



## مشخصه‌یابی مولد $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$ و کنترل کیفی محصول شویش آن

میثم کرمی‌وند<sup>۱</sup>، فاطمه محمدپور قاضی<sup>۲</sup>، سمانه ذوالقدری<sup>۲</sup>، باقر کلانتری<sup>۱</sup>، بهروز علیرضاپور<sup>۲</sup>، حسن یوسف‌نیا<sup>۲\*</sup>  
۱. شرکت پارس ایزوتوپ، صندوق پستی: ۱۴۳۹۹۵۵۴۱۶، تهران-ایران  
۲. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۱۳۶۵-۸۴۸۶، تهران-ایران  
\*Email: hyousefnia@aeoi.org.ir

### مقاله‌ی فنی

تاریخ دریافت مقاله: ۹۹/۵/۲۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۹/۹/۱۷

### چکیده

رنیوم-۱۸۸ به‌عنوان گزینه‌ای مناسب جهت توسعه رادیوداروهای درمانی شناخته می‌شود. به‌تازگی مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  بر پایه آلومینا در کشور تولید شده است. از آن‌جا که ویژگی‌های اصلی یک مولد نقش به‌سزایی در امکان یا عدم امکان بهره‌گیری از آن در فرایند توسعه رادیوداروها برعهده دارد، در این پژوهش، مشخصه‌های اصلی مولد شامل انتخاب محلول مناسب جهت شستشو، منحنی شویش و بازده شستشو تعیین شده و خلوص رادیونوکلییدی، خلوص شیمیایی و خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش مولد مورد ارزیابی قرار گرفته است. منحنی شویش مولد نشان داد که بیش‌ترین غلظت اکتیویته رنیوم-۱۸۸ در کسرهای ۲، ۳ و ۴ وجود دارد که می‌تواند در مقاصد نشان‌دارسازی خاص مورد بهره‌برداری قرار گیرد. بازده مولد و درصد تنگستن-۱۸۸ باقی‌مانده در محلول شسته شده از مولد به‌ترتیب برابر با ۶۹٪ و  $1.76 \times 10^{-4}\%$  بوده که در محدوده مجاز فارماکوپه اروپا است. نتیجه بررسی خلوص شیمیایی مقادیر کم‌تر از ۵ ppm وجود یون آلومینیم در محصول شویش نشان داد. همچنین خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش مولد با استفاده از روش ITLC بیش از ۹۹٪ به دست آمد. به‌طور کلی نتایج به‌دست آمده از کنترل کیفی مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  تولید شده در کشور رضایت‌بخش بوده و امید است این مولدها نقش مؤثری در تولید رادیوداروهای درمانی در کشور ایفا نمایند.

**کلیدواژه‌ها:** مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$ ، بازده شستشو، منحنی شویش، کنترل کیفی

## Characterization of $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$ generator and quality control of its eluate

M. Karamivand<sup>1</sup>, F. Mohammadpour-Ghazi<sup>2</sup>, S. Zolghadri<sup>2</sup>, B. Kalantari<sup>1</sup>, B. Alirezapour<sup>2</sup>, H. Yousefnia<sup>2\*</sup>

1. Pars Isotope Company, P.O.Box: 1439955416, Tehran-Iran

2. Radiation Applications Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 11365-8486, Tehran-Iran

### Technical Paper

Received 10.8.2020, Accepted 7.12.2020

### Abstract

Rhenium-188 is known as a suitable candidate for the development of therapeutic radiopharmaceuticals. Recently, an alumina-based  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  generator has been produced in the country. Owing to that, the main features of a generator will play an important role in the possibility or impossibility of using it in the process of radiopharmaceutical development. In the present study, the generator's main characteristics, including the selection of the appropriate washing solution, the washing curve, and efficiency, were determined. Also, the radionuclide purity, chemical purity, and radiochemical purity of the generator washing product were evaluated. The washing curve of the generator showed that the highest concentration of rhenium-188 activity is present in fractions 2, 3, and 4, which can be used for particular labeling purposes. The yield of the generator and the percentage of tungsten-188 remaining in the solution washed from the generator are 69% and  $1.76 \times 10^{-4}\%$ , respectively, which is within the acceptable range of European Pharmacopoeia. The result of chemical purity indicates the presence of aluminum ions of less than five ppm in the washing product of the generator. Also, the radiochemical purity of the washing product of the generator was higher than 99% using the ITLC method. In general, the obtained results from the quality control of the  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  generator produced in the country are satisfactory. It is hoped that these generators will play a useful role in producing therapeutic radiopharmaceuticals in the country.

