



دانشگاه پیام نور

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته شیمی آلی

دانشکده علوم

گروه علمی شیمی

عنوان پایان نامه:

سنتز و کنترل کیفی یک پپتید نشاندار شده با فلئوئور-۱۸ جهت تشخیص سرطان

اساتید راهنما:

دکتر امیر رضا جلیلیان (دانشیار)

دکتر محمد رضا عبدالرحیم پور هروری (استادیار)

استاد مشاور:

مهندس مهدی اخلاقی (مربی)

نگارش:

لیلا پاشای آهی

دی ۱۳۸۷



تقدیم به ستاره خاموش زندگیم

پدر عزیزم

و تقدیم به

مادر مهربان و تمام عزیزانم

که همواره مشوق و راهنمای من در زندگی بوده اند و موفقیت من در طول
زندگی نتیجه زحمات خالصانه آنهاست.

تقدیر و سپاس فراوان از اساتید ارجمند و محترم راهنما جناب آقای دکتر امیررضا جلیلیان و جناب آقای دکتر محمدرضا عبدالرحیم پورهرروی، که در هدایت انجام این پروژه نهایت امتنان را داشتند.

سپاس بیکران از استاد داور، دانشمند فرزانه، جناب آقای دکتر علی رضانی، که همواره در عرصه علم و دانش، نقش بسزایی داشتند.

سپاس و تشکر از حضور محترم دکتر محمود پایه قدر، نماینده محترم گروه شیمی از سازمان مرکزی، که منت نهادند و در جلسه دفاعیه حضور یافتند.

سپاس و تشکر از ریاست محترم دانشگاه پیام نور ابهر، جناب آقای دکتر نجم الدین مرتضوی و پرسنل محترم این دانشگاه بویژه سرکار خانم محمدیها که در مدت دوران تحصیل، همراه همیشگی دانشجویان بودند.

تشکر و سپاس از پرسنل محترم مرکز پژوهشهای کشاورزی، پزشکی و صنعتی بویژه بخش سیکلوترون و همکاری صمیمانه آقایان مهندس جواد گروسی و دانشوری که در انجام پروژه اهتمام ورزیدند.

با تشکر از همکاران خوبم در سازمان استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران که با گذشتی وصف ناپذیر مرا در انجام این مهم یاری کردند.

سپاس ویژه

از جناب آقای مهندس مهدی اخلاقی

اندیشمند و استاد مشاور محترم

بدلیل خلاقیت و دانش بی نظیر ایشان در شیمی آلی

که موفقیت این پروژه مرهون تلاش خستگی ناپذیر و بی وفقه ایشان است.

چکیده:

ترکیبات دارای فلئور-۱۸ که از اهمیت زیادی برخوردارند قبلاً در تولید چند رادیوداروی جدید مانند ^{18}F FDG و ^{18}F Na بکاررفته اند.

پتیدهای نشاندار با فلئور-۱۸ از مهمترین ترکیبات مورد استفاده در تصویربرداری به روش گسیل پوزیترون می باشند.

پتید کورتیکوتروپین نشاندار توسط ماده حد واسط ^{18}F SFB طی چند مرحله الف) سنتز اتیل ۴-تری متیل آمونیوم تریفلات بنزوات، ب) تهیه ^{18}F - اتیل ۴- فلئورو بنزوات و خالص سازی آن با کروماتوگرافی، ج) تهیه ^{18}F -۴- فلئورو بنزوئیک اسید (^{18}F FBA)، د) تبدیل ^{18}F FBA به استر سوکسینیمیدیل (^{18}F -SFB) مربوطه و ه) اتصال به پتید کورتیکوتروپین از طریق تشکیل پیوند آمیدی، تولید گردید.

بررسی پیشرفت واکنشها و خلوص رادیوشیمیایی محصولات مراحل با بکارگیری تکنیک های Radio HPLC و Radio TLC به انجام رسید. هم چنین شناسایی محصولات سری واکنشهای انجام شده با فلئورید غیر رادیواکتیو با استفاده از روشهای IR و ^1H NMR انجام شد.

