

ارزیابی کنترل کیفی رادیوداروی تالوس کلراید تولید شده در سازمان انرژی اتمی ایران

اسماعیل مهرآرا*^۱(M.Sc)، حسین آفریده^۲(Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بخش فیزیک پزشکی

۲- سازمان انرژی اتمی ایران

خلاصه

سابقه و هدف: رادیوداروی تالوس کلراید (تالیم-۲۰۱) در بخش‌های پزشکی هسته‌ای برای تصویربرداری از قلب جهت آشکار ساختن آنفارکتوس و ایسکمی میوکارد به کار می‌رود. هدف این مطالعه مقایسه کیفیت رادیوداروی تالوس کلراید (تالیم-۲۰۱) در پانزده مرحله تولید در بخش سیکلوترون مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای (NRCAM) سازمان انرژی اتمی ایران (AEOI) با استانداردهای دارویی بین‌المللی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: برای تولید این رادیودارو، تالیم طبیعی یا تالیم-۲۰۳ غنی شده به وسیله پروتون‌هایی با انرژی (Million electron volt) ۲۸ Mev بمباران شده، در اثر واکنش هسته‌ای ^{201}Pb $^{203}\text{Ti}(p,3n)$ ، سرب-۲۰۱ ایجاد گردیده و آن نیز با نیمه عمر ۹/۴ ساعت به تالیم-۲۰۱ تبدیل می‌شود. پس از چند فرآیند شیمیایی رادیوداروی قابل استفاده جهت تصویربرداری از قلب آماده می‌گردد. خلوص رادیو هسته‌ای و فعالیت ویژه محصول با استفاده از بیناب سنج گاما با آشکارساز ژرمانیوم با خلوص بالا (HPGe) و خلوص رادیو شیمیایی از طریق الکتروفورزیس و دقت توزیع رادیودارو در ویال‌ها با استفاده از کوری متر تعیین گردیده است.

یافته‌ها: درصد ناخالصی تالیم-۲۰۲ در محصول همواره کمتر از ۲ درصد و خلوص رادیو شیمیایی، خلوص رادیو هسته‌ای و اکتیویته ویژه به ترتیب بالای ۹۵٪ و ۹۷٪ و ۳/۷ گیگابکرل بر میلی‌گرم تالیم بوده است. ناخالصی سرب-۲۰۳ تنها در ۳ مورد از ۱۵ مرحله تولید در روز کالیبراسیون بیشتر از ۰/۳٪ (سطح استاندارد آمریکایی) بوده و توزیع اکتیویته در ویال‌ها همواره اختلافی کمتر از ۱۰ درصد با مقدار ثبت شده روی آن داشته است.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهد که کیفیت رادیوداروها در مقایسه با استانداردهای اروپایی (EP, BP) در حد مطلوب می‌باشد ولی در مقایسه با استاندارد آمریکایی (USP) در ۳ مورد از ۱۵ مرحله، ناخالصی سرب-۲۰۳ از ۰/۳٪ بیشتر بوده و در سایر موارد مطابق استاندارد بوده است.

واژه‌های کلیدی: رادیودارو، تالوس کلراید، کنترل کیفی

مقدمه

این رادیودارو برای تصویربرداری از عضله قلب به منظور آشکار ساختن انفارکتوس و ایسکمی به کار می‌رود [۱۲]. با وجود این‌که تالیم در جدول تناوبی عناصر جزو گروه IIIA است، اما شعاع کاتیونی آن (TI^+) همانند

رادیوداروی تالوس کلراید (تالیم-۲۰۱) به شکل شیمیایی کلرید (TlCl) و به صورت محلول استریل و ایزوتونیک برای تزریق داخل وریدی آماده می‌گردد.

