



## سنتز و ارزیابی مشتق زولدرونیک اسید نشان‌دار شده با گالیوم-۶۸ جهت تشخیص متاستازهای استخوانی به روش PET

یاشار نوشادی<sup>۱</sup>، الهام ستارزاده خامنه‌ای<sup>۲</sup>، سید محمودرضا آقامیری<sup>۱</sup>، سعید کاکایی<sup>۲\*</sup>، حسن یوسف‌نیا<sup>۲</sup>

۱. گروه مهندسی پرتو پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی، صندوق پستی: ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳، تهران - ایران

۲. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، صندوق پستی: ۳۴۸۶-۱۱۳۴۵، تهران - ایران

\*Email: Skakaeei@aeoi.org.ir

مقاله‌ی پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۸/۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۰/۱۵

### چکیده

یکی از پیامدهای اصلی برخی از سرطان‌ها مثل سرطان سینه، ریه و پروستات، متاستازهای استخوانی است که با درد شدید در ناحیه استخوانی همراه می‌باشد. رادیوایزوتوپ گالیوم-۶۸ با نیمه‌عمر ۶۸ دقیقه به دلیل روش خاص واپاشی، نشر پوزیترون و در دسترس بودن آسان و امکان تهیه به طور مستقل از سیکلوترون و هم‌چنین مولد  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  با هزینه‌های منطقی، یکی از گزینه‌های بسیار مناسب در مقطع‌نگاری گسیل پوزیترون (PET) در مصارف پزشکی هسته‌ای می‌باشد. در این تحقیق یکی از مشتقات زولدرونیک اسید به عنوان یک ماده استخوان‌خواه سنتز و سپس به شلاتور DOTA متصل گردید. ترکیب DOTA-ZOL جهت نشان‌داری با  $^{68}\text{Ga}$  مورد استفاده قرار گرفت. تمامی محصولات سنتز شده با طیف‌سنجی FT-IR، NMR و MASS مورد شناسایی قرار گرفت. خلوص رادیونوکلئیدی گالیوم-۶۸ توسط آشکارساز HPGe کالیبره شده و با تحلیل گر چندکاناله در حدود ۹۹.۹٪ تعیین گردید. خلوص رادیوشیمیایی محلول شستشوی مولد با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک در دو حلال متفاوت مورد بررسی و حدود ۱۰۰٪ تعیین شد. رادیونشان‌داری کمپلکس تهیه شده با  $^{68}\text{Ga}$  از طریق شلاتور DOTA انجام و خلوص رادیوشیمیایی کمپلکس نهایی در شرایط pH=۴، دما ۹۸ °C، زمان ۳۰ دقیقه) با تکنیک کروماتوگرافی لایه نازک بررسی و حدود ۹۷٪ تعیین گردید. نتایج به دست آمده از این پژوهش نشان داد که  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ZOL یک رادیوداروی تشخیصی مناسب جهت تصویربرداری متاستازهای استخوانی به روش PET می‌باشد.

**کلیدواژه‌ها:** گالیوم-۶۸، ترکیب نشان‌دار، PET، مشتقات زولدرونیک اسید، متاستازهای استخوانی

## Synthesis and evaluation of zoledronate acid derivative labeled by $^{68}\text{Ga}$ for PET diagnosis of bone diseases

Y. Noshadi<sup>1</sup>, E. Sattarzadeh Khameneh<sup>2</sup>, S.M. Aghamiri<sup>1</sup>, S. Kakaeei<sup>2\*</sup>, H. Yousefnia<sup>2</sup>

1. Radiation Application Department, Shahid Beheshti University, P.O. Box: 1983963113, Tehran - Iran

2. Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, P. O. Box 11365-3486, Tehran - Iran

### Research Article

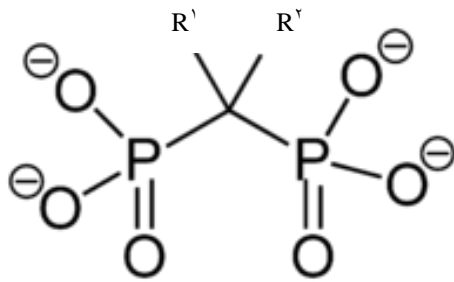
Received 25.10.2021, Accepted 5.1.2022

### Abstract

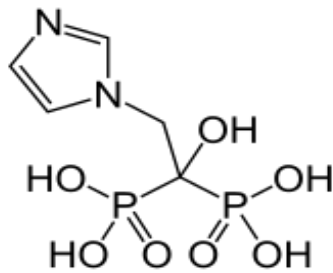
Bone metastases are one of the main consequences of some cancers, such as breast, lung and prostate cancers, which are accompanied by severe pain in the bone area. Gallium-68 radioisotope with a half-life of 68 minutes is one of the most suitable options in Positron emission tomography (PET) is used in nuclear medicine. In this study, one of the zoledronic acid derivatives was synthesized as a bone-seeking agent and then attached to the DOTA chelator. The DOTA-ZOL compound was finally used for  $^{68}\text{Ga}$  labeling. All synthesized products were identified by FT-IR, NMR and MASS spectroscopies. The radionuclide purity of gallium-68 was calibrated by HPGe detector and determined with a multi-channel analyzer (99.9%). The radiochemical purity of the generator wash solution was investigated by thin layer chromatography using two different solutions (100%). Labeling of the prepared complex with  $^{68}\text{Ga}$  was performed by DOTA chelator and the radiochemical purity of the final complex at the optimized conditions (pH=4, temperature 98°C, reaction time: 30 min) was examined by thin layer chromatography technique and determined about 97%. The results of this study showed that  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ZOL is a suitable diagnostic radiopharmaceutical for imaging bone metastases by PET method.

**Keywords:**  $^{68}\text{Ga}$ , Labeled composition, PET, Zoledronic acid derivatives, Bone Metastases





شکل ۱. ساختار عمومی بیس فسفونات‌ها.



شکل ۲. ساختار شیمیایی ترکیب زولدرونیک.

## ۱. مقدمه

طبق جدیدترین گزارشات سازمان بهداشت جهانی<sup>۱</sup>، تقریباً چهار میلیون نفر در سال از بیماری‌های بدخیم از جمله ناراحتی‌های استخوان رنج می‌برند. استخوان محل شایع و متداول متاستازهای کارسینوم پروستات، سینه، ریه، مثانه، تیروئید و متاستازهای لنفوم و سارکوم می‌باشد و ستون فقرات، لگن، شانه و ران از اندام‌های مورد توجه متاستازهای استخوان است. بیس فسفونات‌ها به دلیل کاربردهای بالینی متعدد به خصوص در تشخیص و درمان ناهنجاری‌های مربوط به استخوان، به صورت وسیعی مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۱، ۲]. این ترکیبات از دو گروه فسفونات متصل به کربن تشکیل شده‌اند که باعث اتصال آن‌ها به هیدروکسی آپاتیت موجود در استخوان می‌شود (شکل ۱). وجود دو گروه استخوان‌خواه  $R_1$  و  $R_2$  در بیس فسفونات‌ها نیز دلیل تمایل به استخوان و فعالیت دارویی این مواد است [۳]. به طور کلی، خواص ضد درد و اثربخشی بیس فسفونات‌ها برای بیماری استخوان و هم‌چنین میزان دفع از بدن به ساختار آن‌ها بستگی دارد و تغییرات جزئی در آن‌ها می‌تواند تأثیر قابل توجهی در این خواص داشته باشد [۴، ۵].

اگرچه بیس فسفونات‌های مختلف در بیماران با تومورهای جامد مورد مطالعه قرار گرفته است، سازمان غذا و داروی ایالات متحده زولدرونیک اسید را برای پیشگیری از وقایع مربوط به اسکلت در بیماران که دچار متاستازهای استخوانی هستند پیشنهاد داده است [۶]. زولدرونیک اسید یک بیس فسفونات نیتروژن‌دار از نسل سوم است که می‌تواند از ناراحتی‌های استخوانی بیماران مبتلا به سرطان سینه و پروستات محافظت کند (شکل ۲) [۷]. نتایج به دست آمده در شرایط آزمایشگاهی و با استفاده از مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که زولدرونیک اسید به طور مستقیم و غیرمستقیم باعث کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی در تشکیل ساختار یک تومور می‌شود و در آزمایشات بالینی اخیر نیز، در بیماران مبتلا به تومورهای جامد استخوانی، نتایج خوبی در مورد توانایی زولدرونیک اسید در جلوگیری از متاستازها و پیشرفت سرطان و افزایش شانس زنده ماندن به دست آمده است. در بررسی و مقایسه آمار نتایج آزمایشگاهی بین بیس فسفونات‌ها، زولدرونیک اسید بیشترین جذب استخوانی و بالاترین تمایل برای اتصال به همبستگی استئوکلاست‌ها را دارد [۸، ۹].

