



فرموله کردن کپسول خوراکی ید-۱۲۳

علی ستاری*، کیومرث کمالی‌مقدم، محمد میرزایی، غلامرضا اصلانی، عباس بهرامی، امیرعباس رجامند
پژوهشکده تحقیقات کشاورزی، پزشکی و صنعتی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۴۹۸-۳۱۴۸۵، کرج - ایران

چکیده: ید-۱۲۳ یکی از رادیوایزوتوپ‌های شناخته شده در پزشکی هسته‌ای است که برای مطالعه غده تیروئید و متاستازهای آن بکار می‌رود. این رادیوایزوتوپ در سیکلوترون از بمباران گاز زینون-۱۲۴ غنی شده به وسیله پروتون تولید می‌شود. از آنجایی که یکی از موارد مصرف این رادیوایزوتوپ کپسول خوراکی یدید سدیم است بر آن شدیم تا با استفاده از ید-۱۲۳ تولید شده، کپسول خوراکی آن را تهیه کنیم. پس از بمباران و شستشوی هدف، با بکارگیری بافر مناسب و تنظیم pH در محدوده ۷، یدید سدیم (ید-۱۲۳) تهیه شد. بررسی نتایج بدست آمده از آزمایشهای کنترل کیفیت و مقایسه آنها با فارماکوپه آمریکا، بیانگر خلوص بالای رادیوهسته‌ای ۹۹.۹۹٪ و رادیوشیمیایی ۹۸٪ این محصول بود. محصول تهیه شده به میزان ۲۰۰ میکروکوری در هر کپسول بسته‌بندی و به بیمارستان ارسال شد.

واژه‌های کلیدی: ید-۱۲۳، سدیم آیداید، کپسول ید-۱۲۳، رادیو داروها

Formulation of Sodium Iodide (Na^{123}I) Oral Capsule

A. Sattari*, K. Kamali Moghadam, M. Mirzaie, G. Aslani, A. Bahrami, A. Rajamand
Agricultural, Medical and Industrial Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute,
AEOL, P.O. Box: 31485-498, Karaj - Iran

Abstract: I-123 is a well known radioisotope used for thyroid and its metastases studies. Nowadays this radioisotope produces from Proton bombardment of enriched Xenon 124 by Cyclotron. In this article formulation and quality of the Na^{123}I has been mentioned. After bombardment, the target was rinsed by distilled water and a clear and colorless acidic solution containing Iodin-123 was obtained. In order to adjust the pH value on 7 and for preparation of Na^{123}I , a buffer was added to the solution. The results of the quality control were according to the U.S pharmacopoeia, as well as, the high radionuclide purity of 99.99% and radiochemical purity 98%. The solution was added to the capsules that had already filled by the inert powder. Each capsule contained 200 μCi of Na^{123}I , and was sent to be used in hospital.

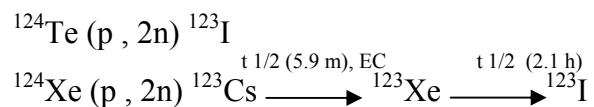
Keywords: ^{123}I , Sodium Iodide, ^{123}I Capsule, Radiopharmaceuticals

*email: asattari@nrcam.org

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۷/۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۴/۱۵

۱- مقدمه

ید-۱۲۳ از رادیویزوتوپ‌های شناخته شده در پزشکی هسته‌ای است. این رادیویزوتوپ برای مطالعه غده تیروئید و متاستازهای آن بکار می‌رود. در مقایسه با سایر ایزوتوپ‌های ید، به علت نیمه‌عمر کوتاه، فقدان تابش بتا و فوتون‌های کم انرژی، دز تابشی کمتری به بیمار تحمیل می‌کند. در جدول ۱ مشخصات فیزیکی ید-۱۲۳ درج شده است. ید-۱۲۳ به صورت $^{123}\text{I-MIBG}$ برای تصویربرداری در بیماری فوتوکروموسیتوما و نوروبلاستوما کاربرد دارد [۱ تا ۴]. همچنین از ترکیب ید-۱۲۳ با هیپوریک اسید و آمفامین به ترتیب در مطالعه کارآیی کلیه‌ها و تصویربرداری از مغز استفاده شده است [۵، ۶ و ۷]. گرچه این رادیویزوتوپ در مقایسه با تکنسیوم-۹۹ مصرف کمتری دارد ولی تولید آن از شاخصه‌های ارزیابی توان مراکز تولید رادیویزوتوپ‌های پزشکی بشمار می‌رود. این رادیویزوتوپ از بمباران تلوریم-۱۲۳، یا زینون-۱۲۴ در سیکلوترون تولید می‌شود [۸]. امروزه در مراکز تولید رادیوداروها از هر دو روش استفاده می‌شود. مهمترین واکنش‌های هسته‌ای برای تولید ید-۱۲۳ به قرار زیر است [۸].



