



مشخصه‌یابی نسل دوم مولد پارس گالوژن ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) و کنترل کیفی محلول شویش آن

مهدی غلام حسینی نظری^{ID}، علی رحیمی نژاد^{ID}، مقداًد گیلانی^{ID}، میعاد هاشمی‌زاده^{ID}، حجت معصومی^{ID}، رحیم سرداری^{ID}، حسین نادری^{ID}
شرکت پارس ایزوتوپ، صندوق پستی: ۱۷۳۷۶-۶۳۱۸۱، تهران- ایران

*Email: mgh.nazari2@gmail.com

مقاله فنی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۱۳ تاریخ بازنگری مقاله: ۱۴۰۳/۲/۹ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۲/۱۸

چکیده

گالیم-۶۸ یکی از رادیونوکلیدهایی است که به طور گسترده برای اهداف تشخیصی در پزشکی هسته‌ای استفاده می‌شود. با توجه به در دسترس بودن مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ، علاقه صنعت رادیوداروها در حال حاضر بر توسعه این ژنراتور متمرکز شده است. لذا توسعه و استفاده مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ هنوز یک موضوع داغ در پزشکی هسته‌ای است. طی سال‌های گذشته در ایران، شرکت پارس ایزوتوپ اقدام به تولید مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (مولد پارس گالوژن) نموده است. این مولد با ۵ میلی‌لیتر هیدروکلریک اسید ۰٫۶ مولار دوشیده می‌شد. در ادامه پارس ایزوتوپ، نسل دوم مولدهای پارس گالوژن را تولید کرده است. این مولد بر پایه ماتریکس رزین $\text{SnO}_2\text{-TiO}_2$ بوده و با ۳ میلی‌لیتر هیدروکلریک اسید ۰٫۱ مولار دوشیده می‌گردد. در این پژوهش، مشخصه‌های اصلی نسل دوم مولدهای پارس گالوژن تعیین شده و کنترل کیفی آن ارزیابی شد. نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد که این مولد تمام محدوده‌های فارماکوپه اروپا برای استفاده را دارا بوده و مشخصات عملکردی از قبیل خلوص شیمیایی، رادیوشیمیایی، رادیونوکلوئیدی بیشتر و راندمان دوشش بالاتری در مقایسه با نسل اول را دارد.

کلیدواژه‌ها: مولد پارس گالوژن، مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ، کنترل کیفی، مشخصه‌یابی

Characterization of the second generation of Pars-GalluGen generator ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator) and quality control of its eluate

M. Gholamhosseini-Nazari*, A. Rahiminezhad, M. Gilani, M. Hahsemizadeh, H. Masoumi, R. Sardari, H. Naderi
Pars Isotope Company, P.O.Box: 17376-63181, Tehran – Iran

Technical Paper

Received: 3.1.2024, Revised: 28.4.2024, Accepted: 7.5.2024

Abstract

Gallium-68 (^{68}Ga) is a radionuclide widely used for diagnostic purposes in Nuclear Medicine. With the availability of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators, the radiopharmaceutical industry is currently focused on developing this generator. The development and application of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators remain a hot topic in nuclear medicine. In recent years, Pars Isotope Company in Iran has produced $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators (Pars-GalluGen generator) that are eluted with 5 ml of 0.6 M hydrochloric acid. Additionally, Pars Isotope has developed the second generation of Pars-GalluGen generators. This new generator is based on a $\text{SnO}_2\text{-TiO}_2$ resin matrix and is eluted with 3 ml 0.1 M hydrochloric acid. This research aimed to determine the main characteristics of the second generation of Pars-GalluGen generators and evaluate their quality control. The results obtained indicate that this generator meets all specifications of the European Pharmacopoeia for use and has better performance characteristics, including higher chemical, radiochemical, and radionuclide purity, as well as a higher elution yield compared to the first generation.

Keywords: Pars-GalluGen generator, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator, Quality control, Characterization



۱. مقدمه

گالیم-۶۸ (^{68}Ga) یکی از رادیونوکلئیدهایی است که به طور گسترده برای اهداف تشخیصی در پزشکی هسته‌ای استفاده می‌شود [۱-۳]. ژرمانیم-۶۸ که نیمه‌عمر نسبتاً بالای ۲۷۰/۹۵ روز دارد با گیراندازی الکترون^۱ به گالیم-۶۸ واپاشی می‌کند. گالیم-۶۸ به نوبه خود با نیمه‌عمر ۶۷/۷۱ دقیقه با گسیل پوزیترون^۲ با انرژی بیشینه ۱/۹۲ MeV (۸۹٪) و پرتوهای گاما با انرژی بیشینه ۱۰۷۷ keV (۳/۲۲٪) و به رادیوایزوتوپ روی-۶۸ (^{68}Zn) واپاشی می‌کند [۴].

خواص فیزیکی جالب و در دسترس بودن گالیم-۶۸ توسط یک مولد، آن را به هسته‌ای جالب برای توسعه ردیاب‌های جدید در مقطع‌نگاری نشری پوزیترون^۳ (PET) تبدیل می‌کند که فرصت‌های جدیدی را برای محققان برای طراحی انواع رادیوداروهای گالیم-۶۸ به دلیل در دسترس بودن و تجاری‌سازی مولدهای $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ ارائه می‌کند [۵].

در رادیوداروهای PET با گالیم-۶۸، گالیم-۶۸ به یک پتید یا مولکول‌های دیگر برای هدف قرار دادن گیرنده‌های سطح سلولی تومورها متصل شده است [۶].

در حال حاضر بیشترین کاربرد گالیم-۶۸ در تشخیص سرطان پروستات به شکل ۱۱-PSMA- ^{68}Ga می‌باشد [۷-۱۲]. ۱۱-PSMA- ^{68}Ga همراه با ۶۱۷-PSMA- ^{177}Lu یک زوج ترانوستیک را تشکیل می‌دهند، که برای تشخیص یا درمان سرطان پروستات بسیار مناسب است ردیاب‌های نشان‌دار شده با $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ رفتار بیولوژیکی بسیار مشابهی را نشان می‌دهند [۱۲-۱۶].