این ترکیب به سرعت در بافت استخوان جمع می‌شود و با میل ترکیبی زیاد به هیدروکسی آپاتیت استخوان متصل می‌گردد. در اثر تجزیه استخوان، از سطح استخوان آزاد شده و توسط استئوکلاست‌ها جذب می‌شود. این ویژگی به همراه ویژگی‌های جذاب دیگر زولدرونیک اسید نظیر عدم دگرگونی زیستی داخل بدن، حذف سریع از خون و ... این مولکول را کاندیدای بسیار مناسبی برای توسعه ترکیبات بالقوه برای تشخیص متاستاز استخوانی می‌سازد [۱۰، ۱۱].

تاکنون ترکیبات مختلفی از بیس فسفونات‌ها جهت کاربردهای درمانی و تشخیصی متاستازهای استخوان مورد بررسی قرار گرفته‌اند از جمله  $^{225}\text{Ac-DOTA-ZOL}$ ،  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  و ... [۱۲]. ترکیب  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  مهم‌ترین رادیوداروی مورد استفاده در تسکین درد استخوان است و هنوز هم بیش‌تر از رادیوداروهای دیگر از جمله  $^{89}\text{Sr}$ ،  $^{188}\text{Re}$ ،  $^{177}\text{Lu}$  به عنوان رادیوداروهای توسعه یافته برای درمان متاستاز دردناک استفاده می‌شود [۱۳]. هم‌چنین با توجه به خواص فیزیکی بهتر  $^{177}\text{Lu}$  در مقایسه با  $^{153}\text{Sm}$  و نتایج توزیع زیستی قابل قبول به نظر می‌رسد که  $^{177}\text{Lu-DOTA-ZOL}$  برای مطالعات بالینی در حوزه درمان و تسکین درد استخوان مناسب باشد [۱۴].

در حال حاضر،  $^{68}\text{Ga}$  یکی از رادیویزوتوپ‌های مناسب در پزشکی هسته‌ای برای مقطع‌نگاری گسیل پوزیترون<sup>۲</sup> است.



نشان‌دارسازی با  $^{68}\text{Ga}$ ، در حوزه تشخیصی رادیوداروهای پزشکی هسته‌ای قرار می‌گیرد.

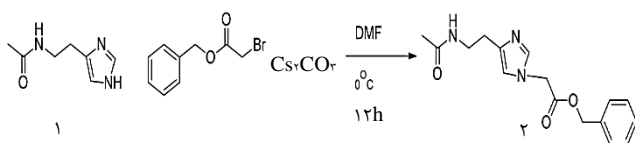
## ۲. روش کار

### ۱.۲ مواد و روش‌ها

کلیه مواد شیمیایی مورد استفاده در این مطالعه شامل سزیم کربنات، استیل استات، کربن اکتیو، تری اتیل آمین، DMF و ... از شرکت مرک آلمان خریداری و بدون هیچ خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفتند. جهت شناسایی ماده تهیه شده روش‌های طیف‌سنجی مادون قرمز (VECTOR۲۲ FT-IR Spectrometer)، رزونانس مغناطیسی هسته (Bruker-DRX-۳۰۰ MHz)، طیف‌سنجی جرمی (ESI-HRMS Agilent Q-TOF) مورد استفاده قرار گرفتند. جهت انجام واکنش هیدروژناسیون از دستگاه تولیدکننده هیدروژن (Shandong Saikesaisi QL-۳۰۰) استفاده شد. همچنین دستگاه دز کالیبراتور (RAMS-۸۸) برای اندازه‌گیری اکتیویته و کاغذ کروماتوگرافی جهت تعیین خلوص رادیوشیمیایی و دستگاه خوانش کروماتوگرافی (Bioscan AR-۲۰۰۰) برای ترکیبات نشان‌دار مورد استفاده قرار گرفت.

### ۲.۲ سنتز زولدرونیک اسید

در این تحقیق، همان‌طوری که در شکل ۳ نشان داده شده است، در مرحله اول جهت سنتز یکی از مشتقات زولدرونیک اسید مورد نظر، ابتدا ۱ گرم از پیش‌ماده  $N\omega$ -Acetilhistamine در ۵۰ سی‌سی DMF خشک تحت اتمسفر آرگون به طور کامل حل گردید. سپس ۳/۴ گرم سزیم کربنات به آن اضافه و واکنش در دمای  $^{\circ}\text{C}$  ادامه پیدا کرد. میزان ۲/۹۸ گرم از ماده بنزیل بروموستات به صورت قطره قطره به واکنش اضافه و دمای واکنش به دمای محیط رسید و به مدت ۱۲ ساعت هم زده شد. پس از اتمام واکنش، محصول به صورت یک سوسپانسیون نارنجی رنگ حاوی رسوبات زرد ایجاد شد. در انتها خالص‌سازی با روش کریستال‌گیری و با استفاده از حلال اتیل استات انجام شد.



شکل ۳. سنتز ۱-بنزیل استات-۴-اتیل آمید ایمیدازول.

$^{68}\text{Ga}$  از واپاشی  $^{68}\text{Ge}$  از طریق گیراندازی الکترون با نیمه‌عمر نسبتاً بالا (۲۷۰/۹۵ روز) تولید می‌شود و با نیمه‌عمر ۶۷/۶۳ دقیقه و با گسیل پوزیترون با انرژی بیشینه  $1.192\text{ MeV}$  ( $0.22\%$ ) و با پرتوهای گاما با انرژی  $1077\text{ keV}$  ( $0.22\%$ ) به رادیویزوتوپ پایدار  $^{68}\text{Sn}$  تبدیل می‌شود. این رادیویزوتوپ با تابش دز قابل قبول به بیماران به علت کوتاه بودن نیمه‌عمر، امکان تصویربرداری با قدرت تفکیک بالا در تصویربرداری PET را فراهم می‌کند. از طرف دیگر، کاتیون  $^{68}\text{Ga}$ ، پایدار بوده و میل ترکیبی بالایی برای اتصال به لیگاند حلقوی DOTA دارد. در نتیجه از این رادیویزوتوپ می‌توان برای تهیه ردیاب‌های مناسب با پرتوایی ویژه بالا استفاده کرد [۱۵، ۱۶].

کاتیون  $^{68}\text{Ga}$  از نظر شیمیایی به منظور انجام واکنش و ایجاد کمپلکس‌های پایدارتر در مقایسه با سایر رادیویزوتوپ‌های مورد استفاده در پزشکی هسته‌ای، مانند  $^{99m}\text{Tc}$  در مقطع‌نگاری کامپیوتری نشری تک فوتون  $^1\text{F}$  و  $^{18}\text{F}$  در PET، مناسب‌تر است. همچنین نتایج استفاده از رادیوداروهای  $^{68}\text{Ga}$  در بسیاری از موارد با عامل‌های بر پایه  $^{18}\text{F}$  قابل مقایسه است. از این‌رو، اخیراً پژوهش‌ها برای بررسی پتانسیل استفاده از عامل‌های تصویربرداری بر پایه‌ی  $^{68}\text{Ga}$  برای استفاده در تصویربرداری PET گسترش یافته است. از طرفی به دلیل نیمه‌عمر طولانی هسته‌ی پرتوای مادر، تهیه و دسترسی آن آسان و مقرون به صرفه است و برای مدت زمان طولانی در مراکز پزشکی هسته‌ای بدون نیاز به سیکلوترون و با استفاده از مولد  $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ ، می‌توان به این رادیویزوتوپ دست پیدا کرد.

با توجه به ویژگی‌های بسیار جذاب زولدرونیک اسید و گالیوم-۶۸ از یک سو و اهمیت توسعه رادیوداروهای تشخیصی بر پایه PET در حوزه پزشکی هسته‌ای و همچنین علاقه به سنتز به ویژه ترکیبات دارویی و رادیوداروها [۱۷-۲۵]، در این تحقیق، تولید رادیوداروی تشخیصی  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ZOL با اکتیویته ویژه بالا تهیه و مورد بررسی قرار گرفته است.

