



تهیه، کنترل کیفی و بررسی توزیع زیستی رادیوداروی ^{123}I -MIBG

سعید رجبی فر^{۱*}، محمد میرزایی^{۱*}، محمد رحیمی^۲، سمیه رسولی گرماردی^۱، حسن یوسفنیا^۱
۱. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۱۳۶۵-۳۴۸۶، تهران، ایران
۲. شرکت پارس ایزوتوپ، صندوق پستی: ۱۴۳۷۶۶۳۱۸۱، تهران، ایران

*Email: mhmirzaei@aeoi.org.ir

مقاله پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۱/۱۶ تاریخ بازنگری مقاله: ۱۴۰۴/۰۳/۱۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۳/۲۰

چکیده

رادیونوکلید ^{123}I -ید در اثر بمباران هدف گاز زنون-۱۲۴ و با استفاده از پروتون‌های با انرژی ۲۸٫۵ مگاالکترون‌ولت در شتاب‌دهنده سیکلوترون تولید گردید. پس از انجام مراحل کنترل کیفی، رادیونوکلید ^{123}I -ید با خلوص بیش از ۹۹٪ و با غلظت اکتیویته 8.47 ± 0.2 گیگابکرل بر میلی‌لیتر جهت نشان‌دارسازی ترکیب شیمیایی MIBG استفاده شد. کنترل کیفی ترکیب نشان‌دار، با استفاده از روش رادیوکروماتوگرافی لایه نازک و فاز متحرک استیک اسید: آب: بوتانول به نسبت‌های ۴:۱:۱ انجام شد. نتایج کنترل کیفی ترکیب نشان‌دار، خلوص رادیوشیمیایی بالای ۹۹٪ را برای محصول نهایی نشان داد. توزیع زیستی ترکیب نشان‌دار پس از تزریق ۵٫۵-۱۱٫۱ مگابکرل از رادیوداروی ^{123}I -MIBG به موش‌های صحرایی بررسی شد و موش‌ها در فواصل زمانی مختلف تشریح و تصویربرداری شدند. مقایسه توزیع زیستی جذب ^{123}I -ید و ^{123}I -MIBG، نشان داد که ترکیب نشان‌دار توزیع زیستی کاملاً متفاوتی نسبت به توزیع زیستی ^{123}I -آزاد دارد.

کلیدواژه‌ها: رادیوداروی ^{123}I -MIBG، رادیوایزوتوپ ^{123}I -ید، بدخیمی‌های غده فوق کلیوی، توزیع زیستی

Preparation, quality control and biodistribution of ^{123}I -MIBG

S. Rajabifar¹, M. Mirzaei^{1*}, M. Rahimi², S. Rasouli Garmarodi¹, H. Yousefnia¹

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

2. Pars Isotope Company, P.O.Box: 1437663181, Tehran, Iran

Research Article

Received: 05.04.2025,

Revised: 31.05.2025,

Accepted: 10.06.2025

Abstract

Iodine-123 radionuclide was produced by bombarding a xenon-124 gas target with protons at an energy of 28.5 MeV in a cyclotron accelerator. After confirming the quality control procedures, the iodine-123 radionuclide, with a purity of over 99% and an activity concentration of 8.47 ± 0.2 GBq/mL, was used to label the MIBG chemical compound. Quality control of the labeled compound was conducted using thin-layer chromatography with acetic acid:water:butanol (1:1:4) as the mobile phase. The results of the quality control showed a radiochemical purity of over 99% for the final product. The biodistribution of the radiolabeled compound was assessed by injecting 5.5–11.1 MBq of the ^{123}I -MIBG radiopharmaceutical into rats. The rats were then dissected at various time intervals, and imaging was performed. A comparison of the biodistribution of free ^{123}I and ^{123}I -MIBG indicated that the radiolabeled compound exhibited a distinct biodistribution pattern compared to free ^{123}I .

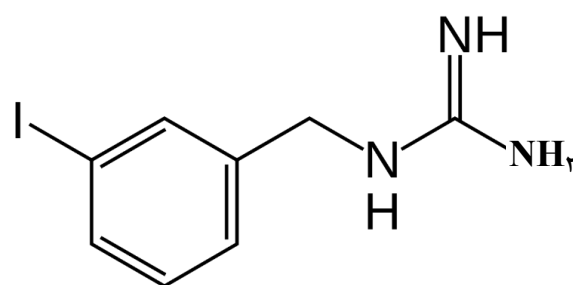
Keywords: ^{123}I -MIBG radiopharmaceutical, Iodine-123 radioisotope, Adrenal gland malignancies, Biodistribution



۱. مقدمه

تومورهای نورواندوکراین^۱ (NETs) گروهی ناهمگن از نئوپلاسم‌ها^۲ هستند که از سلول‌های نورواندوکرینی ناشی می‌شوند و ویژگی‌های مشترکی از سلول‌های سیستم غدد درون ریز و عصبی دارند. این تومورها در ارگان‌های مختلفی مانند دستگاه گوارش، ریه‌ها و پانکراس رخ می‌دهند. تومورهای نورواندوکراین می‌توانند به طور خاص در غدد فوق کلیوی ایجاد شوند و به عنوان فتوکروموسیتوما^۳ شناخته می‌شوند. این نوع از تومور باعث ترشح بیش از حد اپی نفرین و نوراپی نفرین می‌شود که منجر به افزایش فشار خون، سردرد، تعریق شدید و اضطراب می‌گردد [۱]. در پزشکی هسته‌ای، تکنیک‌های پیشرفته تصویربرداری مانند PET و SPECT نقش مهمی در تشخیص و مدیریت تومورهای نورواندوکراین دارند. این روش‌ها با استفاده از رادیوداروها، تصاویری دقیق و سه‌بعدی از بافت‌ها و اندام‌های داخلی بدن فراهم می‌کنند که به پزشکان کمک می‌کند تا ناهنجاری‌ها را شناسایی کنند.

غدد فوق کلیوی از دو بخش مجزای قسمت مغزی و قسمت قشری تشکیل شده که قسمت مغزی غده با سیستم عصبی مرتبط بوده و هورمون‌های اپی نفرین و نوراپی نفرین را در جواب به تحریک سمپاتیک آزاد می‌کند. ابتدا در دهه ۱۹۷۰ پژوهشگران دریافتند که گوانتیدین به عنوان یک عامل مسدودکننده اعصاب آدرنژیک به‌طور انتخابی عمل کرده و در قسمت مرکزی غدد فوق کلیوی تجمع می‌یابد. سپس ترکیب شیمیایی متایدوبنزیل گوانتیدین^۴ (MIBG) به عنوان یک آنالوگ گوانتیدین سنتز شد (شکل ۱).