هسته‌ای دیگر باعث می‌شود تا در محصول تولیدی علاوه بر تالیم-۲۰۱ رادیو هسته‌های دیگری به صورت ناخالصی وجود داشته باشد. مهم‌ترین ناخالصی‌های رادیو هسته‌ای که ممکن است در محصول نهایی موجود باشند عبارتند از: تالیم - ۲۰۰ (۲۶/۱ ساعت)، تالیم - ۲۰۲ (۲۹۳/۵ ساعت)، و سرب - ۲۰۳ (۵۱/۹ ساعت). طبق استاندارد دارویی بریتانیا (BP) نباید بیش از ۲ درصد از فعالیت رادیو دارو مربوط به تالیم - ۲۰۲ بوده و همچنین سهم تالیم - ۲۰۱ در فعالیت رادیو دارو (خلوص رادیو هسته‌ای) نباید کمتر از ۹۷ درصد باشد. در محصول نهایی ممکن است درصدی از تالیم به شکل Tl^{3+} وجود داشته باشد. جذب Tl^{3+} در بدن با جذب Tl^+ متفاوت می‌باشد. از طرفی فتون‌های گامای گسیل شده از آنها یکسان است. بنابراین وجود Tl^{3+} در محصول ضمن افزایش دوز جذبی بیمار باعث کاهش کیفیت تصاویر به دست آمده توسط دوربین گاما می‌گردد. این ناخالصی که در آن رادیو هسته مورد نظر یعنی تالیم - ۲۰۱ در شکل شیمیایی ناخواسته، یعنی Tl^{3+} به جای Tl^+ قرار می‌گیرد، نوعی ناخالصی رادیو شیمیایی می‌باشد. طبق استاندارد BP خلوص رادیو شیمیایی رادیو دارو تالوس کلراید نباید از ۹۵ درصد کمتر باشد [۳].

همچنین فعالیت ویژه محصول نباید از ۳/۷ کیگابکرل بر میلی‌گرم تالیم کمتر بوده و توزیع رادیو دارو در ویال‌ها (از جنبه تابش‌زایی) نباید بیش از ۱۰ درصد با مقدار ثبت شده روی هر ویال اختلاف داشته باشد. در این تحقیق کیفیت رادیو داروهای تولیدی از جنبه‌های فوق مورد بررسی قرار گرفته است.

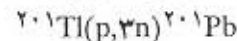
مواد و روش‌ها

الف) روش تولید دارو. ابتدا تالیم به صورت یک لایه نازک کاملاً یکنواخت با ضخامت حدود ۱۵ تا ۷۰ میکرون بر روی یک قطعه مسی به عنوان پایه به روش انباشت الکتریکی روکش گردید. پس از اینکه هدف در محل مخصوص خود در سیکلوترون قرار گرفته و با

پتاسیم (K^+) می‌باشد. به این ترتیب تالیم همانند پتاسیم توسط سلول‌های قلب برداشت می‌شود و کاهش جذب آن نمایانگر کاهش قدرت حیاتی این سلول‌ها است [۱۶].

با وجود این که امروزه بیشترین کاربرد این رادیودارو در بررسی عضله قلب می‌باشد، گزارش‌ها و پیشنهادهایی نیز در زمینه به کارگیری این رادیو دارو برای تصویربرداری از تیروئید، پاراتیروئید [۱۹،۳]، تومورهای مغزی [۱۴]، بیماری هوچکین [۸]، همچنین بکارگیری آن با سایر رادیو ایزوتوپ‌ها [۱۱] و نیز مزایای تالیم-۲۰۱ نسبت به سایر رادیو ایزوتوپ‌ها و روش‌های تصویر برداری [۱۳،۹] وجود دارد.

تولید رادیو دارو تالوس کلراید (تالیم - ۲۰۱) در این تحقیق در بخش سیکلوترون مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای (NRCAM) سازمان انرژی اتمی ایران انجام گرفت، به طوری که ابتدا هدفی از جنس تالیم طبیعی یا تالیم-۲۰۳ غنی شده با پروتون‌های پرانرژی حاصل از سیکلوترون بمباران شده و طبق واکنش هسته‌ای زیر سرب-۲۰۱ تولید گردید:



سرب-۲۰۱ با نیمه عمر ۹/۴ ساعت به تالیم-۲۰۱ (نیمه عمر: ۷۳/۵ ساعت) تبدیل شده و سپس با انجام چند فرآیند شیمیایی، رادیوداروی مناسب تزریق به بیمار آماده گردید.

با توجه به اینکه وجود ناخالصی‌ها در رادیودارو موجب افزایش دوز اشعه جذب شده توسط بیمار و کاهش کیفیت تصاویر بدست آمده توسط دوربین گاما می‌گردد، کنترل کیفی دقیق رادیوداروهای تولیدی اهمیت فراوان دارد [۲، ۴، ۵، ۶، ۱۵]. بنابراین باید با بررسی فرآیند تولید، انواع ناخالصی‌هایی که ممکن است به محصول اضافه گردند شناسایی شده و مقدار آنها زیر حدود مجاز تعیین شده در استانداردهای دارویی معتبر قرار گیرد.

