‌گرم اکسید لوتسیوم غنی شده -۱۷۶ با ترکیب شیمیایی Lu_2O_3 و با غنای ۷۶/۴ درصد، محاسبات با استفاده از برنامه متلب در شارهای $5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ، الف و $1 \times 10^{14} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ، ب و $5 \times 10^{14} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ، ج و به مدت ۱۴ روز اجرا شد.

همان‌طور که از نمودارهای شکل ۲ و نتایج حاصل از آن‌ها که در جدول ۲ نمایش داده شده است، برداشت می‌شود با افزایش شار رآکتور، مسلماً اکتیویته $^{177}\text{Lu}(\text{CA})$ تولیدی افزایش می‌یابد. تا جایی‌که در شار $5 \times 10^{14} \text{ n.cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ میزان اکتیویته ویژه، (60 Ci/mg) ، نزدیک می‌شود. هم‌چنین اکتیویته ناخالصی رادیونوکلیدی با نیمه‌عمر بلند $^{177\text{m}}\text{Lu}$ نیز همراه با افزایش شار رآکتور افزایش می‌یابد و به دلیل نیمه‌عمر بالایی که دارد، میزان اکتیویته آن کماکان تا دو هفته پس از پایان پرتودهی تغییر چندانی ندارد، که پدیده‌ای نامطلوب است. نکته حایز اهمیت دیگر، افت اکتیویته ویژه لوتسیوم-۱۷۷ تولیدی به حدود ۶۷ درصد میزان اولیه حتی با افزایش شار رآکتور است.

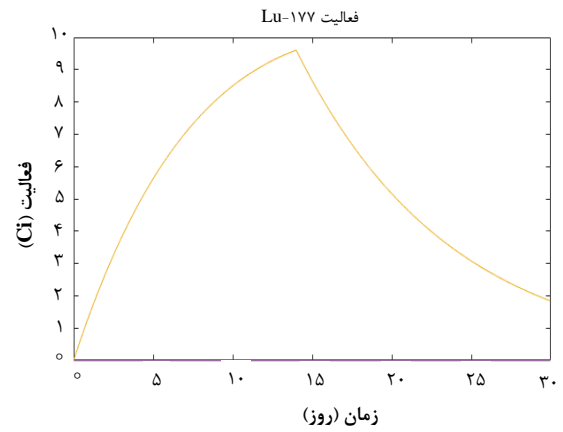
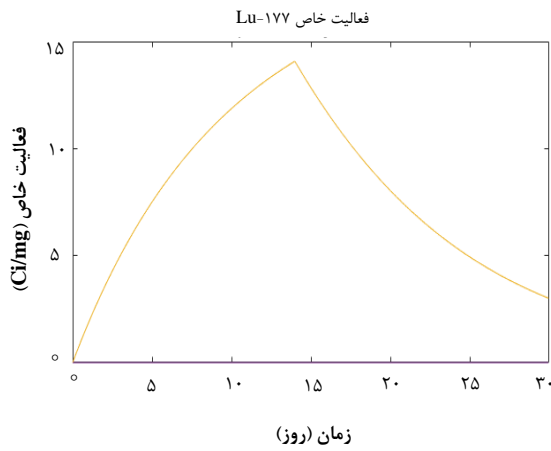
۳.۱.۲ نتایج محاسبات برای روش تولید غیرمستقیم با استفاده از پرتودهی ماده هدف غنی شده با غنای متفاوت و در شارهای مختلف نمودار حاصل از اجرای برنامه متلب جهت محاسبه اکتیویته و اکتیویته ویژه لوتسیوم-۱۷۷ بدون حامل اضافه، برای پرتودهی ۱۰۰ میلی‌گرم اکسید ایتربیوم غنی شده -۱۷۶ با ترکیب شیمیایی Yb_2O_3 و با غنای ۹۶/۵ و ۹۹/۵ درصد در رآکتور تهران رآکتور تحقیقاتی تهران با شار نوترون گرمایی $5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ و برای مدت زمان ۱۴ روز پرتودهی در شکل ۳، الف و ب، و با غنای ۹۹/۵ درصد در شارهای $5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ، ب و $5 \times 10^{14} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ، در شکل ۳ ج و د، نمایش داده شده است.