**Keywords:**  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  generator, Elution yield, Elution profile, Quality control

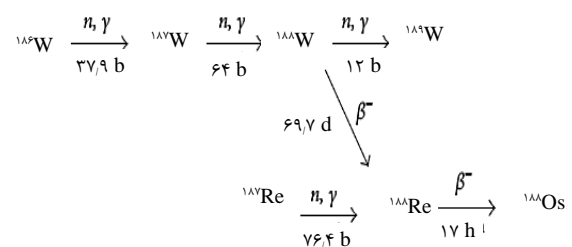


## ۱. مقدمه

طی دهه‌های گذشته، درمان بر اساس رادیوداروهای اختصاصی برای هدف با استفاده از رادیونوکلیدهای انتشاردهنده ذرات بتا به‌عنوان ابزاری مؤثر برای درمان سرطان و بیماری‌های التهابی مورد توجه قرار گرفته است. هایس و رافت در سال ۱۹۶۵ رادیونوکلید رنیوم-۱۸۸ ( $^{188}\text{Re}$ ) را به‌عنوان ماده تشخیصی احتمالی، و نه درمانی، پیشنهاد دادند و بدین ترتیب، بیش از نیم قرن است که رنیوم-۱۸۸ مورد توجه علم پزشکی قرار گرفته است [۱، ۲].

امروزه رنیوم-۱۸۸ به‌دلیل ویژگی‌های بسیار جذاب شامل نیمه‌عمر ۱۷ ساعت، انتشار یک ذره بتا با انرژی بالا با بیشینه انرژی ۲/۱۱ MeV (انرژی متوسط ۷۸۴ keV)، یک فوتون گاما با انرژی ۱۵۵ keV (۱۵٪) برای تصویربرداری و شیمی تطبیق‌پذیر برای اتصال به انواع مولکول‌های هدفمند، یک گزینه مهم و ارزشمند به‌خصوص در کاربردهای درمانی که نفوذ عمیق در بافت مدنظر است، به شمار می‌رود. انتشار فوتون گامای رنیوم-۱۸۸، که به‌راحتی قابل تصویربرداری است، ویژگی مناسبی از این رادیویوتوپ بوده که امکان ارزیابی توزیع بیولوژیکی، فارماکوکینتیک و دزیمتری ترکیبات نشان‌دار با این رادیویوتوپ را فراهم می‌کند [۳].

اگرچه می‌توان رنیوم-۱۸۸ را با استفاده از پرتودهی مستقیم در یک رآکتور هسته‌ای تولید کرد، ولی رادیویوتوپ درمانی به‌دست آمده از این طریق دارای اکتیویته ویژه نسبتاً پایینی بوده و نشان‌دارسازی پپتیدها و آنتی‌بادی‌ها با آن مناسب نخواهد بود. یک روش مناسب برای تولید رنیوم-۱۸۸، استفاده از تنگستن-۱۸۸ به‌عنوان مادر این رادیونوکلید بوده که دارای نیمه‌عمر طولانی‌تر (۶۹/۴ روز) است. تنگستن-۱۸۸ با گیراندازی دو نوترون توسط هدف اولیه تنگستن-۱۸۶ به‌دست می‌آید. شکل ۱ طرح‌واره‌ای از روش‌های تولید رنیوم-۱۸۸ و تنگستن-۱۸۸ در یک رآکتور هسته‌ای را نشان می‌دهد.



شکل ۱. طرح‌واره‌ای از روش‌های تولید رنیوم-۱۸۸ و تنگستن-۱۸۸ در رآکتور.

در این صورت رنیوم-۱۸۸ می‌تواند در شکل مولد رنیوم-۱۸۸ / تنگستن-۱۸۸ با اکتیویته ویژه بالا و بدون حامل برای مدت طولانی در مراکز پزشکی هسته‌ای در دسترس باشد. مولد رنیوم-۱۸۸ / تنگستن-۱۸۸ معمولاً مولد بر پایه کروماتوگرافی نوع آلومینا یا نوع ژل بوده که ستون با محلول سالین شستو شده و رنیوم در شکل  $\text{NaReO}_4$  از آن خارج می‌گردد [۴، ۵].

اگرچه در سال‌های اخیر، انواع مختلفی از سیستم‌های مولد  ${}^{188}\text{Re} / {}^{188}\text{W}$  برای تهیه رادیوداروهای بر پایه رنیوم-۱۸۸ معرفی شده‌اند، اما مشکلاتی از قبیل بازده شستشوی پایین رنیوم-۱۸۸، حضور اکسیدهای فلزی یا یون‌های فلزی جذاب مربوطه در کنار رنیوم-۱۸۸ شسته شده و به‌خصوص شسته شدن رادیونوکلید مادر (تنگستن-۱۸۸)، منجر به ادامه یافتن پژوهش‌ها بر روی توسعه مولدهای با کیفیت بهتر شده است.