شکل ۱. ساختار شیمیایی MIBG ($C_8H_9IN_3$).

شباهت ساختاری MIBG به نوراپی نفرین به آن اجازه می‌دهد تا به‌طور انتخابی توسط پایانه‌های عصبی آدرنژیک از طریق ناقل نوراپی نفرین جذب شود، ویژگی که آن را برای تصویربرداری از سیستم عصبی سمپاتیک بسیار مناسب می‌سازد. در صورت نشان‌دار شدن ترکیب MIBG با رادیونوکلید ید-۱۲۳، این رادیویزوتوپ به صورت هدفمند می‌تواند از طریق واکنش استخلافی جایگزین ید موجود در ترکیب متایدوبنزیل گوانتیدین گردد. در نتیجه، این ترکیب نشان‌دار شده جدید به عنوان یک رادیوداروی تشخیصی در حوزه پزشکی هسته‌ای به‌ویژه بیماری‌های نظیر اختلالات غده فوق کلیوی مانند فتوکروموسیتوما و نوروبلاستوما^۵ استفاده می‌شود و همچنین به عنوان آنالوگ نوراپی نفرین جذب بالایی را در بافت‌هایی مثل قلب، غدد بزاقی و تومورهای مرتبط با نورواندوکراین دارد.

ترکیب شیمیایی MIBG نشان‌دار شده با رادیونوکلیدهای تشخیصی و درمانی به‌طور قابل توجهی برای تصویربرداری و درمان بدخیمی‌های غده فوق کلیوی، فتوکروموسیتوما، نوروبلاستوما، گانگلیونوروبلاستوما^۶ و سایر تومورهای مرتبط با سیستم عصبی سمپاتیک مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲، ۳]. گزارشات و تحقیقاتی مبنی بر استفاده از این ترکیب در تصویربرداری از قلب نیز انتشار یافته است [۴-۷]. برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ دونالد ویلاند و همکاران در دانشگاه میشیگان اقدام به تهیه MIBG نمودند و آن را به عنوان عامل تصویربرداری از قسمت داخلی غدد آدرنال معرفی کردند [۸، ۹]. ترکیب شیمیایی MIBG جذب بالایی را در بافت‌هایی نظیر قلب، غدد بزاقی و تومورهای نورواندوکراین نشان می‌دهد [۱۰-۱۳]. ترکیب شیمیایی MIBG نشان‌دار شده با ید رادیواکتیو مانند ^{131}I -MIBG و ^{123}I -MIBG به ترتیب جهت درمان و تشخیص در حوزه پزشکی هسته‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد.

در سال ۱۹۹۴ رادیوداروی ^{131}I -MIBG و در سال ۲۰۰۸ رادیوداروی ^{123}I -MIBG تزریقی توسط FDA تأیید شدند [۱۴-۱۶]. شایان ذکر است که در دهه‌های اخیر رادیوداروی ^{131}I -MIBG در زمینه میوکاردیال سنتی‌گرافی نیز نتایج مثبتی را در بیماران مبتلا به مشکلات قلبی نشان داده است [۱۷، ۱۸]. رادیونوکلید ید-۱۲۳ نسبت به رادیویزوتوپ‌های

5. Neuroblastoma

6. Ganglioneuroblastoma

Journal of Nuclear Science, Engineering and Technology

Vol. 46 (3), Serial Number 113, 2025, P 12-20

1. Neuroendocrine Tumors

2. Neoplasm

3. Pheochromocytoma

4. Meta-Iodobenzylguanidine

مجله علوم، مهندسی و فناوری هسته‌ای

دوره ۴۶، شماره ۳، جلد ۱۱۳، پاییز ۱۴۰۴، ص ۱۲-۲۰



(پاریس، فرانسه) انجام شد. اکتیویته نمونه‌ها توسط آشکارساز فوق خالص ژرمانیم (HPGe) نوع N (NIGC-۴۰۲۰) و دستگاه شمارنده چاهی ۱۵R Capintec CRC ساخت کشور آلمان بررسی شد. جهت توزین از دو ترازوی متعلق به شرکت OHAUS مدل‌های AV۱۱۳ و DV۲۱۴ استفاده شد. مطالعات حیوانی مطابق با دستورالعمل‌های استاندارد در مورد استفاده از حیوانات زنده در تحقیقات علمی انجام شد. تصاویر با دوربین گامای اسپکت دو سر (SMV فرانسه SOPHA DST-XL) گرفته شد.

۲.۲ تولید، تغلیظ و کنترل کیفی ید-۱۲۳

به منظور تولید رادیونوکلید ید-۱۲۳، هدف گاز زنون-۱۲۴ محبوس شده در یک بدنه به شکل مخروط ناقص (از جنس آلومینیم آلیاژی) با ذرات پروتون خروجی از شتاب‌دهنده سیکلوترون با انرژی ۲۸٫۵ مگاالکترون‌ولت بمباران شد. ضخامت دیواره آلومینیمی این مخروط ۱ میلی‌متر، ارتفاع مخروط ناقص ۵ سانتی‌متر، قطر دهانه ورودی مخروط که در جلوی پروتون پروتون قرار دارد ۱ سانتی‌متر است. جریان باریکه پروتونی ۴۰ میکروآمپر و زمان بمباران ۱۵۰ دقیقه در نظر گرفته شد. در واکنش $^{124}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ و $^{124}\text{Xe}(p, 2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ ابتدا هسته گاز زنون-۱۲۴ به رادیونوکلید سزیم-۱۲۳ واپاشی نموده و سپس با دو اندرکنش گیراندازی الکترون، به ترتیب به رادیونوکلیدهای زنون-۱۲۳ و ید-۱۲۳ تبدیل می‌شود. پس از اتمام بمباران، رادیونوکلید ید-۱۲۳ تولید شده بر روی جداره ظرف انگشتی سرد^۲ نصب شده بر روی سیستم تولید ید-۱۲۳ در اتاق هدف، به صورت یک فیلم جامد قرار گرفت. این لایه با ۸۰-۱۰۰ میلی‌لیتر آب از پیش گرم شده و با درجه حرارت حدود ۷۰-۸۰ درجه سلسیوس حل شده و پس از انحلال کامل رادیونوکلید ید-۱۲۳، محتویات ظرف انگشتی سرد توسط گاز نیتروژن از طریق لوله باریک رابط بین اتاق هدف و هات‌سل، به هات‌سل ارسال و جمع‌آوری گردید [۱۹].