وجود تالیم-۲۰۵ در هدف مورد بمباران، مخصوصاً در تالیم طبیعی، و همچنین روی دادن واکنش‌های

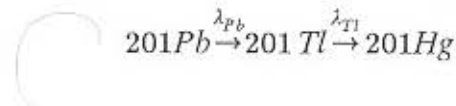
pH محلول با افزودن NaOH به حدود مجاز ۵-۷ رسانده شد. جهت تنظیم ایزوتونیسیتی نیز محلول NaCl ۹ درصد تا آنجا به محصول اضافه شد که فشار اسمزی آن با استفاده از الکتروود حساس به یون Na^+ برابر فشار اسمزی خون یعنی برابر محلول مرجع NaCl ۰/۹ درصد گردد. همچنین محلول نهایی با عبور از فیلتر ۰/۲۲ میکرون استریل گردید. پس از مراحل فوق رادیو دارو در ویال‌های ۵ و ۱۰ میلی‌کوری توزیع شد. زمان بندی تولید نیز به این ترتیب بوده است: در چهارشنبه هر هفته بمباران هدف و انجام عملیات شیمی - ۱ تا پایان وقت اداری انجام گرفته و تهیه محصول نهایی نیز در روز جمعه و حداکثر تا ساعت ۲۲ پایان یافته است (زمان تولید). مقدار رادیو دارو در ویال‌ها به گونه‌ای توزیع شده که با در نظر گرفتن واپاشی تالیم - ۲۰۱، مقدار آن در زمان کالیبراسیون برابر مقدار ثبت شده روی ویال باشد. زمان کالیبراسیون در ساعت ۱۲ روز دوشنبه (۶۲ ساعت بعد از تولید) تعیین گردیده است.

ب) روش اندازه‌گیری و محاسبات. بیناب سنج مورد استفاده در این تحقیق مجهز به آشکارساز ژرمانیوم با خلوص بالا (HPGe) بوده و جهت آنالیز بیناب از نرم‌افزار GENIE-PC (در محیط OS2) استفاده گردیده است. ابتدا کالیبراسیون انرژی بیناب سنج با استفاده از چشمه‌های استاندارد ^{57}Co ، ^{137}Cs ، و ^{133}Ba انجام گرفته و بازه آشکارسازی نیز با استفاده از چشمه‌های استاندارد زیر تعیین گردید: ^{201}Tl ، ^{67}Ga ، ^{75}Se ، ^{59}Fe ، ^{54}M ، ^{133}Ba ، ^{82}Br ، ^{65}Zn ، ^{137}Cs ، ^{152}Eu ، و ^{154}Eu . توان تفکیک انرژی در حد مطلوب بود، بطوریکه پهنای کامل در نیم بیشینه ارتفاع (FWHM) آشکارساز در انرژی ۱۲۲Kev در حدود ۱Kev و در انرژی ۱/۳۳Mev در حدود ۱/۸Kev بوده است.

پس از به دست آوردن بیناب نمونه در Ts (حداقل ۷۲۰۰ ثانیه)، بیناب تابش زمینه نیز در Tg (حداقل ۳۶۰۰ ثانیه) به دست آمد. سطح زیر قله‌های انرژی مربوط به تالیم - ۲۰۰، تالیم - ۲۰۱، تالیم - ۲۰۲، و سرب - ۲۰۳ در بیناب نمونه و زمینه مشخص شده و فعالیت هر

فعالیت پمپ‌های تخلیه، خلا لازم ایجاد گردید، بمباران هدف توسط باریکه پروتونی با انرژی ۲۸Mev و جریان حدود ۲۰۰ میکروآمپر برای مدت حدود هفت ساعت انجام گرفت. سیکلوترون مورد استفاده در این تحقیق از نوع Cyclone 30 CI ساخت شرکت IBA در کشور بلژیک بوده که می‌تواند پروتون‌هایی با انرژی ۳۱Mev و دوترون‌هایی با انرژی ۱۵Mev ایجاد کند.