بررسی های پراکندگی زیستی ^{18}F - کورتیکوتروپین در پیکره موش سوری در بازه زمانی ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه به روش کشتار و تعیین درصد دز جذبی در هر گرم بافت (%ID/gr) انجام شد و نتایج بصورت موفقیت آمیزی تجمع رادیوپتید را در بافت بیضه و چربی که دارای گیرنده های شناخته شده برای اتصال به کورتیکوتروپین می باشند را نشان می دهد.

Abstract:

Compounds containing [^{18}F] are very important and already have been used in preparing some new radiopharmaceuticals such as Na^{18}F and ^{18}F FDG.

[^{18}F]-labelled Peptides are of the most important radiopharmaceuticals used in Positron Emission Tomography Imaging (PET).

[^{18}F]- β -1-24-corticotrophin was synthesized by intermediate compound [^{18}F]SFB in 5 steps: 1) synthesis of ethyl 4-(trimethylammoniumtriphlate)benzoate, 2) preparation of ethyl 4-[^{18}F]fluorobenzoate (E4-[^{18}F]FB) and purification with Silica Sep-Pak, 3) preparation of 4-[^{18}F]fluorobenzoic acid (4-[^{18}F]FBA), 4) conversion of 4-[^{18}F]FBA to related succinimidyl ester, [^{18}F]SFB, and then 5) its conjugation to corticotrophin peptide by forming an amidation bonding.

^{19}F BFA and S ^{19}F B standards were prepared and identified by NMR technique. The quality control of [^{18}F]SFB and [^{18}F]FBA were performed by HPLC and RTLC techniques and were compared with cold standards.

[^{18}F]- β -1-24-corticotrophin was successively achieved by conjugation reaction of β -1-24-corticotrophin pharmaceutical solution (1mg/ml) with freshly prepared [^{18}F]SFB at room temperature for 30 minutes. And then, obtained [^{18}F]- β -1-24-corticotrophin was purified by solid phase extraction (SPE) method on a C-18 Sep-Pak Cartridge.

Preliminary *in vivo* studies in normal mice were performed to determine the biodistribution of the radioimmunoconjugate up to 120 min and the Injected Dose per Gram (%ID/gr) was determined. Testes and fat showed to have the major tracer uptake which is consistent with

the natural distribution of ACTH receptors in the body. These data support the specific receptor binding of the radiolabeled compound. This tracer can be used in detection of ACTH receptor in testes and fat malignancies.

فصل اول: مقدمه و مروری بر کارهای گذشته

۱-۱-۱	مقدمه	۱
۲-۱	تاریخچه	۲
۳-۱	روش های تصویربرداری و پزشکی	۳
۱-۳-۱	تصویربرداری براساس گسیل پوزیترون (P.E.T)	۳
۴-۱	هسته های پوزیترون دهنده	۷
۱-۴-۱	فلوئور-۱۸	۱۰
۲-۴-۱	کربن-۱۱	۱۰
۳-۴-۱	نیتروژن-۱۳	۱۰
۴-۴-۱	اکسیژن-۱۵	۱۱

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

۱-۲	شیمی - رادیوشیمی	۱۴
۱-۱-۲	واکنش ها و شیمی فلوئور-۱۸	۱۴
۱-۱-۱-۲	تهیه فلوئور-۱۸	۱۴
۲-۱-۱-۲	عوامل فلوئوره کننده	۱۷
۳-۱-۱-۲	فعالیت ویژه	۱۸
۴-۱-۱-۲	استوکیومتری	۱۸
۵-۱-۱-۲	استخلاف الکترون دوستی	۱۹
۲-۱-۲	چند مثال کاربردی جانشینی الکترون دوستی با فلوئور-۱۸	۱۹
۳-۱-۲	فلوئوردارشدن هسته دوستی	۲۲
۱-۳-۱-۲	فعالیت هسته دوستی یون فلوئور-۱۸	۲۳
۲-۳-۱-۲	جذب سطحی فلوئور	۲۳

