

第3章 自動精製装置の開発

現在、放射性薬剤の合成に用いられている市販自動合成装置には、GE社製キット式自動合成装置 (Fig.6) や SIEMENS 社製の Quad RX などがある。これらの自動合成装置は、クリーンルーム内の鉛で遮蔽されたスペースに設置されており、滅菌済みのシリンジ、バルブ等を取り付け、遠隔操作にて自動合成が行われている。また、自動合成装置にはセンサやヒータ等が搭載されており、外部装置の制御も可能となっている。

開発するにあたり、これらの自動合成装置を参考にし、自動精製装置の設計を行った。

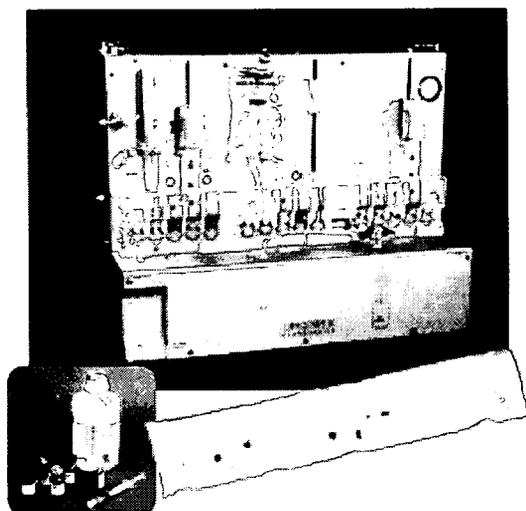


Fig.6 GE社製キット式自動合成装置

3.1 システムの基本設計

所属研究室で開発されてきた装置の基本設計に従い、以下のような基本設計で開発を行った。放射性薬剤の精製は作業者の被曝低減のため、鉛等で遮蔽されたホットセル内で行われている。そこで、作業者の被曝低減、負担低減を考え、システムの基本設計として自動制御かつ遠隔操作可能を前提条件とした。次に、多くの施設で容易に導入が可能となるように低価格であること、工学的な知識を有するスタッフのいない施設でも容易に利用できるような容易な操作性であること、より多くの薬剤に対応するため高い汎用性を持つことを目的とした。これら 4 点の条件を満足するシステムの開発を行った。送液を市販の滅菌済みで使い捨て可能なシリンジとバルブを用いて行うことにより、パーツによるクロスコンタミネーションや経年変化を最小限に抑えメンテナンスを容易にし、低価格化を可能とした。さらに、ヒータ等外部装置を制御可能な外部入出力装置を加えることで汎用性を高めた。シリンジとバルブによる送液及び外部装置をシステムコントローラにより制御することとした。

Fig.7 にシステムの基本設計の概要図を示す。

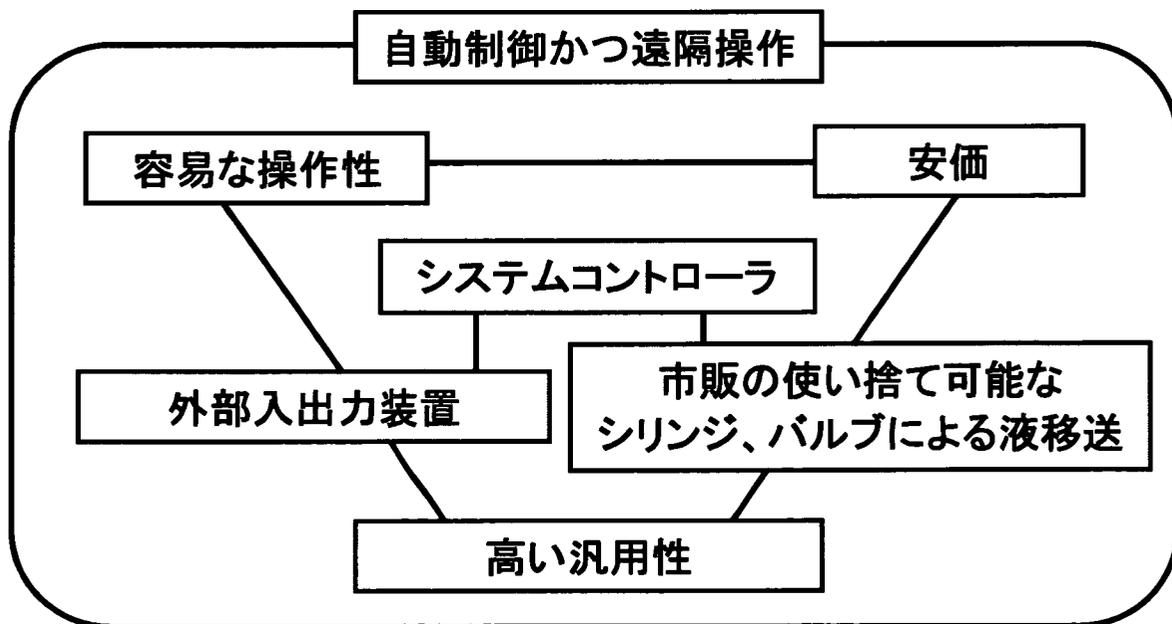


Fig.7 システムの基本設計の概要図

3.2 システムコントローラ

所属研究室の藤田らの方法に従って、全体の制御を行うシステムコントローラにマイクロコンピュータ（マイコン）を用いることとした。マイコンとは、中央処理装置と ROM や RAM などのメモリ、入出力ポート、タイマ、A/D コンバータなどの周辺回路を 1 つの IC の中に集積したもので、その中にプログラムを書き込むことにより様々な動作を行うことができるチップである。現在、主に利用されているマイコンには H8 や PIC などがあり、これらは高性能で、非常に安価である。しかしながら、これらを動かすためには電氣的、工学的知識やプログラムを作成するための専門知識が必要とされる。また、パソコン上で作成したプログラムは専用のライターを用いてマイコンにプログラムを書き込み、実行するため、手順が複雑である。そこで、パソコンからシリアル（RS232C）通信により直接マイコンにプログラムを書き込むことができ、周辺回路がコネクタ上に接続され、システムの拡張が容易に行える使用頻度の高い市販マイコンボードをシステムコントローラとして用いることとし、HSWB-02RG(姫路ソフトウェア社)を用いた。

HSWB-02RG は最大 32 個のサーボモータを同時に制御できる。また、8bit のデジタル入力ポート、8bit のデジタル出力ポート、8bit のアナログ電圧入力ポート（入力電圧範囲：DC0～5V、分解能：8bit、誤差下位：2bit）が搭載されている。これらの入出力はパソコン等から通信コマンドを利用して制御し、モニタリングが可能である。これらの特徴により高い汎用性が得られると考えられた。

プログラム言語は独自の言語（スクリプト言語）が付属されており、固定変数 26 個、サーボ変数 32 個、1 次元配列の要素数 256 個まで使用可能で、ラベルは最大 80 文字の 656 個まで定義可能である。また、スクリプト中での四則演算、論理演算が可能で、ユーザプログラムエリアは 6000byte あり、変数エリアも別途用意されている。これらの制御はパソコン等の外部機器から RS232C を通じて行うことができる。