ید-۱۲۳ به صورت کپسول خوراکی با دزهای ۳/۷ تا ۱۴/۸ مگابکرل، معادل ۱۰۰ تا ۴۰۰ میکروکوری، برای لایه‌نگاری بکار می‌رود. در این مقاله به فرموله کردن، کنترل کیفی، تهیه کپسول و تصویربرداری از ید-۱۲۳ تولید شده در بخش سیکلوترون و پزشکی هسته‌ای پژوهشکده تحقیقات کشاورزی، پزشکی و صنعتی کرج پرداخته شده است.

۲- روش کار

۲-۱ تولید ید-۱۲۳

ید-۱۲۳ از بمباران گاز زینون-۱۲۴ غنی شده با پروتون دارای انرژی ۲۰ میلیون الکترون ولت در بخش سیکلوترون پژوهشکده تحقیقات کشاورزی، پزشکی و صنعتی کرج، طی واکنش هسته‌ای زیر تولید شد. شرایط اعمال شده در این تولید، در جدول ۲ درج شده است.



جدول ۱- مشخصات فیزیکی ید-۱۲۳.

ثابت واپاشی	نیمه‌عمر	طریقه واپاشی	انرژی گامای بارز
0.533 h^{-1}	۱۳/۲ ساعت	تسخیر الکترونی	۱۵۹ keV

جدول ۲- پارامترهای بمباران.

انرژی بمباران	شدت جریان بمباران	مجموع بمباران	مدت بمباران	بازده تولید
۲۸ MeV	۲۰ μA	۴۰ μAh	۲ ساعت	۲ mCi/μAh

۲-۲ آماده‌سازی محیط تولید از دیدگاه فیزیک بهداشت

قبل از شروع کار، کلیه مراحل تولید از دیدگاه فیزیک بهداشت مورد بررسی قرار گرفت. جهت رعایت اصل ALARA^(۱) (هر چه کمتر موجه‌شدنی) تولید در شرایط کنترل شده انجام گرفت؛ برای این منظور سیستم تهویه اتاق ید را در بیشترین حالت مکش خود نگهداشته و مسیر ورودی ید به گرمخانه (هات سل) تولید با حفاظ سربی پوشانده شد. کارکنان تولید از ماسک مجهز به صافی کربن استفاده کردند. در مدت تولید از هوای درون آزمایشگاه نمونه‌برداری شد. هوای خروجی گرمخانه نیز از فیلترهای کربنی عبور کرده و از طریق دودکش تخلیه می‌شد.

۲-۳ تولید و فرموله کردن

پس از اتمام بمباران، ۶ ساعت سپری شد. این وقفه ۶ ساعته، مدت زمان لازم برای تبدیل زینون-۱۲۳ به ید-۱۲۳ بود. با عبور دادن آب دیونیزه^(۲) با رسانایی ۵ میکرو زیمنس از محفظه هدف، محلولی شفاف، بی‌رنگ و نسبتاً اسیدی که ناشی از حل رادیویزوتوپ تولید شده در آن بود تهیه شد. محلول حاصل تحت شرایط ایمن، از نظر فیزیک بهداشت، به گرمخانه ویژه انتقال داده شد. ابتدا، جهت بررسی خلوص رادیوهسته‌ای، مقدار آکتیویته و درجه خلوص شیمیایی در محلول نمونه‌گیری تعیین شد. چون ید حاصل می‌بایست به صورت یدید سدیم « Na^{123}I » درآید تا قابل مصرف باشد، با استفاده از سترات سدیم، یدید سدیم تهیه شد. مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم سترات سدیم به ۱۰ میلی‌لیتر محلول تولید شده اضافه شد تا pH این محلول به حد خنثی یا کمی بازی برسد. در این شرایط عمده ید تولیدی که بدلیل اسیدی بودن محیط به صورت یدات یا هیپویدیت بود به یدید سدیم که موردنظر ما بود تبدیل شود. سپس محلول فوق به درون کپسول ژلاتینی (شکل ۱) که از قبل با پودر بی‌اثری پر شده بود اضافه شد.