پس از بمباران، هدف از سیکلوترون خارج گردیده و طی یک عملیات شیمیایی سرب تولید شده در اثر بمباران از تالیم‌های باقیمانده در هدف جدا گردید. بنابراین محصول مرحله شیمی - ۱، سرب - ۲۰۱ می‌باشد. سرب - ۲۰۱ طبق رابطه زیر به تالیم - ۲۰۱ تبدیل می‌شود:



که در آن λ_{Tl} و λ_{Pb} به ترتیب ثابت واپاشی سرب - ۲۰۱ و تالیم - ۲۰۱ می‌باشند. با جای‌گذاری مقادیر مربوطه و محاسبه تغییرات اکتیویته تالیم نسبت به زمان نتیجه می‌شود: [۱]

$$\frac{d}{dt}A_{Tl} = 0.1462(0.0737e^{-0.0737t} - 0.0094e^{-0.0094t})A_{Pb0}$$

با برابر صفر قراردادن این رابطه زمان مربوط به فعالیت بیشینه تالیم - ۲۰۱ (دوره رشد) برابر ۳۲ ساعت به دست می‌آید؛ یعنی، زمان مناسب برای انجام عملیات شیمی - ۲ (جداسازی تالیم - ۲۰۱ از سرب)، حدود ۳۲ ساعت پس از شیمی - ۱ می‌باشد. در این زمان فعالیت تالیم - ۲۰۱ در حدود ۹/۴ درصد فعالیت سرب - ۲۰۱ در پایان شیمی - ۱ می‌باشد. در عمل با توجه به ساعات کاری مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای عملیات شیمی - ۲ در حدود ۵۰ ساعت پس از شیمی - ۱ انجام گرفته که در این زمان فعالیت تالیم - ۲۰۱ در حدود ۸/۵ درصد فعالیت اولیه سرب - ۲۰۱ می‌باشد. پس از گذشت دوره رشد و جداسازی تالیم - ۲۰۱ از سرب (شیمی - ۲) تنظیم شرایط محلول نهایی انجام گرفت.

ویال نباید بیش از ۱۰ درصد با فعالیت درج شده روی آن اختلاف داشته باشید. بنابراین فعالیت ویال ۱۰mCi در هنگام تولید باید بین ۱۶/۱ و ۱۹/۷ میلی کوری و فعالیت ویال ۵ mCi بین ۸/۱ و ۹/۹ میلی کوری باشد.

یافته‌ها

نتایج بدست آمده از تعیین خلوص رادیوشیمیایی، دقت توزیع رادیو دارو در ویال‌ها، و فعالیت ویژه در جدول ۱ و خلوص رادیو هسته‌ای در جدول ۲ ارائه گردیده است.

جدول ۱. خلوص رادیوشیمیایی، اکتیویته ویژه و اکتیویته نمونه ویال‌های ۵ و ۱۰ میلی کوری در ۱۵ مرحله تولید

| شماره مرحله | اکتیویته ویال و بیال ۵mCi (۸/۱-۹/۹) | اکتیویته ویژه GBq/mg-Tl | خلوص رادیوشیمیایی % |
|-------------|---|----------------------------|---------------------|
| ۱ | ۱۶/۸ | ۱۲۰۰ | ۹۷ |
| ۲ | ۱۹/۷ | ۱۲۹ | ۹۷ |
| ۳ | ۱۷/۲ | ۳۳ | ۹۶ |
| ۴ | ۱۷/۵ | ۳۹۰ | ۹۹ |
| ۵ | ۱۹/۷ | ۳۷۷ | ۹۸ |
| ۶ | ۱۷/۸ | ۳۷۶ | ۹۶ |
| ۷ | ۱۷/۱ | ۲۵۹ | ۹۹ |
| ۸ | ۱۸/۲ | ۵۹۳ | ۹۹ |
| ۹ | ۱۶/۹ | ۶۰۹ | ۹۵ |
| ۱۰ | ۱۷/۳ | ۱۳۳۷ | ۹۹ |
| ۱۱ | ۱۸/۰ | ۱۰۰۷ | ۱۰۰ |
| ۱۲ | ۱۹/۶ | ۹۴۳ | ۹۸ |
| ۱۳ | ۱۸/۱ | ۱۰۵۰ | ۹۸ |
| ۱۴ | ۱۷/۳ | ۴۷۲۳ | ۹۸ |
| ۱۵ | ۱۸/۱ | ۱۷۱۴ | ۹۹ |

رادیوایزوتوپ در نمونه محاسبه گردید. جهت محاسبه خلوص رادیو هسته‌ای، کل فعالیت نمونه از جمع کردن فعالیت مربوط به رادیوایزوتوپ‌ها به دست آمده و سهم هر رادیو ایزوتوپ در فعالیت کل تعیین گردید. سهم تالیوم - ۲۰۱ بیانگر خلوص رادیو هسته‌ای و بقیه نیز ناخالصی‌های رادیو هسته‌ای می‌باشند. با در نظر گرفتن واپاشی نمایی هر رادیو ایزوتوپ، فعالیت آن در روز کالیبراسیون (۶۲ ساعت بعد از تولید) و در ۷۳/۵ ساعت (معادل یک نیمه عمر تالیوم - ۲۰۱) پس از روز کالیبراسیون تعیین شد. به این ترتیب سهم هر رادیو ایزوتوپ در فعالیت کل رادیو دارو در روز کالیبراسیون و یک نیمه عمر پس از آن نیز محاسبه شد.