جهت تغلیظ و کاهش حجم محلول ید-۱۲۳، کل حجم محلول حاوی ید از ستون حاوی رزین تبادل آنیونی Bio-Rex۵ عبور داده شد. رادیونوکلید ید-۱۲۳ باقی‌مانده بر روی ستون توسط سود ۰٫۵ مولار به حجم ۱ میلی‌لیتر شسته شد تا با افزایش غلظت اکتیویته، بهره فرایند نشان‌دارسازی افزایش یابد. به منظور تعیین خلوص رادیونوکلیدی با استفاده از آشکارساز ژرمانیم فوق خالص، نمونه حاوی رادیونوکلید ید-۱۲۳

دیگر ید، به‌ویژه ید-۱۳۱، به لحاظ کوتاهی نیمه‌عمر (۱۳ ساعت) و انتشار فوتون خالص با انرژی ۱۵۹ کیلوالکترون‌ولت، در حوزه پزشکی هسته‌ای تشخیصی بسیار حائز اهمیت می‌باشد و استفاده از این رادیونوکلید و ترکیبات نشان‌دار آن، باعث می‌شود تا بیماران متحمل دز ناخواسته بتای منفی گسیل شده از ید-۱۳۱ نشوند. از جمله کاربردهای عمده رادیونوکلید ید-۱۲۳ در پزشکی هسته‌ای تشخیصی می‌توان به تصویربرداری از تیروئید، مغز، کلیه و قشر میانی آدرنال (غدد فوق‌کلیوی) اشاره نمود. در کشور ما نیز تحقیقاتی در زمینه تولید رادیوایزوتوپ‌های ید-۱۲۳ و ید-۱۳۱، فرایند رادیو یددار شدن ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین و استفاده از $^{123}\text{I-MIBG}$ و $^{123}\text{I-MIBG}$ با دزهای تزریقی متفاوت به عنوان رادیوداروهای تشخیصی و درمانی صورت گرفته است [۱۹-۲۲].

بنابر اهمیت رادیوداروی $^{123}\text{I-MIBG}$ در فرایندهای تشخیصی پزشکی هسته‌ای در دنیا و نیاز مبرم این رادیودارو در کشور، تهیه، کنترل کیفی و بررسی توزیع زیستی رادیوداروی $^{123}\text{I-MIBG}$ با توجه به امکانات موجود در کشور مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، ابتدا رادیونوکلید ید-۱۲۳ در شتاب‌دهنده سیکلوترون کرج تولید و کنترل کیفی آن انجام شد. سپس ترکیب شیمیایی MIBG با ید-۱۲۳ در شرایط بهینه نشان‌دار شده و کنترل کیفی ترکیب نشان‌دار مطالعه گردید. نهایتاً توزیع بیولوژیکی رادیودارو در موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار گرفته و با توزیع زیستی ید-۱۲۳ آزاد مقایسه شد.

۲. روش کار

۱.۲ مواد و تجهیزات

گاز غنی شده زنون-۱۲۴ با غنای بالای ۹۵٪ و خلوص ۹۹٫۹۹٪ از شرکت AGP کشور آمریکا و پودر MIBG از شرکت ABX آلمان تهیه شد. سولفات آمونیم، اسید استیک گلاسیال ۱۰۰٪، سولفات مس و سایر مواد شیمیایی از شرکت سیگما آلدریچ خریداری گردید. رزین Dowex ۱×۸ به فرم کلریدی با مش^۱ ۱۰۰-۲۰۰ از شرکت سیگما آلدریچ و Bio-Rex۵ از شرکت Bio-rad تهیه شد. دستگاه شتاب‌دهنده سیکلوترون مرکز تحقیقات سلامت و کشاورزی البرز ساخت شرکت IBATM بلژیک برای بمباران گاز زنون استفاده شد. رادیوکروماتوگرافی لایه نازک با دستگاه TLC اسکنر Bioscan AR-۲۰۰۰



جهت کنترل کیفی فرایند نشان‌دارسازی و تعیین درصد خلوص رادیوشیمیایی $^{123}\text{I-MIBG}$ از روش رادیوکروماتوگرافی لایه نازک با کاغذ واتمن شماره ۳ و مخلوطی از حلال‌های بوتانول:آب مقطر: استیک اسید به نسبت ۱:۱:۴ استفاده شد. سپس کاغذ واتمن مربوطه جهت شناسایی و کنترل کیفی محصول بر روی دستگاه خوانش RTLC قرار داده شد. جهت مقایسه نتایج، رادیوکروماتوگرافی برای محلول ید نیز انجام شد.

۴.۲ مطالعات پایداری

پایداری رادیودارو در بافر PBS (۴ درجه سلسیوس) و در دمای اتاق مورد مطالعه قرار گرفت. مولکول نشان‌دار شده به مدت ۴ ساعت در بافر PBS (۴ درجه سلسیوس) و در دمای اتاق نگهداری شد و خلوص رادیوشیمیایی کمپلکس با روش رادیوکروماتوگرافی لایه نازک با کاغذ واتمن شماره ۳ و مخلوطی از حلال‌های بوتانول: آب: استیک اسید به نسبت ۱:۱:۴ در فواصل زمانی مختلف بررسی شد.

۵.۲ بررسی توزیع زیستی ید-۱۲۳ و رادیودارو در موش‌های صحرایی سالم

توزیع زیستی در موش‌های سالم در فواصل زمانی مختلف پس از تزریق ید-۱۲۳ و رادیوداروی $^{123}\text{I-MIBG}$ (۱۱/۱-۵۵ مگابکرل) از طریق ورید دم مورد مطالعه قرار گرفت. حیوانات قربانی شدند ($n=4$) و بافت‌ها شامل خون، کلیه‌ها، ریه، کبد، مغز، قلب، روده، معده، پوست، ماهیچه و استخوان توزین و با نرمال سالین شستشو داده شد. ID/g٪ هر بافت با رابطه (۳) محاسبه شد:

$$ID / g\% = \left(\frac{Activity_{Organ}}{Activity_{Total}} \right) \times 100 / m_{organ} \quad (3)$$

که در آن، A_o اکتیویته تزریقی تصحیح شده به واپاشی است. A اکتیویته بافت در زمان اندازه‌گیری و طبق رابطه (۱) اندازه‌گیری می‌شود و m وزن بافت است.

۶.۲ مطالعات تصویربرداری

تصاویر SPECT یک ساعت پس از تزریق ید-۱۲۳ و رادیودارو به موش‌های صحرایی سالم با استفاده از سیستم SPECT دو سر گرفته شد. میدان دید مفید (UFOV) 540×400 میلی‌متر میلی‌متر و فاصله سپتای کولیماتور تا موش ۱۲ سانتی‌متر بود.

