



مشخصه‌یابی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ و کنترل کیفی محصول شویش آن

سمانه ذوالقدری، سعید کاکایی، حسن یوسف‌نیا*، علی بهرامی سامانی

پژوهشکده‌ی مواد و سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۳۶۵، تهران - ایران

چکیده: امروزه، ^{68}Ga با توجه به ویژگی‌های واپاشی مناسب و امکان تهیه به طور مستقل از سیکلوترون و به شکل مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ با هزینه‌ای منطقی، یکی از گزینه‌های بسیار مناسب در مقطع‌نگاری نشری پوزیترون (PET) است. اخیراً مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ بر پایه‌ی قلع اکسید در کشور با موفقیت عرضه شده است. در این پژوهش، به منظور بررسی امکان استفاده از مولد ساخته شده در تولید و توسعه‌ی رادیوداروهای تشخیصی بر پایه‌ی ^{68}Ga و به کارگیری آن در کاربردهای بالینی به صورت بهینه، مشخصات اصلی مولد شامل انتخاب محلول مناسب برای شستشو، منحنی شویش و بازدهی شستشوی تعیین شده و خلوص رادیونوکلیدی، خلوص شیمیایی و خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش مولد ارزیابی شد. نتایج به دست آمده از این پژوهش نشان داد که مشخصات مولد توسعه داده شده در کشور قابل مقایسه با مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ تولید شده در سایر کشورها، و دارای عملکرد مناسب برای استفاده در توسعه‌ی رادیوداروهای PET بر پایه‌ی ^{68}Ga است.

کلیدواژه‌ها: مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ، بازدهی شستشو، منحنی شویش، خلوص رادیونوکلیدی، خلوص شیمیایی

Characterization of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator and Quality Control of its Eluate

S. Zolghadri, S. Kakaei, H. Yousefnia*, A. Bahrami-Samani

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

Abstract: Nowadays, due to the suitable decay characteristics and possible production of ^{68}Ga independent of the cyclotron in the form of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator with reasonable cost, this radionuclide is known as a suitable choice for PET imaging. Recently, SnO_2 based $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator was successfully prepared in Iran. In this study, in order to investigate the possible utilization of the made generator in the production and development of ^{68}Ga -based diagnostic radiopharmaceuticals and optimal usage of the generator in the clinical applications, the main characteristics of the generator including the selection of appropriate eluent, elution profile and elution yield were determined, and radionuclidic, chemical and radiochemical purity of the eluate were evaluated. The results of this study indicated that the characteristics of the developed generator in Iran is comparable to those $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators in other countries and it has suitable performance for the usage of developing ^{68}Ga -based PET radiopharmaceuticals.

Keywords: $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator, Elution Yield, Elution Profile, Radionuclidic Purity, Chemical Purity

*email: hyousefnia@aeoi.org.ir



۱. مقدمه

سیکلوترون و در شکل مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ با هزینه‌ای منطقی، یکی از گزینه‌های بسیار مناسب در تصویرگیری در مقطع‌نگاری نثری پوزیترون (PET)، به ویژه در مراکز با امکانات محدود و فاقد امکان دسترسی به سیکلوترون است [۱۰]. رادیوایزوتوپ مادر ^{68}Ge را می‌توان در یک سیکلوترون کوچک از طریق واکنش‌های مختلف، از جمله $^{66}\text{Zn}(\alpha, 2n)$ ، $^{69}\text{Ga}(d, 3n)$ ، $^{69}\text{Ga}(p, 2n)$ تولید کرد [۱۱].

هر چند در طول ۵۰ سال اخیر، انواع مختلفی از سیستم‌های مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ برای تهیه‌ی رادیوداروهای پایه‌ی ^{68}Ga معرفی شده‌اند، اما مشکلاتی از قبیل بازدهی شستشوی پایین ^{68}Ga ، حضور اکسیدهای فلزی یا یون‌های فلزی جاذب در کنار ^{68}Ga شسته شده، کمپلکس ناخواسته‌ی محلول شستشو با ^{68}Ga و رخنه‌ی (فرار) ^{68}Ge رادیوایزوتوپ مادر، مانع از به کارگیری این مولد در کاربردهای بالینی تا دهه‌ی اخیر شده است [۱۲-۱۷]. امروزه، متداول‌ترین سیستم‌های تجاری مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ سیستم‌های با جاذب اصلاح‌شده‌ی TiO_2 و SnO_2 است که در آن‌ها $^{68}\text{Ga}^{3+}$ با هیدروکلریک اسید شسته می‌شود، در حالی که $^{68}\text{Ge}^{4+}$ جذب ستون می‌شود [۱۸]. در تصویرگیری با استفاده از رادیوداروها بر پایه‌ی ^{68}Ga ، پرتوگیری غیرضروری بیماران ناشی از دو منبع است. منبع اول، رخنه‌ی ^{68}Ge به محصول شویش ^{68}Ga است که در فرایند نشان‌دارسازی حذف نمی‌شود. منبع دوم، احتمال نشان‌دارسازی ناقص در نتیجه‌ی ناخالصی‌های فلزی غیرپرتوزا در محصول شویش است که باید در نظر گرفته شوند. در واقع، حضور این یون‌های فلزی در محصول شستشو یک مانع عمده در شیمی کمپلکس‌دهی ^{68}Ga است [۱۹، ۲۰].

