



بررسی فرایند رادیو یددار شدن ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین با ایزوتوپ ^{131}I به روش جانشینی هسته‌دوستی در فاز جامد با استفاده از کاتالیزگر مس

محمد رضا داورپناه، سیما عطارنصرتی*، حسینعلی خوش حسن، مصطفی کاظمی بودانی، مرتضی فضلعلی، محمد قنادی مراغه پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۳۶۵، تهران - ایران

چکیده: در این تحقیق فرایند رادیو یددار شدن ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین (MIBG) با ید-۱۳۱ به روش جانشینی هسته‌دوستی در حضور آمونیم سولفات و کاتالیزگر مس (II) مورد بررسی قرار گرفته است. به منظور بهینه‌سازی فرایند، تأثیر پارامترهای مختلف بر بازده نشان‌دارسازی بررسی گردید. نتایج حاصل از آزمایش‌های مختلف نشان داد که استفاده از حمام روغن با دمای 160°C ضروری است. پس از اتمام فرایند نشان‌دارسازی، مرحله‌ی خالص‌سازی محصول نهایی با استفاده ستون حاوی رزین Dowex 1x8 به انجام رسید. بازده به طور متوسط ۹۷٫۲ درصد بود. در این روش فرایند نشان‌دارسازی متایدوبنزیل گوانیدین با ید-۱۳۱ (با فعالیت پرتوزایی ۱۸۵ MBq برای دز تشخیصی و ۳۳۳۰ MBq برای دز درمانی) ساده و سریع بوده و کلیه‌ی الزامات مربوط به تولید روزمره‌ی رادیوداروی ^{131}I -MIBG برای مصارف تشخیصی و درمانی رعایت می‌شود. در این تحقیق، تولید رادیوداروی ^{131}I -MIBG در مقیاس صنعتی صورت گرفته است.

کلید واژه‌ها: متایدوبنزیل گوانیدین، ید-۱۳۱، رادیو یددار شدن، نشان‌دارسازی، رادیودارو

Investigation of Radioiodination of Meta-Iodobenzylguanidine Compound with ^{131}I Isotope in Solid Phase Using Cu Catalyser

M.R. Davarpanah, S. Attar Nosrati*, H. Khoshhosn, M. Kazemi Boudani, M. Fazlali, M. Ghannadi Maragheh
Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 11365-8486, Tehran - Iran

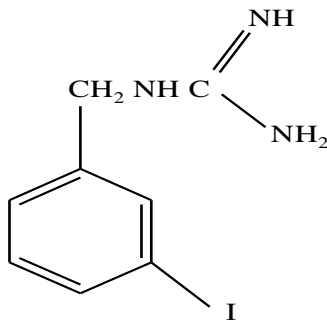
Abstract: In this study the radioiodination process of meta-iodobenzylguanidine with ^{131}I isotope in presence of ammonium sulphate and Cu(II) Catalyser was investigated. In order to optimize the process, the influence of different parameters on labeling yield was studied. The results of experiments showed that the use of oil bath with temperature of 160°C is necessary. After the labeling process, purification step of the final product was carried out using Dowex-1x8 resin. The mean labeling yield was 97.2%. In this method radiolabelling of MIBG with ^{131}I (185 MBq for diagnostic dose and 3330 MBq for therapeutic dose) is quite simple and it complies with the requirements of routine production of ^{131}I -MIBG radiopharmaceutical for diagnostic and therapeutic purposes. This paper is a narration of industrial scale production of ^{131}I -MIBG radiopharmaceutical.

Keywords: Meta-Iodobenzylguanidine, ^{131}I , Radioiodination, Radiolabelling, Radiopharmaceutical

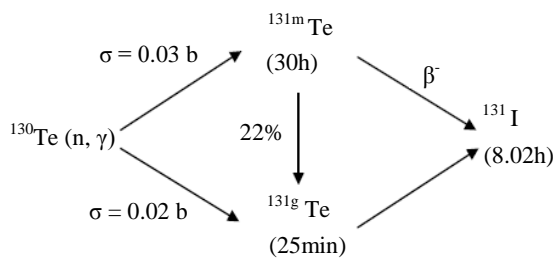


۱. مقدمه

ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین با یک حلقه‌ی بنزن و یک عامل گوانیدین دارای تشابه ساختاری با سلول‌های بخش مرکزی غدد فوق کلیوی است (شکل ۱).



شکل ۱. ساختار ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین.