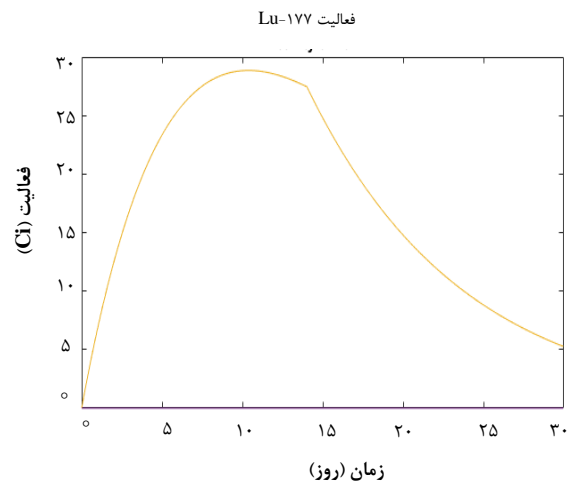
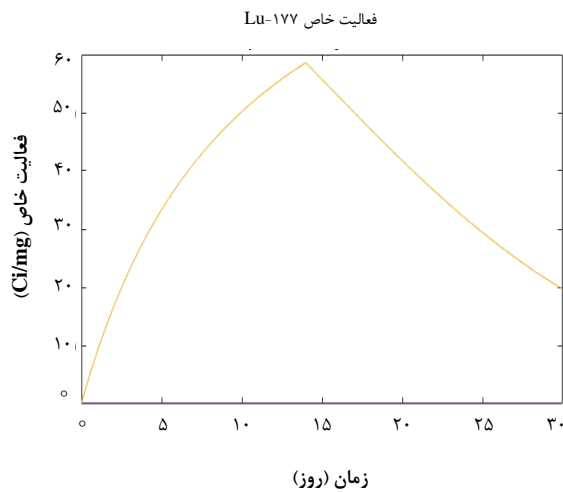
(الف)



(ب)

