



تولید، کنترل کیفی و بررسی توزیع زیست‌شناختی رادیوداروی $^{90}\text{Y-EDTMP}$ بر روی موش‌های صحرایی

روح‌اله عادل^{۱*}، محمد قنادی مراغه^۱، مجتبی شمسایی زفرقندی^۱، علی بهرامی سامانی^۱، بهرام سلیمی^۲

۱- دانشکده مهندسی هسته‌ای و فیزیک، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، صندوق پستی: ۴۴۱۳-۱۵۸۷۵، تهران - ایران

۲- پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهران - ایران

چکیده: تسکین درد ناشی از متاستازهای استخوان یکی از چشم‌اندازهای علم پزشکی است. از میان روش‌های متعدد موجود، استفاده از رادیونوکلیدها بسیار کارساز بوده است. یکی از این رادیونوکلیدها، ایتريم-۹۰ (^{90}Y) به همراه ترکیب شیمیایی EDTMP است. یکی از روش‌های تولید رادیونوکلید ^{90}Y ، فعال‌سازی نوترونی ^{89}Y می‌باشد. این رادیونوکلید گسیلنده‌ی خالص بتا با نیم-عمر مناسب و انرژی بالا بوده و مورد توجه پزشکی هسته‌ای برای کاربردهای درمانی می‌باشد. در این کار تحقیقاتی، ^{90}Y از طریق پرتودهی پودر ایتريم دی‌اکسید تولید و با افزودن لیگاند EDTMP، کمپلکس $^{90}\text{Y-EDTMP}$ در دمای محیط تشکیل گردید. خلوص رادیوشیمیایی با استفاده از روش ITLC و خلوص رادیونوکلیدی با استفاده از شمارگر سوسوزن مایع بررسی شد. سپس توزیع زیست‌شناختی رادیودارو، روی اندام‌های مختلف موش‌های صحرایی بررسی گردید. نتایج نشان داد که پس از گذشت حدود یک نیم-عمر از زمان تزریق رادیودارو، عمده انباشت رادیودارو در استخوان مشاهده می‌شود، در حالی که در دیگر اندام‌ها، کاهش رادیوداروی تجمع یافته مشاهده شد.

واژه‌های کلیدی: متاستازهای استخوانی، ایتريم-۹۰، EDTMP، رادیودارو، توزیع زیست‌شناختی

Production, Quality Control and Biological Evaluation of $^{90}\text{Y-EDTMP}$ in Rats

R. Adeli^{1*}, M. Ghannadi Maragheh^{1,2}, M. Shamsaei Zafarghandi¹, A. Bahrami Samani^{1,2}, B. Salimi²

1- Faculty of Nuclear Engineering and Physics, Amirkabir University of Technology, P.O. Box: 15875-4413, Tehran - Iran

2- Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOL, P.O.Box: 11365-8486, Tehran - Iran

Abstract: Pain palliation of bone metastases is one of the perspectives of medical science. Among the different modalities, the use of radionuclides is a well-established approach. One of these radionuclides is Yttrium-90 (^{90}Y) associated with chemical component EDTMP. One method for production of ^{90}Y is neutron activation of ^{89}Y . This radionuclide is a pure beta emitter with a high energy and appropriate half life and has been considered for medical usages in nuclear medicine. In this research ^{90}Y has been produced by irradiation of Y_2O_3 powder and by the addition of EDTMP ligand, the $^{90}\text{Y-EDTMP}$ complex has been achieved at ambient temperature. Radiochemical purity was investigated by ITLC method and radionuclidic purity by liquid scintillation counting. The radiopharmaceutical biodistributions were performed in different rat organs.

Keywords: Bone Metastases, Yttrium-90, EDTMP, Radiopharmaceutical, Biodistribution

