



بست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

۷ و ۶ اسفندماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

ساخت میکروسفر پلی استایرن-اسکاندیوم-۴۶ جهت بررسی جریان خون ارگانها

لیلا مقدم بنائم^(۱)؛ سوده السادات سجادی^(۱)

۱. سازمان انرژی اتمی- پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای- پژوهشکده چرخه سوخت

چکیده:

در این تحقیق میکروسفر رادیواکتیو پلی استایرن نشاندار با اسکاندیوم-۴۶ مورد بررسی قرار گرفته است. اسکاندیوم-۴۶ رادیویزوتوپی است که در پزشکی به منظور مطالعه جریان خون ارگانها و تحقیقات زیست شناسی سلولی استفاده می شود. نیمه عمر آن ۸۴ روز ناهلریتا منفی (۹۹/۹۹٪) با انرژی 0.3566 MeV و همچنین گاما (۲۹٪) با انرژی $1/12 \text{ MeV}$ و 0.889 MeV می باشد. این رادیویزوتوپ در راکتور با استفاده از واکنش $^{45}\text{Sc}(n,\gamma)^{46}\text{Sc}$ تولید می شود. در این تحقیق میکروسفر پلی استایرن-اسکاندیوم-۴۶ به قطر ماکزیمم $10 \mu\text{m}$ ساخته شده و سپس در راکتور مورد پرتودهی قرار گرفته و پس از آن توزیع بیولوژیکی و ساختار میکروسفر پس از پرتودهی مورد بررسی قرار گرفته و هیچگونه تغییری مشاهده نشد. کلمات کلیدی: میکروسفر-پلی استایرن-اسکاندیوم-۴۶

مقدمه:

در حاضر استفاده از میکروسفرهای رادیواکتیو در پزشکی هسته ای مورد توجه قرار گرفته است. به صورت معمول برای کاربردهای تشخیصی از میکروسفرهای رادیواکتیو ناشر گاما استفاده می شود که قابل استفاده با دوربینهای گاما هستند [۱]. اولین نوع از این میکروسفرها که به صورت بالینی استفاده شدند گلوبولهای سفید و قرمز خون بودند که از بیمار گرفته شده و با ایندیوم-۱۱۱ یا کروم-۵۱ نشاندار شده و سپس دوباره به بیمار تزریق می شدند. از این روش تا به امروز برای اندازه گیری جریان خون بیمار و شناسائی ناحیه عفونی استفاده می شود. [۲، ۳]. یکی از کاربردهای مهم اسکاندیوم-۴۶ میکروسفر نشاندار شده با این رادیویزوتوپ است که برای اندازه گیری جریان خون ارگانها استفاده می شود. در این پروژه نیز هدف ساخت این میکروسفر جهت استفاده در زمینه پزشکی هسته ای است [۱، ۴، ۵]. جهت ساخت میکروسفرها چندین عامل باید در نظر گرفته شوند. این موارد عبارتند از: ۱. توانائی سنتز میکروسفر با دارو، ۲. پایداری میکروسفر، ۳. اندازه ذره میکروسفر متناسب با روش مورد نظر درمان یا تشخیص، ۴. رها شدن ترکیب موثر در زمان مناسب، ۵. سازگاری بیولوژیکی و تجزیه پذیری بیولوژیکی. جهت ساخت میکروسفرها به طور کلی ۶ روش وجود



بیست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

۷ و ۶ اسفندماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

دارند که عبارتند از: امولسیون یگانه، امولسیون دوگانه، پلیمریزاسیون، فاز جداسازی به روش شناوری، خشک نمودن اسپری و سفت نمودن اسپری، استخراج حلال [۳]. میکروسفرهای رادیواکتیو یا در طی پروسه تولید رادیواکتیو می شوند و یا پس از ساخت میکروسفر رادیواکتیو می شوند. [۱، ۴].

