

تولید رادیوداروی گالیم (Ga) - ۶۷ در ایران

مهندس بهروز فاتح، دکتر علی ستاری، مهندس محمد شفيعی، مهندس براتعلی اکبری،
دکتر حسین آفریده، دکتر محمد حاجی سعید

بخش سیکلوترون مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران

چکیده

گالیم ۶۷ برای تشخیص ضایعات و تومورهای موجود در ریه و بافت‌های نرم با روش سنتی گرافی بکار می‌رود. این رادیوایزوتوپ یکی از رادیوداروهایی است که در بخش سیکلوترون این مرکز ساخته می‌شود. گالیم ۶۷ از بیماران روی غنی شده (^{68}Zn) در سیکلوترون بدست می‌آید. از آنجا که روی غنی شده بسیار گران می‌باشد، بر آن شدیم تا در زمینه تولید این رادیوایزوتوپ از روی طبیعی مطالعاتی انجام دهیم. مطالعات نظری و بررسی‌های عملی نشان داد که ذره دوترون برای تولید این رادیودارو مناسب می‌باشد. ساخت این فرآورده در طی دو مرحله صورت می‌گیرد که شامل: ۱- تولید گالیم توسط سیکلوترون ۲- خالص‌سازی شیمیایی آن به‌عنوان یک فرآورده رادیودارویی می‌باشد. گالیم ۶۷ پس از انجام کنترل کیفیت بصورت استریل و آپیروژن به شکل محلول سیتراته عرضه می‌گردد.

مقدمه (۱)

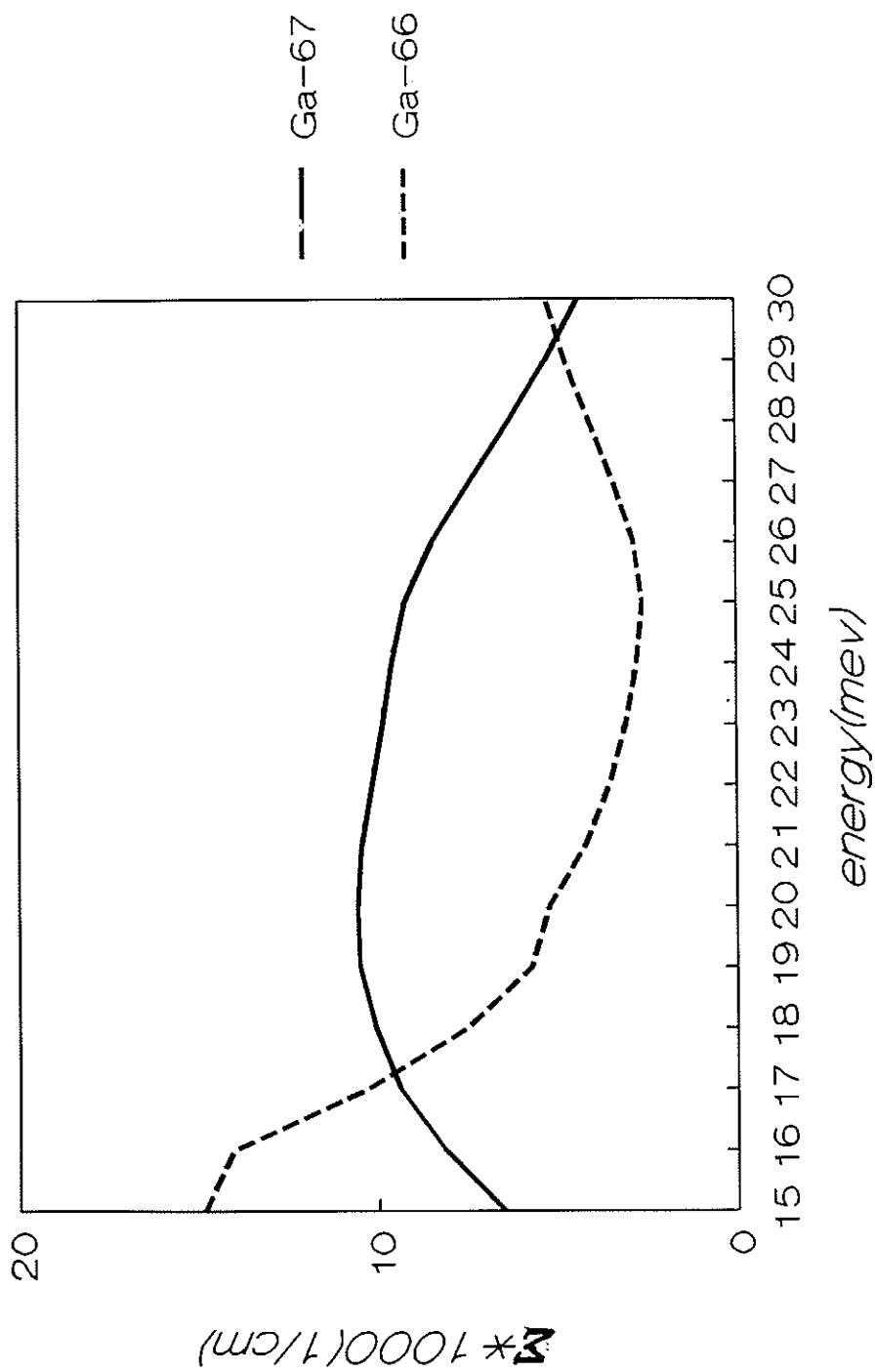
گالیم ۶۷ به‌عنوان یک ماده مؤثر جهت تعیین محل آسسه‌ها و عفونتها بکار می‌رود. این رادیودارو در تومورهای بافت نرم و استخوان متمرکز می‌شود. نسبت غلظت این رادیودارو در تومورها با بافت سالم از سلنومتیونین ^{203}Hg و سرم آلبومین ^{125}I بیشتر است (۴). این فرآورده در کارسینومای برونکوزنیک (bronchogenic carcinomas)، لنفوما و ملانومهای بدخیم و ضایعات کبدی کاربرد دارد. از مصارف دیگر گالیم سیترات مطالعه بیماری هوجکین (Hodgkin's disease) می‌باشد.

