نشریه علمی سازمان انرژی اتمی ایران
شماره ۱۹، صفحات - ، ۱۳۷۸

شیمی جداسازی و تخلیص In(III) محصول سیکلوترون

خسرو آردانه، محمد میرزایی، جمشید معافیان، منصور ذاکرزاده
گروه شیمی - بخش سیکلوترون، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران

چکیده

در آغاز کار، دو روش کلی برای جداسازی In-111 ، یعنی روش رسوب‌گیری با یک حامل و تخلیص رسوب حاصل به شیوهٔ استخراج حلال، و روش کروماتوگرافی تبادل یونی بررسی شدند؛ سپس با در نظر گرفتن بهرهٔ بازیابی In-111، تعداد عناصر در محصول نهایی و سهولت اندازه‌گیری آنها، و روشی که بتوان آن را به آسانی در سلول داغ بکار برد، روش دوم بطور ترجیحی انتخاب شد. متوسّط بهرهٔ بازیابی بیشتر از ۹۰٪ و مقادیر Cd و Cu در محلول نهایی به ترتیب حدود ۱/۵ p.p.m. و ۰/۷ p.p.m. تعیین شدند. این مقادیر (طبق استاندارد دارویی آمریکا، USP) کمتر از حد مجازند.

برای اندازه‌گیری شیمیایی ناخالصی‌ها، عمدتاً Cd و Cu، از روش پولاروگرافی با شیوهٔ تهی سازی آنودی با پالس افتراقی (تفاضلی)[1] استفاده شد. برای جلوگیری از مزاحمت همپوشانی پیک‌های Cd و In ، محلول فسفریک اسید یک نرمال مخلوط با سدیم‌پیروفسفات به عنوان الکترولیتِ حامل مورد استفاده قرار گرفت. این الکترولیت In^{3+} را می‌پوشاند و از مزاحمت آن در اندازه‌گیری Cd جلوگیری می‌کند. استفاده از این الکترولیت به ویژه در مراحل اوّلیه که آزمایشها برروی نمونه‌های غیر فعّال انجام می‌گرفتند ضروری بود.

۱- مقدمه

استفاده از In-111 در پزشکی برای تصویرسازی تشخیصی از مغز استخوان، مایع نخاعی، حفره‌های مغزی و برخی از تومورها به سرعت در حال توسعه است. خواص فیزیکی این رادیوایزوتوپ برای این‌گونه مقاصد مناسبت دارند؛ نیمه عمر آن ۲/۸۳ روز است و با گیراندازی الکترون، به Cd-111 واپاشی می‌شود. در جریان این واپاشی، پرتوهای گاما با انرژی‌های ۱۷۱ KeV و ۲۴۵ KeV به ترتیب با تبدیل داخلی ۱۰٪ و ۶٪ ساطع می‌شوند.

رادیوایزوتوپ In-111 به وسیلهٔ بمباران Cd طبیعی با پروتون در سیکلوترون تولید می‌شود. کادمیوم طبیعی ابتدا توسّط عمل الکترولیز با جریان ثابت الکترولیت سیانور کادمیوم برروی یک قطعهٔ مس لایه گذاری می‌شود و این مجموعه به عنوان هدف در سیکلوترون بمباران می‌گردد. ناخالصی‌های عمده‌ای که پس از حل کردن هدف بمباران شده در اسید ظاهر می‌شوند عبارتند از Cd^{2+}، Cu^{2+} ؛ بنابراین، فرآیند جداسازی شامل جدا کردن In^{3+} از این ناخالصی‌هاست به طوریکه مقدار آنها در محلول نهایی در حد استانداردهای تعیین شده یا کمتر باشد.

۲- مواد و روشها

الف - مواد

مواد مورد استفاده عبارتند از: HBr ، HCl ، H_3PO_4، $Na_4P_2O_7$ ، نمک‌های مس، کادمیوم‌سولفات و ایندیوم‌کلراید که همگی از درجه خلوص p.a.[2] برخوردار بوده‌اند. بجز HBr (که محصول شرکت Fluka بود) بقیه معرّف‌ها محصول Merck بودند. رزین مورد استفاده Dowex 50WX4 به شکل H^+، دارای مِش ۲۰۰ تا ۴۰۰، با درجهٔ خلوص p.a. و محصول شرکت BIORAD بود.

