

## تولید، فرمول‌بندی، کنترل کیفی و مطالعات اولیه زیستی رادیوداروی [ $^{18}\text{F}$ ] فلونورید پتاسیم به منظور تصویربرداری استخوان به روش PET

امیررضا جلیلیان، محمد میرزایی، پژمان روشن فرزند، محمد رضا انصاف، علیرضا کریمیان، غلامرضا اصلانی، فرحناز معتمدی سده، مهربان پولادی، بهروز شیرازی، حسین آفریده، سعید دانشوری

بخش سیکلوترون و پزشکی هسته‌ای، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای کرج،

سازمان انرژی اتمی ایران

### چکیده

رادیوداروی [ $^{18}\text{F}$ ] فلونورید پتاسیم که استاندارد مرجع در نگاره‌برداری از سیستم اسکلتی به روش گسیل پوزیترون است، بر اثر بمباران آب غنی شده ( $>95\% \text{O-H}_2\text{O}$ ) با پروتونهای پرنرژی در سیکلوترون تولید شد. پس از استخراج فلونورید از آب غنی شده به صورت فلونورید پتاسیم و عبور آن از صافی ضد میکروبی و تنظیم دقیق اسیدیت و اسمولالیت، این ماده به فرم قابل تزریق به موجود زنده تبدیل گردید. بررسیهای پیش بالینی و کنترل بیولوژیک جهت تعیین پراکندگی رادیویازوتوپ در بافتهای بدن موش صحرائی انجام شد و اطلاعات مناسبی برای تصویربرداری با این رادیودارو در انسان بدست آمد. رادیودارو دارای ایمنی کامل بوده و مطلوب بودن کیفیت آن از هر لحاظ در موش صحرائی ثابت شد.

**واژه‌های کلیدی:** فلونور-۱۸، فلونورید پتاسیم، نگاره برداری با گسیل پوزیترون، پراکنش بافتی، سیکلوترون

### مقدمه

نگاره‌برداری بر اساس گسیل پوزیترون در هزاره جدید بعنوان روشی بلامنازع در پزشکی هسته‌ای مطرح شده است امروزه ملکولهای متنوعی شامل قندها، اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب، پروتئینهای تشخیصی، پادتنها و حتی قطعات DNA حاصل از روشهای مهندسی ژنتیک به وسیله عناصر پوزیترون دهنده به خصوص فلونور-۱۸ نشاندار شده و در بسیاری از مطالعات بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. مزیت‌های PET در مقایسه با SPECT به شرح زیر است:

- ۱- امکان اندازه‌گیری کمی در روش PET به تشخیص وجود اکتیویته و تعیین مقدار آن در هر قطاع بافت و نیز محاسبه غلظت مولار عنصر کمک می‌کند.
- ۲- حساسیت بالای تصاویر PET موجب می‌شود تا برای هر تصویر فقط مقادیر کمی از ماده نشاندار شده (در حد میکروگرم) کافی باشد. زیرا اکتیویته ویژه

بسیار بالا است.

- ۳- پوزیترون رها شده از عناصر پوزیترون دهنده در محیط مادی به سرعت با پاد ذره خود یعنی الکترون ترکیب شده و طی پدیده فنا به دو فوتون با انرژی ۵۱۱ کیلو الکترون ولت تبدیل می‌شود. این دو فوتون گاما بازایه  $180^\circ$  از هم دور می‌شوند. این دو پرتو به وسیله یک مجموعه آشکارساز به صورت یک واقعه الکترونیکی همزمان ضبط و به رایانه منتقل می‌شود و محل دقیق واقعه با دقت بالا به کمک دو آشکارساز به فاصله یکسان از محل رهش گاما ضبط و ثبت می‌شود.
- ۴- عناصر گسیلنده پوزیترون براحتی بوسیله پیوند کووالانس در مولکولهای آلی نشاندار می‌شوند.
- ۵- نیمه عمر اکثراً کوتاه عناصر گسیلنده پوزیترون، آلودگی محیطی و دوز فردی را به حداقل می‌رساند. اما از سوی دیگر کوتاه بودن نیمه عمر رادیویازوتوپهای گسیلنده پوزیترون موجب بروز

۳. در بررسی بیماریهای متابولیک استخوان و بررسی افتراقی متابولیسم فلونور در مواردی مثل سندرم پاژه (۴) و پیگیری روند درمان بیماریهای استخوان، پاسخهای دقیق تشخیصی از این یون تشخیصی به دست آمده است (۵). گروه تحقیقاتی Petren-Mallmin تصادفاً موفق به تشخیص متاستازهای سرطان سینه با افزایش جذب فلونور در نواحی اسکروتیک و لیتیک شدند (۶). همچنین پیشگیری زودرس عوارض داروهای گلوکوکورتیکوئیدی و بررسی میزان گستردگی پوکی استخوان ناشی از مصرف این داروها در بسیاری از بیماران سالمند به عمل آمده است (۷).

به منظور بررسی قبول یا رد پیوندهای استخوانی در جراحیهای ترمیمی و مطالعه روند بیولوژیک مکانیزم پیوند بافت استخوانی، مطالعاتی انجام شده است که نشان می‌دهد یون فلونور می‌تواند رادیوداروی اختصاصی برای این مورد باشد (۸ و ۹). یون فلونورید را می‌توان در بررسیهای تخمین جریان خون استخوان در نواحی نرمال و در حال نابودی در بیماریهای دارای عوارض استحال بافت استخوان به عللی نظیر قانقاریای دیابتی مورد استفاده قرارداد. ضمن اینکه درجه پاسخ به آنتی‌بیوتیک درمانی در بیماران نیز به این روش قابل پیگیری است (۱۰). امکان تعیین کمی و کیفی برداشت موضعی فلونور در بافت استخوانی سالم برای بررسیهای علوم تغذیه‌ای به کمک این رادیودارو مورد مطالعه گسترده قرار گرفته است (۱۱). در کنار روشهای دیگر می‌توان از یون فلونورید در طبقه‌بندی بیماریهای استخوان و روند درمانی آن بطور انتخابی استفاده کرد (۱۲). برخی از دیگر کاربردهای موفقیت آمیز این رادیودارو عبارتند از:

- بررسی اثر عوامل زیانبار در روند تشکیل استخوان با روش فلونورید (۱۳).