شکل ۲. تولید ید-۱۳۱ از طریق واکنش $^{130}\text{Te}(n, \gamma)^{131}\text{I}$.

^{131}I -MIBG رادیوداروی بسیار ارزشمندی است که در پزشکی هسته‌ای برای مقاصد تشخیصی و درمانی قابل استفاده است [۱ تا ۵]. نوع تشخیصی این رادیودارو برای تصویربرداری از تومورهای نورواندوکرین به خصوص فتوکروموسیتوما، نوروبلاستوما کاربرد دارد و نوع درمانی آن برای درمان تومورهایی از قبیل فتوکروموسیتوما، نوروبلاستوما، پاراگانگلیوما، کارسینوما‌ی مدولاری تیروئید و تومورهای کارسینوئید استفاده می‌شود [۶ تا ۱۰]. ایزوتوپ ید-۱۳۱ با نیم-عمر ۸ روز به شکل سدیم یدید دیده شده و از محصولات شکافت اورانیم و یا فعال‌سازی نوترونی ^{130}Te تولید می‌شود. واکنش (n, γ) روی ^{130}Te منجر به تشکیل ^{131m}Te و ^{131g}Te می‌شود که هر دو نهایتاً به ^{131}I واپاشیده می‌شوند (شکل ۲).

روش‌هایی از نوع الکترون‌خواه و هسته‌دوست برای رادیو یددار شدن ارایه شده است [۱۵ و ۱۶]. در انتخاب روش جنبه‌های زیر باید لحاظ شوند:

- محل قرارگیری ید پرتوزا طوری باشد که منجر به حداقل تغییرات در فعالیت زیستی شود.
- اطلاعات کافی در مورد خواص دارویی و سمیت ترکیب یددار شده موجود باشد.
- ترکیب یددار در بافت زنده پایدار باشد.
- فرایند نشان‌دارسازی طی چند ساعت و ترجیحاً در یک مرحله انجام شود.
- بازده نشان‌دارسازی بالا باشد.
- فعالیت ویژه‌ی نمونه معلوم باشد.

از میان روش‌های مذکور روش جانشینی هسته‌دوستی به دلیل برخورداری از بازده بالاتر نسبت به روش الکترون‌دوستی برای نشان‌دارسازی ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین با ایزوتوپ ^{131}I ، انتخاب شد. این واکنش می‌تواند در فاز حلال، فاز مذاب و یا تحت شرایط حالت جامد انجام شود. نشان‌دارسازی ترکیب

نشان‌دارسازی ایزوتوپی فرایندی است که در آن اتم یا گروهی از اتم‌های مولکول با اتم یا گروهی از اتم‌های متفاوت یا مشابه پرتوزا جای‌گزین می‌شود.

روش‌های رادیو یددار شدن براساس طبیعت فرایند به سه دسته‌ی فیزیکو- شیمیایی، شیمیایی و آنزیمی طبقه‌بندی می‌شوند. از میان روش‌های فوق تنها روش‌های شیمیایی می‌توانند تولید رادیودارو با بازده نشان‌دارسازی و فعالیت پرتوزایی ویژه‌ی بالا را امکان‌پذیر سازند [۱۱ تا ۱۴].

براساس نوع واکنش به کار رفته، روش‌های شیمیایی فرایند یددار شدن به دو دسته‌ی کلی- جانشینی هسته‌دوستی و جانشینی الکترون‌خواهی تقسیم می‌شوند. به طور کلی فرایندهای نشان‌دار شدن از قوانین فیزیکو- شیمیایی پیروی می‌کنند ولی تحت شرایط استوکیومتری رخ می‌دهند. غلظت ماده‌ی پرتوزا در محیط واکنش 10^6 تا 10^9 برابر کم‌تر از مولکول‌هایی است که باید نشان‌دار شوند. این امر، بازده بالای نشان‌دارسازی در واکنش‌های استخلافی برگشت‌پذیر را توجیه می‌کند که در آن‌ها سرعت واکنش برگشت 10^6 تا 10^9 برابر کم‌تر از واکنش رفت است.



صورت محلول ^{131}I Na حاصل از فعال‌سازی نوترونی ^{130}Te در رآکتور تحقیقاتی تهران تهیه شد.

۲.۱.۲ تجهیزات مورد استفاده

ویال ته گرد به حجم ۱۰ میلی‌لیتر، حمام روغن، حمام آب ساخت شرکت ممرت^(۱)، گرم‌کن - به هم زن ساخت شرکت هایدولف^(۲)، گیره و پایه، سرنگ همیلتون به حجم ۵۰۰ μl و ۱۰۰ μl ، اپندورف، کاغذ pH متر، ترازوی دیجیتالی با دقت ۵ رقم اعشار.