ب - وسایل بکار رفته

برای اندازه گیری آکتیویته و تعیین درجهٔ خلوص رادیونوکلوئیدی نمونه‌ها و محاسبهٔ بازدهی In-111 ، از دستگاه گاما اسپکترومتر CAMBERRA مجهز به آشکارساز ژرمانیوم بسیار خالص، و برای اندازه گیری‌های شیمیایی، از پولاروگراف METROHM مدل POLARECORD با کنترل‌کنندهٔ خودکار E608 استفاده شد. ستون کروماتوگرافی محتوی رزین، به طول

۱- Differential-Pulse Anodic Stripping

۲- Pro analysis

۱۵ سانتی‌متر و به قطر داخلی ۱ سانتی‌متر از جنس پلکسی گلاس بود، و برای انتقال محلولها با سرعت مناسب به ستون رزین، از یک پمپ پریستالتیک[۳] استفاده شد.

ج - جداسازی

هدف بمباران شده بی‌درنگ با HBr غلیظ شسته می‌شود تا Cd حل و در یک ارلن جمع‌آوری گردد؛ آنگاه به مدت ۴۸ ساعت کنار گذاشته می‌شود تا ناخالصی‌های پرتوزا (عمدتاً ^{109}In) فروپاشیده شوند؛ پس از آن، عمل جداسازی به شرح زیر انجام می‌گیرد:

ابتدا ستون کروماتوگرافی تا ارتفاع ۱۰-۱۲ سانتی‌متر از رزین پر می‌شود، سپس این رزین به منظور آماده‌سازی، با ۲۰ میلی‌لیتر HBr غلیظ شسته می‌شود. بعد از این مرحله محلول حاوی In-111 از ستون عبور داده می‌شود تا In-111 جذب رزین گردد؛ مجدداً ستون با ۲۰-۳۵ میلی‌لیتر HBr غلیظ شسته می‌شود تا اولاً In^{+3} باقیمانده در سطح رزین جذب شود، ثانیاً Cd^{+2} باقیمانده را از ستون خارج سازد. در این دو مرحله اخیر In^{+3} جذب شده و Cd^{+2} و Cu^{+2} خارج می‌شوند. پس از این مرحله می‌توان ستون را با HBr ۲ نرمال شسته و In^{+3} را جداکرد که در اینصورت محصول نهایی برُماید در محلول HBr خواهد بود، یا اینکه ابتدا ستون با ۳۰ میلی‌لیتر آب مقطر شسته می‌شود تا HBr موجود خارج گردد، سپس برای جداکردن In^{+3}، رزین با ۱۵ میلی‌لیتر HCl یک نرمال شسته می‌شود. به این ترتیب محلول HCl تقریباً یک نرمال شامل In^{+3} از ستون خارج می‌شود. در هریک از این موارد سرعت عبور محلولها از ستون دو میلی‌لیتر بر دقیقه است.

د - اندازه‌گیری شیمیایی

شیوهٔ بکاررفته، تهی سازی آنودی با پالس افتراقی (تفاضلی) است. ابتدا ۲۰ میلی‌لیتر محلول شاهد در جام پؤلاروگراف ریخته می‌شود و به مدت ۵ دقیقه هوازدایی می‌گردد و پؤلاروگرام شاهد پس از دو دقیقه الکترولیز بدست می‌آید. سپس نمونه‌ها در مقادیر ۲۰ میکرولیتری در جام پؤلاروگراف به محلولهای قبلی اضافه می‌گردند و در هر بار افزودن، مجدداً به مدت ۲ دقیقه با گاز نیتروژن هوازدایی می‌شوند. مدت الکترولیز برای تمام نمونه‌ها ۲ دقیقه بوده است. سایر شرایط اندازه گیری در جدول ۱ مندرج است:

۳- یافته‌ها و بحث درباره آنها

آزمایشها قبل از اینکه برروی نمونه‌های پرتوزا انجام گیرند برروی نمونه‌های طبیعی اجرا شدند. در ابتدای کار قابلیت جذب In^{+3} توسّط رزین مورد آزمایش قرارگرفت، به این ترتیب که ابتدا فقط محلول In^{+3} در HBr غلیظ از روی رزین عبور داده شد و پس از شستشوی مجدد با HBr غلیظ نهایتاً In^{+3} توسط HBr دو نرمال یا HCl یک نرمال از ستون جدا می‌شد. برای انجام این کار ۱۲ محلول از In تهیه شدکه ۳ تای آنها محتوی ۲۰ میکروگرم In و ۹ تای دیگر شامل ۵ میکروگرم In بودند. از این ۹ نمونه ۳ تای آنها با HBr دو نرمال شسته شدند، یعنی محصول نهایی به صورت ایندیوم برماید در HBr دو نرمال بود، و ۶ تای دیگر با HCl یک نرمال شسته شدند. هر یک از این نمونه‌ها ۳ بار اندازه گیری می‌شد تا بازدهی In بدست آید. این اندازه گیری‌ها، روی نمونهٔ اوّلیه قبل از عبور از ستون، نمونهٔ زیر ستون و نمونهٔ نهایی حاصل از شستشوی ستون با HBr دو نرمال یا با HCl یک نرمال انجام گرفتند. نتایج این آزمایشها نشان دادند که اولاً رزین بکار رفته برای بازیابی In بسیار مناسب است، ثانیاً تفاوت قابل توجهی در بازیابی In به وسیلهٔ HCl یک نرمال یا HBr دو نرمال مشاهده نشد و در هر مورد بازدهی حدود ۹۵٪ بود. پس از اینکه کارآیی رزین در جذب In^{+3} به اثبات رسید