۲۴	۳-۳-۱-۲- خاصیت بازی- هسته دوستی.....
۲۴	۴-۳-۱-۲- گروه ترک شونده.....
۲۴	۵-۳-۱-۲- حلال واکنش.....
۲۵	۴-۱-۲- فلئوروآلکیل دارشدن.....
۲۶	۵-۱-۲- فلئوروآسیل دارشدن.....
۲۸	۶-۱-۲- واکنش های هسته دوستی روی حلقه های آروماتیک.....
۳۰	۷-۱-۲- واکنش های ترک گروه دی آزو.....
۳۲	۲-۲- تولید رادیوایزوتوپ ها در شتاب دهنده.....
۳۳	۱-۲-۲- رادیونوکلئیدها.....
۳۵	۳-۲- هورمون کورتیکوتروپین یا کورتیکوتروپین (ACTH).....
۳۷	۱-۳-۲- پپتید β -۱- ۲۴ کورتیکوتروپین.....
۳۹	۴-۲- روش های نشان دارسازی آسیل دارشدن.....
۳۹	۱-۴-۲- معرف های فلئوروآسیل دارشدن برپایه $[^{18}\text{F}]$ فلئوروکربوکسیلیک اسیدها.....
۴۲	۲-۴-۲- روش ^{18}F -FPB.....

فصل سوم: کارهای تجربی

۴۴	۱-۳- بخش تجربی.....
۴۴	مقدمه.....
۴۵	الف- روش $[^{18}\text{F}]$ SFB.....
۴۶	ب- روش تهیه N -۲- [۲- آمینوپپتید- ۲-اگزواتیل] سولفانیل اتیل-۴- [^{18}F] (فلئورو متیل) بنزامید.....
۴۸	۱-۱-۳- مواد و تجهیزات.....
۵۲	۲-۱-۳- روش ها.....
۵۲	۱-۲-۱-۳- روش سرد تهیه N - سوکسینیمیدیل-۴- فلئورو بنزوات (SFB).....
۵۲	۱-۱-۲-۱-۳- تهیه اتیل ۴- (تری متیل آمونیوم تریفلات) بنزوات.....

- ۵۵.....۳-۱-۲-۱-۲-تهیه اتیل ۴-فلوئورو بنزوات(E 4-FB).....
- ۵۷.....۳-۱-۲-۱-۳-تهیه ۴-فلوئورو بنزوئیک اسید(4-FBA).....
- ۶۰.....۳-۱-۲-۱-۴-تهیه N- سوکسینیمیدیل-۴-فلوئورو بنزوات(SFB).....
- ۶۳.....۳-۱-۲-۲-روش داغ.....
- ۶۳.....۳-۱-۲-۲-۱-۳- نشاندار کردن با فلوئورید-۱۸.....
- ۶۳.....۳-۱-۲-۲-۱-۳- تولید یون های فلوئورید-۱۸.....
- ۶۴.....۳-۱-۲-۲-۱-۳- نشاندار کردن اتیل ۴-(تری متیل آمونیوم تریفلات)بنزوات بارادیوایزوتوپ فلوئور-۱۸.....
- ۶۷.....۳-۱-۲-۲-۴-تهیه ۴-[¹⁸F]فلوئورو بنزوئیک اسید [¹⁸F]FBA.....
- ۶۸.....۳-۱-۲-۲-۳-تهیه N- سوکسینیمیدیل-۴-[¹⁸F] فلوئورو بنزوات(SFB) [¹⁸F].....
- ۶۹.....۳-۱-۲-۲-۴-مزدوج سازی N-سوکسینیمیدیل-۴-[¹⁸F] فلوئورو بنزوات(SFB) [¹⁸F] با پپتیدکورتیکوتروپین.....
- ۷۰.....۳-۱-۲-۳-روش تهیه ۴-(هیدروکسی متیل)-N- [(۲-تری تیل سولفانیل)اتیل]بنزامید.....
- ۷۰.....۳-۱-۲-۳-۱-تهیه S- تری تیل سیستتامین.....
- ۷۱.....۳-۱-۲-۳-۱-تهیه ۲-(تری تیل سولفانیل)اتانامونیوم کلرید.....
- ۷۲.....۳-۱-۲-۳-۱-تهیه S- تری تیل سیستتامین.....
- ۷۵.....۳-۱-۲-۳-تهیه پارا برمو متیل بنزوئیک اسید.....
- ۷۸.....۳-۱-۲-۳-تهیه پارا هیدروکسی متیل بنزوئیک اسید.....
- ۸۱.....۳-۱-۲-۴-کنترل بیولوژیکی.....
- ۸۱.....۳-۱-۲-۴-۱-مراحل انجام کار(IN VIVO).....
- ۸۳.....۳-۱-۲-۴-۲-محاسبه اکتیویته هر ویال.....
- ۸۳.....۳-۱-۲-۴-۳-محاسبه %ID/gr برای هر بافت.....
- ۸۴.....۳-۲-بحث و بررسی نتایج.....
- ۸۴.....۳-۱-۲-روش SFB.....
- ۸۴.....۳-۱-۲-۱-روش سرد.....