توجه به ویژگی‌های بسیار جذاب رادیونوکلید رنیوم-۱۸۸ از یک سو و لزوم گسترش و توسعه رادیوداروهای درمانی در کشور از سوی دیگر، اخیراً مولد  ${}^{188}\text{Re} / {}^{188}\text{W}$  بر پایه ستون آلومینا در کشور تولید شده است. در این پژوهش، نظر به اهمیت مشخصه‌یابی و کنترل کیفی مولدهای تولید داخل [۶] و به‌منظور بررسی امکان استفاده از مولد مذکور در تولید و توسعه رادیوداروهای درمانی بر پایه رنیوم-۱۸۸ و به‌کارگیری آن در کاربردهای بالینی به‌صورت بهینه، مشخصه‌های اصلی مولد شامل انتخاب محلول مناسب جهت شستشو، منحنی شویش و بازده شستشو تعیین شده و خلوص رادیونوکلیدی، خلوص شیمیایی و خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش مولد مورد ارزیابی قرار گرفت.

## ۲. تئوری و روش انجام

## ۱۰۲ مواد و تجهیزات

در این پژوهش، مشخصه‌های اصلی مولد  ${}^{188}\text{Re} / {}^{188}\text{W}$  تولید شده در کشور تعیین شده و کنترل کیفی آن انجام شد. کلیه مواد شیمیایی موردنیاز از شرکت Sigma-Aldrich تهیه شد. به منظور اندازه‌گیری پرتوزایی نمونه، از دستگاه آشکارساز HPGe (مدل Canberra, GC1۰۲۰-۷۵۰۰SL) همراه با تحلیل‌گر چند کاناله و یک دزنسج ۱۰۱۰ ISOMED (محصول Dresden آلمان) استفاده شد. محاسبات پرتوزایی برای قله ۱۵۵ keV تابش گاما متعلق به  ${}^{188}\text{Re}$  انجام شد. هم‌چنین به‌منظور اندازه‌گیری میزان ناخالصی‌های شیمیایی در محصول شویش مولد، دستگاه پلاسمای جفت شده القایی ساخت شرکت Varian (مدل Turbo-AX-۱۵۰-Liberty) استفاده شد.



است. بدین ترتیب دوز پرتوی مولد در حالت چسبیده به آن برابر با  $۱۵۴ \mu\text{Sv/h}$  و در فاصله یک‌متری از مولد برابر با  $۰.۷ \mu\text{Sv/h}$  برای تابش گاما و پرتو  $x$  ترمزی می‌باشد.

رنيوم-۱۸۸ با خلوص رادیونوکلیدی و رادیوشیمیایی بسیار بالا (بیش از ۹۹٪) را می‌توان از مولد بر پایه آلومینا با بازده بالا شستشو داد. با این وجود، اغلب رنیوم-۱۸۸ حاصل از مولد کروماتوگرافی ستون آلومینا برای استفاده مستقیم در نشان‌دارسازی و توسعه رادیودارو مناسب نیستند [۸]. فرایند نشان‌دارسازی وابستگی زیادی به غلظت رادیواکتیویته رنیوم-۱۸۸ دارد و از این‌رو مطالعات زیادی بر روی نحوه شستشوی مولد، به‌گونه‌ای که غلظت رادیواکتیویته رنیوم-۱۸۸ افزایش یابد، انجام پذیرفته است [۹].

#### ۱.۳.۲ تعیین منحنی شویش مولد $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$

به‌منظور بهینه‌سازی حداقل حجم شوینده موردنیاز برای شستشوی رنیوم-۱۸۸ با بیشینه بازده و غلظت رادیواکتیویته که در مقاصد نشان‌دارسازی اهمیت ویژه‌ای دارد، مولد با مقادیر مساوی ۰/۵ میلی‌لیتری از شوینده شسته شد و محصول شویش در ظروف جداگانه جمع‌آوری شدند. اکتیویته هر نمونه توسط آشکارساز HPGe و طبق رابطه ۱ محاسبه گردید. جهت تأیید نتایج، این آزمایش پنج بار تکرار شد.

$$A = \frac{N}{\epsilon \gamma t_s m k_1 k_2 k_3 k_4 k_5} \quad (1)$$

که در آن  $\epsilon$  بازده در انرژی فوتوپیک،  $\gamma$  احتمال گسیل گامای متناظر با انرژی قله،  $t_s$  مدت زمان شمارش طیف نمونه،  $m$  جرم نمونه اندازه‌گیری شده و ضرایب  $k_1$  تا  $k_5$  به‌ترتیب ضرایب تصحیح مربوط به واپاشی نوکلید از زمان آماده شدن نمونه تا شروع شمارش، واپاشی نوکلید در طول مدت شمارش، خودجذبی در نمونه اندازه‌گیری شده در مقایسه با نمونه کالیبراسیون، پالس‌های از دست رفته مربوط به تجمع تصادفی و در نهایت تصحیح هم‌زمانی برای نوکلیدهایی که در آبخاری از گسیل‌های متوالی فوتون‌ها واپاشی می‌کنند، می‌باشند.  $N$  نیز سطح خالص تصحیح شده زیر قله بوده و از رابطه ۲ محاسبه می‌گردد.

