



استفاده از نانو ذرات مغناطیسی سیلیکا در پایداری سازی رادیوداروی ۱۳۱-ید

پرویز، اشتری^{۱*}؛ فاطمه، کشاورزی^۲؛ بهروز، علیرضاپور^۱؛ مجید، رادپور^۳؛ محمد، حسنونند^۳؛ محمد،

رحیمی^۱

۱- سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها (کرج)

۲- دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، گروه زیست شناسی

۳- دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات کردستان

چکیده:

در این تحقیق، درستت نانو ذرات مغناطیسی سیلیکات، رادیوداروی ۱۳۱-ید که با استفاده از نقره بر روی مگنتیت (Fe_3O_4) تثبیت شده است به عنوان هسته نانو ذرات، در نانو ذرات سیلیکات تثبیت می شود. نتایج حاصل از TEM نشان می دهد که سایز متوسط نانو ذرات از روش سل-ژل در میکرومولسیون معکوس انجام می شود. نتایج حاصل از TEM نشان می دهد که سایز متوسط نانو ذرات حدود ۴۰ نانومتر است که سایز مناسبی برای کارهای بیولوژیکی می باشد. نتایج نشان می دهد که بیش از ۸۰ درصد ۱۳۱-ید اولیه در نانو ذرات محبوس شده است. با توجه به خواص ویژه ۱۳۱-ید - بتا زا و گاما زا بودن- می توان از این ذرات برای تشخیص و درمان همزمان و کنترل شده با استفاده از نانوبیوتکنولوژی در بافت های مورد نظر استفاده کرد.

واژه های کلیدی: رادیودارو، نانو ذرات مغناطیسی، سیلیکا، ید-۱۳۱

مقدمه:

نانوفناوری علمی جدید است که از ترکیب علوم، فیزیک، شیمی، ریاضی و مهندسی حاصل شده است و در حوزه ی کاربرد موجودات زنده نانوبیوتکنولوژی نامیده می شود. این علم کاربردهای بسیار زیادی در زندگی روزانه و علوم داروئی و درمانی پیدا کرده است که این کاربردها بیشتر مربوط به مهندسی این مواد است. یعنی این که اتمها با چه ترکیبی و چه ترتیبی کنار هم قرار بگیرند. از ترتیب قرار گرفتن مواد در کنار یکدیگر می توان نانومواد دلخواه برای کاربرد در حوزه مورد نظر تهیه کرد.



از طرفی نانوذرات سیلیکاتی در سال‌های اخیر توسعه پیدا کرده و کاربردهای بسیار زیادی در حوزه علوم و فنون پیدا کرده‌اند. این نانو ذرات بدلیل زیست سازگاریشان، همچنین سهولت تهیه و اصلاح سطح‌شان از اهمیت زیادی در حوزه پزشکی و درمان دارند که هر روز بر کاربردهای آن افزوده می‌شود. نانو ذرات و مخصوصاً نانو ذرات سیلیکات به دلیل داشتن مساحت سطح به حجم بسیار زیاد در سایر حوزه‌های صنعتی نیز مورد توجه می‌باشند و کاربردی‌تر از سایر نانوذرات می‌باشند [۱]. پوشش سیلیکای نانوذرات برای افزایش زیست سازگاری نانو ذرات موجود در هسته مثل نانوذرات مغناطیسی، بیوپلیمرها، داروها و مایسل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. هسته نانو ذرات سیلیکاهای می‌تواند شامل Fe_3O_4 ، نانو ذرات فلزی، آلیاژی از فلزات، رنگدانه‌های آلی و یا هر چیز دیگر باشد [۲]. در میان نانو ذرات، نانوذرات مغناطیسی در تحویل هدفمند و کنترل شده عوامل درمانی و یا کمک به فرآیند بهتر تاثیر گذاری دارو استفاده می‌شود و بر اساس هدف‌یابی دارویی که شامل تمایل قوی بین لیگاند و گیرنده می‌باشد یا از طریق جذب مغناطیسی بافت خاص و یا هدایت به محل خاص با استفاده از میدان مغناطیسی عمل می‌کنند [۳]. پوشش سطح نه تنها برای محافظت نانوذرات مغناطیسی در قابل اکسیداسیون و تخریب شدن عمل می‌کند، بلکه می‌تواند برای عامل دار کردن بیشتر با اجزای ویژه‌ای از قبیل مواد فعال کاتالیزوری، داروهای گوناگون، سایت‌های پیوندی ویژه و یا دیگر گروه‌های عاملی نیز به کار رود. با استفاده از پوشش‌های سطحی مختلف نانوذرات می‌توان خواص زیست-پزشکی مطلوب و پایداری را برای این ذرات ایجاد کرد و از سمیت نانوذرات مغناطیسی ناشی از برهمکنش‌های آنها با سلول یا پروتئین‌های بیولوژیکی ممانعت کرد که منجر به افزایش زیست سازگاری نانوذرات می‌شود [۴]. نانو ذرات سیلیکات مخصوصاً نانوذرات مغناطیسی برای تشخیص و جداسازی سلول‌ها و اجزای سلولی و کمک تشخیصی از قبیل دارورسانی، انتقال ژن و تصویر برداری MRI استفاده می‌شوند. دو روش مهم برای پوشش‌دهی سیلیکات در اطراف نانوذرات دلخواه مثل اکسید آهن وجود دارد: اولین روش، روش سنتی استویر است که در آن پوشش سیلیکایی از هیدرولیز غلظت مشخص و کنترل شده از یک پیش ماده به صورت سل-ژل اطراف نانوذره قرار می‌گیرد [۵]. روش دیگر همین روش استویر است که در میکرومولسیون انجام می‌شود و کنترل اندازه و شکل نانو ذرات با میکرو ذرات آبی موجود در فاز غیر قطبی انجام می‌شود.