- ۸۴.....۳-۲-۱-۱-۱-تهیه اتیل ۴-(تری متیل آمونیوم تریفلات)بنزوات.....
- ۸۵.....۳-۲-۱-۱-۲-تهیه اتیل ۴-فلوئورو بنزوات.....
- ۸۶.....۳-۲-۱-۱-۳-تهیه ۴-فلوئورو بنزوئیک اسید.....
- ۸۸.....۳-۲-۱-۱-۴-تهیه *N*-سوکسینیمیدیل - ۴-فلوئورو بنزوات(SFB).....
- ۸۹.....۳-۲-۱-۲-روش داغ.....
- ۸۹.....۳-۲-۱-۲-۱-نشاندار کردن با فلوئورید-۱۸.....
- ۹۰.....۳-۲-۱-۲-۴-تهیه ۴- $[^{18}\text{F}]$ فلوئورو بنزوئیک اسید FBA $[^{18}\text{F}]$
- ۹۲.....۳-۲-۱-۲-۳-تهیه *N*-سوکسینیمیدیل - ۴- $[^{18}\text{F}]$ فلوئورو بنزوات(SFB) $[^{18}\text{F}]$
- ۹۵.....۳-۲-۱-۲-۴-مزدوج سازی *N*-سوکسینیمیدیل-۴- $[^{18}\text{F}]$ فلوئورو بنزوات(SFB) $[^{18}\text{F}]$ با پپتید کورتیکوتروپین..
- ۱۰۰.....۳-۲-۲-۴-روش تهیه ۴-(هیدروکسی متیل)-*N*-[۲-تری تیل سولفانیل]اتیل]بنزامید.....
- ۱۰۰.....۳-۲-۲-۱-تهیه ۲-(تری تیل سولفانیل)اتانامونیوم کلرید.....
- ۱۰۳.....۳-۲-۲-تهیه پارا برمومتیل بنزوئیک اسید.....
- ۱۰۴.....۳-۲-۲-تهیه پارا هیدروکسی متیل بنزوئیک اسید.....
- ۱۰۶.....۳-۲-۳-کنترل بیولوژیکی.....
- ۱۰۶.....۳-۲-۱-تعیین پراکنش زیستی پپتید نشاندار شده در موش های سالم.....
- ۱۰۷.....۳-۲-۳-تعیین پراکنش زیستی $[^{18}\text{F}]$ -PEPTIDE در بازه های زمانی مختلف در موش.....
- ۱۰۹.....پیشنهادات.....
- ۱۱۰.....منابع.....