اخیراً با توجه به قابلیت شناخته شده‌ی مقطع‌نگاری نثری پوزیترون و رادیوداروهای بر پایه‌ی ^{68}Ga ، مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ با سیستم جاذب SnO_2 در کشور تولید شده است. در این پژوهش، به منظور بررسی امکان استفاده از این مولد در تولید و توسعه‌ی رادیوداروهای تشخیصی بر پایه‌ی ^{68}Ga و به کارگیری آن در کاربردهای بالینی به صورت بهینه، مشخصات اصلی مولد شامل انتخاب محلول مناسب برای شستشو، منحنی شویش و بازدهی شستشو، تعیین و خلوص رادیونوکلیدی، خلوص شیمیایی و خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش مولد ارزیابی شده است.

امروزه، ^{68}Ga یکی از رادیوایزوتوپ‌های مناسب در پزشکی هسته‌ای برای مقطع‌نگاری نثری پوزیترون (PET) است [۱، ۲]. این رادیوایزوتوپ با نیم-عمر 67.63 min و با گسیل پوزیترون با انرژی بیشینه‌ی 1.92 MeV (۸۹٪) و پرتوهای گاما با انرژی 1077 keV (۳.۲۲٪) به رادیوایزوتوپ پایدار ^{68}Sn واپاشیده می‌شود [۳]. در حالی که نیم-عمر این رادیوایزوتوپ با جنبش‌شناسی زیستی بسیاری از پپتیدها و مولکول‌های کوچک سازگار است [۲]، امکان تصویرگیری با قدرت تفکیک بالا در مقطع‌نگاری نثری پوزیترون (PET) با دز تابشی قابل قبول به بیماران به علت کوتاه بودن نیم-عمر این رادیوایزوتوپ فراهم است. از طرف دیگر، کاتیون $^{68}\text{Ga}^{3+}$ پایدار بوده و میل ترکیبی بالایی برای اتصال به لیگاند حلقوی DOTA دارد. در نتیجه، این رادیوایزوتوپ می‌تواند برای تهیه‌ی ردیاب‌های پپتیدی و یا دیگر مولکول‌های زیستی متصل به DOTA، با پرتوزایی ویژه‌ی بالا استفاده شود [۴].

کاتیون $^{68}\text{Ga}^{3+}$ در مقایسه با سایر رادیوایزوتوپ‌های مورد استفاده در پزشکی هسته‌ای، مانند $^{99\text{m}}\text{Tc}$ در مقطع‌نگاری کامپیوتری نثری تک‌فوتون (SPECT) و ^{18}F در مقطع‌نگاری نثری پوزیترون، از نظر شیمیایی به منظور انجام واکنش و ایجاد کمپلکس‌های پایدار مناسب‌تر است. هم‌چنین نتایج استفاده از رادیوداروهای ^{68}Ga در بسیاری از موارد قابل مقایسه با عامل‌های بر پایه‌ی ^{18}F است [۵، ۶]. از این رو، اخیراً پژوهش‌ها برای بررسی پتانسیل استفاده از عامل‌های تصویرگیری بر پایه‌ی ^{68}Ga برای استفاده در مقطع‌نگاری نثری پوزیترون (PET) گسترش یافته است [۷]. در این بین، می‌توان به ترکیب نشان‌دار $^{68}\text{Ga}\text{-DOTA-TOC}$ (DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide) اشاره کرد که تمایل بسیار بالایی به اتصال به گیرنده‌ی سوماتوستاتین در انسان دارد و امکان تصویرگیری از تومورهای کوچک را فراهم ساخته است [۸، ۹].

^{68}Ga از واپاشی ^{68}Ge از طریق گیراندازی الکترون (۱۰۰٪) با نیم-عمر نسبتاً بالا (270.95 d) تولید می‌شود [۳]. در واقع نیم-عمر طولانی هسته‌ی پرتوزای مادر، تهیه و دسترسی آسان ^{68}Ga را به صورت مقرون به صرفه و برای مدت زمان طولانی در مراکز PET تضمین می‌کند. امکان تهیه‌ی ^{68}Ga بدون نیاز به



۲. روش کار

۱.۲ مواد و تجهیزات

در این پژوهش، مشخصات اصلی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ تولید شده در کشور تعیین، و کنترل کیفی آن انجام شد. کلیه مواد شیمیایی مورد نیاز از شرکت سیگما-آلد ریچ تهیه شد. به منظور اندازه‌گیری پرتوزایی نمونه، از دستگاه آشکارساز ژرمانیم فوق‌خالص (HPGe) (مدل Canberra, GC1020-7500SL) همراه با یک تحلیل‌گر بس‌کاناله و دزسنج ISOMED 1010 (محصول Dresden آلمان) استفاده شد. محاسبات پرتوزایی برای قله‌های واقع در انرژی‌های ۵۱۱ keV و ۱۰۲۲ keV انجام شد. برای خوانش کاغذهای کروماتوگرافی از دستگاه خوانش کروماتوگرافی Bioscan AR ۲۰۰۰, Paris, France استفاده شد. هم‌چنین به منظور اندازه‌گیری میزان ناخالصی‌های شیمیایی در محصول شویش مولد، دستگاه پلاسمای جفت شده‌ی القایی (ICP) ساخت شرکت Varian (مدل Turbo-AX-Liberty-150) استفاده شد.