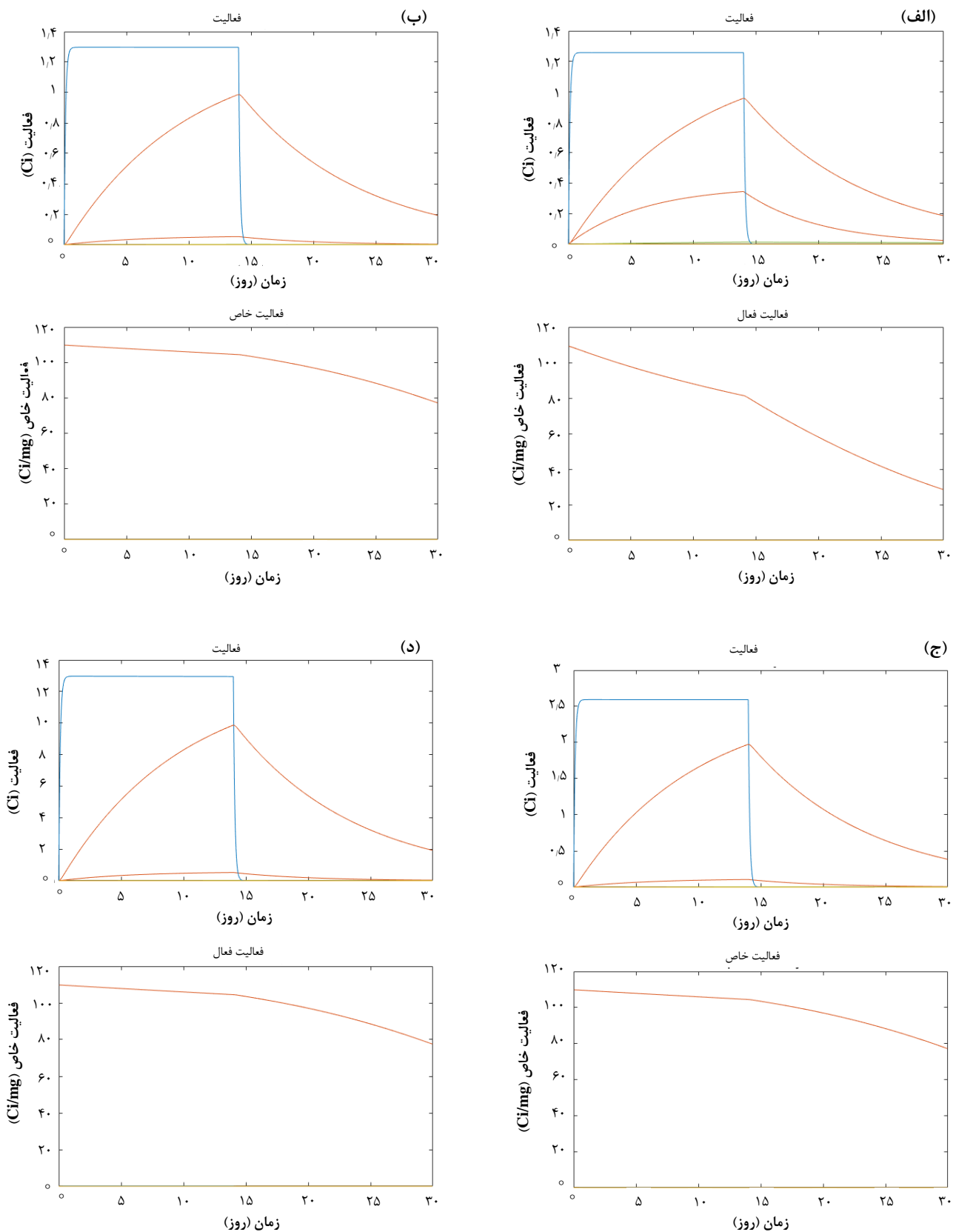


(ج)



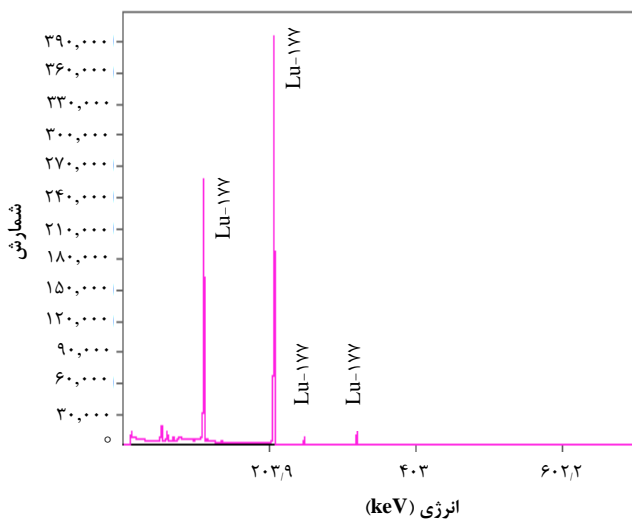
شکل ۲. نمودارهای حاصل از محاسبات متلب برای تولید مستقیم لوتسیوم-۱۷۷ از پرتودهی ۱ میلی‌گرم اکسید لوتسیوم غنی شده-۱۷۶ با غنای ۰.۷۶٪ (الف) در شار $5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ (ب) در شار $1 \times 10^{14} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ (ج) در شار $5 \times 10^{14} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$.



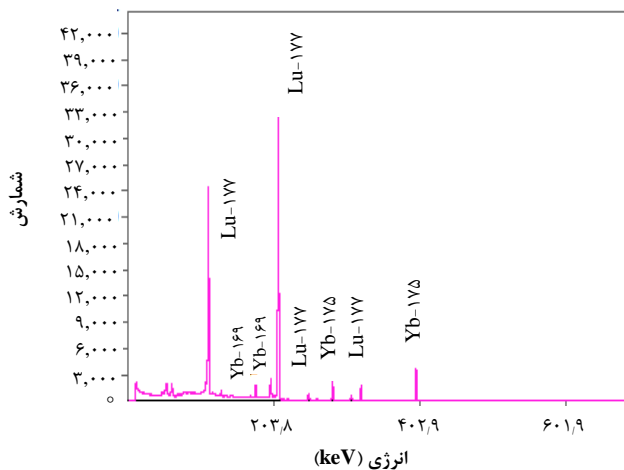


شکل ۳. نمودارهای حاصل از محاسبات متلب برای تولید مستقیم لوتسیوم-۱۷۷ از پرتودهی ۱۰۰ میلی گرم اکسید ایتربیوم با غنای ۹۶/۵ و ۹۹/۵ درصد، (الف و ب) در شار $5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ (ج)، در شار $1 \times 10^{14} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ (د)، در شار $5 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ (ه) و در شار $1 \times 10^{14} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ (و).