فهرست جدول و نمودار و شکل

- شکل ۱-۱-۱- نمایشی از استحاله پوزیترون در برخورد با الکترون در محیط مادی و تشعشع دو پرتو فوتون با زاویه ۱۸۰ درجه..... ۴
- شکل ۱-۲-۱- شمایی از داده برداری دوربین P.E.T از بیمار..... ۶
- جدول ۱-۱-۱- مهمترین هسته های پوزیترون دهنده موجود..... ۷
- جدول ۱-۲-۱- مهمترین رادیوداروهای ^{18}F با مصارف بالینی..... ۱۲
- شکل ۱-۳-۱- نمایشی از سیکلوترون 30 MeV واقع در مرکز تحقیقات کرج..... ۱۳
- شکل ۱-۴-۱- مادل تولید رادیوداروهای حاوی فلئور-۱۸..... ۱۳
- جدول ۱-۲-۱- واکنش های مختلف هسته ای برای تولید فلئور-۱۸ و جزئیات آن..... ۱۵
- شکل ۱-۲-۱- هدف نمونه ای آب برای تولید رادیوایزوتوپ ها..... ۱۶
- جدول ۱-۲-۲- واکنش جانشینی نوکلئوفیلی روی استخلاف پارای حلقه بنزن با فلئور-۱۸ بدون حامل در حلال DMSO: اثر گروه ترک کننده و کاتالیست روی بازده رادیوشیمی..... ۳۰
- جدول ۱-۳-۲- نمونه ای از رادیوایزوتوپ های تولید شده در سیکلوترون که هنگام واکنش پوزیترون نشر می کنند..... ۳۴
- شکل ۱-۲-۲- مکانیسم اتصال گیرنده-هورمون..... ۳۶
- شکل ۱-۳-۲- ساختار شیمیایی پتید β -۱-۲۴ کورتیکوتروپین و مکان های احتمالی مزدوج شدن با ^{18}F SFB..... ۳۸
- شکل ۱-۳-۱- طیف IR ترکیب اتیل ۴- (تری متیل آمونیوم تریفلات) بنزوات..... ۵۳
- شکل ۱-۳-۲- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب اتیل ۴- (تری متیل آمونیوم تریفلات) بنزوات..... ۵۴
- شکل ۱-۳-۳- طیف IR ترکیب اتیل ۴- فلئورو بنزوات..... ۵۶
- شکل ۱-۳-۴- طیف IR ترکیب ۴- فلئورو بنزوئیک اسید..... ۵۸
- شکل ۱-۳-۵- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴- فلئورو بنزوئیک اسید..... ۵۹
- شکل ۱-۳-۶- طیف IR ترکیب N - سوکسینیمیدیل-۴-فلئورو بنزوات (SFB)..... ۶۱

- شکل ۳-۷- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب N - سوکسینیمیدیل-۴-فلوئورو بنزوات (SFB)..... ۶۲
- شکل ۳-۸- شمای کلی مادل نیمه اتوماتیک مورد استفاده در پروژه..... ۶۶
- شکل ۳-۹- طیف IR ترکیب Cysteamine S-Triptyl ۷۳
- شکل ۳-۱۰- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب S-Triptyl Cysteamine ۷۴
- شکل ۳-۱۱- طیف IR ترکیب پارا برمومتیل بنزوئیک اسید..... ۷۶
- شکل ۳-۱۲- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب پارا برمومتیل بنزوئیک اسید..... ۷۷
- شکل ۳-۱۳- طیف IR ترکیب پارا هیدروکسی متیل بنزوئیک اسید..... ۷۹
- شکل ۳-۱۴- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب پارا هیدروکسی متیل بنزوئیک اسید..... ۸۰
- شکل ۳-۱۵- شمای روش قربانی کردن- جراحی..... ۸۲
- شکل ۳-۱۶- شمای کلی خارج کردن بافت..... ۸۲
- شکل ۳-۱۷- تصویر کروماتوگرام مربوط به نرم افزار Wincan نتیجه RTLC نمونه اتیل ۴- فلوئورو بنزوات ($\text{E-4}^{[18\text{F}]}\text{FB}$)..... ۸۹
- شکل ۳-۱۸- کروماتوگرام RTLC نمونه ۴- فلوئورو بنزوئیک ($4^{[18\text{F}]}\text{FBA}$)..... ۹۰
- شکل ۳-۱۹- کروماتوگرام HPLC ترکیب نشاندار شده ۴- فلوئورو بنزوئیک اسید ($4^{[18\text{F}]}\text{FBA}$)..... ۹۱
- شکل ۳-۲۰- کروماتوگرام مربوط به RTLC نمونه $^{[18\text{F}]}\text{SFB}$ ۹۳
- شکل ۳-۲۱- کروماتوگرام HPLC ترکیب نشاندار شده $^{[18\text{F}]}\text{SFB}$ ۹۴
- شکل ۳-۲۲- کروماتوگرام مربوط به RTLC نمونه $^{[18\text{F}]}\text{-PEPTIDE}$ قبل از خالص سازی..... ۹۶
- شکل ۳-۲۳- کروماتوگرام مربوط به RTLC نمونه $^{[18\text{F}]}\text{-PEPTIDE}$ بعد از خالص سازی..... ۹۸
- شکل ۳-۲۴- کروماتوگرام HPLC ترکیب نشاندار شده $^{[18\text{F}]}\text{-PEPTIDE}$ ۹۹
- شکل ۳-۲۵- نمودار پراکنش زیستی ترکیب $^{[18\text{F}]}\text{-PEPTIDE}$ در زمان های مختلف در موش های سالم..... ۱۰۶