مشکل در انتقال رادیوایزوتوپها از محل تولید به مراکز پرتو پزشکی می‌شود. برای رفع این مسئله تدابیر زیر به کار گرفته می‌شود: اولاً با استفاده از روشهای کارآمد پرتوشیمیایی، سرعت واکنشهای نشاندارسازی افزایش داده می‌شود، ثانیاً امکانات لازم برای تجویز، تزریق و بلافاصله نگاره‌برداری در مجاورت محل تولید رادیوایزوتوپ فراهم می‌شود.

در حال حاضر مهمترین هسته پوزیترون دهنده، فلونور-۱۸ است که به عنوان یک عنصر گروه VII A جدول تناوبی کاربردهای فراوانی را در شیمی دارویی به خود اختصاص داده است. به طوری که اکثر رادیوداروهای PET ترکیبات  $^{18}\text{F}$  هستند. برخی از مزایای این رادیوایزوتوپ به شرح زیر است:

۱- فلونور از نظر اندازه بسیار شبیه به هیدروژن است. با توجه به اینکه همه ترکیبات دارویی متابولیک حاوی هیدروژن هستند، فلونور می‌تواند جایگزین مناسبی برای هیدروژن باشد.

۲- پیوند فلونور-کربن بسیار مستحکم است بنابراین نگرانی چندانی از رها شدن فلونور در محیط وجود ندارد.

۳- فلونور اتم بسیار چربی دوستی است بنابراین به خوبی از غشاهای جذب می‌شود. در عین حال پیوند فلونور-کربن بسیار قطبی است و لذا به خوبی در آب حل می‌شود.

برخی خواص فیزیکی و روشهای هسته‌ای متداول در تولید فلونور-۱۸ در جدول ۱ درج شده‌اند.

کاربرد یون فلونورید به فرم نمک پتاسیم و یا سدیم در مقالات مروری متعددی برای بررسی بیماریهای استخوان در سراسر جهان گزارش شده است (۱). Cook و همکاران در اندازه‌گیری کینتیک موضعی استخوان مکرراً از این رادیودارو استفاده کرده‌اند (۲) و

جدول ۱: ویژگیها و واکنشهای تولید فلونور-۱۸

| واکنش هسته‌ای تولید                          | برد متوسط $\beta^+$ در آب (mm) | پیشینه انرژی $\beta^+$ (KeV) | واپاشی (%)     | نیمه عمر (min) | رادیوایزوتوپ |
|--|--------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|--------------|
| $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$     | ۲/۴                            | ۶۳۵                          | $\beta^+$ (۹۷) | ۱۰۹/۷          | فلونور-۱۸    |
| $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$           |                                |                              | EC (۳)         |                |              |
| $^{16}\text{O}(^3\text{He}, p)^{18}\text{F}$ |                                |                              |                |                |              |

یک ۵۱۱ کیلو الکترون ولت انجام شد.

### ۱- بمباران آب غنی شده حاوی اکسیژن -

۱۸

مقدار ۱/۷ میلی لیتر آب مقطر غنی شده حاوی اکسیژن-۱۸ با خلوص بالای ۹۵٪ (Cortec™, France) در یک هدف از جنس نقره مجهز به پنجره آلیاژ هاوار (IBA™) به مدت ۱۵ الی ۲۰ دقیقه تحت تابش پروتون‌هایی با انرژی ۱۸ مگا الکترون ولت در سیکلوترون (IBA™, Cyclone-30) مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای سازمان انرژی اتمی (NRCAM) بمباران شد. خنک‌سازی سیستم به وسیله جریان پرفشاری از گاز هلیوم انجام می‌شد. پس از بمباران پروتونی هدف، فلوتور-۱۸ طی واکنش هسته‌ای  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$  تولید گردید.

مشخصات چهار مرحله بمباران هدف و اکتیویته استحصال شده نهایی به طور خلاصه در جدول ۲ درج شده است.

مطابق جدول، بیشترین میزان بازده تولید در آزمون شماره ۱ به میزان ۵۲ mCi/μAh صورت پذیرفته است، که این مقدار تقریباً با آزمون شماره ۲ هماهنگی دارد. تفاوت موجود بین این دو مرحله را می‌توان به درجه همگرایی باریکه پروتونی و شرایط و مدت زمان بمباران نسبت داد زیرا در آزمون شماره ۱ باریکه پروتونی با شدت جریان بیشتری به هدف تابیده شده است. در دو آزمون شماره ۳ و ۴ مدت زمان بمباران هدف افزایش یافته و متعاقب آن پرتو زایی محصول نیز نسبت به دو آزمون قبلی افزایش یافته است. با این وجود بازده

- برتری یون فلوتورید نسبت به  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$  در بررسی‌های کمی کلیوی و کیتیک خونین یون فلوتورید (۱۵ و ۱۴).

- تشخیص افتراقی دقیق بیماری‌های خوش خیم و بدخیم استخوان با استفاده توأم از فلوتورید و FDG (۱۶).

در این مقاله بطور خلاصه تولید، کنترل کیفی و نهایتاً نگاره برداری رادیوداروی فلوتورید پتاسیم گزارش می‌شود و نتایج حاصل با برخی از منابع اصلی رادیودارویی ایالات متحده و اروپا مقایسه می‌گردد

### مواد و روشها

مواد شیمیایی اولیه از کمپانی Aldrich انگلستان تهیه شدند. کروماتوگرافی روی لایه نازک مواد، با استفاده از ورقه‌های سیلیکاژل با پایه پلیمری (مدل F TLC Ready Foils Schleicher & 1500/LS 254, Schuell، اندازه ۲۰×۲۰) و یا با پایه شیشه (Merck، اندازه ۲۵×۲۵ سانتی متر) صورت گرفت. اکتیویته ویژه ماده نشاندار شده، با استفاده از منحنی استاندارد حاصل از ماده سرد روی کروماتوگرام محاسبه شد. اکتیویته ویژه اندام‌های مختلف به وسیله رادیومتر با کانال تنظیمی فلوتور-۱۸ انجام شد. رادیوکروماتوگرافی روی یک موتور متحرک مجهز به یک آشکارساز ژرمانیم سدیم مدل (Canberra™ GC1020-750 SL) با استفاده از ورقه‌های سیلیکاژل با پایه پلیمری صورت گرفت. خالص‌سازی ماده نهایی به کمک ستونهای کوچک سیلیکا و کریب-۱۸ Sep-Pak خریداری شده از Waters™ انجام شد. کلیه محاسبات هسته‌ای بر مبنای