شکل ۴. طیف گامای لوتسیوم- ^{177}Lu تولید شده به روش مستقیم.



شکل ۵. طیف گامای لوتسیوم- ^{177}Lu تولید شده به روش غیرمستقیم.

۴. بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه خلوص رادیونوکلیدی و اکتیویته ویژه قابل حصول برای لوتسیوم- ^{177}Lu با استفاده از رآکتور تحقیقاتی تهران چه در شکل همراه با حامل اضافه و چه در شکل بدون حامل مورد بررسی قرار گرفت که در ادامه هر یک مورد بحث قرار می‌گیرد.

۱.۴ روش تولید مستقیم $^{177}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$

اکتیویته ویژه ^{177}Lu که از این روش، در این تحقیق و به طور محاسباتی و تجربی در شرایط رآکتور تهران به دست آمد، تقریباً برابر با $260\text{ GBq (}\gamma\text{ Ci)/mg}$ بود. در نتیجه حداکثر اکتیویته ویژه قابل دستیابی در رآکتور تهران با شار $5 \times 10^{13}\text{ cm}^{-2}\text{ s}^{-1}$ ، کم‌تر از ۱۰ درصد میزان اکتیویته ویژه پیشینه از نظر تئوری است. این میزان اکتیویته ویژه برای تولید داروهای نشان‌دار شده

همان‌طور که از نمودارهای شکل ۳ و نتایج حاصل از آن‌ها که در جدول ۳ نمایش داده شده است، دریافته می‌شود، با افزایش شار رآکتور و همچنین غنای ماده هدف مسلماً اکتیویته و اکتیویته ویژه $^{177}\text{Lu}(\text{NCA})$ تولیدی افزایش می‌یابد. تا جایی که با افزایش شار تا $5 \times 10^{14}\text{ cm}^{-2}\text{ s}^{-1}$ و با استفاده از ماده هدف با غنای ۹۹/۵ درصد، طی ۱۴ روز پرتودهی به اکتیویته ۱۰ کوری و اکتیویته ویژه 80 (Ci/mg) ، می‌توان دست یافت. نکته حایز اهمیت دیگر اثر افزایش غنای ماده هدف بر کاهش سرعت افت اکتیویته ویژه محصول است. با افزایش تنها ۳ درصدی غنای ماده هدف، سرعت افت اکتیویته ویژه حدود ۳۵ درصد کاهش یافته است. و در نهایت مهم‌ترین نکته این‌که با افزایش شار رآکتور از آن‌چه در حاضر در TRR در دسترس است، $5 \times 10^{14}\text{ cm}^{-2}\text{ s}^{-1}$ ، به ۱۰ برابر یعنی $5 \times 10^{13}\text{ cm}^{-2}\text{ s}^{-1}$ هیچ تغییری در میزان سرعت افت اکتیویته ویژه مشاهده نمی‌شود. به این ترتیب با افزایش میزان غنای ماده هدف و مقدار جرم ماده هدف می‌توان به اکتیویته‌های بالا جهت تأمین نیاز کشور - ۱۵ کوری در ماه - دست یافت.

۲.۳ طیف گاما

طیف گامای محصول هر دو روش پس از پرتودهی ثبت شد. با توجه به اطلاعات قید شده در جدول ۱، در شکل‌های ۴ و ۵، هر دو، پیک مربوط به لوتسیوم- ^{177}Lu در انرژی حدود 20.8 keV مشاهده می‌شود. با توجه به این‌که ماده هدف در روش غیرمستقیم ایتربیوم- ^{175}Yb است با توجه به ناخالصی‌هایی که ایتربیوم- ^{175}Yb دارد، پس از فعال‌سازی، ایزوتوپ‌های مختلفی از ایتربیوم تولید می‌شود. از بین آن‌ها ایتربیوم- ^{177}Yb با یک نشر بتا منفی، لوتسیوم- ^{177}Lu را به دست می‌دهد. با توجه به آن‌چه گفته شد، طیف لوتسیوم- ^{177}Lu حاصل از روش غیرمستقیم مسلماً طیفی شلوغ‌تر خواهد بود. در شکل ۵، طیف گامای محصول پرتودهی غیرمستقیم نشان داده شده است. قله‌های مربوط به ایزوتوپ‌های ^{177}Yb ، ^{175}Yb ، ^{169}Yb در انرژی‌های به ترتیب 150.6 keV ، 396.3 keV ، 197.9 keV مشاهده می‌شود.

