

## تهیه رادیوداروی [ $^{111}\text{In}$ ] ایندیوم بلئومایسین

امیررضا جلیلیان<sup>۱</sup>، محمد میرزایی<sup>۱</sup>، علیرضا کریمیان<sup>۱</sup>، جمشید معافیان<sup>۱</sup>، غلامرضا اصلانی<sup>۱</sup>،  
صدیقه مرادخانی<sup>۱</sup>، محسن کمالی دهقان<sup>۱</sup>، سعید دانشوری<sup>۱</sup>، فرج تابعی<sup>۲</sup>، غلامرضا رییس علی<sup>۱</sup>

۱- بخش سیکلوترون و پزشکی هسته‌ای، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای کرج، سازمان انرژی اتمی ایران

۲- دانشکده علوم پایه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران

(تاریخ دریافت: ۸۳/۸/۱۰، تاریخ اصلاح: ۸۳/۹/۲۵، تاریخ پذیرش: ۸۳/۱۰/۱۰)

### چکیده

در این پژوهش طی آزمایشات متعدد تهیه کمپلکس رادیودارویی ایندیوم-۱۱۱ بلئومایسین، جهت بدست آوردن شرایط بهینه دما، غلظت، زمان و اسیدیته محیط در طی انجام واکنش شیمیایی مورد بررسی قرار گرفت و نتایج بدست آمده نشان میدهد با افزایش بلئومایسین به ایندیوم-۱۱۱ بفرم ایندیوم-۱۱۱ کلراید خشک و حرارت دادن مخلوط، رادیوداروی ایندیوم-۱۱۱ بلئومایسین، با راندمان رادیو شیمیایی ۹۹/۵٪ و اکتیویته اختصاصی حدود ۱/۷۴۵ کوری بر میلی مول حاصل میشود. رادیوداروی حاصل در مدل توموری فیبروسارکوما موش سوری تحت بررسی قرار گرفت و تصاویر SPECT رضایت بخشی در ۲ تا ۴ ساعت با تجمع در تومور حاصل شد.

**واژه های کلیدی:** رادیو دارو، ایندیوم-۱۱۱، بلئومایسین، فیبرو سارکوما

---

نویسنده مسئول: دکتر امیر رضا جلیلیان- کرج، رجائی شهر، بلوار مودن، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای سازمان انرژی اتمی ایران، بخش سیکلوترون.

E-mail: arjalilian@nrcam.org

## مقدمه

لزوم ادامه تحقیقات تولید و کنترل کیفی پرتو داروهای حاوی رادیوایزوتوپهای با منشاء سیکلوترون مانند ایندیوم-۱۱۱ که فن آوری سیستم تولید آن توسط متخصصان بخش سیکلوترون بطور کامل اعمال گردیده است، ما را برآن داشت که به مطالعه یک رادیوداروی مورد استفاده در تشخیص و درمان تومورها یعنی  $^{111}\text{In}$ -Bleomycin بپردازیم. در حال حاضر تولید رادیو ایزوتوپ ایندیوم-۱۱۱ بر حسب نیاز مراکز پزشکی هسته ای به  $^{111}\text{In}$ -DTPA و یا مراکز تحقیقاتی به  $^{111}\text{InCl}_3$  در بخش سیکلوترون انجام میشود. ایندیوم-۱۱۱ رادیو ایزوتوپی با نیمه عمر ۶۷/۳ ساعت میباشد که طی بمباران هدف آبکاری شده کادمیوم طبیعی بدون حامل بیش از ۱۸۵۰ مگابکرل در میلی لیتر با مقادیر  $^{114m}\text{In}$  کمتر از ۰/۰۳ درصد و خلوص رادیوشیمیایی بالای ۹۷ درصد با اسیدیته ای در حدود ۱/۶ تا ۱/۹ و اکتیویته ویژه ۳۷۰ مگابکرل/میلی لیتر بدست می آید. این رادیوایزوتوپ دارای پرتوهای گامای ۱۷۴ کیلو الکترون ولت مورد استفاده در SPECT و تشخیص انواع بیماریها بر اساس نوع ترکیب نشاندار میباشد. از طرفی دارای خاصیت نشر الکترونیهای اوژه نیز میباشد. الکترونیهای اوژه با برد کوتاه خود قادر به پرتودهی بتا در ابعاد سلولی میباشند که اخیرا در در درمان سرطانها در سطح ملکولی مورد توجه قرار گرفته است.