اسکاندیوم-۶۶ رادیوایزوتوپی است که در پزشکی به منظور مطالعه جریان خون ارگانها و تحقیقات زیست شناسی سلولی استفاده می شود. نیمه عمر آن ۸۴ روز ناسربتا منفی (۹۹/۹۹٪) با انرژی 0.3566 MeV و همچنین گاما (۲۹٪) با

انرژی 1.12 MeV و 0.889 MeV می باشد. این رادیوایزوتوپ در راکتور با استفاده از واکنش $^{45}\text{Sc}(n,\gamma)^{46}\text{Sc}$

تولید می شود. آرچی و همکارانش [۶] با استفاده از نشاندارسازی میکروسفرها توسط اسکاندیوم-۶۶ جریان خون مایوکاردیال را اندازه گیری کرده اند. همچنین در تحقیق دیگری که توسط ونر و همکارانش [۷] صورت گرفته آنالیز ریه توسط اسکاندیوم-۶۶ انجام شده است. در این پروژه نیز ابتدا میکروسفر پلی استایرن با اتصال به اسکاندیوم-۶۵ ساخته شده و سپس در راکتور مورد پرتو دهی قرار گرفت.

برای ساخت میکروسفرهای پلی استایرن با اندازه یکنواخت ذرات، روش های پلیمریزه شدن مختلفی وجود دارد که می توان میکروسفرهای پلی استایرن را با اندازه های مختلف (در محدوده نانومتر تا میکرومتر) سنتز کرد [۸، ۹]. از میان روش های موجود برای ساخت میکروسفرهای بزرگ، پلیمریزاسیون توزیعی (dispersion polymerization) ساده تر و موثر می باشد. این روش برای ساخت میکروسفرها با اندازه تقریبی $0.1 \mu\text{m}$ تا میکروسفرهای بزرگتر از $15 \mu\text{m}$ بکار می رود. در پلیمریزاسیون توزیعی، ابتدا منومر در یک حلال یا مخلوطی از حلال ها حل می شود، سپس در حضور یک تثبیت کننده منومر ته نشین شده و رشد ذرات با جذب تدریجی منومرها، به تشکیل میکروسفر می انجامد. از آنجا که میکروسفرهای پلی استایرن بزرگتر از $3 \mu\text{m}$ سنتز شده به روش پلیمریزاسیون توزیعی، دارای ذرات با اندازه یکنواخت نیستند، بنابراین از یک روش اصلاح شده پلیمریزاسیون توزیعی، با افزایش تدریجی منومر برای ساخت میکروسفرهای پلی استارن با اندازه یکنواخت استفاده شد.

روش کار:

مواد و تجهیزات:

مواد مورد استفاده شامل استایرن، AIBN ($2,2' \text{-Azobisiso-butyronitrile}$)، پلی وینیل پیرولیدون، اتانول از شرکت Merck آلمان خریداری شده و جهت بررسی مورفولوژی میکروسفرها از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، بررسی رادیواکتیویته و خلوص رادیونکلئیدی و اندازه گیری پرتوهای گاما در اندامهای موش جهت بررسی



بیست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

۷ و ۶ اسفندماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

توزیع بیولوژیکی ترکیب، توسط اسپکتروسکوپی تابش گامای رزولوشن بالا با استفاده از آشکارساز HPGe صورت گرفت.

روش کار:

یک بالن سه دهانه متصل به یک مبرد، یک ورودی گاز نیتروژن و یک قیف جداکننده، برای انجام واکنش بکار رفت. ۰/۱ گرم PVP در ۱۵ میلی لیتر اتانول حل شد (S1) و به یک بالن سه دهانه اضافه و زیر جو نیتروژن با سرعت ۳۰۰ rpm هم زده شد و تا ۷۰ درجه سانتی گراد حرارت داده شد. سپس، محلول S2 شامل ۵ میلی لیتر استایرن و ۰/۰۵ گرم AIBN با سرعت کنترل شده ۲ میلی لیتر در دقیقه به محلول S1 اضافه شد. واکنش پلیمر شدن به مدت ۲۴ ساعت در این شرایط ادامه یافت. میکروسفرهای پلی استایرن تشکیل شده با ساتریفیوژ جدا شدند. در این روش می توان با تغییر سرعت اضافه شدن محلول S2 اندازه میکروسفرهای پلی استایرن را کنترل کرد. پس از ساخت میکروسفر پلی استایرن اسکاندیوم و خشک کردن محلول S2 اندازه میکروسفرهای پلی استایرن را کنترل کرد. پس از ساخت میکروسفر پرتودهی با شار نوترونی $3 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ به راکتور فرستاده شد. نمونه به دست آمده از راکتور در محلول سالیس نرمال مخلوط شده و جهت اسپکتروسکوپی گاما و آزمایشات کنترل کیفی مورد استفاده قرار گرفت. خلوص شیمیائی از طریق ITLC بررسی شد. جهت فاز متحرک از محلول DTPA (۱۰ Mm) و کاغذ واتمن استفاده شد.

مطالعات توزیع بیولوژیکی

جهت بررسی توزیع بیولوژیکی مقدار $100 \mu\text{Ci}$ از میکروسفر پلی استایرن و همچنین ScCl_3 رادیواکتیو به موشها تزریق شده سپس در فاصله زمانی ۲، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تزریق درصد رادیواکتیویته ارگانها برای هر یک از آنها به ازای هر گرم بافت (%ID/g) با استفاده از شمارنده اشعه گاما اندازه گیری شد.

نتایج و بحث:

میکروسفرهای پلی استایرن-اسکاندیوم-۴۶ با استفاده از روش توضیح داده شده در بخش قبل ساخته شده و قبل از پرتودهی در راکتور توسط دستگاه SEM تصاویر الکترونی از آنها به دست آمد. این تصویر در شکل ۱ نشان داده شده است. چنانچه ملاحظه می شود ساختار کروی و سطح صاف ذرات و توزیع یکنواخت اسکاندیوم مشهود بوده و در سطح ذرات میکروسفر اسکاندیوم آزاد مشاهده نشد. پس از پرتودهی میکروسفر پس از واپاشی قسمت اعظم اکتیویته مجدداً تصاویر الکترونی به دست آمده و تغییری مشاهده نشد.

جهت میکروسفر رادیواکتیو، میکروسفر ساخته شده به راکتور تهران فرستاده شده و پس از پرتودهی نوترونی به مدت ۲۴ ساعت میکروسفر در محلول اسید کلرید ریک ۰/۲ مولار حل شده و اسپکتروسکوپی گاما از آن صورت گرفت.



بیست و یکمین کنفرانس هسته‌ای ایران

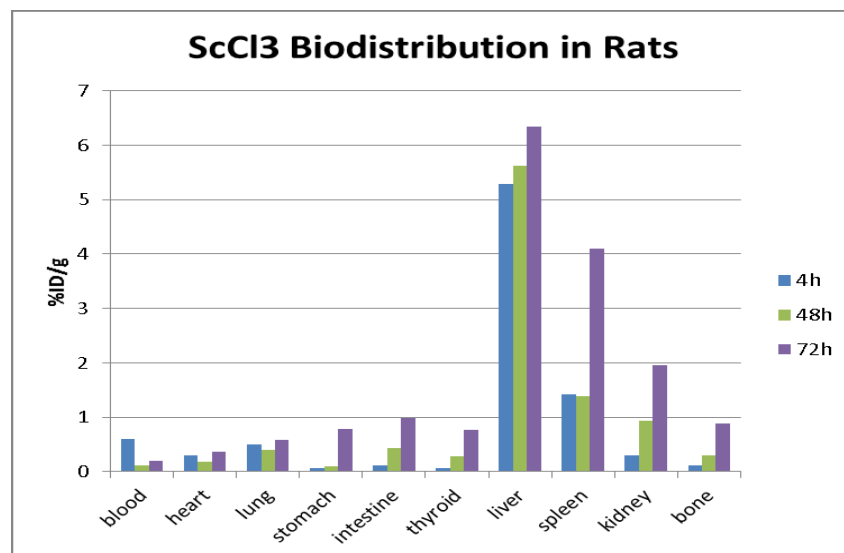
۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