از طرفی اهمیت ید-۱۳۱ در پزشکی هسته‌ای بر هیچکس پوشیده نیست و از اولین رادیو داروهای کاربردی در این حوزه از پزشکی می‌باشد. ید-۱۳۱ با گسیل بتای منفی (β^-) و با نیمه عمر ۸,۰۲۰۷ روز فروپاشی می‌کند. محصول دو پرتو گاما (γ) با انرژی‌های 364KeV و 637KeV گسیل می‌نماید. از اینرو می‌توان از این رادیوایزوتوپ مهم در پزشکی هم برای درمان و هم برای تشخیص استفاده نمود. این رادیو دارو جزو رادیو داروهای تشخیص و درمانی در



اختلالات پرکاری تیروئید می‌باشد. استفاده از رادیوایزوتوپ‌ها به جهت دارا بودن پرتوهای پرانرژی، در از بین بردن سلول‌های سرطانی بسیار حائز اهمیت می‌باشند، با این وجود به دلیل آسیب‌هایی که این پرتوهای پرانرژی به سلول‌های سالم می‌زنند استفاده از این داروها بسیار محدود است. تحقیق در این زمینه بیشتر در حوزه‌هایی است که آسیب به سلولهای اطراف محل مورد درمان کمترین آسیب را متحمل شود که این عمل با کپسوله کردن و انتقال دقیق به محل مورد نظر با استفاده از نانوذرات و پوشش اطراف این ذرات که می‌تواند برای اصلاح سطح و عامل دار کردن آنها استفاده شود امکان پذیر می‌شود. در این کار هدف انجام مرحله اول از این راه کار است که کپسوله کردن و مهار این رادیو دارو است تا نتواند آزادانه در بافتهای دیگر یا محل‌های غیر مورد نظر رها سازی شود و اثر جانبی با این عمل به حداقل می‌رسد. بنابراین با تکنیک پوشش‌دهی این رادیو دارو مهار می‌شود تا وقتی که به هدف برسد.

مواد و روش‌ها:

مواد شامل: کلرید آهن(III) $(\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O})$ و کلرید آهن(II) $(\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ ، آمونیاک، نیترات نقره (AgNO_3) ، سود، سیکلوهگزان، n-هگزانول، تریتون X-100، تترا اتوکسی سیلان (TEOS)، اتانول و استون تهیه شده از شرکت مرک آلمان، ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان تهیه شده از شرکت آلدریچ-آمریکا، ید-۱۳۱ از گروه رادیو ایزوتوپ سازمان انرژی اتمی ایران و آب اولتریپور از آزمایشگاه کنتری کیفی سیکلوترون کرج.