بلئومایسین آنتی بیوتیکی گلیکوپپتیدی دارای خواص ضد تومورهای بدخیم میباشد. در مورد مکانیزم های تخریب توموری این ترکیب تحقیقات بسیاری صورت گرفته است. بنظر میرسد که بخش دی تیزاولی موجود در آنتی بیوتیک بعنوان یک باز نوکلئوتید کاذب عمل کرده و با پیوند هیدروژنی در میان دو زنجیره DNA سلول هدف قرار گرفته و سپس اتم فلزی موجود در مرکز ملکول یک الکترون را روی یک ملکول آب قرار داده و رادیکال آزاد پراکسید بصورت موضعی به زنجیره DNA حمله میکند. در تحقیقات قبلی بلئومایسین با یونهای رادیواکتیو مختلف ترکیب و تبدیل به کمپلکس مستحکمی گشته و سپس آزمایشهای متعددی جهت تشخیص و درمان تومورهایمانند فیروسارکوم و تومورهای گنادی انجام شد. نیمه عمر طولانی اکثر این عناصر مانع کاربرد کلینیکی وسیع آنها گردید. بزودی با پیشرفت در

امر تولید و کاربرد عناصر با نیمه عمر مناسب نگاره برداری با فتون تک انرژی توجه دانشمندان به رادیوایزوتوپهایی مثل ایندیوم-۱۱۱ و تکنسیوم-۹۹m و معطوف گردید که از نقطه نظر کلینیکی مقبولیت مناسب داشتند. اخیرا نیز برخی محققین از کمپلکسهای بتا دهنده مانند رودیوم-۱۰۵ با بلئومایسین برای مقاصد درمانی استفاده کرده اند. ولی از میان همه این ترکیبات تحت بررسی قرار گرفته از دهه ۷۰ میلادی ایندیوم-۱۱۱ بلئومایسین از بقیه بیشتر مقبول کلینیکی داشته است. این رادیودارو پس از تهیه بلا فاصله مراحل بررسی کلینیکی را برای تعیین پراکنش رادیودارو در بدن پشت سر گذاشت. بعدها از آن در بررسی تومورهای گلیوما در انسان بکار رفت. در ۱۹۹۶ یک گروه سوئدی برای اولین بار موفق شد از این رادیودارو در تعیین مرحله تومورهای سر و گردن کمک بگیرند. بدنبال این پژوهش بررسیهای فراوان بروی کینتیک و دزیمتری بافتی این رادیودارو برای بررسیهای فاز ۲ کلینیکی انجام شد و سپس رادیودارو بطور موفقیت آمیزی در تشخیص سرطان پیاز بویایی مغز بکار رفت و از طرفی از آن برای تشخیص نوع تومورهای سیستم عصبی نیز استفاده شده است.

با توجه به پراکنش الکترون اوژه از ایندیوم-۱۱۱، اخیرا توجه بسیاری از محققین به استفاده از اثرات درمانی این کمپلکس رادیودارویی معطوف گردیده است. در سال ۱۹۹۸ با توجه به جایگیری این رادیودارو در تومورهای سر و گردن و وجود عنصر الکترون اوژه دهنده در آن برای اولین بار از اثرات درمانی آن استفاده گردید.

بسیاری از ترکیبات نشاندار دیگر بلئومایسین نیز تهیه شده اند ولی اکثرا فاقد پایداری مناسب بوده اند. در این کار پژوهشی بر آن شدیم تا ضمن تهیه رادیوداروی  $^{111}\text{In}$ -بلئومایسین و بهینه سازی کلیه شرایط واکنش به مطالعه پایداری این کمپلکس نیز پرداخته و در نهایت به بررسیهای اولیه تصویربرداری بروش SPECT بپردازیم.

## مواد و روش ها

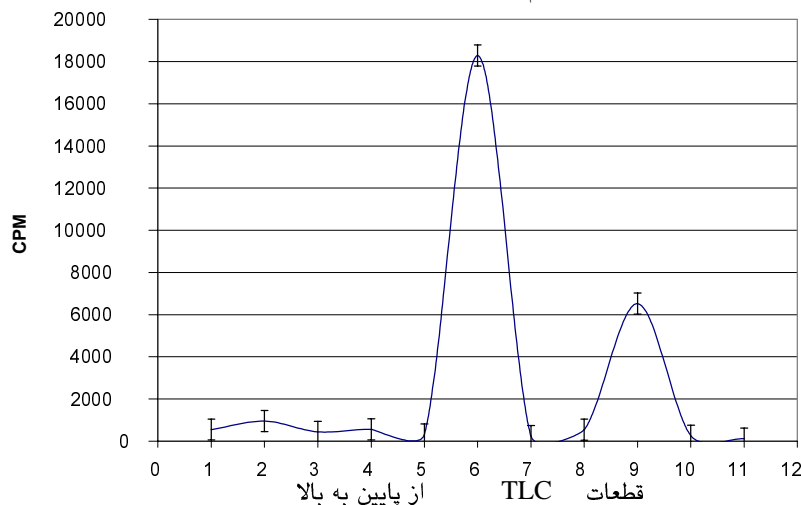
بلئومایسین بفرم ملح سولفات (BLEO-S) ساخت شرکت داروسازی Nippon Kayaku کشور ژاپن میباشد که از طریق داروخانه سیزده آبان وابسته به دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه

متانول (۱:۱) بعنوان فاز متحرک تحت بررسی قرار گرفت که خلوص رادیو شیمیایی به فرم دو رادیوپیک رادیوداروی [<sup>111</sup>In] ایندیوم بلئومایسین در  $R_f = 0.27$  و  $R_f = 0.7$  بدست آمد (نمودار-۱). به منظور تسهیل بهترین شرایط واکنش، آزمایشات لازم برای تعیین اسیدیته، زمان، غلظت بلئومایسین و حرارت انجام گرفت.