*email: R-adeli@aut.ac.ir



۱- مقدمه

به انتقال و جابه‌جایی سلول‌های سرطانی، متاستاز گفته می‌شود و شایع‌ترین نوع آن، متاستاز استخوان است که منجر به گسترش غیرطبیعی و تحریک فعالیت سلول‌های استئوبلاست و استئوکلاست می‌شود [۱]. مهم‌ترین عارضه‌ی متاستازهای استخوانی، درد شدید، بهم فشردگی نخاع و محدودیت در تحرک است. کاهش درد ناشی از متاستاز استخوان یکی از چشم‌اندازهای علم پزشکی محسوب می‌شود، چرا که احتمال وقوع متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پروستات و سرطان پستان تا ۷۰٪ و در بیماران مبتلا به سرطان ریه، مثانه و تیروئید تا ۳۰٪ گزارش شده است [۲]. نزدیک به شش دهه است که متخصصان برای کاهش اثرات ناشی از متاستاز استخوان در حال انجام مطالعه و آزمایش هستند و تحقیقات هم‌چنان ادامه دارد. درمان با استفاده از رادیونوکلیدها در این زمینه بسیار مؤثر بوده است. در آغاز، تحقیقات بر روی رادیونوکلیدهای ^{32}P و ^{89}Sr که تمایل ذاتی به جذب در استخوان دارند، متمرکز بود. اما امروزه استفاده از حامل‌های یونی استخوان‌خواه نظیر فسفات و دی‌فسفات رشد چشم‌گیری داشته است. برای این منظور رادیونوکلیدهایی مانند ساماریم، لوتسیم و رنیم را می‌توان با تشکیل کمپلکس‌های پایدار با حامل‌های یونی استخوان‌خواه برای ساخت رادیوداروهای مورد استفاده در درمان سرطان به کار برد و از این طریق رادیودارو را به محل تومور هدایت و انرژی مخربی را در محل متاستاز استخوان تخلیه کرد. یکی از رادیوایزوتوپ‌های مهم مورد استفاده در این روش، ایتیریم-۹۰ همراه با ترکیب شیمیایی EDTMP^(۱) است [۳]. این ترکیب یکی از پرکاربردترین لیگاندها در تهیه رادیوداروهای تسکین‌دهنده‌ی درد استخوان است و جذب بالایی در استخوان دارد [۴]. بهره‌گیری از ^{90}Y به عنوان یک رادیونوکلید درمانی به منظور تسکین درد ناشی از متاستازهای استخوان در دهه‌های گذشته موفقیت‌آمیز بوده است [۵]. رادیونوکلید ^{90}Y از طریق فعال‌سازی نوترونی ^{89}Y تولید می‌شود. در این روش، محصول، ایزوتوپی از هدف است و نمی‌توان آن را به روش شیمیایی جدا کرد. نکته‌ی حایز اهمیت در تولید این رادیونوکلید از این روش، فراوانی ۱۰۰٪ عنصر هدف است. سطح مقطع جذب نوترون‌های گرمایی برای نوکلید ^{89}Y ، ۱/۲۸ بارن است. ۱ mg از نمونه‌ی ایتیریم در شار میانگین رآکتور تحقیقاتی تهران به راحتی دز درمانی ۵ تا ۶ میلی‌کوری [۶] را به دست می‌دهد. ^{90}Y گسیلنده‌ی بتا خالص بوده و با

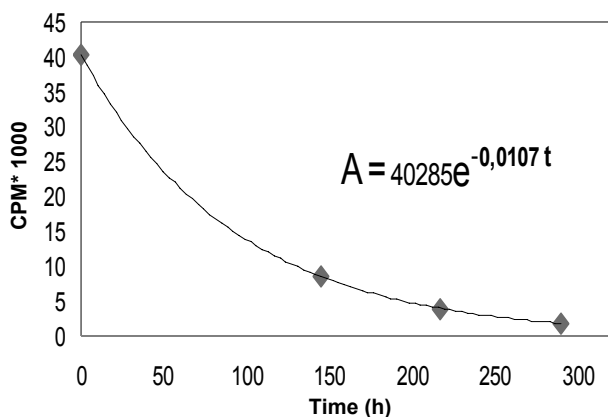
نیم-عمر ۶۴٫۱ ساعت از طریق گسیل ذرات بتا با بیشینه‌ی انرژی $E_{\text{max}}=2,28\text{MeV}$ واپاشیده می‌شود. نیم-عمر مناسب و هم‌چنین بتای پرانرژی این رادیونوکلید، توجه محققان را به خود جلب کرده است. گاماها نبودن این رادیونوکلید، میزان پرتوگیری ناخواسته‌ی بافت‌های غیرهدف را بسیار کاهش می‌دهد اما از طرفی مطالعه و محاسبه‌ی دز اندام هدف را دشوار می‌سازد [۷].

۲- تهیه و کنترل کیفی محلول $^{90}\text{YCl}_3$

یک میلی‌گرم از پودر ایتیریم اکسید (Y_2O_3) در رآکتور تحقیقاتی ۵ مگاواتی تهران به مدت ۵ روز با شار نوترونی $10^{13}\text{ cm}^{-2}\text{ s}^{-1}$ پرتو دهی شد که فعالیت ویژه‌ی در حدود 218MBq/mg (۶ mCi/mg) از ایتیریم را به دست داد.