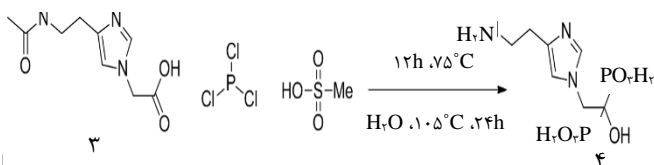
با توجه به ساختار این ترکیب که اگر گروه‌های فسفونات با رادیوفلز مورد نظر پیوند برقرار کنند، سایت‌های فعال آن جهت اتصال به استخوان کاهش یافته و در نتیجه استخوان‌خواهی آن کاهش می‌یابد، در این تحقیق یکی از مشتقات زولدرونیک اسید مورد استفاده قرار گرفت که به علت داشتن یک شاخه‌ی جانبی جهت اتصال به مولکول شلاته‌کننده‌ی DOTA، و اتصال رادیوفلز مربوطه از طریق این مولکول شلاته‌کننده، می‌تواند میزان استخوان‌خواهی رادیودارو را چندین برابر افزایش دهد و با

### 1. Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

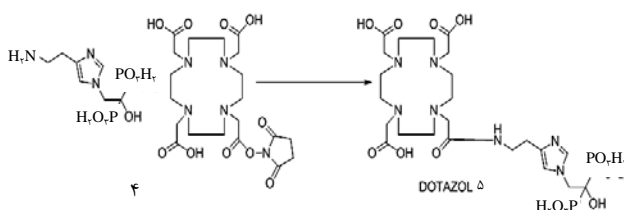


در مرحله سوم سنتز، ابتدا ۱ میلی‌لیتر متان‌سولفونیک اسید و ۱۶۴ میلی‌گرم فسفروس‌اسید به ۲۰۸ میلی‌گرم از محصول مرحله دوم افزوده شد. مخلوط واکنش در دمای ۷۵ درجه سانتی‌گراد هم زده و در ادامه مقدار ۳۰۰ میلی‌گرم فسفروس تری کلراید به صورت قطره قطره به سیستم تحت اتمسفر آرگون افزوده شد. پس از ۱۲ ساعت دمای واکنش به دمای اتاق رسیده و مقدار ۲ سی سی آب مقطر به سیستم اضافه و مخلوط واکنش به مدت ۳۶ ساعت همراه با هم‌زدن رفلکس گردید. سپس با افزودن سود غلیظ محیط واکنش را قلیایی کرده که منتج به رسوب سفید رنگ شد و در ادامه جهت رسوب‌گیری بیشتر، سیستم به مدت ۶ ساعت در یخچال قرار گرفت. پیشرفت واکنش در این مرحله به وسیله تکنیک TLC و با استفاده از مخلوط حلال اترنفت: اتیل استات با نسبت ۱ به ۱ به عنوان فاز متحرک شناسایی قرار گرفت. شمای واکنش در شکل ۵ نمایش داده شده است.

در مرحله آخر سنتز جهت اتصال عامل شلاته‌کننده DOTA، ابتدا ۵۰ میلی‌گرم از محصول مرحله قبل، در ۰٫۶ سی سی اسید کلریدریک ۰٫۱ مولار در دمای محیط حل گردید. سپس مقدار ۰٫۵ میلی‌لیتر تری اتیل آمین به صورت قطره قطره به آن اضافه شد. در ادامه ۵۰ میلی‌گرم از DOTA-NHS در ۰٫۴ میلی‌لیتر آب مقطر حل گردید و به واکنش اضافه شد. واکنش به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۵-۴۰ درجه سانتی‌گراد در حمام روغن هم زده شد. پس از اتمام واکنش، با افزودن اتانول، میزان زولدرونیک اسید واکنش ن داده خارج شده و رسوب به دست آمده محصول مورد نظر می‌باشد. پیشرفت واکنش در این مرحله به وسیله تکنیک TLC و با استفاده از مخلوط حلال اترنفت: اتیل استات با نسبت ۱ به ۱ به عنوان فاز متحرک شناسایی قرار گرفت. شمای کلی واکنش در شکل ۶ نمایش داده شده است.



شکل ۵. سنتز ۴-اتیل آمینو-۱-هیدروکسی اتیلیدین بیس فسفونیک اسید.



شکل ۶. سنتز DOTA-ZOL

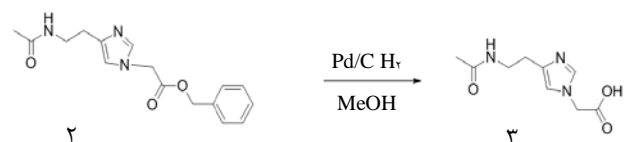
پیشرفت واکنش در این مرحله با تکنیک TLC<sup>۱</sup> و با استفاده از مخلوط حلال اترنفت: اتیل استات با نسبت ۱ به ۱ به عنوان فاز متحرک مورد شناسایی قرار گرفت.

در مرحله دوم سنتز، ۱٫۵ گرم از محصول به دست آمده از مرحله اول را در ۱۰۰ میلی‌لیتر متانول خشک حل کرده و سپس مقدار ۲٫۲۵ گرم از ماده پالادیوم/کربن به عنوان کاتالیزور به واکنش اضافه شد. مخلوط واکنش به مدت ۲۴ ساعت تحت جریان مستقیم گاز هیدروژن قرار گرفت. پس از اتمام واکنش سیستم حلال‌زدایی گردید و مستقیماً بدون هیچ‌گونه خالص‌سازی برای مرحله بعد استفاده شد. پیشرفت واکنش در این مرحله به وسیله تکنیک TLC و با استفاده از مخلوط حلال اترنفت: اتیل استات با نسبت ۱ به ۱ به عنوان فاز متحرک شناسایی قرار گرفت. شمای واکنش در شکل ۴ نمایش داده شده است.

### ۱.۲.۲ بهینه‌سازی میزان کاتالیزور و دما

در ادامه جهت افزایش بازده واکنش، مقدار استفاده از کاتالیزور پالادیوم/کربن را بهینه‌سازی شد. بررسی‌های انجام شده نشان‌دهنده این است که افزایش مقدار درصد کاتالیزور بهره واکنش را افزایش می‌دهد. به منظور تعیین شرایط بهینه برای سنتز ۱ و ۱-هیدروکسی اتان او-۱ بیس فسفونیک اسید ۴-اتیل آمینو ایمیدازول ۳، ابتدا واکنش بدون کاتالیزور بین ۱-بنزیل استات ۴-متیل استامید ایمیدازول ۲ و متانول، در زمان ۲۴ ساعت و در دمای محیط به عنوان مدل واکنش در نظر گرفته و به منظور دستیابی به شرایط بهینه، مقادیر مختلف کاتالیزور مورد بررسی قرار گرفت.

جهت بررسی اثر دما بر بازده واکنش هیدروژناسیون، واکنش در دماهای متفاوت، از دمای اتاق تا دمای ۸۰°C انجام شد و نتیجه واکنش که با تکنیک کروماتوگرافی لایه نازک مورد بررسی قرار گرفت نمایان‌گر این است که بازده واکنش در دمای محیط (۲۵°C) برابر با ۹۳٪ می‌باشد.



شکل ۴. سنتز ۱-استیک اسید ۴-اتیل استامید ایمیدازول (محصول هیدروژناسیون).

### 1. Thin Layer Chromatography



(اسیدیته ۴) با کاغذ واتمن شماره ۱ استفاده شد و در آخر از دستگاه خوانش کروماتوگرافی جهت اسکن کاغذها استفاده گردید.

#### ۴.۲ نشان‌داری ترکیب DOTA-ZOL با $^{68}\text{Ga}$

جهت تهیه رادیوداروی تشخیصی  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ZOL، ترکیب زولدرونیک سنتز شده با رادیویوتوپ گالیوم-۶۸ نشان‌دار شد. برای این موضوع پارامترهای مختلف مؤثر در فرایند نشان‌داری از قبیل دما، اسیدیته، زمان واکنش و غلظت ماده اولیه مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا محلول با غلظت یک میکروگرم بر میکرولیتر از کمپلکس DOTA-ZOL سنتز شده در بافر استات سدیم ۱ مولار تهیه شد. برای بررسی پارامترهای مذکور ابتدا مقادیر یکسانی از اکتیویته گالیوم-۶۸ و کمپلکس DOTA-ZOL در ویال‌های ۱۰ میلی‌لیتری ریخته شده و اسیدیته‌های مختلفی برای واکنش از ۲ تا ۶ تنظیم گردید و در زمان‌های مختلف از ویال‌ها نمونه برداشته شده و میزان خلوص رادیوشیمیایی آن مورد بررسی قرار گرفت. سپس برای pH مناسب واکنش مقادیر مختلفی از کمپلکس با اکتیویته‌های یکسان مورد بررسی قرار گرفت.