همچنین اکتیویته‌های سنجیده شده با استفاده از طیف‌سنجی گاما تطابق خوبی را با اکتیویته محاسبه شده که در جدول‌های ۲ و ۳ آمده، نشان داد.



طولانی‌تری داشته و اکتیویته ویژه آن تا ۲ هفته تقریباً ثابت می‌ماند. با این وجود، بازده تولید به دلیل سطح مقطع جذب نوترون حرارتی پایین ^{176}Yb (۲٫۵ بارن) در مقایسه با ^{209}Po بارن برای تولید مستقیم از ^{176}Lu ، پایین است. جداسازی مؤثر مقادیر جزئی ^{177}Lu از مقادیر بالای Yb هدف پرتودهی شده دشوار بوده و نیازمند فراوری رادیوشیمیایی بسیار دقیق همراه با فرایند خالص‌سازی است. به‌علاوه در این روش نه تنها نیاز به ^{176}Yb به‌عنوان ماده هدف غنی شده است، بلکه این ماده هدف، خود نیز باید جداسازی و بازیافت بشود. با وجود معایب ذکر شده، چشماندازهای فوق‌العاده‌ای در رابطه با استفاده از ^{177}Lu بدون حامل اضافه در درمان هدفمند با رادیونوکلیدها شکل گرفته است؛ از این‌رو، این روش تولید توسط مؤسسات متعددی قویاً دنبال می‌شود.

نام تأمین‌کنندگان اصلی فعلی ^{177}Lu -GMP در سراسر جهان در هر دو شکل همراه با حامل اضافه و بدون حامل اضافه در جدول ۴ آورده شده است. البته علاوه بر این تولیدکنندگان و تأمین‌کنندگان عمده، برخی از کشورها مقادیر کمی از ^{177}Lu نیز برای مصارف داخلی، تولید می‌کنند. نظر به جدول ۴ و مقایسه اکتیویته ویژه لوتسیوم-۱۷۷ همراه با حامل اضافه تولیدی رآکتور تهران (260 GBq/mg) با اکتیویته ویژه محصول سایر کشورها نشان می‌دهد میزان شار رآکتور تأثیر شدیدی بر اکتیویته تولیدی دارد. این در حالی است که اکتیویته ویژه محصول بدون حامل اضافه (296 TBq/mg) قابل مقایسه با اکتیویته ویژه محصول سایر کشورها بوده و به این ترتیب مستقل از شار رآکتور است.

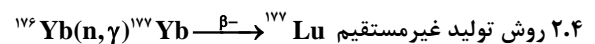
جدول ۴. مقایسه محصول داخلی با محصولات تولیدکنندگان و تأمین‌کنندگان عمده

نوع محصول	اکتیویته ویژه	شرکت‌های تأمین‌کننده
c.a.	$\sim 20 \text{ Ci}(740 \text{ GBq/mg})$	پرکین المر، امریکا
c.a.	$50-80 \text{ Ci}(185-296 \text{ TBq/mg})$	ORNL، امریکا
c.a.	$25 \text{ Ci}(925 \text{ GBq/mg})$	MURR، امریکا
c.a.	$\sim 20 \text{ Ci}(740 \text{ GBq/mg})$	IDB هلند
c.a.	$7 \text{ Ci}(260 \text{ GBq/mg})$	TRR ایران
n.c.a.	$45 \text{ Ci}(1665 \text{ TBq/mg})$	MDS نوردیون، کانادا
n.c.a.	$80 \text{ Ci}(296 \text{ TBq/mg})$	ITG، گارشینگ، آلمان
n.c.a.	$80 \text{ Ci}(296 \text{ TBq/mg})$	TRR ایران

اطلاعات از مرجع [۲۱].