دیگر جفت ترانوستیک گالیم-۶۸ برای تومورهای عصبی غدد درون‌ریز در ترکیب با آنالوگ‌های مختلف سوماتواستاتین استفاده می‌شود. سه آنالوگ پرکاربرد سوماتواستاتین با گالیم-۶۸ عبارتند از ^{68}Ga -DOTA-TOC، ^{68}Ga -DOTA-NOC و ^{68}Ga -DOTATATE که به عنوان یک همتای درمانی^۴ از ایتريم-۹۰ و لوتتسیم-۱۷۷ استفاده می‌شود [۱۷-۲۴].

گالیم-۶۸ توسط سیکلوترون و یا مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ امکان تولید دارد. مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ به دلیل بالا بودن نیمه‌عمر رادیونوکلئید مادر یعنی ژرمانیم-۶۸، یک گزینه بسیار مناسب برای تصویربرداری مقطع‌نگاری نشری پوزیترون در مراکز پزشکی هسته‌ای، به‌ویژه در مراکز فاقد دسترسی به سیکلوترون است [۲۵، ۲۶].

طی دو دهه اخیر مولدهای مختلف تجاری بر پایه رزین‌های مختلف از قبیل TiO_2 ، SnO_2 و یا رزین آلی طراحی و ساخته شده‌اند [۲۶].

در حال حاضر ژنراتورهای مختلف تجاری شامل Obninsk (برپایه رزین TiO_2)، iThemba (برپایه رزین SnO_2)، Eckert & Ziegler (برپایه رزین TiO_2)، IRE EliT (برپایه رزین TiO_2) و ITM (برپایه رزین سلیکا) در جهان تولید می‌شوند [۲۷].

طی سال‌های گذشته در ایران شرکت پارس ایزوتوپ اقدام به تولید مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ بر پایه رزین SnO_2 با نام تجاری پارس گالوژن نموده است. این مولد با ۵ میلی‌لیتر هیدروکلریک اسید ۰/۶ مولار دوشیده می‌شد. این ژنراتور در برخی منابع علمی مورد بررسی قرار گرفته و مشخصات آن به تفصیل شرح داده شده است [۲۸]. همچنین این ژنراتور در تولید رادیوداروهای مختلف مورد استفاده قرار گرفته است [۲۹-۳۴].

طی چند سال اخیر شرکت پارس ایزوتوپ اقدام به تولید نسل دوم مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ نموده که این مولد بر پایه SnO_2 - TiO_2 بوده و با ۳ میلی‌لیتر هیدروکلریک اسید ۰/۱ مولار دوشیده می‌گردد.

متأسفانه طی سال‌های گذشته در مقالات مختلف اطلاعات نادرستی در مورد ژنراتور پارس گالوژن منتشر شده است [۳۵-۳۷]. لذا تلاش شد تا مشخصات عملکردی ژنراتور پارس گالوژن مذکور عنوان گردد. در این کار پژوهشی عوامل تأثیرگذار بر عملکرد و کیفیت این ژنراتور مورد بررسی قرار گرفته و با نسل قبلی این ژنراتور مقایسه می‌گردد همچنین با بررسی مشخصه‌های اصلی این مولد، کنترل کیفی آن شرح داده می‌شود.

۲. تئوری و روش انجام

۲.۱ مواد و تجهیزات

در این کار تحقیقاتی، مشخصه‌های اصلی مولد پارس گالوژن (مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) تولید شده در کشور و در شرکت پارس ایزوتوپ تعیین شده و کنترل کیفی آن انجام شد. مواد شیمیایی از شرکت سیگما آلدريج (هایدلبرگ، آلمان) خریداری شد. رادیوکروماتوگرافی لایه نازک با استفاده از اسکنر کروماتوگرافی لایه نازک Bioscan AR۲۰۰۰ (پاریس، فرانسه) انجام شد. ناخالصی‌های شیمیایی محلول دوشیده شده از مولد با دستگاه پلاسمای جفت شده القایی (ICP-OES) مدل (Turbo-AX-۱۵۰-LibertyVarian) اندازه‌گیری شد. جهت

1. Electron Capture (EC)
2. Positron Emission
3. Positron Emission Tomography
4. Therapeutic Counterpart



اندازه‌گیری پرتوزایی نمونه، از دستگاه آشکارساز ژرمانیم فوق‌خالص (HPGe) مدل (NGC ۴۰۲۰) همراه با دز کالیبراتور Veenstra VDC استفاده شد. پیک گامای واقع در انرژی‌های 511keV ، 1077keV و 1883keV مبنای تشخیص و پیک گامای واقع در انرژی‌های 1077keV و 1883keV مبنای محاسبات قرار گرفت. همچنین یک مولد پارس گالوزن 30 میلی‌کوری (1110 مگابکرل) جهت بررسی در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت.

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

عملکرد مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ بر این اساس است که رادیونوکلئید مادر ژرمانیم-۶۸ بر روی یک بستر که رزین آلی یا معدنی می‌باشد جذب شده و رادیونوکلئید دختر گالیم-۶۸ توسط هیدروکلریک اسید با غلظت‌های مختلف از بستر رزین شسته و آزادسازی می‌شود. گالیم-۶۸ آزاد شده به شکل $^{68}\text{Ga}^{3+}$ برای نشان‌دارسازی و تصویربرداری مورد استفاده قرار می‌گیرد. هرچند نحوه عمل تمامی ژنراتورها براساس جذب ژرمانیم-۶۸ بر روی رزین و آزادسازی گالیم-۶۸ با شستشو با اسید است ولی عوامل مختلفی از قبیل راندمان ژنراتور، غلظت اسید مورد استفاده در دوشش، حجم اسید مورد استفاده در دوشش، مقدار ناخالصی‌های فلزی موجود در محلول شوی، حضور رادیونوکلئید مادر در محلول شوی و ... در ژنراتورهای مختلف متفاوت است و همین موضوع سبب تفاوت کیفیت و عملکرد ژنراتورهای مختلف می‌گردد.