جدول ۱- شرایط اندازه گیری در پؤلاروگرافی

یون	الکترولیت	pH	محدودهٔ ولتاژ (ولت)	ولتاژ پیک (ولت)
Cu^{+2}	۰/۰۱M EDTA در ۰/۹٪NaCl	۶/۴	(-۰/۲۰) تا (-۰/۸۵)	-۰/۳۱
Cd^{+2}	$Na_4P_2O_7$ 1g در ۳۰ میلی‌لیتر H_3PO_4 یک نرمال	-	(-۰/۳۰) تا (-۰/۹۰)	-۰/۶۰
In^{+3}	۰/۱۵ مولار	۳ تا ۲	(-۰/۳۰) تا (-۰/۹۰)	-۰/۵۰

۳- Peristaltic Pump (پمپی که حرکت سیّال در آن دودی شکل است)

آزمایشهای دیگری با محلول‌های محتوی Cu^{20} ، In^{30} انجام داده شد. در این موارد نیز برای هر نمونه، اندازه گیری مشابه به منظور بررسی جذب Cu^{20} برروی رزین و تأثیر آن بر جذب In^{30} انجام گرفت. مس موجود در این محلول‌ها در حدود ۰/۵ گرم بود. در اینجا نیز در تمام موارد غلظت یون Cu^{20} در محلول نهایی کمتر از ۰/۷p.p.m. و بازدهی In^{30} نیز مانند آزمایشهای قبل بود. پس از این مراحل، محلول‌های ساختگی از Cu^{20} و Cd^{20}، که حاوی یک گرم کادمیوم و ۰/۵ گرم مس بودند تهیه شد، و آزمایشهائی برای بررسی قابلیت رزین در جذب Cd^{20} مخلوط با Cu^{20} انجام گرفت. در این مرحله، اندازه گیری‌ها فقط برروی ۴ محصول نهایی صورت گرفت؛ مقدار متوسط Cd^{20} و Cu^{20} در محصولهای نهایی به ترتیب حدود ۱/۵ p.p.m. و ۰/۷ p.p.m. بود.

