روشی نوین جهت خالص سازی شیمیایی و رادیو شیمیایی آب غنی شده مورد استفاده درتولید [^{18}F]FDG در ایران

پرویز اشتری*، شهزاد فیضی، غلامرضا اصلانی

پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها.

چکیده: *تولید فلوئور-۱۸به میزان مورد نیاز کشور اولین و مهمترین قدم در تولید رادیو داروی FDG است. آب غنی شده*($H_2{}^{18}O$) *که درنتیجه بمباران آن فلوئور-۱۸ برای تولید رادیو داروی FDG (به عنوان مهمترین و پر کاربردترین رادیو داروی خانواده PET) تولید میشود، دارای غنای۹۸٪< بوده و بطور کامل وارداتی است. از آنجاییکه فقط چند درصد از خلوص آن در تولید اول کاسته میشود، بر آن شدیم تا جهت صرفه جویی ارزی، استفاده مجدد آنرا را بررسی نماییم. در این مقاله روش تخلیص مجدد و بهینه سازی پارامترهای مربوطه، جهت استفاده مجدد آب غنی شده بررسی شد. این روشها با جزئیات در این مقاله ارائه شده اند. از محصول بازیابی شده برای بمباران مجدد و تولید رادیو دارو استفاده شد. نتایج تولید رضایت بخش بود.*

کلید واژه ها: FDG، آب غنی شده، بازیابی، استفاده مجدد

مقدمه

آبهای غنی شده نسبت به اکسیژن-۱۸، به روش غنی سازی ایزوتوپی و در مقیاس بسیار اندک جهت مصارف پژوهشی در شیمی، رصد کردن منشا مواد معدنی در ژئوشیمی، نشاندار کردن بیومولکولها و مقاصد دارویی تهیه میشود. به عنوان مثال، در صنعت تولید رادیو داروها، آب غنی شده ($H_2{}^{18}O$) در شتابدهنده سیکلوترون با یونهای هیدروژن بمباران شده و تولید فلوئور-۱۸ مینماید. فلوئور-۱۸ به صورت آنیون F-18 ویا بصورت نشاندار شده با سایر مواد دارویی که مشهورترین آنها داروی FDG است، جهت انجام توموگرافی نشری پوزیترون(PET) استفاده میشود. همچنین از آب غنی شده برای ارزیابی آب کل بدن و ترکیب مواد سازنده بدن، که برای سنجش وضعیت غذایی در بسیاری از بررسی های بالینی مهم میباشد، استفاده میگردد. تا سال ۱۹۹۵تنها چهار تولید کننده تجاری$H_2{}^{18}O$ در جهان وجود داشت (Cambridge Isotope Labs-U.S, Isonics-Russia, Isotec-U.S, ROTEM-Israel). اما امروزه با افزایش نیاز به استفاده از آبهای غنی شده نسبت به ^{18}O آین آبها با درصد غنای متفاوت توسط تولید کنندگان بیشتری در دسترس پژوهشگران قرار میگیرد. در سنتز FDG به روش جایگزینی نوکلئوفیلی،آب غنی شده، $H_2O[^{18}O]$، به عنوان ایزوتوپ مادر، در محفظه هدف سیکلوترون توسط پروتون بمباران میشود(۲-۱). از آنجاییکه این آب قیمت زیادی دارد، برآن شدیم تا حد ممکن باقیمانده حاصل از بمباران اول آنرا بازیابی و تخلیص نموده و مجددا استفاده نماییم. آب بازیابی شده محتوی ناخالصی هایی از قبیل اکسیژن-۱۶(آب معمولی)، مواد آلی حاصل از جداسازی F-18،