جدول ۲: برخی مشخصات باریکه پروتونی و اکتیویته محصول، طی چهار مرحله بمباران، با انرژی پروتونی

۱۸ مگا الکترون ولت

| آزمون | شدت جریان پروتونی (μA) | مجموع جریان (μAh) | پرتو زایی محصول (mCi) | بازده تولید (mCi/μAh) |
|-------|------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| ۱     | ۸                      | ۱                 | ۵۲                    | ۵۲                    |
| ۲     | ۶                      | ۱                 | ۴۵                    | ۴۵                    |
| ۳     | ۸                      | ۵                 | ۱۴۵                   | ۲۹                    |
| ۴     | ۷                      | ۵                 | ۱۴۹                   | ۳۰                    |

احتساب وزن کربنات پتاسیم ( $W=2.3\text{mg}$ ) موجود در ۴۰۰ میکرولیتر ( $V_1$ ) محلول چنین محاسبه شد:

$$C_1=W.1000/V_1=2.3 \times 1000/400=5.75 \text{ (g/lit)}$$

و از آنجا با احتساب جرم مولکولی کربنات پتاسیم ( $M_1=138$ ) غلظت مولار حساب شد:

$$C_{M1}=C_1/M_1=5.75/138=0.0416 \text{ M}$$

همچنین با احتساب جرم مولکولی کلرید سدیم که مبنای سنجش اسمولالیت خون با غلظت ۰/۹ درصد است ( $M_2=58.5$ ) غلظت مولار آن ( $C_{M2}$ ) حساب شد:

$$C_{M2}=C_2/M_2=9/58.5=0.154 \text{ M}$$

تفاوت این مولاریته باید حساب می‌شد:

$$\Delta C_M=C_{M2}-C_{M1}=0.154-0.0416=0.1124 \text{ M}$$

و حاصل ( $\Delta C_M$ ) باید با افزودن معادل وزنی

کلرید سدیم جبران می‌شد تا به غلظت خون برسد:

$$C=MW \times C_M=58.5 \times 0.1124=6.57 \text{ g/lit}$$

$$W=C.V_1/1000=6.57 \times 0.4/1000=2.63 \text{ (mg NaCl)}$$

۳-۲- اسیدیته: با انجام مراحل فوق اسیدیته‌ای در حدود ۵/۵ تا ۶/۵ در محلول ایجاد شد. در غیر این صورت تنظیم دقیق اسیدیته بین ۵-۷، با افزودن مقادیر بافر فسفات با pH اسیدی یا بازی انجام می‌شود.

۳-۳- استریل کردن با عبور از صافی ضد

میکروبی: برای اطمینان از عاری بودن محصول نهایی از میکروبیها، قارچها و پیکره آنها مراحل زیر به ترتیب انجام شد:

حجم ۰/۵ تا ۵ میلی لیتر از محلول فوق در یک

محیط سرنگ استریل از درون صافی ۰/۲۲ میکرون

Cathivex ساخت کمپانی Waters زیر هود لامینار

عبور داده شد و بلافاصله به ویال استریل انتقال داده شد.

#### ۴- کنترل کیفی

۴-۱- کنترل شیمیایی: محلول نهایی رادیودارو

باید از نظر مقدار یون های طبیعی که در پروسه تولید

و بمباران در تماس با محلول دارو هستند تحت کنترل

قرار گیرد تا از عدم وجود این یونها بیش از حد

استاندارد USP اطمینان حاصل شود. بدنه هدف تحت

بمباران از جنس نقره است. پنجره واسط بین محفظه

آب تحت بمباران و محفظه خنک شونده از جنس

آلیاژ هاوار می‌باشد، که عمدتاً از عناصر آهن،

تولید در آزمونهای شماره ۳ و ۴ کاهش محسوسی را نسبت به آزمونهای شماره ۱ و ۲ نشان می‌دهد که این مسئله را می‌توان به افزایش زمان بمباران و واپاشی هسته‌های رادیواکتیو به هنگام تولید نسبت داد. در نهایت به منظور دستیابی به اکتیویته بیشتر، توصیه می‌شود بمباران هدف طی مدت زمان یک نیمه عمر (۱۱۰ دقیقه) انجام پذیرد.

#### ۲- تهیه [ $^{18}\text{F}$ ] فلونورید و تبدیل آن به فرم واکنش دهنده

محلول واکنش یافته به وسیله فشار جریان گاز هلیوم از اتاق بمباران وارد سیستم جمع آوری (Recovery) واقع در آزمایشگاه با پرتوزایی بالا (Hot Cell) شد. محلول آب غنی شده پس از بمباران، حاوی مقادیر جزئی یونهای فلونور، سرعت از روی یک غشای یونی عبور داده شد به طوریکه هر نوع یون اعم از کاتیون و یا آنیون روی آن متصل شد. برخی ناخالصیهای حاصل از بمباران اجزای بدنه هدف که اکثراً یونهای فلزی رادیواکتیو هستند، در این مرحله از آب جدا شدند. سپس شستشوی این غشا با کربنات پتاسیم باعث رهش یون فلونورید به فرم فلونورید پتاسیم شد. باقیمانده آب غنی شده جمع آوری شد. با شستشوی رزین با محلول کربنات پتاسیم، یون فلونورید به فرم فلونورید پتاسیم ( $^{18}\text{F}$ ) با حجمی حدود ۴۰۰ میکرولیتر خارج شده و وارد ویال نهایی شد.

