



بررسی توزیع بیولوژیکی رادیوداروی $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ حاصل از پرتودهی هدف‌های ساماریم طبیعی و غنی شده در موش‌های صحرایی

معین مفتاحی^۱، علی بهرامی سامانی*^{۱،۲}، محمدحسین بابایی^۳، مجتبی شمسایی زفرقندی^۱، محمد قنادی مراغه^{۱،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

۳- آزمایشگاه کنترل کیفی رادیوایزوتوپ، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۳۳۹-۱۴۱۵۵، تهران - ایران

چکیده: $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ یکی از رادیوداروهای شناخته شده برای تسکین دردهای ناشی از متاستاز استخوان می‌باشد. با این وجود، این رادیودارو تنها در تعداد اندکی از کشورها استفاده می‌شود. این امر ناشی از عوامل مهمی چون قیمت بالای ساماریم غنی شده (که به طور معمول به عنوان هدف برای پرتودهی استفاده می‌شود) و نیم-عمر کوتاه ^{153}Sm می‌باشد. در این پژوهش، پس از پرتودهی نمونه‌های طبیعی و غنی شده ساماریم و انجام عمل نشان‌داری، مقادیر مشخصی از رادیوداروهای به دست آمده به تعدادی موش صحرایی تزریق و در بازه‌های زمانی معین این موش‌ها قربانی شده و برخی از اندام‌های آن‌ها جدا گردید تا با بررسی توزیع فعالیت در اندام‌های مختلف و به ویژه استخوان به عنوان بافت هدف، امکان استفاده از ساماریم طبیعی به جای نمونه‌ی غنی شده بررسی شود. بر این اساس، ملاحظه شد که از نقطه‌نظر توزیع بیولوژیکی، نتایج قابل‌قبولی برای نمونه‌ی طبیعی در مقایسه با نمونه‌ی غنی شده حاصل می‌شود.

واژه‌های کلیدی: توزیع بیولوژیکی، رادیوداروی $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ، پرتودهی، ساماریم طبیعی و ساماریم غنی شده

Biodistribution Study of $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ Produced by Irradiation of Natural and Enriched Samarium, in Rats

M. Meftahi¹, A. Bahrami Samani*^{1,2}, M.H. Babaei³, M. Shamsaei Zafarghandi¹, M. Ghannadi Maragheh^{1,2}

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, AEOI, P.O. Box: 11365-8486, Tehran-Iran

3- Radioisotope QC Labs, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 14155-1339, Tehran - Iran

Abstract: $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ is one of the well known radiopharmaceuticals for pain palliation of bone metastases. Despite that, it is used just in a few countries. It is due to some reasons like being costly enriched samarium that usually used as target for irradiation and short half-life of ^{153}Sm . In this investigation, certain amounts of radiopharmaceuticals prepared by irradiation of enriched and natural samarium were injected to some normal rats. Then, the rodents were sacrificed and some of their organs were removed. All of the mentioned stages were performed in order to consider the possibility of exploiting natural samarium instead of enriched samarium by study of biodistribution of both radiopharmaceuticals in various organs especially in bone as the target tissue. At the end, the acceptable results were obtained using natural samarium in comparison with the enriched samarium from the point of view of the biodistribution studies.

Keywords: Biodistribution, Radiopharmaceutical $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, Irradiation, Natural Samarium and Enriched Samarium



۱- مقدمه

متاستاز استخوان یک پی آمد مهم ناشی از سرطان‌هایی هم چون پروستات، سینه، کلیه، کبد و ... می‌باشد. این سرطان‌ها به ویژه سرطان سینه و پروستات رابطه‌ی تنگاتنگی با درد استخوان دارند. متاستاز استخوان در نتیجه‌ی یک فرایند مخرب پیچیده بین سلول‌های تومور و سلول‌های میزبان اتفاق می‌افتد که منجر به حمله‌ی سلولی، گسترش غیرطبیعی و تحریک فعالیت سلول‌های اوستئوبلاست (استخوان‌ساز) و اوستئوکلاست (استخوان‌خوار) می‌شود [۱].

در این بین تمایل به استفاده از رادیونوکلیدها در درمان ضایعات استخوانی به ویژه در تسکین و کاهش دردهای استخوانی موضوع تازه‌ای نیست، ولی اخیراً مورد توجه مجدد قرار گرفته است [۲]. چندین رادیودارو برای درمان درد متاستازهای استخوانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. خواص فیزیکی این رادیوداروها متفاوت بوده و هر یک مزایای خاص خود را دارند [۳]. این رادیوداروها به خاطر گسیل ذره‌ی بتا مورد استفاده‌اند. اما بعضی از آن‌ها ممکن است پرتوهای گاما نیز گسیل کنند.