۳- نتایج

۳-۱ کنترل رادیوهسته‌ای

یُد-۱۲۳ دارای انرژی گامای بارز ۱۵۹ کیلو الکترون ولت است [۹]. کنترل رادیوهسته‌ای با استفاده از آشکارساز ژرمانیوم فرا خالص صورت گرفت. تنها پیک مشاهده شده در ناحیه ۷۰ keV تا ۱۵۰۰ keV پیک بارز ۱۵۹ keV مربوط به یُد-۱۲۳ بود که در نمودار ۳ درج شده است.

۳-۲ کنترل رادیوشیمیایی

نمونه‌ای از محلول تولید شده به روش کروماتوگرافی روی کاغذ واتمن با حلال اتانول ۸۵٪ به عنوان فاز متحرک بررسی شد. پس از پایان عمل، کاغذ کروماتوگرام خشک و رادیوکروماتوگرافی انجام شد [۹ و ۱۰]. خلوص رادیوشیمیایی ۹۸ درصد که حاکی از وجود یُدید سدیم $^{123}\text{I Na}$ می‌باشد بر اساس فتوپیک ۱۵۹ کیلو الکترون ولت در $Rf=0.7$ بدست آمد.

۳-۳ کنترل شیمیایی

چون جداسازی رادیویزوتوپ تولید شده از محفظه هدف به روش شستشوی هدف صورت گرفت نه به روش تصعید متداول، نیاز به کنترل محلول یُد حاصله از نظر وجود عناصر جزئی^(۳) احتمالی بود. با آنالیز شیمیایی به وسیله پلاروگرافی، وجود عناصر احتمالی بررسی شد [۱۱]. انتخاب نوع عناصر مورد آنالیز بر اساس نوع آلیاژ بکار رفته در ساخت هدف، که در اینجا آلیاژ آلومینیوم-نیکل بود، صورت گرفت.

۳-۳-۱ شرایط تعیین مس با دستگاه پلاروگرام

الکترولیت: سدیم EDTA ۰/۱ مولار در $\text{pH}=4/5$
محلول تنظیم کننده pH : سدیم هیدروکسید ۰/۱ مولار و اسید کلریدریک ۰/۱ مولار
جنس الکتروود: الکتروود جیوه‌ای
الکتروود مرجع: کلرید پتاسیوم ۳ مولار
ولتاژ پیک مس: ۳۱۰ میلی ولت

۳-۳-۲ شرایط تعیین نیکل با دستگاه پلاروگرام

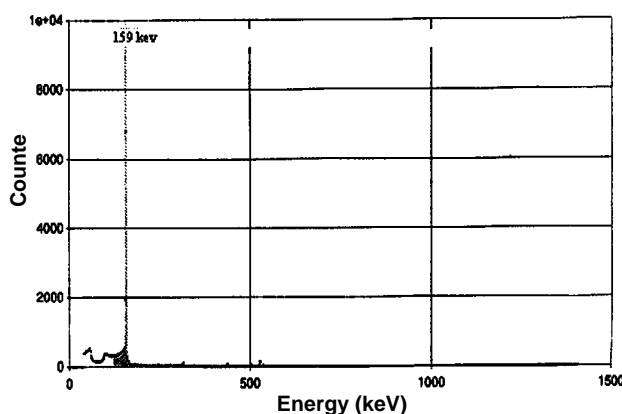
الکترولیت: کلرید آمونیوم دارای $\text{pH}=9/3$ + محلول دی‌متیل گلی‌اکسیم ۰/۰۵ مولار
محلول تنظیم کننده pH : آمونیاک ۳ مولار و اسید کلریدریک ۱ مولار
جنس الکتروود: الکتروود پلاتینی
الکتروود مرجع: کلرید پتاسیوم مولار
ولتاژ پیک نیکل: ۹۶۰ میلی ولت

۳-۳-۳ شرایط تعیین کبالت با دستگاه پلاروگرام

الکترولیت: کلرید آمونیوم دارای $\text{pH}=9/3$ + محلول دی‌متیل گلی‌اکسیم ۰/۰۵ مولار
محلول تنظیم کننده pH : آمونیاک ۳ مولار و اسید کلریدریک ۱ مولار
جنس الکتروود: الکتروود پلاتینی
الکتروود مرجع: کلرید پتاسیوم مولار
ولتاژ پیک نیکل: ۱۱۵۰ میلی ولت



شکل ۱- کپسول و ظروف سربی حامل آن.