گالیم ۶۷ به‌طور معمول از بیماران روی غنی شده با پروتون در سیکلوترون بدست می‌آید. واکنش هسته‌آن عبارتست از:
 $^{68}\text{Zn}(p, 2n)^{67}\text{Ga}$
نیمه عمر این رادیوایزوتوپ ۷۸ ساعت است و با گیراندازی الکترونی (Electron capture) به روی ۶۷ واپاشیده می‌شود که در حین این واپاشی چند دسته تابش گاما با

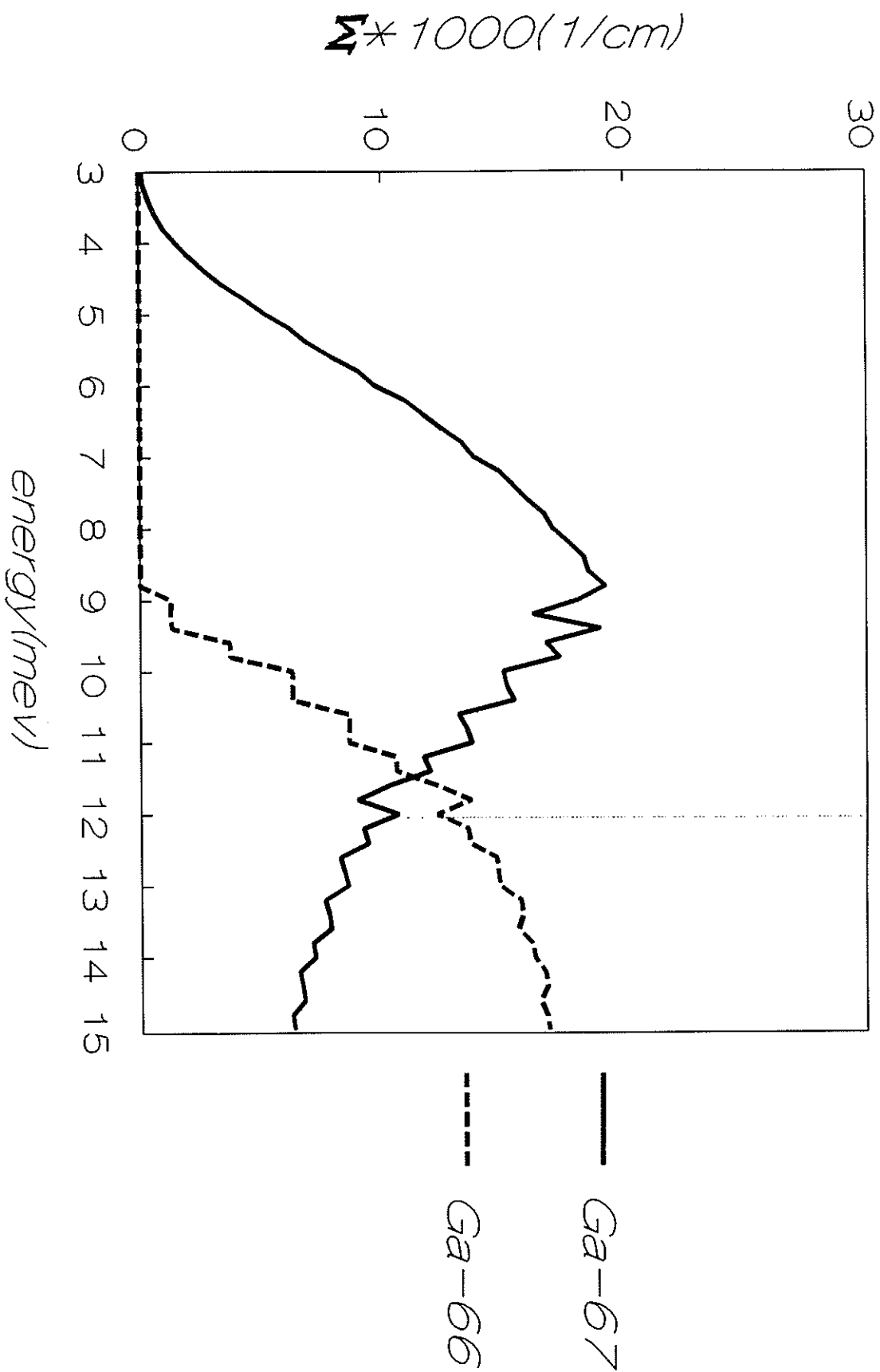
انرژی‌های ۹۳، ۱۸۴، ۳۰۰ و ۰۰۰ کیلو الکترون ولت گسیل می‌گردد.