حاصل از بمباران، پس از فرایند رقیق‌سازی با حجم ۱۰ میلی‌لیتر در ویال شیشه‌ای و در فاصله ۱۰ سانتی‌متری آشکارساز ژرمانیم در مدت زمان حدود ۶۰۰ ثانیه مورد شمارش قرار گرفت.

اکتیویته هر نمونه با اندازه‌گیری ناحیه زیر پیک انرژی پرتو گامای ید-۱۲۳ توسط آشکارساز HPGe مطابق با رابطه (۱) محاسبه شد [۲۳]:

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

که در آن، ε بازده آشکارساز در انرژی فوتوپیک، γ احتمال انتشار فوتوپیک، t_s زمان زنده جمع‌آوری طیف نمونه برحسب ثانیه، k_γ ، k_β ، k_α و k_δ فاکتورهای اصلاحی به ترتیب برای واپاشی هسته از زمان جمع‌آوری نمونه برای شروع اندازه‌گیری، واپاشی هسته در طول دوره شمارش، خودتضعیفی در نمونه اندازه‌گیری‌شده، از دست دادن پالس‌ها به دلیل جمع‌بندی تصادفی و هم‌رویدادی هستند. N سطح پیک خالص تصحیح شده فوتوپیک مربوطه بوده که به صورت زیر محاسبه می‌گردد:

$$N = N_s - (t_s / t_b) N_b \quad (2)$$

که، N_s سطح پیک خالص در طیف نمونه، N_b سطح پیک خالص مربوطه در طیف زمینه، t_s زمان زنده ثبت طیف نمونه و t_b زمان زنده ثبت طیف زمینه برحسب ثانیه است.

۳.۲ تهیه و کنترل کیفی $^{123}\text{I-MIBG}$

مقدار یک میلی‌گرم از پودر MIBG و ۴ میلی‌گرم از سولفات آمونیم، ۲۰ میکرولیتر از محلول سولفات مس ۰/۱۵ مولار و ۵۰ میکرولیتر استیک اسید گلاسیال در ویال ریخته شد و بر روی هیتر مجهز به یک بلاک آلومینیمی منتقل گردید. رادیونوکلید ید-۱۲۳ واجذب شده از ستون تعویض آنیونی با ۱ میلی‌لیتر سود ۰/۵ مولار، به ویال واکنش اضافه و درب آن محکم گردید. واکنش نشان‌دارسازی در دمای ۱۶۰ درجه سلسیوس و به مدت ۳۰ دقیقه انجام شد. پس از گذشت ۲۰ دقیقه و رسیدن دمای محلول به دمای اتاق، به منظور گیراندازی ید-۱۲۳ آزاد پس از واکنش نشان‌دارسازی از یک ستون حاوی رزین Dowex به فرم کلریدی با مش ۲۰۰-۱۰۰ استفاده شد. محصول نهایی به وسیله فیلتر ۰/۲۲ میکرون استریل و pH نهایی محلول با استفاده از بافر سیترات روی ۷-۶ تنظیم گردید.



۳. نتایج و بحث

۱.۳ تولید و کنترل کیفی ید-۱۲۳

در این مطالعه، رادیونوکلید ید-۱۲۳ با پرتو دهی هدف گاز زنون-۱۲۴ با پروتون‌های با انرژی ۲۸/۵ مگا الکترون‌ولت، جریان باریکه پروتونی ۴۰ میکروآمپر و زمان بمباران ۱۵۰ دقیقه توسط واکنش هسته‌ای $^{124}\text{Xe}(p, 2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ تولید شد. متوسط اکتیویته رادیونوکلید ید-۱۲۳ پس از اتمام بمباران، مقدار $16/65 \pm 0/4$ گیگابکرل به دست آمد. همچنین به منظور تغلیظ و کاهش حجم محلول ید-۱۲۳، کل حجم محلول حاوی ید از ستون حاوی رزین Bio-Rex۵ عبور داده و ستون توسط سود ۰/۵ مولار شسته شد. متوسط غلظت اکتیویته به دست آمده از این روش $8/47 \pm 0/2$ گیگابکرل بر میلی‌لیتر بود که غلظت مناسبی برای فرایند نشان‌دارسازی محسوب می‌گردد. خلوص رادیونوکلیدی نمونه حاوی رادیونوکلید ید-۱۲۳ با استفاده از آشکارساز ژرمانیم فوق‌خالص بررسی شد. شکل ۲ طیف گامای نمونه حاوی ید-۱۲۳ را پس از پرتو دهی گاز زنون-۱۲۴ نشان می‌دهد. پیک غالب در انرژی ۱۵۹ keV مربوط به انتشار فوتون گامای شاخص ید-۱۲۳ است که یکی از دلایل اصلی انتخاب این رادیونوکلید برای کاربردهای تصویربرداری پزشکی است. حضور غالب این پیک در مقایسه با سایر پیک‌ها نشان‌دهنده خلوص بالای رادیونوکلیدی است. پیک‌های کوچک‌تری که در انرژی‌های پایین‌تر مشاهده می‌شوند احتمالاً ناشی از حضور مقادیر بسیار اندکی از آلاینده‌های رادیونوکلیدی همچون ^{125}Xe ، ^{123}Xe یا ^{123}Cs هستند که در اثر واکنش‌های جانبی به وجود آمده‌اند. با این حال، این پیک‌ها در محدوده کمتر از ۱٪ کل اکتیویته قرار دارند و در ارزیابی کیفی توسط آشکارساز HPGe قابل چشم‌پوشی هستند. خلوص بالای رادیونوکلیدی بیش از ۹۹٪ تأیید می‌کند که فرایند پرتو دهی و تخلیص ید-۱۲۳ به درستی انجام شده و محصول تولیدشده برای نشان‌دارسازی ترکیب MIBG مناسب است. اهمیت این موضوع در این است که حضور رادیونوکلیدهای اضافی ممکن است موجب افزایش دز جذبی ناخواسته در بیماران شده و کیفیت تصاویر را کاهش دهد. همچنین، ید-۱۲۳ با انرژی گامای خالص و نیمه‌عمر مناسب (۱۳ ساعت) گزینه‌ای ایدئال برای تصویربرداری تشخیصی محسوب می‌شود.