**آماده‌سازی سلولهای سرطانی جهت تزریق به حیوانات:** سلول‌های مربوط به رده سارکوما فیروبلاستی تک سلولی با کد NCBIC200 انستیتو پاستور ایران که مربوط به تومور سارکومای موش از نژاد Bulb/c می‌باشد از انستیتو پاستور ایران تهیه گردید. بانک سلولی سلول‌های مربوطه را در تانک ازت نگهداری کرده و بعد از خارج کردن سلولها از انجماد آن را به صورت کشت شده در فلاسک ۲۵ میلی متری حاوی محیط کشت کامل در اختیار ما قرار می‌دهد. سلول‌ها بعد از چند ساعت به کف فلاسک چسبیده و به صورت تک لایه‌ای کف فلاسک را پر می‌نمایند. پس از دریافت سلول‌ها و اطمینان از رشد طبیعی آنها، محیط کشت را تعویض نموده و به کمک تریپسین ۰.۲۵٪ سلول‌های تک لایه‌ای را از کف فلاسک جدا می‌کنیم و بعد از دوبار شستشو در RPMI آنها را به صورت شناور در محیط کشت در می‌آوریم. یک قطره از سوسپانسیون سلولی را به کمک پپیت پاستور بر روی لام نئوبار ریخته و در زیر میکروسکوپ، تعداد سلولها را در پنج ناحیه مربع شکل لام در نواحی مرکزی و جانبی شمارش کرده و میانگین گیری نماییم. تعداد سلولها در هر میلی لیتر نمونه معادل حاصلضرب میانگین شماره شده در عدد  $10^4$  می‌باشد.

گردید. کروماتوگرافی روی لایه نازک مواد غیر نشاندار، با استفاده از لایه سیلیکاژل روی پایه آلومینیومی (مدل F 1500/LS 254, 20x20cm TLC Ready Foils chleicher & Schuell) صورت گرفت. اجزای فاز متحرک (متانول-آمونیم استات ۱۰٪) از کمپانی Aldrich تهیه شدند. اکتیویته ویژه ماده نشاندار با استفاده از منحنی استاندارد حاصل از ماده سرد روی کروماتوگرام محاسبه گردید. رادیوکروماتوگرافی روی یک موتور متحرک مجهز به یک آشکارساز ژرمانیم فوق خالص مدل (GC1020-7500 SL) با استفاده از لایه های سیلیکاژل روی پایه آلومینیوم صورت گرفت. کلیه شمارشها با استناد به قله ۱۷۳ کیلو الکترون ولت انجام شد.

**نشاندارسازی:** محلول آبی ایندیوم-۱۱۱ کلراید حاصل از بمباران هدف جامد حاصل از لایه گذاری سولفات کادمیوم طبیعی با انرژی حدود ۲۰ میلیون الکترون ولت بدست می‌آید. ویال ۲ میلی لیتری حاوی ۱ میلی لیتر محلول رادیو اکتیو ( $0.05 \pm 0.05$  میلی کوری) توسط افزایش محلول اسید کلریدریک نرمال به اسیدیته مورد نظر رسانده شد. مخلوط با استفاده از جریان هوا و حرارت ملایم خشک شد. پس از افزودن ۱۰۰ میکرو لیتر محلول سالین نرمال حاوی ۰/۵ میلی گرم بلئومایسین، مخلوط ضمن بهم خوردن به مدت ۷۵، ۲۵، ۴۵، ۶۰، ۱۵، ۲۵، ۴۵، ۸۰، ۹۵، ۱۱۰ درجه سلسیوس (درجه سلسیوس  $\pm 5$ ) حرارت دید. پس از رساندن دمای آن به محیط، محلول رادیواکتیو به منظور کنترل کیفی توسط کروماتوگرافی روی لایه نازک سیلیکاژل با حلال استات آمونیوم-



**نمودار-۱: رادیوکروماتوگرام [<sup>111</sup>In] - ایندیوم بلئومایسین در سیستم فاز متحرک متانول-آمونیم استات قطعه ۹ و ۹ (  $R_{fA2}=0.27$  &  $R_{fB2}=0.70$  )**