از آنجایی که روی غنی شده بسیار گران می‌باشد، در بخش سیکلوترون مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای کرج مطالعات نظری و عملی در مورد امکان تولید گالیم ۶۷ از روی طبیعی انجام گرفت. مطالعات نظری و عملی نشان داده است که انجام این عمل با تاباندن پروتون بروی طبیعی به دلیل ایجاد مقدار بالای گالیم ۶۷ مناسب نمی‌باشد، ولیکن انجام این عمل با بیماران دوترون بروی طبیعی امکان‌پذیر است (نمودار ۱ و ۲) (۲).

ایزوتوپ‌های ۶۵، ۶۶ و ۶۸ گالیم که ناپایدار و پرتوزا هستند نیز به‌همراه گالیم ۶۷ تشکیل می‌شوند. ولی به‌علت نیمه عمر کوتاهشان به‌سرعت و امی‌باشند. نیمه عمر گالیم ۶۵، ۱۵ دقیقه، گالیم ۶۶، ۹/۳ ساعت و گالیم ۶۸، ۶۸ دقیقه می‌باشد و همگی از طریق گسیل β و γ واپاشی می‌کنند. در واقع گالیم ۶۷ حاصل، بدون حامل است

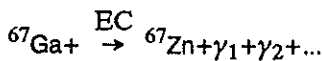


نمودار (۱) - سطح مقطع ماکروسکوپیک تولید گالیوم ۶۶ و ۶۷ از بیماران روی طبیعی توسط پروتون در انرژی بین ۱۵ تا ۳۰ میلیون الکترون ولت (با اجرای کد آیس).



شماره (۲). سطح مقطع ماکروسکوپیک تولید گالیوم 67 و 66 از بیسازان روی طبیعی توسط دوتریون در انرژی بین ۳ تا ۱۰ میلیون الکترون ولت (با اجرای کد آلیس).

(Carrier free)، نیمه عمر آن ۷۸ ساعت و با گیراندازی الکترونی و پاشی می‌کند که به همراه آن چندین دسته تابش گاما با انرژی‌های متفاوت گسیل می‌گردند (جدول ۱) (۲).



جدول (۱) - انرژی گامای حاصله از ایزوتوپهای گالیم

رادیونوکلاید	نیمه عمر	طریقه و پاشی	انرژی گاما (MeV)
${}^{67}\text{Ga}$	۷۸ ساعت	EC	0.093(40%), 0.184(24%), 0.296(22%), 0.378(7%), 0.511(196%), 0.80(15%), 0.992(43%), 1.25(7%),
${}^{64}\text{Ga}$	۲/۶ دقیقه	EC, β^+	1.38(14%), 1.56(7%), 7.78(5%), 2.18(11%), 2.34(9%), 3.32(18%)
${}^{65}\text{Ga}$	۱۰ دقیقه	EC, β^+	0.054(8%), 0.061(12%), 0.115(55%), 0.152(10%), 0.206(4%), 0.511(180%), 0.75(10%), 0.93(3%)
${}^{66}\text{Ga}$	۹/۴ ساعت	EC, β^+	0.511(114%), 0.828(5%), 1.039(37%), 1.91(3%), 2.183(5%), 2.748(25%), 4.30(5%)
${}^{68}\text{Ga}$	۶۸ دقیقه	EC, β^+	0.511(176%), 0.80(0.4%), 1.078(3.5%), 1.24(0.14%), 1.87(0.15%)

روش تهیه و تولید

ساخت این رادیوایزوتوپ شامل دو مرحله آماده‌سازی و تولید می‌باشد.