برای جداسازی Tl^+ و Tl^{3+} در رادیو دارو از روش الکتروفورزیس و در پی آن برای تعیین درصد هر یک آنها از دستگاه بیناب سنج گاما استفاده گردید.

جهت تعیین فعالیت ویژه ابتدا غلظت تالیوم در محصول از روش پلاروگرافی دیفرانسیل پالس معکوس با الکتروود قطره جیوه آویزان توسط دستگاه پلاروگراف Metrohm مدل VA Stand 663 تعیین گردید [۱۷]. سپس فعالیت ویژه رادیو دارو از رابطه زیر محاسبه شد:

$$SA\left(\frac{GBq}{mg-Tl}\right) = \frac{Ca\left(\frac{GBq}{ml}\right)}{C_{Tl}\left(\frac{mg-Tl}{ml}\right)} = \frac{A_{Tl-201}}{m} \cdot \frac{m}{C_{Tl}}$$

که در آن SA فعالیت ویژه؛ C_{Tl} غلظت تالیوم در رادیو دارو و A_{Tl-201} اکتیویته تالیوم-۲۰۱ در نمونه به جرم m است.

برای تعیین دقت توزیع رادیو دارو در ویال‌ها از کوری متر ساخت شرکت Capintec مدل CRC ۷۱۲ R استفاده گردید.

در هر مرحله تولید یکی از ویال‌های ۱۰mCi و ۵mCi بطور تصادفی انتخاب و فعالیت آن اندازه‌گیری گردید. با توجه به اینکه روز کالیبراسیون در ۶۲ ساعت بعد از روز تولید است، فعالیت ویال ۱۰mCi در هنگام تولید باید برابر ۱۷/۹mCi و فعالیت ویال ۵mCi برابر ۹/۰mCi باشد، از طرفی مطابق BP فعالیت رادیو داروی داخل

جدول ۲. ناخالصی‌های رادیو هسته‌ای محصول در روز تولید، زمان کالیبراسیون و یک نیمه عمر بعد از زمان کالیبراسیون (برحسب درصد)

| تالیم - ۲۰۰ | | | تالیم - ۲۰۲ | | | سرب - ۲۰۳ | | | ناخالصی مراحل |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|------------------|-----------------|------------|------------------|-----------------|------------------|
| زمان تولید | زمان کالیبراسیون | یک نیمه عمر بعد | زمان تولید | زمان کالیبراسیون | یک نیمه عمر بعد | زمان تولید | زمان کالیبراسیون | یک نیمه عمر بعد | ردیف تولید |
| ۰/۰۱۴ | ۰/۰۰۵ | ۰/۰۰۱ | ۰/۱۹۴ | ۰/۳۰۱ | ۰/۵۰۵ | ۰/۰۴۲ | ۰/۰۳۳ | ۰/۰۲۵ | ۱ |
| ۰/۰۱۲ | ۰/۰۰۴ | ۰/۰۰۱ | ۰/۱۴۳ | ۰/۲۲۱ | ۰/۳۷۲ | ۰/۰۰۵ | ۰/۰۰۴ | ۰/۰۰۳ | ۲ |
| . | . | . | ۰/۲۱۹ | ۰/۳۴۰ | ۰/۵۷ | . | . | . | ۳ |
| . | . | . | ۰/۱۳۲ | ۰/۲۰۵ | ۰/۳۴۴ | . | . | . | ۴ |
| . | . | . | ۰/۲۷۴ | ۰/۴۲۵ | ۰/۷۱۲ | ۰/۳۲۳ | ۰/۲۵۳ | ۰/۱۹ | ۵ |
| . | . | . | ۰/۵۰۸ | ۰/۷۸۵ | ۰/۹۲۶ | . | . | . | ۶ |
| . | . | . | ۰/۴۵۵ | ۰/۷۰۴ | ۱/۱۷۷ | ۰/۰۷۷ | ۰/۰۶ | ۱/۴۵ | ۷ |
| . | . | . | ۰/۳۴۳ | ۰/۵۳۳ | ۰/۸۹۶ | ۰/۸۹۲ | ۰/۷ | ۰/۵۲۳ | ۸ |
| . | . | . | ۰/۳۱۲ | ۰/۴۸۵ | ۰/۸۱۷ | ۲/۵۲ | ۱/۹۸۳ | ۱/۴۹۹ | ۹ |
| . | . | . | ۰/۲۸۶ | ۰/۴۴۲ | ۰/۷۴۳ | ۰/۷۵۶ | ۰/۵۹۳ | ۰/۴۴۴ | ۱۰ |
| ۰/۰۰۹ | ۰/۰۰۳ | ۰/۰۰۱ | ۰/۱۶۳ | ۰/۲۵۳ | ۰/۴۲۵ | ۰/۰۱۱ | ۰/۰۰۹ | ۰/۰۰۶ | ۱۱ |
| ۰/۰۰۹ | ۰/۰۰۳ | ۰/۰۰۱ | ۰/۱۳۳ | ۰/۲۰۶ | ۰/۳۴۵ | ۰/۰۱۴ | ۰/۰۱۱ | ۰/۰۰۸ | ۱۲ |
| ۰/۰۰۳ | ۰/۰۰۱ | . | ۰/۲۷۳ | ۰/۴۲۳ | ۰/۷۱۰ | ۰/۰۰۶ | ۰/۰۰۵ | ۰/۰۰۴ | ۱۳ |
| ۰/۰۰۹ | ۰/۰۰۳ | ۰/۰۰۱ | ۰/۱۷۲ | ۰/۲۶۶ | ۰/۴۴۶ | ۰/۰۰۸ | ۰/۰۰۶ | ۰/۰۰۵ | ۱۴ |
| ۰/۰۰۵ | ۰/۰۰۴ | ۰/۰۰۱ | ۰/۲۷۲ | ۰/۲۹۶ | ۰/۴۹۶ | . | . | . | ۱۵ |