محل با RPMI مرطوب شده و با ثابت نگه داشتن محل تزریق به کمک پنس آکسون، سلولها با حجم لازم به زیر پوست به توسط آنژیوکت اطفال شماره ۲۶ تزریق گردیدند. رعایت احتیاط لازم جهت جلوگیری از خروج سلولهای تزریق شده بعد از درآوردن آنژیوکت، در این مرحله ضروری است. به این روش trocar injection می‌نامند. حیوانات بعد از تزریق در حیوان خانه ایزوله تحت تغذیه عادی و درجه حرارت حدود  $22^{\circ}\text{C}$  طبق استاندارد (National Institute of Health) قرار گرفتند تا تومورها رشد کرده و به اندازه لازم جهت استفاده در مراحل بعدی تحقیق برسند. بعد از گذشت حدود یک هفته از تزریق سلولهای فیبرو سارکوم، قطر تومورها تحت اندازه‌گیری هفتگی قرار گرفتند. دو صفحه به ابعاد  $40 \times 60 \times 5$  به صورت موازی قرار گرفته که یکی از صفحات قابلیت حرکت داشته و باعث تغییر فاصله دو صفحه تا حداکثر  $60$  میلی‌متر می‌گردد. وقتی که تومور در فاصله بین صفحات قرار گرفت، موقعیت دو صفحه توسط پیچ ثابت کننده ثابت شده و در نهایت فاصله بین دو صفحه توسط کولیس با دقت  $0.1$  میلی‌متر اندازه‌گیری می‌شود. ایجاد تومور در  $90$  درصد حیوانات تزریق شده حادث گردید، از هفته دوم به بعد حیوانات مبتلا به تومورهای بافت همبند تحت اندازه‌گیری قطر تومورها قرار گرفتند.

**تجویز رادیودارو به موشهای حاوی تومورهای بافت همبند:** به دو گروه موشهای سالم و توموری ( $n=5$ ) (با تومور حدود  $2$  سانتیمتر قطر) مقدار  $100 \pm 5$  میکروکوری رادیودارو بفرم [ $^{111}\text{In}$ ] ایندیوم بلئومایسین با حجم  $3 \pm 5$  میکرولیتر از طریق ورید دمی تزریق گردید و روند پراکنش رادیوداروها در دونمونه بوسیله عکسبرداری با دوربین گاما بروش SPECT انجام شد.

### یافته‌ها

**رادیوشیمی:** کل نشاندارسازی و فرمولاسیون رادیوداروی حدود  $30$  دقیقه وقت گرفت که بازده رادیوشیمیایی  $85\%$  تا  $99\%$  بدست آمد. ایندیوم آزاد بفرم [ $^{111}\text{In}$ ]InCl<sub>3</sub> در سیستم کروماتوگرافی در  $R_f=0$  دیده میشود. در هر نشاندارسازی نسبت رادیویک رادیوداروی [ $^{111}\text{In}$ ] ایندیوم بلئومایسین در  $R_f = 0.27$  و  $R_f=0.7$  یکسان و برابر  $CA_2/CB_2=0.27$  میباشد. این نتایج دقیقاً با گزارش قبلی ما در مورد کمپلکس

**تست Viability:** در این مرحله یک میلی لیتر از سلولهای شناور را با یک قطره از ماده Tripan Blue مخلوط نموده و نمونه حاصل را توسط لام نئوبار در زیر میکروسکوپ مشاهده نمودیم. سلولهای آسیب دیده با جذب رنگ آبی Tripan Blue از سلولهای زنده و سالم متمایز می‌شوند. با شمارش کل تعداد سلولهای زنده و آسیب دیده در سطح مربعی شکل لام، درصد زنده ماندن سلولها به صورت درصد سلولهای زنده به کل سلولهای شمارش شده به دست می‌آید.

**Subculture:** سلولهای بر حسب تعداد (حداقل  $10^4 \times 4$ ) به فلاسک‌های دیگر منتقل شده تا برای استفاده در دفعات تزریق دیگر گشت داده شوند. ترکیب محیط کشت عبارت است از محیط کشت کامل سلولی و RPMI و محلول FCS  $10\%$  درصد و پنی سیلین استرپتومایسین (به مقدار  $50$  میکروگرم در هر میلی‌لیتر و  $50$  واحد در هر میلی‌لیتر) و محلول Fungison ( $250$  میکروگرم برای هر میلی لیتر محیط کشت). فلاسک‌ها در داخل انکوباتور  $37$  درجه با جریان عبور گاز کربنیک  $5$  درصد و رطوبت  $70$  درصد نگهداری می‌شوند. در طول مدت کشت سلولها تحت کنترل و بازبینی قرار گرفته و به محض پر شدن سطح محیط کشت از سلولها، محتویات فلاسک جهت تزریق سلولها به حیوان مورد استفاده قرار می‌گیرند.