نمودار ۳- طیف گامای حاصل از یُد-۱۲۳ تولید شده با استفاده از دکتور HPGc.

۴- بحث و نتیجه گیری

بطوریکه اشاره شد، ید-۱۲۳ از دو روش بمباران زینون و تلوریوم با استفاده از شتاب دهنده سیکلوترون بدست می آید. استفاده از تلوریوم بدلیل ارزان بودن مناسب تر است ولی در کنار آن امکان بوجود آمدن رادیوایزوتوپ های دیگر ید که به عنوان ناخالصی بشمار می روند از نکات قابل تأمل در این روش است. استفاده از گاز زینون روشی بسیار گران است ولی در عوض امکان وجود ناخالصی های رادیوهسته ای را تا حد صفر کاهش می دهد. از آن جایی که به هنگام نصب سیستم تولید ید-۱۲۳، خلوص رادیوهسته ای با کیفیت بالا مدنظر بود لذا روش تولید به وسیله زینون-۱۲۴ غنی شده مورد موافقت و بهره برداری قرار گرفت. اکنون با بکارگیری روش جدید غنی سازی، امکان تهیه ارزان تلوریوم غنی شده، همچنین درجه خلوص بالای ید-۱۲۳ تولیدی فراهم می باشد. مقدار ید-۱۲۳ تولید شده پس از ۲ ساعت بمباران با شدت جریان ۲۰ میکروآمپر- ساعت، ۱۰۰ میلی کوری بود. مطلب قابل بحث در این مورد، مقدار نسبتاً پایین آکتیویته در واحد حجم یعنی ۱mCi/ml می باشد. این امر ناشی از کوتاهی مدت بمباران بود که در تولیدات بعد با افزایش این مدت قابل جبران است.

دز خوراکی ید-۱۲۳، ۲۰۰ تا ۴۰۰ میکروکوری است؛ بنابراین هر کپسول، محتوی ۲۰۰ میکرولیتر ید-۱۲۳ با آکتیویته 200 ± 5 میکروکوری تهیه شد. کپسول ها درون حفاظ سربی با برجسب حاوی اطلاعات لازم قرار گرفت. کپسول های تهیه شده به یکی از مراکز پزشکی هسته ای ارسال و به چند بیمار تجویز شد. یکی از بیماران مردی ۴۵ ساله با برداشتن تیروئید لب چپ و بیمار دیگر مردی ۵۵ ساله با متاستاز منتشر شده تیروئید بود. بر اساس اظهار نظر سرپرست تیم پزشکی هسته ای نتایج تصویربرداری رضایت بخش بوده است (شکل های ۲ و ۳).

تشکر و قدردانی

لازم است از آقایان دکتر نشاندار ریاست و دکتر شفیعی و دکتر تابعی پرسنل بخش پزشکی هسته ای بیمارستان طالقانی به سبب همکاری در تجویز این فرآورده به بیماران و تصویربرداری کمال تشکر را نمایم.

۳-۳-۴ شرایط تعیین روی با دستگاه پلاروگرام

الکترولیت: کلرید سدیموم ۰/۰۹٪ با pH ۱ الی ۲
محلول تنظیم کننده pH: اسید کلریدریک ۱ مولار
جنس الکتروود: جیوه ای
الکتروود مرجع: کلرید پتاسیوم ۳ مولار
ولتاژ پیک نیکل: ۱۱۰۰ میلی ولت

۳-۳-۵ شرایط تعیین آهن II با دستگاه پلاروگرام

الکترولیت: فسفات دی هیدرید سدیموم pH=۹
محلول تنظیم کننده pH: بافر فسفات
جنس الکتروود: پلاتین
الکتروود مرجع: کلرید پتاسیوم ۳ مولار
ولتاژ پیک نیکل: ۳۶۰ میلی ولت

نتایج حاصل در جدول ۴ درج شده است. نتایج کنترل کیفی محصول بدست آمده پس از فرموله کردن و مقایسه با استاندارد فارماکوپه ۲۰۰۵ آمریکا، در جدول ۵ آورده شده است. بررسی نتایج، حاکی از استاندارد بودن و درجه خلوص بالای رادیوهسته ای و رادیوشیمیایی رادیوداروی فوق است.