برای بررسی خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نشان‌دار از روش RTLC در حلال‌های مختلف به عنوان فاز متحرک استفاده شد.

- ۱) استیل استون، استون و HCl (۳۷٪) با نسبت (۱:۱۰:۱)
- ۲)  $\text{NH}_4\text{OH}$ ، متانول و آب با نسبت (۰٫۲:۲:۴)
- ۳) سدیم سیترات ۰٫۲۵ مولار، pH=۴
- ۴) آمونیوم استات، متانول با نسبت (۵۰:۵۰)

#### ۵.۲ بررسی پایداری کمپلکس

برای این منظور، نمونه‌ای از ترکیب نشان‌دار  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ZOL با اکتیویته تقریبی ۳۷ مگابکرل تا دو ساعت در بافر PBS (دمای ۴ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شد. طی این مدت در زمان‌های ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ دقیقه پس از تهیه ترکیب نشان‌دار، خلوص رادیوشیمیایی نمونه با استفاده از روش RTLC مورد ارزیابی قرار گرفت. هم‌چنین برای بررسی پایداری در سرم انسانی، ۵۰۰ میکرولیتر سرم تازه به نمونه‌ای از ترکیب اضافه شد و تا ۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه نگهداری شد. طی این مدت در زمان‌های ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه خلوص رادیوشیمیایی نمونه با استفاده از روش RTLC مورد ارزیابی قرار گرفت.

#### ۳.۲ تهیه رادیویوتوپ گالیوم-۶۸

در این پروژه از مولد  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  شرکت پارس ایزوتوپ که بر پایه اکسید قلع می‌باشد، استفاده گردید.

از معایب عمده مولدهای  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ، آلودگی گالیوم-۶۸ دوشیده شده به رادیویوتوپ مادر با نیمه‌عمر بلند می‌باشد و در بسیاری از موارد، یون‌های فلزی کاتیونی (که اغلب از مواد ستون می‌باشند) موجود در محصول شویش مولد به دلیل رقابت با گالیوم-۶۸ در تشکیل کمپلکس، فرایند نشان‌داری را با مشکل روبه‌رو می‌کند.

نکته‌ی قابل توجه این است که ژرمانیوم-۶۸ و گالیوم-۶۸ آزاد در کمپلکس نشان‌دار باعث افزایش دز تابشی به بیمار می‌شود. بنابراین، تعیین میزان ژرمانیوم-۶۸ و یون‌های فلزی کاتیونی در محصول شویش باید برای هر مولد به منظور کنترل کیفی ضروری است.

#### ۱.۳.۲ بررسی خلوص رادیونوکلویدی

به منظور بررسی خلوص رادیونوکلویدی گالیوم-۶۸ به دست آمده از مولد، اندازه‌گیری نیمه‌عمر گالیوم-۶۸ بر اساس تعیین الگوی واپاشی و اسپکترومتری گامای نمونه‌های واپاشی شده گالیوم-۶۸، توسط آشکارساز HPGe کالیبره شده و با تحلیل‌گر چندکاناله مورد آزمایش قرار گرفت.

الگوی واپاشی گالیوم-۶۸ با توجه به نیمه‌عمر گالیوم-۶۸ (تقریباً ۶ نیمه‌عمر) تعیین شد. از آنجایی که ژرمانیوم-۶۸ از طریق گیراندازی الکترون به گالیوم-۶۸ واپاشی می‌کند، نمی‌توان به طور مستقیم آلودگی ژرمانیوم-۶۸ در گالیوم-۶۸ شسته شده را با طیف‌سنجی اشعه گاما بررسی نمود. بدین منظور سطح آلودگی ژرمانیوم-۶۸ در گالیوم-۶۸ با رها کردن نمونه گالیوم-۶۸ به مدت زمان ۲۴ ساعت و واپاشی کامل گالیوم-۶۸ شسته شده و اندازه‌گیری از طریق پیک انرژی اشعه گامای ۵۱۱ keV انجام شد. میزان اکتیویته گالیوم-۶۸ به دلیل داشتن تعادل با ژرمانیوم-۶۸ در نتایج اندازه‌گیری قابل مشاهده می‌باشد.

#### ۲.۳.۲ بررسی خلوص رادیوشیمیایی

در این مرحله خلوص رادیوشیمیایی محلول شستشوی مولد با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک در دو حلال متفاوت بررسی گردید.

برای این منظور، از محلول کلرید گالیوم-۶۸ در حلال آمونیوم استات ۱۰٪ و متانول با نسبت ۱ به ۱ با استفاده از کاغذ سیلیکاژل و در حلال DTPA با غلظت ۱۰ میلی مولار





## ۳. نتایج و بحث

سنتز ترکیب DOTA-ZOL به چهار مرحله اصلی تقسیم‌بندی شده و در هر مرحله از سنتز شناسایی و کنترل کیفی محصول به دست آمده انجام گردید. نتایج به دست آمده از کنترل کیفی هر مرحله از سنتز به شرح زیر آورده شده است.

## ۱.۳ شناسایی محصول مرحله اول سنتز ۱-بنزیل استات-۴-اتیل آمید ایمیدازول

محصول کریستال‌های زرد رنگی بود که با طیف‌سنجی‌های IR، NMR و طیف‌سنجی جرمی مورد بررسی و شناسایی قرار گرفت. تفسیر طیف‌های حاصل از این مرحله در زیر ارائه شده است.

Pale yellow crystals. Yield: %۵۳,  
m.p. ۱۴۲-۱۴۴°C. <sup>1</sup>H-NMR  
(CDCl<sub>3</sub>, ۳۰۰ MHz): δ ۱.۹۷ (s, ۳H, CH<sub>3</sub>-CO),  
۲.۸۶ (t, JH = ۶.۰ Hz, ۲H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>),  
۳.۵۵ (q, JH = ۶.۰ Hz, ۲H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>),  
۴.۸۰ (s, ۲H, N-CH<sub>2</sub>-CO),  
۵.۲۲ (s, ۲H, Bn-CH<sub>2</sub>-CO),  
۶.۷۹ (bs, ۱H, NH),  
۶.۸۴ (d, J = ۱.۳ Hz, imidazole-H),  
۷.۳۸ (m, ۵H, benzyl),  
۷.۹۳ (d, JH = ۱.۳ Hz, ۱H, imidazole-H). IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)  
۳,۲۴۵.۴, ۳,۰۵۲.۷, ۲,۹۳۶.۷, ۱,۷۱۵.۵, ۱,۳۷۰.۹, ۱,۱۹۹.۱. ESIMS  
(+)*m/z*: calculated ۳۰۱.۳۴ found ۳۰۲.۱۵ [M + H]<sup>+</sup>.

## ۲.۳ شناسایی محصول ۱-استیک اسید ۴-اتیل استامید ایمیدازول (حاصل از هیدروژناسیون)

محصول مرحله دوم سنتز با طیف‌سنجی IR و جرمی مورد شناسایی قرار گرفت که اطلاعات آن در زیر مشاهده می‌شود.

Pale yellow crystals. Yield: %۹۳,  
m.p. ۲۱۶-۲۱۸°C. IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)  
۳,۴۷۵.۴, ۳,۲۵۲.۷, ۲,۹۳۶.۷, ۲,۹۳۶.۷,  
۲,۴۱۸.۴, ۱,۶۲۵.۵, ۱,۳۹۰.۹, ۱,۱۵۹.۱. ESIMS  
(+)*m/z*: calculated ۲۱۱.۲۲ found ۲۱۰.۴۸ [M-H]<sup>+</sup>, ۲۱۲.۱۲ [M+H]<sup>+</sup>.