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

در واقع راندمان ژنراتور، منحنی دوشش، غلظت و حجم اسید مورد استفاده در دوشش مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده عملکرد ژنراتور می‌باشند. در مورد خلوص شیمیایی، رادیوشیمیایی و رادیونوکلئیدی حضور ناخالصی‌های فلزی و رادیونوکلئید مادر در محلول شوی مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده کیفیت ژنراتور می‌باشند. ناخالصی‌های شیمیایی از این جهت که در رقابت با $^{68}\text{Ga}^{3+}$ برای نشان‌دارسازی باعث افت کیفیت ژنراتور می‌شوند مهم می‌باشند. همچنین حضور رادیونوکلئید مادر در محلول شوی از این جهت مهم است که حضور ژرمانیم-۶۸ با نیمه‌عمر بالا در محلول شوی سبب پرتوگیری غیرضروری و بلندمدت بیمار می‌شود، مهم است.

۱.۳.۲ تعیین قدرت اسیدی مناسب برای شستشوی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ جهت به‌دست آوردن غلظت مناسب محلول شستشوی ژنراتور، محلول‌های با غلظت‌های مختلف 0.05 ، 0.1 ، 0.3 و 0.6 از

۲.۳.۲ تعیین منحنی دوشش مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

برای به‌دست آوردن مقدار حجم بهینه از هیدروکلریک اسید 0.1 مولار جهت شستشوی مولد و استحصال گالیم-۶۸، مولد با حجم‌های مساوی 0.5 میلی‌لیتری از شوینده، شسته شده و محلول‌های حاصل در ظروف جداگانه جمع‌آوری شد. نهایتاً پرتوزایی هر نمونه اندازه‌گیری شد.

۳.۳.۲ تعیین بازده دوشش مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

بازده شستشوی مولد یا همان بازده مولد نسبت پرتوزایی اندازه‌گیری شده گالیم-۶۸ استحصال شده از ژنراتور به پرتوزایی ژرمانیم-۶۸ بارگذاری شده روی ستون مولد در ابتدا و ژرمانیم-۶۸ محاسبه شده، به‌دست آمده است. برای به‌دست آوردن بازده شستشوی مولد در طول یک دوره ۹ ماهه مولد به شکل منظم دوشیده شده و اکتیویته محلول حاصل از دوشش مولد اندازه‌گیری شد. مقدار ژرمانیم-۶۸ نیز با توجه به مقدار ژرمانیم-۶۸ اولیه بارگذاری شده بر روی ستون ژنراتور از رابطه واپاشی $A = A_0 e^{-\lambda t}$ محاسبه می‌گردد.

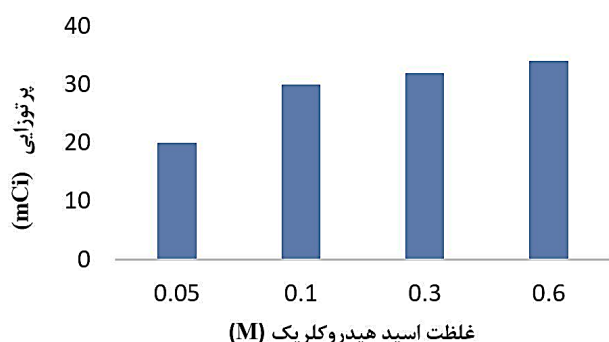
۴.۲ کنترل کیفی محلول دوشیده شده مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

از مواردی که باید در مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ مورد توجه قرار گیرد حضور رادیونوکلئید ژرمانیم-۶۸ در کنار گالیم-۶۸ موجود در محلول شوی است. به‌علاوه وجود عناصر فلزی از این بابت مهم است که می‌توانند در نشان‌دارسازی محلول دوشش مشکل ایجاد کنند [۳۸، ۳۹]. البته محدوده‌های مجاز برای مولدهای $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ در فارماکوپه اروپا نیز ذکر شده است [۴۰].

۱.۴.۲ بررسی خلوص شیمیایی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

جهت مشخص کردن مقادیر ناخالصی‌های شیمیایی موجود در محلول شوی حاصل از مولد، محلول شوی به مدت ۴۸ ساعت به حال خود رها شده تا محلول سرد و غیراکتیو شود. آلودگی‌های ناچیز از یون‌های فلزی احتمالی شامل آهن، روی، مس و ... در محلول واپاشیده شده با دستگاه پلاسمای جفت شده القایی (ICP-OES) تعیین شد.





شکل ۱. تغییرات پرتو زایی گالیم-۶۸ در محلول دوشیده شده از مولد بر حسب تغییرات غلظت هیدروکلریک اسید.

همان گونه که در شکل ۱ مشاهده می شود با افزایش غلظت محلول شستشو از ۰/۰۵ مولار تا ۰/۶ مولار، پرتو زایی گالیم-۶۸ محلول حاصل از شستشوی مولد افزایش می یابد. به بیان دیگر با افزایش غلظت هیدروکلریک اسید، اکتیویته استحصال مولد یا به بیان دیگر بازده شستشوی مولد افزایش می یابد. ولی در غلظت های بالاتر، رادیونوکلئید مادر گالیم-۶۸ نیز در محلول شستشو به بیش از حد مجاز فارماکوپه (۰/۰۰۱ درصد از اکتیویته دوشیده شده) افزایش می یابد. به علت ایجاد توازن مابین بازده شستشوی مولد و رادیونوکلئید مادر گالیم-۶۸ در محلول شستشو، محلول ۰/۱ مولار هیدروکلریک اسید جهت شستشوی مولد تعیین شد.

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

منحنی دوشش مولد از بررسی کسرهای ۰/۵ میلی لیتری از محلول دوشش مولد به دست آمد. پرتو زایی کسرهای جمع شده در شکل ۲ نشان داده شده است. همان گونه که مشاهده می شود حدود ۹۰٪ از پرتو زایی مولد در ۲ میلی لیتر اول به دست می آید. البته می توان ۰/۵ میلی لیتر اولیه دوشیده شده را که تنها حدود ۱٪ از پرتو زایی مولد را دارد کنار گذاشته و از ۲ میلی لیتر بعدی استفاده کرد تا بتوان حدود ۹۷٪ از پرتو زایی مولد را در ۲ میلی لیتر به دست آورد. لازم به ذکر است که منحنی دوشش برای مولدهای مختلف و در بازه های زمانی مختلف می تواند کمی متفاوت باشد.