۲.۲ نشان‌دارسازی ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین با ایزوتوپ ^{131}I

مقادیر مشخصی از ترکیبات متایدوبنزیل گوانیدین و آمونیم سولفات به یک ویال ته گرد ۱۰ میلی‌لیتری اختصاص داده شده به واکنش، منتقل و ابتدا با یک درپوش پلاستیکی با روکش تفلون و سپس با درپوش آلومینیومی بسته شد. ویال به منظور اطمینان از نبود اکسیژن (به منظور جلوگیری از هر گونه فرایند اکسایش و هم‌چنین استریل ماندن محیط واکنش) به مدت ۵ دقیقه در معرض گاز نیتروژن قرار داده شد. سپس با استفاده از سرنگ همیلتونی حجم معینی از محلول سولفات مس به غلظت (۳/۲۵ mg/ml) پیش از این تهیه شده و هم‌چنین استیک اسید یخی و نهایتاً محلول ید-۱۳۱ (به شکل ^{131}I Na) با فعالیت و حجم موردنظر به ویال افزوده شد. آن‌گاه ویال به مدت ۳۰ دقیقه درون حمام آب با دمای 160°C قرار داده شد. پس از گذشت زمان فوق، ویال از حمام خارج شده و به آن اجازه داده شد تا دمای محیط سرد شود. در این مرحله، محلول با تنظیم pH فیزیولوژیکی آن با استفاده از بافر استات از ستون پر شده با رزین داوکس در شکل CI آن که پیش از این با محلول استریل سالین شستشو داده شده بود عبور داده شد.

۳.۲ بهینه‌سازی فرایند نشان‌دارسازی ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین

برای تعیین بازده نشان‌دارسازی از روش کروماتوگرافی لایه‌ی نازک (TLC) روی سیلیکاژل و با استفاده از حلال آمونیم هیدروکسید ۱۰ درصد و پروپانول به نسبت حجمی ۳:۱ (V/V) به عنوان فاز متحرک استفاده شد. مقدار R_f برای MIBG نشان‌دار شده ۰/۴ تا ۰/۵ و برای ید آزاد ۰/۷ تا ۰/۸ می‌باشد.

متایدوبنزیل گوانیدین با ایزوتوپ ^{131}I در فاز حلال و تحت شرایط جریان برگشتی از نظر آلودگی مشکلات زیادی دارد. از این گذشته، بازده نشان‌دارسازی آن بالا نیست [۱۷]. راه حل این مشکل انجام فرایند تبادل ایزوتوپی در شرایط مذاب و یا حالت جامد است. البته در این روش با توجه به پایین بودن سرعت فرایند جانشینی هسته‌دوستی در ترکیبات آروماتیک می‌توان از کاتالیزگر مس برای افزایش سرعت واکنش بهره برد.

بر این اساس، برای انجام فرایند نشان‌دارسازی ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین با ایزوتوپ ^{131}I روش جانشینی هسته‌دوستی در فاز جامد انتخاب و با بهره‌گیری از کاتالیزگر مس برای تولید رادیوداروی ^{131}I -MIBG در مقیاس صنعتی مورد استفاده قرار گرفت.

هدف این تحقیق، مطالعه‌ی فرایند رادیو یددار شدن ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین است. در این تحقیق رادیوداروی تشخیصی و درمانی ^{131}I -MIBG با روشی ایمن، مطمئن، با تکرارپذیری بالا و برخورداری از استانداردهای جهانی تهیه شد. این کار با بررسی‌ها، مطالعات اولیه و امکان‌سنجی در شرایط موجود در کشور شروع شد. سپس مراحل ساخت تجهیزات موردنیاز به انجام رسید. در ادامه با بررسی و تحلیل سازوکار واکنش نشان‌دارسازی ترکیب MIBG با ایزوتوپ ^{131}I ، فرایند تولید این رادیودارو طراحی گردید. با بررسی‌های به عمل آمده فرمول‌بندی نهایی برای تولید محصول با بازده نشان‌دارسازی بالا انتخاب شد. پس از این مرحله کلیه‌ی پارامترهای مؤثر بر فرایند نشان‌دارسازی شناسایی و بهینه‌سازی گردید. رادیوداروی ^{131}I -MIBG تولید شده به روش فوق تحت آزمایش‌های کنترل کیفی قرار گرفته و پایداری آن در شرایط نگهداری مختلف ارزیابی شد. در حال حاضر رادیوداروی فوق در مقیاس صنعتی تولید و در دسترس مراکز پزشکی هسته‌ای قرار می‌گیرد.

