جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

بررسی عملکرد کمپلکس ۳–هیدروکسی–۲–متیل–۴–پیرون با رادیو ایزوتوپ ایندیوم –۱۱۱به عنوان عامل تصویربرداری هسته ای

سید یوسف، فضائلی حسینی نژاد * ؛ امیررضا، جلیلیان

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

چکیده:۳ –هیدروکسی ۲ –متیل –۴ –هیدروژن–پیران–۴ –انات نشاندار شده با ایندیوم–۱۱۱ با به کار بردن ایندیوم–۱۱۱ کلرید و ۳–هیدروکسی–۲ –متیل–۴ –هیدروژن–پیران–۴ –انات به فرم نمک سدیم طی ۲۵ دقیقه در دمای ۴۵ درجه سانتی گراد تهیه شد. پایداری کمپلکس در فرمولاسیون نهایی و سرم انسانی برای ۲۴ ساعت بررسی شد. ضریب تقسیم برای ترکیب محاسبه شد. پراکنش زیستی ترکیب نشاندار در اندام های زنده موشهای صحرایی تحقیق شد. کمپلکس اساسا از راه کلیه ها دفع شد و می تواند به عنوان یک عامل تصویربرداری تومورمطرح گردد و بر این حقیقت که ترکیب قابلیت درمان سرطان ،بیماری های عفونی وا لتهابی را دارد تاکید دارد .

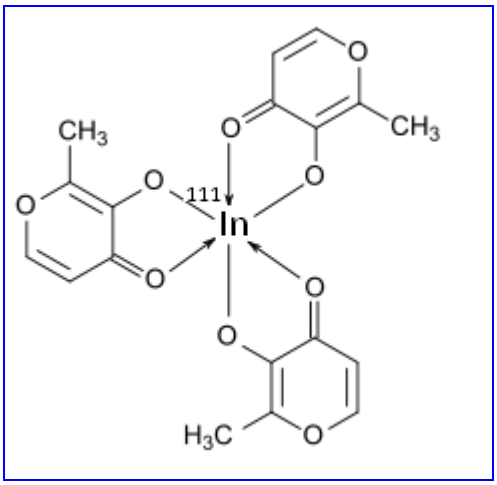
کلمات کلیدی: :۳ –هیدروکسی ۲ –متیل –۴ –هیدروژن–پیران–۴ –انات، ایندیوم ۱۱۱

مقدمه

مالتول (۳–هیدروکسی–۲–متیل–۴–پیرون) به طور طبیعی ترکیبی غیر سمی و یک افزودنی متداول غذایی است. بسیاری از فلزات مهم زیستی کمپلکس های پایداری با مالتول تشکیل می دهند . پایداری آنها از آسانی حذف پروتون و رفتار به عنوان آنیون یک کی لیت فلزی دودندانه ناشی میشود. کمپلکس های مالتول فراوانی وجود دارد که در اقدامات پزشکی استفاده شده است. برای نمونه کمپلکس تریس (مالتولاتو)گالیوم (۳+) در درمان رشته های سلولی بافت لنفاوی استفاده شده است که در برابر نیترات گالیوم پایدار است و اخیرا مطالعات مالتولات گالیوم به عنوان عامل توانای درمان برای سرطان کبد و سرطان های مربوط به معده وروده انجام شده است.

مالتولات گالیوم در محلول های آبی با pH=۵-۸ پایدار است و حلالیت قابل توجهی در آب و چربی دارد. به هر حال کمپلکس مالتولات نشاندار شده با ایندیوم درمنابع نوشتاری گزارش نشده است . خواص داروشناختی جالب ناشی از کمپلکس های مالتولات مثل حلالیت در سرم، دفع سریع ،تومور خواهی و تشکیل کمپلکس های محتمل با فلزات مختلف باعث شد نظر توسعه عامل تصویر برداری تومور با به کار بردن SPECT (توموگرافی محاسبه شده نشر فوتون) با اتصال ایندیوم ۱۱۱ به یک لیگاند آنیونی مناسب مثل تریس (مالتولاتو)ایندیوم ۱۱۱ تحقیق شود[۱–۶]. (شکل ۱)

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد



شکل ۱– ساختار تریس مالتولاتو ایندیوم

قسمت تجربی

تولید ایندیوم ۱۱۱ در موسسه تحقیقات کشاورزی ، پزشکی و صنعتی (AMIRS) سیکلوترون ۳۰Mev (سیکلوترون – ۳۰ ، IBA) با استفاده از کادمیم طبیعی Cd(p,x) In۱۱۱ انجام شد. سولفات کادمیم طبیعی با خلوص ٪۹۵ از شرکت مرک آلمان تهیه شد. سفادکس G-۵۰،استات سدیم ،ترکیب بافر فسفات ومتانول از شرکت شیمیایی سیگما–آیدریچ خریداری شد.

رادیو کروماتوگرافی توسط کاغذ واتمنو یا ورقه های لایه ای نازکC۱۸، با بکار بردن اسکنر کروماتوگرافی لایه ی نازک (فرانسه وپاریس Bioscan AR۲۰۰۰) انجام شد.HPLCتجزیه ای برای تعیین فعالیت ویژه توسط Shimadzu-Lc۱۰AT مجهز به سیستم دو آشکارساز ،آنالیزور جریان برق (packand ۱۵۰ TR)و uv-visible (Shimadzu) با بکار بردن پر کننده ستون C۱۸ واتمن (۲۵۰×۴.۶mm) (شرکت واتمن –آمریکا)انجام شد. نتایج بر مبنای پیک ۱۷۲kevبرای ۱۱۱In بود.