بحث

مقایسه با استانداردها

الف) استانداردهای بریتانیا (BP) و اروپا (EP): نتایج به دست آمده برای خلوص رادیو هسته‌ای نشان می‌دهد که درصد تالیم - ۲۰۲ در روز تولید همواره کمتر از ۲ درصد بوده و علیرغم افزایش آن با گذشت زمان، حتی در یک نیمه - عمر پس از تاریخ کالیبراسیون نیز این ناخالصی از حد استاندارد فراتر نرفته است. همچنین مجموع ناخالصی‌های رادیو هسته‌ای در روز تولید، روز کالیبراسیون و یک نیمه عمر پس از آن همواره کمتر از ۳ درصد بوده است. به عبارت دیگر خلوص رادیو هسته‌ای محصول بالای ۹۷ درصد (اغلب بالای ۹۹ درصد) یعنی همواره در حد استاندارد قرار داشته است. جدول ۱ نیز نشان می‌دهد که خلوص رادیو شیمیایی محصول همواره

بالای ۹۵ درصد یعنی در حد استاندارد بوده است. همچنین فعالیت ویژه محصول در تمام مراحل به طور قابل توجهی از حداقل تعیین شده در استاندارد یعنی ۳/۷ گیگابکرل بر میلی‌گرم تالیم بیشتر بوده است. بررسی اطلاعات ثبت شده روی برچسب رادیو دارو نشان می‌دهد که مشخصات زیر بر روی برچسب درج نگردیده است: مصرف پزشکی داشتن محصول - طریقه مصرف - تاریخ انقضاء مصرف (حداکثر تا ۶ روز پس از روز کالیبراسیون) - نوع و غلظت ماده نگهدارنده ضد میکروبی، و شرایط خاص نگهداری رادیو دارو (در صورت لزوم). خاطر نشان می‌گردد که استانداردهای BP و EP در مورد رادیو داروی تالوس کلراید (تالیم - ۲۰۱) کاملاً یکسان می‌باشند [۷].