(الف) آماده‌سازی

شامل مراحل تهیه و بمباران هدف است. هدف از یک لایه Zn به ضخامت ۱۰۰ میکرون تشکیل یافته است که توسط الکترولیز بر روی یک قطعه مسی روکش می‌شود (شکل ۱).

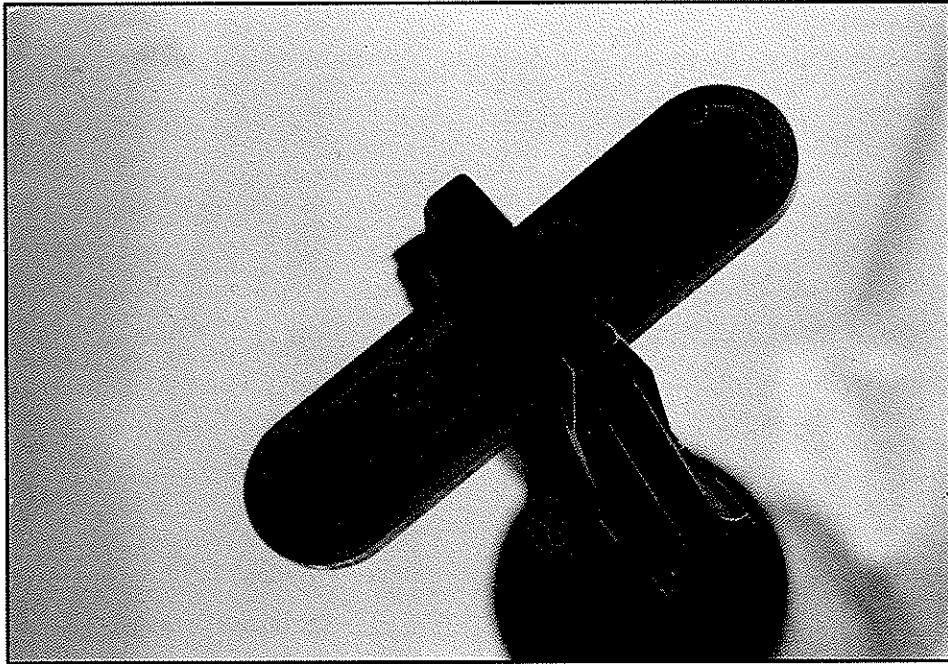
۱- تهیه هدف: برای تهیه هدف، به محلول الکترولیت ویژه‌ای نیاز است، این محلول شامل ZnCl_2 و مواد فعال‌کننده سطح (surfactant) می‌باشد که به داخل ظرف الکترولیت منتقل می‌شود. (شکل ۲) در ظرف ۴ محل هدف تعبیه شده است. الکترولیز با شدت جریان ثابت ۲۵ میلی آمپر و به مدت ۶ ساعت اجرا می‌گردد. درخاتمه Zn بر سطح فلز حامل به صورت یکنواخت و به ضخامت ۱۰۰ میکرون روکش می‌شود (شکل ۲). هدف لایه گذاری شده از نظر یکنواختی و ضخامت باید دارای شرایط ویژه‌ای باشد.

۲- بمباران هدف: در این مرحله هدف در محل خاص خود (انتهای مسیر پرتو) قرار داده می‌شود. سپس با استفاده از میدان مغناطیسی باریکه (Beam) یونهای شتاب داده شده در سیکلوترون به سوی هدف هدایت گشته و به آن برخورد می‌کند. برای تولید گالیم-۶۷ پرتو دوترونی با انرژی ۹ مگا الکترون ولت و با شدت جریان ۱۰۰ میکروآمپر ساعت به هدف تابانیده می‌شود. برای اینکه باریکه دوترونها بصورت یکنواخت به هدف تابیده شود و کاملاً سطح آن را پوشش دهد، باریکه ذرات توسط یک میدان الکترومغناطیسی متناوب چرخانیده می‌گردد تا واکنش در سطح هدف بطور یکنواخت صورت گیرد. به منظور جلوگیری از ذوب یا تصعید، هدف در حال بمباران توسط جریان شدیدی از آب که از پشت بستر آن می‌گذرد، خنک می‌شود.