آماده سازی ستونهای جداکننده وشلنگهای انتقال اکتیویته و همچنین یونهای معدنی حاصل از بدنه هدف مایع است. این مواد بایستی قبل از استفاده مجدد از آب غنی شده جداسازی شود. برای جداسازی و تخریب مواد آلی از نورلامپ UV با انرژی مناسب استفاده شد. جداسازی ناخالصی های معدنی باتکنیک Schlink و روش تقطیردمای پایین انجام شد. طبق گزارشات موثق ناخالصی های موجود با این روش از آب غنی شده جداسازی میشود و آب غنی شده قابل استفاده مجدد برای تهیه F-18 مورد استفاده در رادیو داروی FDG میشود. رادیو داروی FDG پراستفاده ترین رادیودارو جهت بررسی متابولیسم گلوکز و سوخت و ساز اعضای بدن است. اگرچه اغلب تحقیقات FDG ، متمرکز بر تصویر برداری تومورها در آنکولوژی(سرطان شناسی) در ضایعات مغزی می باشد، ولی ابزار تشخیصی قوی در بیماری های عفونی یا سایر اختلالات التهابی نیز بحساب می آید(۴-۳). رادیو داروی FDG آنالوگ گلوکزاست. در آن گروه هیدروکسیل موجود بر روی کربن دوم مولکول گلوکز، بوسیله اتم فلوئورراديو اکتیو(F-18) جایگزین شده است. پس از تزریق داخل وریدی، FDG در بافت های اصلی مثل مغز، میوکارد، مجاری تناسلی- ادراری، تیموس، کبد، طحال، مغز استخوان و بافت چربی منتشر می شود. دفع آن از طریق دستگاه ادراری است. تومور و بافت های ملتهب یا عفونی، در مقایسه با بافت های طبیعی، FDG را سریعتر جذب می کند که بدلیل سرعت زیاد انتقال گلوکز، افزایش متابولیسم گلوکز و افزایش نفوذپذیری بافت می باشد(۵). از آنجاییکه این رادیو دارو در مقادیر کم به بدن تزریق میشود لذا فرآیند تولید رادیو نوکلیئد مورد استفاده در سنتز رادیو داروا اهمیت بسیار زیادی برخوردار است. در این مقاله روشی کاربردی و کاملا عملی برای بازیابی آب غنی شده مورد استفاده در تولید F-18 ارائه شده است.

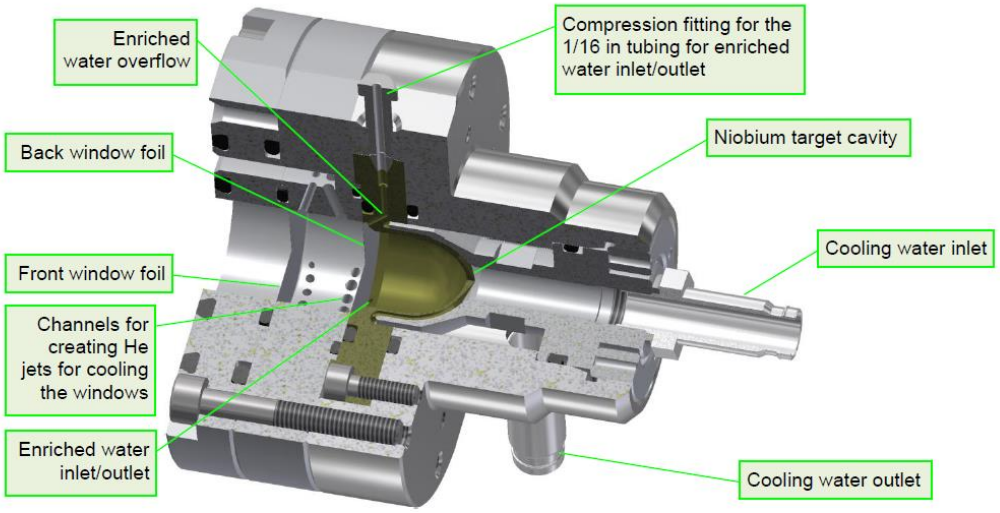
روش کار

اولین و مهمترین مرحله در بازیابی آب غنی شده بررسی خلوص شیمیایی و رادیو شیمایی و میزان و نوع رادیو نوکلیئدهای موجود در آن میباشد. اندازگیری نوع و میزان رادیو نوکلییدها با استفاده از طیف سنجی اسپکترومتری گاما با استفاده از دتکتور ژرمانیم فوق خالص انجام میشود. بعد از جمع آوری آبهای مصرف شده از هر بچ تولیدی (هر بچ حدود mL ۳/۲ و هر ۹ بچ درون ویال استریل و نو جمع آوری میشود) ابتدا با طیف سنجی گاما مقدر و نوع رادیو نوکلیدهای موجود در آن که منشاء اکثر آنها ظرف بدنه هدف مایع و پنجره آن است، اندازه گیری میشود. سپس در انتهای عملیات بازیابی آب غنی شده- که با تکنیک Schelink - انجام میشود و جزییات آن در بخش بعدی مشروح آمده است، مقدار و نوع رادیو نوکلئیدها در آب بازیابی شده و ته مانده بالن تقطیر اندازه گیری میشود و میتوان پی به کارایی روش بازیابی و جداسازی برد. مقدار ناخالصی های شیمیایی و مواد آلی بسیار کم است و قابل ردیابی با طیف سنجی مادون قرمز یا فرابنفش نمیباشد و لیکن وجود آنها باعث تولید گاز به هنگام بمباران میشود که موجب آسیب به پنجره هدف مایع و توقف تولید میشود. برای کنترل کامل و تایید عملیات بازیابی، آب غنی بازیابی شده برای تولید