جدول ۱-۳- پراکنش زیستی $[^{18}\text{F}]\text{-PEPTIDE}$ در بازه های زمانی مختلف در موش نر برحسب

۱۰۷..... %ID/gr

فصل اول

مقدمه و مروری بر کارهای
گذشته

1-1- مقدمه:

رادیوداروها ترکیبات معدنی یا آلی حاوی اتم های رادیواکتیو هستند که از چهار دهه قبل جهت تشخیص ویا درمان بیماریهای سرطانی، قلبی، عفونی و عصبی به پزشکی هسته ای راه یافته اند. در ایران از حدود 4 دهه قبل رادیو داروها در علم پزشکی بکار رفته اند. بنابراین عمر کوتاه بعضی از این رادیوداروها، واردات آنها از خارج امکان پذیر نبوده و لزوماً باید در کشور تولید و سریعاً به مصرف برسند. تاکنون اکثر رادیوداروهای تولید شده در کشور بصورت عناصر و یا ترکیبات ساده معدنی و یا نهایتاً کمپلکسهای فلزی بوده اند. فلئور-18 مهمترین رادیوایزوتوپ پوزیترون دهنده جهان است که ترکیبات متعددی با آن نشاندار گردیده و در تشخیص بیماریها بکار رفته اند. از اواخر دهه 70 شمسی اولین رادیوداروی آلی در ایران تولید گردید که فلئورو دزوکسی گلوکز یا به اختصار FDG نام دارد. با توجه به اهمیت روز افزون رادیوداروهای فلئور-18 در پزشکی و توانایی های داخلی دانشگاههای کشور از نظر سنتز آلی این ملکولها و قابلیت تولید مواد رادیواکتیو در کشور، تولید این ملکولهای نشاندار تحولی عظیم در حل معضل تشخیص بیماریهای انسان در کشور است [1].

روش نگاره برداری P.E.T یکی از جدیدترین روشهای تصویربرداری و پزشکی می باشد که با توجه به امکان تولید عناصر پوزیترون دهنده و هم چنین اهمیت زیاد رادیوداروهای P.E.T در پزشکی هسته ای و داروسازی، به معرفی تاریخچه و روشهای تصویربرداری ، مکانیزم سیکلوترون و رادیوداروهای حاوی فلئور-18 می پردازیم [1].