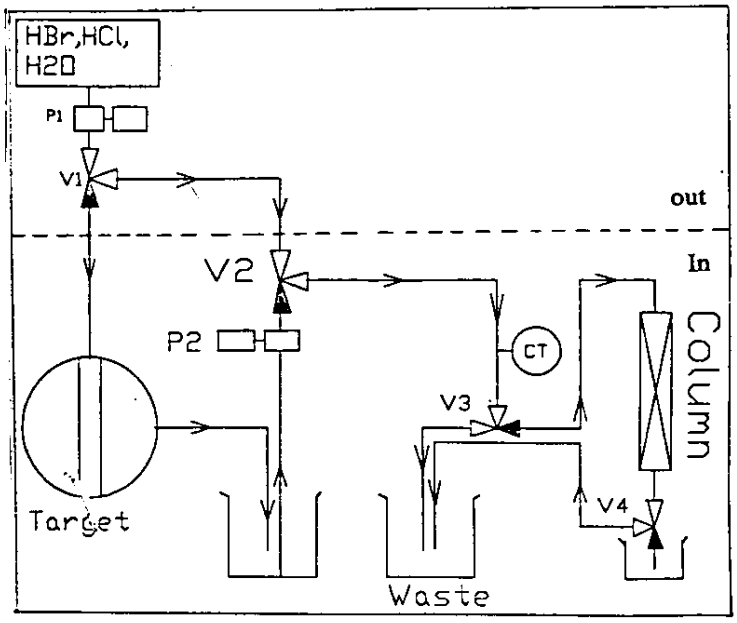
در پؤلاروگرافی (که وسیلهٔ اندازه گیری ما بود) معمولاً پیکهای Cd و In همپوشانی دارند، لذا اندازه گیری این دو در کنار یکدیگر، در صورتی امکان دارد که الکترولیتی بکار رود که بتواند اختلاف بین پیکهای این دو را (که حدود ۰/۰۵ ولت است) بطور آشکار بیشتر کند، و یا اینکه یکی از این دو را بپوشاند. الکترولیت موردنظر که با تجسّس بدست آمد، عبارتست از یک گرم $Na_4P_2O_7$ در ۳۰ میلی‌لیتر H_3PO_4 یک نرمال. گرچه این الکترولیت در تکنیک کاملاً متفاوت از پؤلاروگرافی ما یعنی در [inverse vector polarography] و در ولتاژی متفاوت از آنچه بکار برده‌ایم بکار رفته بود، اما قابلیت آن در پوشاندن In^{30} و جلوگیری از مزاحمت آن دراندازه گیری Cd^{20} کاملاً آشکار بود. برای این منظور ابتدا محلولی از Cd^{20} در الکترولیت موردنظر پؤلاروگرافی شد و پؤلاروگرام آن بدست آمد. سپس در چندین نوبت و در مقادیر متفاوت و نسبتاً زیاد In^{30} به محلول اولیه اضافه شد و در هر بار افزودن، پؤلاروگرامی بدست آمد اما افزایش در پیک Cd به هیچوجه مشاهده نشد. پس از انجام دادن این مراحل و اطمینان از انتخاب‌پذیری نسبتاً بالای رزین نسبت به In^{30} ، آزمایش بر روی نمونه‌های پرتوزا به عمل آمد. ابتدا ۳ آزمایش بر روی ۳ هدف که مقدار Cd حاصل از الکترولیز در هر یک از آنها حدود ۴۰۰ میلی‌گرم بود انجام گرفت. مدت بمباران برای هر یک ۲ ساعت، با شدت جریان ۱۵۰ میکروآمپر و انرژی ۲۱ MeV بود. آکتیویته‌های بدست آمده در حدود ۶۰ mCi بودند. بازدهی شیمیایی In^{111} که با روش گاما اسپکترومتری سنجیده شد، به طور متوسّط حدود ۹۰٪ بود. ناخالصی‌های Cu و Cd نیز با پؤلاروگرافی سنجیده شدند. در این موارد عملیات شیمیایی بعد از ۴۸ ساعت انجام می‌گرفت و مقادیر In^{114} و Cd و Cu به ترتیب ۰/۰۵٪ و ۱/۵ p.p.m. و ۰/۷ p.p.m. بودند. در آزمایشهائی که برروی این نمونه‌ها در داخل سلول داغ انجام می‌گرفتند ابتدا فقط از یک ستون رزین و یک پمپ پریستالتیک استفاده می‌شد، سپس یک سیستم (شکل ۱) طراحی و ساخته شد و درون سلول داغ نصب گردید. تجهیزات داخل سلول داغ همگی بر روی وجوه یک مکعب مستطیل قرار دارند و این مکعب را می‌توان به وسیلهٔ یک موتور به هر طرف چرخاند. تجهیزات بیرون سلول داغ نیز بر روی یک قطعه PVC نصب شده‌اند. با این سیستم می‌توان به آسانی اعمال شیمیائی را از خارج از سلول داغ کنترل کرد.

۴- نتیجه گیری

هر چند شیمی جداسازی In-III بسیار ساده ونسبتاً سریع است، کارآئی آن نیز زیاد، هزینه مواد شیمیایی پایین، تعدّد ناخالصی‌ها در محلول نهایی، در مقایسه با روش‌های رسوبی و استخراج حلّال با حلّالهای گوناگون، اندک وکنترل کیفی شیمیایی نسبتاً آسان است.

پس از انجام دادن آزمایشهائی که در قسمت‌های پیش بیان شد، تاکنون ۴ بار اعمال شیمیایی بر روی نمونه‌های پرتوزا با دستگاه جدید انجام گرفته و محصولات آن به بخش رادیوایزوتوپ سازمان فرستاده شده‌اند. در آنجا قرار است که ابتدا کمپلکس DTPA-In ساخته شود، سپس از این کمپلکس به عنوان زیربنای نشاندار کردن پادتن‌های مونوکلونال[۴] مختلف استفاده شود. با توجه به اینکه $InCl_3$ به صورت محلول دراسیدکلریدریک با نرمالیته مشخص برای تهیهٔ رادیوداروییهای مربوط بکار می‌رود، بنابراین محصول نهایی را تا حد خشک شدن حرارت داده سپس اسیدکلریدریک با غلظت دلخواه (معمولاً ۱٪ نرمال یا ۲٪ نرمال) به ظرف محتوی ایندیوم رادیوآکتیو اضافه می‌کنند.