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

#### ۲.۲ مولد $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$

از مهم‌ترین مسایل در توسعه مولد رنیوم-۱۸۸/ تنگستن-۱۸۸، تولید تنگستن-۱۸۸ به‌عنوان رادیونوکلید مادر است. همان‌طور که در شکل ۱ نیز نشان داده شده است، تنگستن-۱۸۸ در دو مرحله نوترون‌گیری از هدف اولیه تنگستن-۱۸۶ تولید می‌گردد. در این واکنش دو مرحله‌ای، محصول واسطه یعنی تنگستن-۱۸۷ دارای نیمه‌عمر کوتاهی (۲۳/۸ ساعت) بوده و از این‌رو بنابر معادلات تولید رادیونوکلیدها در رآکتور برای به‌دست آوردن تنگستن-۱۸۸ با اکتیویته ویژه قابل‌قبول، واکنش نیاز به نوترون حرارتی با شار  $۱۰^{۱۵} \text{n/cm}^2$  دارد. چنین شرایطی در چند رآکتور محدود در سراسر دنیا قابل‌دست‌یابی است. در این پژوهش تنگستن-۱۸۸ موردنیاز از یک شرکت روسی تأمین گردید.

در این مطالعه، مولد مورد استفاده سیستم مولد کروماتوگرافی مبتنی بر ستون آلومینا پوشیده شده با سرب می‌باشد که بسیار شبیه به ستون‌های مورد استفاده در تهیه مولدهای  $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$  است. در این مولد رنیوم-۱۸۸ استریل و غیر تبا از واپاشی تنگستن-۱۸۸ تولید می‌شود که باید شفاف، بی‌رنگ و عاری از هر ماده دیگری باشد. بیشینه اکتیویته  $۵۰۰ \text{mCi}$  ( $۱۸.۵ \text{GBq}$ ) از تنگستن-۱۸۸ بر روی ستون آلومینا بارگذاری می‌گردد. با واپاشی تنگستن-۱۸۸ به‌عنوان رادیونوکلید مادر، رادیونوکلید دختر تولید شده و هم‌زمان با تجمع در ستون، واپاشی نیز می‌کند. در حالی‌که ستون با محلول سالیین نرمال (۰/۹٪ NaCl) شستشو شده و رنیوم در شکل  $\text{NaReO}_4$  برای اهداف نشان‌دارسازی در دسترس خواهد بود، رادیونوکلید مادر هم‌چنان بر روی ستون باقی خواهد ماند.

#### ۳.۲ مشخصه‌یابی مولد $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$

مولدهای  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  بر پایه جذب رادیوایزوتوپ مادر تنگستن در یک ماتریس ستونی ساخته می‌شوند. در طول نیم قرن گذشته مولدهای بسیاری تهیه شده و مورد بررسی قرار گرفتند، اما سیستم‌هایی که رادیونوکلید را به‌صورت یونی آرایه می‌دهند موفقیت‌آمیز بوده‌اند. مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  ساخته شده در کشور نیز بر اساس جذب رادیوایزوتوپ مادر به ستون  $\text{Al}_2\text{O}_3$  و شستشو با محلول نرمال سالیین ۰/۹٪ طراحی شده تا محصول به‌صورت  $^{188}\text{ReO}_4^-$  برای کاربردهای نشان‌دارسازی و بالینی مورد استفاده قرار گیرد [۷]. هم‌چنین با در نظر گرفتن پرتوایی بتا و گاما توسط رادیونوکلیدهای درون مولد، از پوشش پلی‌اتیلن (۱ cm) و سرب (۲/۲ cm) جهت ایجاد حفاظ استفاده شده

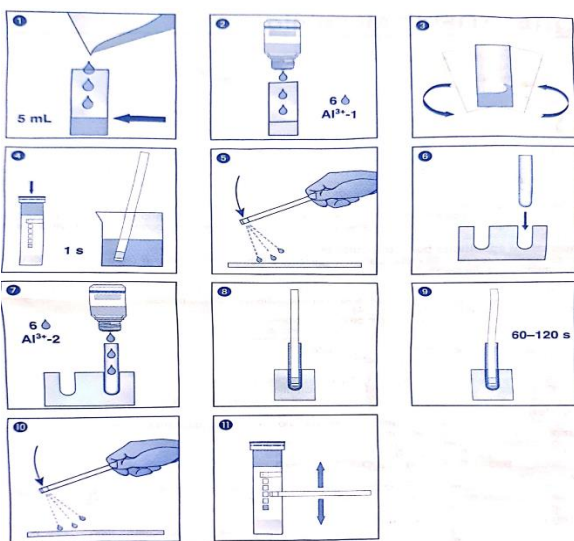


و هیدروکسید سدیم ۱۴ تا ۵۵٪ می‌باشد. بدین ترتیب که ابتدا به ۵ mL محصول دوشیده شده از ژنراتور، شش قطره از محلول بازی افزوده و نوار کاغذی در این محلول به مدت ۱ s نگه داشته شد. سپس نوار مذکور خارج شده و تکان داده شد تا قطرات اضافه از واکنش حذف شوند. در مرحله بعد به محلول شویش جدیدی از مولد، شش قطره از محلول اسیدی اضافه شد و همان نوار کاغذی به مدت ۶۰ تا ۱۲۰ s در آن نگه داشته شد. این توالی واکنش سبب ایجاد رنگی در نوار کاغذی می‌شود که در صورت مقایسه و تطابق با الگوی رنگ موجود در کیت، میزان خلوص شیمیایی محصول ژنراتور از آلودگی آلومینیم قابل تشخیص است.