**تزریق سلولهای سرطانی به حیوانات:** تریپسینه کردن جهت کنده شدن سلولها از بستر سطحی محیط کشت انجام شده و سلولها به صورت شناور در محیط کشت قرار می‌گیرند. بعد از ریختن سلولها در لوله آزمایش سلولها تحت سانتریفوژ  $400\text{ g}$  به مدت  $10$  دقیقه قرار می‌گیرند و در ته لوله ته نشین می‌شوند که به رنگ روشن تر از بقیه محلول کشت مشخص می‌شوند. بعد از خارج کردن مایع بالای سلولهای ته‌نشین شده، سلولها به منظور عاری شدن از تریپسین اضافه شده دوبار در محلول RPMI شستشو داده می‌شوند و تعداد آنها شمارش شده و تست Viability انجام می‌گیرد. مقدار سلولهای لازم جهت تزریق به هر حیوان در حدود  $200000$  در نظر گرفته شد. با توجه به تعداد کل سلولها و مقدار لازم سلول برای هر حیوان، حجم لازم از محلول جهت تزریق به هر حیوان مشخص گردید. موهای پوست پشت حیوان در ناحیه dorsal (حدود  $1/3$  انتهای قدامی) با کمک قیچی جراحی در حدود  $1$  سانتی متر مربع برداشته شده و

**اثر اسیدیته:** از آنجائیکه بلئومایسین دارای گروه‌های فعال شیمیایی است که به محیط بازی حساس میباشند افزایش مقادیر نسبی باز باعث تخریب کمپلکس میشود و به همین جهت با کاهش اسیدیته بازده شیمیایی کاهش میابد (نمودار ۲-)

**اثر حرارت:** افزایش حرارت واکنش تا ۹۵ درجه سلسیوس باعث افزایش بازده و از ۹۵ تا ۱۱۰ درجه سلسیوس تغییری در بازده مشاهده نشد از آنجائیکه احتمال شکستگی ملکولی و تخریب آن در درجه حرارت بیشتر است حرارت ۱۰۰ درجه سلسیوس بعنوان حرارت بهینه انتخاب گردید (نمودار ۳-).

**اثر زمان:** در دمای بهینه ۱۰۰ درجه، بازده رادیوشیمیایی تا ۲۵ الی ۳۰ دقیقه افزایش یافت و سپس تغییر محسوسی نکرد (نمودار ۴-).

خلوص ماده نهایی با روش رادیوکروماتوگرافی بدقت مطالعه شد و اکتیویته اختصاصی حدود  $1/745 \text{ Ci/mmol}$  محاسبه شد.

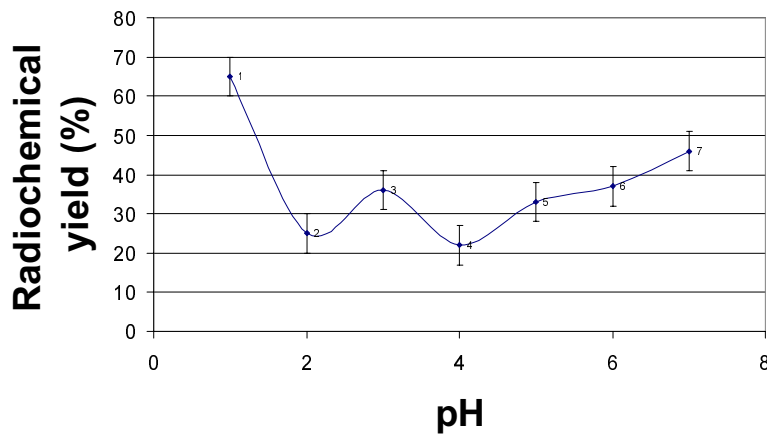
$[^{67}\text{Ga}]$  بلئومایسین و همچنین نسبت‌های مولی ذکر شده در دارونامه ها مطابقت دارد.

نسبت همولوگهای بلئومایسین با استفاده از داده های حاصل از نسبت جذب رادیو ایندیوم در کمپلکس بلئومایسین محاسبه شده (۱۷) و جرم ملکولی همولوگها نیز بطور تقریبی قابل محاسبه هستند (۱۷).

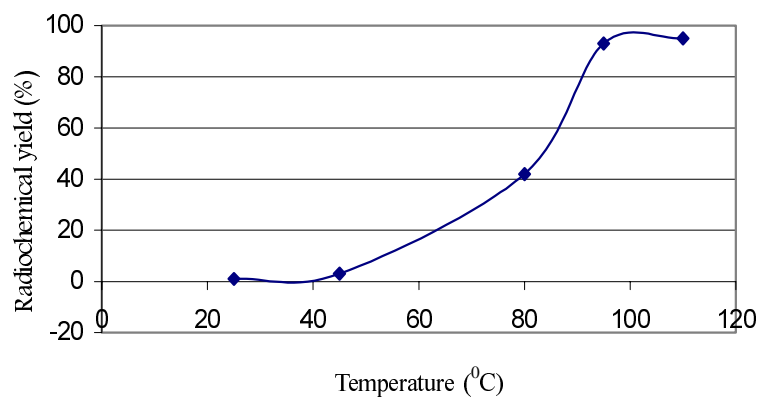
**محاسبه میانگین جرم ملکولی:** مطابق روش گزارش شده قبلی (۱۷) میانگین جرم ملکولی  $1495.22$  برای نمونه بلئومایسین بکاررفته قابل محاسبه است.