ابتدا نانوذرات مگنتیت (Fe_3O_4) به روش رسوبگری تهیه شدند [۶]. برای انجام این کار، ۲۰ میلی‌لیتر مخلوط آبی کلرید آهن(III) $(\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} (2,7M))$ و کلرید آهن(II) $(\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} (1,35M))$ ، به طور همزمان همراه با همزدن مکانیکی قوی به ۱۱۰ میلی‌لیتر محلول آمونیاک (۱,۵ M) اضافه شد. بعد از ۳۰ دقیقه هم زدن، رسوب مگنتیت از محلول به وسیله دکانتیشن مغناطیسی جدا شد و سه مرتبه با آب شستشو داده شد. سپس نانوذرات مغناطیسی مگنتیت تجمع یافته، و به وسیله دستگاه اولتراسوند به مدت ۱۰ دقیقه در آب پراکنده شد، سپس محلول ید رادیو اکتیو که با استفاده از نقره بر روی مگنتیت جذب شده به میکرومولسیون معکوس که از افزودن حجم مورد نیاز از سیکلوهگزان، n-هگزانول، تریتون X-100 به نسبت ۱:۱:۴ و ۱ میلی‌لیتر آب تهیه می‌شود، افزوده شد. برای ایجاد پوشش سیلیکات تترا اتوکسی سیلان (TEOS) به عنوان مونومر و ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان (APTES) به عنوان مونومر و عامل کنترل گروه‌های عاملی و پتانسیل زتا نانو ذرات، به مقدار لازم به محلول میکرومولسیون اضافه و در انتها سدیم هیدروکسید به عنوان کاتالیزور اضافه شد. پس از افزودن کاتالیزور و شروع واکنش که برای تکمیل شدن ۲۴ ساعت وقت لازم دارد اطراف ظرف با فویل آلومینیوم پوشانده شد تا اثر نور به حداقل برسد. سپس نانوذرات با استون و



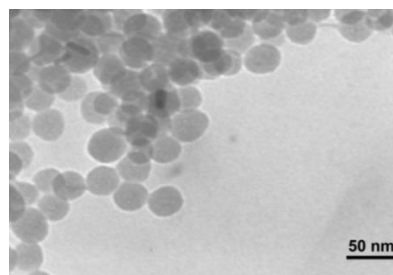
اتانول شستشو داده شد و در انتها با نرمال سالین شستشو و در حداقل مقدار آن نگهداری شد. از این نانو ذرات در بررسی میزان رهایش با زمان و بررسی مورفولوژی ذرات استفاده شد.

نتایج و بحث:

نتایج تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری نشان می‌دهد که نانوذرات سیلیکای مغناطیسی تهیه شده، دارای قطر متوسط ۴۰ نانومتر می‌باشند. نمونه تصویر نانوذرات در شکل (۱) نشان داده شده است. این سایز مناسب کارهای زیستی است زیرا نه ذرات بزرگ هستند که به عنوان عامل خارجی شناسایی شوند و نه آنقدر کوچک هستند که از بدن براحتی دفع شوند. لایه بیرونی سیلیکاتی برای جلوگیری از رهاسازی مواد موجود در داخل نانو ذرات و همچنین برای جلوگیری از لخته شدن و تراکم نانوذرات مگنتیت می‌باشند که به پایداری آنها کمک می‌کند. ضمناً این لایه سیلیکاتی حاوی گروه‌های عاملی هیدروکسیل و آمین است که برای واکنش‌های اختصاصی با ملکولهای زیستی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

میزان اکتیویته اولیه برای سنتز نانوذرات ۵۰۰ میکروکوری استفاده شد که این میزان بعد از ۲۴ ساعت بایستی در اثر فروپاشی به حدود ۴۲۰ میکرو کوری کاهش یابد، بود از طرفی مقدار بسیار کمی از ید-۱۳۱ نیز هنگام سنتز و شستشو در محلول‌های دور ریز به سمت پسمان هدایت می‌شود. این مقادیر همگی اندازه گیری شده‌اند و در جدول شماره ۱ نتایج نشان داده شده است. و نتایج پایداری نشان می‌دهد که در اثر شستشو و ماندن در محلول ید-۱۳۱ از نانو ذرات نمی‌تواند وارد محلول حامل شود و پایداری تثبیت بیشتر از ۹۹ درصد می‌باشد آنچه که از نتایج حاصل می‌شود پایداری ذرات و نشت بسیار کم آنها را نشان می‌دهد که ایده ال برای کارهای زیستی و درمانی میباشد.

شکل ۱: تصویر TEM از نانوذرات سیلیکای مغناطیسی.





جدول ۱: نتایج بررسی میزان پایداری نانوذرات و رها سازی I-۱۳۱ .