با استفاده از این روش تنها یون‌های آلومینیم نشت کرده در محصول شویش تشخیص داده می‌شود؛ چرا که با توجه به خلوص بالای تنگستن-۱۸۸ خریداری شده و مورد استفاده در مولد، احتمال وجود آلودگی غیر از یون آلومینیم در محصول شویش مولد ناچیز است.

#### ۳.۴.۲ بررسی خلوص رادیوشیمیایی

به‌منظور نشان‌دارسازی مؤثر ترکیبات موردنظر جهت توسعه رادیوداروهای درمانی بر پایه رنیوم-۱۸۸، بررسی خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش حایز اهمیت خواهد بود. در پژوهش حاضر، خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک در استون خالص به‌عنوان حلال و بر روی کاغذ واتمن شماره ۱ به‌عنوان فاز ساکن انجام شد. در نهایت کاغذ با استفاده از دستگاه خوانش کروماتوگرافی اسکن شد (شکل ۲).



شکل ۲. طرح کلی نحوه اندازه‌گیری ناخالصی آلومینیم.

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

#### ۲.۳.۲ تعیین بازده شستشوی مولد

به‌منظور محاسبه بازده شستشوی مولد، در بازه‌های منظم در طول دوره زمانی ۶ ماهه، پس از شستشوی ژنراتور، اکتیویته رنیوم-۱۸۸ دوشیده شده طبق رابطه (۱) تعیین شد. در زمان شستشو، اکتیویته تنگستن-۱۸۸ با توجه به اکتیویته اولیه این رادیوایزوتوپ و با استفاده از رابطه واپاشی  $A=A_0 e^{-\lambda t}$  محاسبه گردید. بازده شستشوی مولد به‌صورت نسبت اکتیویته اندازه‌گیری شده رنیوم-۱۸۸ دوشیده شده به اکتیویته محاسبه شده برای تنگستن-۱۸۸ به دست آمد.

#### ۴.۲ کنترل کیفی محصول شویش مولد

از معایب عمده سیستم‌های مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$ ، آلودگی رنیوم-۱۸۸ دوشیده شده به رادیوایزوتوپ مادر تنگستن-۱۸۸ با نیمه‌عمر بلند می‌باشد که موجب پرتوگیری غیرضروری بیمار و کادر درمان می‌شود. از سوی دیگر، آلودگی محصول شویش مولد با کاتیون‌های فلزی که به‌طور عمده از مواد ستون مولد می‌باشند و با  $^{188}\text{Re}$  در تشکیل کمپلکس رقابت می‌کنند، موجب می‌شود که فرایند نشان‌دارسازی و تولید رادیودارو با مشکل مواجه شود. این مورد نیز به‌دلیل وجود رنیوم-۱۸۸ آزاد به نوبه خود به میزان دریافت دز اضافه بیماران می‌گردد؛ بنابراین لازم است میزان تنگستن-۱۸۸ و هم‌چنین غلظت یون‌های مزاحم مانند آلومینیم در محصول شویش مولد به دقت اندازه‌گیری شوند.

#### ۱.۴.۲ بررسی خلوص رادیونوکلیدی

خلوص رادیونوکلیدی رنیوم-۱۸۸ حاصل از شویش مولد، از طریق اسپکترومتری گامای محصول شویش حداقل پس از گذشت ده نیمه‌عمر رنیوم-۱۸۸ و تقریباً واپاشی کامل نمونه، با استفاده از آشکارساز HPGe کالیبره شده و متصل به تحلیل‌گر چند کاناله بررسی شد.

#### ۲.۴.۲ بررسی خلوص شیمیایی

به‌منظور تعیین میزان ناخالصی آلومینیم موجود در نمونه محصول شویش مولد، از کیت QUANTOFIX Aluminum ساخت کشور آلمان استفاده شد. اساس این روش استفاده از دو محلول اسیدی و بازی است که شامل اسید استیک ۱۰ تا ۲۵٪