با ^{177}Lu که برای تسکین دردهای متاستازهای استخوانی، سینوکتومی^۱، درمان سرطان کبد و برخی موارد دیگر استفاده می‌شود، کافی است. البته از ^{177}Lu تولید شده با روش مستقیم با اکتیویته ویژه‌های بالاتر و در حدود $(20-30 \text{ Ci/mg})$ ^{177}Lu می‌توان برای نشان‌دارسازی گروه‌های پپتیدی نیز بهره جست اما، اکتیویته ویژه با گذشت زمان کاهش می‌یابد؛ بنابراین، ^{177}Lu حاصل از این روش برای این منظور و سایر مواردی که نیاز به اکتیویته ویژه بالاتر است، محدودیت دارد. هم‌چنین در این روش باید تولید هم‌زمان $^{177\text{m}}\text{Lu}$ را که با چالش‌های حفاظت در برابر اشعه و دفع پسمان مرتبط است، مدنظر داشت.

این روش برای پرتودهی ماده هدف در رآکتور، کم‌ترین پیچیدگی را دارد و نیازمند ساده‌ترین تجهیزات فراوری است. ماده هدف $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ در شرایط پرتودهی در رآکتور پایدار می‌ماند. فراوری ماده هدف پرتودهی شده آسان و سریع است و در اسید معدنی رقیق با حرارت ملایم انجام‌پذیر است. با کاهش یا افزایش جرم ماده هدف مقدار محصول تعیین شده و نیاز به محاسبات یا فراوری پیچیده‌ای نیست. هم‌چنین فراوری، میزان ناچیزی پسمان رادیواکتیو تولید می‌کند. این روش تولید، ارزان‌ترین گزینه را برای دستیابی به ^{177}Lu با خلوص و اکتیویته کافی جهت کاربرد در تولید برخی موارد خاص نظیر رادیوداروهای استخوان‌خواه جهت درمان درد متاستازهای استخوانی را فراهم می‌کند. امکان حصول اکتیویته کافی از سطح مقطع جذب نوترون حرارتی بسیار بالای ^{176}Lu ($\sigma = 2090 \text{ b}$) جهت تولید ^{177}Lu نشأت می‌گیرد. با این حال، نگرانی‌هایی نیز در کاربرد این روش وجود دارد. در ترکیبات لوتسیوم طبیعی، ^{176}Lu فراوانی محدودی (۲٫۶ درصد) دارد و استفاده از ماده هدف ^{176}Lu غنی شده ضروری است.



۲۰۴ روش تولید غیرمستقیم ^{177}Lu طی روش تولید غیرمستقیم و با استفاده از رآکتور تحقیقاتی تهران، اکتیویته ویژه ^{177}Lu به میزان بیش از (80 Ci/mg) 3 TBq که بیش از ۷۰ درصد اکتیویته ویژه بیشینه لوتسیوم-۱۷۷، (110 Ci/mg) 407 GBq است، تولید گردید. وجود ناخالصی رادیواکتیو با نیمه‌عمر بالای $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ، کم‌تر از حد قابل تشخیص بوده و در نتیجه چالش‌های مربوط به حفاظت در برابر اشعه و دفع پسمان به حداقل رسید. اکتیویته ویژه مستقل از شار نوترون بوده و ^{177}Lu تولید شده با این روش عمر نگهداری