۲.۳ تهیه و کنترل کیفی $^{123}\text{I-MIBG}$

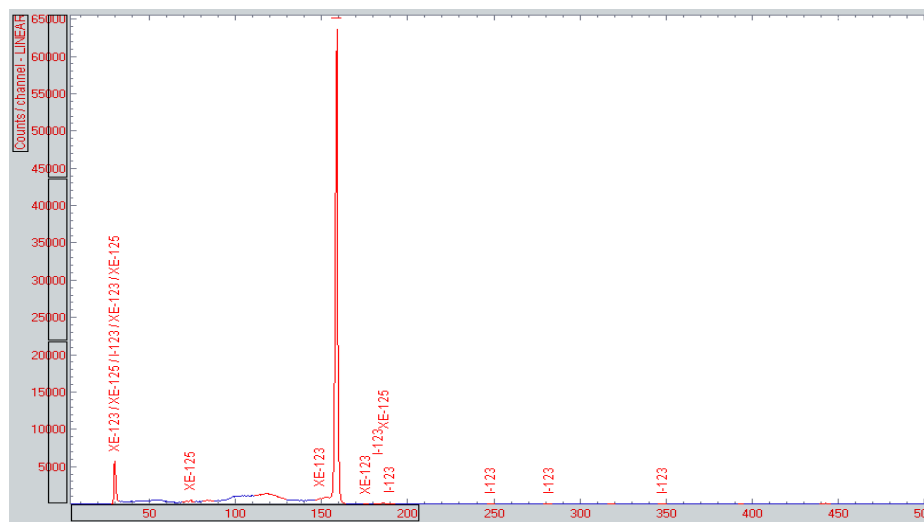
رادیونوکلید ید-۱۲۳ پس از تأیید مراحل کنترل کیفی و با غلظت اکتیویته مناسب جهت نشان‌دارسازی MIBG استفاده

شد. واکنش نشان‌دارسازی در دمای ۱۶۰ درجه سلسیوس و به مدت ۳۰ دقیقه انجام شده و با استفاده از رزین Dowex تخلیص گردید. بررسی خلوص رادیوشیمیایی محصول نهایی با استفاده از رادیوکروماتوگرافی لایه نازک با کاغذ واتمن شماره ۳ و مخلوطی از حلال‌های بوتانول: آب مقطر: استیک اسید به نسبت ۱:۱:۴ انجام شد (شکل ۳). نتایج کروماتوگرافی لایه نازک (RTLC) برای ید-۱۲۳ آزاد شکل ۳ (الف) و ترکیب نشان‌دار شده $^{123}\text{I-MIBG}$ شکل ۳ (ب) نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، ید-۱۲۳ آزاد در نزدیکی مبدأ باقی مانده و در حدود $R_f = 0/1 - 0/2$ تجمع یافته است. این رفتار، با توجه به قطبیت بالای ید آزاد و تمایل آن به برهم‌کنش با فاز ساکن، قابل پیش‌بینی است. در مقابل، رادیوداروی $^{123}\text{I-MIBG}$ در انتهای جبهه حلال $R_f = 0/9$ ظاهر شده که نشان‌دهنده تحرک بالای مولکول نشان‌دار در حلال و تأییدی بر اتصال موفق ید-۱۲۳ به ترکیب MIBG است. فاصله کامل دو پیک (و نبود هرگونه پیک میانی یا دوگانه) نشان‌دهنده موفقیت‌آمیز بودن فرایند نشان‌دارسازی و عدم حضور آلاینده‌های میانجی یا محصول ناقص است. همچنین عدم مشاهده پیک‌های جداگانه‌ای در R_f پایین در کروماتوگرام ب، بیانگر عدم وجود ید آزاد در ترکیب نهایی است که تأییدکننده خلوص رادیوشیمیایی بالای محصول (بیش از ۹۹٪) است. این نتایج نه تنها از لحاظ کیفی نشان‌دار بودن صحیح را نشان می‌دهند، بلکه از نظر ایمنی نیز حائز اهمیت‌اند، چرا که حضور ید آزاد می‌تواند موجب برداشت غیراختصاصی در تیروئید و سایر اندام‌ها شده و منجر به افزایش دز ناخواسته به بیمار گردد. بنابراین، خلوص بالای $^{123}\text{I-MIBG}$ تولید شده، این ترکیب را مناسب استفاده در تصویربرداری هدفمند از تومورهای نورواندوکراین و بافت قلب می‌سازد.

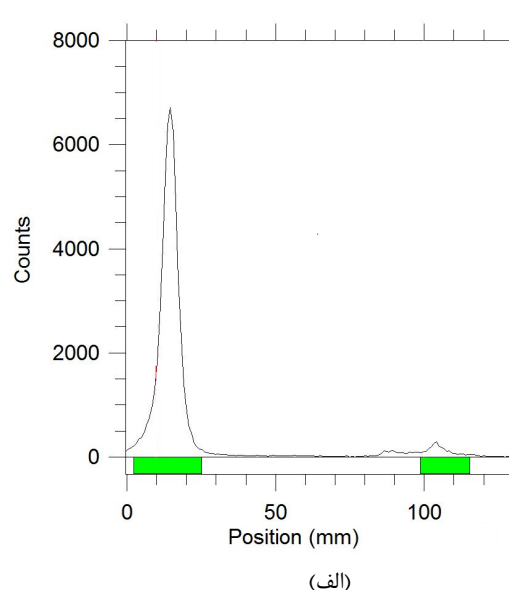
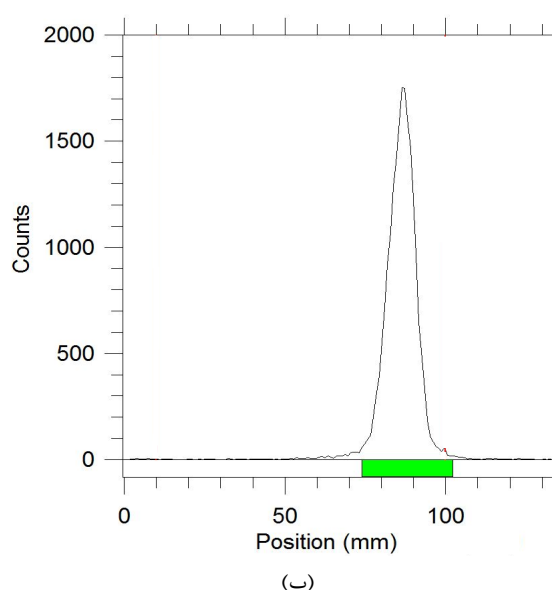
۳.۳ مطالعات پایداری

پایداری رادیودارو در بافر PBS (۴ درجه سانتی‌گراد) و در دمای اتاق مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج بررسی خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نشان‌دار پس از نگهداری در بافر PBS و در دمای اتاق نشان داد که خلوص رادیوشیمیایی بعد از ۴ ساعت بیشتر از ۹۶٪ بود. شایان ذکر است که برای پایداری بیشتر رادیوداروی $^{123}\text{I-MIBG}$ می‌بایست پس از تولید در یخ خشک نگهداری شود و در هنگام مصرف درون‌تنی بلافاصله پس از هم‌دمای شدن با دمای محیط، تزریق شده و اسکن صورت پذیرد.