۲.۲ مشخصه‌یابی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ بر پایه‌ی جذب رادیوایزوتوپ مادر ژرمانیم-۶۸ در یک ماتریس ستونی ساخته می‌شوند. همان‌طور که پیش از این بیان شد، در طول ۵۰ سال گذشته سیستم‌های مولد گوناگونی گزارش و ارزیابی شده‌اند. اصول موفقیت سیستم‌های جدید، توسعه‌ی مولدهایی است که رادیونوکلید را به شکل یونی ارایه می‌دهند [۲۱]. این مولدها با هیدروکلریک اسید قوی شسته می‌شوند که در آن گالیم به شکل $^{68}\text{Ga}^{3+}$ است و می‌تواند برای کاربردهای نشان‌دارسازی استفاده شود. این مولدها از نظر ماتریس ستونی، بازدهی شویش و قدرت شویندگی هیدروکلریک اسید با یک‌دیگر متفاوتند. هر چند از نظر تکنیکی، محصول شویش تمامی مولدها، برای نشان‌دارسازی و استفاده‌ی بالینی مناسب است، اما تفاوت‌های قابل‌توجهی در عملکرد این مولدها وجود دارد. از نظر امکان‌پذیر شدن مؤثر و یا انتخاب سیستم‌های بافر در استفاده‌ی مستقیم، قدرت اسیدی محصول شویش حایز اهمیت است و از این رو باید محلول شستشو به درستی انتخاب شود. هم‌چنین منحنی شویش و

عملکرد مولد از نظر بازدهی شستشوی ^{68}Ga برای نشان‌دارسازی معمول و منظم در برنامه‌های بالینی باید ارزیابی شود.

۱.۲.۲ تعیین قدرت اسیدی مناسب برای شستشوی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ به منظور تعیین محلول مناسب برای شستشو، مولد با ۵ میلی‌لیتر هیدروکلریک اسید ۰/۱ M تا ۱ M شسته شد و هر بار پرتوزایی ^{68}Ga دوشیده شده تعیین گردید. پرتوزایی نمونه با اندازه‌گیری سطح زیر قله‌ی انرژی پرتو گامای ۵۱۱ keV با آشکارساز HPGe و طبق رابطه‌ی ۱ به دست آمد:

$$A = \frac{N}{\epsilon \gamma t_s m k_\gamma k_\beta k_\alpha k_\delta} \quad (1)$$

که در آن ϵ بازده در انرژی قله‌ی نوری؛ γ احتمال گسیل گامای متناظر با انرژی قله؛ t_s مدت زمان شمارش؛ m جرم نمونه‌ی اندازه‌گیری شده و ضریب‌های k_α تا k_δ به ترتیب عبارت‌اند از؛ ضریب‌های تصحیح مربوط به واپاشی هسته از زمان آماده شدن نمونه تا شروع شمارش، واپاشی آن در طول مدت شمارش، خودجذبی در نمونه‌ی اندازه‌گیری شده در مقایسه با نمونه‌ی درجه‌بندی، تپ‌های از دست رفته مربوط به تجمع تصادفی و در نهایت تصحیح هم‌زمانی برای هسته‌هایی که در آبخاری از گسیل‌های متوالی فوتون‌ها واپاشی می‌کنند؛ N سطح خالص تصحیح شده‌ی زیر قله است و از رابطه‌ی زیر محاسبه می‌شود

$$N = N_s \frac{t_s}{t_b} N_b \quad (2)$$

که در آن، t_b مدت زمان شمارش زمینه، N_s سطح خالص زیر قله‌ی ۵۱۱ keV در طیف نمونه، و N_b سطح خالص زیر همان قله در طیف زمینه است.

۲.۲.۲ تعیین منحنی شویش مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

به منظور بهینه‌سازی حجم کمینه‌ی شوینده‌ی مورد نیاز برای شستشوی ^{68}Ga با بازده بیشینه و مقدار پرتوزایی که در اهداف نشان‌دارسازی اهمیت ویژه‌ای دارد، مولد با مقادیر مساوی ۰/۵ ml از شوینده شسته، و محصول شویش در ظروف جداگانه جمع‌آوری شدند. پرتوزایی هر نمونه با استفاده از آشکارساز



شسته شده و سپس اندازه‌گیری قله‌ی انرژی پرتو گامای 511 keV ، مربوط به گسیل دختر ^{68}Ga اندازه‌گیری شد. در این اندازه‌گیری، مقدار پرتوزایی ^{68}Ga به علت تعادل با رادیویزوتوپ مادر، برابر با پرتوزایی ^{68}Ge است.

۲.۳.۲ بررسی خلوص شیمیایی

به منظور تعیین ناخالصی‌های شیمیایی در ^{68}Ga شسته شده، نمونه‌ی آن به مدت ۷ روز به حال خود رها شد تا واپاشیده شود. آلودگی ناچیز به یون‌های فلزی در نمونه‌ی واپاشیده با استفاده از پلاسما‌ی جفت شده‌ی القایی (ICP) تعیین شد. منحنی‌های درجه‌بندی برای این یون‌ها، با استفاده از محلول‌های استاندارد با غلظت شناخته شده از این یون‌ها به دست آمد.

۳.۳.۲ بررسی خلوص رادیوشیمیایی

بررسی خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش مولد به منظور حصول نشان‌دارسازی بالا با ترکیبات دارویی بسیار حایز اهمیت است. در این مطالعه، خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش مولد با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه‌ی نازک در دو حلال متفاوت انجام شد. برای این منظور محلول $^{68}\text{GaCl}_3$ در حلال آمونیم استات ۱۰٪: متانول (۱:۱) بر روی کاغذ سیلیکاژل و در حلال DTPA با غلظت ۱۰ mM (قدرت اسیدی ۴) بر روی کاغذ واتمن شماره ۱ قرار گرفت. نهایتاً کاغذها با استفاده از دستگاه خوانش کروماتوگرافی اسکن شدند.

۳. نتایج و بحث

در این مطالعه، مشخصه‌های اصلی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ساخته شده در کشور تعیین و کنترل کیفی محصول شویش آن انجام شد. نتایج به دست آمده در ادامه ارائه شده است.

۱.۳ تعیین قدرت اسیدی مناسب به منظور شستشوی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

در این مطالعه، به منظور تعیین غلظت مناسب هیدروکلریک اسید، مولد با ۵ میلی‌لیتر محلول هیدروکلریک اسید ۰٫۱ تا ۱ M شسته شد. پرتوزایی اندازه‌گیری شده‌ی ^{68}Ga براساس غلظت‌های مختلف اسید در شکل ۱ نشان داده است.