## ۱.۲.۳ بهینه‌سازی شرایط واکنش هیدروژناسیون

به منظور دستیابی به شرایط بهینه، مقادیر کاتالیزور مورد بررسی قرار گرفت. بهترین نتیجه زمانی به دست آمد که ۱۵ درصد وزنی از کاتالیزور پالادیم/کربن در دمای ۲۵ درجه

سانتی‌گراد به کار برده شد (جدول ۱). با افزایش مقدار کاتالیزور، بازده واکنش کاهش یافت، که علت آن تولید محصولات جانبی بود. همان‌طور که در جدول ۲ نشان شده است، جهت بررسی اثر دما بر بازده هیدروژناسیون، واکنش در دماهای متفاوت، از دمای اتاق تا دمای ۸۰°C انجام شد و نتیجه واکنش که با تکنیک کروماتوگرافی لایه نازک مورد بررسی قرار گرفت نمایان‌گر این است که بازده واکنش در دمای محیط (۲۵°C) برابر با ۹۳٪ بوده و با افزایش دما به میزان ۳۵°C، ۴۵°C، ۶۰°C، ۷۰°C و ۸۰°C بازده واکنش نشان‌داری کاهش یافته است و از ۹۰٪ به ۳۳٪ رسیده است. بنابراین با بالا بردن بیش‌تر دما، راندمان واکنش نه تنها بیش‌تر نشده است بلکه کاهش پیدا کرده است و نتیجه این‌که دما تأثیری بر افزایش بازده واکنش ندارد.

۳.۳ شناسایی محصول مرحله ۴-اتیل آمینو-۱-هیدروکسی اتیلیدین بیس فسفونیک اسید  
محصول این مرحله نیز با طیف‌سنجی‌های IR و NMR مورد بررسی و شناسایی قرار گرفت. تفسیر طیف‌های حاصل از این مرحله در زیر ارائه شده است.

White crystals. Yield: %۳۰, m.p. ۱۴۳-۱۴۵°C.  
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD, ۳۰۰ MHz): δ ۲.۴۸ (m, ۲H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>),  
۲.۶۹ (m, ۲H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), ۳.۴۲ (m, ۲H, N-CH<sub>2</sub>-phosphonate),  
۶.۹۹ (s, ۱H, imidazole-H), ۷.۹۲ (s, ۱H, imidazole-H). IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)  
۳,۴۸۵.۴, ۳,۰۵۲.۷, ۲,۹۷۶.۷, ۱,۲۲۰.۹, ۱,۱۹۹.۱.

## ۴.۳ شناسایی محصول نهایی DOTA-ZOL

محصول نهایی نیز با استفاده از طیف‌سنجی IR مورد شناسایی قرار گرفت.

Yellow crystals. Yield: %۴۵, m.p.

۲۶۵-۲۶۷°C. IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)  
۳,۴۸۳.۴, ۳,۲۵۲.۵, ۲,۸۷۶.۷, ۱,۶۲۷.۶, ۱,۴۲۴.۴, ۱,۱۲۹.۳.

جدول ۱. بررسی اثر میزان کاتالیزور بر راندمان واکنش هیدروژناسیون

آزمایش	میزان کاتالیزور (%W)	زمان (h)	راندمان محصول %
۱	۰	۲۴	۲۵
۲	۲	۲۴	۳۰
۳	۵	۲۴	۴۵
۴	۸	۲۴	۵۲
۵	۱۰	۲۴	۸۰
۶	۱۵	۲۴	۹۳
۷	۲۰	۲۴	۹۲
۸	۳۰	۲۴	۹۰
۹	۳۵	۲۴	۸۹

جدول ۲. بررسی اثر تغییرات دما بر راندمان واکنش هیدروژناسیون

بازده واکنش %	۹۳	۹۰	۸۸	۷۶	۴۰	۳۳
دما (°C)	۲۵	۳۵	۴۵	۶۰	۷۰	۸۰



از اسپکترومتری اشعه گاما به منظور اندازه‌گیری و کمی نمودن ناخالصی رادیونوکلوئیدی استفاده گردید. اسپکترومتری گامای نمونه‌های واپاشی شده در شکل ۷ آورده شده است. خلوص رادیونوکلوئیدی گالیوم-۶۸ به دست آمده از مولد بالاتر از ۹۹/۹ درصد تعیین شده و مقدار متوسط ناخالصی ژرمانیوم-۶۸ در گالیوم-۶۸ شسته شده از مولد برابر با  $1.6 \times 10^{-3}$  درصد اکتیویته گالیوم-۶۸ به دست آمد.

#### ۷.۳ بررسی خلوص رادیوشیمیایی گالیوم-۶۸

خلوص رادیوشیمیایی کلرید گالیوم-۶۸ با استفاده از روش ITLC و با استفاده از ۲ سیستم حلال [الف] DTPA با غلظت ۱۰ میلی مولار و اسیدیته ۵ و ب) آمونیوم استات ۱۰٪: متانول (۱:۱) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از بررسی خلوص رادیوشیمیایی محلول گالیوم-۶۸ در دو سیستم حلال در شکل ۸ نشان داده شده است.

در حلال DTPA با غلظت ۱۰ میلی مولار، کاتیون گالیوم-۶۸ به  $R_f$ های بالاتر می‌رود، در صورتی که کسر بسیار کوچکی از اکتیویته در ابتدای کاغذ باقی می‌ماند. حلال دیگری که برای بررسی خلوص رادیوشیمیایی به کار رفت، مخلوط آمونیوم استات ۱۰٪: متانول (۱:۱) بود. با استفاده از هر دو سیستم حلالی به عنوان فاز متحرک، خلوص رادیوشیمیایی تقریباً ۱۰۰٪ تعیین گردید.

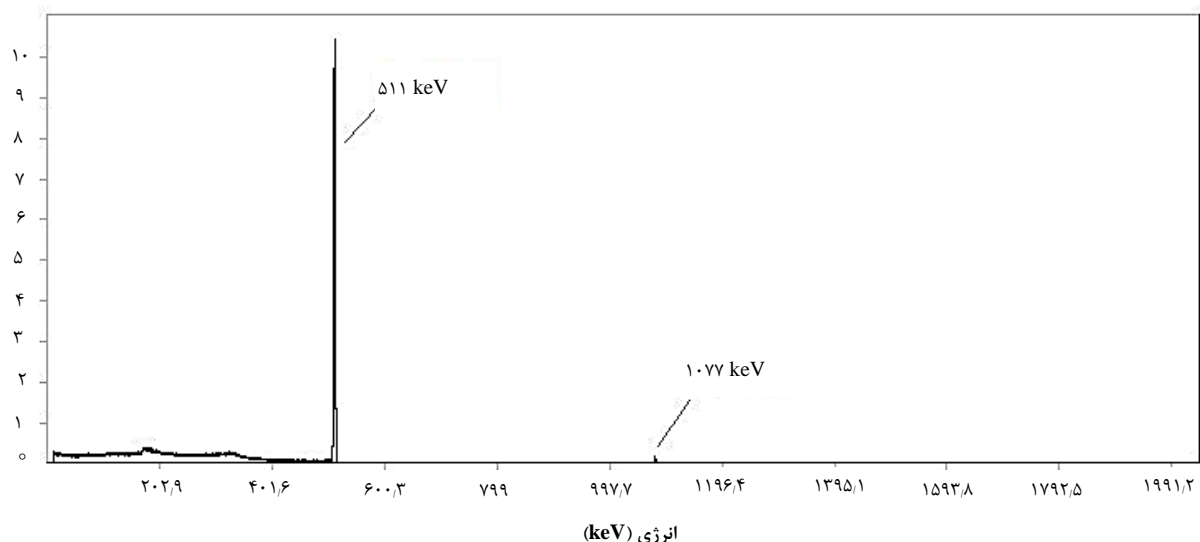
#### ۵.۳ تهیه و کنترل کیفی کلرید گالیوم-۶۸

از هیدروکلریک اسید ۰/۶ نرمال جهت شست و شوی مولد استفاده گردید. مقدار ۰/۵ میلی لیتر اول محصول شویش کنار گذاشته و از ۲ میلی لیتر بعدی برای هدف نشان‌دارسازی استفاده شد. غلظت‌های قلع، روی و مس در  $^{68}\text{Ga}$  شسته شده از مولد با استفاده از ICP-OES به ترتیب  $< 0.1$ ، ۰/۲۳ و ۰/۳۸ ارزیابی شدند و هم‌چنین طیف‌سنجی گاما حضور دو پرتو گاما با انرژی ۵۱۱ keV و ۱۰۷۷ keV را نشان داد که از رادیوایزوتوپ  $^{68}\text{Ga}$  منشأ گرفته‌اند، خلوص رادیونوکلوئیدی نمونه  $^{68}\text{GaCl}_3$  بیش از ۹۹٪ تخمین زده شد.