۳.۳ تعیین بازده دوشش مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

با اندازه گیری پرتو زایی گالیم-۶۸ و محاسبه واپاشی و پرتو زایی ژرمانیم-۶۸ بارگذاری شده بر روی ستون مولد، بازده دوشش (شستشوی) مولد به صورت نسبت پرتو زایی گالیم-۶۸ اندازه گیری به پرتو زایی محاسبه شده ژرمانیم-۶۸ در طول بازه

۲.۴.۲ بررسی خلوص رادیوشیمیایی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

خلوص رادیوشیمیایی بالا جهت انجام نشان دارسازی موفق و مؤثر از اهمیت بالایی برخوردار است. خلوص رادیوشیمیایی محلول شویش مولد با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک انجام شد. برای این کار از محلول دوشیده شده از مولد بر روی کاغذ TLC لکه گذاری انجام شده و کاغذ در محلول آمونیم استات یک مولار و متانول (۱:۱) قرار گرفت. نهایتاً کاغذ با استفاده از خوانش کروماتوگرافی اسکن شد.

۳.۴.۲ بررسی خلوص رادیونوکلئیدی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

خلوص رادیونوکلئیدی گالیم-۶۸ استحصال شده از مولد با اندازه گیری نیمه عمر گالیم-۶۸ بر اساس تعیین الگوی واپاشی و طیف نگاری گامای نمونه واپاشیده شده گالیم-۶۸ با استفاده از آشکارساز HPGe درجه بندی شده و وصل شده به تحلیل گر چند کاناله بررسی شد. الگوی واپاشی گالیم-۶۸ با دنبال کردن نیمه عمر گالیم-۶۸ در حدود ۶ ساعت (حدود ۵ نیمه عمر) تعیین شد.

از آن جاکه ژرمانیم-۶۸ صرفاً از طریق گیراندازی الکترون به گالیم-۶۸ واپاشیده می شود، مقدار آلودگی آن را نمی توان به شکل مستقیم با طیف سنجی گاما بررسی کرد. برای اندازه گیری مقدار این آلودگی ها با رها کردن نمونه دوشیده شده مولد به مدت ۴۸ ساعت و واپاشی کامل گالیم-۶۸، اقدام به اندازه گیری قله انرژی پرتو گامای مربوط به 1077 keV مربوط به گسیل رادیونوکلئید دختر گالیم-۶۸ شد. در این اندازه گیری، مقدار پرتو زایی گالیم-۶۸ به علت تعادل با رادیونوکلئید مادر، برابر با پرتو زایی ژرمانیم-۶۸ است.

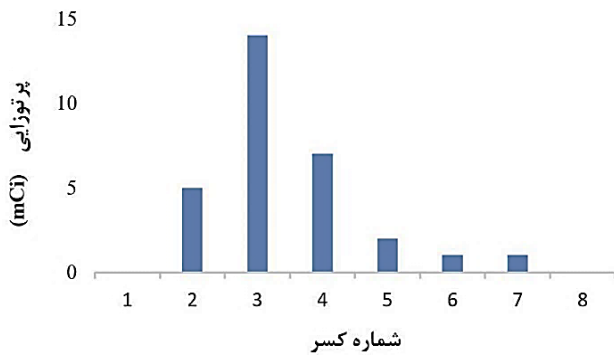
۳. نتایج و بحث

در این مطالعه، مشخصه های اصلی نسل دوم مولدهای پارس گالوژن (مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) تولید شده در شرکت پارس ایزوتوپ تعیین شده و کنترل کیفی محلول شویش آن انجام شد. روش های اندازه گیری مورد استفاده براساس روش های ارائه شده فارماکوپه اروپا برای گالیم کلرید مورد استفاده در نشان دارسازی انجام شده است.

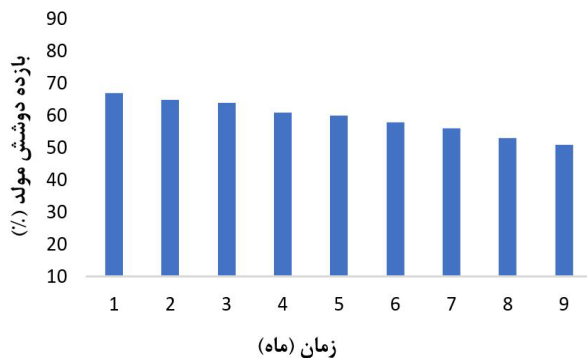
۱.۳ تعیین قدرت اسیدی مناسب برای شستشوی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

در این مطالعه جهت به دست آوردن غلظت مناسب هیدروکلریک اسید محلول شستشوی ژنراتور، محلول هایی با غلظت های مختلف ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۶ از هیدروکلریک اسید تهیه شده و ژنراتور با حجم ۳ میلی لیتر از هر کدام از محلول ها دوشیده شد. پرتو زایی گالیم-۶۸ اندازه گیری شده هر نمونه در شکل ۱ نشان داده شده است.

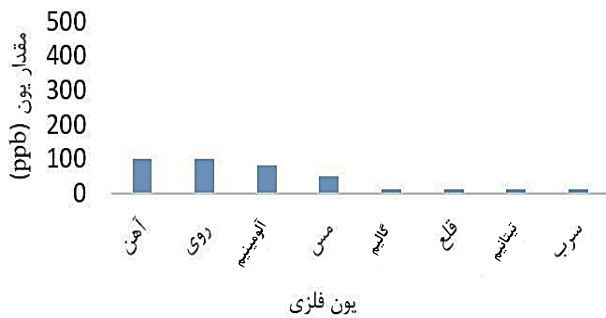




شکل ۲. منحنی شویش مولد با هیدروکلریک اسید ۰/۱ مولار.



شکل ۳. منحنی بازده دوشش مولد.



شکل ۴. منحنی متوسط یون‌های فلزی محلول شویش بر حسب ppb.