حداقل ۱۰ نوبت تولید F-18 و متعاقب آن FDG استفاده شد. بدون تغییرات زیاد و معنی دار در راندمان تولیدFDG و کاهش کمتر از ۵ درصدی در میزان اکتیویته تولیدی (نسبت به میانگین) موئد این نتیجه است.

نتایج و بحث

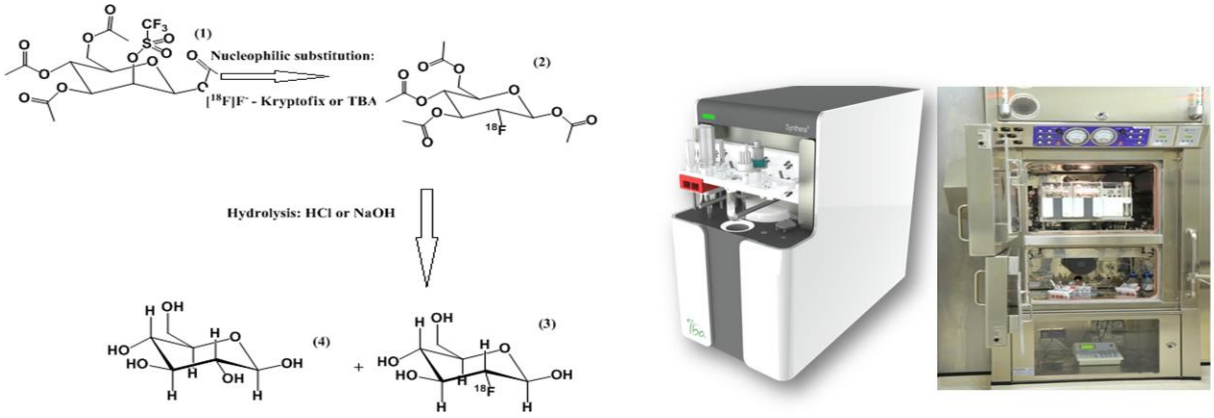
برای تولید F-18، آب غنی شده از اکسیژن ۱۸- ($[^{18}O]H_2O$) با خلوص حدود ۹۸٪ در سیکلوترون با پروتون بمباران میشود و طی واکنش $^{18}O(p,n)^{18}F$ رادیو نوکلیئد F-18 تولید میشود. بمباران پروتونی در ظرف هدف مایع مخصوص این کار که جنس داخل آن از نئوبیوم (Nb) (جهت افزایش راندمان تولید) ، جنس بدنه خارجی آن از استیل و آلومینیم (جهت استحکام و سهولت ماشین کاری) و جنس پنجره ورودی پروتون از Havar (آلیاژ تیتانیم، کرم و...) میباشد، انجام میشود. شکل شماره ۱ نشان دهنده ظرف هدف مایع مورد استفاده در سیکلوترون کرج برای تولیدF-18 میباشد. همانطور که در شکل نشان دادن شده است، علاوه بر آب غنی شده که داخل محفظه مخصوص بمباران پر میشود، یک سیستم آب خنک کننده نیز برای خنک کردن هدف مایع وجود دارد که همانند رادیاتور اتومبیل عمل میکند و حرارت را از محیط واکنش بیرون میبرد. همچنین یک سیستم خنک کننده گازی هلیم نیز وجود دارد که سمت پنجره ورودی پروتونها را خنک میکند. درکنار این سیستم ها، سیستم ورودی و خروجی گاز برای کنترل فشار داخل هدف مایع و کنترل فشار آن تعبیه شده است. زیرا بهترین راندمان تولید F-18 در فشار۳۵ بار قابل حصول است.