#### ۶.۳ بررسی خلوص رادیونوکلوئیدی گالیوم-۶۸

به منظور استفاده بالینی از گالیوم-۶۸ به دست آمده از مولد، باید سطح ناخالصی رادیونوکلوئیدی ژرمانیوم-۶۸ موجود در محلول گالیوم-۶۸ زیر حد مجاز باشد.

خلوص رادیونوکلوئیدی گالیوم-۶۸ طبق فارماکوپه اروپا، به مقدار ۰/۹۹ در کل اکتیویته محدود می‌شود ولی میزان ژرمانیوم-۶۸ در محلول نباید از ۰/۱۰۰۱٪ تجاوز نماید. در این پروژه، برای به منظور تعیین خلوص رادیونوکلوئیدی، ابتدا الگوی واپاشی گالیوم-۶۸ با استفاده از آشکارساز HPGe کالیبره شده و با تحلیل گر چند کاناله مورد بررسی قرار گرفت. نمونه گالیوم-۶۸، به دلیل عدم وجود هرگونه انحراف در انتهای پایین منحنی خط مستقیم واپاشی، خالص بوده و فقط شامل مقادیر ناچیز از ژرمانیوم با نیمه‌عمر طولانی می‌باشد.



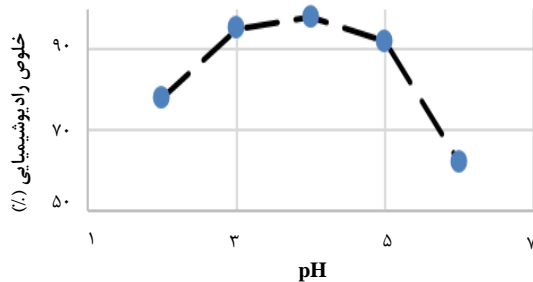
شکل ۷. طیف گامای حاصل از اسپکترومتری گامای کلرید گالیوم-۶۸ توسط آشکارساز HPGe.



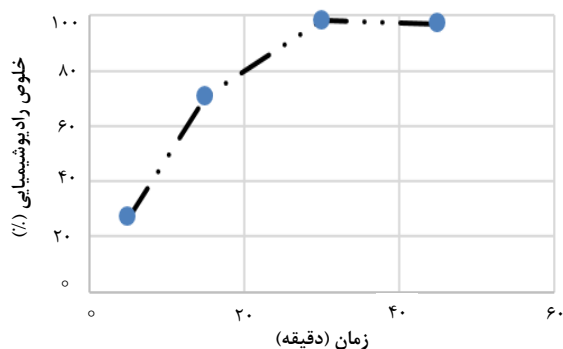
شکل ۱۰ نیز اثر زمان بر بازده نشان‌دارسازی و خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نهایی را نشان می‌دهد. شرایط بهینه نشان‌دارسازی به صورت زیر به دست آمد: ۲۵ میکروگرم از لیگاند DOTA-ZOL در ۵۰۰ میکرولیتر از بافر ۱ مولار استات سدیم (pH=۴/۵) انحلال یافت و با ۱/۵ میلی‌لیتر از گالیوم کلراید حاوی ۳/۴ میلی‌کوری اکتیویته ترکیب شد. محلول واکنش در مدت زمان ۳۰ دقیقه تحت دمای ۹۸ درجه سانتی‌گراد هم زده شد و pH نهایی محلول روی ۴ تنظیم گردید.

#### ۹.۳ کنترل کیفی ترکیب نشان‌دار

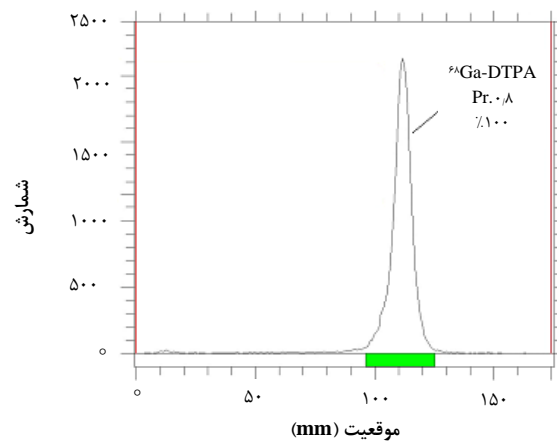
خلوص رادیوشیمیایی این کمپلکس با استفاده از تکنیک کروماتوگرافی RTLC مورد ارزیابی قرار گرفت. در این سیستم‌ها، استفاده از استیل استون، استون و HCl (۳۷٪) با نسبت (۱۰ و ۱۰ و ۱) به عنوان فاز متحرک مناسب در نظر گرفته شدند. کروماتوگرام مربوط به آن در شکل ۱۱ ارائه شده است که بیان‌گر خلوص رادیوشیمیایی حدود ۹۷٪ می‌باشد.



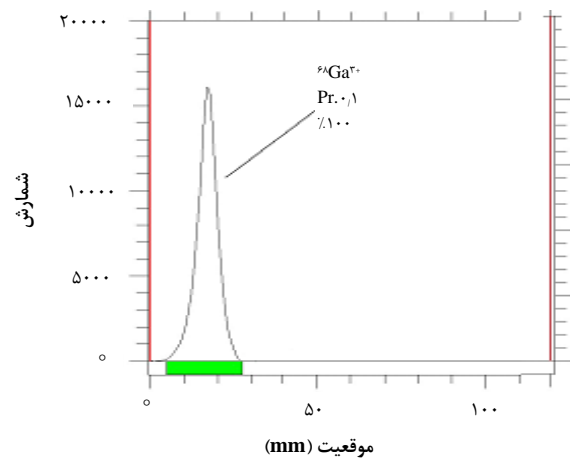
شکل ۹. خلوص رادیوشیمیایی  $^{68}\text{Ga}$ -DOTAZOL بر حسب pH، زمان ۳۰ دقیقه و دمای ۹۸ درجه سانتی‌گراد.



شکل ۱۰. خلوص رادیوشیمیایی  $^{68}\text{Ga}$ -DOTAZOL بر حسب زمان، pH=۴ و دمای ۹۸ درجه سانتی‌گراد.



(الف)



(ب)

شکل ۸. کروماتوگرام ITLC از  $^{68}\text{GaCl}_3$  در DTPA با غلظت ۱۰ میلی‌مولار و اسیدیته ۵ (الف) و آمونیوم استات ۱۰٪: متانول (۱:۱) (ب) در واتمن شماره ۲.

#### ۸.۳ بررسی ترکیب نشان‌دار $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ZOL

$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ZOL با خلوص رادیوشیمیایی بیش‌تر از ۹۷٪ در شرایط بهینه نشان‌دارسازی تولید شد. برای تعیین بهترین بازده نشان‌دارسازی DOTA-ZOL با گالیوم-۶۸، فرایند نشان‌دارسازی در شرایط گوناگون تکرار شد. پارامترهای تأثیرگذار شامل غلظت DOTA-ZOL، pH واکنش، طول مدت نشان‌دارسازی و دمای واکنش بود. ابتدا با تغییر pH واکنش از ۲ تا ۶ برای مقادیر یکسان اکتیویته و غلظت DOTA-ZOL، pH مناسب برای واکنش به دست آمد که بیش‌ترین بازده نشان‌دارسازی در pH بین ۳ تا ۵ مشاهده گردید (شکل ۹). سپس با تغییر غلظت در بازه pH ذکر شده تأثیر غلظت DOTA-ZOL بر بازده نشان‌دارسازی مشخص گردید. شرایط دمایی برای تمامی غلظت‌ها ۹۸ درجه سانتی‌گراد در نظر گرفته شد. علت این انتخاب وجود ساختار DOTA در ترکیب DOTA-ZOL بوده که در دماهای بالا نشان‌دارسازی بالاتری خواهد داشت.