۹ ماهه به دست می‌آید. شکل ۳ مقادیر به دست آمده بازده دوشش در طول این بازه ۹ ماهه را نشان می‌دهد. همان گونه که در شکل ۳ مشاهده می‌شود بازده دوشش در زمان تولید در بازه ۶۵-۷۰ درصد است و پس از ۹ ماه این بازده دوشش به حدود ۵۰-۵۵ درصد شده و در طول بازه ۹ ماهه در حدود ۱۵-۲۰ درصد کاهش می‌یابد. البته لازم به ذکر است که این کاهش بازده دوشش برای مولدهای مختلف و با پرتو زایی‌های متفاوت می‌تواند کمی متفاوت باشد.

۴.۳ بررسی خلوص شیمیایی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

همان گونه که بیان گردید مقدار یون‌های فلزی در محلول دوشش از پارامترهای مهم هر مولد است. بررسی مقدار یون‌های فلزی در محلول دوشش با تکنیک ICP-OES انجام شد و نتایج در شکل ۴ نشان داده شده است. همان گونه که مشاهده می‌شود مقدار یون مهم و تأثیرگذار آهن و روی در حدود ۱۰۰ ppb بوده و مقدار کلی عناصر فلزی کمتر از ۵۰۰ ppb است. لازم به ذکر است همان گونه که در جدول ۱ نیز نشان داده شده است در فارماکوپه اروپا مقدار مجاز برای آهن و روی $10 \mu\text{g}/\text{GBq}$ است.

۵.۳ بررسی خلوص رادیوشیمیایی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

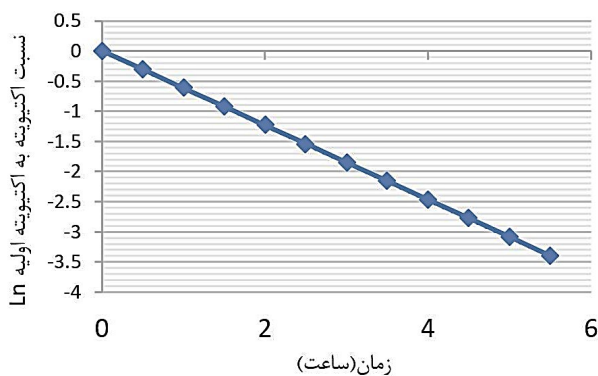
خلوص رادیوشیمیایی محلول شویش مولد با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) در محلول آمونیم استات ۱۰٪ و متانول (۱:۱) انجام شد (شکل ۵). کاتیون $^{68}\text{Ga}^{3+}$ در R_f پایین باقی مانده و دیگر کاتیون‌های گالیم-۶۸ به R_f بالا می‌روند.

جدول ۱. بررسی خواص نسل دوم مولد پارس گالوزن براساس استانداردهای فارماکوپه اروپا

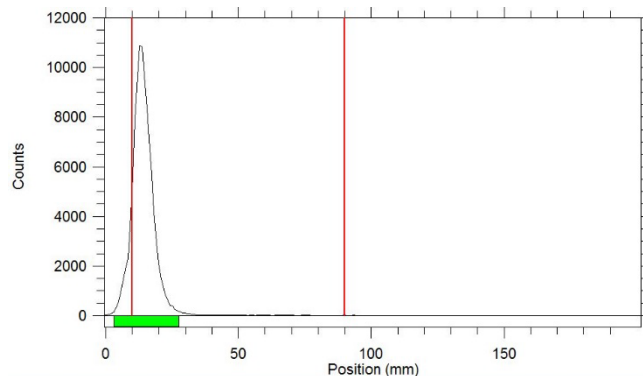
آزمون	مشخصات فارماکوپه اروپا	مشخصات مولد پارس گالوزن
ظاهر	محلول شفاف و بی‌رنگ	محلول شفاف و بی‌رنگ
ویژگی گالیم-۶۸	نیمه عمر ۶۸ دقیقه	نیمه عمر ۶۸ دقیقه
خلوص شیمیایی	$\text{Fe} \leq 10 \mu\text{g} / \text{GBq}$ $\text{Zn} \leq 10 \mu\text{g} / \text{GBq}$	$\text{Pb, Ga, Cu, Al, Sn, Ti, Zn, Fe} \leq 10 \mu\text{g} / \text{GBq}$ به صورت جداگانه
ژرمانیم-۶۸*	$> 0.01\%$ درصد از اکتیویته دوشش	$> 0.001\%$ درصد از اکتیویته دوشش
خلوص رادیونوکلئیدی	$\leq 99.9\%$	$\leq 99.99\%$
خلوص رادیوشیمیایی	$\leq 99\% \text{ } ^{68}\text{Ga}^{3+}$ آزاد	$\leq 99.9\% \text{ } ^{68}\text{Ga}^{3+}$ آزاد
pH	≤ 2	≤ 2
کیفیت میکروبیولوژیکی	-	استریل در زمان آزادسازی
اندوتوکسین‌های باکتریایی	$< 30 \text{ EU} / \text{ml}$ ($\leq 175 \text{ IEU} / \text{V}$)	$< 30 \text{ EU} / \text{ml}$ ($\leq 175 \text{ IEU} / \text{V}$)

*: ژرمانیم-۶۸ و ناخالصی‌های ساطع کننده پرتوی گاما

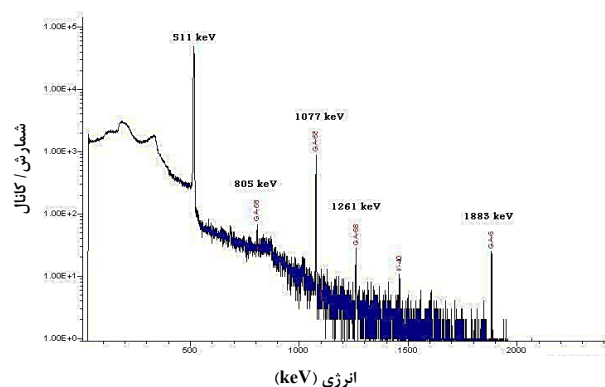




شکل ۶. الگوی واپاشی گالیم-۶۸ حاصل از مولد.



شکل ۵. خلوص رادیوشیمیایی $^{68}\text{Ga}^{3+}$ تعیین شده با TLC.



شکل ۷. طیف گامای گالیم کلرید با آشکارساز HPGe.