HPGe و طبق رابطه‌ی ۱ محاسبه شد. به منظور تأیید نتایج، این آزمایش ۵ بار تکرار شد.

۳.۲.۲ تعیین بازده‌ی شستشوی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

به منظور محاسبه‌ی بازده‌ی شستشوی مولد، در بازه‌های منظم در طول دوره‌ی زمانی ۶ ماهه، پس از شستشوی مولد، پرتوزایی ^{68}Ga دوشیده شده طبق رابطه‌ی ۱ تعیین شد. در زمان شستشو، پرتوزایی ^{68}Ge با توجه به مقدار اولیه‌ی این رادیویزوتوپ و با استفاده از رابطه‌ی واپاشی $A = A_0 e^{-\lambda t}$ محاسبه شد. بازده‌ی شستشوی مولد به صورت نسبت پرتوزایی اندازه‌گیری شده ^{68}Ga به پرتوزایی محاسبه شده‌ی ^{68}Ge به دست آمد.

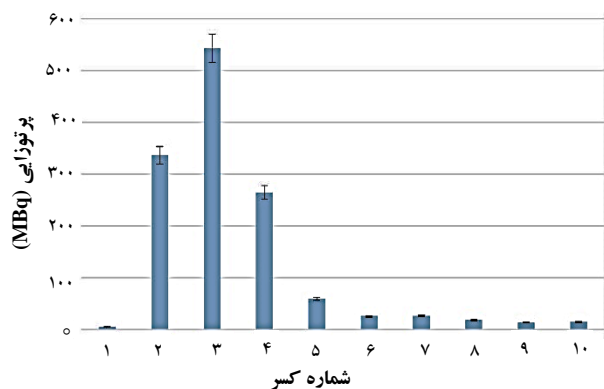
۳.۲ کنترل کیفی محصول شویش مولد

از معایب عمده‌ی اکثر مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ، آلودگی ^{68}Ga دوشیده شده به رادیویزوتوپ مادر ^{68}Ge با نیم-عمر بلند است. از طرف دیگر، در بسیاری از موارد، کاتیون‌های فلزی (که اغلب از مواد ستون هستند) موجود در محصول شویش مولد، به علت رقابت با ^{68}Ga در تشکیل کمپلکس، فرایند نشان‌دارسازی را دچار اختلال می‌کنند [۲۲]. در هر دو مورد، ^{68}Ge و یا ^{68}Ga آزاد موجود در ترکیب نشان‌دار منجر به دز تابشی اضافی به بیمار می‌شود. بنابراین تعیین مقدار ^{68}Ge و کاتیون‌های فلزی در محصول شویش برای هر مولد یکی از مراحل ضروری کنترل کیفی است.

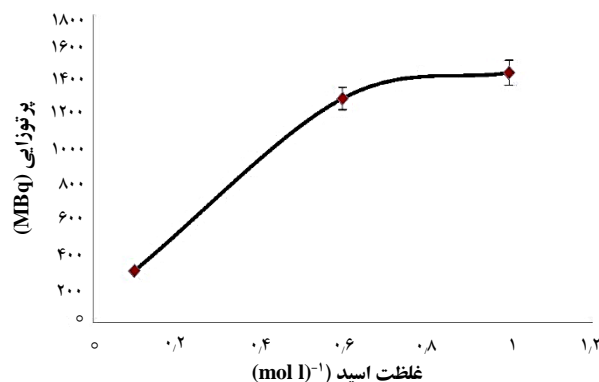
۱.۳.۲ بررسی خلوص رادیونوکلیدی

خلوص رادیونوکلیدی ^{68}Ga شسته شده از مولد با اندازه‌گیری نیم-عمر ^{68}Ga براساس تعیین الگوی واپاشی و طیف‌نگاری گامای نمونه‌های واپاشیده‌ی ^{68}Ga با استفاده از آشکارساز HPGe درجه‌بندی شده و وصل شده به تحلیل‌گر بس‌کاناله بررسی شد. الگوی واپاشی ^{68}Ga با دنبال کردن نیم-عمر ^{68}Ga نزدیک به ۶ h (تقریباً ۶ نیم-عمر ^{68}Ga) تعیین شد.

از آن‌جا که ^{68}Ge صرفاً از طریق گیراندازی الکترون به ^{68}Ga واپاشیده می‌شود، مقدار آلودگی آن را نمی‌توان به طور مستقیم با طیف‌سنجی پرتو گاما بررسی کرد. سطح این آلودگی با رها کردن نمونه‌ی ^{68}Ga به مدت ۲۴ h و واپاشی تقریباً کامل ^{68}Ga



شکل ۲. منحنی شویش مولد با هیدروکلریک اسید ۰٫۶ مولار.



شکل ۱. پرتو زایی ^{68}Ga بر حسب غلظت هیدروکلریک اسید.

۳.۳ تعیین بازدهی شستشوی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

با اندازه‌گیری پرتو زایی ^{68}Ga و محاسبه‌ی پرتو زایی ^{68}Ge در زمان شستشو، بازدهی شستشوی مولد به صورت نسبت پرتو زایی اندازه‌گیری شده به پرتو زایی محاسبه شده در طول بازه‌ی زمانی ۶ ماهه به دست آمد. جدول ۱، مقادیر به دست آمده برای بازده شستشو را در طول این دوره‌ی زمانی نشان می‌دهد. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، بازدهی شستشوی مولد در طول این دوره‌ی زمانی ۱۶٪ کاهش یافته است.

