

## تولید نانو رادیو داروی سیکلوترونی حاوی مس-۶۴ جهت مقاصد تشخیصی و درمانی

سید یوسف، فضائل حسینی نژاد

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

چکیده

در این تحقیق جهت رسانش هدفمند داروی ضد سرطانی پورفیرینی، این دارو بر روی میزبان  $MCM-41$  عامل دار شده با گروههای آمین از طریق جانشینی نوکلئوفیلی روی حلقه آروماتیک با تشکیل حد واسطه میزن هیمر تثبیت و اطلاعات بیولوژیکی آن مورد بررسی قرار گرفت. ارزیابی بیولوژیکی  $MCM-41-TFPP@NH_2-Cu^{64}$  در مدل های حیوانی مبتلا به تومور صورت گرفت. مشاهده تجمع کمپلکس تثبیت شده بر روی سیلیکای نانوپور  $MCM-41$  در تومور، دفع سریع، نیمه عمر کوتاه مس-۶۴ و دزهای تابش تحمیلی کمتر برای بیماران، این رادیوداروی تثبیت شده را به عنوان یک کاندیدای مناسب برای کاربردهای تصویربرداری تومور و مطالعات آینده PET معرفی نماید.

کلمات کلیدی: پورفیرین، رادیو ایزوتوپ مس-۶۴، شتابدهنده،  $MCM-41$

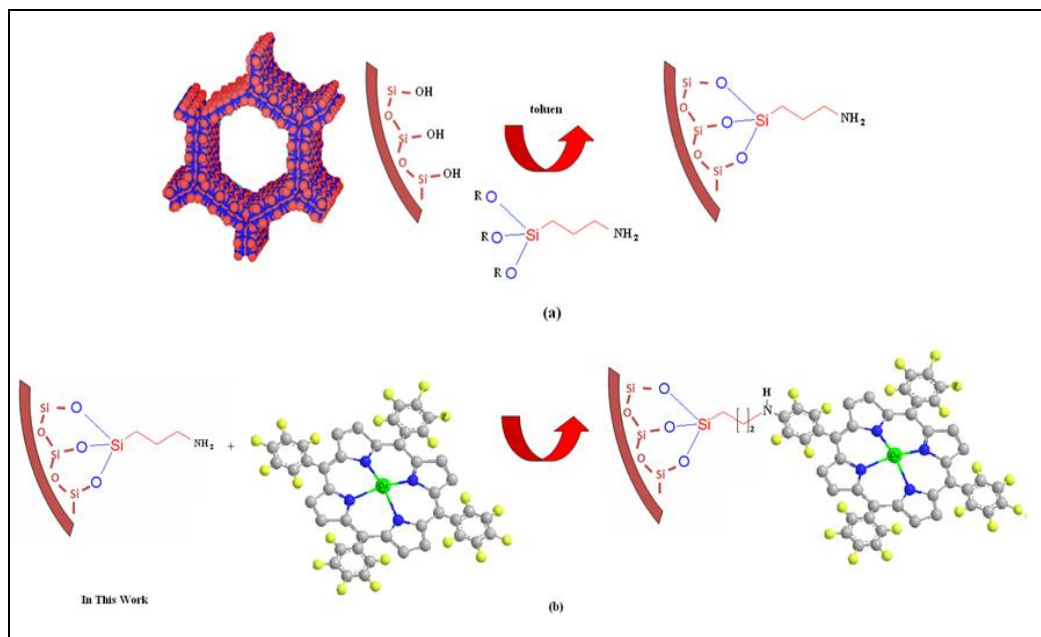
مقدمه

پورفیرین ها به علت ایفای نقش اساسی در بدن انسان، توانایی تجمع در انواع بسیاری از سلول های سرطانی، همچنین دارا بودن خواص مغناطیسی و نوری از اهمیت بسزایی برخوردار بوده و از این رو در داروهای سرطان و فوتودینامیک تراپی بسیار مفید هستند. فتوفیرین اخیرا به عنوان فتو سنسیتایزر<sup>۱</sup> در فوتودینامیک تراپی برای درمان تومور جامد و سرطان، استفاده شده است. این ترکیب با افزایش دادن میزان گونه های فعال اکسیژن<sup>۲</sup> (ROS) در سلول های سرطانی سبب آسیب در ارگانل های درونی سلول و مرگ تدریجی آن می گردد. کوشش های بسیاری برای پیدا کردن مشتقات جدید پورفیرین که خاصیت فیزیولوژیکی خوبی از خود نشان می دهند صورت گرفته است [۱-۳]. به علت خواص داروشناختی قابل توجه پورفیرین ها از قبیل حلالیت در سرم، دفع سریع، قابلیت جذب بالا در تومور و سهولت تشکیل کمپلکس با فلزات دو یا سه ظرفیتی گوناگون [۴]، بر روی ایده توسعه عوامل