بررسی توزیع بیولوژیکی اسکاندیوم-۴۶ آزاد

جهت بررسی توزیع بیولوژیکی کلرید اسکاندیوم-۴۶، ۳۵ میکروکوری از این محلول به موشها تزریق شد و توزیع بیولوژیکی پس از ۴، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت با قربانی کردن موشها و شمارش اکتیویته اسکاندیوم در اعضاء مختلف انجام پذیرفت. نتیجه این آزمایش در نمودار شکل ۲ نشان داده شده است. چنانچه در این شکل مشاهده می‌شود بیشترین جذب در کبد و پس از آن در طحال بوده است.

بررسی توزیع بیولوژیکی میکروسفر پلی استایرن-اسکاندیوم-۴۶

جهت بررسی توزیع بیولوژیکی میکروسفر مقدار ۸۰ میکروکوری از این محلول به موشها تزریق شد و توزیع بیولوژیکی پس از ۴، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت با قربانی کردن موشها و شمارش اکتیویته اسکاندیوم در اعضاء مختلف انجام پذیرفت. نتیجه این آزمایش در نمودار شکل ۳ نشان داده شده است. همانطور که انتظار می‌رود به دلیل اندازه بزرگ میکروسفر تقریباً تمام رادیودارو جذب کبد و پس از آن طحال شده است.