مقدار عناصر فلزی آهن و روی به شکل متداول مقادیر کمتر از $0.1 \mu\text{g}/\text{GBq}$ است. لازم به ذکر است که مقادیر دیگر فلزات نیز مقادیر مشابه است.

۸.۳ مقایسه خواص نسل اول و دوم مولد پارس گالوژن

بررسی خواص نسل دوم مولد پارس گالوژن و مقایسه آن با خواص نسل اول مولد پارس گالوژن، نشان از بهبود عملکرد نسل دوم در پارامترهایی مانند عناصر فلزی، غلظت و مقدار اسید دوشش مولد و ... دارد (جدول ۲).

۴. نتیجه گیری

در این کار پژوهشی مشخصه‌های اصلی نسل دوم مولد پارس گالوژن (مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) بررسی شده و با مشخصات فارماکوپه اروپا و خواص نسل اول مولد مقایسه شد. در این راستا عوامل مختلفی از قبیل راندمان ژنراتور، غلظت اسید مورد استفاده در دوشش، حجم اسید مورد استفاده در دوشش، مقدار ناخالصی‌های فلزی موجود در محلول شوی، حضور رادیونوکلوئید مادر در محلول شوی، خلوص شیمیایی، رادیوشیمیایی و نوکلئیدی بررسی شد.

۶.۳ بررسی خلوص رادیونوکلوئیدی مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

جهت استفاده بالینی از محلول دوشیده شده از مولد لازم است که مقدار رادیونوکلوئید مادر ژرمانیم-۶۸ در محلول شوی کمتر از حد مجاز تعیین شده در فارماکوپه باشد. برطبق فارماکوپه اروپا این خلوص در محلول گالیم کلرید به مقدار کمینه 99.9% در کل پرتوژیایی محدود می‌شود. البته میزان ژرمانیم-۶۸ در محلول نباید بیش از 0.001% باشد [۳۷].

برای تعیین خلوص گالیم-۶۸ شسته شده از مولد، ابتدا الگوی واپاشی آن با استفاده از آشکارساز HPGe بررسی شد. مشخصات واپاشی نمونه در شکل ۶ نشان داده شده است. عدم وجود هرگونه انحراف در انتهای پایین منحنی خط مستقیم واپاشی، تأیید کرد که نمونه خالص است. نیمه عمر به دست آمده برای مولد مورد بررسی با استفاده از الگوی واپاشی 67.37 ± 0.4 دقیقه است که نزدیک نیمه عمر گزارش شده 67.6 دقیقه می‌باشد.

همچنین به منظور اندازه‌گیری کمی میزان ناخالصی‌های رادیونوکلوئیدی از طیف‌نمایی پرتو گاما استفاده شد. طیف گامای $^{68}\text{GaCl}_3$ در شکل ۷ نشان داده شده است. خلوص گالیم-۶۸ به دست آمده از مولد بالاتر از 99.9% تعیین شد و مقدار متوسط رادیونوکلوئید ژرمانیم-۶۸ در محلول گالیم-۶۸ دوشیده شده 0.0012% تعیین شد.

۷.۳ بررسی خواص نسل دوم مولد پارس گالوژن براساس استانداردهای فارماکوپه اروپا

جهت استفاده بالینی از محلول دوشیده شده از مولد $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ، لازم است که این محلول استانداردهای فارماکوپه اروپا را دارا باشد. این استاندارد برای پارامترهای مختلف محلول از جمله خلوص شیمیایی، رادیوشیمیایی و رادیونوکلوئیدی و ... محدوده‌های مجاز برای استفاده را بیان کرده است [۴۰]. جدول ۱ مشخصات نسل دوم مولد پارس گالوژن را با توجه به محدوده‌های بیان شده در فارماکوپه اروپا نشان می‌دهد.



جدول ۲. مقایسه خواص نسل اول و دوم مولد پارس گالوژن

آزمون / مشخصات	مشخصات نسل اول مولد پارس گالوژن*	مشخصات نسل دوم مولد پارس گالوژن
غلظت اسید شویش	HCl ۰.۶ M	HCl ۰.۱ M
مقدار اسید شویش	۵ میلی لیتر	۳ میلی لیتر
مجموع یون‌های فلزی اسید شویش	کمتر از ۱ ppm	کمتر از ۰.۵ ppm
ژرمانیم-۶۸	کمتر از ۰.۰۱۷ درصد از اکتیویته دوشش	کمتر از ۰.۰۰۱ درصد از اکتیویته دوشش
کاهش راندمان دوشش در گذر زمان	حدود ۱۵٪ در ۶ ماه	حدود ۱۵٪ در ۹ ماه
خلوص رادیوشیمیایی	$^{68}\text{Ga}^{3+} \leq ۹۹\%$ آزاد	$^{68}\text{Ga}^{3+} \leq ۹۹.۹\%$ آزاد
کیفیت میکروبیولوژیکی	استریل در زمان آزادسازی	استریل در زمان آزادسازی

*: مشخصات این مولد براساس پژوهش قبلی [۲۷] بیان شده است.

مراجع

1. Nelson B.J, Andersson J.D, Wuest F, Spreckelmeyer S. Good practices for ^{68}Ga radiopharmaceutical production. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2022 Dec;7(1):1-26.
2. Rösch F. Past, present and future of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators. *Applied Radiation and Isotopes*. 2013 Jun 1;76:24-30.
3. Jalilian A.R. An overview on Ga-68 radiopharmaceuticals for positron emission tomography applications. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. 2016;24(1):1.
4. Roesch F. Maturation of a key resource—the germanium-68/gallium-68 generator: development and new insights. *Current Radiopharmaceuticals*. 2012 Jul 1;5(3):202-11.
5. Meisenheimer M, Saenko Y, Eppard E. Gallium-68: Radiolabeling of Radiopharmaceuticals for PET Imaging—A Lot to Consider. *Med Isot*. 2019 Dec 23.
6. Tsionou M.I, Knapp C.E, Foley C.A, Munteanu C.R, Cakebread A, Imberti C, Eykyn T.R, Young J.D, Paterson B.M, Blower P.J, Ma M.T. Comparison of macrocyclic and acyclic chelators for gallium-68 radiolabelling. *RSC advances*. 2017;7(78):49586-99.
7. Lenzo N.P, Meyrick D, Turner J.H. Review of gallium-68 PSMA PET/CT imaging in the management of prostate cancer. *Diagnostics*. 2018 Feb 11;8(1):16.
8. Rodnick M.E, Sollert C, Stark D, Clark M, Katsifis A, Hockley B.G, Parr D.C, Frigell J, Henderson B.D, Bruton L, Preshlock S. Synthesis of ^{68}Ga -radiopharmaceuticals using both generator-derived and cyclotron-produced ^{68}Ga as exemplified by [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 for prostate cancer PET imaging. *Nature Protocols*. 2022 Apr;17(4):980-1003.
9. Okarvi S.M. Recent developments of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-specific radiopharmaceuticals for precise imaging and therapy of prostate cancer: an overview. *Clinical and Translational Imaging*. 2019 Jun 1;7:189-208.