1-2- تاریخچه:

در 1930 سیکلوترون توسط ا.ا.لورنس^۱ در دانشگاه برکلی^۲ طراحی شد. در 1934 روش تولید مصنوعی رادیوایزوتوپها بوسیله فردریک جولیت^۳ و ایرن جولیت - کوری^۴ انجام شد که با تابش هسته آلفا به بور-10، عنصر نیتروژن-13 تولید گردید و به وضوح مشخص شد ذره تولید شده حین آزمایش پوزیترون است که قبلاً توسط کارل اندرسن^۵ کشف شده بود و به همین علت به او جایزه نوبل فیزیک سال 1932 تعلق گرفته بود. در اواخر دهه 1930 چندین عنصر مصنوعی پوزیترون دهنده، مثل فلئوئور-18، کربن-11، نیتروژن-13 و اکسیژن-15 توسط اعضای گروه لورنس^۶ تولید شده بود. اعضای این گروه با همکاری بسیاری از متخصصین علوم زیستی بررسی مطالعاتی زیادی روی علوم بیوشیمی و فیزیولوژی با کمک این عناصر نوظهور را آغاز کردند. اولین عنصر مورد استفاده در این تحقیقات کربن-11 بود که بنا بر گستردگی ترکیبات آن در سیستم زنده مورد توجه شدیدی واقع شد. اکسیژن-15 بنا بر نیمه عمر کوتاه خود در آن هنگام به هیچ وجه مورد توجه قرار نگرفت. کشف کربن-14 در 1940 (با نیمه عمر 5770 سال در مقایسه با 20 دقیقه برای کربن-11) از یک طرف، باعث عدم تمایل دانشمندان برای کار روی عنصر پوزیترون دهنده کربن-11 شد و از طرف دیگر، تولید کربن-14 توسط سیکلوترون نیز که در مقایسه با راکتور از بازده کمتری برخوردار بود، باعث شد تا از اهمیت سیکلوترون نیز کاسته شود. فلئوئور-18 در 1937 توسط اسنل^۷ کشف شد و بلافاصله در 1940 برای بررسی متابولیسم فلئوئور در بدن و جذب آن در دندانها و استخوانها بکار گرفته شد. در دهه 1960 انستیتوی تحقیقات بهداشت آمریکا (N.I.H) اولین پروژه کاربردی را در دانشگاه ایالتی سوئیس^۸ برای پژوهش بر روی کاربرد عناصر تولیدی در سیکلوترون با نیمه عمر کوتاه ارائه کرد. نهایتاً در اوائل دهه 1970 کارهای زیادی برای تکوین

¹ F.O.Lawrence

² Berkeley

³ Frederic Joliot

⁴ Irene Joliot- Curie

⁵ Carl Anderson

⁶ Lawrence

⁷ Snell

⁸ St.Louis

دوربین های تشخیصی P.E.T صورت گرفت، که با توجه به پیشرفت های نرم افزاری و الکترونیک که قبلاً برای ساخت دوربینهای C.T.scan و تا حدودی S.P.E.C.T انجام شده بود، در اواسط دهه 1970 اولین دوربین P.E.T به دنیا ارائه شد [1].

1-3- روشهای تصویربرداری و پزشکی:

بطور کلی چهار روش تصویربرداری بی ضرر، جهت ساختار بدن انسان وجود دارد که شامل تصویربرداری رایانه ای قطاعی با پرتوی ایکس¹، تصویربرداری رزونانس²، تصویربرداری قطاعی بر اساس گسیل فتون تک انرژی³ و نهایتاً تصویربرداری براساس گسیل پوزیترون⁴ می باشد. بجز روش اول، بقیه روشها براساس تشخیص خارجی هسته های ایزوتوپ های معمولی یا رادیواکتیو می باشد و هریک اطلاعات اختصاصی خود را بدست می دهند [1].