#### ۳- فرمول بندی محلول رادیودارویی [ $^{18}\text{F}$ ] فلونورید پتاسیم

برای تبدیل محلول حاصل به فرم دارویی قابل

تزریق، مراحل زیر به ترتیب انجام شد:

۳-۱- ایزوسموتیک شدن: به منظور اطمینان از

زیست سازگاری محلول تزریقی نهایی به موجود زنده

و تطابق فشار اسمزی محلول نهایی با سرم و

گلبولهای خون، به ازای هر ۴۰۰ میکرو لیتر محلول

رادیواکتیو، ۲/۶ میلی گرم نمک کلرید سدیم به ویال

افزوده و بهم زده شد تا یکنواخت گردد. سپس

می‌توان محلول حاصل را توسط نرمال سالین به هر

حجم رقیق نمود. محاسبات به عمل آمده چنین است:

غلظت محلول فلونورید پتاسیم حاصل از شیمی با

تحت رادیوکروماتوگرافی قرار گرفت. خلوص رادیوشیمیایی به فرم رادیوپیک فلئورید در  $R_f$  حدود ۰/۸ بدست آمد.

مطابق شکل ۱، TLC در قطعه شماره ۱۰ ( $R_f=0/8$ ) به وضوح بیشترین میزان شمارش به وسیله طیف سنج گاما را نشان می‌دهد که نشان دهنده خلوص رادیوشیمیایی مطلوب در محصول می‌باشد.

۴-۳- کنترل رادیونوکلییدی: الف) واکنش با قطعات هدف- به دلیل برخورد پرتابه پروتون با قطعات هدف که از جنس نقره، آهن، نیکل، کروم و کبالت است و احتمال رویکرد واکنشهای هسته‌ای مزاحم، ممکن است ناخالصیهای رادیوایزوتوپی حاصل شوند. مهمترین این واکنشها در جدول ۴ درج شده‌اند.

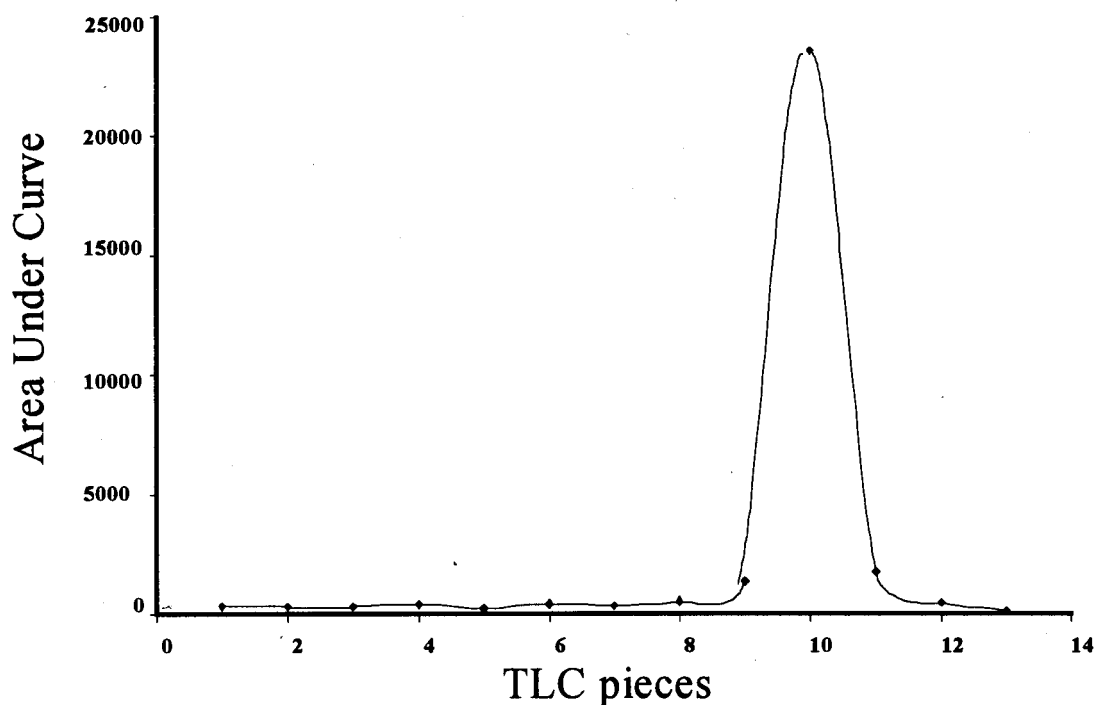
برای بررسی خلوص رادیوایزوتوپی محصول، از طیف حاصل از آشکارساز ژرمانیم فوق خالص استفاده شد و رادیوپیکهای رادیودارو مطابق شکل ۲ بدست آمد.

نیکل، کروم و کبالت تشکیل یافته است. بنابراین وجود یونهای نقره، آهن، نیکل، کروم و کبالت در محلول باید تحت بررسی قرار گیرد. یکی از بهترین روشها برای اندازه‌گیری این یونها روش رنگ سنجی با دقت بالاست که براساس تشکیل کمپلکس رنگی بین یک ماده آلی و یون معدنی مورد سنجش در یک محیط آبی و مقایسه رنگ حاصل با شاهد منفی و شاهد مثبت حاوی یون مزبور با بیشینه غلظت مجاز صورت می‌گیرد. در این حالت رنگ حاصل از محلول رادیودارو و معرف باید لزوماً کمتر از شاهد مثبت باشد. جدول ۳ روشهای سنجش یونهای مورد نظر و جزئیات تشخیصی را نشان می‌دهد. با انجام آزمونهای کنترل شیمیایی با دقت بالا بر روی محصول نهایی هیچگونه ناخالصی یونی بالاتر از حد مجاز مشاهده نشد.