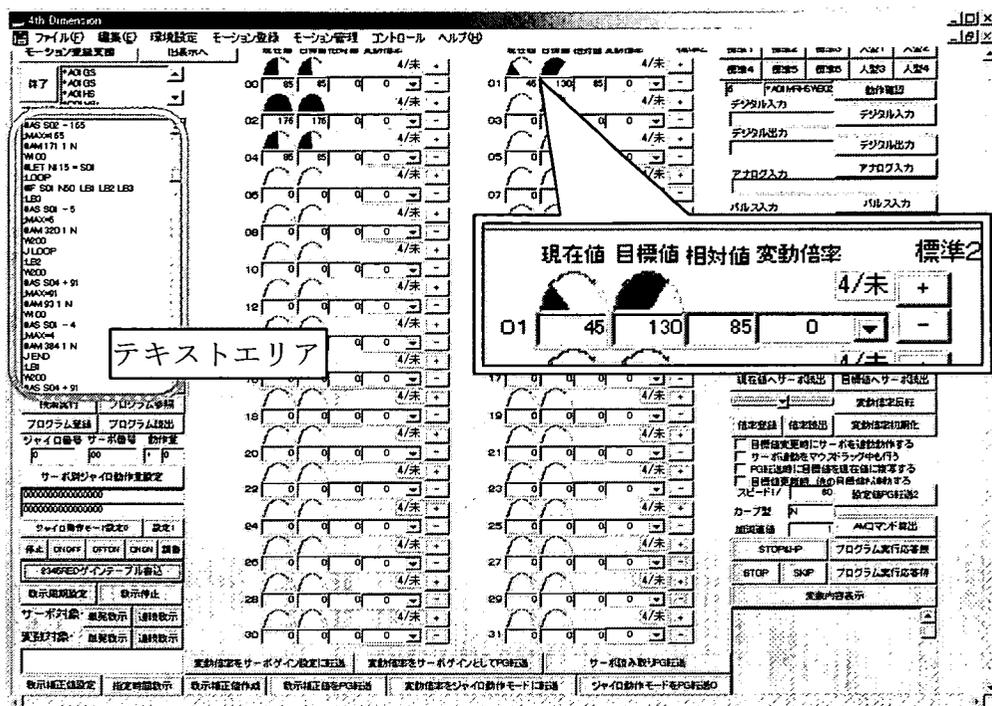


Fig.8 HSXB-02RG 独自の付属言語における
プログラム作成用モーション支援画面

プログラムの作成は付属言語のモーション支援画面(Fig.8)において 2 通りの方法により作成が可能である。まず、各サーボモータの現在地パラメータと目標値パラメータを直接入力しその 2 点を自動補間する方法がある。次に、マニュアル操作によりサーボモータのポジションを 2 点設定し、RS232C を通して取り込み(教示機能)その 2 点間を自動補間する方法である。これらはテキストエリアに自動生成され、それらを組み合わせプログラム作成することができる。これらのプログラム作成法から容易な操作性が得られると考えられた。

以上の特徴から HSXB-02RG をシステムコントローラとして用いた。

3.3 システムを構成するパーツ

システムコントローラでの送液制御を可能とするため、シリンジ及び三方活栓とサーボモータとを固定するモータユニットが近藤巧社と共同研究により開発された。また、高い汎用性を得るため、外部入出力装置をカーネル社が共同研究により製作された。モータユニット、システムコントローラ、外部入出力装置を固定するフレームが2種類(シリンジモータ6個、バルブモータ11個固定可能とシリンジモータ3個、バルブモータ5個固定可能)耐酸性に優れたステンレスを用いて近藤巧社と共同研究により開発された。

これまでに所属研究室では、これらのパーツを組み合わせ、分取精製における送液を自動で行う自動注入装置を開発してきた(Fig.9(a))。

本研究では、より複雑な構造をした ^{64}Cu 標識放射性薬剤自動精製装置(Fig.9(b))を開発するに当たり、 ^{64}Cu 精製時に固体ターゲット用金ディスクから ^{64}Cu を溶解する際使用する容器(ターゲット容器)を京藤樹脂技研社と共同研究により開発し、シリンジモータを改良することでターゲット容器のふたを自動で開閉するモータユニットを開発した。そして ^{64}Cu の分離精製に必要な陰イオン交換樹脂カラムを選択した。

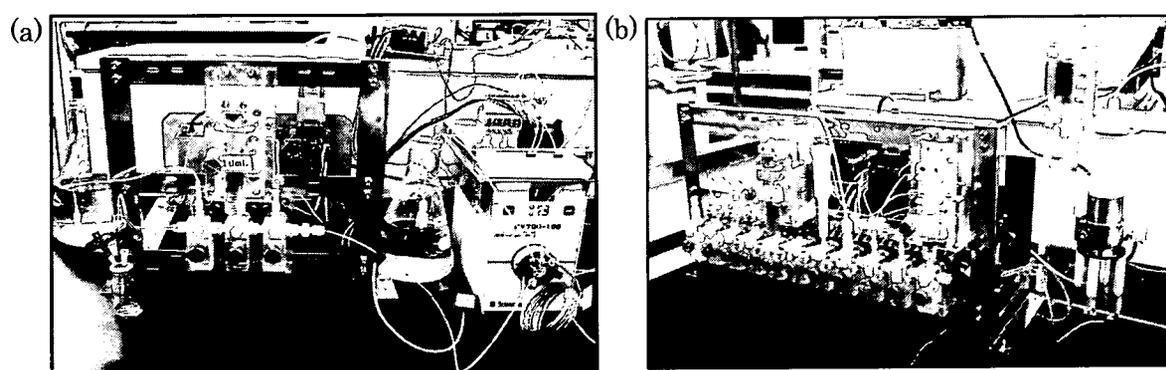


Fig.9 開発したパーツを利用したシステム
(a) 自動注入装置 (b) ^{64}Cu 自動精製装置

3.3.1 シリンジモータユニット

シリンジモータユニット(Fig.10)はシリンジをサーボモータに固定し、サーボモータ制御することでシリンジ動作を制御する。サーボモータの回転を上下の運動に変換し、シリンジを上下させ、送液制御を可能とした。さらに、容易なシリンジの取り外しを可能とした。