۲. بخش تجربی

۱.۲ مواد و دستگاه‌ها

۱.۱.۲ مواد

متایدوبنزیل گوانیدین از شرکت ABX، آمونیم سولفات، مس سولفات، سدیم متابی سولفیت، سدیم استات، استیک اسید یخی، سود، رزین داوکس همه از شرکت مرک آلمان و آب استریل و محلول ایزوتونیک سالین از داخل کشور تهیه شدند. ^{131}I به

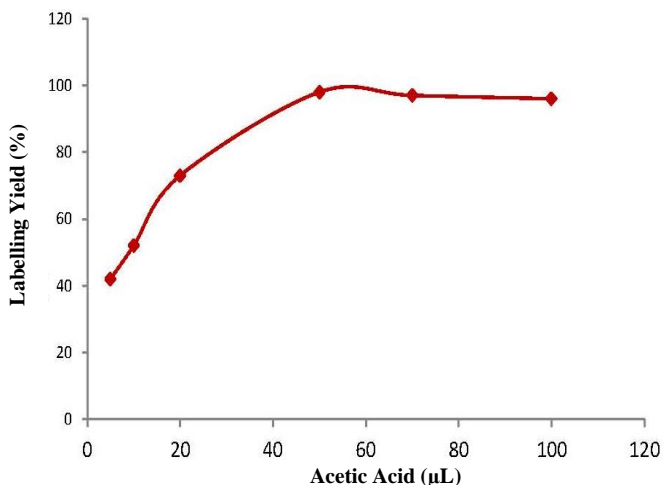


۳.۳.۲ تأثیر افزایش مقدار استیک اسید

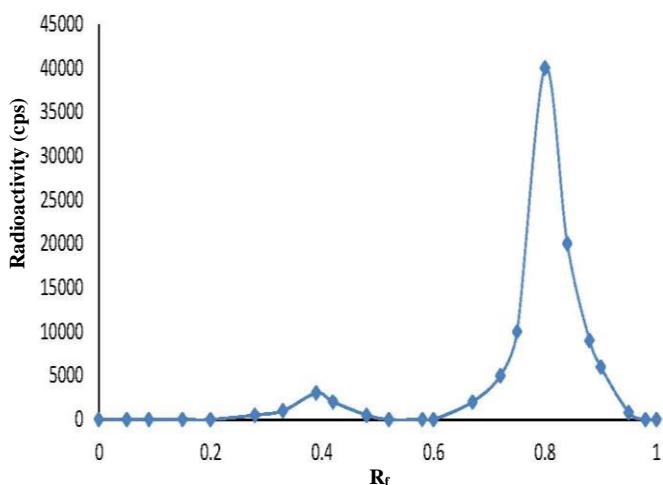
افزایش تأثیر مقدار استیک اسید بر فرایند نشان‌دارسازی با وارد نمودن مقادیر مختلفی از استیک اسید یخی به محیط واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این بررسی در شکل ۴ نشان داده شده است.

۴.۳.۲ آزمایش‌های کنترل کیفی

تعیین خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نشان‌دار شده، با بهره‌گیری از روش TLC روی سیلیکاژل و با استفاده از حلال آمونیم هیدروکسید ۱۰ درصد و پروپانول به نسبت حجمی ۳:۱ به انجام رسید (شکل ۵). بررسی پایداری رادیوداروی تهیه شده، از طریق بررسی خلوص رادیوشیمیایی آن در مدت یک هفته در دماهای اتاق، ۴- و ۲۰°C- مورد آزمایش قرار گرفت (شکل ۶).



شکل ۴. تأثیر مقدار استیک اسید بر فرایند نشان‌دارسازی.



شکل ۵. نمودار R_f برای MIBG نشان‌دار شده و ید آزاد.