۴-۲- کنترل رادیوشیمیایی: محلول حاصل از تولید نمونه به وسیله کروماتوگرافی روی کاغذ نازک و اتمن با حلال استونیتریل-زرمال سالین (۱:۱) بعنوان فاز متحرک، تحت بررسی قرار گرفت. پس از پایان کروماتوگرافی، کاغذ در دمای اتاق خشک شد و

جدول ۳: خصوصیات آزمایشهای رنگ سنجی جهت کاوش یونهای احتمالی موجود در محلول نهایی

| یون   | معرف              | رنگ   | حداکثر مجاز اروپا (ppm) | حداکثر مجاز ایالات متحده (ppm) | حداکثر دقت عملی (ppm) |
|-------|-------------------|-------|-------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| کرم   | هیدروکسی کینولین  | زرد   | ۸                       | ۴                              | ۳                     |
| کبالت | هیدروکسی کینولین  | قرمز  | ۱۰                      | ۵                              | ۴                     |
| آهن   | ۲و۲-دی پیریدیل    | صورتی | ۵                       | ۵                              | ۴                     |
| نیکل  | دی متیل گلی اکسیم | صورتی | ۶                       | ۴                              | ۲                     |
| نقره  | دی تیرون          | صورتی | ۵                       | ۳                              | ۳                     |

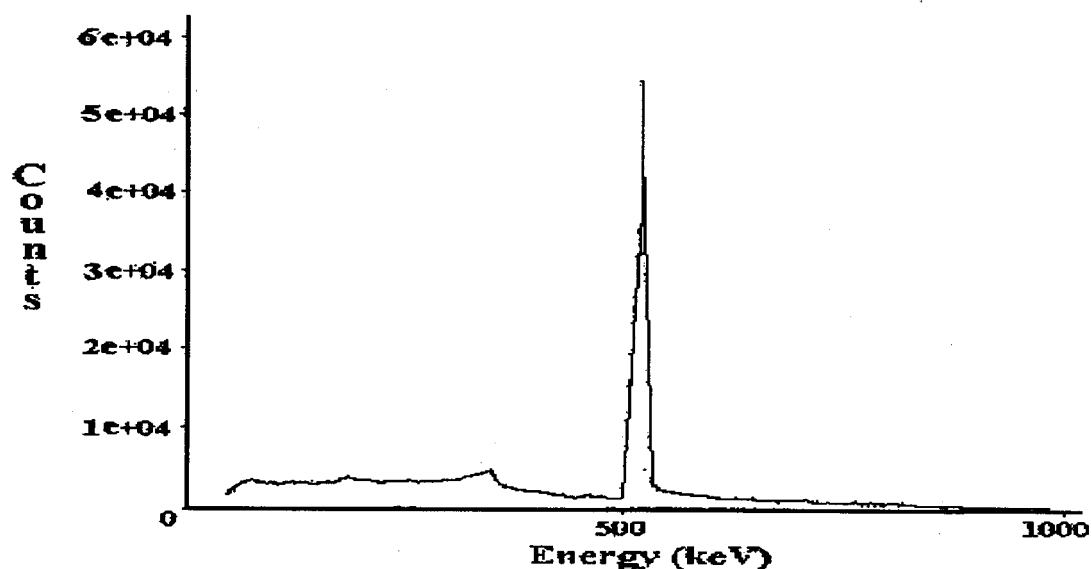


شکل ۱: رادیوکروماتوگرام مملول نهایی فلوتورید پتاسیم بر اساس پیک ۵۱۱ کیلو الکترون ولت

جدول ۴: واکنشهای هسته‌ای ممتدل و ویژگیهای هسته‌های ماصل در اثر برفورد پروتون با دیواره داخلی

هدف

| واکنشهای هسته‌ای                         | نیمه عمر محصول | انرژی فوتونهای اصلی گاما (keV) |
|--|----------------|--------------------------------|
| $^{56}\text{Fe}(p,\gamma)^{57}\text{Co}$ | (d) ۲۷۱/۷۹     | ۱۲۲،۱۳۶                        |
| $^{56}\text{Fe}(p,n)^{56}\text{Co}$      | (d) ۷۷/۷۹      | ۸۴۵،۱۲۳۸                       |
| $^{56}\text{Fe}(p,2n)^{55}\text{Co}$     | (h) ۱۷/۵۳      | ۴۷۷،۹۳۱                        |
| $^{59}\text{Co}(p,\gamma)^{60}\text{Co}$ | (y) ۵/۲۷       | ۱۱۷۳،۱۳۳۲                      |
| $^{59}\text{Co}(p,pn)^{58}\text{Co}$     | (d) ۷۰/۸۲      | ۸۱۱،۸۶۴                        |
| $^{58}\text{Ni}(p,pn)^{57}\text{Ni}$     | (d) ۳۵/۶       | ۱۲۷،۱۳۷۸                       |
| $^{58}\text{Ni}(p,2p)^{57}\text{Co}$     | (d) ۲۷۱/۷۹     | ۱۲۲،۱۳۶                        |
| $^{60}\text{Ni}(p,n)^{60}\text{Cu}$      | (m) ۲۳         | ۸۲۶،۱۳۳۲                       |
| $^{107}\text{Ag}(p,n)^{107}\text{Cd}$    | (d) ۶۵         | ۳۲۵،۷۹۶،۸۲۹                    |
| $^{52}\text{Cr}(p,n)^{52}\text{Mn}$      | (d) ۵/۵۹       | ۷۴۴،۹۳۶                        |
| $^{52}\text{Cr}(p,pn)^{51}\text{Cr}$     | (d) ۲۷۷        | ۳۲۰                            |



شکل ۲: طیف گامای نمونه بعد از انجام مراحل استخراج شیمیایی

نشد. این امر دال بر کارایی بالای مراحل استخراج شیمیایی است.

ب) واکنشهای رقیب پروتون با آب - با توجه به درجه خلوص آب غنی شده که در حدود ۹۵ تا ۹۷ درصد می باشد، بدیهی است که مقادیری آب حاوی اکسیژن-۱۶ نیز در محیط موجود است که می تواند در واکنشهای هسته‌ای  $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$  و  $^{16}\text{O}(p, 2n)^{15}\text{O}$  شرکت کند.

در شرایط معمولی سعی بر آن است تا با تنظیم انرژی باریکه پروتون تا حد امکان از ایجاد این محصولات جلوگیری شود ولی در هر حال مقادیر ناچیزی از آنها تولید می شود که با توجه به نیمه عمر کوتاه این دو رادیوایزوتوپ نسبت به فلورور-۱۸ (حدود ۱۰ دقیقه برای نیتروژن-۱۳ و دو دقیقه برای

مطابق طیف شکل ۲، تنها پیک مشهود، پیک ۵۱۱ کیلو الکترون ولت مربوط به گسیل پوزیترون از هسته‌های رادیواکتیو است یعنی پس از انجام مراحل شیمی استخراج، هیچگونه ناخالصی و آلودگی رادیواکتیو ناشی از واکنش پروتون با دیواره هدف در نمونه محصول نهایی مشاهده نمی شود. اما به منظور بررسی دقیقتر، طیف گامای رزین نیز به وسیله طیف سنج گاما گرفته شد. آنالیز طیف گامای رزین وجود رادیوایزوتوپ‌های زیر را تایید نمود: (جدول ۵).