۴- monoclonal antibodies



شکل ۱- طرح ساده‌ای از دستگاه جداسازی

V=شیر برقی P=پمپ CT=Conductivity Transmitter

References

1. L. Lepri and P.G. Desider. "Ion-exchange thin. Layer chromatography of polyvalent ions on sodium carboxymethyl cellulose and Dowex 50 x 4 (Na^+)" J. Chromatography, 70(1), 212-15, (1972).
2. J.R. Dahl and R.S. Tilbury "Use of Compact, multiparticle cyclotron for the production of iron-52, gallium-67, indium-111 abd iodine-123 for medical purposes" Int. J. Appl. Radiat. Isotop. 23(9). 431-7, (1972).
3. J.E. Beaver, L. Bolomey, D. Nash and F. Fermandes-Rubio "Radionuclide production aspects of a CS-30 cyclotron" prog. Nucl. Med. 4(Med. cyclotron Nucl. Med.)28-33, (1978).
4. A.G. King, S. Dianaro, I. Gruveman and G. Rocco "The preparation of accelerator-produced radionuclides at New England Nuclear" Trans. Am. Nucl. Soc. 34,181, (1980).
5. F. Helus and Maier-Borst "production and separation on carrier-free indium-111" Radiochem. Radioanal.Lett. 13(4)271-8, (1973).
6. R.A. Wood, S.T. Wakakuwa and N.S. Mac Donald "Carrier-free isolation of indium from silver and cadmium by liq-liq. extraction" Report, UCLA 12-849, 15pp, (1971).
7. A.G. Zemtsova and B. Ya. Kaplan "Use of pyrophosphates for masking of indium in analysis of high-purity indium" Novye Metody khim. Anal. Mater. NO. 2, 36-40, (1971).
8. E.S. Gureev, T. Islamov and V.S. Usachenko "Preparation of indium-111 without a carrier from proton-irradiated cadmium" IZV. Akad. Nauk. SSR. Ser. Fiz-Mat. Nauk, 16(1), 87-90, (1972).
9. Sakura Saduta, shirai Hideko and Niki Eiji "New method for the precise measurement of the polarographic current and its application in digital polarography" Bull. chem. Soc. Jap. 46(8), (1973).

10. F.W.E. Strelow "Partly nonequeous media for accurate chemical analysis by ion exchange" Ion Exch. Member. 2(1), 37-46, (1974).

11. N.S. MacDonald., H.H. Neely. R.A. Wood and J.M. Takahashi "Methods for compact cyclotron Production of Indium-111 for medical use" Int. J. Appl. Radiat. Isot. 26(10), 631-3, (1975).

12. S.S. Zeghb, R.D. Neumann and A. Gotschalk "The ultrapurification of in-111 for radiotracer studies" Invest. Radiol. 21(9) 710-13, (1986).

13. J.J. Berzas Nevado and J. Rodriguez "use of a data treatment software for the resolution of overlapping differential pulse polarographic peacks". Fresenius. J. Anal. Chem. 342(405), 273-5, (1992).

14. Lec, Kyung Ae, sung, hak Je and So, Han young "Determination of trace lead, indium and cadmium by stripping voltametry" Anal. Sci. Technol. 3(1), 9-14, (1990).

SEPARATION AND PURIFICATION CHEMISTRY OF In-111 PRODUCED IN CYCLOTRON

Kh. Ardaneh, M. Mirzaii, J. Moafian, M. Zakerzadeh
Cyclotron Department, NRCAM, AEOI, P.O. Box 31585-4395, Karaj-Iran

Abstract

In ~~This work~~ at first two general methods, precipitation with a career followed by solvent extraction and ion-exchange chromatography, were studied. Then the later was selected; considering some aspects such as efficiency of In-111 recovery, number of elements in the final solution and the case of determining of them and the ease with which the procedure can be done in Hot cell. The recovery was more than 90% and Cd and Cu in the final solution were less than 1.7 and 0.7 p.p.m., respectively.

Determination of chemical impurities, Cd and Cu, was done by differential-pulse anodic stripping polarography. The supporting electrolyte for Cd determination was H_3PO_4 1N+$Na_4P_2O_7$, masking In^{3+} made it possible to measure Cd without any overlapping interference. In the early experiments, which synthetic samples of natural Cd and In were used, this electrolyte was essential.