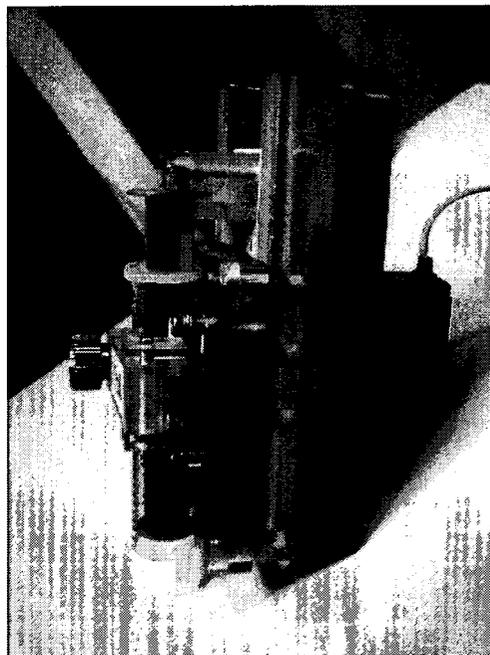
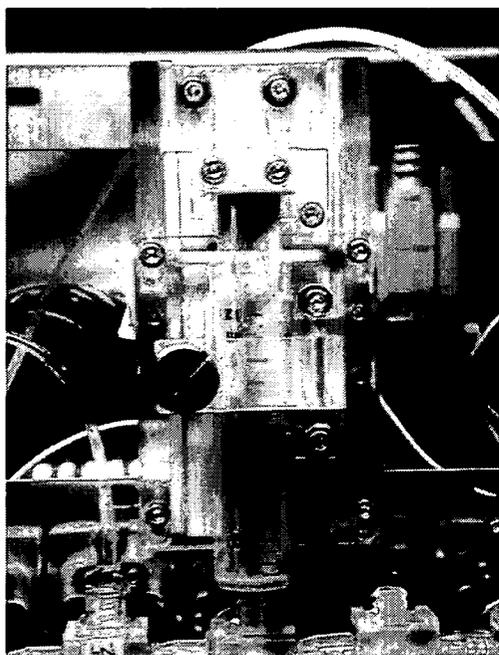


Fig.10 シリンジモータユニット

3.3.2 バルブモータユニット

バルブモータユニット(Fig.11)は三方活栓をサーボモータに固定し、サーボモータ制御することで三方活栓を制御する。モータと直結させ、モータの回転に合わせて三方活栓を 180 度回転させることにより、液の流路切り替え制御を可能とした。シリンジと同様に容易な三方活栓の取り外しを可能とした。

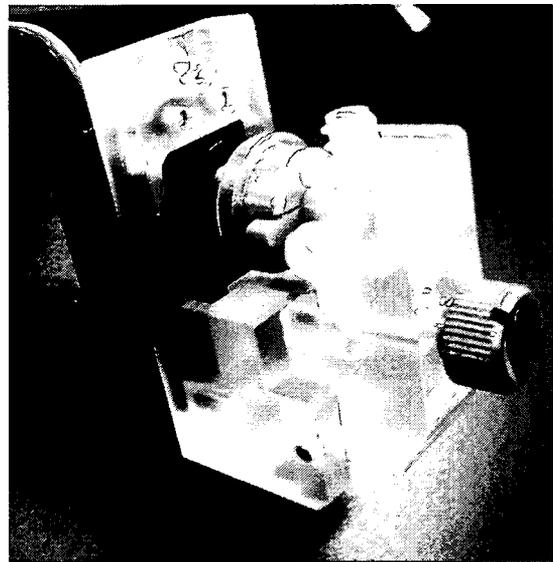
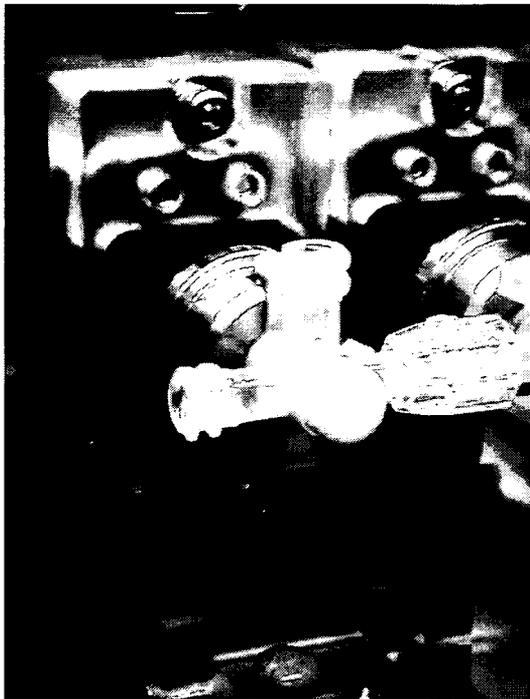


Fig.11 バルブモータユニット

3.3.3 外部入出力装置

デジタル入力・出力装置 (Fig.12) をカーネル社と共同研究で製作し、HSWB-02RGからのデジタル入出力信号を受信可能にし、外部装置のオンオフ制御を可能とした。HSWB-02RGからのデジタル入出力信号をすべて光絶縁することで、ノイズや電源異常などの外乱からHSWB-02RGを守り安定した動作を実現させた。

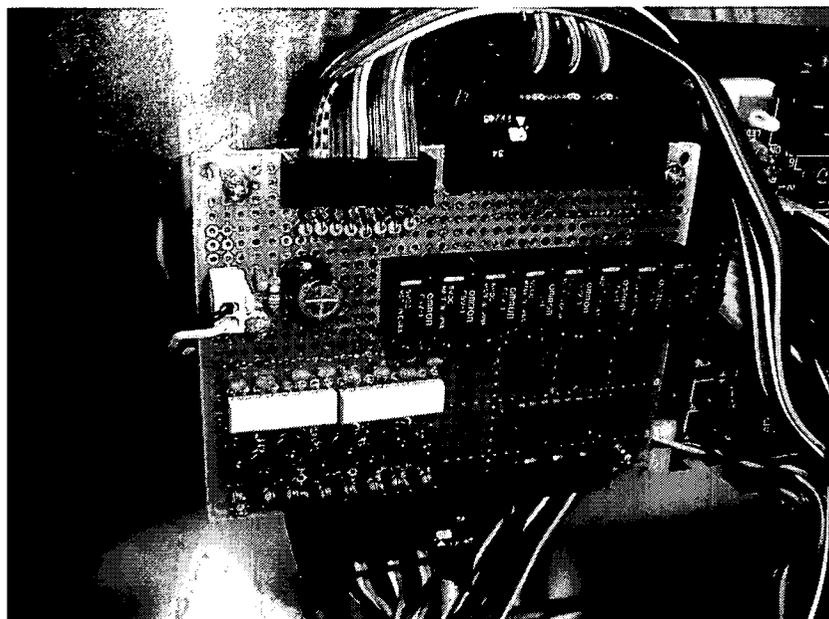


Fig.12 外部入出力装置

3.3.4 ターゲット容器の開発

^{64}Cu -ATSM 合成に必要な ^{64}Cu 精製時のターゲット容器に金ディスクを入れる際の被曝低減及びセッティングを容易に行うため、ターゲット容器と自動でふたを開閉できる自動ふた開閉モータユニット(Fig.13)を開発した。自動ふた開閉モータユニットはシリンジモータユニットを改良し開発した。ターゲット容器は京藤樹脂技研社と共同研究で開発した。テフロン(PTFE, 四フッ化エチレン樹脂)は、耐熱温度が 260 度と高く、ほとんどの薬品に対して安定で、耐熱性、耐薬品性、電氣的性質にすぐれたプラスチックであり、削切加工も容易に行うことができる。そこで、従来の装置に使用されているガラス容器の代わりにテフロン試験管を用いることとした。溶解時に使用する加熱用ヒータは試験管全体に熱が伝わるようバンドヒータを用いることとした。バンドヒータの熱を試験管に効率よく伝えるため、試験管のサイズに合う銅筒をアルサス工業社と共同研究で製作し、バンドヒータと試験管の間に挿入した。また、円滑な液移送を可能とするため、試験管下部からの液移送を行った。