بنابراین می توان نتیجه گرفت که اولاً تعدادی از واکنشهای هسته‌ای پیش‌بینی شده در جدول ۴، روی داده است. ثانیاً یونهای فلزی حاصل وارد محلول هدف شده‌اند. ثالثاً تمامی این یونها جذب رزین شده‌اند به طوریکه مطابق طیف شکل ۲ پس از استخراج شیمیایی محصول، هیچ گونه آلودگی به این یونها مشاهده

جدول ۵: نافالسیهای رادیوایزوتوپی حاصل از بمباران آب غنی شده در هدف، جذب شده روی غشای

یونی

| ۳۲۰              | ۷۴۴٫۹۳۶          | ۴۷۷              | ۸۴۵٫۱۳۳۸         | ۱۲۲              | ۸۱۱              | ۱۲۷٫۱۳۷۸         | پیک مشاهده شده (keV) |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|
| $^{51}\text{Cr}$ | $^{52}\text{Mn}$ | $^{55}\text{Co}$ | $^{56}\text{Co}$ | $^{57}\text{Co}$ | $^{58}\text{Co}$ | $^{57}\text{Ni}$ | رادیوایزوتوپ مربوطه  |

آزمون هیچگونه آلودگی میکروبی-قارچی را نشان نمی‌دهد.

۴-۵- تست پیروژن: برای حصول اطمینان از عدم تب زایی محصول، این تست به وسیله کیت‌های تجاری LAL انجام شد. در نتیجه هیچگونه مواد پیروژن در محصول یافت نشد.

#### ۵- مطالعات پراکندگی بافتی با تزریق به موش‌های صحرایی

در این مرحله ۵۰ تا ۱۰۰ میکرولیتر از محلول رادیواکتیو نهایی با اکتیویته‌ای حدود ۳۵۰ الی ۴۰۰ میکروکوری از ناحیه ورید دم به موش صحرایی تزریق شد. گروه‌های سه تایی موشها طبق فواصل زمانی جدول ۶، قربانی شده و پس از اندازه‌گیری دقیق وزن هر بافت و اکتیویته موجود در آن در دوزیمتر چاهی، اکتیویته ویژه ( $\mu\text{Ci/gr}$ ) هر بافت بصورت دوز جذبی در هر گرم بافت محاسبه شد.

#### ۶- تزریق به موش‌های صحرایی برای مطالعه نگاره‌برداری

تعداد دیگری از موش‌های صحرایی در فواصل زمانی مشخص تحت نگاره برداری اولیه با دوربین گاما قرار گرفتند. شکل‌های ۳ تا ۵ نمایی از اسکن همزمانی اولیه در یک موش صحرایی را نشان می‌دهند.

اکسیژن-۱۵ در مقایسه با ۱۱۰ دقیقه برای فلئور-۱۸، معمولاً در شرایط عادی مقدار آنها به کمتر از ۱ درصد می‌رسد. البته در مرحله بازفرآوری (recovery) آب، برای حفظ آب اضافی حاوی اکسیژن-۱۸، آب حاوی اکسیژن-۱۵ (در صورت وجود) نیز از محصول جدا می‌شود. به هر حال با توجه به تلاشی یکسان سه هسته پرتوزای فلئور-۱۸، اکسیژن-۱۵ و نیتروژن-۱۳ که هر سه آنها پیک حاصل از استحال پوزیترون یعنی ۵۱۱ کیلو الکترون ولت را دارند، مشاهده این پیک به تنهایی نمایانگر خلوص رادیونوکلئیدی محصول نمی‌باشد و اندازه‌گیری دقیق نیمه عمر باید انجام شود. این امر با اندازه‌گیری اکتیویته نمونه‌ای با اکتیویته حداقل ۱ میلی کوری با بیشینه خطای ۱ درصد امکان پذیر است. با امتداد دادن محور اکتیویته در مقدار ۰/۵ میلی کوری و عمود کردن آن بر محور زمان نیمه عمر بدست می‌آید که در صورت خالص بودن نمونه، باید در حدود  $109/5 \pm 1$  دقیقه باشد. طبق اندازه‌گیریها و محاسبات انجام شده در این تحقیق مشخص گردید که بیش از ۹۹ درصد رادیونوکلئیدهای پوزیترون دهنده در نمونه مورد بررسی، به فرم فلئور-۱۸ می‌باشد.

۴-۴- کنترل میکروبی-قارچی: این مرحله برای حصول اطمینان از عدم وجود گونه‌های ارگانیزمی در محصول در محیط‌های کشت استریل در کنار شاهد‌های مثبت و منفی انجام گرفت و بررسی رشد یا عدم رشد کلونی در محیطها تا یک ماه انجام شد. نتیجه این

#### جدول ۶: اکتیویته ویژه فلئورید پتاسیم [ $^{18}\text{F}$ ] در بافتهای اصلی موش بصورت دز جذبی در هر گرم بافت ( $\mu\text{Ci/gr}$ )

| مغز  | جناغ | پوست | عضله | طحال | قلب  | روده | مدفوع | ریه  | کبد  | کلیه | مثانه | خون  |          |
|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|------|----------|
| ۱/۰۹ | ۱/۴  | ۱/۷  | ۰/۳۶ | ۰/۶۷ | ۰/۳۳ | ۰/۴۶ | ۱/۶۹  | ۰/۴۶ | ۰/۷۵ | ۰/۹۳ | ۳/۳   | ۰/۵  | ۳۰ دقیقه |
| ۰/۴  | ۱/۳۵ | ۱/۰۹ | ۰/۵۷ | ۰/۶۲ | ۰/۲۵ | ۰/۸۹ | ۲/۵۶  | ۱/۳۴ | ۰/۲۷ | ۰/۳۴ | ۳/۱   | ۰/۴۵ | ۱/۵ ساعت |