**محاسبه اکتیویته ویژه:** با قرار دادن مقادیر در رابطه اکتیویته ویژه (۱۷) و با توجه به میانگین جرم ملکولی  $1495.22$  برای نمونه ایندیوم-۱۱۱ بلئومایسین بکاررفته اکتیویته ویژه معادل  $1/745 \pm 0/2 \text{ Ci/mmol}$  برای رادیودارو محاسبه گردید.

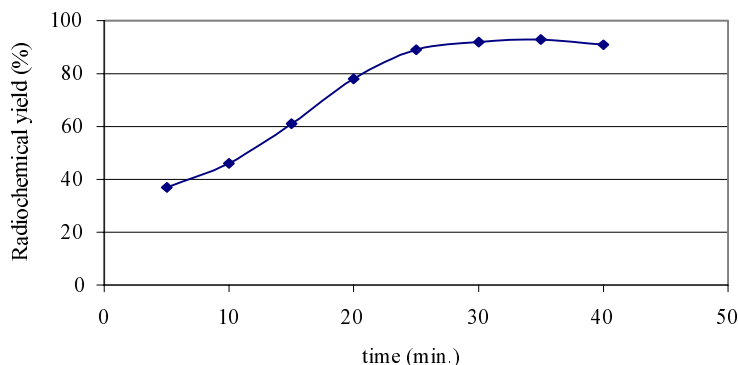
به منظور تسهیل بهترین شرایط واکنش آزمایشات لازم برای تعیین حرارت و زمان و نسبت بلئومایسین به اکتیویته انجام گرفت.



نمودار ۲- رابطه pH و بازده رادیوشیمیایی  $[^{111}\text{In}]$  ایندیوم بلئومایسین در ۸۰ درجه سلسیوس (SD:  $\pm 5\%$ )



نمودار ۳- رابطه دما و بازده رادیوشیمیایی  $[^{111}\text{In}]$  ایندیوم بلئومایسین در pH=2 (SD:  $\pm 5\%$ )



**نمودار-۴: رابطه زمان واکنش و نسبت اکتیویته  $[^{111}\text{In}]$  ایندیوم بلئومایسین به ایندیوم آزاد در pH=2 در ۱۰۰ درجه سلسیوس (SD:  $\pm 5\%$ )**

از تزریق  $100 \pm 5\%$  (SD) میکروکوری رادیودارو درون ورید دمی موشهای توموری بدست آمد. در ۳۰ دقیقه اولیه اکتیویته تقریباً در سراسر اندامها پراکنده شد. پس از گذشت ۲ ساعت، تصویر تومور خلفی در وسط ناحیه پشت قابل رویت است ضمن اینکه پراکنش زمینه ای رادیواکتیویته در بدن دیده میشود. پس از ۳ ساعت بیشینه اکتیویته در ناحیه تومور خلفی مشاهده شد در حالیکه اکتیویته زمینه به میزان زیادی کاهش یافت و شمای بسیار مناسبی از تومور مشاهده گردید (شکل-۱).