ردیف	مراحل شستشو (mL)	میزان اکتیویته	اکتیویته کل
-	-	-	در ابتدا ۵۰۰ μCi
۱	شستشوی مایع رویی حاوی استون (۸۰)	۰,۱ μCi	-
۲	شستشوی مایع رویی حاوی استون (۴۰)	۰	-
۳	شستشوی مایع رویی حاوی استون (۴۰)	۰	-
۴	شستشو با الکل (۵۰)	۰	-
۵	شستشو با الکل (۵۰)	۰	-
۶	شستشونصف الکل نصف آب (۵۰)	۰	-
۷	شستشوآب (۳۰ سی سی)	۰,۲ μCi	-
۸	شستشو آب (۳۰ سی سی)	۰,۲ μCi	-
۹	شستشو نرمال سالین (۲۵)	۰	-
-	-	-	در انتها ۳۹۱ μCi

در این مطالعه از سیلیکات به عنوان پوشش نانو ذرات مغناطیسی حامل ید-۱۳۱ استفاده شد که این لایه می‌تواند اطراف نانوذرات مغناطیسی را بپوشاند و در شرایط سخت از هسته مغناطیسی و سایر محتویات آن محافظت کند. سیلیکا سطحی وسیع و تعداد زیادی گروه‌های عاملی دارد. سمیت سیلیکات پایین بوده، تغییرات سطح شیمیایی آن آسان است و به آسانی برهمکنش های آن با دیگر ذرات قابل کنترل است [۷]. از طرفی با کنترل میزان آب موجود در میکروامولسیون می‌توان اندازه ذرات را کنترل کرد. واکنشگر ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان باعث آمین‌دار شدن سطح نانوذره می‌شود که در نتیجه مانع کلوخه شدن و کنترل بار نانوذرات می‌شود.

نتیجه گیری:

در این مطالعه اکسید آهن به عنوان هسته مغناطیسی سنتز شد و سپس رادیو داروی ید-۱۳۱ بر روی هسته مغناطیسی نشانده شد و اطراف آن با روش میکروامولسیون معکوس با پوشش سیلیکاتی پوشانده شد. در این کار از پوشش سیلیکات برای محافظت ید-۱۳۱ از انتشار و بنابراین کنترل و دارو رسانی هدفمند استفاده می‌شود. با این روش از ورود مستقیم ید به تیروئید نیز جلوگیری خواهد شد. از این نانوذرات می‌توان برای مطالعه ورود به سلول‌ها با حداقل



میزان آسیب پذیری و مرگ سلولی استفاده کرد. از خاصیت مغناطیسی نیز می‌توان در تشدید و تقویت خواص درمانی و تشخیصی استفاده نمود.

تشکر و قدردانی:

از شرکت پارس ایزوتوپ و مدیریت محترم عامل آن جهت فراهم نمودن بستر این تحقیق تشکر و قدر دانی میشود.

مراجع:

- [۱]. Zhang L., Study on the Surface Modification and Characterization of Nano-SiO₂, Russ. J. Inorg. Chem., ۵۰, ۹۲۵-۹۳۰, ۲۰۰۵.
- [۲]. Varadan, V. K., Chen, L. & Xie, J. Nanomedicine : design and applications of magnetic nanomaterials, nanosensors and nanosystems. (Wiley, ۲۰۰۸).
- [۳]. Conroy Sun, Jerry S.H. Lee, and Miqin Zhang. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. Adv Drug Deliv Rev., ۶۰(۱۱) ۲۰۰۸, ۱۲۵۲-۱۲۶۵.
- [۴]. Torcilin, V. P. Nanoparticulates as drug carriers. (Imperial College Press, ۲۰۰۶).
- [۵]. W. Stöber, A. Fink, E. Bohn, J. Colloid Interface Sci. ۲۶ (۱۹۶۸) ۶۲..
- [۶]. R. Massart, IEEE Trans. Magn. MAG-۱۷ (۱۹۸۱) ۱۲۴۷.
- [۷]. Y. H. Deng, C. C. Wang, J. H. Hu, W. L. Yang, S. K. Fu, Colloids Surf. A, Physicochem. Eng. Asp. ۲۶۲ (۲۰۰۵) ۸۷.
- [۸]. M. TAKEDA & N. OHUCHI. Preparation of silica-coated AgI nanoparticles by an amine-free process and their X-ray imaging properties. J.Ceramic Soc. Japan ۱۱۹ (۲۰۱۱) ۳۹۷-۴۰۱.