تصویربرداری تومور با استفاده از تصویر برداری هسته ای توسط وارد کردن فلزات رادیو اکتیو در لیگاندهای پورفیرینی مناسب تحقیق شد. نیمه عمر رادیوایزوتوپ مس-۶۴ در حدود ۱۲/۷ ساعت است و پس از واپاشی به ایزوتوپ پایدار نیکل-۶۴ تبدیل میشود. انرژی ذره  $\beta^+$  معادل ۶۵۳ کیلو الکترون ولت است و احتمال گسیل  $\beta^+$  به میزان ۱۷/۴٪،  $\beta^-$  به میزان ۳۹ درصد و گیراندازی الکترونی (E.C.) ۴۳/۶٪ گزارش شده است. به سبب خواص تشخیصی و درمانی رادیو ایزوتوپ

<sup>۱</sup> photo sensitizer

<sup>۲</sup> Reactive oxygen species (ROS)

مس-۶۴، کمپلکس پورفیرینی (۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰- تترا کیس (پنتا فلئورو فیل) پورفیرین) با رادیو داروی مس-۶۴ سنتز گردید و سپس جهت رسانش هدفمند این داروی ضد سرطانی این دارو بر روی میزبان MCM-۴۱ از طریق جانشینی نوکلئوفیلی روی حلقه آروماتیک با تشکیل حد واسط میزن هیمر ۳ تثبیت و اطلاعات بیولوژیکی آن مورد بررسی قرار گرفت و با اطلاعات قبل از تثبیت بر روی میزبان MCM-۴۱ مقایسه گردید (شکل ۱).



شکل ۱: تثبیت کمپلکس رادیودارویی مس-۶۴ (۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰- تترا کیس (پنتا فلئورو فیل) پورفیرین) بر روی سطح سیلیکای متخلخل MCM-۴۱ با استفاده از گروه عاملی آمینی

## روش کار

در تهیه سیلیکای مزوپور MCM-۴۱ از محلول سدیم سیلیکات بعنوان منبع سیلیسی و سورفاکتانت تترا دسیل تری متیل آمونیوم برماید بعنوان قالب (عامل شکل دهنده ساختار) استفاده شد. MCM-۴۱ از یک ژل با نسبت مولی  $\text{SiO}_2 : \text{Na}_2\text{O} : \text{C}_{14}\text{TMABr} : \text{H}_2\text{O} = ۱ : ۰/۲۹ : ۰/۵ : ۱۵۰$  همانند روش های موجود در متون علمی تهیه شد [۴]. آنالیز ساختاری مزوپور بوسیله طیف سنجی IR و پراش سنجی اشعه ایکس در زوایای پایین (Low Angle X-Ray Diffraction) بدست می آید. اطلاعات طیف IR نمونه MCM-۴۱  $(\text{cm}^{-1}) : ۳۷۰۰-۳۲۰۰$