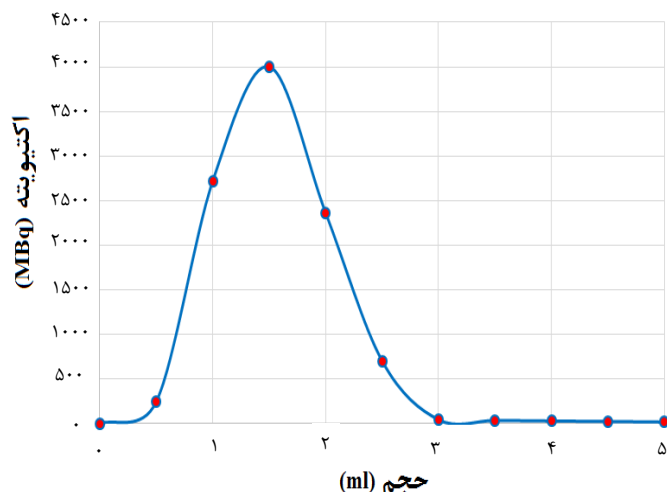
## ۳. نتایج

برای اندازه‌گیری کمی میزان ناخالصی رادیونوکلیدی نمونه به‌دست آمده از شویش مولد، از اسپکتروسکوپی پرتو گاما استفاده شد. طیف گاما به‌دست آمده از محصول شویش مولد، در شکل ۴ نشان داده شده است. خلوص رادیونوکلیدی مولد بالاتر از ۹۹٫۹٪ می‌باشد. مقدار متوسط ناخالصی تنگستن-۱۸۸ نسبت به رنیوم-۱۸۸ شسته شده از مولد  $1,76 \times 10^{-4}$  به‌دست آمد که از حد استاندارد تعریف شده  $10^{-3}$ ٪ کم‌تر و در محدوده مجاز فارماکوپه اروپا است.

در این مطالعه، مطابق با آزمایش‌های استاندارد عملکرد مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$ ، تولید شده در کشور مورد مطالعه قرار گرفت و کنترل کیفی محصول شویش آن در مدت زمان ۶ ماه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به‌دست آمده از این مطالعه به شرح زیر است.

۱.۳ تعیین منحنی شویش مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$ 

همان‌طور که ذکر شد، غلظت اکتیویته رنیوم-۱۸۸ برای مقاصد نشان‌دارسازی بسیار حایز اهمیت است. به‌منظور تعیین میزان غلظت اکتیویته رنیوم-۱۸۸ در اثر شویش، منحنی شویش مولد تعیین گردید. این منحنی در شکل ۳ نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، بیش‌ترین غلظت اکتیویته رنیوم-۱۸۸ در کسرهای ۲، ۳ و ۴ وجود دارد که می‌تواند در مقاصد نشان‌دارسازی خاص مورد بهره‌برداری قرار گیرد. بیشینه غلظت اکتیویته رنیوم-۱۸۸ برابر با  $346 \text{ mCi}/\text{ACC saline}$  می‌باشد. محلول نهایی نرمال سالین حاوی رنیوم-۱۸۸، دارای pH در حدود ۵ تا ۵٫۵ بوده که برای استفاده در نشان‌دارسازی مناسب می‌باشد.



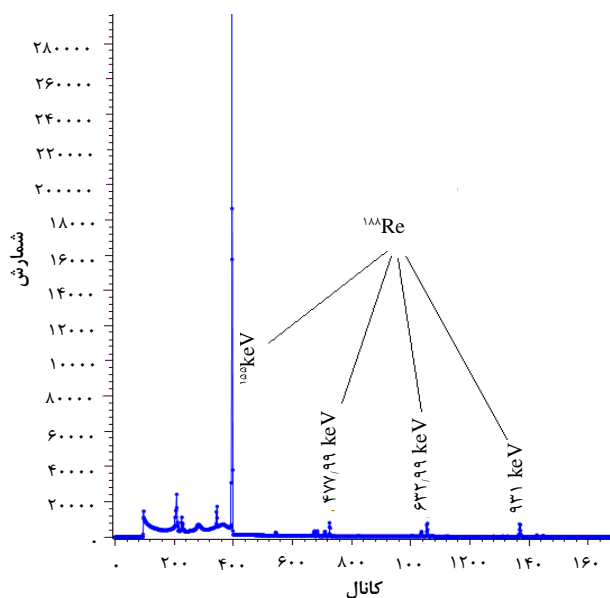
شکل ۳. منحنی شویش مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  با کلرید سدیم ۰٫۹٪.

۲.۳ تعیین بازده شستشوی مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$ 

نتایج به‌دست آمده بازده شستشوی مولد به‌صورت نسبت اکتیویته اندازه‌گیری شده رنیوم-۱۸۸ به اکتیویته محاسبه شده رنیوم-۱۸۸ در طول بازه زمانی شش ماهه اندازه‌گیری شد. نتایج به‌دست آمده در ۶ ماه نشان می‌دهد که بازده متوسط شستشوی مولد در حدود ۶۹٪ است.