۴.۳ بررسی خلوص رادیونوکلیدی

به منظور استفاده از ^{68}Ga به دست آمده از مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ برای کاربردهای بالینی، لازم است اطمینان حاصل شود که سطح ناخالصی‌های رادیونوکلیدی موجود در محلول ^{68}Ga همیشه زیر حد مجاز باشد. بر طبق فارماکوپه‌ی اروپا، این خلوص در محلول گالیم کلرید به مقدار کمینه‌ی ۹۹٫۹٪ در کل پرتو زایی محدود می‌شود، البته میزان ^{68}Ge در محلول نباید از ۰٫۰۰۱٪ تجاوز کند [۲۴]. اهمیت این مسأله از آن‌جا ناشی می‌شود که با گذشت زمان، حتی مقادیر بسیار ناچیز این ناخالصی با طول عمر بالا، نسبت قابل ملاحظه‌ای را ایجاد می‌کند.

در این پژوهش، برای تعیین خلوص ^{68}Ga شسته شده از مولد، ابتدا الگوی واپاشی آن با استفاده از آشکارساز HPGe درجه‌بندی شده بررسی شد. مشخصات واپاشی نمونه در شکل ۳ نشان داده شده است. عدم وجود هر گونه انحراف در انتهای پایین منحنی خط مستقیم واپاشی، تأیید کرد که نمونه خالص بوده و شامل مقادیر ناچیز از ژرمانیم با نیم-عمر طولانی است. نیم-عمر آن با استفاده از الگوی واپاشی برابر با $66.9 \text{ min} \pm 0.5$ محاسبه شد که نزدیک به نیم-عمر گزارش شده برای ^{68}Ga (67.63 min) است.

همان‌گونه که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، با افزایش غلظت هیدروکلریک اسید، پرتو زایی ^{68}Ga افزایش می‌یابد. این موضوع به این معنی است که افزایش غلظت هیدروکلریک اسید، افزایش بازدهی شستشوی مولد را در پی خواهد داشت. بر طبق این نتایج، هیدروکلریک اسید ۱ M بازدهی شستشوی بیش‌تری را نشان می‌دهد که در تطابق کامل با سایر مولدهای توسعه داده شده بر پایه‌ی قلع است [۲۳]. به علت ایجاد تعادل مناسب میان بازدهی شستشوی بهینه و قابلیت استفاده در نشان‌دارسازی، هیدروکلریک اسید ۰٫۶ مولار حلال مناسبی برای شستشوی مولد تعیین شد.

۲.۳ تعیین منحنی شویش مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

منحنی شویش مولد با جمع‌آوری کسرهای ۰٫۵ ml از محصول شویش بررسی شد. پرتو زایی کسرهای جمع‌آوری شده در شکل ۲ نشان داده شده است. همان‌گونه که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، نمایه‌ی شستشوی مولد کاملاً تیز بوده و کم‌تر از ۰٫۵٪ از ^{68}Ga در اولین کسر ۰٫۵ ml از ستون خارج می‌شود. در حالی که بیش از ۹۰٪ از پرتو زایی ^{68}Ga در ۲ ml بعدی محصول شویش مشاهده می‌شود. بنابراین، برای شستشویهای منظم مولد به منظور دستیابی به پرتو زایی بالاترین مقدار، پیشنهاد می‌شود که اولین کسر ۰٫۵ ml کنار گذاشته شده، و ۲ ml بعدی به شکل محلول با بیش‌ترین مقدار پرتو زایی برای اهداف نشان‌دارسازی استفاده شود.



درصد رخنه‌ی ^{68}Ge در کسرهای اصلی (کسر ۲ تا ۵) که حاوی بیش از ۹۱٪ پرتوزایی است، برابر با ۰/۰۰۰۹٪ تعیین شد که در محدوده‌ی مجاز فارماکوپه‌ی اروپا است.

۵.۳ بررسی خلوص شیمیایی

مقدار یون‌های فلزی موجود در محصول شویش با تکنیک ICP تعیین شد (جدول ۳). همان‌گونه که در جدول ۳ مشاهده می‌شود، مقدار کل یون‌های فلزی موجود در محصول شویش متناظر با محلول شستشوی هیدروکلریک اسید ۰/۶ M کم‌تر از ۱ ppm است، در حالی که در محصول شویش مربوط به محلول شستشوی هیدروکلریک اسید ۱ M، مقدار یون‌های فلزی افزایش یافته است.

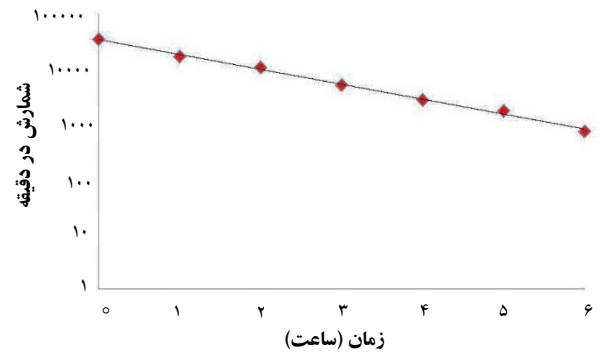
۶.۳ بررسی خلوص رادیوشیمیایی

خلوص رادیوشیمیایی $^{68}\text{GaCl}_3$ با استفاده از تکنیک ITLC و با استفاده از ۲ سیستم حلال [الف] DTPA با غلظت 10 m mol l^{-1} و قدرت اسیدی ۵، و (ب) آمونیم استات ۱۰٪: متانول (۱:۱) بررسی شد (شکل ۵).