به منظور بهینه‌سازی شرایط فرایند نشان‌دارسازی، تأثیر پارامترهای مختلف از قبیل واکنش‌گرها و مقادیر آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

۱.۳.۲ تأثیر غلظت واکنش‌گرهای مختلف

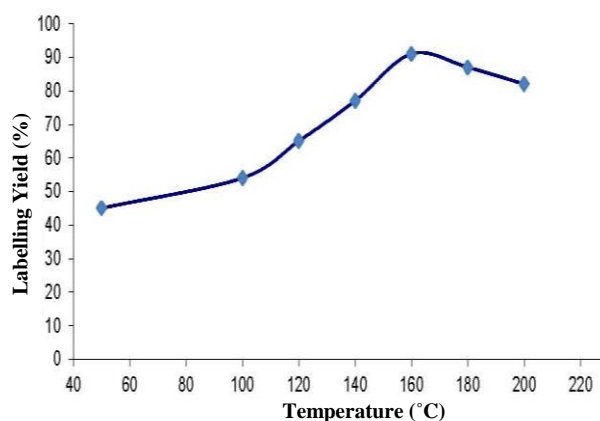
تأثیر غلظت واکنش‌گرهای مختلف بر روی بازده فرایند تبادل ایزوتوپی بررسی شد. آزمایش‌ها و نتایج حاصل از آن‌ها در جدول ۱ خلاصه شده است.

۲.۳.۲ تأثیر دما

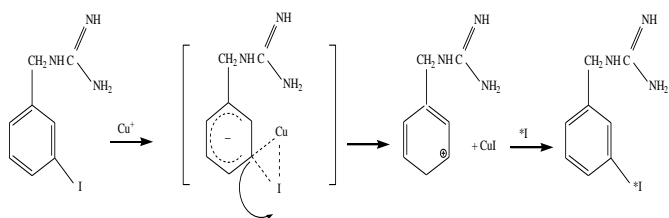
به منظور بررسی اثر دما بر فرایند نشان‌دارسازی، این فرایند در دماهای ۵۰، ۱۰۰، ۱۲۰، ۱۴۰، ۱۶۰، ۱۸۰ و ۲۰۰°C انجام شد. نتایج حاصل از این آزمایش‌ها در شکل ۳ داده شده است.

جدول ۱. تأثیر واکنش‌گرهای مختلف بر بازده فرایند

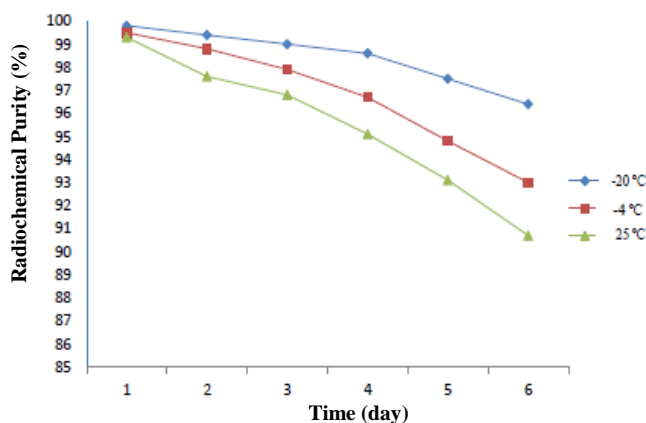
	MIBG (mg)	ید-۱۳۱ (mCi)	سولفات آمونیم (mg)	محلول سولفات مس به غلظت ۳.۲۵mg/ml (µl)	بازده نشان‌دارسازی (%)
مقدار MIBG	۰.۵	۵	-	۲۰	۵۸.۳
	۰.۷	۵	-	۲۰	۶۷.۶
	۱	۵	-	۲۰	۸۷.۳
	۱.۲	۵	-	۲۰	۷۶.۸
	۱.۴	۵	-	۲۰	۷۷.۳
	۱.۷	۵	-	۲۰	۸۵.۳
مقدار آمونیم سولفات	۲	۵	-	۲۰	۷۹.۵
	۱	۵	۲	-	۷۵
	۱	۵	۴	-	۸۹
	۱	۵	۱۰	-	۸۷.۵
مقدار مس سولفات	۱	۵	۲۰	-	۸۸.۵
	۱	۵	۴	۵	۹۳.۱۴
	۱	۵	۴	۱۰	۹۴.۷
	۱	۵	۴	۲۰	۹۱.۷
	۱	۵	۴	۵۰	۸۶.۴



شکل ۳. تأثیر دما بر بازده فرایند نشان‌دارسازی ترکیب MIBG با ایزوتوپ ¹³¹I.



شکل ۷. سازوکار فرایند نشان‌دارسازی ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین با ایزوتوپ ^{131}I به روش جانشینی هسته‌دوستی در حضور کاتالیزگر مس.