ب) استاندارد آمریکایی (USP): استاندارد USP در

رادیو دارو اطلاعات زیر افزوده گردد:
 - این ماده تابش زا مصرف پزشکی دارد.
 - طریقه مصرف: IV (تزریق داخل وریدی)
 - زمان انقضاء مصرف: (حداکثر تا ۶ روز پس از روز کالیبراسیون)
 - و در صورت لزوم شرایط خاص نگهداری و نوع و غلظت ماده ضد میکروبی
 - در صورتی که این رادیودارو به کشورهای دیگر صادر گردد باید مبنای تعیین زمان کالیبراسیون (مانند GMT یا هر زمان دیگر) و همچنین استاندارد حمل و نقل رادیودارو تعیین گردد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از آقایان دکتر حسن عسکری شیرازی و دکتر علی ستاری و کلیه اعضای هیئت علمی و کارکنان بخش سیکلوترون که در اجرای این پژوهش همکاری صمیمانه داشته‌اند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

- [۱] سمیر، ها (نویسنده) ابوکاظمی، م، ا، (مترجم). آشنایی با فیزیک بهداشت از دیدگاه پرتوشناسی، تهران، مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۷۱.
- [2] Bergmann H., et al; Quality assurance and harmonization of nuclear medicine investigations in Europe, Eur. J., Nucl.Med., 22 (1995) 477-480.
- [3] British Pharmacopoeia 1993
- [4] Castronovo, F.P., Audits of radiopharmaceutical formulations, Am. J. Hosp. Pharm., 49 (1992) 584-590.
- [5] Cox, P.H. and Meyer, G.J., Radiopharmaceuticals 1994, Eur. J. Nucl. Med., 22(1995) 563-570.
- [6] Decristoforo, C., Scherer, O. and Schop, M., Training in radiopharmaceutical quality

مورد این رادیو دارو مشابه BP و EP می‌باشد و فقط سطح مجاز ناخالصی‌های رادیوهسته‌ای متفاوت است. مطابق USP باید خلوص رادیو هسته‌ای محصول بیش از ۹۵ درصد بوده و سهم تالیوم - ۲۰۰ و تالیوم - ۲۰۲ و سرب - ۲۰۳ در فعالیت رادیودارو و نباید به ترتیب از ۲، ۲/۷ و ۰/۳ درصد بیشتر باشد. ملاحظه می‌گردد که در مقایسه با BP و EP سطح مجاز بالاتری برای تالیوم - ۲۰۲ در نظر گرفته شده و خلوص رادیو هسته‌ای بین ۹۵ و ۹۷ درصد نیز قابل قبول است. بنابراین در حالت کلی سطح استاندارد USP برای خلوص رادیوهسته‌ای این رادیودارو پایین‌تر از BP و EP می‌باشد و تنها در مورد سرب - ۲۰۳ سطح مجاز بسیار کوچکی در نظر گرفته شده است [۱۸]. جدول ۲ نشان می‌دهد که فقط در سه مورد مقدار ناخالص سرب - ۲۰۳ در روز کالیبراسیون بیشتر از ۰/۳ درصد بوده است (سطوح استاندارد خلوص رادیوهسته‌ای برای روز کالیبراسیون تعریف می‌شوند).

نتیجه‌گیری

به طور کلی، نتایج به دست آمده در این تحقیق نشان می‌دهد که کیفیت رادیوداروهای تالوس کلراید (تالیوم - ۲۰۱) تولید شده در مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای از نظر خلوص رادیوهسته‌ای، خلوص رادیوشیمیایی، فعالیت ویژه، و دقت توزیع رادیو دارو و در ویال‌ها (توزیع فعالیت) در حد استانداردهای BP و EP می‌باشد. در مقایسه با USP اگرچه در سه مورد از پانزده مرحله مورد بررسی ناخالصی سرب - ۲۰۳ در روز کالیبراسیون از ۰/۳ درصد تعیین شده در USP بالاتر بوده است، اما خلوص رادیوهسته‌ای محصول در اغلب موارد بیش از ۹۹ درصد و مقدار متوسط آن در روز کالیبراسیون برابر ۹۹/۴ درصد بوده است. بنابراین کیفیت محصول در حد مطلوب می‌باشد. در نتیجه پیشنهاد می‌شود در مواردی که از تالیوم طبیعی به عنوان هدف استفاده می‌شود، با بالابردن کارآیی عملیات شیمی - ۲ در جداسازی تالیوم از سرب از درصد ناخالصی سرب - ۲۰۳ کاسته شده و بر روی برچسب ظروف حاوی