در محلول DTPA، کاتیون گالیم به فرم چربی‌دوست‌تر Ga-DTPA تبدیل می‌شود و به R_f بالاتر می‌رود، در حالی که اگر مقدارهای ناچیزی از شکل‌های دیگر آن وجود داشته باشند که به شکل Ga-DTPA در نیایند، مثل GaCl_4^- یا کلورید، باید در پایین کاغذ باقی بمانند. در محلول دیگر یعنی آمونیم استات ۱۰٪: متانول (۱:۱)، کاتیون‌های یونی ^{68}Ga به غیر از Ga^{3+} که سریع‌تر شسته می‌شوند (در این‌جا مشاهده نمی‌شوند) به R_f بالا خواهند رفت و آن‌چه در R_f پایین باقی مانده است همان Ga^{3+} است.

جدول ۱. بازده‌ی شستشوی متوسط مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ در طول یک دوره‌ی زمانی ۶ ماهه

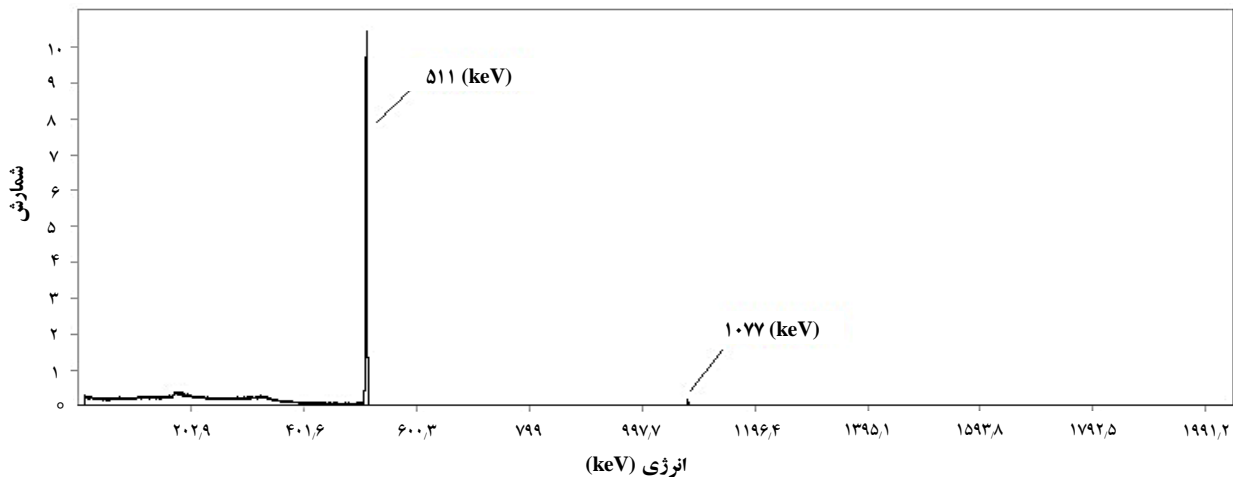
زمان	ماه اول	ماه دوم	ماه سوم	ماه چهارم	ماه پنجم	ماه ششم
بازده‌ی شستشو (%)	۵۷٫۸	۵۶٫۳	۵۴٫۶	۵۳٫۱	۵۱٫۴	۵۰٫۲



شکل ۳. الگوی واپاشی ^{68}Ga شسته شده از مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

به منظور اندازه‌گیری کمی میزان ناخالصی‌های رادیونوکلیدی، از طیف‌نمایی پرتو گاما استفاده شد. طیف گامای نمونه‌های $^{68}\text{GaCl}_3$ در شکل ۴ نشان داده شده است. خلوص رادیونوکلیدی ^{68}Ga به دست آمده از مولد، بالاتر از ۹۹/۹٪ تعیین شد و مقدار متوسط ناخالصی ^{68}Ge ناشی از رخنه‌ی آن $10^{-3} \times 1/6$ برابر پرتوزایی ^{68}Ga به دست آمد.

مشخصات اصلی مولد مورد استفاده و سایر مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ توسعه داده شده در دیگر کشورها در جدول ۲ درج شده است. همان‌گونه که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، بازده‌ی مولد و درصد ^{68}Ge در محصول شویش قابل مقایسه با سایر مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ است. هر چند که درصد رخنه‌ی ^{68}Ge در کل محصول شویش بالاتر از حد فارماکوپه‌ی اروپا است، اما



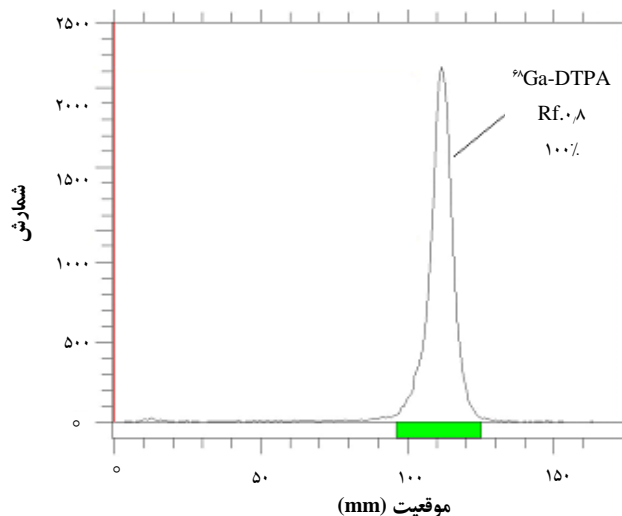
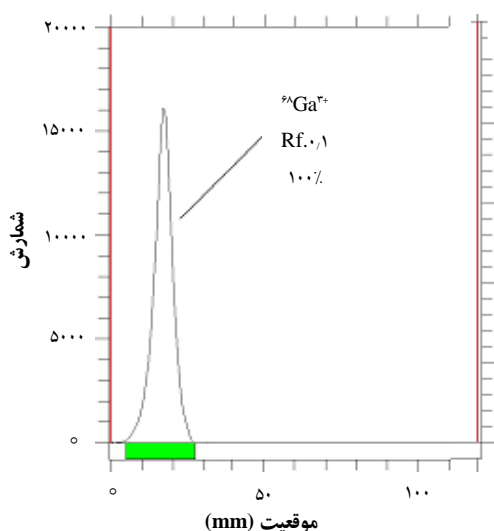
شکل ۴. طیف گامای $^{68}\text{GaCl}_3$ با آشکارساز HPGe.