رادیوداروی $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ یک رادیوداروی مؤثر در کاهش درد ناشی از متاستازهای استخوانی است [۲]. این رادیودارو میزان جذب بالایی در استخوان دارد و باقی‌مانده‌ی آن سریعاً از طریق کلیه‌ها دفع می‌گردد [۴]. نیم-عمر ^{153}Sm برابر 46.27 ساعت و انرژی بیهشینه‌ی ذرات بتای آن 0.64 MeV (30%)، 0.71 MeV (49%) و 0.81 MeV (20%) می‌باشد. ساماریم- 153 هم چنین پرتو گاما با انرژی 103 keV گسیل می‌کند که برای تصویربرداری توزیع رادیودارو مناسب است [۱ و ۲]. برد ذرات بتای آن کوتاه و به طور متوسط 0.55 mm می‌باشد [۲]. این رادیونوکلید را می‌توان از طریق پرتو دهی Sm_2O_3 طبیعی (که فراوانی ایزوتوپی ^{152}Sm در آن 26.7% می‌باشد) یا از پرتو دهی $^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$ (غنی شده) با نوترون‌های گرمایی در رآکتور تولید کرد [۵ و ۶]. سطح مقطع جذب نوترون‌های گرمایی برای ایزوتوپ ^{152}Sm برابر 206 بارن است و با توجه به نیم-عمر کوتاه ساماریم- 153 ، می‌توان آن را در زمان‌های کوتاه پرتو دهی با فعالیت ویژه‌ی بالا تولید کرد [۷].

ترکیب سنتزی EDTMP (اتیلن‌دی‌آمین تترا متیلن فسفونیک اسید) یکی از پر استفاده‌ترین لیگاندها در تهیه‌ی رادیوداروهای

تسکین دهنده‌ی درد استخوان است و با انواع مختلف رادیونوکلیدها ترکیبات پایدار را تشکیل می‌دهد که همگی آن‌ها میزان جذب بالایی در استخوان دارند و از لحاظ داروشناسی خواص مطلوبی در مطالعات توزیع بیولوژیکی از خود نشان داده‌اند [۵].

در این تحقیق سعی شده است با انجام آزمایش‌های توزیع بافتی در موش‌های صحرایی، امکان استفاده از ساماریم طبیعی در تهیه‌ی رادیوداروی $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ بررسی شود.

۲- روش کار

۲-۱- تهیه‌ی رادیودارو

در مرحله‌ی آماده‌سازی نمونه برای پرتو دهی 1 mg از اکسید ساماریم طبیعی در 2 ml نیتریک اسید 1% کاملاً حل و در درون یک آمپول کوارتز در محیط گاز نیتروژن در دمای 120°C خشک گردید. آمپول کوارتز به خوبی بسته شده در داخل یک ظرف آلومینیومی قرار داده شد. در مورد نمونه‌ی اکسید ساماریم غنی شده (غنی‌تر از 98.7%) نیز به همین ترتیب عمل شد. نمونه‌ها در دو نوبت جداگانه و طی مدت زمان مشخصی در رآکتور تحقیقاتی تهران با شار نوترونی $4 \times 10^{13}\text{ cm}^{-2}\text{ s}^{-1}$ پرتو دهی شدند. مدت زمان پرتو دهی و فعالیت ویژه‌ی محصولات در جدول ۱ ارائه شده است. در هر مرحله، هدف پرتو دهی شده در 2 ml کلریدریک اسید 0.1 M حل شد. برای نشان‌دارسازی، در مورد نمونه‌ی طبیعی، مقدار 100 mCi ساماریم- 153 با مقدار 3 ml از محلول EDTMP با غلظت 50 mg/ml و در مورد نمونه‌ی غنی شده، مقدار 350 mCi ساماریم- 153 با 5 ml از همان محلول EDTMP ترکیب و به مدت 45 دقیقه در دمای محیط قرار داد شد تا کمپلکس تشکیل شود. فعالیت ویژه‌ی نهایی برای رادیوداروی حاصل از پرتو دهی ساماریم طبیعی و غنی شده، به ترتیب، 20 و 50 mCi/ml به دست آمد.