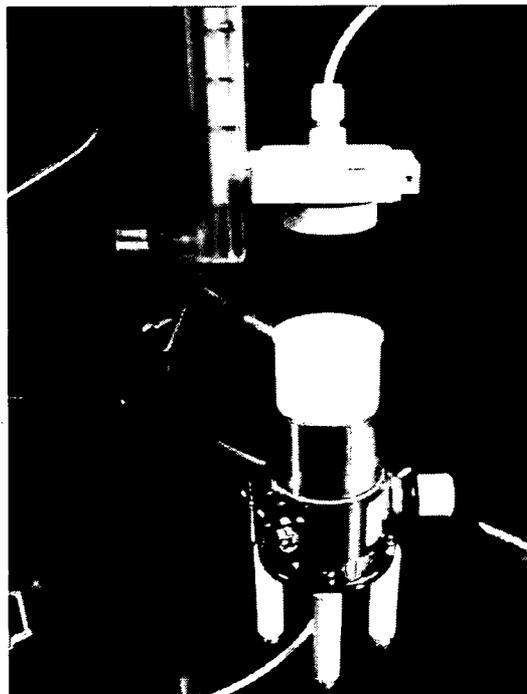


Fig.13 自動ふた開閉モータユニットとターゲット容器

3.3.5 陰イオン交換樹脂カラム

陰イオン交換樹脂カラムは安定した分離精製を可能とし作業者の負担を低減するため、市販されている陰イオン交換樹脂が充填されたカラム Poly-Prep Column(Bio-rad) (Fig.14)を使用した。

陰イオン交換樹脂による ^{64}Cu の精製法としてバッチ法とカラム法の2種類がある。一般的に分離精製を行う際はイオン交換効率に優れるカラム法が用いられる。そのイオン交換効率は樹脂間を通過する流速に依存し、樹脂が乾燥すると極端にイオン交換効率が減少することから、自動制御は容易ではない。バッチ法はカラム法よりイオン交換効率が劣るが、装置の構成は非常に容易となる。

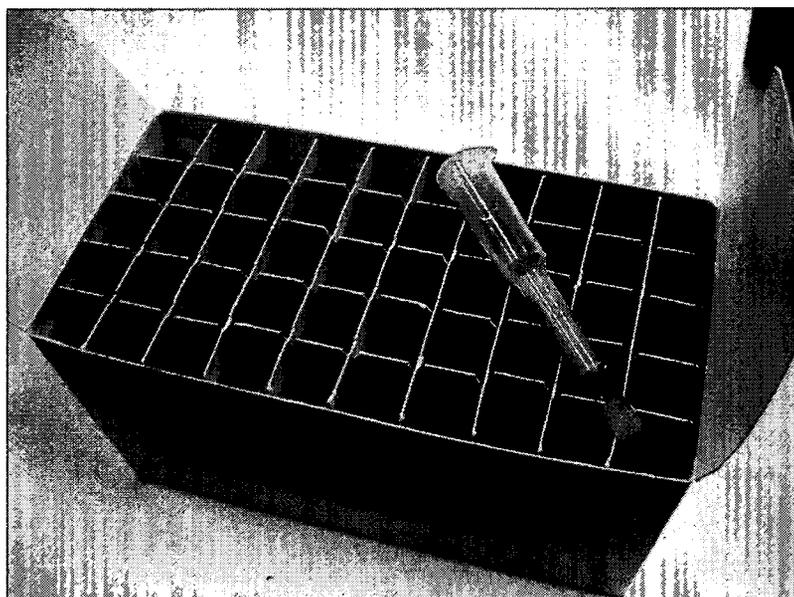


Fig.14 分離用陰イオン交換樹脂カラム Poly-Prep Column(Bio-rad)

3.4 ^{64}Cu 自動精製装置の開発

開発したパーツを使用し、 ^{64}Cu を自動精製する装置の設計及び開発を行った。

3.4.1 ^{64}Cu 自動精製装置の設計

従来の装置の問題点を改善するため、以下のようなシステム設計を行った。1) フレームにマイコンボード、外部入出力装置、シリンジモータ、バルブモータを取り付け装置の簡略化を行い、医療用滅菌済み使い捨て可能な製品を使用することでクロスコンタミネーション、経年変化を最小限に抑えメンテナンスを容易にした。2) 液の移送をシリンジによって行うことで毎回安定したスムーズな送液を可能とした。3) 新たにターゲット容器を開発することでセッティング時間を短縮した。4) 陰イオン交換樹脂が充填済みの市販されている Poly-Prep Column を用いることでロット間のばらつきを低減し、さらに作業の簡略化を達成した。5) 一連の精製作業を自動化することで作業者の被曝及び負担を低減し、熟練した技術なしに安定した精製を可能とした。

3.4.2 ^{64}Cu 自動精製装置の構造

システムの構成要素は、 ^{64}Cu の回収に使用する 0.1N HCl を入れる容器、 ^{64}Ni の回収や金ディスクからの ^{64}Cu 溶解に使用する 6N HCl を入れる容器、送液用のシリンジモータ、分離精製用陰イオン交換樹脂カラム、ターゲット容器及びヒータ、 ^{64}Ni を回収する容器、 ^{64}Cu を回収する容器である。 ^{64}Cu -ATSM の自動合成を視野に入れ、蒸発乾固用の高純度水、グリシン用シリンジモータを加えた。これらをバルブモータ及び使い捨て可能なテフロン製チューブで連結した。シリンジ、三方活栓、陰イオン交換樹脂カラム、チューブは精製毎に交換を行うこととした。

3.4.3 精製動作プログラムの作成

精製手順に従い精製動作プログラムをマイコンボード付属のスク립ト言語で作成した。分離精製を HCl 濃度変化により行うため、シリンジ及びラインの洗浄を入念に行うこととした。精製動作を以下に示す。

1. 0.1N HCl によりシリンジ及びラインの洗浄を行う
2. 6N HCl により陰イオン交換樹脂を洗浄し樹脂を酸性にする
3. 6N HCl によりシリンジ及びラインの洗浄を行う
4. ターゲット容器に 6N HCl を送り金ディスクからの Cu 溶解を行う
5. 溶解溶液を陰イオン交換樹脂に通し Cu を保持し、Ni を回収する
6. 6N HCl により陰イオン交換樹脂を洗浄し Ni を回収する
7. 0.1N HCl によりシリンジ及びラインの洗浄を行う
8. 0.1N HCl により陰イオン交換樹脂カラムから Cu を回収する

陰イオン交換樹脂による分離法は操作性が容易なバッチ法で行った後、カラム法でも行うこととした。バッチ法を用いた装置の図を Fig.15 に示す。陰イオン交換樹脂カラムはバルブモータに固定された三方活栓に差し込み、カラム下部から溶液の出し入れを行う。イオン交換率を上昇させるため、攪拌を 2 回行うこととした。カラム法を用いた装置の図を Fig.16 に示す。陰イオン交換樹脂カラムはバルブモータに固定された三方活栓に差し込み、カラムの上部に Bio-rad 社のカラムに付属しているキャップを取り付け、カラムの隣のバルブモータから溶液を入れることを可能とし、下部から溶出を行うこととした。Fig.17 に装置の全体図を示す。