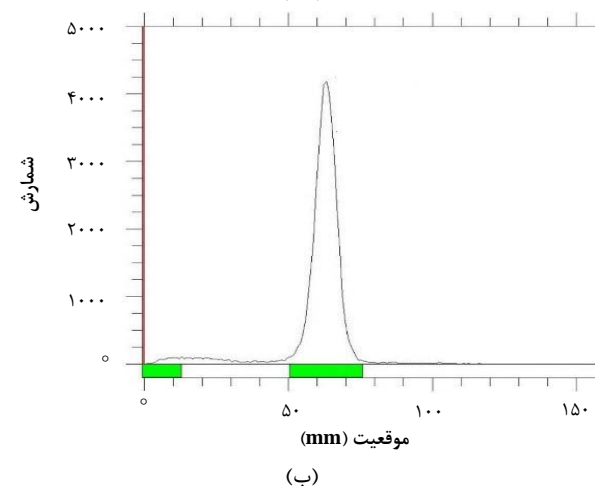
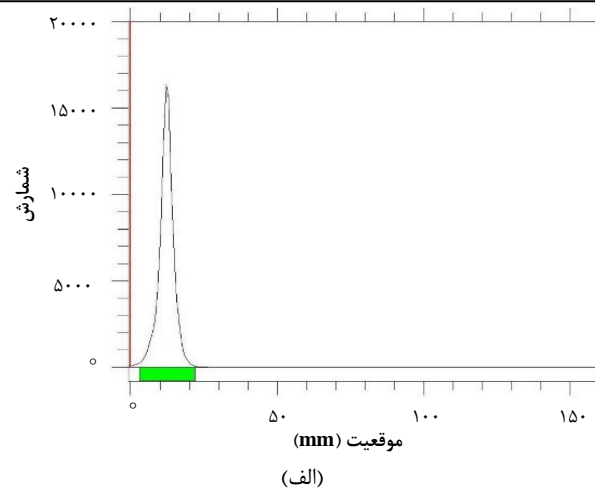




با تصویربرداری SPECT، استفاده از آن به شدت رو به افزایش است. سدیم فلوراید ( $^{18}\text{F-NaF}$ ) به عنوان یک عامل استخوان‌دوست برای اولین بار در سال ۱۹۶۲ توسط بلو و همکاران معرفی شد [۲۸] و توسط سازمان جهانی غذا و دارو ۲ در سال ۱۹۷۲ برای استفاده در تشخیص فعالیت استخوانی مورد تأیید قرار گرفت. جنبش دارویی این رادیودارو برای تصویربرداری بسیار مفید است، به طوری که پس از تزریق داخل وریدی، به سرعت از خون پاک شده و با جذب شیمیایی به کریستال‌های هیدروکسی‌آپاتیت، کریستال‌های فلوئوآپاتیت را تشکیل می‌دهد [۲۹]. در مطالعه‌ای که بر روی بیماران با متاستازهای استخوانی انجام شد برتری سدیم فلوراید، نسبت به سینتی‌گرافی استخوان با  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$  و تصویربرداری PET با  $^{18}\text{F-FDG}$  در تشخیص متاستازهای استخوانی نشان داده شده است [۳۰].

گالیوم-۶۸ به علت مشخصات فیزیکی بسیار مناسب، یک رادیوایزوتوپ عالی برای تصویربرداری به روش PET است. از طرفی گالیوم-۶۸، نسبت به فلوئور-۱۸ که پرمصرف‌ترین رادیونوکلیید PET است، ویژگی‌های شیمی قابل قبول‌تری برای نشان‌دارسازی دارد. علاوه بر این مشخصات، در دسترس بودن گالیوم-۶۸ به صورت مستقل از سیکلوترون از یک ژنراتور با هزینه مناسب، آن را به عنوان گزینه‌ای جذاب برای کشورهای با امکانات سیکلوترون محدود یا بدون سیکلوترون تبدیل می‌کند [۳۱]. امروزه تصویربرداری به روش PET از بیماران با سرطان پروستات با استفاده از رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  به روشی مورد قبول و امیدوارکننده تبدیل شده است. در مطالعات انجام شده در بیماران با سرطان اولیه پروستات که دارای متاستازهای استخوانی بودند، استفاده از رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  ضایعات استخوانی بیش‌تری را نسبت به اسکن استخوان نشان داده است، اما از آن‌جا که از سویی داده‌های مربوط به عملکرد تشخیصی این رادیودارو بسیار محدود بوده و از سوی دیگر مطالعات نشان‌دهنده بهبود عملکرد تشخیصی رادیودارو در مراحل اولیه بیماری بوده و نه در سرطان پروستات متاستاتیک مقاوم، استفاده از  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  برای انجام مطالعات روتین تصویربرداری استخوان به مطالعات بیش‌تری نیاز دارد [۳۲].

بیس فسفونات‌ها دارای مزایای زیادی برای استفاده در فرایندهای تشخیصی و درمانی متاستازهای استخوانی می‌باشند. علاوه بر این، اتصال این ترکیبات با شلاتورهای ماکروسپیکلیک



شکل ۱۱. کروماتوگرام گالیوم آزاد (شکل الف) و کروماتوگرام ترکیب نشان‌دار  $^{68}\text{Ga-DOTA-ZOL}$  (شکل ب).

#### ۱۰.۳ بررسی پایداری $^{68}\text{Ga-DOTA-ZOL}$ در بافر PBS و در سرم خون انسانی

پایداری رادیوداروی  $^{68}\text{Ga-DOTA-ZOL}$  در بافر PBS (دمای ۴ درجه سانتی‌گراد) تا ۲ ساعت پس از تهیه و در سرم خون انسانی تا ۲ ساعت پس از تهیه با بررسی خلوص رادیوشیمیایی رادیودارو مورد ارزیابی قرار گرفت. خلوص رادیوشیمیایی این ترکیب بعد از ۲ ساعت نگهداری در بافر PBS و هم‌چنین بعد از ۲ ساعت در محیط سرم انسان بیش از ۹۸٪ اندازه‌گیری شد.

#### ۴. نتیجه‌گیری

متاستازهای استخوانی شایع‌ترین بدخیمی سیستم اسکلتی می‌باشند که تشخیص زودهنگام این متاستازها گام مهمی در مدیریت بیماران با این ضایعات است [۲۶، ۲۷]. امروزه متداول‌ترین روش برای اسکن استخوان، استفاده از ترکیب تکنسیوم-۹۹m متیلن دی فسفونات ( $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ ) است. با توجه به ویژگی‌های برتر تصویربرداری به روش PET در مقایسه

1. Blau
2. Food and Drug Administration (FDA)



نتایج به دست آمده از این پژوهش نشان می‌دهد با توجه به این‌که ترکیب زولدرونیک اسید و مشتقات آن از ترکیبات استخوان‌خواه بوده، بنابراین  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ZOL یک رادیوداروی تشخیصی مناسب جهت تصویربرداری متاستازهای استخوانی به روش PET می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

این تحقیق در قالب پروژه دانشجویی با کد RA- $^{\circ}$ -MP-۹۹۱۰-۱۸ و با استفاده از اعتبارات پژوهشی پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای انجام شده است.

### مراجع

1. A. Kuźnik, et al., *Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases*, *Eur. J. Pharmacol.*, **866**, 172773 (2020).
2. M. Yang and X. Yu, *Management of bone metastasis with intravenous bisphosphonates in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of dosing frequency*, *Support. Care. Cancer.*, **28**, 2533 (2020).
3. K.B. Farrell, et al., *Bisphosphonate conjugation for bone specific drug targeting*, *Bone. Rep.*, **9**, 47 (2018).
4. R.G.G. Russell, *Bisphosphonates: from bench to bedside*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1068**, 367 (2006).
5. A.J. Roelofs, et al., *Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages*, *Curr. Pharm. Des.*, **16**, 2950 (2010).
6. B.J. Edwards, et al., *Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw*, *Lancet. Oncol.*, **9**, 1166 (2008).
7. D. Heymann, et al., *Bisphosphonates: new therapeutic agents for the treatment of bone tumors*, *Trends. Mol. Med.*, **10**, 337 (2004).
8. N. Ponte Fernández, R. Estefanía Fresco, J.M. Aguirre Urizar, *Bisphosphonates and oral pathology I: general and preventive aspects*, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, **1**, E396 (2006).
9. Z. Mbese, B.A. Aderibigbe, *Bisphosphonate-Based Conjugates and Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Osteoporosis, Bone Cancer and Metastatic Bone Cancer*, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 6869 (2021).
10. D. Isla, et al., *Zoledronic acid in lung cancer with bone metastases: a review*, *Expert. Rev. Anticancer. Ther.*, **13**, 421 (2013).