جدول ۱- مشخصات پرتو دهی و بعد پرتو دهی هدف‌های اکسید ساماریم طبیعی و غنی شده.

هدف	مدت زمان پرتو دهی (ساعت)	فعالیت ویژه (mCi/mg)
Sm_2O_3 طبیعی	۶۰	۱۲۰
Sm_2O_3 غنی شده	۴۸	۳۸۵



۲-۲ کنترل کیفی

میزان $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ حاصل در هر دو مورد هدف طبیعی و غنی شده از طریق کروماتوگرافی لایه‌ی نازک (TLC) بر روی فاز ثابت سیلیکاژل با فاز متحرک آب: متانول: آمونیاک ۰٫۲:۲:۴ تعیین شد. کمپلکس در $R_f: 0.9-1.0$ و یون‌های آزاد ساماریم در $R_f: 0.1-0.1$ قرار گرفت. با استفاده از این تکنیک، میزان خلوص رادیوشیمیایی بیش‌تر از ۹۹٪ تعیین شد و از این نظر تفاوت چندانی بین دو نمونه رادیودارو مشاهده نشد. هم‌چنین با استفاده از یک سیستم طیف‌سنجی گاما مجهز به آشکارساز ژرمانیم با خلوص بالا تابش 103keV مشاهده و بررسی گردید.

۳-۲ توزیع بافتی

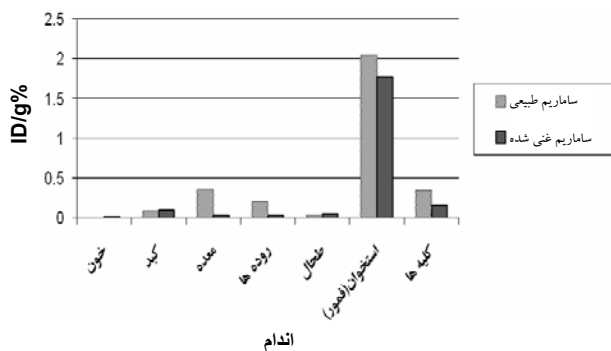
بررسی توزیع بیولوژیکی $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ در اندام‌های مختلف موش‌های صحرایی در آزمایشگاه کنترل کیفی رادیوایزوتوپ صورت پذیرفت. موش‌ها همگی نر، از نژاد Sprague-Dawley و با میانگین وزنی ۲۵۰ گرم انتخاب شدند. به هر یک از آن‌ها مقدار $200-100\mu\text{Ci}$ از کمپلکس $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ و به حجم $200-100\mu\text{l}$ تزریق گردید. موش‌ها به چهار گروه سه‌تایی دسته‌بندی شدند و هر گروه در یکی از فاصله‌های زمانی ۴، ۲۴، ۴۸ و ۹۶ ساعت مورد بررسی قرار گرفت. در فاصله‌های زمانی مذکور موش‌های مربوط به هر گروه قربانی شده و اندام‌های مشخصی از آن‌ها برداشته شد. هر اندام به صورت جداگانه وزن شد و سپس فعالیت جمعی در آن توسط یک شمارگر NaI و با استفاده از عامل $\text{ID/g}\%$ تعیین گردید. این عامل به صورت زیر تعریف می‌شود

$$\text{ID/g}\% = \frac{\text{Organ Count} - \text{B.G}}{\text{Total Count} - \text{B.G}} \times 100 \div \text{Weight of Organ}$$

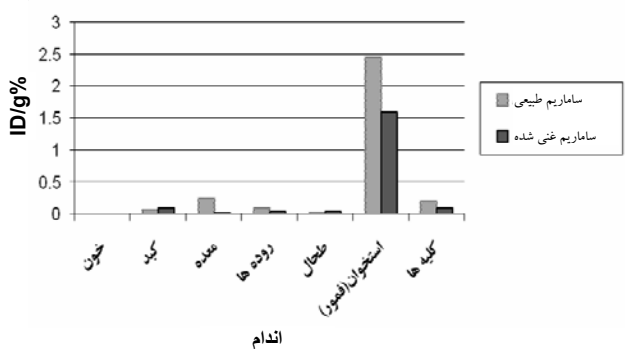
این عامل بیان‌گر آن است که در هر زمان چه میزان (برحسب درصد) از فعالیت تزریق شده در هر گرم از اندام موردنظر تمرکز یافته است.