- medicine practice, USA Prentice Hall, 1987.
- [13] Kunisad, T., Ozaki, T., Kawai, A., Sugihara, S. and Taguchi, K., Imaging assessment of the responses of osteosarcoma patients to preoperative chemotherapy: angiography compared with thallium-201 scintigraphy, *Cancer*, 86(1999) 949-956.
- [14] Lorbeyborm, M., Baram, J., Feibel, M., Hercbergs, A. and Lieberman, I., A prospective evaluation of thallium-201 single photon emission computerized tomography for brain tumor burden, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 32(1995) 249-254.
- [15] Rayudu, G.V.S., Production of radionuclides for medicine, *Semin. Nucl. Med.*, 20(1990) 100-110.
- [16] Sampson Charles, B., *Textbook of Radiopharmacy : Theory and Practice*, Prentice Hall, Philadelphia, 1990.
- [17] Skoog, D.A., *Principles of Instrumental Analysis*, 3th Edition, Japan Holt-Saunders international editions, 1985.
- [18] United States Pharmacopoeia 1995.
- [19] Watson Evelyn, E. and Stabin Michael, G., The influence of radioactive contaminants and absorbed dose estimates for radiopharmaceuticals, *Radiopharmaceuticals Dosimetry Symposium*, Oak Ridge, TN (USA), 5-8 Nov. 1985.
- control, in radioactive isotopes in clinical medicine and research 22nd international symposium, *Eur. J. Nucl. Med.*, 23(1996) S1-S30.
- [7] European Pharmacopoeia 1995.
- [8] Fletcher, B.D., Kauffman, W.M., Kaste, S.C., Winer-Muram, H.T., Fang, I., Chen, G. and Hatson, M., Use of Tl-201 to detect untreated pediatric Hodgkin disease, *Radiology*, 196 (1995) 851-855.
- [9] Fujita, H., Yamabe, H. and Yokogama, M., The value of gallium-67 and Thallium-201 whole-body and single photon emission tomography images in dialysis-related beta 2-microglobulin amyloid, *Eur. J. Nucl. Med.*, 27(2000) 56-61.
- [10] Giordano, A. Marozzi, P., Meduri, G., Ficola, U., Calcagni, M.L., Vaccaro, A., Rubini, G., Attard, M., Lipoma, M. and Ricci, R., Quantitative comparison of Technetium-99m tetrofosmin and thallium-201 images of the thyroid and abnormal parathyroid glands, *Eur. J. Nucl. Med.*, 26 (1999) 907-911.
- [11] Hachamovitch, R., Clinical application of rest Thallium-201/stress Technetium-99m sestamibi dual isotope myocardial perfusion single photon emission computed tomography, *Cardiol. Rev.*, 7(1999) 83-91.
- [12] Kowalsky Richard, J. and Perry, J. Randolph; *Radiopharmaceuticals in nuclear*

An assay on the quality of thallos chloride radiopharmaceutical produced in atomic energy organization of Iran

E. Mehrara*¹ (M.Sc), H. Afarideh² (Ph.D)

1 - Dept. of Medical Physics, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

2 - Atomic Energy Organization of Iran (AEOI), Tehran

Introduction. Thallous chloride (Tl-201) radiopharmaceutical is routinely used for heart imaging in nuclear medicine departments. The goal of this project was to study the quality of Tl-201 radiopharmaceuticals produced in cyclotron department of atomic energy organization of Iran according to European and United States standards.

Materials and Methods. This radiopharmaceutical was produced in 15 stages through $^{203}\text{Tl} (p,3n) ^{201}\text{Pb} \rightarrow ^{201}\text{Tl}$ nuclear reaction in which the incident proton energy is 28 Mev. Radionuclidic impurities (^{203}Pb , ^{200}Tl , ^{202}Tl) were determined by gamma-spectrometer with high pure Ge (HPGe) detector for production and pre-calibration dates and for one ^{201}Tl half life (73.5 hr) later. The radiochemical impurity (Tl^{3+} in comparison to Tl^{+}), specific activity and activity distribution in vials were determined by electrophoresis, polarography and gamma spectrometry, and dose calibrator, respectively.

Results. In fifteenth production stages radionuclidic and radiochemical purity of product and it's specific activity have been higher than 97%, 95%, and 3.7 GBq/mg-Tl respectively; But in three stages ^{203}Pb impurity has been higher than 0.3% determined in USP. Accuracy of activity distribution in vials was higher than 10% in all stages.

Conclusion. The results show that the product quality is in accordance to the British and European standards (BP and EP). In accordance to the United States Pharmacopoeia (USP), although in three stages of fifteenth production stages ^{203}Pb impurity has been higher than 0.3% determined in USP, radionuclidic purity has been acceptable (>99%).

Key words: Radiopharmaceutical; Quality control; Thallous chloride

* Corresponding author. Fax: 0231-31551; Tel: 0231-32080; E-mail: e_mehr@yahoo.com