1-3-1- تصویربرداری براساس گسیل پوزیترون (P.E.T.):

در این روش، تصاویر قطاعی حاصل از پراکندگی مولکول نشاندار شده با عنصر پوزیترون دهنده در نواحی بافت تحت بررسی قرار میگیرد و نیز اطلاعاتی همانند (CT-scan) و (MRI) بدست می آید. عناصری که دارای بار نسبی مثبت بیشتری درهسته خود نسبت به ایزوتوپ پایدار شان هستند، به دو روش بار مثبت خود را از دست میدهند:

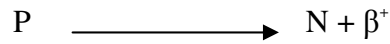
1- در هسته های کوچکتر معمولاً یک پروتون (P) به نوترون (N) تبدیل شده و بار مثبت بصورت ذره کوچک بنام پوزیترون (β^+)، با اندازه و جرم برابر با الکترون رها میشود.

¹ C.T.: Computerized Tomography

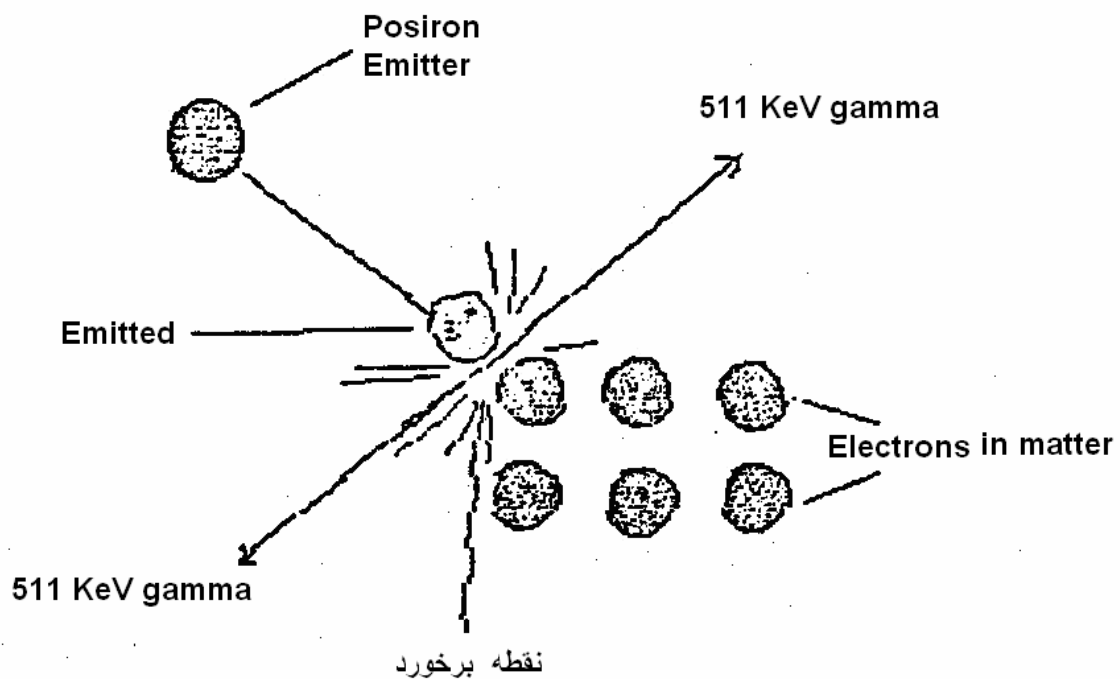
² M.R.I.: Magnetic Resonance Imaging

³ S.P.E.C.T.: Single Photon Emission Tomography

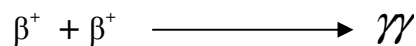
⁴ P.E.T.: Positron Emission Tomography



پوزیترون رها شده توسط این عناصر در محیط مادی با سرعت با پاد ذره خود یعنی الکترون ترکیب شده و تبدیل به 2 کمیت انرژی فوتونی میگردد (2×511 KeV) و این دو فوتون انرژی به فرم پرتوی گاما با زاویه 180° از هم دور می شوند. (شکل 1-1)



شکل 1-1- نمایشی از استحاله پوزیترون در برخورد با الکترون در محیط مادی و تشعشع دو پرتو فوتون با زاویه 180 درجه



در هسته های بزرگتر، هسته تمایل به گرفتن یک الکترون از لایه داخلی دارد که این روند به گیراندازی الکترون¹ معروف است.

¹ Electron Capture