شکل ۸. پایداری رادیوداروی ^{131}I -MIBG با زمان.

نتایج نشان داد که pH بهینه برای انجام فرایند تبادل ایزوتوپی pH اسیدی در محدوده ۱٫۵ تا ۳٫۵ است. محلول ^{131}I از انحلال ^{131}I در محلول سود ۰٫۱N به دست آمد. بنابراین افزایش استیک اسید به محیط واکنش به منظور خنثی کردن قدرت بازی محلول رادیوید ضروری می‌باشد و مقدار آن باید مد نظر قرار گیرد.

رادیولیز ناشی از تابش بتای ایزوتوپ ^{131}I پس از فرایند نشان‌دارسازی منجر به افزایش میزان ^{131}I آزاد در محصول می‌شود. گونه‌های آلانیده ^{131}I ، اکثر حالت‌های اکسید شده I_2 ، $^{131}\text{IO}_2^-$ ، $^{131}\text{IO}_3^-$ و $^{131}\text{IO}_4^-$ هستند که به علت پتانسیل اکسایش پایین دیده و همچنین فرایند تجزیه‌ی تابشی تولید می‌شوند. برای اطمینان از عدم ورود ید آزاد به محصول نهایی، پس از اتمام فرایند نشان‌دارسازی، محصول شفاف و بی‌رنگ تشکیل شده در بافر استات حل شده و از ستون آنیونی حاوی رزین داوکس (که پیش از این به وسیله‌ی محلول سالین ۰٫۹ درصد فعال شده است) عبور داده شد.

استفاده از تفلون برای پوشش در پلاستیکی ویال برای ممانعت از ایجاد هر گونه ناخالصی برخاسته از ماده‌ی سازنده‌ی درپوش در حین افزایش دما تا 160°C است.

مهم‌ترین عاملی که بازده نشان‌دارسازی را تحت تأثیر قرار می‌دهد از دست دادن رادیوید فرار در طی افزایش دما (تا حدود 160°C) است. حذف جریان هوا (به وسیله‌ی گاز N_2) و استفاده از مقدار 10mg یا کم‌تر آمونیم سولفات، بازده نشان‌دارسازی و خلوص رادیوشیمیایی بالایی را به دست می‌دهد.

آزمایش‌های تعیین خلوص رادیوشیمیایی رادیوداروی تولید شده، خلوص آن را بالاتر از ۹۸٪ به دست داد و بررسی پایداری آن در مدت یک هفته در دمای اتاق، دمای -4°C و -20°C نشان داد که در دمای اتاق طی مدت یک هفته خلوص رادیوشیمیایی حداکثر به میزان ۱۳٪ افت می‌کند، این در حالی است که در

۳. نتایج و بحث

تبادل ایزوتوپی در حالت جامد بین رادیوید و ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین در حضور آمونیم سولفات یک روش ساده برای تهیه‌ی ترکیبات آروماتیک نشان‌دار شده با ید با فعالیت ویژه‌ی بالا است. تجزیه‌ی حرارتی آمونیم سولفات موجب افزایش تدریجی در قدرت اسیدی محیط تبادل می‌گردد [۱۸].

با فرض فعالیت کم استخلاف هالوژن در حلقه‌ی آروماتیک، تحقیقاتی در زمینه‌ی استفاده از فلز مس یا نمک‌های آن به عنوان کاتالیزگر فرایند یددار شدن هسته‌دوستی آن‌ها صورت گرفته است و این روش رادیویددار شدن در سال‌های اخیر توسعه یافته است. در این روش Cu^+ ، Cu^{2+} و یا Cu^{2+} همراه با کاهنده‌های مختلف مانند سدیم دی‌سولفیت یا نمک‌های Sn(II) به کار می‌رود [۱۹ تا ۲۴].

با توجه به شرایط مختلف واکنش در فرایند رادیویددار شدن با استفاده از کاتالیزگر Cu ، سازوکارهای مختلفی گزارش شده است. بر این اساس در واکنش هسته‌دوستی با استفاده از کاتالیزگر Cu ، Cu^+ ایجاد شده در محیط واکنش تشکیل کمپلکس حد واسط سرعت واکنش را کنترل می‌کند. این فرایند در شکل ۷ نمایش داده شده است.

شکل ۳ تأثیر دما بر بازده فرایند نشان‌دارسازی را نشان می‌دهد. بدیهی است که بازده فرایند نشان‌دارسازی با افزایش دما به طور قابل‌ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد و در دمای 160°C به بیشینه مقدار خود می‌رسد. آن سوتر بازده نشان‌دارسازی با دما کاهش می‌یابد.