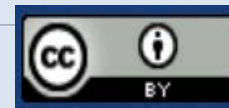


مراجع

1. S. Shirvani Arani, M. Ghannadi-Maragheh, *Translation of the book Chemistry and Analysis of Radionuclides*, Laboratory Methods and Teaching Methods, Published by the Research Institute of Nuclear Sciences and Technologies, Iran, (2013) (In Persian).
2. T. Das, S. Banerjee, *Theranostic Applications of Lutetium-177 in Radionuclide Therapy*, *Curradiopharm*, **9(1)**, 94-101 (2016).
3. W.A. Müller, U. Linzner, E.H. Schäffer, *Organ distribution studies of lutetium-177 in mouse*, *Int J Nucl Med Biol.*, **5(1)**, 29 (1978).
4. A. Ando, et al, *¹⁷⁷Lu-EDTMP: a potential therapeutic bone agent*, *Nucl Med Commun*, **19(6)**, 587 (1998).
5. R.F. Meredith. et al., *Intraperitoneal radioimmunotherapy of ovarian cancer with lutetium-177-CC49*, *J. Nucl. Med.*, **37(9)**, 1491 (1996).
6. J. Strosberg, et al., *Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors*, *N. Engl. J. Med.*, **376(2)**, 125 (2017).
7. *MED raysintell Nuclear Medicine Report and Directory*, **Edition** (2019).
8. K. Herrmann, et al, *Radiotheranostics: a roadmap for future development*, *Lancet Oncol.*, **21**, e146 (2020).
9. A. Bahrami-Samania, et al., *Production, Quality Control and Pharmacokinetic Studies of ¹⁷⁷Lu-EDTMP for Human Bone Pain Palliation Therapy Trials*, *Iran J Pharm Res*, **11(1)**, 137 (2012).
10. H. Yousefnia, et al., *Preparation and quality control of ¹⁷⁷Lu-[tris(1,10-phenanthroline) lutetium(III)] complex for therapy*, *Nuclear Med Rev.*, **13**, 49 (2010).
11. H. Yousefnia, et al., *Preparation and quality control of lutetium-177 bleomycin as a possible therapeutic agent*, *NUKLEONIKA*, **55(3)**, 285 (2010).
12. H. Yousefnia, et al, *Development of ¹⁷⁷Lu-DOTA-anti-CD20 for radioimmunotherapy*, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **287**, 199 (2011).
13. H. Yousefnia, et al, *Development of ¹⁷⁷Lu-phytate Complex for Radiosynovectomy*, *Iran J Basic Med Sci.*, **16**, 705 (2013).
14. S. Zolghadri, et al., *Production, biodistribution assessment and dosimetric evaluation of ¹⁷⁷Lu-TTHMP as an agent for bone pain palliation*, *Asia Oceania J Nucl Med Biol.*, **3(1)**, 35 (2015).
15. H. Yousefnia, et al., *Absorbed dose assessment of ¹⁷⁷Lu-zoledronate and ¹⁷⁷Lu-EDTMP for human based on biodistribution data in rats*, *Journal of Medical Physics*, **40**, 102 (2015).
16. A. Fakhari, et al., *Radiolabeling and evaluation of two ¹⁷⁷Lu-labeled bis-phosphonates*, *Iran J Nucl Med.*, **23**, 108 (2015).
17. H. Yousefnia, et al., *Estimated human absorbed dose of ¹⁷⁷Lu-BPAMD based on mice data: Comparison with ¹⁷⁷Lu-EDTMP*, *Appl Radiat Isot.*, **104**, 128 (2015).
18. H. Yousefnia, et al, *Preparation and biodistribution assessment of low specific activity ¹⁷⁷Lu-DOTATOC for optimization studies*, *Iran J Nucl Med.*, **24(2)**, 85 (2016).
19. N. Salek, et al, *Comparative studies of extraction chromatography and electro-amalgamation separation to produce no-carrier added ¹⁷⁷Lu by Tehran research reactor*, *Iran J Nucl Med.*, **25(1)**, 23-33 (2017).
20. N. Salek, et al, *Production of ¹⁷⁷Lu in No Carrier Added*, *J. of Nucl Sci. and Tech.*, **77**, 1-8 (2016).
21. A. Dash, et al, *Production of ¹⁷⁷Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options*, *Nucl Med Mol Imaging.*, **49**, 85 (2015).
22. IAEA Medical Isotope Browser, <https://www-nds.iaea.org/relnsd/isotopia/isotopia.html>.

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

سیمیندخت شیروانی آرانی، علی بهرامی سامانی، محمد قنادی مراغه (۱۴۰۲)، ارزیابی اکتیویته ویژه لوتسیوم-۱۷۷ تولیدی به دو روش مستقیم و غیرمستقیم با استفاده از راکتور تحقیقاتی تهران، ۱۰۳، ۸۷-۹۶

DOI: 10.24200/nst.2022.1328

Url: https://jonsat.nstri.ir/article_1328.html