7-2-82F-18  
Static-coincide

27-Apr-2003 13:57

Projection Data



1



2



3

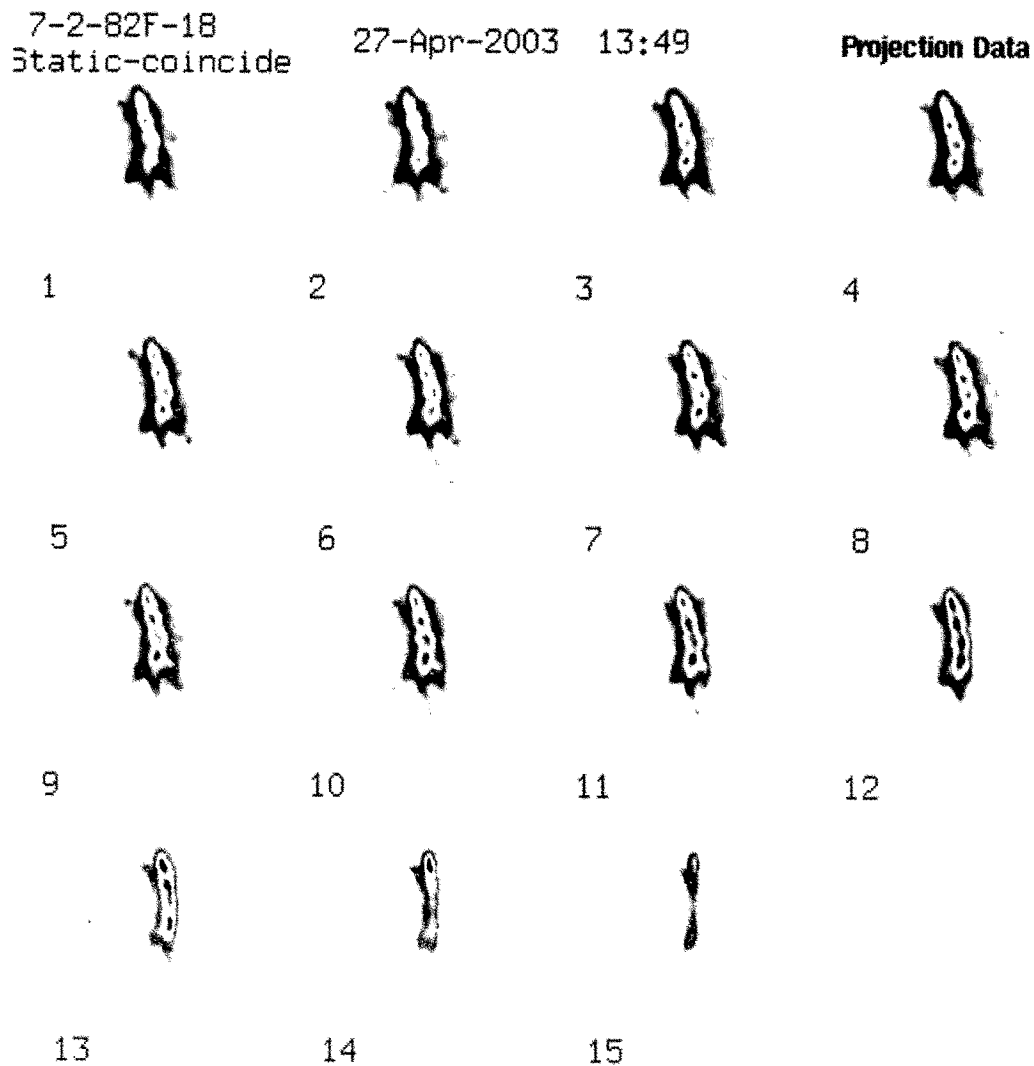


4



5

شکل ۳ : نمایی از اسکن همزمانی (Co-incidence) اولیه تمام بدن یک موش صحرایی ۴۵ دقیقه پس از تزریق ۴۰۰ میکروکوری مملول استرین نهایی [ $^{18}\text{F}$ ] فلونئورید پتاسیم



شکل ۴: نمایی از استن همزمانی اولیه تمام بدن یک موش صحرایی ۱/۵ ساعت پس از تزریق ۴۰۰ میکروکوری مملول استریل نهایی  $[^{18}\text{F}]$  فلوئورید پتاسیم

7-2-82F-18  
Static-coincide

27-Apr-2003 14:28

Projection Data



1



2



3



4



5

### شکل ۵: نمایی از اسکن اولیه تمام بدن در یک موش صحرایی مدود ۱۵ ساعت پس از تزریق ۴۰۰ میکروکوری مملول استریل نهایی $[^{18}\text{F}]$ فلونورید پتاسیم

۶- تست پیروژن برای حصول اطمینان از عدم تب زایی محصول.

۷- کنترل شیمیایی محصول از نظر ناخالصیهای فلزی.

رادیودازو بصورت تزریق وریدی در حجمی معادل ۱۰۰ تا ۳۰۰ میکرولیتر به ورید دمی تزریق شد. در اولین دقیقه‌ها به دلیل حلالیت مناسب یون فلونورید در آب، میزان یون در خون بالاست اما در کمتر از ۳۰ دقیقه، دفع کلیوی یون از راه انتشار افزایش می‌یابد، به طوری که مقدار  $(\mu\text{Ci}/\text{gr})$  ۳/۳ در مثانه پس از ۱/۵ ساعت به  $(\mu\text{Ci}/\text{gr})$  ۳/۱ می‌رسد. کلیه نیز تغییرات مشابهی را نشان می‌دهد. با توجه به واپاشی رادیواکتیو به نظر می‌رسد مقدار یون فلونورید در قلب و طحال و تا حدودی در عضلات ثابت است و یا تغییر محسوسی ندارد.

در استخوانها جذب اکتیویته به سرعت صورت می‌گیرد و سپس ثابت می‌ماند. به نظر می‌رسد جذب

### بحث و نتیجه گیری

به طور کلی می‌توان این تحقیق را به چند مرحله تقسیم نمود:

الف) تولید  $[^{18}\text{F}]$  از آب غنی شده و تبدیل آن به فرم فلونورید پتاسیم  $[^{18}\text{F}]$ .