<sup>۲</sup> meisenheimer

(Si-OH, شیوه کششی OH), (Si-O-Si) ۱۰۷۸, شیوه کششی نامتقارن (Si-O), ۹۶۰ (Si-OH), شیوه کششی نامتقارن (Si-O), ۸۰۲, شیوه کششی متقارن (Si-O), ۴۵۰ (O-Si-O شیوه خمشی) و D(nm), SBET(m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>), a<sub>0</sub>(nm) و d<sub>100</sub>(nm) به ترتیب برابر با ۱/۹۵, ۱۰۳۰, ۴/۳۶ و ۳/۷۸ اندازه گیری شد. ابتدا جهت تهیه سیلیکای مزوپور MCM-۴۱ که با گروه های آمینو پروپیل سیلیل عامل دار شده است مقدار ۲ گرم از ۳-آمینو پروپیل تری متوکسی سیلان را به ۱ گرم سیلیکای مزوپور MCM-۴۱ خشک در حلال تولوئن افزوده و به مدت ۱۲ ساعت در اتمسفر گاز نیتروژن رفلکس گردید. سپس سوسپانسیون فیلتر شده و دوبار با اتانول مطلق شستشو و در فشار کاهش یافته خشک گردید. اطلاعات IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ۳۴۵۵, ۲۹۳۱, ۲۸۶۴, ۱۶۰۱, ۱۴۸۸, ۱۳۳۹, ۱۰۲۴, ۹۲۱, ۷۶۲, ۶۸۹, ۴۰۵.

۲ میلی لیتر محلول اسیدی [<sup>۶۴</sup>Cu]CuCl<sub>۲</sub> (۱۱۱ MBq, ۳mCi) به یک ظرف ۳ میلی لیتری بورو سیلیکاتی انتقال داده شد. سپس با استفاده از جریان گاز نیتروژن و در دمای ۶۰°C خشک شد. ۵۰ میکرولیتر از محلول ۵ mg/ml لیگاند (۵, ۱۰, ۱۵, ۲۰-تتراکیس (پنتا فلئورو فنیل) پورفیرین) در اتانول مطلق (۴۰۹ nmoles) به ویال محتوی مس-۶۴ اضافه گردید و با افزودن ۴۵۰ میکرولیتر بافر استات با pH ۵/۵ واکنش ادامه یافت. مخلوط در ۱۰۰°C به مدت ۶۰ دقیقه رفلکس شد. خلوص رادیوشیمیایی محلول اکتیو با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک<sup>۴</sup> و کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا<sup>۵</sup> بررسی شد. سپس محلول نهایی از میان یک فیلتر ۰/۲۲ میکرومتری عبور داده شد و pH بین ۵/۵ تا ۷ تنظیم شد. HPLC R<sub>f</sub> و RTLC R<sub>f</sub> به ترتیب برابر با ۲/۷۸ دقیقه و ۰/۷۴ گزارش شد. در ادامه مقدار یک گرم از سیلیکای مزوپور MCM-۴۱ عامل دار شده با گروه های آمینو پروپیل سیلیل به ۳۰ mCi از رادیو داروی مس-۶۴- (۵, ۱۰, ۱۵, ۲۰-تترا کیس (پنتا فلئورو فنیل) پورفیرین) در حلال اتانول افزوده شد. این سوسپانسیون به مدت یک ساعت رفلکس، فیلتر و سپس با ۱۰۰ میلی لیتر اتانول شستشو و در فشار کاهش یافته خشک گردید. در ادامه اندازه گیری مقدار تثبیت با استفاده از دستگاه اندازه گیری اکتیویته و دکتور HPGe انجام شد.