۳- نتایج

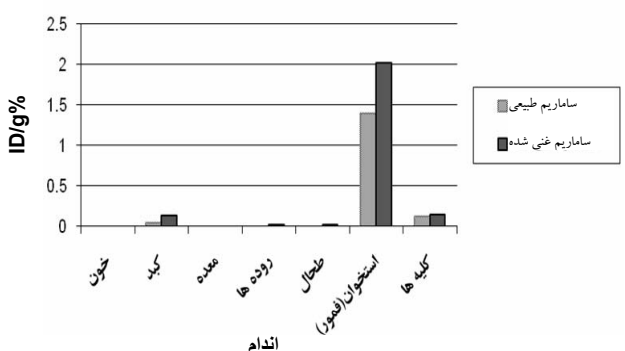
مقدار میانگین عامل $\text{ID/g}\%$ در هر گروه محاسبه شد که نتایج حاصل از آن در شکل‌های ۱ تا ۴ و در جدول ۲ داده شده‌اند.



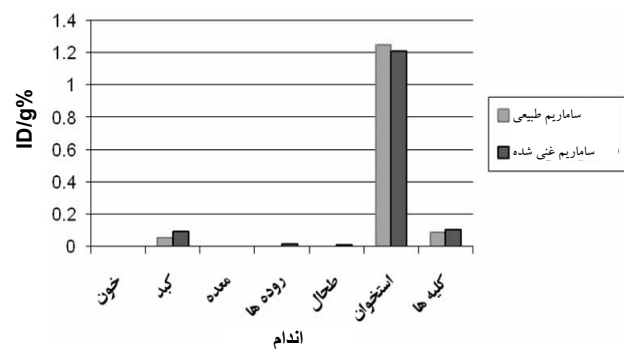
شکل ۱- توزیع $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ در اندام‌های مختلف پس از ۴ ساعت.



شکل ۲- توزیع $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ در اندام‌های مختلف پس از ۲۴ ساعت.



شکل ۳- توزیع $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ در اندام‌های مختلف پس از ۴۸ ساعت.



شکل ۴- توزیع $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ در اندام‌های مختلف پس از ۹۶ ساعت.

جدول ۲- مقایسه‌ی توزیع $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ حاصل از پرتو دهی ساماریم طبیعی و غنی شده.

ID/g% (۹۶ ساعت)		ID/g% (۴۸ ساعت)		ID/g% (۲۴ ساعت)		ID/g% (۴ ساعت)		اندام
ساماریم غنی شده	ساماریم طبیعی	ساماریم غنی شده	ساماریم طبیعی	ساماریم غنی شده	ساماریم طبیعی	ساماریم غنی شده	ساماریم طبیعی	
۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۶	۰/۰۲۵	خون
۰/۰۹۵	۰/۰۵۵	۰/۱۳۹	۰/۰۴۵	۰/۰۹۷	۰/۰۷۵	۰/۰۸۸	۰/۰۸۸	کبد
۰/۰۰۰	۰/۰۱۳	۰/۰۰۲	۰/۰۱۷	۰/۰۱۰	۰/۲۴۸	۰/۰۲۴	۰/۳۵۸	معهده
۰/۰۱۵	۰/۰۱۲	۰/۰۲۳	۰/۰۲۲	۰/۰۴۴	۰/۰۹۶	۰/۰۲۶	۰/۰۲۰۲	روده‌ها
۰/۰۱۳	۰/۰۰۳	۰/۰۲۳	۰/۰۱۱	۰/۰۴۵	۰/۰۳۱	۰/۰۵۲	۰/۰۳۸	طحال
۱/۲۱۴	۱/۲۵۲	۲/۰۲۸	۱/۴۰۱	۱/۵۹۶	۲/۴۴۹	۱/۷۷۴	۲/۰۴۸	استخوان (فمور)
۰/۱۰۴	۰/۰۹۱	۰/۱۴۷	۰/۱۳۲	۰/۰۹۸	۰/۲۱۴	۰/۱۶۱	۰/۳۴۹	کلیه‌ها

۴- بحث و نتیجه‌گیری

وجود کاهش میزان آن، هم‌چنان باقی ماند که نشان‌دهنده‌ی

پایداری ترکیب رادیودارو می‌باشد.