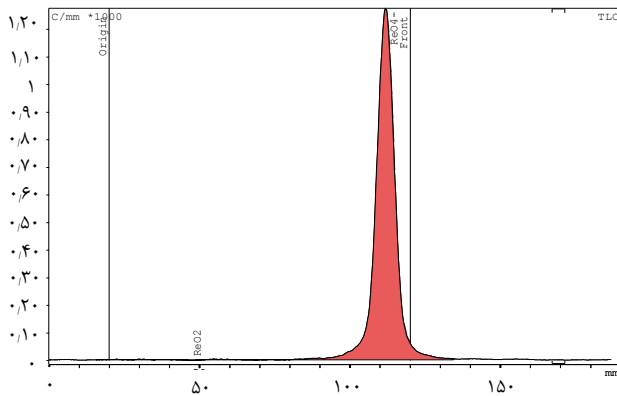
## ۳.۳ بررسی خلوص رادیونوکلیدی

استفاده از رنیوم-۱۸۸ برای مقاصد دارویی، مستلزم خلوص بالای رادیونوکلیدی محصول شویش مولد می‌باشد. بدین‌منظور لازم است میزان ناخالصی‌های رادیونوکلیدی موجود در محصول شویش مولد بررسی شده و از کم‌تر بودن میزان آن نسبت به حد مجاز اطمینان حاصل شود. بر طبق فارماکوپه اروپا، میزان اکتیویته تنگستن-۱۸۸ در محلول شویش نباید از ۰٫۰۰۱٪ کل اکتیویته تجاوز کند. در غیر این‌صورت حتی مقادیر بسیار اندک از رادیوایزوتوپ مادر با نیمه‌عمر بالا می‌تواند نسبت قابل‌توجهی را ایجاد کند.



شکل ۴. طیف گامای حاصل از اسپکترومتری گامای محصول شویش مولد توسط آشکارساز HPGe.





شکل ۵. خلوص رادیوشیمیایی رنیوم-۱۸۸ شسته شده از مولد با استفاده از روش ITLC در سیستم حلال استون خالص بر روی کاغذ واتمن شماره ۱.

این مطالعه با هدف بررسی امکان استفاده از مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  تولید شده در کشور به منظور طراحی، تهیه و توسعه رادیوداروهای درمانی بر پایه رنیوم-۱۸۸ انجام شد. بدین منظور مشخصات اصلی مولد از نوع محلول مورد استفاده، بازده مولد، خلوص رادیونوکلیدی، رادیوشیمیایی و شیمیایی محصول شویش مولد بررسی گردید. بر طبق نتایج به دست آمده، نرمال سالین ۰/۹٪ با اسیدیته ۶ به عنوان محلول مناسب برای شستشوی مولد انتخاب گردید، زیرا علاوه بر این که کمترین کمپلکس پایداری با یون‌های ستون مولد ندارد، میزان غلظت نمک آن با مایعات موجود در بافت‌های بدن بسیار مشابه بوده و تجویز برای بیمار با واکنش آلرژیک مواجه نمی‌شود. منحنی شویش مولد نشان داد که بیشترین غلظت اکتیویته رنیوم-۱۸۸ در کسرهای ۲، ۳ و ۴ وجود دارد که می‌تواند در مقاصد نشان‌دارسازی خاص مورد بهره‌برداری قرار گیرد. بازده مولد و درصد تنگستن-۱۸۸ باقی‌مانده در محلول شسته شده از مولد، به ترتیب برابر با ۶۹٪ و  $1.176 \times 10^{-4}$ ٪ بوده که از حد استاندارد تعریف شده  $10^{-2}$ ٪ کم‌تر بوده و در محدوده مجاز فارماکوپه اروپا است؛ هم‌چنین این مقدار قابل‌مقایسه با سایر مولدهای  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  توسعه داده شده در جهان است. نتیجه بررسی خلوص شیمیایی نشان‌دهنده مقادیر کم‌تر از ۵ ppm وجود یون آلومینیم در محصول شویش می‌باشد. این میزان در مقایسه با حد مجاز جهانی (مقادیر کم‌تر از ۱۰ ppm) مقدار نسبتاً کمی محسوب می‌شود. خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش مولد با استفاده از تکنیک TLC توسط حلال استون خالص بالاتر از ۹۹٪ به دست آمد. به طور کلی نتایج به دست آمده از کنترل کیفی مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  تولید شده در کشور رضایت‌بخش بوده و امید می‌رود با توجه به گسترش روزافزون استفاده از رادیوداروهای درمانی بر پایه رنیوم-۱۸۸، این مولدها نقش مفیدی در تولید رادیوداروهای درمانی در کشور ایفا نمایند.

#### ۴.۳ بررسی خلوص شیمیایی

به منظور بررسی خلوص شیمیایی محصول شویش مولد، از کیت به منظور بررسی خلوص شیمیایی استفاده شد. نتیجه بررسی خلوص شیمیایی نشان‌دهنده مقادیر کم‌تر از ۵ ppm وجود یون آلومینیم در محصول شویش می‌باشد. این میزان در مقایسه با حد مجاز جهانی (مقادیر کم‌تر از ۱۰ ppm) مقدار نسبتاً پایین محسوب می‌شود. به دلیل خلوص بالای تنگستن-۱۸۸ تهیه شده برای مولد و هم‌چنین عدم وجود هرگونه یون در محلول‌های شستشو، احتمال وجود هرگونه ناخالصی شیمیایی دیگر به جز آلومینیم بسیار ناچیز است.