شکل ۲. طیف گامای نمونه حاوی رادیونوکلید ید-۱۲۳.



شکل ۳. کروماتوگرام RTLC نمونه ید-۱۲۳ آزاد (الف) و رادیوداروی ^{123}I -MIBG (ب) در مخلوط حلال‌های بوتانول: آب مقطر: استیک اسید به نسبت ۱:۱:۴ با کاغذ واتمن شماره ۳.

نگهداری طولانی مدت ید در این بافت است. علاوه بر تیروئید، جذب قابل توجهی در معده و به میزان کمتر در روده‌ها نیز مشاهده شده است. این توزیع ناشی از برداشت غیراختصاصی ید توسط مخاط دستگاه گوارش است. سایر بافت‌ها از جمله قلب، مغز، کلیه، کبد و عضله جذب ناچیزی نشان می‌دهند که با رفتار فیزیولوژیک ید آزاد تطابق دارد. این نتایج به وضوح نشان می‌دهد که ید-۱۲۳ در فرم آزاد خود فاقد اختصاصیت بافتی بوده و به‌ویژه در تیروئید تجمع می‌یابد. این موضوع اهمیت استفاده از ترکیبات نشان‌دار شده ید-۱۲۳ نشان می‌دهد که می‌توانند بافت‌های خاصی مانند اعصاب سمپاتیک یا قلب را هدف‌گیری کنند و در عین حال از برداشت ناخواسته توسط تیروئید جلوگیری کنند.

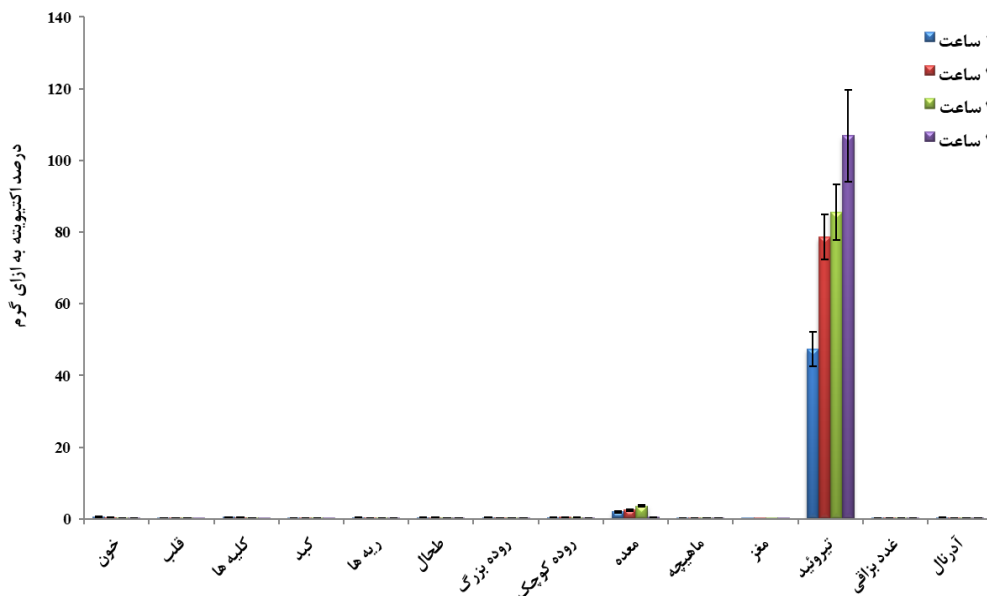
۴.۳ بررسی توزیع زیستی ید-۱۲۳ و رادیودارو در موش‌های صحرایی سالم

توزیع زیستی در موش‌های سالم در فواصل زمانی مختلف پس از تزریق ید-۱۲۳ و رادیودارو (۵/۵-۱۱/۱ مگابکرل) از طریق ورید دم مورد مطالعه قرار گرفت. شکل ۴ الگوی توزیع زیستی رادیونوکلید ید-۱۲۳ آزاد را در موش‌های سالم در فواصل زمانی ۱، ۲، ۴ و ۲۴ ساعت پس از تزریق نشان می‌دهد. همان‌طور که انتظار می‌رود، بیشترین جذب در غده تیروئید مشاهده شده است. این تجمع به دلیل تمایل شدید تیروئید به برداشت ید آزاد از جریان خون و ذخیره‌سازی آن در فولیکول‌های تیروئیدی است. میزان جذب تیروئید از ساعت اول تا ساعت ۲۴ روندی افزایشی را نشان می‌دهد که نشان‌دهنده برداشت تدریجی و

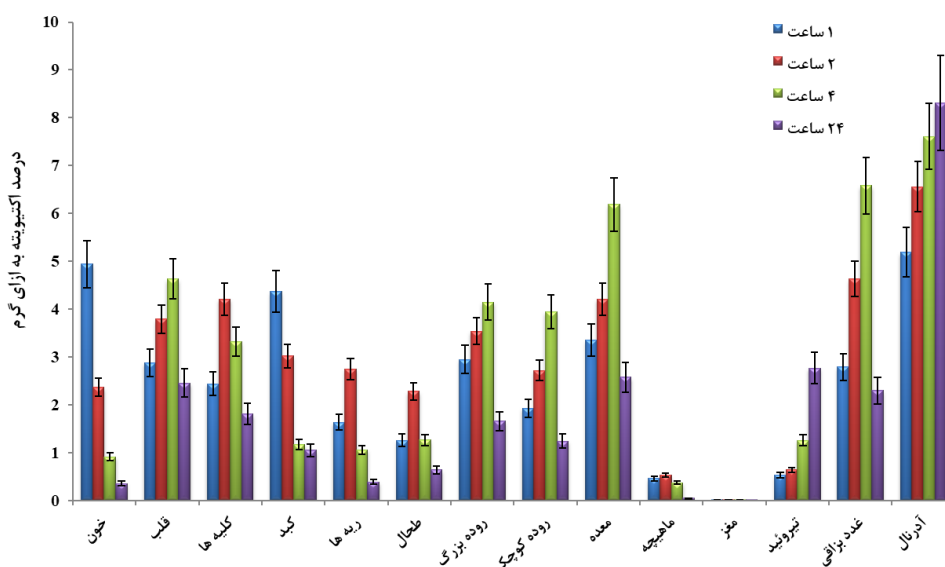


نورون‌های آدرنژیک قلبی به طور مؤثر این ترکیب را از طریق ناقل نوراپی‌نفرین برداشت می‌کنند. این ویژگی، $^{123}\text{I-MIBG}$ را به‌گزینه‌ای ارزشمند برای تصویربرداری از عملکرد سمپاتیک قلب تبدیل کرده است. این نتایج در مقایسه با شکل ۴ تأکید می‌کند که $^{123}\text{I-MIBG}$ در مقایسه با ید آزاد دارای توزیع زیستی کاملاً اختصاصی‌تر است، که آن را به یک رادیوداروی تشخیصی ایدئال برای تومورهای نورواندوکراین و بیماریهای قلبی تبدیل می‌کند.