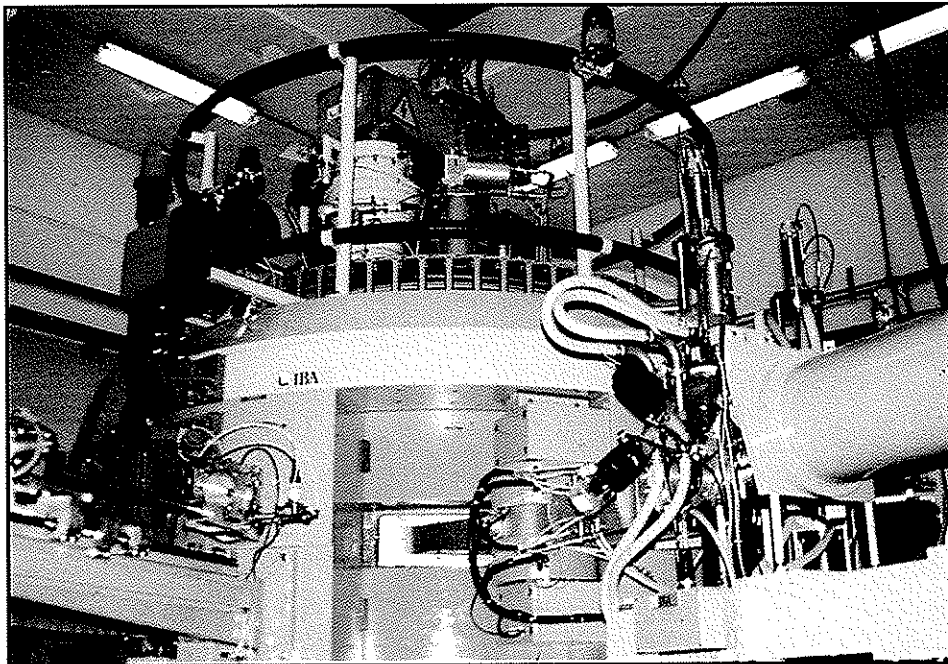
(ب) تولید

شامل مراحل زیر می‌باشد.

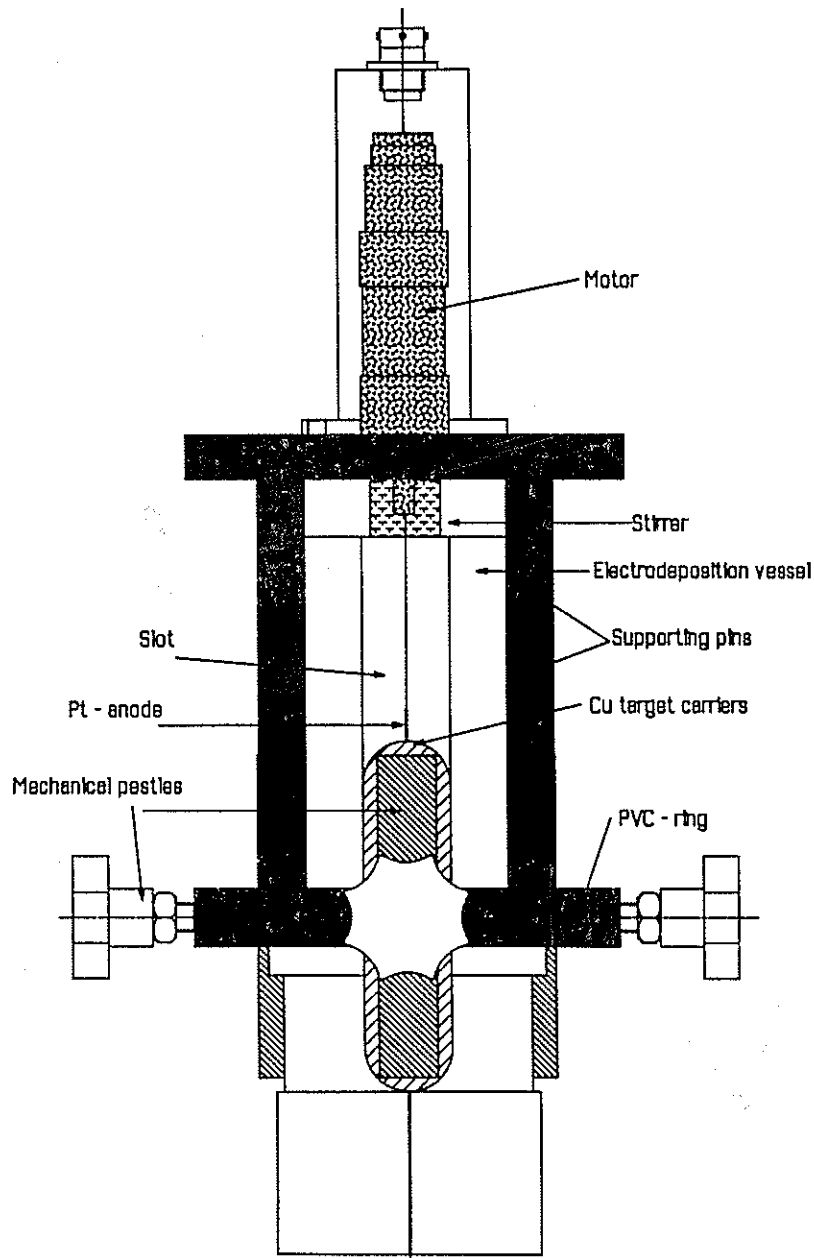
۱- خالص‌سازی (کلیمه مراحل شیمی خالص‌سازی



(شکل ۱ - هدف (نگهداری شده با گیره) قسمت تیره سطحی است که Zn بر آن روکش شده است.