شکل۱. هدف مایع مورد استفاده در سیکلوترون کرج و ضمایم مربوطه برای تولیدF-18.

به همراه F-18 درون آب بمباران شده، مقدار ناخالصی حاصل از بدنه هدف مایع و پنجره ها وجود دارد. این ناخالصی ها بایستی در اولین مرحله تولیداز F-18 جداساری شوند و F-18 خالص برای تولید رادیو دارو استفاده شود.

این عمل با استفاده از ستون QMA انجام میشود. آب غنی بمباران شده محتوی F-18 تولیدی ازروی ستون جاذب آنیون F-18(ستون QMA) عبور داده میشود. ستون مذکور F-18 تولیدی را جذب می نماید و آب غنی باقیمانده بهمراه ناخالصی های تولیدی را از خود عبور میدهد. این آب برای بازیابی مورد استفاده قرار میگیرد. F-18 با استفاده از استونیتریل خشک، حاوی کریپتوفیکس (K222) و یون پتاسیم، از ستون QMA شسته شده و وارد ظرف واکنش برای تولید FDG میشود و طی عملیات سنتزتبدیل به FDG میشود. خلاصه مراحل سنتز FDG در شکل ۲ نشان داده شده است. سنتز طی سه مرحله انجام و دارو آماده تزریق به بیمار خواهد بود.

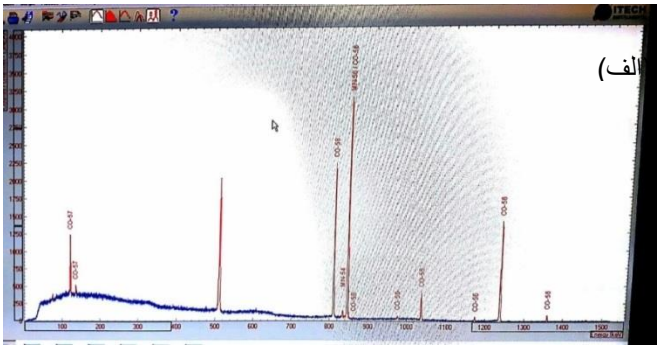


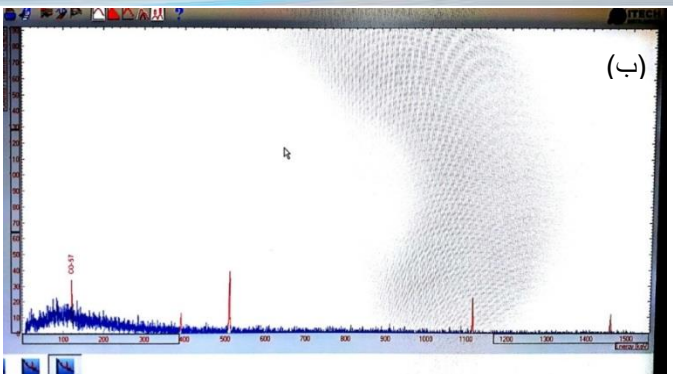
شکل ۲. خلاصه مراحل سنتز و تولید رادیو داروی FDG به همراه ماژول تولید FDG و هات سل مربوطه.

از آنجاییکه حداقل در هر فرآیند سنتز، حدود سه کوری رادیو دارو سنتز میشود این فرآیند با استفاده از ماژول اتوماتیک و داخل هات سل انجام گیرد. برای این کار از ماژول ***Iba*** نسل دوم در هات سل سربی استفاده میشود. تصویر ماژول مورد استفاده و هات سل مربوطه در شکل ۲ آمده است. آب غنی شده در تماس با اکسیژن اتمسفر تبادل سریع ایزوتوپی انجام میدهد و از خلوص آن کاسته میشود. بنابراین برای کاهش این مهم بایستی کلیه عملیات بازیابی شیمیایی و فیزیکی در اتمسفر بدون اکسیژن (آرگون) انجام گیرد (تکنیکSchelink). همچنین عملیات بازیابی و عبور آب غنی شده از روی ستون QMA در ویالهای دربسته و استریل انجام گیرد. زیرا بهترین روش رفع آلودگی ها جلوگیری از آلوده شدن و ورود ناخالصی ها تا حد ممکن به آن است. درتکنیک Schlink اتمسفر مورد استفاده آرگون بوده و عملیات حذف مواد آلی با استفاده از تابش نور UV در ظروف کوارتزو شکستن مولکولهای آنها انجام میشود. در مرحله دوم عملیات که مهمترین مرحله است، عملیات تبخیر آب غنی شده با استفاده از روتاری در دمای پایین(۷۰°C) تحت اتمسفر آرگون، با استفاده از پمپ خلاء انجام میگیرد. بالن جمع آوری محصول و تله جمع کننده مایعات در دمای نیتروژن مایع (خروجی به سمت پمپ خلاء) جهت جلوگیری از هدر رفت آب غنی شده مورد استفاده قرار میگیرد. شکل ۳ تصویر سیستم مورد استفاده برای انجام عملیات خالص سازی میباشد. جهت نشان دادن کارایی روش در