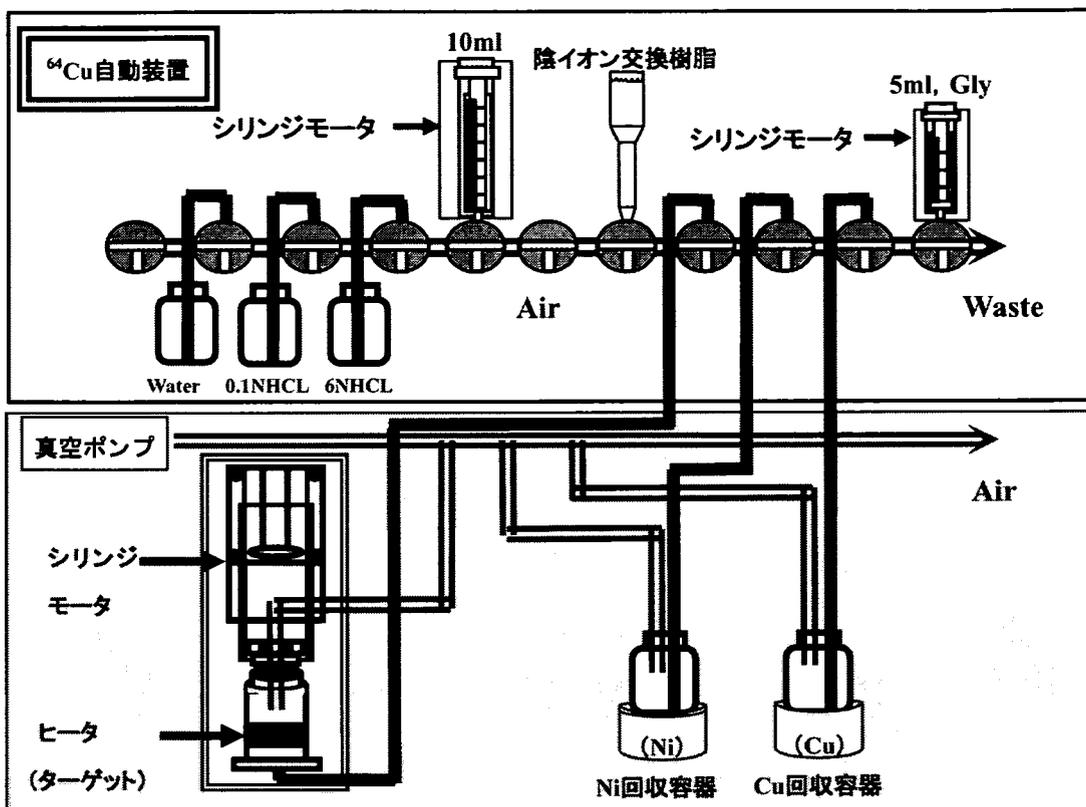


Fig.15 バッチ法を用いた ^{64}Cu 自動精製装置

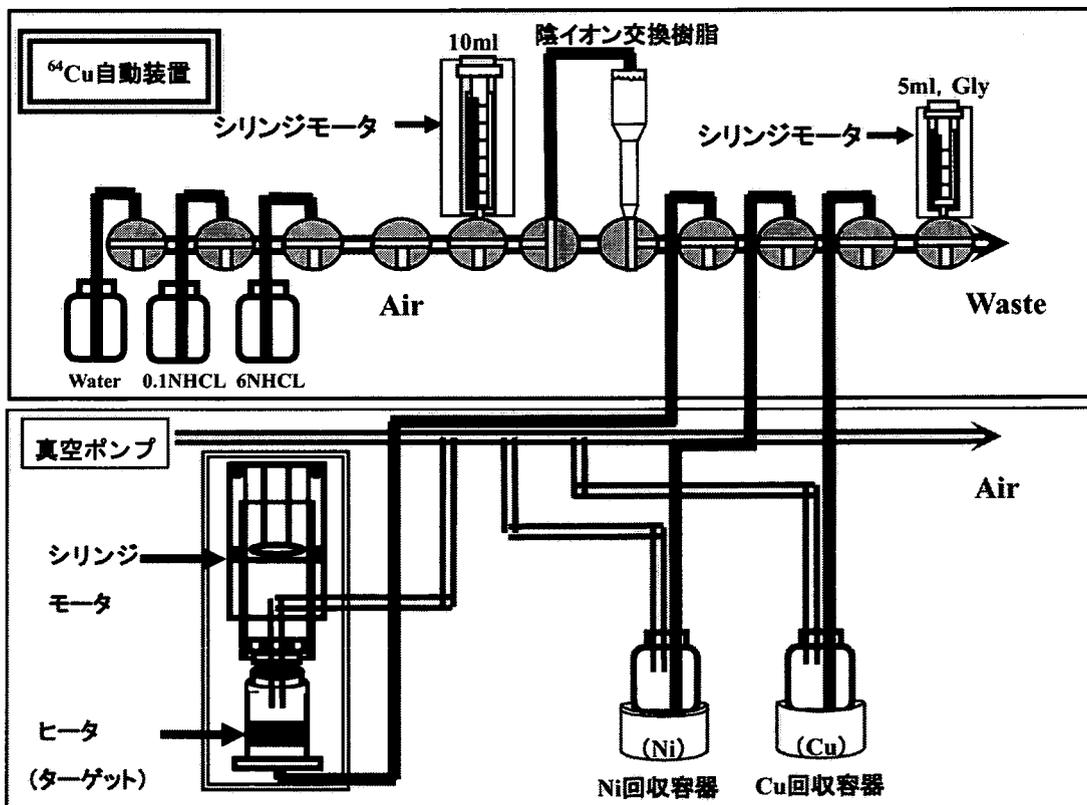


Fig.16 カラム法を用いた ^{64}Cu 自動精製装置

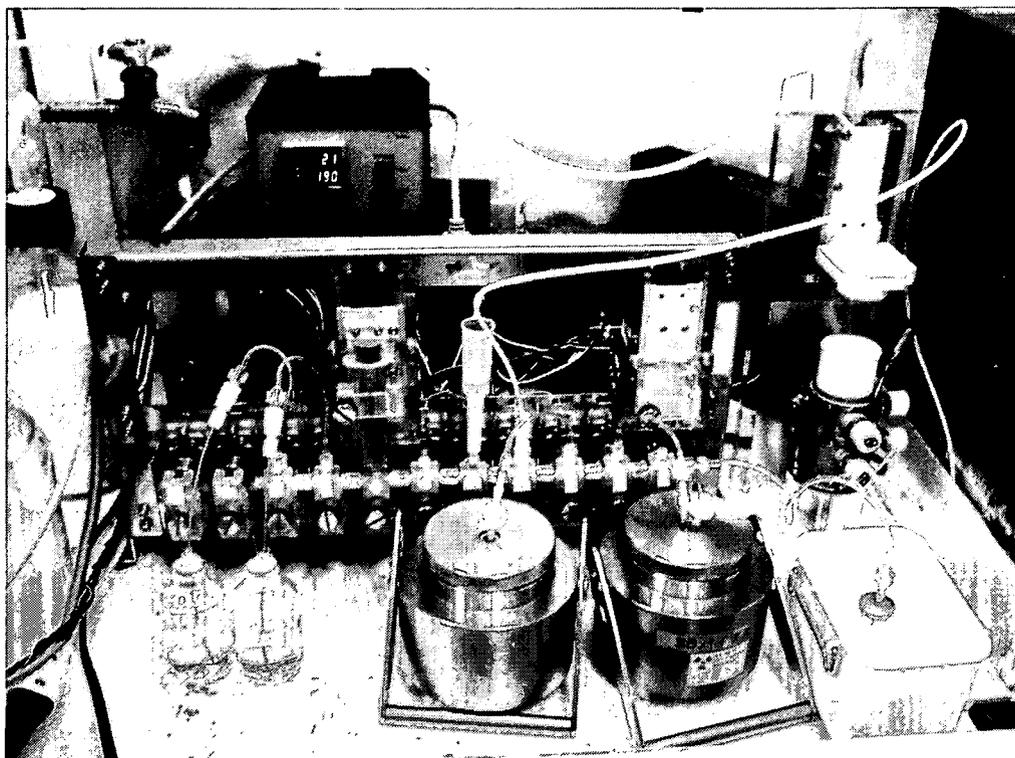


Fig.17 ^{64}Cu 自動精製装置の全体図

3.4.4 装置を用いたときの作業者の操作手順

本研究で開発した装置を用いて分離精製を行う際の作業者の操作手順を説明する。精製を開始する前に各モータユニットにシリンジ、三方活栓を取り付ける。精製に必要な量の 6 HCl 及び 0.1N HCl を調製し容器に入れる。0.1N HCl 容器、6N HCl 容器、陰イオン交換樹脂カラム、ターゲット容器、Ni 回収容器、Cu 回収容器を取り付ける。最後に照射後の固体ターゲット用金ディスクを容器に入れ、プログラムを開始する。

以下に操作手順を示す。

精製開始前

- 1 シリンジ、バルブを装置に取り付ける
- 2 0.1N HCl 容器、6N HCl 容器、陰イオン交換樹脂カラム、ターゲット容器、Ni 回収容器、Cu 回収容器を取り付ける

金ディスク照射後

- 3 スクリプト言語作成用ソフトウェアを立ち上げる
- 4 ターゲット容器に金ディスクを入れる
- 5 装置のプログラムを開始する

次章で、このシステムを用いて ^{64}Cu の精製を行った実験結果によるシステムの評価について詳細を述べる。

第 4 章 システムの評価

本研究で開発した装置の評価を行った。ターゲット容器を新たに開発し、それに適合したヒータを取り付けたため、ヒータの加熱性能を従来のものと比較検討した。また、従来使用していた陰イオン交換樹脂カラムを変更したため、非放射性物質を用いて Cu 回収率を確認した後、⁶⁴Cu 精製を行い装置の評価を行った。

4.1 実験方法

4.1.1 ヒータの加熱性能

温調器(T-550-K、AS ONE)を 200 度に設定し、高純度水 3 ml を 30 分間ヒータで加熱した時の水温変化を計測した。3 回計測を行い、水温変化量を平均した。マントルヒータ(AF05、大科電気)の加熱性能実験では従来の装置に用いられている容器等を使用して計測した。バンドヒータ(BH4330、坂口電熱)を 1 個取り付けた場合、2 個取り付けた場合、2 個取り付けたヒータで 8 分間加熱した後に高純度水を加熱し始めた場合で水温変化を測定した。