دستگاه شتابدهنده سیکلوترون 30 McV مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای کرج



شکل (۲). نمای شماتیک تجهیزات مخصوص الکترولیز

کنترل کیفیت

در بررسی نتایج حاصل از فرمولاسیون گالیم سیترات فاکتورهای مهمی چون خلوص رادیو نوکلایدی، خلوص رادیوشیمیایی، خلوص شیمیایی، استریلیته و غیره از نظر کنترل کیفیت مطرح می‌شوند.

الف - تعیین خلوص شیمیایی

این عمل توسط پلاروگراف انجام می‌گیرد. پلاروگرافی بر مبنای الکترولیز و رسم منحنی‌های جریان - پتانسیل بین یک الکتروود پلاریزابل (Polarizable) که غالباً دارای سطح بسیار کوچکی است و یک الکتروود مقایسه (الکتروود رفرائنس) که دپلاریزابل می‌باشد پایه‌گذاری گشته است. مجموعه مدارهای الکتریکی لازم که قادر به رسم منحنی پلاریزاسیون محلول باشند، پلاروگراف نامیده می‌شود و منحنی پلاریزاسیون بدست آمده را پلاروگرام می‌نامند. این دستگاه واحد نانوگرم در میلی‌لیتر حساسیت دارد.

ب - تعیین خلوص رادیوشیمیایی

این آزمایش بمنظور تعیین مقدار سیترات گالیم موجود در فرآورده صورت می‌گیرد، با استفاده از کاغذ کروماتوگرافی و حلال پیریدین و اتانل انجام می‌شود و نتایج حاصله با استفاده از گاما اسپکترومتری مشخص می‌گردد (۳).

ج - خلوص رادیونوکلایدی

برای آنالیز رادیونوکلایدی از روش طیف نمایی گاما استفاده می‌شود. در این روش مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از محلول نهایی مقابل دتکتور (آشکارساز) ژرمانیوم فوق خالص قرار می‌گیرد. براساس انرژی پیک گاما می‌توان آنالیز کیفی و براساس سطح زیر پیک آنالیز کمی را انجام داد. به‌عنوان نمونه، برای گالیم - ۶۷ پیک گاما با انرژی ۱۸۴ کیلوالکترون ولت و برای گالیم - ۶۶ پیک گاما ۵۱۱ کیلوالکترون ولت مورد بررسی قرار می‌گیرد.

نتایج

در بررسی نتایج حاصل از تولید عوامل مهمی چون میزان اکتیویته، میزان خلوص، نیمه عمر بیولوژیک و غیره مطرح می‌شوند. نتایج حاصل از کنترل‌های فیزیکوشیمیایی باید مطابق فارماکوپه‌های معتبر دنیا باشد. به‌عنوان مثال فارماکوپه ایالت متحده از نظر خلوص شیمیایی فرآورده،

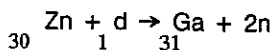
مطابق روش اجرا شده در بخش سیکلوترون دانشگاه بروکسل بلژیک (Vrije University Brussel) می‌باشد: در این مرحله هدف بمباران شده به داخل سلول داغ (Hot cell) منتقل می‌شود و به کمک اسید کلریدریک و آب اکسیژنه، لایه بمباران شده از حامل فلزی جدا شده و به صورت محلول درمی‌آید. محلول فوق از ستون تبادل یونی عبور داده می‌شود. از آنجایی که رزین مورد استفاده از نوع کاتیونی بوده کلیه کاتیون‌های موجود در محیط را جذب می‌کند. سپس ستون با اسیدکلریدریک ۹ نرمال شسته می‌شود که با این عمل مس و روی و سایر ناخالصیهای موجود از ستون جدا می‌شوند. مجدداً ستون را با اسیدکلریدریک ۴ نرمال شسته و گالیم از ستون خارج می‌گردد.

جهت تخلیص از روش استخراج حلال استفاده می‌شود، بدین صورت که کلرید گالیم توسط دی ایزوپروپیل اتر از فاز آبی جدا می‌گردد. با انجام عمل استخراج برگشتی با اسید کلریدریک ۰/۰۵ نرمال، گالیم مجدداً به فاز آبی منتقل می‌شود. بمنظور افزایش بازده، عمل استخراج دوبار انجام می‌گیرد به این ترتیب بیش از ۹۹٪ گالیم بازیابی می‌گردد.