پی نوشت‌ها:

1. Memmert
2. Heidolph

References:

1. B. Kimming, W.E. Brandeis, M. Eisenhut, "Scintigraphy of a neuroblastoma with I-131 meta-iodobenzylguanidine," J. Nucl. Med., **25**, 773-775 (1984).
2. L. Troncone, V. Rufini, P. Montemaggi, "The diagnostic and therapeutic utility of radioiodinated MIBG," Eur. J. Nucl. Med, **16**, 325-350 (1989).
3. M. Nakajo, B. Shapiro, J. Glowniak, "Inverse relationship of ¹³¹I-meta iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) heart accumulation to circulating catecholamines: Observations in patients suspected of having pheochromocytoma," J. Nucl. Med, **24**, 1127-1134 (1983).
4. D.M. Wieland, J. Wu, L.E. Brown, T.J. Mangner, "Radioiodinated adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging [¹³¹I] iodobenzylguanidine," J. Nucl. Med, **21**, 349-353 (1980).
5. J.C. Sisson, B.C. Shapiro, W.H. Beierwaltes, "Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma," J. Nucl. Med, **25**, 197-206 (1983).
6. W.H. Beierwaltes, "Applications of [¹³¹I] m-iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG)," Nucl. Med. Biol, **14**, 183-189 (1987).
7. J.C. Sisson, M.S. Frager, T.W. Valk, "Scintigraphic localization of pheochromocytoma," Eng.J. Med, **305**, 12-17 (1981).
8. M. Nakajo, B. Shapiro, J. Copp, "The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m- [¹³¹I]-iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: Evaluation by scintigraphy," J. Nucl. Med, **24**, 672-682 (1983).
9. C.A. Hoefnagel, "Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours," Eur. J. Nucl. Med, **21**, 561-581 (1994).

دمای 4°C - افت خلوص رادیوشیمیایی حدود ۸ درصد بوده و در دمای 20°C - حداکثر به ۶ درصد می‌رسد. این امر نشان‌دهنده پایداری بسیار خوب رادیوداروی ¹³¹I-MIBG تولید شده به روش جانشینی هسته‌دوستی در فاز جامد و با استفاده از کاتالیزگر مس است.

۴. نتیجه‌گیری

برای رادیویدار شدن ترکیب متایدوبنزیل گوانیدین با ایزوتوپ ¹³¹I تاکنون روش‌های مختلفی چون تبادل ایزوتوپی در فاز محلول، تبادل ایزوتوپی در فاز جامد، جانشینی الکترون‌دوستی، جانشینی هسته‌دوستی، جانشینی هسته‌دوستی در حضور کاتالیزگر مس و جانشینی هسته‌دوستی در حضور کاتالیزگر مس و عامل کاهشنده ارائه شده‌اند. در این تحقیق از فرایند نشان‌دارسازی MIBG با ¹³¹I از طریق جانشینی هسته‌دوستی در فاز جامد و با استفاده از کاتالیزگر مس با بازده بالا استفاده شده است. این روش ساده و سریع بوده و الزامات تولید روزمره ¹³¹I-MIBG برای مصارف تشخیصی و درمانی را رعایت می‌کند. شرایط بهینه برای رادیویدار شدن ترکیب MIBG با ایزوتوپ ¹³¹I در این روش عبارت است از: ۱mg ترکیب MIBG، ۴mg آمونیم سولفات، ۲۰μl محلول مس سولفات (۳/۲۵mg/ml) و ۵۰μl استیک اسید. با مطالعه‌ی منابع مختلف و انجام آزمایش‌ها چنین نتیجه شد که در این روش استفاده از حمام روغن در دمای 160°C ضروری است. به منظور خالص‌سازی، محصول نهایی از ستون حاوی رزین داوکس عبور داده شد. میانگین درصد بازده برای ۱۰ آزمایش ۹۷/۲ درصد به دست آمد که این امر نشان‌دهنده تکرارپذیری بسیار خوب این روش است. فعالیت ویژه رادیوداروی تولید شده به این روش برای مقاصد تشخیصی ۳۷۰MBq/mg و برای مقاصد درمانی ۱۱۱۰MBq/mg می‌باشد. این رادیوداروی یکی از رادیوداروهای مهم مورد استفاده‌ی پزشکی هسته‌ای است. در این تحقیق فرایند نشان‌دارسازی ترکیب MIBG با ایزوتوپ ¹³¹I با بازده بسیار خوب به انجام رسید و رادیوداروی تولید شده از خواص بسیار مطلوبی از قبیل خلوص رادیوشیمیایی، پایداری، فعالیت ویژه برخوردار است. این فرایند دارای مزایای مهمی از قبیل سهولت و سرعت بالای نشان‌دارسازی است و می‌تواند به راحتی برای تولید روزمره رادیوداروی ¹³¹I-MIBG تشخیصی و درمانی مورد استفاده قرار گرفته و نیاز کشور به این رادیودارو را بر طرف سازد.