باعث بهبود پایداری کمپلکس‌های ایجاد شده با رادیونوکلیدهای تشخیصی و درمانی شده و مشکل ناپایداری نسل قدیم بیس فسفونات‌ها را برطرف نموده است [۳۳]. ترکیب استخوان‌دوست DOTA-ZOL نسل جدید بیس فسفونات‌ها بوده که مطالعات بالینی رادیوداروهای تشخیصی و درمانی بر پایه آن نتایج نویدبخشی را از خود نشان داده است [۳۴].

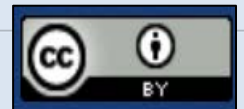
در این مطالعه، به منظور بررسی امکان استفاده از مولد  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ساخته شده در کشور جهت تولید و توسعه رادیوداروهای تشخیصی بر پایه گالیوم-۶۸ و به کارگیری آن در کاربردهای بالینی به صورت بهینه، کلرید گالیوم-۶۸ تهیه و کنترل کیفی انجام شد و خلوص رادیونوکلویدی آن بررسی شد. بر طبق نتایج به دست آمده، اسید کلریدریک با اسیدیتیه ۰/۶ مولار به عنوان حلال مناسب جهت شستشوی مولد تعیین شد. همچنین مقدار کل یون‌های فلزی موجود در محلول شسته شده از مولد با اسید کلریدریک ۰/۶ مولار کم‌تر از ۱ ppm می‌باشد. به طور کلی، نتایج به دست آمده از این تحقیق بسیار امیدبخش بوده و مولد توسعه داده شده در کشور دارای ویژگی‌ها و عملکرد مناسب جهت استفاده در توسعه رادیوداروهای PET بر پایه گالیوم-۶۸ است. با توجه به توسعه روزافزون تصویربرداری به روش PET در کشور و از طرف دیگر هزینه‌های بسیار بالای رادیوداروهای بر پایه فلئوئر-۱۸ به علت نیاز به سیکلوترون، این مولد می‌تواند نقش مهمی در تولید رادیوداروهای PET در کشور ایفا نماید. سنتز زولدرونیک اسید با موفقیت و در ۴ مرحله انجام پذیرفت. از اسید کلریدریک و تری اتیل آمین جهت اتصال شلاتور DOTA-NHS به زولدرونیک اسید استفاده گردید. پیشرفت واکنش در تمامی مراحل به‌وسیله تکنیک TLC و با استفاده از مخلوط حلال اترنفت: اتیل استات به عنوان فاز متحرک مورد بررسی قرار گرفت و محصولات بنابر شرایط و نوع محصول به‌وسیله نقطه ذوب، FT-IR، NMR، MS مورد شناسایی قرار گرفتند.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ZOL با خلوص رادیوشیمیایی بیش‌تر از ۹۷٪ در شرایط بهینه نشان‌دارسازی (۲۵ میکروگرم DOTA-ZOL، ۳/۴ میلی‌کوری گالیوم کلراید، ۳۰ دقیقه، دمای ۹۸ درجه سانتی‌گراد، pH=۴) تولید شد.



11. R. Coleman, et al., *Zoledronic acid use in cancer patients: more than just supportive care?*, **Cancer.**, **117**, 11 (2011).
12. N. Pfannkuchen, et al., *In vivo evaluation of [225Ac]Ac-DOTA-ZOL for  $\alpha$ -therapy of bone metastases*, **Curr. Radiopharm.**, **11**, 223 (2018).
13. M. Farhanghi, et al., *Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer*, **J. Nucl. Med.**, **33**, 1451 (1992).
14. M.P. Yadav, et al., *[177 Lu] Lu-DOTA-ZOL bone pain palliation in patients with skeletal metastases from various cancers: efficacy and safety results*, **EJNMMI Res.**, **10**, 1 (2020).
15. I. Velikyan, *Prospective of  $^{68}\text{Ga}$ -radio-pharmaceutical development*, **Theranostics.**, **4**, 47 (2014).
16. G. Bandoli, et al., *Mononuclear six-coordinated Ga (III) complexes: A comprehensive survey*, **Coord. Chem. Rev.**, **253**, 56 (2009).
17. S. Kakaei, E.S. Khameneh, *An efficient and simple ultrasound-assisted approach to synthesis of Baclofen*, **Main. Group. Chem.**, **17**, 161 (2018).
18. E.S. Khameneh, et al., *Preparation of dual-modality yttrium-90 radiolabeled nanoparticles for therapeutic investigation*, **Radiochim. Acta.**, **106**, 897 (2018).
19. E. Sattarzadeh, et al.,  *$^{68}\text{Ga}$ -radiolabeled magnetic nanoparticles for PET-MRI imaging*, **J. Radioanal. Nucl. Chem.**, **317**, 1333 (2018).
20. H. Tayeri, et al., *Optimized production, quality control and biological assessment of  $^{68}\text{Ga}$ -bleomycin as a possible PET imaging agent*, **Int. J. Radiat. Res.**, **18**, 235 (2020).
21. Z. Pourmanouchehri, et al., *Magnetic Nanocarrier Containing  $^{68}\text{Ga}$ -DTPA Complex for Targeted Delivery of Doxorubicin*, **J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.**, **28**, 1980 (2018).
22. S. Kakaei, et al., *Targeted Drug Delivery of Teniposide by Magnetic Nanocarrier*, **Curr. Nanosci.**, **16**, 608 (2020).
23. M.M. Mohareri, et al., *Preparation and application of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @Acetamidoxanthate as a unique nanosorbent in heavy metal removing*, **Main. Group. Chem. Preprint**, 1-11 (2021), doi: 10.3233/MGC-210073.
24. S. Kakaei, E. Sattarzadeh Khameneh, A. Monji Boveiri, *Effect of ionic radius on Ti (IV), Zr (IV), and Hf (IV) adsorption by RB biomass*, **Rad. Phy. Eng.**, **2**, 21 (2021).
25. T. Ehteshamzadeh, et al., *Doxorubicin Embedded Polyvinylpyrrolidone-Coated  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanoparticles for Targeted Drug Delivery System*, **J. Supercond. Nov. Magn.**, **34**, 3345 (2021).
26. W.D. Hage, et al., *Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease*, **Orthop. Clin. North Am.**, **31**, 515 (2000).
27. S. Zolghadri, et al., *Production, biodistribution assessment and dosimetric evaluation of  $^{177}\text{Lu}$ -TTHMP as an agent for bone pain palliation*, **Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol.**, **3**, 35 (2015).
28. M. Blau, et al., *Fluorine-18: a new isotope for bone scanning*, **J. Nucl. Med.**, **3**, 332 (1962).
29. G.M. Blake, et al., *Quantitative studies of bone with the use of  $^{18}\text{F}$ -Fluoride and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphanate*, **Semin. Nucl. Med.**, **1**, 28 (2001).
30. A. Mine, et al.,  *$^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT in metastatic bone disease*, **J. Bone. Oncol.**, **4**, 92 (2015).
31. S. Shanehsazzadeh, et al., *Estimated human absorbed dose for  $^{68}\text{Ga}$ -ECC based on mice data: comparison with  $^{67}\text{Ga}$ -ECC*, **Ann. Nucl. Med.**, **29**, 475 (2015).
32. HD. Zacho, et al.,  *$^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer: a systematic review of the published literature*, **Clin Physiol Funct Imaging.**, **38**, 911 (2018).
33. M. Fellner, et al.,  *$^{68}\text{Ga}$ -BPAMD: PET-imaging of bone metastases with a generator based positron emitter*, **Nuclear Medicine and Biology**, **39**, 993 (2012).
34. M. Meisenheimer, et al., *DOTA-ZOL: A Promising Tool in Diagnosis and Palliative Therapy of Bone Metastasis Challenges and Critical Points in Implementation into Clinical Routine*, **Molecules.**, **25**, 2988 (2020).

**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

یاشار نوشادی، الهام ستارزاده خامنه، سید محمودرضا آقامیری، سعید کاکایی، حسن یوسفنیا (۱۴۰۱)، سنتز و ارزیابی مشتق زولدرونیک اسید نشان‌دار شده با گالیوم-۶۸ جهت تشخیص متاستازهای استخوانی به روش PET. ۱۰۲، ۶۷-۷۷

DOI: 10.24200/nst.2022.1468

Url: [https://jonsat.nstri.ir/article\\_1330.html](https://jonsat.nstri.ir/article_1330.html)