۲- تنظیم pH: با استفاده از سود pH محلول را به ۷ می‌رسانند.

۳- سیترا ته کردن: از آنجایی که گالیم به فرم سیترا ته برای تهیه اسکن مناسب می‌باشد، کلرور گالیم با استفاده از محلول ۰/۲ مولار سیترات سدیم، به صورت سیترات گالیم درمی‌آید. با انجام این عمل ایزوتونیسته محلول نیز تنظیم می‌گردد.

۴- استریل: کلیه ظروف و محلول‌های مورد استفاده قبل از عمل استریل می‌گردند، با این وجود پس از توزیع فرآورده، ویالها به اتوکلاو منتقل می‌شوند و در دمای ۱۳۳ درجه به مدت یکساعت اتوکلاو می‌گردند. پس از انتقال ویالها از اتاق استریل برچسب مخصوص بر روی آنها قرار می‌گیرد که بر روی آن مشخصات فرآورده دارویی شامل مقدار اکتیویته، حجم و اکتیویته ویژه در زمان مرجع ذکر می‌گردد.



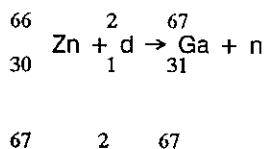
بمباران روی طبیعی توسط دوترون با انرژی ۹ مگاالکترون ولت صورت می‌گیرد. همانگونه که در نمودار ۲ و ۳ ملاحظه می‌شود در این انرژی، مقدار گالیم-۶۷ تولیدشده حداکثر می‌باشد. همچنین گالیم-۶۶ که به‌عنوان ناخالصی رادیونوکلایدی عمل می‌کند، با کمترین مقدار تولید می‌گردد. با توجه به نیمه عمر کوتاه ایزوتوپ‌های ۶۵ و ۶۸ گالیم، تنها رادیونوکلاید مزاحم، گالیم-۶۶ است. به منظور کاهش غلظت گالیم-۶۶ ایجادشده، می‌گذارند تا قبل از عمل تخلیص، مدت زمان لازم برای واپاشی این رادیونوکلاید سپری شود (کلید رادیوایزوتوپ‌های گالیم با گسیل گاما به Zn پایدار تبدیل می‌گردند).

تعیین مقدار روی موجود در محلول تزریقی گالیم-۶۷ را الزامی دانسته و براین اساس مقدار روی موجود نباید بیش از 5 ppm باشد (۴ و ۵).

میزان اکتیویته گالیم-۶۷ در زمان مرجع باید بیش از ۹۵٪ اکتیویته کل باشد. گالیم-۶۶ که به‌عنوان ناخالصی رادیونوکلایدی مطرح است باید کمتر از ۰/۲ درصد اکتیویته کل باشد (۶).

روی طبیعی دارای ایزوتوپ‌های ${}^{64}\text{Zn}$ (84.9%)، ${}^{66}\text{Zn}$ (24.8%)، ${}^{67}\text{Zn}$ (4.1%)، ${}^{68}\text{Zn}$ (18.6%) و ${}^{70}\text{Zn}$ (0.6%) می‌باشد.

ولی تنها دو ایزوتوپ ۶۶ و ۶۷ آن با بمباران توسط دوترون طبق واکنش هسته‌ای زیر به گالیم-۶۷ تبدیل می‌شود.