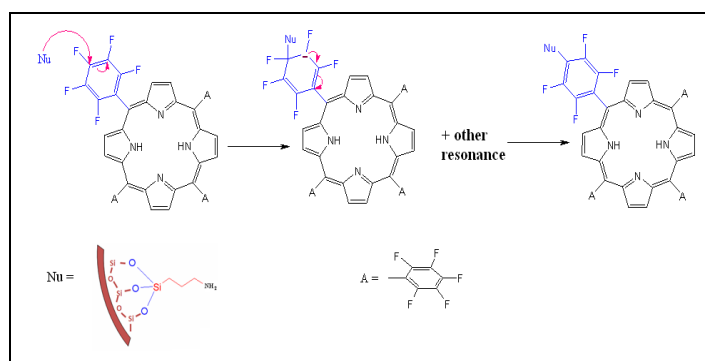
## نتایج

همانطور که در شکل انشان داده شده است، تثبیت کمپلکس [۶۴Cu]-TFPP با استفاده از جانشینی نوکلئوفیلی آروماتیکی با تشکیل حد واسط های میزان هیمر انجام گردید. لذا حضور بالای گروههای فلئورین سبب پایداری کمپلکس حد واسط شده و سرعت بالای این جانشینی می گردد. میزان تثبیت رادیوداروی [۶۴Cu]-TFPP از طریق اندازه گیری میزان اکتیویته قبل و بعد از تثبیت صورت گرفت و میزان تثبیت ۹۵٪ تعیین گردید (شکل ۲). مطالعه پراکنش زیستی برای کمپلکس تثبیت شده بر روی سیلیکای

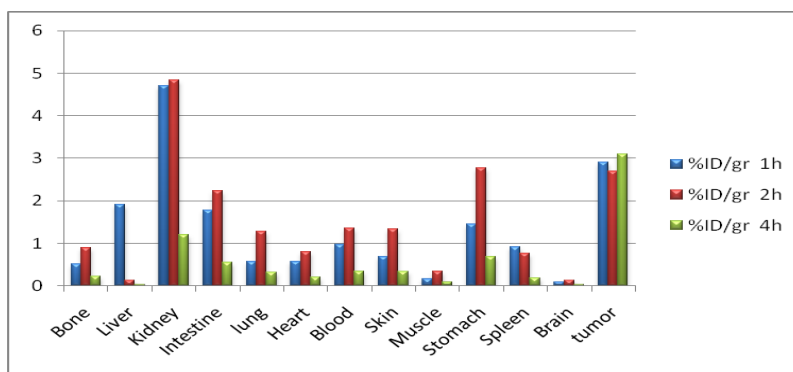
<sup>۴</sup> ITLC  
<sup>۵</sup> HPLC



مزوپور MCM-۴۱ انجام شد و نتایج در شکل ۳ نشان داده شد. به دلیل حضور نانو اکسید سیلیکاتی بیشترین اکتیویته در ۲ ساعت پس از تزریق در کلیه ها وجود دارد و اصلی ترین مسیر دفع برای ترکیب نشاندار مجاری ادراری است. همانطور که در شکل ۳ مشاهده میشود میزان جذب کمپلکس  $^{64}\text{Cu}$ -TFPP تثبیت شده بر روی سیلیکای مزوپور MCM-۴۱، ۲۴ ساعت پس از تزریق در تومور، بالاترین مقدار را نشان داد و افزایش جذب این ترکیب در مقایسه با پورفیرین تنها را می توان به جذب نانوسیلیکای مزوپور از طریق فرایند اندوسیتوز ارتباط داد. این داده ها با تصویربرداری در انواع موش های صحرائی وحشی تأیید شد (شکل ۴).



شکل ۲: تثبیت کمپلکس  $^{64}\text{Cu}$ -TFPP با استفاده از جانشینی نوکلئوفیلی آروماتیکی بر روی سیلیکای متخلخل MCM-۴۱