جداسازی ناخالصی‌های رادیو نوکلئیدها، طیف گامای یک نمونه از آب قبل از عملیات خالص سازی(الف) حدود ۴۵ روز پس از پرتودهی در سیکلوترون، و طیف گامای همان نمونه بعد از عملیات خالص سازی (ب) در شکل شماره ۴ آورده شده است. همانطور که مشاهده میشود در نمونه آب خالص سازی شده فقط طیف زمینه قابل مشاهده است و اثری از هیچ ناخالصی رادیو نوکلئیدی مشاهده نمیشود.

شکل۳. عکس سیستم روتاری مورد استفاده برای انجام عملیات خالص سازی آب غنی شده در دمای پایین و اتسفر آرگون در آزمایشگاه پژوهشکده کاربرد پرتوها.





شکل۴. طیف گامای یک نمونه از آب قبل از عملیات خالص سازی(الف) حدود ۴۵ روز پس از پرتودهی در سیکلوترون، و طیف گامای همان نمونه بعد از عملیات خالص سازی (ب) .

نتیجه گیری

فرآیند سنتز و تهیه رادیو داروی FDG فرآیندی حساس نسبت به وجود ناخالصی ها ، مقدار رطوبت، دما و فشار است. بدین صورت که با وجود کمترین مقدارناخالصی شیمیایی ورطوبت راندمان سنتز کاهش شدید میابد. از طرفی، تولید فلوئور-۱۸به میزان مورد نیاز کشور اولین و مهمترین قدم در تولید رادیو داروی FDG است. بنابراین اطمینان از خلوص آب غنی شده($H_2{}^{18}O$) به عنوان ماده هدف اولین و مهمترین مرحله آماده سازی و سنتز است. لذا در این پروژه تحقیقاتی سعی برآن شدتا جهت تولید باکیفیت مورد پذیرش با استانداردهای GMP، هدف مایع استفاده شده جهت تولید($H_2{}^{18}O$)، مجددا خالص گردیده و قابل استفاده گردد. عملیات بازیابی و حذف ناخالصی های موجود در آب غنی شده مصرفی با تکنیک Schlink انجام گردید و خلوص قابل قبول و راندمان تولید رادیوداروی تولید شده با استفاده از آب غنی شده بازیابی شده، حاکی از موفقیت این تحقیق بود.

تشکر و قدر دانی

با تشکر از شرکت پارس ایزوتوپ و مدیریت محترم تولید رادیو داروهای سیکلوترون کرج .

رفرنس ها:

1- X.H. Lee, R. Smith and J. Williams, Water vapour 18O/16O isotope ratio in surface air in New England, USA, Tellus, 58B (2006) 293–304.
2- H. Kitano, Y. Magata, A. Tanaka,T. Mukai, Y. Kuge, K. Nagatsu, J. Konishi and H. Saji, Performance assessment of O-18 water purifier, Annals of Nuclear Medicine, 15 (2001) 75–78.

3- R. Hulst, B.L. Feringa, H.K. Siertsema, E.J.Franssen, G.M. Visser and W. Vaalburg, Quality Control of Purified [18O] Target Water Using 31P NMR, Appl. Radiat. Isot., 45 (1994) 1049–1050.
4- A.H. Al Rayyes, Enriched water-H218O purification to be used in routine 18FDG production, NUKLEONIKA, 55 (2010) 401−405.
5- L. Bowden, L.L. Vintro, P.I. Mitchell, R.G. O'Donnell, A.M. Seymour, G.J.Duffy, Radionuclide impurities in proton-irradiated[18O]H2O for the production of 18F-: Activities and distribution in the[18F]FDG synthesis process, Applied Radiation and Isotopes 67 (2009) 248–255