با توجه به نتایج به‌دست آمده محلول ۰.۱ مولار هیدروکلریک اسید جهت شستشوی نسل دوم مولد پارس گالوژن مناسب بوده و حدود ۹۰٪ از پرتو‌زایی مولد در ۲ میلی لیتر اول به‌دست می‌آید. بازده دوشش در طول بازه ۹ ماهه در حدود ۱۵ درصد کاهش می‌یابد. مقدار یون مهم و تأثیرگذار آهن در حدود ۱۰۰ ppb بوده و مقدار کلی عناصر فلزی کمتر از ۵۰۰ ppb است. خلوص گالیم-۶۸ به‌دست آمده از مولد بالاتر از ۹۹.۹٪ تعیین شد و مقدار متوسط رادیونوکلئید ژرمانیم-۶۸ در محلول گالیم-۶۸ دوشیده شده ۰.۰۰۱۲٪ تعیین شد.

به طور کلی خواص نسل دوم مولد پارس گالوژن در مقایسه با خواص نسل اول مولد پارس گالوژن، نشان از بهبود عملکرد نسل دوم در تمامی پارامترها از جمله پارامترهایی مانند عناصر فلزی، غلظت و مقدار اسید دوشش مولد و ... دارد. همچنین تمامی محدوده‌های بیان شده در فارماکوپه اروپا در نسل دوم مولد پارس گالوژن رعایت شده و در برخی پارامترها نسل دوم مشخصات بسیار بهتری را دارد. به عنوان مثال خلوص رادیونوکلئیدی ۰.۱ مقدار فارماکوپه بوده و در خلوص شیمیایی، مقادیر آهن و روی ۰.۱ مقدار فارماکوپه است. البته لازم به ذکر است که این مشخصات برای مولدهای مختلف (به‌ویژه با اکتیویته خروجی متفاوت) و در بازه‌های زمانی مختلف، کمی متفاوت‌تر است.

تشکر و قدردانی

لازم می‌دانیم از همکاری و مشارکت کلیه همکارانمان در شرکت پارس ایزوتوپوپ به دلیل مشارکت و همکاری‌های بی‌دریغ‌شان و همچنین مدیریت محترم شرکت به جهت حمایت‌های همه‌جانبه از فعالیت‌های تحقیقاتی و توسعه‌ای در شرکت، کمال تشکر و قدردانی را نماییم.