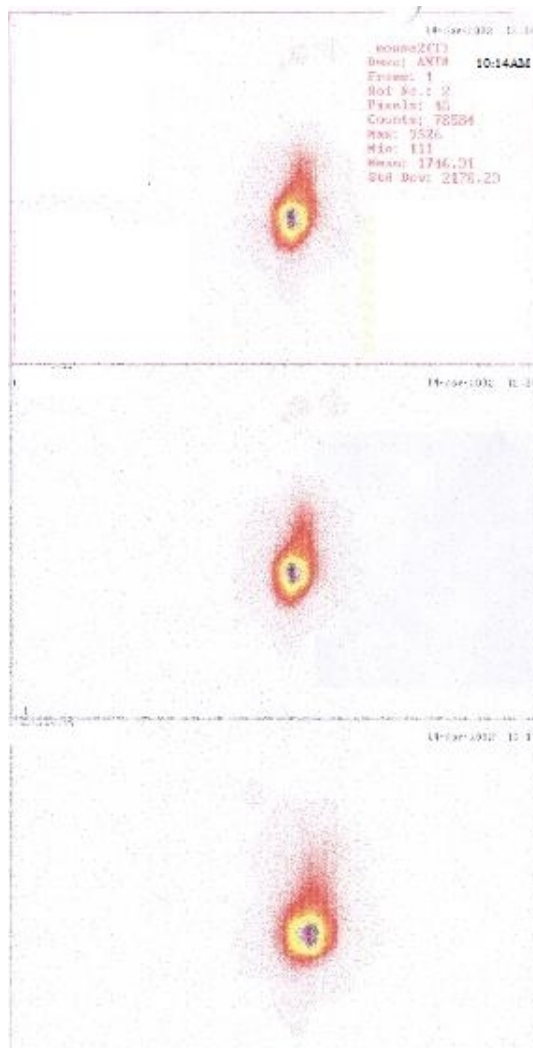
**نتیجه گیری**

در این پژوهش، آزمایشات متعدد تهیه کمپلکس رادیودارویی  $[^{111}\text{In}]$  ایندیوم بلئومایسین، جهت بدست آوردن شرایط بهینه دما، غلظت، زمان و اسیدیته محیط در واکنش شیمیایی انجام شد. نتایج بدست آمده نشان میدهد با افزایش  $0.5$  میلیگرم بلئومایسین به  $0.5$  میکروکوری ایندیوم-۱۱۱ کلراید بفرم خشک و قرار دادن واکنش طی ۲۵ دقیقه در دمای  $90-100$  درجه سلسیوس رادیودارویی  $[^{111}\text{In}]$  ایندیوم بلئومایسین، با راندمان رادیو شیمیایی  $99.5 \pm 2\%$  و اکتیویته اختصاصی حدود  $1752 \pm 0.2$  کوری بر میلی مول حاصل میشود، با استفاده از نسبت دو رادیوقله در نمونه رادیو اکتیو درصد نسبی دوهمولوگ فعال دارویی بلئومایسین محاسبه گردید که برابر  $0.27$  برای همولوگ  $A_2$  به  $B_2$  میباشد. اسیدیته مناسب نیز حدود ۲ بدست آمد. بنا براین پایداری کمپلکسهای بلئومایسین از جمله  $[^{111}\text{In}]$  - ایندیوم بلئومایسین بسیار مهم است بطوریکه گاهی

**اثر غلظت بلئومایسین:** واکنش بازای  $0.5$  میلیکوری از اکتیویته بفرم  $[^{111}\text{In}]$  ایندیوم کلراید مقادیر  $0.1, 0.25, 0.5, 0.75$  و  $1$  میلیگرم بلئومایسین در شرایط فوق تکرار و بهترین بازده برای حدود  $0.5$  میلیگرم حاصل شد و از آن بیشتر تغییری در بازده مشاهده نشد بنا بر این برای کاهش میزان بلئومایسین سرد که در اتصال با سلول سرطانی با داروی نشاندار رقابت میکند و همچنین عدم اتلاف داروی کرانقیمت و کاستن از آثار سمی احتمالی آن مقدار  $0.5$  میلیگرم بلئومایسین بازای  $0.5$  میکروکوری  $[^{111}\text{In}]$  ایندیوم کلراید بعنوان مقدار مناسب تعیین گردید، ضمناً این مقدار مشابه نسبتی است که برای گالیوم بلئومایسین تعیین شده بود (۱۰).

**بررسی پایداری:** پس از ۴۸ ساعت تغییری در نسبت دورادیوپیک مربوط به رادیودارو به یکدیگر و همچنین نسبت به ایندیوم آزاد در محلول کمپلکس نشاندار شده مشاهده نگردید (بروش رادیوکروماتوگرافی) که نشانگر پایداری کمپلکس رادیودارویی فوق است.

**فرمولاسیون:** ایندیوم-۱۱۱ واکنش نداده قابل جداسازی از محلول نهایی بوده ولی بخاطر حصول درصد خلوص فارماکوپه ای قابل صرف نظر است.  $[^{111}\text{In}]$  ایندیوم بلئومایسین براحتی پس از عبور از صافی میکروبی  $0.22$  میکرون قابل تجویز به بیمار بوده و بواسطه خلوص رادیوشیمیایی بالا (بالای ۹۹ درصد)، عاری بودن از حامل و اکتیویته اختصاصی بالا، مناسب ارسال به مراکز احتمالی درخواست کننده رادیودارو است. **تصویربرداری:** تصاویر اولیه SPECT قابل قبولی



**شکل ۱- بررسی توزیع رادیوداروی  $^{111}\text{In}$  بلئومایسین به روش تصویر برداری SPECT در موش با تومورهای بافت همبند از وجه خلفی به ترتیب از بالا: پس از ۱-۲-۳ ساعت از تزریق ۵۰ میکرولیتر رادیودارو (۱۰۰ میکروکوری) (SD:  $\pm 5\%$ )**

مدتها در محلول باقی میماند و حتی میتوان آنرا اتوکلاو کرد ولی گاهی کمپلکس بطور ناخواسته ای از هم میپاشد که این اتفاقات بستگی به شرایط پروسه تولید دارد. تصاویر مناسب اسکن SPECT پس از ۳ ساعت بعد از تزریق  $100 \pm 5$  میکروکوری رادیودارو در موشهای توموری مشاهده گردید که موید جایگیری مناسب رادیودارو در تومورهای بافت همبند

میباشد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از گروه پشتیبانی فنی سیکلوترون تقدیر و تشکر می نمایند. این پژوهش بر اساس پروژه مصوب مرکز کرج بنام تهیه و کنترل کیفی رادیوداروی  $^{111}\text{In}$  بلئومایسین مصوب سال ۱۳۸۰ انجام گرفت.