10. T.W. Valk, M.S. Frager, M.D. Gross, "Spectrum of pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia. A scintigraphic portrayal using ^{131}I -meta-iodobenzyl guanidine," *Ann Intern. Med.*, **94**, 762-767 (1981).
11. A.R. Wafelman, M.C. Konings, C.A. Hoefnagel, R.A. Maes, J.H. Beijnen, "Synthesis, radiolabelling and stability of radioiodinated meta-iodobenzylguanidine, a review," *Appl. Radiat. Isot.*, **45**, 997-1007 (1994).
12. B.J. McBride, R.M. Baldwin, J.M. Kerr, J.L. Wu, "A simple method for the preparation of ^{123}I - and ^{125}I -labelled iodobenzodiazepines," *Appl. Radiat. Isot.*, **42**, 173-175 (1990).
13. G. Vaidyanathan, M.R. Zalutsky, "No-carrier-added meta [^{123}I] iodobenzylguanidine: synthesis and preliminary evaluation," *Nucl. Med. Biol.*, **22**, 61-64 (1995).
14. G. Vaidyanathan, M.R. Zalutsky, "No-carrier-added synthesis of meta [^{131}I]iodobenzylguanidine," *Appl. Radiat. Isot.*, **44**, 621-628 (1993).
15. C. Krummeich, M. Holschbach, G. Stocklin, "Direct n.c.a. electrophilic radioiodination of tyrosine analogues; their in vivo stability and brain-uptake in mice," *Appl. Radiat. Isot.*, **45**, 929-935 (1994).
16. B.F. Francis, W.J. Rzeszotarski, W.C. Eckelman, R.C. Reba, "Nucleophilic iodination of 3 quinuclidinyl benzilates," *J. Label. Comp. Radiopharm.*, **19**, 1499-1500 (1982).
17. J. Grassi, P. Pradelles, "Radioiodination and other labelling techniques," Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 91-141 (1987).
18. T.J. Mangner, J.L. Wu, D.M. Wieland, "Solid-phase exchange radioiodination of aryl iodides. Facilitation by ammonium sulfate," *J. Org. Chem.*, **47**, 1484-1488 (1982).
19. S. Chattopadhyay, N. Ramamoorthy, G. Prabhakar, S. Mehra Kiran, "Stabilisation of [^{131}I]meta-iodobenzylguanidine at room temperature as organic extract in ethyl acetate/chloroform," *Appl. Radiat. Isot.*, **54**, 241-244 (2001).
20. J.J.R. Mertens, W. Vanryckeghem, M. Gysemans, "New fast preparation of ^{123}I labelled radiopharmaceuticals," *Eur. J. Nucl. Med.*, **13**, 380-381 (1987).
21. A.S. ElWetery, A.A. ElMohty, S. Ayyoub, M. Raieh, "Catalytic effect of copper(II) chloride on the radioiodination of L-p-iodophenylalanine," *J. Labelled. Compd. Rad.*, **39**, 631-644 (1997).
22. M. Neves, A. Paulo, L. Patricio, "A kit formulation of [^{131}I] meta-iodobenzylguanidine (MIBG) using Cu(I) generated 'in situ' by sodium disulphite," *Appl. Radiat. Isot.*, **43**, 737-740 (1992).
23. V.I. Stanko, N.G. Iroshnikova, A.F. Volkov, A.I. Klimova, "Copper catalyst on isotopic exchange as a novel approach to incorporating iodine and bromine into benzene derivatives," *Appl. Radiat. Isot.*, **35**, 1129-1132 (1984).
24. G. Prabhakara, "Evaluation of radioiodination of meta-iodobenzylguanidine (MIBG) catalysed by in situ generated Cu(I) and directly added Cu(II)," *Appl. Radiat. Isot.*, **50**, 1011-1014 (1999).