4.1.2 非放射性物質を用いた Cu 精製

本研究では、従来の装置とは異なる陰イオン交換樹脂を使用するため、まず、非放射性物質を用いて Cu 回収率を確認した。濃度 100 ppm の Ni と Cu の標準溶液(ナカライテスク)と 6N HCl から混合溶液を作成した。作成した混合溶液をターゲット容器に入れ、システムにより陰イオン交換樹脂に通し Cu を分離精製した。分離精製後、Ni 回収容器、Cu 回収容器それぞれに含まれる Ni、Cu 含有量を原子吸光法(Z-5300、日立)により計測した。Cu 回収容器の Ni 含有率を計測することで Ni の混入がないことを確認することとした。

バッチ法では混合溶液の濃度依存性(1 ppm、3 ppm、10 ppm)における Cu 回収率を計測した。また、陰イオン交換樹脂と溶液の攪拌時間を 10 s、120 s、240 s と設定し、それぞれの Cu 回収率を計測した。また、マニュアル操作により攪拌を行った Cu 回収率を計測し、システムを用いた Cu 回収率を比較した。これらの実験は、それぞれ 3 回計測した。

カラム法では濃度 1 ppm の Cu 回収率を 5 回計測した。

4.1.3 ^{64}Cu を用いた精製

金ディスクに ^{64}Ni をメッキし、医療用サイクロトロンを用いた $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ 反応で ^{64}Cu を製造した。照射した金ディスクをターゲット容器に入れ、溶解時間を30分とし、自動精製を行った。精製終了後の放射エネルギーを計測し(CRC-712、CRC-15W、CAPINTEC)、金ディスクから溶解された放射エネルギーを基にCu回収率を計算した。

4.2 実験結果

4.2.1 ヒータ加熱性能

各ヒータで加熱したときの水温変化を Fig.18 に示す。バンドヒータ1個とバンドヒータ2個の場合ではマントルヒータに比べ加熱性能が遥かに劣ることが分かった。バンドヒータ2個で8分間加熱した後、高純度水を加熱した場合はマントルヒータで加熱した場合と同等以上の加熱性能が得られた。