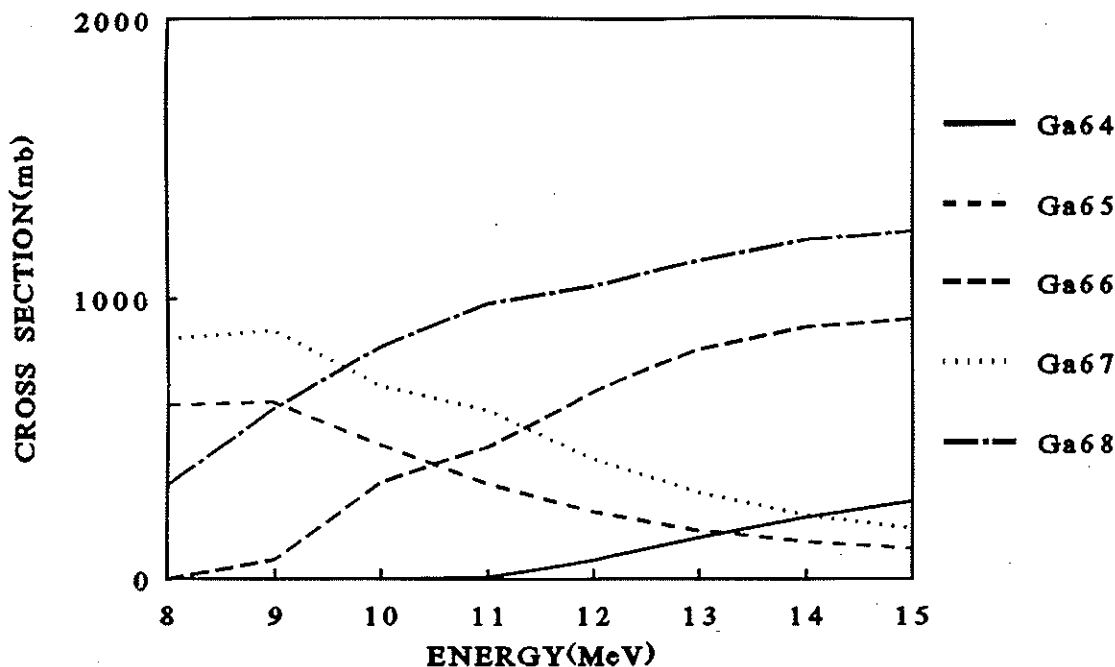


الف - تعیین خلوص شیمیایی

نتایج حاصل از پلاروگرافی در جدول ۲ آورده شده است.

جدول (۲) - مقدار روی موجود در فرآورده در هر نوبت از تولید

Batch No.	1	2	3	4	5	6	7	8	U.S.P standard
Zn (ppm)	2.18	4.00	0.20	3.00	0.40	0.25	0.50	2.70	5.00>



نمودار (۳) - سطح مقطع میکروسکوپی تمام رادیوایزوتوپ‌های بدست‌آمده از روی طبیعی با دوترون در انرژی‌های ۸ تا ۱۵ میلیون الکترون ولت (با اجرای کد آیس).

مشاهده می شود تنها رادیوایزوتوپی که بعنوان ناخالصی رادیونوکلایدی موجود است، گالیم - ۶۶ می باشد که مقدار آن در حد مجاز است.

ب - تعیین خلوص رادیونوکلایدی
جدول شماره ۳ درصد رادیونوکلایدهای موجود در فرآورده در هر نوبت از تولید را نشان می دهد همانگونه که

جدول (۳) - درصد رادیونوکلایدهای موجود در فرآورده در هر نوبت از تولید

Batch No.	1	2	3	4	5	6	7	8	U.S.P standard
⁶⁷ Ga	99.90	99.95	99.95	99.89	99.95	99.89	99.89	99.89	95.00<
⁶⁰ Ga	0.10	0.05	0.05	0.11	0.05	0.11	0.11	0.11	0.20>

محدود بودن مصرف این رادیودارو در مراکز پزشکی داخل این نیاز با استفاده از روی طبیعی در کشورمان برآورده میشود.

تشکر و قدردانی

موفقیت ساخت این رادیودارو مدیون همکاریهای صمیمانه گروه کارگردانی و مهندسی سیکلوترون و گروه تولید رادیوایزوتوپ می باشد که بدین وسیله از یکایک آنها تشکر و قدردانی می شود. از آقای دکتر فتح اله شهیدی بخاطر طراحی و آقایان معافیان و ذاکرزاده بخاطر ساخت دستگاه نیمه اتوماتیک جهت سیتراته کردن گالیم نیز کمال تشکر را داریم.

ج - خلوص رادیوشیمیایی

بیش از ۸۵٪ گالیم موجود در فرآورده باید بصورت سیترات گالیم باشد (۳). نتایج بدست آمده در این مورد نیز مطابق با استاندارد بوده است.

بحث

تفاوت عمده محصول بدست آمده از روی طبیعی با روی غنی شده در میزان اکتیویته بدست آمده از آن می باشد، بدین معنا که مقدار اکتیویته ایجاد شده از روی طبیعی به مراتب کمتر از اکتیویته ایجاد شده از روی غنی شده میباشد. بطوری که مراکز بزرگ تولیدکننده این رادیودارو استفاده از روی غنی شده را ترجیح می دهند. در حال حاضر بدلیل

REFERENCES

- 1) W. Wolf, and M.T. Tubis: Radiopharmacy, John wiley and Sons, Inc., New York, (1976).
- 2) M. Blann, Recent progress and current status of preequilibrium Reaction. Theories and computer code ALLICE, workshop on "computation and

- Analysis of Nuclear Data Relevant to Nuclear Energy and Safety (1967).
- 3) United States pharmacope, (1990).
- 4) British pharmacope, (1993) P. 1225.
- 5) Remington pharmaceutical sciences, (1995) 19th edition. P. 857-858.