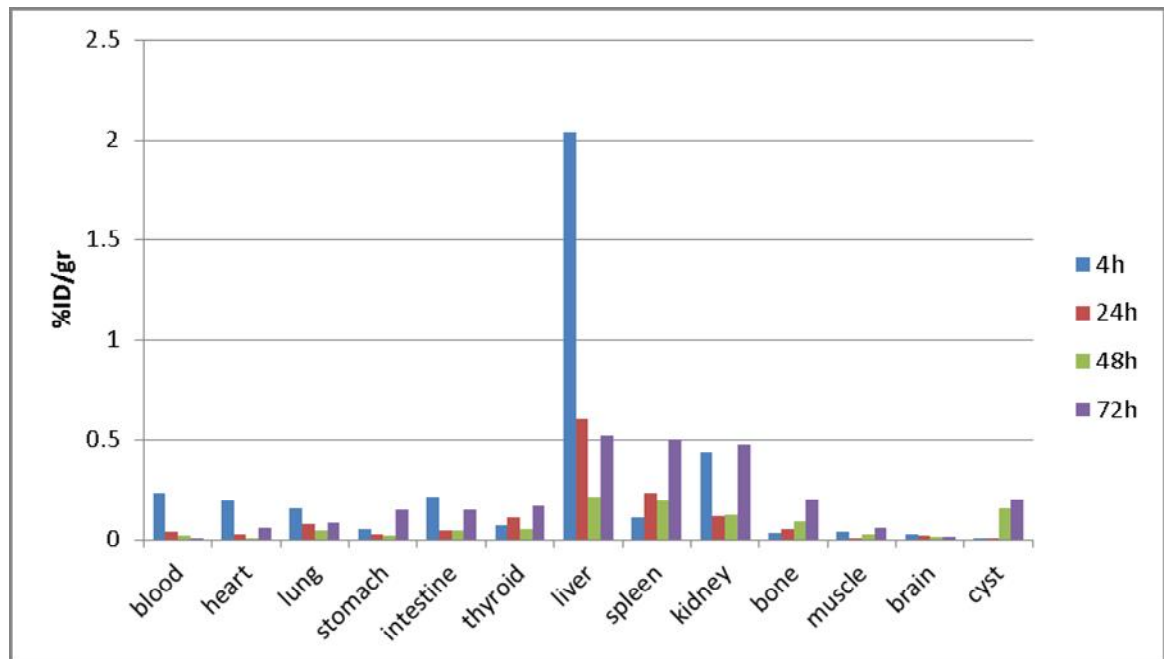


شکل ۲. توزیع بیولوژیکی کلرید اسکاندیوم-۴۶



بیست و یکمین کنفرانس هشتای ایران

۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان



شکل ۳. توزیع بیولوژیکی میکروسفر پلی استایرن-اسکاندیم-۶۷ در موش

نتیجه گیری

امروزه تحقیقات جدید دیگری بر روی از کمپلکسهای نشاندار شده توسط مواد رادیواکتیو جهت تحقیقات بیولوژیکی و درمان سرطان توسط انتقال دز به محل سرطان در حال انجام است. در بین این روشها نشاندارسازی میکروسفرها و مونوکلونال آنتی بادیها از توجه ویژه ای برخوردارند. میکروسفر اسکاندیم-۶۷ نیز در حال حاضر یکی از ترکیبات پایداری است که در تحقیقات جهت اندازه گیری جریان خون ارگانها مورد استفاده قرار می گیرد. در این تحقیق نیز هدف اصلی که ساخت میکروسفر پلی استایرن نشاندار شده توسط اسکاندیم با اندازه ۱۰ میکرومتر بود، نائل آمدیم. آزمایشات کنترل کیفی نشاندهنده اولین موفقیت که ساخت میکروسفر پلی استایرن و سپس دومین موفقیت در نشاندارسازی آن توسط اسکاندیم-۶۷ بود. میکروسفرهای ساخته دارای خصوصیات مورد قبول از قبیل سطوح کروی، اندازه بین ۳ تا ۱۰ میکرومتر و همگنی ذرات می باشند. در قسمت نشاندارسازی نیز مزیت مهم این کمپلکس پایداری آن و همچنین استفاده از نتایج آن جهت نشاندارسازی سایر انواع میکروسفر رادیواکتیو جهت استفاده درمانی و تشخیصی میباشد.

مراجع

۱. Häfeli, U., *Radioactive Microspheres for Medical Applications*



بیست و یکمین کنفرانس هسته‌ای ایران

۶ و ۷ اسفند ماه ۱۳۹۳ دانشگاه اصفهان

- Physics and Chemistry Basis of Biotechnology*, M. Cuyper and J.W.M. Bulte, Editors. 2002, Springer Netherlands. p. 213-248
- Richard, J.-C., et al., *Comparison of PET with Radioactive Microspheres to Assess Pulmonary Blood Flow*. Journal of Nuclear Medicine, 2002. **43**(8): p. 1063-1071
- Dezarn, W.A., *Quality Assurance Issues for Therapeutic Application of Radioactive Microspheres*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2008. **71**(1): p. S147-S151
- Kim, Y.S., J.W. LaFave, and L.D. MacLean, *THE USE OF RADIATING MICROSPHERES IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL AND HUMAN MALIGNANCY*. Journal Name: Surgery (U.S.); Journal Volume: Vol: 52; Other Information: .Orig. Receipt Date: 31-DEC-63, 1962: p. Medium: X; Size: Pages: 220-31
- Volkert, W.A., et al., *Therapeutic Radionuclides: Production and Decay Property Considerations*. J Nucl Med, 1991. **32**(1): p. 174-185
- Archie, J.P.J., et al., *Measurement of cardiac output with and organ trapping of radioactive microspheres*. Journal Name: J. Appl. Physiol., v. 35, no. 1, pp. 148-154; Other Information: Orig. Receipt Date: 30-JUN-74, 1973: p. Medium: X
- Weber, D., et al., *Radiation therapy planning with photons and protons for early and advanced breast cancer: an overview*. Radiation Oncology, 2006. **1**(1): p. 1-11
- Tabata, Y. and Y. Ikada, *Effect of the size and surface charge of polymer microspheres on their phagocytosis by macrophage*. Biomaterials, 1988. **9**(4): p. 356-362
- Senna, M. and J. Lee, *Preparation of monodispersed polystyrene microspheres uniformly coated by magnetite via heterogeneous polymerization*. Colloid and Polymer Science, 1995. **273**(1): p. 76-82