جدول ۴- مشخصات شیمیایی ید-۱۲۳ تولید شده.

مشخصات ظاهری	آهن	آکتیویته ویژه	مشخصات ظاهری
محلول شفاف، بی رنگ	$1/9 * 10^{-5}$ gr	lmCi/ml	محلول شفاف، بی رنگ
نیکل کمتر از $2 * 10^{-8}$ gr	کالت کمتر از $2 * 10^{-8}$ gr	مس کمتر از $2 * 10^{-8}$ gr	

جدول ۵- نتایج کنترل کیفیت ید-۱۲۳ تولید شده و مقایسه آن با استاندارد بین المللی.

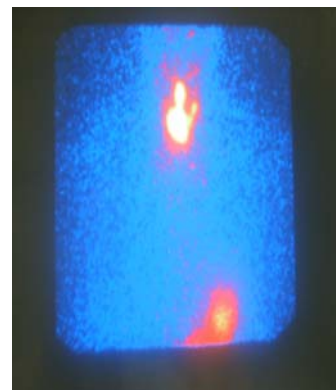
نتایج کنترل کیفی ید تولید شده از زینون غنی شده	فارماکوپه آمریکا USP (2005)
محلول شفاف pH=۷/۷	خصوصیات ظاهری: محلول شفاف، pH=۷/۵ تا ۹
$Na^{131}I = 98\%$ و $I^- < 2\%$	خلوص رادیوشیمیایی: $Na^{131}I \geq 95\%$
$^{131}I = 99/99\%$	خلوص رادیوهسته ای: $^{131}I \geq 85\%$



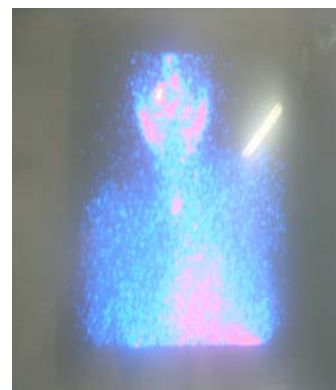
References:

1. A. Wafelman and M. Konings, "Synthesis, radiolabeling and stability of radioiodinated miodobenzylguanidine, a Review," *Appl. Radiat. Isot*, Vol 45, No 10. 997-1007 (1994).
2. R. Marirs, Sh, Cunningham, "No-carrier-added I-131 MIBG: evaluation of the therapeutic preparation," *J. Nucl Med* 36: 1088-1095, (1995).
3. C. Hoefnagel, J. Dekraker, "Preoperative I-131 MIBG therapy of neuroblastoma at diagnosis," *J. Nucl Bio Med* 35: 248-251, (1991).
4. J. Farahati, M. Lassmann, "Effect of specific activity on organ uptake of I-123 MIBG in human," *International Journal of Oncology* 10: 518-519 (1997).
5. H. Iida, H. Itoh, "Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123 IMP and SPECT," *Journal of Nuclear Medicine*, Vol 35, Issue 12. 2019-2030 (1994).
6. A. Imperiale, C. Olianti, "¹²³I-Hippuran renal scintigraphy with evaluation of single-kidney clearance for predicting renal scarring after acute urinary tract infection: comparison with ^{99m}Tc-DMSA scanning," *Journal of Nuclear Medicine* Vol.44, No.11 1755-1760 (2003).
7. S. Vlajkovic, M. Bogicevic, M. Rajic, "The significance of radiopharmaceutical choice on the estimation of the absolute renal function in different stages of renal failure," *Med. Principles Pract*;10:29-33 (2001).
8. G. Pfennig, H. Klewe-Nebenius, W. Seelmann-Eggebert, "Karlsruher Nuklidkarte (Chart of the Nuclides)," Nov. (1995).
9. United states Pharmacopeia, Version 27, (2005).
10. United States Drug Information (1993).
11. Methrom Application Note, Polarography 757VA (2004).

شکل ۲- تصویر بدست آمده از تجویز ۴۰۰ میکروکوری کپسول خوراکی ید-۱۲۳ بر روی بیماری با تیروئیدکتومی لب چپ.



شکل ۳- تصویر بدست آمده از تجویز ۴۰۰ میکروکوری کپسول خوراکی ید-۱۲۳ در بیماری با متاستاز تیروئید.



پی‌نوشت‌ها:

- ۱- As Low As Reasonability Achievable
- ۲- Demineral Water
- ۳- Trace