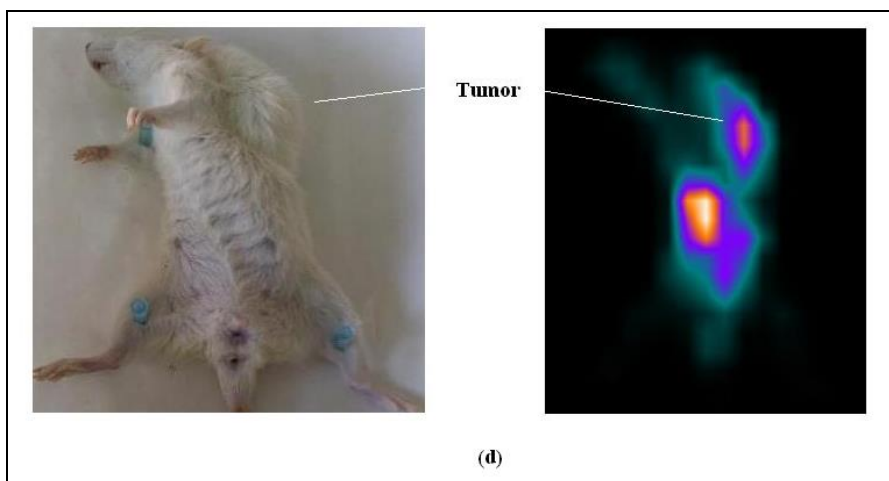


شکل ۳: پراکنش زیستی  $^{64}\text{Cu}$  CuTFPP@NH<sub>2</sub>-MCM-۴۱ (۱.۸۵ MBq, ۵۰ μCi) در انواع موش های صحرائی وحشی ۱، ۲ و ۴ ساعت پس از تزریق

همانطور که در شکل ۴ مشاهده می شود توده در حال گسترش سرطانی با داشتن حجم بالایی از رگهای خونی درون خود جذب بالایی را در هسته در حال رشد خود نشان می دهد و قابلیت بالای جذب این



سیلیکای نانو پور توسط سلولهای سرطانی و از بین بردن این سلولها از طریق اتصال به DNA همانند دیگر پورفیرنهای مس را نشان می دهد



شکل ۴: تصاویر  $[^{64}\text{Cu}]\text{-TFPP@NH}_2\text{-MCM-41}$  (۹۰ MBq, ۲۲  $\mu\text{Ci}$ ) در موش های صحرایی وحشی ۲۴ ساعت پس از تزریق .

### بحث و نتیجه گیری

پراکنش زیستی ترکیب نشاندار در اندام های زنده انواع موش های وحشی با به کار بردن مطالعات پراکنش بافتی و تصویربرداری انجام شد. مطالعه فارماکوکینتیک مقایسه ای جزئی برای  $[^{64}\text{Cu}]\text{-TFPP@NH}_2\text{-MCM-41}$  انجام شد. ارزیابی بیولوژیکی  $[^{64}\text{Cu}]\text{-TFPP@NH}_2\text{-MCM-41}$  در مدل های حیوانی مبتلا به تومور صورت گرفت. مشاهده دفع سریع از طریق کلیه ها ، نیمه عمر کوتاه مس-۶۴، دزهای تابش تحمیلی کمتر برای بیماران و تجمع بالای کمپلکس تثبیت شده بر روی سیلیکای متخلخل  $\text{MCM-41}$  در تومور (به میزان ۲ برابر کمپلکس تثبیت نشده) می تواند این رادیوداروی تثبیت شده را به عنوان یک کاندیدای مناسب برای کاربردهای تصویربرداری از تومور، درمان سرطان و مطالعات آینده PET معرفی نماید.

### سپاسگزاری

نویسنده لازم می داند از شرکت پارس ایزوتوپ به سبب حمایتهای مادی و معنوی تشکر نماید.



## مراجع

- [۱]. J. E. Falk, “Porphyrins and metalloporphyrins”; Elsevier, ۱۹۷۰
- [۲]. M. J. Welch, C. S. Redvanly. “Handbook of Radiopharmaceuticals”; John Wiley and Sons, ۲۰۰۳.
- [۳]. S. B. Kahl, M. S. Koo; “Synthesis and properties of tetrakis(carborane-carboxylate esters of ۲, ۴-bis (-dihydroxyethyl) deuteroporphyrin”; IX. New York: Plenum Press. ۱۹۹۲.
- [۴]. A. Shaabani, M. M. Amini, S. Ghasemi; “Pyridine-functionalized MCM-۴۱ as an efficient and recoverable catalyst for the synthesis of pyran annulated heterocyclic systems”; *Chem. Pharm. Bull.*, ۵۸ (۲۰۱۰) ۲۷۰-۲۷۲S.