**جدول ۲.** مقایسه‌ی مشخصات اصلی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ موجود در ایران و دیگر کشورها

کشور	آلمان	روسیه	آمریکا	آفریقای جنوبی	ایران
نام سازنده	ITG	Cyclotron Co	Eckert&Ziegler	I.D.B. Holland B.V.	پارس ایزوتوپ
مولارتهی هیدروکلریک اسید	۰٫۰۵	۰٫۱	۰٫۱	۰٫۶	۰٫۶
بازده	> ۸۰٪	۷۵٪-۶۰	۷۵٪-۷۰	۸۰٪	> ۵۷٪
درصد ^{68}Ge در محصول شویش	< ۰٫۰۰۱	< ۰٫۰۱	< ۰٫۰۰۱	< ۰٫۰۰۷	< ۰٫۰۰۱۷

جدول ۳. مقدارهای متوسط یون‌های فلزی برحسب ppm در محصول شویش در مدت ۶ ماه

محل	یون فلزی	روی	قلع	آهن	گالیم	ژرمانیم
هیدروکلریک اسید ۰٫۶ M	۰٫۲۳۰	< ۰٫۱	۰٫۳۸۰	< ۰٫۱	< ۰٫۱	< ۰٫۱
هیدروکلریک اسید ۱ M	۰٫۲۸۴	۰٫۳۴۰	۰٫۵۵۷	< ۰٫۱	< ۰٫۱	< ۰٫۱

**شکل ۵.** خلوص رادیوشیمیایی $^{68}\text{GaCl}_3$ تعیین شده با استفاده از تکنیک ITLC و با استفاده از سیستم حلال: آمونیم استات: ۱٪: متانول (۱:۱) (چپ) و DTPA با غلظت 10 m mol l^{-1} و قدرت اسیدی ۴ (راست).

۴. نتیجه‌گیری

شویش کنار گذاشته شده، و ۲ میلی‌لیتر بعدی برای اهداف نشان‌دارسازی استفاده شود. بازده مولد و درصد ^{68}Ge در محصول شویش به ترتیب برابر با ۵۷٫۸٪ و 1.6×10^{-3} ٪ بود که قابل مقایسه با مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ دیگر کشورها است. بازدهی شستشوی مولد در طول دوره‌ی زمانی ۶ ماهه، ۱۶٪ کاهش یافت. هر چند که درصد ^{68}Ge در کل محصول شویش بالاتر از حد فارماکوپه‌ی اروپا است، درصد رخنه‌ی ^{68}Ge در کسرهای اصلی (کسر ۲ تا ۵) که حاوی بیش از ۹۱٪ پرتوزایی است، برابر با ۰٫۰۰۰۹٪ تعیین شد که در محدوده‌ی مجاز فارماکوپه‌ی اروپا است.

هم‌چنین مقدار کل یون‌های فلزی موجود در محصول شویش متناظر با هیدروکلریک اسید ۰٫۶ M کم‌تر از ۱ ppm

در این مطالعه، به منظور بررسی امکان استفاده از مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ساخته شده در کشور برای تولید و توسعه رادیوداروهای تشخیصی بر پایه‌ی ^{68}Ga و به کارگیری آن در کاربردهای بالینی به صورت بهینه، مشخصات اصلی مولد شامل انتخاب محلول مناسب شستشو، منحنی شویش، بازدهی شستشو، خلوص رادیونوکلیدی، خلوص شیمیایی و خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش مولد ارزیابی شدند. برطبق نتایج به دست آمده، هیدروکلریک اسید ۰٫۶ M حلال مناسبی برای شستشوی مولد تعیین شد. برای شستشوهای منظم مولد به منظور دستیابی به پرتوزایی بالاترین مقدار، براساس منحنی شویش به دست آمده، پیشنهاد می‌شود که مقدار ۰٫۵ میلی‌لیتر اول محصول



پی‌نوشت‌ها

1. Breakthrough
2. Eluate

است. به طور کلی، نتایج به دست آمده از این پژوهش بسیار امیدبخش، و مولد توسعه داده شده در کشور دارای ویژگی‌ها و عملکرد مناسب به منظور استفاده در توسعه‌ی رادیوداروهای مقطع‌نگاری نشری پوزیترون (PET) بر پایه‌ی ^{68}Ga است. بنابراین، با توجه به توسعه‌ی روزافزون تکنیک تصویرگیری گسیل پوزیترون در کشور و از طرف دیگر هزینه‌های بسیار بالای رادیوداروهای بر پایه‌ی ^{18}F به علت نیاز به سیکلوترون، این مولد می‌تواند نقش مهمی در تولید رادیوداروهای مورد استفاده در PET در کشور ایفا کند.