به منظور بررسی خلوص رادیونوکلیدی ^{90}Y ، هدف پرتو دهی شده در هیدروکلریک اسید ۰٫۱ نرمال به طور کامل حل و پس از رقیق‌سازی توسط یک شمارگر سوسوزن مایع، طیف توزیع انرژی الکترون‌های ناشی از واپاشی بتای $^{90}\text{YCl}_3$ تهیه و سطح زیر آن محاسبه گردید. نتایج به دست آمده در زمان‌های مختلف پس از پرتو دهی و تهیه‌ی محلول رقیق $^{90}\text{YCl}_3$ ، که در واقع همان منحنی تغییرات فعالیت ^{90}Y بر حسب زمان است، در شکل ۱ نشان داده شده است.

معادله‌ی نمودار فعالیت، همان تابع $A=A_0 e^{-\lambda t}$ است. با استفاده از آن ثابت واپاشی ^{90}Y ، $\lambda=0,0107\text{ h}^{-1}$ به دست آمد، که همان ثابت واپاشی ایتیریم-۹۰ و بیان‌گر خلوص رادیونوکلیدی نمونه است. وجود هر گونه ناخالصی پرتوزا در نمونه باعث تغییر فعالیت و در نتیجه، جابه‌جایی نمودار برآزش شده و نهایتاً تغییر ثابت واپاشی می‌گردید.



شکل ۱- نمودار تغییرات فعالیت با زمان برای محاسبه‌ی ثابت واپاشی.

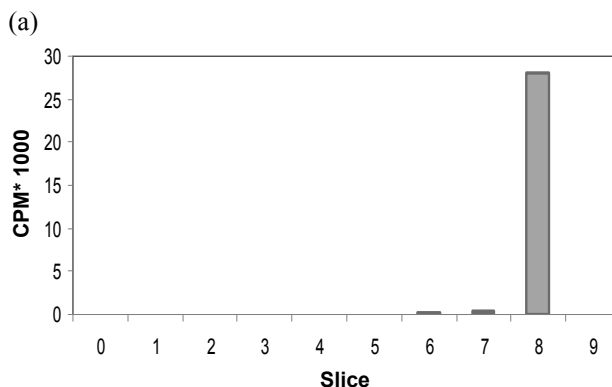
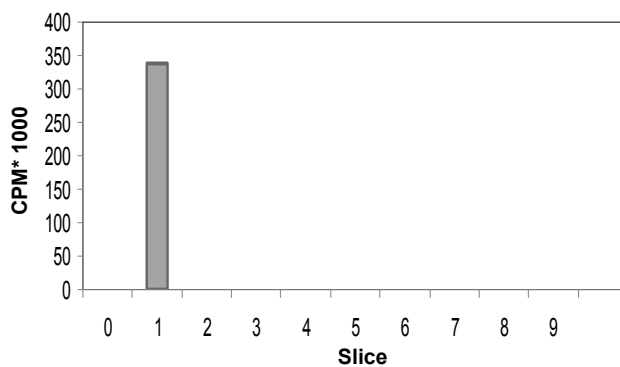


۲-۲ تهیهی کمپلکس $^{90}\text{Y-EDTMP}$

به محلول $^{90}\text{YCl}_3$ حاصل از انحلال هدف پرتودهی شده در هیدروکلریک اسید ۰/۱ نرمال، در دمای محیط، مقدار ۱ml (معادل 1.08×10^{-4} mol) از محلول EDTMP (۵۰mg/ml) افزوده شد. پس از گذشت مدت زمان ۳۰ تا ۴۰ دقیقه، محلول شیری رنگ $^{90}\text{Y-EDTMP}$ ایجاد شد.

به منظور یافتن بهره‌ی تشکیل کمپلکس $^{90}\text{Y-EDTMP}$ از روش کروماتوگرافی لایه‌ی نازک (ITLC) استفاده شد. فاز ثابت، سیلیکاژل ۶۰- در ابعاد $10\text{cm} \times 1.5\text{cm}$ انتخاب شد. از محلول $\text{NH}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ به نسبت (۰/۲:۲:۴) به عنوان فاز متحرک استفاده شد. بعد از جابه‌جایی فاز متحرک، با برش کاغذ TLC به ۱۰ قسمت مساوی، ذرات بتای هر قطعه به وسیله‌ی شمارگر LB 123 شمارش شد. نتایج آن در شکل ۲ نشان داده شده است.