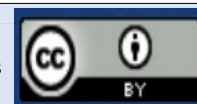
10. Rodnick M.E, Sollert C, Stark D, Clark M, Katsifis A, Hockley B.G, Parr D.C, Frigell J, Henderson B.D, Abghari-Gerst M, Piert M.R. Cyclotron-based production of ^{68}Ga , ^{68}Ga GaCl_3 , and ^{68}Ga Ga-PSMA-11 from a liquid target. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2020 Dec;5:1-8.
11. Hamed M.A, Basha M.A, Ahmed H, Obaya A.A, Afifi A.H, Abdelbary E.H. ^{68}Ga -PSMA PET/CT in patients with rising prostatic-specific antigen after definitive treatment of prostate cancer: detection efficacy and diagnostic accuracy. *Academic Radiology*. 2019 Apr 1;26(4):450-60.
12. Weitzer F, Pernthaler B, Plhak E, Riedl R, Aigner R.M. Diagnostic value of two-time point ^{68}Ga Ga-PSMA-11 PET/CT in the primary staging of untreated prostate cancer. *Scientific Reports*. 2023 May 22;13(1):8297.
13. Maffey-Steffan J, Scarpa L, Sviridenka A, Nilica B, Mair C, Buxbaum S, Bektic J, Von Guggenberg E, Uprimny C, Horninger W, Virgolini I. The $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -theragnostic concept in PSMA-targeting of metastatic castration-resistant prostate cancer: impact of post-therapeutic whole-body scintigraphy in the follow-up. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020 Mar;47:695-712.
14. Peters S.M, Hofferber R, Privé B.M, De Bakker M, Gotthardt M, Janssen M, De Lange F, Muselaers C.H, Mehra N, Witjes J.A, Costa P.F. ^{68}Ga Ga-PSMA-11 PET imaging as a predictor for absorbed doses in organs at risk and small lesions in ^{177}Lu Lu-PSMA-617 treatment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2022 Mar 1:1-2.
15. Zha Z, Choi S.R, Li L, Zhao R, Ploessl K, Yao X, Alexoff D, Zhu L, Kung H.F. New PSMA-Targeting Ligands: Transformation from Diagnosis (Ga-68) to Radionuclide Therapy (Lu-177). *Journal of Medicinal Chemistry*. 2022 Sep 14;65(19):13001-12.
16. Sinnes J.P, Bauder-Wüst U, Schäfer M, Moon E.S, Kopka K, Rösch F. ^{68}Ga , ^{44}Sc and ^{177}Lu -labeled AAZTA 5-PSMA-617: synthesis, radiolabeling, stability and cell binding compared to DOTA-PSMA-617 analogues. *EJNMMI radiopharmacy and chemistry*. 2020 Dec;5:1-1.
17. Stenvall A, Gustafsson J, Larsson E, Roth D, Sundlöv A, Jönsson L, Hindorf C, Ohlsson T, Sjögren Gleisner K. Relationships between uptake of ^{68}Ga Ga-DOTA-TATE and absorbed dose in ^{177}Lu Lu-DOTA-TATE therapy. *EJNMMI research*. 2022 Dec;12(1):1-5.
18. Sainz-Esteban A, Prasad V, Schuchardt C, Zachert C, Carril J.M, Baum R.P. Comparison of sequential planar ^{177}Lu -DOTA-TATE dosimetry scans with ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT images in patients with metastasized neuroendocrine tumours undergoing peptide receptor radionuclide therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012 Mar;39:501-11.
19. Hennrich U, Benešová M. ^{68}Ga Ga-DOTA-TOC: the first FDA-approved ^{68}Ga -radiopharmaceutical for PET imaging. *Pharmaceuticals*. 2020 Mar 3;13(3):38.
20. Breeman W.A, De Jong M, De Blois E, Bernard B.F, Konijnenberg M, Krenning E.P. Radiolabelling DOTA-peptides with ^{68}Ga . *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2005 Apr;32:478-85.
21. Kilian K. ^{68}Ga -DOTA and analogs: Current status and future perspectives. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2014 May 1;19:S13-21.
22. Fani M, Mansi R, Nicolas G.P, Wild D. Radiolabeled somatostatin analogs—a continuously evolving class of radiopharmaceuticals. *Cancers*. 2022 Feb 24;14(5):1172.
23. Martiniova L, Palatis L.D, Etchebehere E, Ravizzini G. Gallium-68 in medical imaging. *Current radiopharmaceuticals*. 2016 Dec 1;9(3):187-207.
24. Velikyan I. ^{68}Ga -based radiopharmaceuticals: production and application relationship. *Molecules*. 2015 Jul 16;20(7):12913-43.
25. Kumar K. The current status of the production and supply of Gallium-68. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2020 Apr 1;35(3):163-6.
26. Velikyan I. ^{68}Ga -based radiopharmaceuticals: production and application relationship. *Molecules*. 2015 Jul 16;20(7):12913-43.
27. Nelson B.J, Andersson J.D, Wuest F, Spreckelmeyer S. Good practices for ^{68}Ga radiopharmaceutical production. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2022 Oct 22;7(1):27.
28. Zolghadri S, Kakaei S, Yousefnia H, Bahrami-Samani A. Characterization of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator and Quality Control of its Eluate. *Journal of Nuclear Science and Technology*. 2018;84:81-89 [In Persian].
29. Roustaei H, Vosoughi H, Norouzbeigi N, Anvari K, Aryana K. Assessment of optimal uptake and acquisition time for ^{68}Ga Ga-pentixafor in patients with high-grade glioma. *2022;3298-3298*.
30. Roustaei H, Askari E, Norouzbeigi N, Vosoughi H, Aryana K. ^{68}Ga Ga-Pentixafor PET/CT uptake due to COVID-19 infection: An incidental finding in a patient with high-grade oligodendroglioma. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. 2023;31(1):101.
31. Dadgar H, Seyed Vafae M, Norouzbeigi N, Jafari E, Gholamrezanezhad A, Assadi M. Dual-phase ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT may increase the rate of detected lesions in prostate cancer patients. *Urologia Journal*. 2021 Nov;88(4):355-61.
32. Rabie A, Yousefnia H, Zolghadri S, Shamsaei M, Jalilian A.R. Preparation, quality control and biodistribution study of ^{68}Ga -BPAMD: Optimized production with an in-house $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. 2018 Jul 1;26(2):82-6.
33. Aghanejad A, Jalilian A.R, Ardaneh K, Bolourinov F, Yousefnia H, Samani A.B. Preparation and quality control of ^{68}Ga -citrate for PET applications. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology*. 2015;3(2):99.



34. Fallahi B, Manafi-Farid R, Eftekhari M, Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Geramifar P, Akhlaghi M, Taheri A.P, Beiki D. Diagnostic efficiency of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT as compared to $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreotide SPECT/CT and conventional morphologic modalities in neuroendocrine tumors. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology*. 2019;7(2):129.
35. Romero E, Martínez A, Oteo M, Ibañez M, Santos M, Morcillo M.Á. Development and long-term evaluation of a new $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator based on nano-SnO₂ for PET imaging. *Scientific Reports*. 2020 Jul 29;10(1):12756.
36. Sriprapa T, Doungta T, Sakulsamart N, Taweewatthanasopon N, Madputeh L, Ragchana P, Sritongkul N, Tantawiroon M, Kongmuang S, Khiewvan B, Shiratori S. Evaluation of the Efficacy and Safety of the ITM $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator After its Recommended Shelf-life. *Siriraj Medical Journal*. 2023 Oct 1;75(10):752-8.
37. Ocak M. $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generators and Current Approach to Ga-68 Radiopharmaceuticals. *Nukleer Tip Seminerleri*. 2023 Mar 1;9(1):31.
38. Chakravarty R, Chakraborty S, Dash A, Pillai M.R. Detailed evaluation on the effect of metal ion impurities on complexation of generator eluted ^{68}Ga with different bifunctional chelators. *Nuclear Medicine and Biology*. 2013 Feb 1;40(2):197-205.
39. Šimeček J, Hermann P, Wester H.J, Notni J. How is ^{68}Ga labeling of macrocyclic chelators influenced by metal ion contaminants in $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator eluates? *ChemMedChem*. 2013 Jan;8(1):95-103.
40. European Pharmacopoeia 10.0. *Gallium (^{68}Ga) chloride solution for radiolabelling*. 2464.

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**

غلام حسینی نظری، مهدی، رحیمی‌نژاد، علی، گیلانی، مقداد، هاشمی‌زاده، میعاد، معصومی، حجت، سرداری، رحیم، نادری، حسین. (۱۴۰۴). مشخصه‌یابی نسل دوم مولد پارس گالوزن ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) و کنترل کیفی محلول شوییش آن. *مجله علوم، مهندسی و فناوری هسته‌ای*، ۱۱۱(۱)، ۱۴۸-۱۵۶.
 Url: <https://jonsat.nstri.ir/article1648.html> .DOI: <https://doi.org/10.24200/nst.2024.1648>