مرجع‌ها

- [1] F. Roesch, P.J. Riss, The renaissance of the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radionuclide generator initiates new developments in ^{68}Ga radiopharmaceutical chemistry, *Curr Top Med Chem*, **10** (2010) 1633-1668.
- [2] W.A.P. Breeman, A.M. Verbruggen, The $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator has high potential, but when can we use ^{68}Ga -labelled tracers in clinical routine? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **34** (2007) 978-981.
- [3] R. Firestone, Table of isotopes (Shirley VS, editor), 8th edition, John Wiley and Sons Inc, New York (1996).
- [4] V. Ambrosini, D. Campana, P. Tomassetti, G. Grassetto, D. Rubello, S. Fanti, PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-peptides in NET: An overview, *Eur J Radiol*, **80** (2011) 116-119.
- [5] M. Fani, J.P. Andre, H.R. Maecke, ^{68}Ga -PET: A powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals *Contrast Media Mol Imaging*, **3** (2008) 53-63.
- [6] M. Pagou, I. Zerizer, A. Al-Nahhas, Can gallium-68 compounds partly replace ^{18}F -FDG in PET molecular imaging? *Hellenic J Nucl Med*, **12** (2009) 102-105.
- [7] D.L. Smith, W.A.P. Breeman, J. Sims-Mourtada, The untapped potential of Gallium 68-PET: The next wave of ^{68}Ga -agents, *Appl Rad Isot*, **76** (2013) 14-23.
- [8] M. Hofmann, H. Maecke, R. Borner, E. Weckesser, P. Schoffski, L. Oei, J. Schumacher, M. Henze, A. Heppeler, J.M.eyer, H. Knapp, Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (^{68}Ga)-DOTATOC: preliminary data, *Eur J Nucl Med*, **28** (2001) 1751-1757.
- [9] J. Kowalski, M. Henze, J. Schuhmacher, H.R. Macke, M. Hoffmann, U. Haberkom, Evaluation of positron emission tomography imaging using [^{68}Ga]-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide in comparison to [^{111}In]-DTPA-OC SPECT, First results in patients with neuroendocrine tumours, *Mol Imaging Biol*, **5** (2003) 42-48.
- [10] F. Rosch, F.F. Knapp, Radionuclide generators, In: A. Vertes, S. Nagy, Z. Klencsar, F. Rosch, editors. *Handbook of Nuclear Chemistry*, Kluwer Academic Publishers; Dordrecht, The Netherlands, (2003) 81-118.
- [11] W. Cheng, Y. Jao, C. Lee, A. Lo, Preparation of a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator with a binary Ga/Ag electrodepositions as solid target, *J Radioanal Nucl Chem*, **245** (2000) 25-30.
- [12] K. Aardaneh, T.N. van der Walt, Ga_2O_3 for target, solvent extraction for radiochemical separation and SnO_2 for the preparation of a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator, *J Radioanal Nucl Chem*, **268** (2006) 25-32.
- [13] B. Bao, M. Song, A new $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator based on CeO_2 . *J Radioanal Nucl Chem*, **213** (1996) 233-238.



- [14] S.K. Egamediev, S. Khujaev, A.K. Mamatkazina, Influence of the preliminary treatment of aluminium oxide on the ^{68}Ge - ^{68}Ga radionuclide chain, *J Radioanal Nucl Chem*, **246** (2000) 593-596.
- [15] C. Benhong, L. Zongquan, W. Yongxian, ^{68}Ge - ^{68}Ga generator with alpha-ferric oxide support in trigonal structure, *J Radioanal Nucl Chem*, **238** (1998) 175-177.
- [16] M. Nakayama, M. Haratake, T. Koiso, O. Ishibashi, K. Harada, H. Nakayama, A. Sugii, S. Yahara, Y. Arano, Separation of ^{68}Ga from ^{68}Ge using a macroporous organic polymer containing *N*-methylglucamine groups, *Anal Chim Acta*, **453** (2002) 135-141.
- [17] M. Nakayama, M. Haratake, M. Ono, T. Koiso, K. Harada, H. Nakayama, S. Yahara, Y. Ohmomo, Y. Arano, A new $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator system using an organic polymer containing *N*-methylglucamine groups as adsorbent for ^{68}Ge , *Appl Radiat Isot*, **58** (2003) 9-14.
- [18] M. Asti, G. De Pietri, A. Fraternali, E. Grassi, R. Sghedoni, F. Fioroni, F. Roesch, A. Versari, D. Salvo, Validation of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator processing by chemical purification for routine clinical application of ^{68}Ga -DOTATOC, *Nucl Med Biol*, **35** (2008) 721-724.
- [19] K.P. Zhernosekov, D.V. Filosofov, R.P. Baum, P. Aschoff, H. Bihl, A.A. Razbash, Processing of generator-produced ^{68}Ga for medical application, *J Nucl Med*, **48** (2007) 1741-1748.
- [20] E. de Blois, H.S. Chan, C. Naidoo, D. Sedres, E.P. Krenning, W.A.P. Breeman, Characteristics of SnO_2 -based $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator and aspects of radiolabelling DOTA-peptides, *Appl Radiat Isot*, **69** (2011) 308-315.
- [21] C. Decristoforo, R.D. Pickett, A. Verbruggen, Feasibility and availability of ^{68}Ga -labelled peptides, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **39** (2012) 31-40.
- [22] I. Velikyan, G.J. Beyer, B. Långstrom, Microwave-Supported Preparation of ^{68}Ga Bioconjugates with High Specific Radioactivity, *Bioconjugate Chem*, **15** (2004) 554-560.
- [23] E. de Blois, H.S. Chan, C. Naidoo, D. Prince, E.P. Krenning, W.A.P. Breeman, Characteristics of SnO_2 -based $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator and aspects of radiolabelling DOTA-peptides, *Appl Rad Isot*, **69** (2011) 308-315.
- [24] European Pharmacopeia: Gallium (^{68}Ga) chloride solution for radiolabelling. European Directorate for the Quality of Medicines, *Eur Pharmacopeia*, **80(2464)** (2013) 1060-1061.