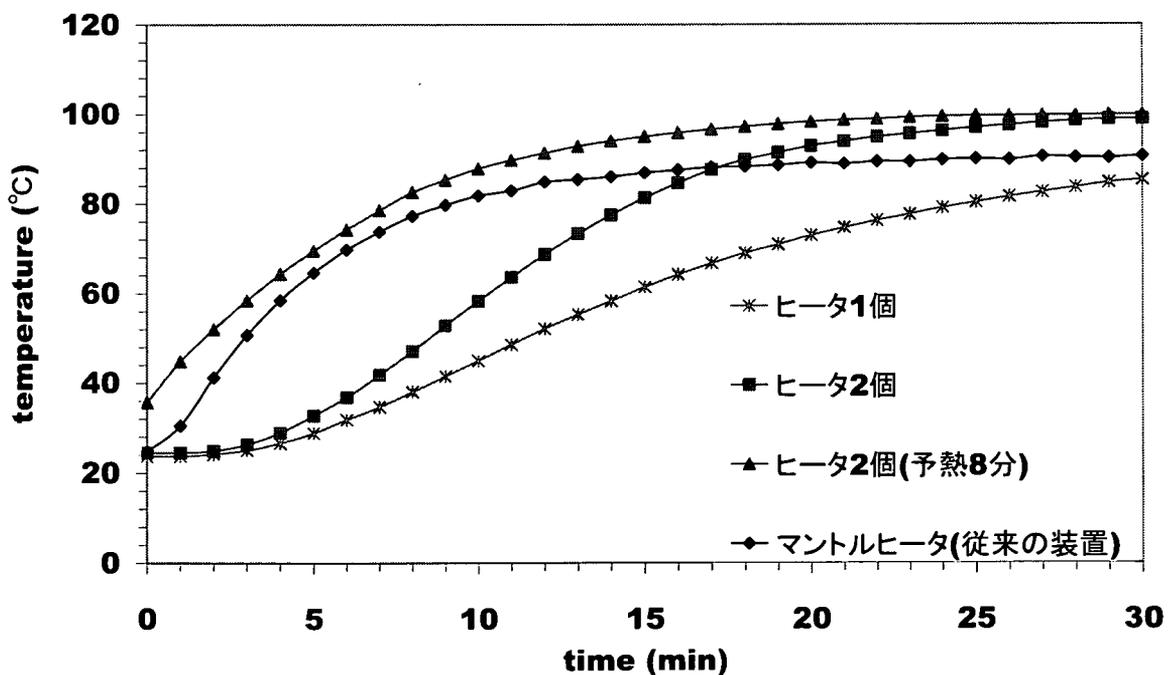


Fig.18 高純度水の水温変化

4.2.2 バッチ法を用いた Cu 精製

4.2.2(a) 非放射性物質を用いた Cu の精製

Fig.19 に濃度 3 ppm の混合溶液を攪拌時間 10 s で分離したときの Ni 含有率を示す。Ni 回収率は $99.1 \pm 0.1\%$ であり、Cu 回収容器への混入を 1%以下に抑えることができた。

Fig.20 に濃度 1 ppm、3 ppm、10 ppm を攪拌時間 10 s で分離したときの Cu 含有率を示す。濃度 1 ppm において Cu 回収率は $38.1 \pm 2.1\%$ 、濃度 3 ppm において Cu 回収率は $36.4 \pm 0.2\%$ 、濃度 10 ppm において Cu 回収率は $30 \pm 4.0\%$ であった。濃度が低い方が Cu 回収率は高い傾向がみられたが、濃度変化によって Cu 回収率に大きな差はみられなかった。

Fig.21 に濃度 3 ppm で攪拌時間を 10 s、120 s、240 s と変化させたときの Cu 含有率を示す。攪拌時間 10 s における Cu 回収率は $36.4 \pm 0.2\%$ 、攪拌時間 120 s における Cu 回収率は $38.1 \pm 0.7\%$ 、攪拌時間 240 s における Cu 回収率は $37.1 \pm 1.2\%$ であった。今回の実験で行った時間範囲での時間依存性はみられなかった。

マニュアル操作によって攪拌したときの Cu 回収率は $34.5 \pm 4.7\%$ であり、本自動システムによって分離精製した Cu 回収率と大きな差はみられなかった。

バッチ法を用いた装置での非放射性物質を用いた Cu の精製では安定して 40%を回収することができた。

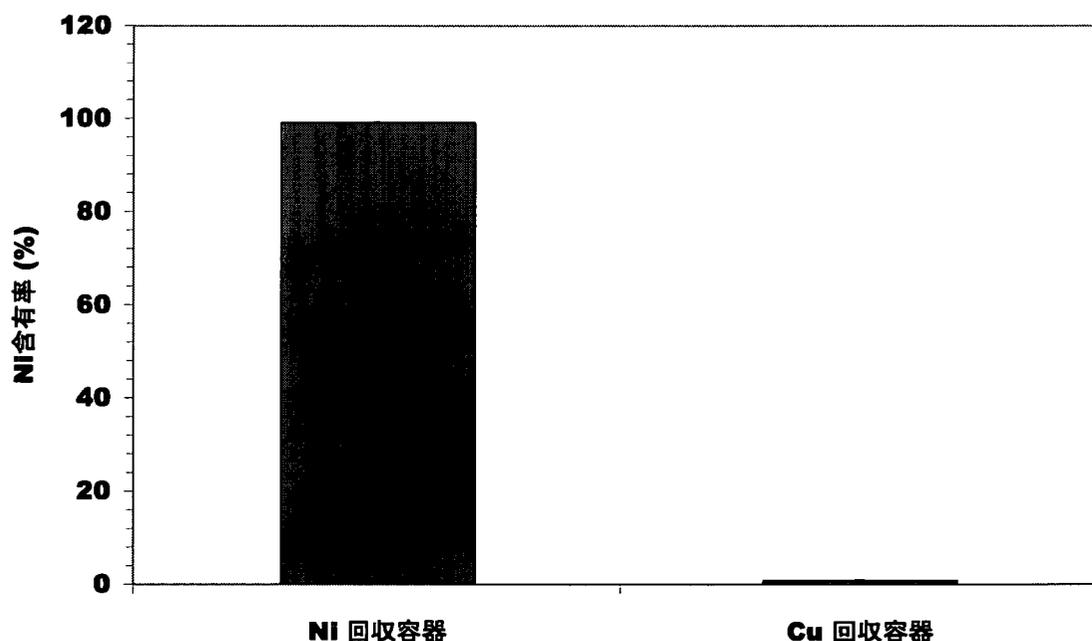


Fig.19 濃度 3 ppm、攪拌時間 10s における Ni 含有率 (n = 3)

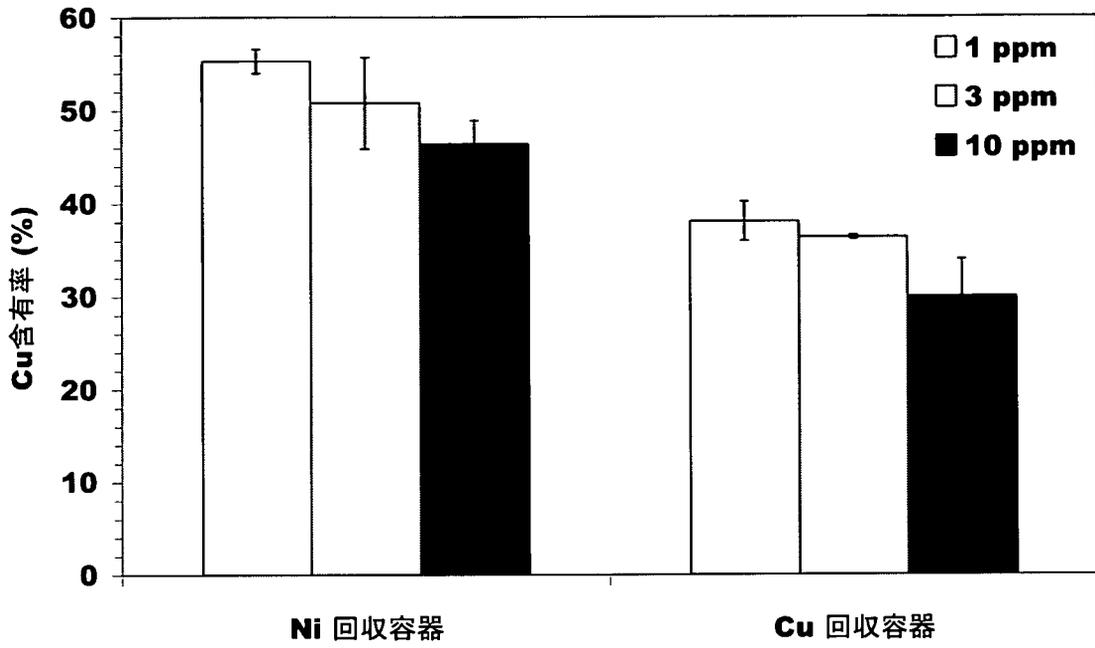


Fig.20 攪拌時間 10 s における Cu 回収率の濃度依存性 (n = 3)