شکل ۵ الگوی توزیع زیستی رادیوداروی $^{123}\text{I-MIBG}$ را در موش‌های سالم در فواصل زمانی مختلف نشان می‌دهد. برخلاف ید-۱۲۳ آزاد (شکل ۴) که عمدتاً در تیروئید تجمع یافت، ترکیب نشان‌دار $^{123}\text{I-MIBG}$ جذب بسیار کمی در تیروئید داشته و در عوض تجمع مشخصی در قلب، غدد بزاقی، غده آدرنال و معده نشان داده است. این نتایج نشان‌دهنده پایداری درون‌تنی بالای رادیودارو و نشان‌دار شدن موفق ترکیب هستند. بالاترین میزان جذب در غده آدرنال مشاهده شد که نشان‌دهنده توانایی بالای ردیابی سلول‌های نورواندوکرینی توسط MIBG است. جذب چشمگیر در قلب نیز قابل توجه است، چرا که



شکل ۴. پراکنش زیستی رادیونوکلید ید-۱۲۳ آزاد در موش‌های سالم.

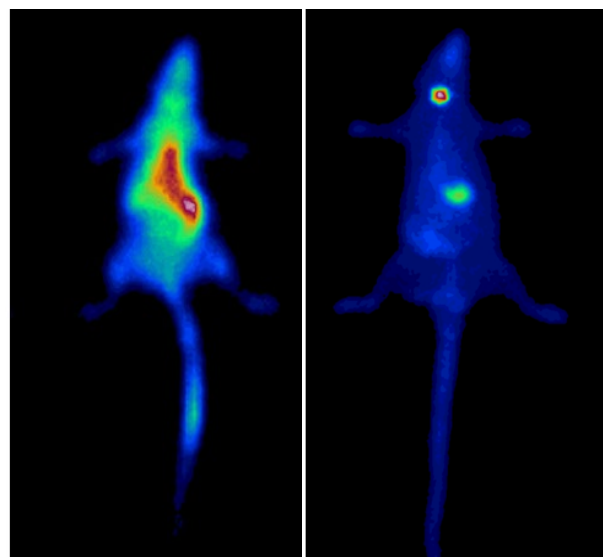


شکل ۵. پراکنش زیستی رادیوداروی $^{123}\text{I-MIBG}$ در موش‌های سالم.



۵.۳ مطالعات تصویربرداری

شکل ۶ تصاویر SPECT از دو موش سالم را یک ساعت پس از تزریق ید-۱۲۳ آزاد (الف) و رادیوداروی $^{123}\text{I-MIBG}$ (ب) نشان می‌دهد. در تصویر الف، تجمع شدید سیگنال در ناحیه گردنی حیوان مشاهده می‌شود که با موقعیت غده تیروئید مطابقت دارد و بیانگر برداشت اختصاصی ید آزاد توسط بافت تیروئید است. همچنین، جذب پراکنده‌ای در بخش شکمی دیده می‌شود که می‌تواند ناشی از جذب ید در دستگاه گوارش باشد. در مقابل، تصویر اخذ شده از موش پس از تزریق $^{123}\text{I-MIBG}$ تجمع بسیار متفاوتی را نشان می‌دهد. برخلاف ید آزاد، تجمع شدیدی در ناحیه میانی قفسه سینه (مربوط به قلب) و سایر نواحی داخلی دیده می‌شود که تطابق بالایی با نتایج توزیع زیستی دارد. عدم مشاهده سیگنال در تیروئید نشان می‌دهد که ترکیب نشان‌دار شده درون بدن پایدار بوده و فاقد ید آزاد است، که از نظر ایمنی و دز پرتوی بسیار اهمیت دارد. این تصاویر نه تنها اثربخشی رادیودارو را در هدف‌گیری بافت‌های خاص تأیید می‌کنند، بلکه عدم نیاز به مهار تیروئید یا تجویز پیش‌گیرانه مواد محافظتی (مثل پرکلرات) یکی از مزایای کلینیکی مهم $^{123}\text{I-MIBG}$ نسبت به ید آزاد به شمار می‌رود.



(ب)

(الف)

شکل ۶. تصاویر SPECT پس از یک ساعت از تزریق محلول ید-۱۲۳ آزاد (الف)، و تزریق رادیوداروی $^{123}\text{I-MIBG}$ (ب) به موش‌های سالم.

۴. نتیجه‌گیری

بنابر اهمیت توسعه رادیوداروی $^{123}\text{I-MIBG}$ به منظور تصویربرداری از بیماری‌های قلبی-عروقی و تومورهای متنوع، در این مطالعه رادیوداروی مذکور در کشور تهیه و کنترل کیفی شد و توزیع زیستی آن در موش‌های صحرایی سالم ارزیابی و با توزیع زیستی ید-۱۲۳ آزاد مقایسه شد. نتایج این مطالعه نشان داد که تولید رادیونوکلید ید-۱۲۳ در اثر بمباران هدف گاز زنون-۱۲۴ و با استفاده از پروتون‌های با انرژی ۲۸/۵ مگاالکترون ولت با اکتیویته بالای مقدار $16/65 \pm 0/4$ گیگابکرل، غلظت اکتیویته $8/47 \pm 0/2$ گیگابکرل بر میلی‌لیتر، و خلوص رادیونوکلیدی و رادیوشیمیایی بیش از ۹۹٪ در شتاب‌دهنده سیکلوترون تنها با ۱۵۰ دقیقه پرتودهی ممکن است. همچنین در این تحقیق، رادیوداروی $^{123}\text{I-MIBG}$ با خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ۹۹٪ تهیه شد. توزیع زیستی رادیوداروی $^{123}\text{I-MIBG}$ و ید-۱۲۳ با استفاده از تشریح و تصویربرداری الگوی کاملاً متفاوتی را در بدن موش‌های صحرایی نشان داد که حاکی از پایداری درون‌تنی رادیودارو است. جذب بالای این رادیودارو در قلب حاکی از عملکرد مناسب این رادیودارو و در تطابق کامل با عملکرد رادیودارو است. در این مطالعه، بازده نشان‌دارسازی ترکیب MIBG با رادیونوکلید ید-۱۲۳ برابر با $86/4 \pm 2/3$ درصد محاسبه شد. این مقدار از طریق اندازه‌گیری مستقیم خلوص رادیوشیمیایی نمونه به روش رادیوکروماتوگرافی لایه نازک و محاسبه درصد فعالیت مولکولی متصل به ترکیب هدف در برابر ید آزاد به‌دست آمد. در این تحقیق، با وجود استفاده از روش ساده دستی و عدم بهره‌گیری از سنتزگر خودکار، بازده نشان‌دارسازی قابل قبولی حاصل شده است. این مقدار به‌ویژه برای مقیاس‌های پیش‌بالینی و مطالعات حیوانی مناسب بوده و نشان‌دهنده بهینه‌بودن نسبی پارامترهای واکنش شامل pH، دما، و زمان واکنش است. با انجام بهینه‌سازی‌های بیشتر نظیر استفاده از سنتزگر خودکار، افزایش غلظت MIBG، به‌کارگیری کاتالیست‌های نوین و پایش پیوسته دما، می‌توان انتظار داشت بازده نشان‌دارسازی به بیش از ۹۰٪ ارتقاء یابد.