اگرچه امروزه رادیوداروهای مختلفی در درمان درد ناشی از متاستاز استخوان استفاده می‌شود، ولی هر کدام از این محصولات دارای فواید و مضراتی می‌باشد. چنان‌چه اشاره شد، $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ یکی از بهترین رادیوداروهای مورد استفاده در این زمینه و با کم‌ترین عوارض جانبی است به طوری که، در کشورهای بزرگ صنعتی هم‌چون آمریکا به طور گسترده استفاده می‌شود [۲]. با این وجود، به کارگیری آن با مشکلاتی مانند گران بودن ساماریم غنی شده (که به طور معمول جهت پرتو دهی استفاده می‌شود) و نیم-عمر کوتاه ^{153}Sm روبه‌رو می‌باشد.

این پژوهش با این هدف انجام پذیرفت که امکان استفاده از ساماریم طبیعی به جای ساماریم غنی شده از نقطه‌نظر مطالعات توزیع بافتی بررسی گردد. با توجه به نتایج به دست آمده مشاهده شد که رادیوداروی تولید شده با استفاده از پرتو دهی ساماریم طبیعی توزیع بیولوژیکی قابل قبولی را نسبت به رادیوداروی تولید شده با استفاده از پرتو دهی ساماریم غنی شده نشان می‌دهد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری صمیمانه‌ی آقایان مهندس عباس رحیمی، وحید بنی‌هاشمیان، محمد مزیدی، حسن میرفلاح و محمود نعمتی سپاس‌گزاری و قدردانی می‌گردد.

با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان به چند نکته اشاره کرد:

- توزیع رادیوداروی حاصل از هر دو روش در اندام هدف (استخوان) بسیار قابل توجه و در سایر اندام‌ها ناچیز است.
- رادیوداروی حاصل از پرتو دهی ساماریم طبیعی طی ۴۸ ساعت اولیه (که تقریباً با نیم-عمر ^{153}Sm برابر است) کاهش سریع‌تری را نشان داد که این امر می‌تواند ناشی از وجود پیوند ضعیف EDTMP با ناخالصی‌های موجود باشد که به مرور زمان از هم جدا و از طریق ادرار دفع می‌شوند. ولی ۴۸ ساعت بعد این روند متوقف شد و توزیع رادیودارو با گذشت زمان یک حالت پایدار از خود نشان داد که می‌توان آن را نتیجه‌ی پایداری کمپلکس $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ دانست.
- در بررسی توزیع رادیوداروی حاصل از هر دو روش در استخوان، در فاصله‌ی زمانی ۲۴ ساعت برای رادیوداروی تهیه شده از پرتو دهی نمونه‌ی طبیعی و در فاصله‌ی زمانی ۴۸ ساعت برای رادیوداروی تهیه شده از نمونه‌ی غنی شده، افزایش توزیع فعالیت مشاهده شد که این امر نیز می‌تواند به دلیل بازجذب رادیودارو از بعضی بافت‌ها مانند بافت چربی و کبد باشد.
- توزیع رادیوداروی حاصل از هر دو روش در سایر اندام‌ها تفاوت چشم‌گیری نشان نداد.
- با گذشت زمان فعالیت تجمعی در اندام‌های غیرهدف به صفر میل کرد، در صورتی که در اندام هدف (استخوان) با



References:

1. Aldo N. Serafini, "Therapy of metastatic bone pain," J. Nucl. Med. 42 (6): 895-906 (2001).
2. Nitta pandit-taskar, "Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases," J. Nucl. Med. 45: 1385-1365 (2004).
3. Suresh C. Srivastava, "Bone-seeking therapeutic radiopharmaceutical," Brazilian Archives of Biology and Technology, Vol. 45, special n: 45-55 (2002).
4. Albert S. Alberts, "Samarium-153-EDTMP for palliation of ankylosing spondylitis, paget's disease and rheumatoid arthritis," J. Nucl. Med. Vol. 36, No. 8, 1417-1420 (1995).
5. Sharmila Banerjee, "¹⁷⁷Lu-DOTMP, ¹⁵³Sm-DOTMP, ¹⁷⁵Yb-EDTMP and ^{186/188}Re-CTMP: Novel Agents for Bone Pain Palliation and Their Comparison with ¹⁵³Sm-EDTMP," Founder's Day Special Issue (2005).
6. L. Moro, D. Fantinato, F. Frigerio, G. Shamhan, G. Angelovski, "Europium-154 contamination levels in Samarium-153-EDTMP for radionuclide therapy," Journal of Physics: Conference Series 41, 535-537 (2006).
7. G. Friedlander, J.W. Kenedy, J.M. Miller, "Nuclear and radiochemistry," John Wiley & Sons, Inc, New York.