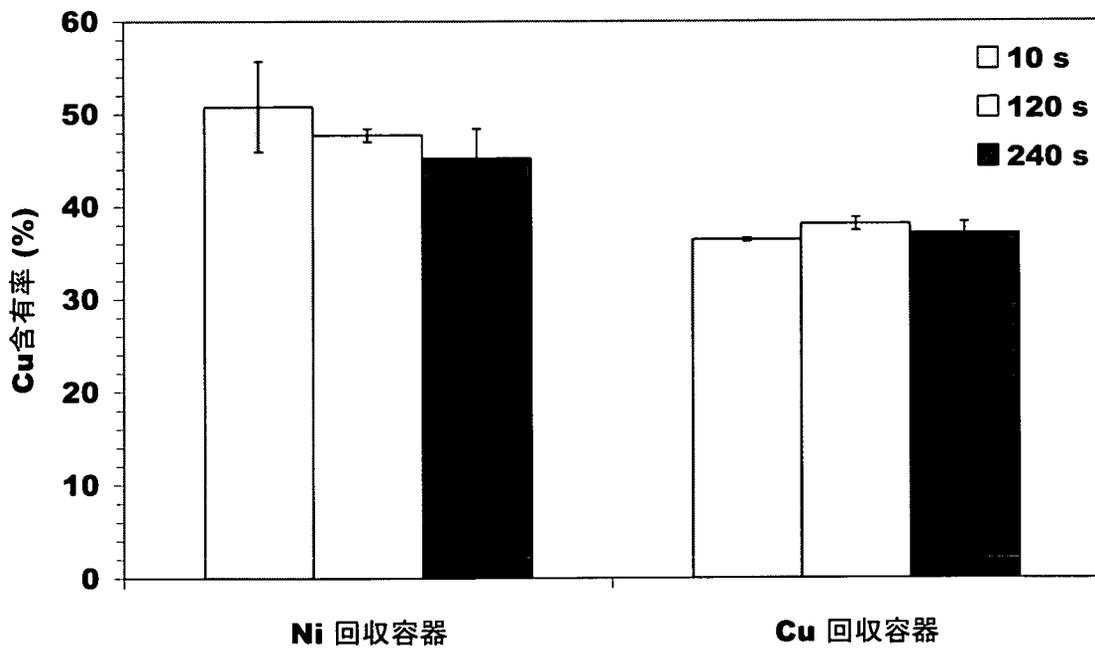


Fig.21 濃度 3 ppm における Cu 回収率の攪拌時間依存性 (n = 3)

資料 2

4.2.2(b) ^{64}Cu の精製

Fig.22 にバッチ法を用いて ^{64}Cu 精製を行ったときの放射能分布を示す。Cu の回収率は 42.2% であり、 ^{64}Cu を安定して分離精製することができた。 ^{64}Cu は Ni 回収容器に 42.8% が混入し、陰イオン交換樹脂カラムに 14.9% 保持されたままであることが分かった。非放射性物質を用いたときの Cu 回収率と大きな差は無く、混合溶液の濃度が 1 ppm のときの値に非常に近い結果であった。

本研究で開発したシステムを用いて自動で ^{64}Cu を金ディスクから溶解し、分離精製することが可能であることを確認した。

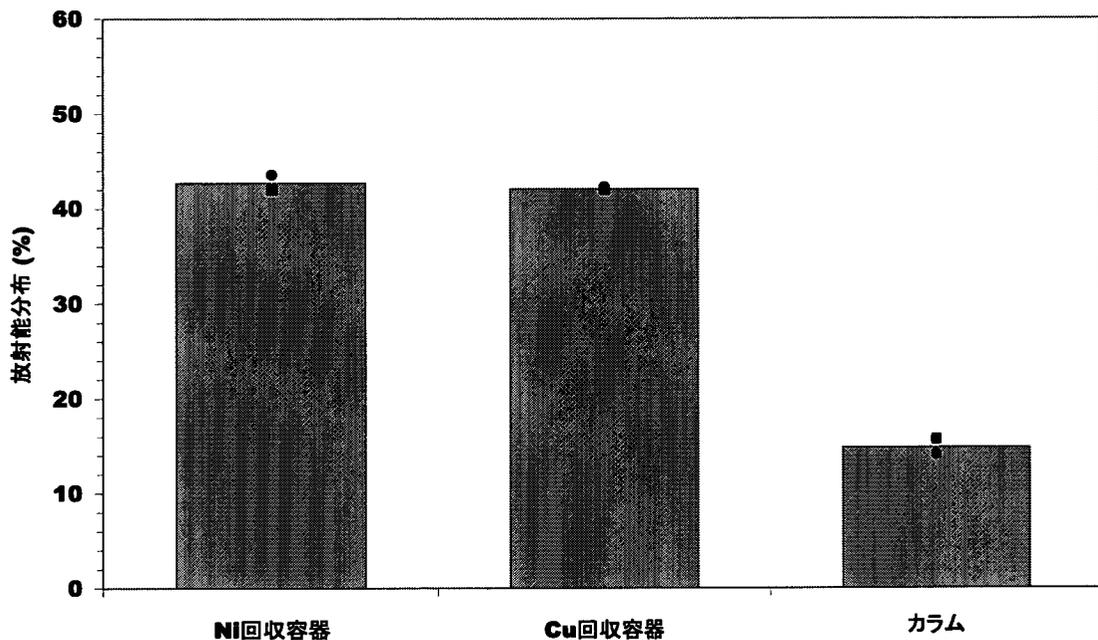


Fig.22 バッチ法を用いて ^{64}Cu 精製を行ったときの放射能分布 (n = 2)

4.2.3 カラム法を用いた Cu 精製

Fig.23 に濃度 1 ppm の混合溶液をカラム法により分離したときに Cu 含有率を示す。Cu 回収率は $56.9 \pm 10.6\%$ であった。ばらつきは大きくなったが、バッチ法に比べ Cu 回収率は向上した。また、Ni 回収率は $72.0 \pm 23.9\%$ であり、ばらつきは大きかったが Cu 回収容器への混入はみられなかった。

Fig.24 にカラム法を用いて ^{64}Cu 精製を行ったときの放射能分布を示す。Cu の回収率は 79.2% に向上した。