از شکل ۲، مقدار R_f برای ایتیریم آزاد و برای کمپلکس، به ترتیب، برابر صفر و ۰/۹ تا ۱/۰ به دست آمد. با محاسبه‌ی مقادیر حاصل از شکل (b-۲)، خلوص رادیوشیمیایی کمپلکس $^{90}\text{Y-EDTMP}$ بیش از ۹۹٪ تعیین گردید.



شکل ۲- (a) کروماتوگرام ایتیریم آزاد، (b) کروماتوگرام کمپلکس.

۳-۲ توزیع زیست‌شناختی کمپلکس $^{90}\text{Y-EDTMP}$

به منظور بررسی توزیع زیست‌شناختی رادیودارو، آزمایش‌های حیوانی، بر روی دو موش صحرایی از نژاد Sprague Dawley صورت گرفت. به هر یک از موش‌ها $1/45\text{ MBq}$ ($40\text{ }\mu\text{Ci}$) از رادیودارو از طریق ورید دمی تزریق شد. توزیع زیست‌شناختی رادیودارو بعد از گذشت ۷۲ ساعت از زمان تزریق، مورد بررسی قرار گرفت. دو نمونه‌ی مشابه نیز به عنوان شاهد در نظر گرفته شد. نمونه‌های زیست‌شناختی در کوره‌ی الکتریکی با قابلیت برنامه‌ریزی و کنترل دما، به مدت دو ساعت در دمای 120°C درجه‌ی سانتی‌گراد خشک شده، و سپس به مدت هفت ساعت در دمای 620°C درجه‌ی سانتی‌گراد سوزانیده و به خاکستر تبدیل شدند. نمونه‌ها در اسید قوی (نیتریک اسید ۱۴ نرمال) در مدت نیم ساعت هضم و در مرحله‌ی بعد تبخیر شدند. به منظور حذف اثر خاموش‌کنندگی رنگ، محلول‌های غیرشفاف با استفاده از دولایه از فیلتر واتمن صاف شدند. پس از آن نمونه‌ها در نیتریک اسید ۳ نرمال به طور کامل حل و بعد از اضافه کردن مایع سوسوزن، فعالیت نمونه‌ها توسط سیستم شمارگر سوسوزن مایع اندازه‌گیری شد.

میزان فعالیت تجمع یافته در هر اندام با عامل $\text{ID/g}\%$ بیان می‌شود. این عامل بیان‌گر این حقیقت است که چه درصدی از فعالیت کل در هر گرم از عضو موردنظر تجمع یافته است

$$\text{ID/g}\% = \frac{\text{Organ count}}{\text{Total count}} \times 100$$

W

که در آن:

Organ Count: تعداد شمارش‌های عضو موردنظر:

Total Count: تعداد شمارش‌های نمونه‌ی شاهد:

W: وزن عضو موردنظر می‌باشد.

نتایج حاصل در جدول ۱ ارایه شده است و شکل ۳ نمودار توزیع زیست‌شناختی رادیودارو را نشان می‌دهد.



جدول ۱- درصد جذب فعالیت کل در هر گرم از اندام، ۷۲ ساعت پس از تزریق درون وریدی رادیودارو.

اندام	شمارش (min ⁻¹)	ID/g % (نسبت استخوان به بافت)	اندام	شمارش (min ⁻¹)	ID/g % (نسبت استخوان به بافت)
خون	۲۷۴	۰،۰۰۱۳ (۱۵۲۳)	کلیه‌ها	۱۹۹۴۶	۰،۲۰۱۴ (۹،۸)
عضله	۵۲۱	۰،۰۰۵۸ (۳۴۱)	قلب	۳۶۴	۰،۰۰۶۵ (۳۰۴،۶)
معهده	۱۷۳۱	۰،۰۱۱۰ (۱۸۰)	ریه‌ها	۲۰۷۴	۰،۰۲۸۴ (۷۹،۸)
روده‌ها	۹۲۰۳	۰،۰۱۳۳ (۱۴۸)	جناق	۲۶۰۱۷	۰،۲۴۲۰ (۸،۲)
کبد	۱۱۶۹۵	۰،۰۱۶۹ (۱۱۶)	استخوان (فemor)	۱۶۶۳۸۰	۱،۹۷۹۴
طحال	۸۱۸۳	۰،۲۰۰۱ (۹،۹)			