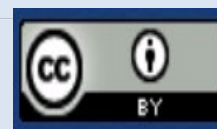


مراجع

1. Rehman M, Mumtaz M, Fatima N, Shahzad K. Primary hepatic neuroendocrine tumor: A rare neuroendocrine tumor. *Med. Rep.* 2025;9:100155.
2. Chang M, Peng C, Chen C, Shih Y, Chen J, Tai Y, Chiang Y. Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine (I-123 MIBG) in Clinical Applications: A Comprehensive Review. *Pharm.* 2024;17:1563-1574.
3. Tsukamoto S, Kawabata K, Ito S, Saya Ando. Adrenal ganglioneuroma with nodal metastases on ^{123}I -MIBG SPECT/CT and ^{18}F -FDG PET/CT. *Radiol. Case Rep.* 2024;19:5128-5132.
4. Verschure D, Nakajima K, Verberne H.J. Cardiac ^{123}I -MIBG Imaging in Heart Failure. *Pharm.* 2022;15(6):656-564.
5. Merlet P, Pouillort F. Sympathetic Nerve alterations assessed with ^{123}I -MIBG in the failing human heart. *J. Nucl. Med.* 1999;40:224-237.
6. Soman P, Travin M.I, Gerson M, Cullom S.J, Thompson R. I-123 MIBG Cardiac Imaging. *J. Nucl. Cardiol. Off. Publ. Am. Soc. Nucl. Cardiol.* 2015;22:677-685.
7. Richard J.P. MIBG sintigraohic assessment of cardiac adrenergic activity in response to altitude hypoxia. *J. Nucl. Med.* 1990;31:34-37.
8. Wieland D.M, Wu J. Radiolabeling adrenergic neuron blocking agents: adrenomedullary imaging with ^{131}I -iobobenzylguanidine. *J. Ncl. Med.* 1980;21:349-353.
9. Wieland D.M, Brown L.E, Tobes M.C. Imaging the primate adrenal medulla with [^{123}I] and [^{131}I] meta-Iodo benzyl guanidine: Concise communication. *J. Nucl. Med.* 1981;22:358-364.
10. Sisson J.C, Frager Ms, Valk T.W. Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.* 1981;305:12-17.
11. Ewan M.C, A.J, Shapiro, Sisson B. JC: Radioiodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumours. *Semin Nucl. Med.* 1985;15:132-153.
12. Jacobson A.F, Deng H, Lombard J. ^{123}I -Meta-Iodobenzylguanidine scitigraphy for the detection of neroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2020;95:2596-2606.
13. Grunwald F, Ezziddin S. ^{131}I -Metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl. Med.* 2010;40:153-163.
14. Melograna J. Iobenguane sulfate, I-131 (CIS-US) 03/24/1994 approval (tumor management): Pharmacology/Toxicology. *NDA20-084, 13 August 1993.*
15. Draximarge® MIBG iobenguane I-131 injection, USP (package insert). *Kirkland, Quebec, Canada, Draximage, Inc.* March 2006.
16. Iobenguane sulfate I-131 injection diagnostic: For intravenous use. *Bedford, Ma, CISUS, Inc.* July 1999.
17. Kline R.C, Swanson D.P, Wieland D.M. Myocardial imaging in man with I-123 metaiodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.* 1981;22:129-132.
18. Raffel D.M, Wieland D.M. Development of MIBG as a cardiac innervation-imaging agent. *J. Am Coll Cardio Image.* 2010;3:111-116.
19. Eslami M, KaKavand T, Mirzaei M. Target design and feasibility study of the production of ^{123}I radioisotope via $^{124}\text{Xe}(p, x)^{123}\text{I}$ reaction. *J. of Nucl Sci. and Tech.* 2015;71:89-95 [In Persian].
20. Davarpanah M.R, Attar Nosrati S, Khoshhosn H, Kazemi Boudani M, Fazlali M, Ghannadi Maragheh M. Investigation of Radioiodination of Meta-Iodobenzylguanidine Compound with ^{131}I Isotope in Solid Phase Using Cu Catalyser. *J. of Nucl Sci. and Tech.* 2012;59:1-7 [In Persian].
21. Sattari A. Fast Preparation of ^{131}I -MIBG. *J. of Nucl Sci. and Tech.* 2004;30:25-30 [In Persian].
22. Sattari A, Kamali Moghadam K, Mirzaie M, Aslani G, Bahrami A, Rajamand A.A. Formulation of Sodium Iodide ($\text{Na } ^{123}\text{I}$) Oral Capsule. *J. of Nucl Sci. and Tech.* 2007;38:13-17 [In Persian].
23. IAEA, IAEA-TECDOC-1401: Quantifying Uncertainty in Nuclear Analytical Measurements. *IAEA, Vienna, Austria.* 2004.

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

رجبی فر، سعید، میرزایی، محمد، رحیمی، محمد، رسولی گرمارودی، سمیه، یوسفنیا، حسن. (۱۴۰۴)، تهیه، کنترل کیفی و بررسی توزیع زیستی رادیوداروی ^{123}I -MIBG. *مجله علوم، مهندسی و فناوری هسته‌ای*، ۱۱۳ (۳)، ۲۰-۱۲. DOI: <https://doi.org/10.24200/nst.2025.1796.2106>
 Url: https://jonsat.nstri.ir/article_1741.html