#### ۵.۳ بررسی خلوص رادیوشیمیایی

خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش مولد با استفاده از روش ITLC و با استفاده از سیستم حلال استون خالص به عنوان فاز متحرک و بر روی کاغذ واتمن شماره ۱ به عنوان فاز مورد بررسی قرار گرفت. خلوص رادیوشیمیایی محصول شویش مولد با استفاده از تکنیک TLC توسط حلال استون خالص بالاتر از ۹۹٪ به دست آمد. نتیجه در شکل ۵ نشان داده شده است. در محلول استون به عنوان یک حلال آلی،  $^{188}\text{Re}$  به شکل لیپوفیل تری نسبت به حلال‌های آبی در آمده و بنابراین در  $R_f$  بالاتری قرار می‌گیرد، به گونه‌ای که یون  $\text{ReO}_4^-$  در ده سانتی‌متری انتهای کاغذ کروماتوگرافی تجمع می‌یابد.

#### ۴. نتیجه‌گیری

از فن‌آوری ستون مبتنی بر آلومینا که برای تهیه مولدهای  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  استفاده شده است، به طور گسترده‌ای برای تهیه مولدهای  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  استفاده می‌شود. مولدهای توسعه یافته توسط آزمایشگاه ملی اوک ریج، منجر به تهیه یک سیستم مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  با استفاده از ماتریس آلومینای اسیدی مشابه مولد  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  شده که به طور گسترده استفاده می‌شود [۸، ۱۰، ۱۱]. این مولدها با نرمال سالین شسته می‌شوند و بازده رنیوم-۱۸۸ به طور کلی ۷۵ تا ۸۰٪ است. از آن‌جا که انباشت رنیوم-۱۸۸ در ۲۴ ساعت پس از شستشو ۶۲٪ است، شستشوی روزانه رنیوم-۱۸۸ تقریباً ۵۰٪ است. مقادیر موفقیت تنگستن-۱۸۸ شسته شده از ژنراتور معمولاً در محدوده  $10^{-6}$  قرار دارند.



## مراجع

1. R.A. Pillai, M., A. Dash, F.F. Knapp, *Rhenium-188: availability from the  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  generator and status of current applications*, *Current Radio-pharmaceuticals*, **5(3)**, 228-243 (2012).
2. R. Lewis, J. Eldridge, *Production of 70-day tungsten-188 and development of a 17 hour rhenium-188 radioisotope generator*. in *Journal of Nuclear Medicine*. (1966). Soc Nuclear Medicine INC 1850 Samuel Morse DR, Reston, VA 20190-5316.
3. M. Konior, E. Iller, *Classic radionuclide  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  generator (experiments, design and construction)*. *Modern Chemistry & Applications*, (2014).
4. J.M. Jeong, J.-K. Chung, *Therapy with  $^{188}\text{Re}$ -labeled radiopharmaceuticals: an overview of promising results from initial clinical trials*, *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **18(5)**, 707-717 (2003).
5. Jr.F. Knapp, et al., *Issues associated with the use of the Tungsten-188/Rhenium188 generator and concentrator system and preparation of Re-188 HDD: A report*, *World Journal of Nuclear Medicine*, **3(2)**, 137-143 (2004).
6. S. Zolghadri, et al., *Characterization of  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  Generator and Quality Control of its Eluate*, (2018).
7. R. Chakravarty, et al., *Exploitation of nano alumina for the chromatographic separation of clinical grade  $^{188}\text{Re}$  from  $^{188}\text{W}$ : a renaissance of the  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  generator technology*, *Analytical chemistry*, **83(16)**, 6342-6348. (2011).
8. A. Callahan, D. Rice, F. Knapp Jr, *Rhenium-188 for therapeutic applications from an alumina-based tungsten-188/rhenium-188 radionuclide generator*, *Nuc Compact*, **20(1)**, 3-6 (1989).
9. G.L. Griffiths, *Antibody radiolabeling with isotopes of rhenium*, *Cancer Therapy with Radiolabeled Antibodies*, 77-86 (1995).
10. A. Callahan, D. Rice, F. Knapp, *Availability of Re-188 from a tungsten-188/rhenium-188 generator system for therapeutic applications*, *J. Nucl. Med*, **28**, 657 (1987).
11. Knapp Jr, F.F., et al., *Tungsten-188/carrier-free rhenium-188 perrhenic acid generator system*, (1993).

## 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

میثم کرمی‌وند، فاطمه محمدپور قاضی، سمانه ذوالقدری، باقر کلانتری، بهروز علی‌رضاپور، حسن یوسف‌نیا (۱۴۰۰)، مشخصه‌یابی مولد  $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$  و کنترل کیفی محصول شویش آن، ۹۸، ۱۲۰-۱۲۶

DOI: 10.24200/nst.2021.1319

Url: [https://jonsat.nstri.ir/article\\_1319.html](https://jonsat.nstri.ir/article_1319.html)