ب) فرمول بندی فلونورید پتاسیم  $[^{18}\text{F}]$ .

ج) بررسی پراکندگی دوز جذبی رادیوداروی فلونورید پتاسیم  $[^{18}\text{F}]$  در اندامهای موش صحرایی.

د) بررسی توزیع فلونورید پتاسیم  $[^{18}\text{F}]$  به کمک نگاره برداری در موش صحرایی.

جهت آماده‌سازی فرم نهایی رادیوداروی قابل تزریق به بیمار مراحل زیر باید انجام شود:

۱- تنظیم دقیق اسیدیته بین ۴-۷.

۲- کنترل دقیق رادیوشیمیایی.

۳- کنترل رادیونوکلییدی.

۴- عبور از صافی ضد میکروبی و اتوکلاو کردن.

۵- کنترل میکروبی - فارچی.

فرض صحنه می‌گذارد، به طوری که در این فاصله زمانی در سیستم گوارشی حدود ۵۰-۶۰ درصد افزایش اکتیویته مشاهده می‌شود.

با توجه به تولید  $[^{18}\text{F}]$  فلونورید پتاسیم و فراهم بودن امکانات تولید گسترده‌تر آن به عنوان رادیوداروی PET به منظور بررسی کمی و کیفی عملکرد اندامهای بدن، و رویکرد متخصصین به خرید و کاربرد دورینهای PET، این رادیودارو می‌تواند موضوع مناسبی برای تحقیقات رادیودارویی باشد.

انتخابی و در عین حال اشباع پذیر فلونور در ملکول هیدروکسی آپاتیت قبل از ۳۰ دقیقه انجام می‌شود. همین جذب اختصاصی و پایدار فیزیکی شیمیایی اساس خاصیت تشخیصی یون فلونورید در بیماریهای استخوان محسوب می‌شود. در کمال تعجب چرخه کبدی- روده‌ای در مورد فلونور-۱۸ به فرم فلونورید به چشم می‌خورد، بطوریکه مقدار اکتیویته در کبد پس از ۳۰ تا ۹۰ دقیقه کاهش می‌یابد که نمایانگر دفع از طریق صفرا است. داده‌های محتویات کبد و روده بر این پیش

### منابع

- 1) Cook, G.J. Fogelman, I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Semin. Nucl. Med.* Jan. 2001; 31(1):50-61
- 2) Cook, G.J. Lodge, M.A. Non-invasive assessment of skeletal kinetics using fluorine-18 fluoride positron emission tomography: evaluation of image and population-derived arterial input functions. *Eur. J. Nucl. Med.* Nov. 1999; 26(11):1424-9
- 3) Cook, G.J. Lodge, M.A. Differences in skeletal kinetics between vertebral and humeral bone measured by  $^{18}\text{F}$ -fluoride positron emission tomography in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* Apr. 2000 ; 15(4):763-9
- 4) Cook, G.J. Blake, G.M. Quantification of skeletal kinetic indices in Paget's disease using dynamic  $^{18}\text{F}$ -fluoride positron emission tomography. *J. Bone Miner. Res.* May 2002 ;17(5): 854-9
- 5) Schiepers, C. Nuyts, J. Fluoride kinetics of the axial skeleton measured in vivo with fluorine-18-fluoride PET. *J. Nucl. Med.* Dec. 1997; 38(12): 1970-6
- 6) Petren Mallmin, M. Andreasson, I Skeletal metastases from breast cancer: uptake of  $^{18}\text{F}$ -fluoride measured with positron emission tomography in correlation with CT. *Skeletal Radiol.* Feb. 1998 ;27(2):72-6
- 7) Berding, G. Kirchoff, T.D.  $[^{18}\text{F}]$ fluoride PET indicates reduced bone formation in severe glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nuklearmedizin*, Mar. 1998 ; 37(2):76-9
- 8) Schliephake, H. Berding, G. Monitoring of graft perfusion and osteoblast activity in revascularised fibula segments using  $[^{18}\text{F}]$ -positron emission tomography. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* Oct. 1999 ; 28(5):349-55
- 9) Berding, G. Burchert, W. Evaluation of the incorporation of bone grafts used in maxillofacial surgery with  $[^{18}\text{F}]$ fluoride ion and dynamic positron emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med.* Oct. 1995 ;22(10):1133-40
- 10) Piert, M. Zittel, T.T. Blood flow measurements with  $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  and  $[^{18}\text{F}]$ fluoride ion PET in porcine vertebrae. *J. Bone Miner. Res.* Aug. 1998 ;13(8):1328-36
- 11) Hawkins, R.A. Choi, Y. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET. *J. Nucl. Med.* May 1992 ;33(5): 633-42
- 12) Piert, M. Zittel, T.T. Increased sensitivity in detection of a porcine high-turnover osteopenia after total gastrectomy by dynamic  $^{18}\text{F}$ -fluoride ion PET and quantitative CT. *J. Nucl. Med.* Jan. 2003 ;

- 44(1): 117-24
- 13) Muhonen, A. Peltomaki, T. Osteoblastic activity of the rabbit temporomandibular joint during distraction osteogenesis assessed by [ $^{18}\text{F}$ ]fluoride positron emission tomography. Eur. J. Oral Sci. Apr. 2002 ; 110(2) : 144-8
- 14) Park Holohan, S.J. Blake, G.M. Fogelman. I. Quantitative studies of bone using  $^{18}\text{F}$ -fluoride and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate: evaluation of renal and whole-blood kinetics. Nucl. Med. Commun. Sep.2001 ;22(9): 1037-44
- 15) Blake, G.M. Park Holohan, S.J. Quantitative studies of bone with the use of  $^{18}\text{F}$ -fluoride and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate. Semin. Nucl. Med. Jan. 2001 ; 31(1): 28-49
- 16) Cook, G.J. Fogelman. I. Detection of bone metastases in cancer patients by  $^{18}\text{F}$ -fluoride and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J. Nucl. Med. Mar. 2001 ;45(1): 47-52