تشکر و قدردانی

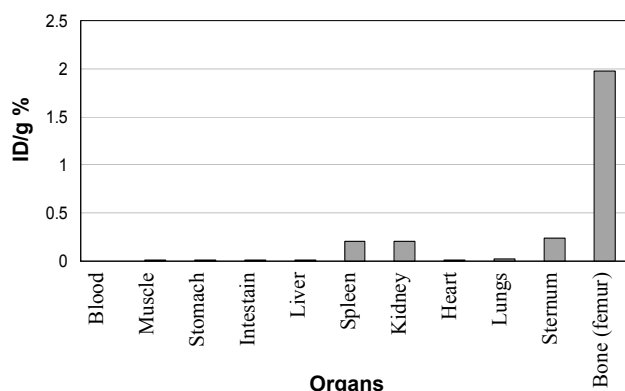
بدین وسیله از همکاری صمیمانه آقایان دکتر محمدحسین بابایی، وحید بنی‌هاشمیان، رضا حاصلی، محمد مزیدی و حسن میرفلاح سپاسگزاری و قدردانی می‌شود.

پی‌نوشت‌ها:

- ۱- EDTMP: Ethylene Diamine Tetramethylene Phosphonate
- ۲- Carrier Free

References:

1. Aldo N. Serafani, "Therapy of metastatic bone pain," J. Nucl. Med. 42 (6), 895- 906 (2001).
2. "Criteria for palliation of bone metastases- Clinical Applications," IAEA-TECDOC-1549 (2007).
3. Yang Zhi, Jin Xiaohai, Yu Haibin, Bai Shouzhen (Institute of Atomic Energy, Beijing 102413), "Preparation of ⁹⁰Y-EDTMP for bone tumor treatment," J. Isotopes 5 (2): 72 (1992).
4. Sharmile Banerjee, "¹⁷⁷Lu-DOTMP, ¹⁵³Sm-DOTMP, ¹⁷⁵Yb-EDTMP and ^{186/188}Re-CTMP: "Novel agent for bone pain palliation and their comparison With ¹⁵³Sm-EDTMP," Founder's Day Special Issue (2005).
5. J. Kutzer, W. Dahnert, T. Schreyer, W. Grimm, Brod Kh, M. Becher, "Treatment of pain from bone metastase with ⁹⁰Y," Nuklearmedizin 20, 229-235 (1981).
6. M. Khalid, A. Mushtaq, "Preparation and in vitro stability of (n,γ) Yttrium-90 Hydroxyapatite," Applied Radiation and Isotopes 62, 587-590 (2005).
7. F. Rosch and co-workers, "Radiation doses of Yttrium-90 citrate and Yttrium-90 EDTMP as determined via analogous Yttrium-86 complexes and positron emission tomography," Eur. J. Nucl. Med, 23:958-966 (1996).
8. A.A. Keeling, A.T.M. Vaughan, R.P. Beaney, "Yttrium-90-EDTMP: A radio therapeutic agent in the treatment of leukaemias," Br. J. Cancer 60, 74-78 (1989).



شکل ۳- توزیع زیست شناختی رادیوداروی ⁹⁰Y-EDTMP.

۳- بحث و نتیجه‌گیری

از آن جا که عنصر پایدار ایتیریم تک ایزوتوپی است، تولید و آماده‌سازی هدف به سهولت انجام می‌شود و نیازی به غنی‌سازی ایزوتوپی آن نیست. ثابت واپاشی ماده‌ی پرتوزایی تهیه شده برابر 0.107 h^{-1} به دست آمد، که همان ثابت واپاشی ایتیریم-۹۰ است. این، خلوص رادیونوکلیدی نمونه را تأیید می‌کند. کروماتوگرافی کمپلکس بیان‌گر این حقیقت است که ایتیریم به طور بسیار مطلوبی با لیگاند EDTMP تشکیل کمپلکس می‌دهد. خلوص رادیوشیمیایی رادیوداروی ⁹⁰Y-EDTMP، در دمای محیط ۹۹٪ به دست آمد که این برای یک رادیودارو بسیار مطلوب است. دوام خلوص بالای رادیوشیمیایی کمپلکس در بازه‌های زمانی مختلف، حاکی از پایداری رادیودارو در مقابل رادیولیز شدن است. بررسی توزیع زیست شناختی رادیوداروی ⁹⁰Y-EDTMP نشان می‌دهد که فعالیت تجمع یافته در اندام‌های غیرهدف به صفر میل می‌کند در صورتی که در اندام هدف (استخوان) با وجود کاهش میزان فعالیت نمونه، تمرکز بیش‌تری دارد. تجمع دز در استخوان با ID/g% نسبتاً بالا حدود ۲٪، نشانه‌ی کارآیی رادیودارو در درمان متاستازهای استخوانی است.