### منابع

1. Hecht SM. Bleomycin: new perspectives on the mechanism of action. J Nat Prod. 2000; 63:158-68.
2. Marugesan N. In-111 bleomycin complexes.

- J Biol Chem. 1982; 257: 8600.
3. Brooks RC, Carnochan P, Vollano JF, Powell Z, Sasabowski JK, Martellucci S, et al. Metal complexes of Bleomycin: Evaluation [Rh-105]-Bleomycin for use in targeted radiotherapy. Nucl Med Biol. 1999; 26:421-430.
  4. Nouel JP, Renault H, Robert J, Jeanne C, Wicart L. Co-57 labelled bleomycin. Its value in the diagnosis of malignant tumors and of their extensions. La Nouvelle Press Medicale 1972; 1: 95.
  5. Hou DY, Maruyama Y. Distribution of <sup>111</sup>In-bleomycin complex in small cell lung cancer cells by autoradiography. J Surg Oncol. 1992; 49: 93-97.
  6. Hou DY, Hoch H, Johnston GS, Tsou KC, Jones AE, Farkas RJ, Miller EE. A new <sup>111</sup>In-bleomycin complex for tumor imaging: preparation, stability, and distribution in glioma-bearing mice. J Surg Oncol. 1984; 25: 168-175.
  7. Kairemo KJ, Ramsay HA, Paavonen T, Bondestam S. Imaging and staging of head and neck cancer using a low pH In-111-bleomycin complex. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1996; 32B: 311-321.
  8. Kairemo KJ, Ramsay HA, Paavonen TK, Jaaskela-Saari HA, Tagesson M, Ljunggren K, Strand SE. Biokinetics of indium-111-bleomycin complex in head and neck cancer- implementations for radiochemotherapy. Cancer Detec Prev. 1997; 21: 83-90.
  9. Kairemo KJ, Ramsay HA, Tagesson M, Jekunen AP, Paavonen TK, Jaaskela-Saari HA, et al. Indium-111 bleomycin complex for radiochemotherapy of head and neck cancer-dosimetric and biokinetic aspects. Eur J Nucl Med 1997; 23: 631-638.
  10. Jekunen AP, Kairemo KJ, Ramsay HA, Kajanti MJ. Imaging of olfactory neuroblastoma by In-111 bleomycin complex. Clin Nucl Med. 1996; 21:129-131.
  11. Korppi-Tommola T, Huhmar H, Aronen HJ, Penttila P, Hiltunen J, Savolainen S, et al. <sup>111</sup>In-labelled bleomycin complex for the differentiation of high- and low-grade gliomas. Nucl Med Commun. 1999; 20: 145-152.
  12. Jaaskela-Saari HA, Kairemo KJ, Ramsay HA, Grenman R. Labelling of bleomycin with Auger-emitter increases cytotoxicity in squamous-cell cancer cell lines. Intl J Radiat Biol. 1998; 73(5):565-570.
  13. Areberg J, Bjorkman S. Extensive chemical degradation of bleomycin during attempted labelling with 51-Cr. Nuklearmedizin 1999; 38:120-3.
۱۴. علی اکبر جعفری خرمی. طراحی و ساخت کروماتوگرام اسکنر برای مقاصد نشاندار سازی و رادیودارویی. گزارش سالیانه بخش سیکلوترون پزشکی هسته‌ای، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای کرج، سازمان انرژی اتمی ایران، ۱۳۷۷، صفحه ۱۳۲.
  ۱۵. خسرو آردانه. تهیه و کنترل کیفی رادیوداروی ایندیم-۱۱۱-بفرم <sup>111</sup>In]InCl<sub>3</sub>. مجله علمی سازمان انرژی اتمی ایران، ۱۳۷۶، ۲۱، ص ۳۶.
  ۱۶. فرج تابعی. بررسی اثر کمپلکس <sup>67</sup>Ga]بلئومایسین و الکتروپوریشن در تومور بافت همبند در موش. رساله دوره دکترای پرتوپزشکی، تهران: دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۸۲.
  ۱۷. امیررضا جلیلیان. تهیه و تولید رادیوداروی <sup>67</sup>Ga] - گالیوم بلئومایسین. مجله علمی سازمان انرژی اتمی ایران، ۱۳۸۲، ۲۹، ص ۳۳.
18. The Royal Pharmaceutical Society (UK). Martindale, the extra pharmacopoeia, 31st Ed. London, The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1996; 546-547.