تهیه مالتولات ایندیوم-۱۱۱

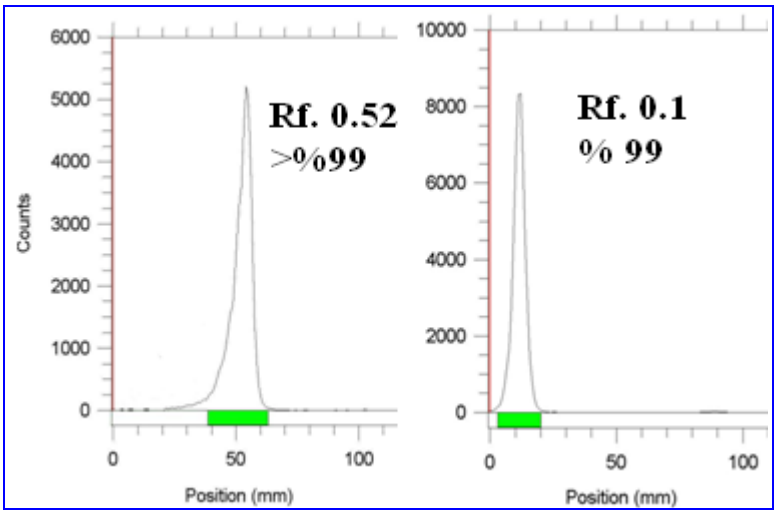
۲ ml محلول اسیدی ایندیوم کلرید (۱۱۱MBq,۳ mci) به یک ظرف بوروسیلیکاتی ۳ میلی لیتری منتقل شد و برای خشک شدن با به کار بردن گاز N۲ در دمای۵۰-۶۰° C حرارت داده شد. ۵۰ میکرولیتراز محلول نمک مالتولات سدیم در اتانول مطلق (۵mg/ml) به ظرف محتوی گالیوم اضافه شد و با افزودن بافر استات با pH=۵,۵ به حجم ۴۵۰ میکرولیتر واکنش ادامه پیدا کرد. مخلوط در دمای ۴۵°C برای ۲۵ دقیقه رفلاکس شد. محلول فعال برای خلوص رادیوشیمیایی توسط ITLC,HPLC بررسی شد. محلول نهایی سپس از میان یک صافی ۰,۲۲µm عبور داده شد و pH بین ۵ تا۵.۷ تنظیم شده بود.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

بحث و نتیجه گیری

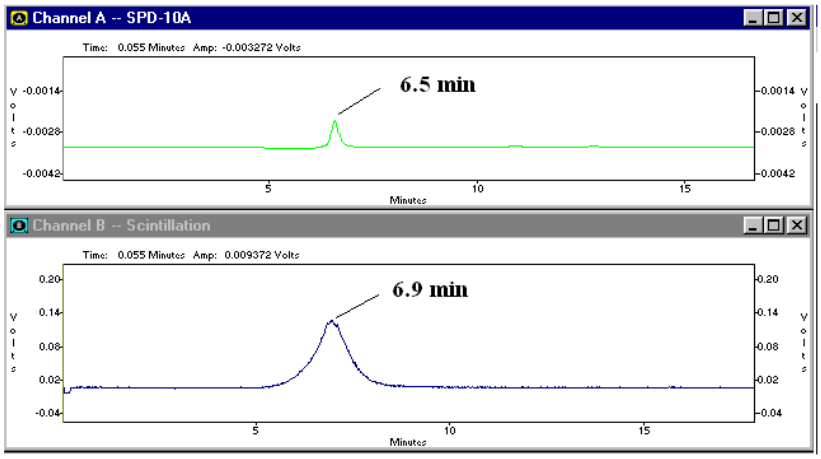
رادیونشاندار کردن

به خاطر درگیری سه گروه مالتولات اطراف هسته ایندیوم در ساختار کمپلکس، کمپلکس تریس (مالتولاتو) ایندیوم ۱۱۱ خاصیت چربی دوستی بیشتری دارد. سیستم کروماتوگرافی برای شناسایی ترکیب نشاندار از کاتیون ایندیوم آزاد به کار برده شد . با به کار بردن مخلوط استات آمونیوم ۱۰٪و متانول با نسبت ۱:۱ ،ایندیوم آزاد در مبدا کاغذ به صورت یک پیک تک باقی می ماند در حالیکه ترکیب نشاندار شده به Rf بالاتر ۰,۵۷ مهاجرت می کند.(شکل ۲)



شکل ۲–سمت راست : ITLC کلرید ایندیوم و سمت چپ: مالتولات ایندیوم در مخلوط استات آمونیوم ۱۰٪ و متانول با نسبت ۱:۱ به عنوان فاز متحرک روی کاغذ واتمن شماره ۲ .

همان طور که مطالعات ITLC تولید ترکیب نشاندار شده را تایید کرد مطالعات HPLC وجود انواع نشاندار را با به کار بردن UV و آشکارسازهای جریان برق را نشان داد. ترکیب شوینده در Min ۶,۹ (آشکارساز جریان برق) مرتبط به پیکMin ۶,۵ (آشکارساز UV) خاصیت چربی دوستی بیشتر کمپلکس را نسبت به ایندیوم کلراید نشان می دهد.



شکل ۳ – دیاگرامهای HPLC مالتولات ایندیوم ۱۱۱ روی ستون فاز معکوس با به کار بردن نسبت ۶۰:۴۰، آب :استونیتریل (بالا: کروماتوگرام UV ، پایین: کروماتو گرام جریان برق)

ضریب تقسیم مالتولات ایندیوم ۱۱۱

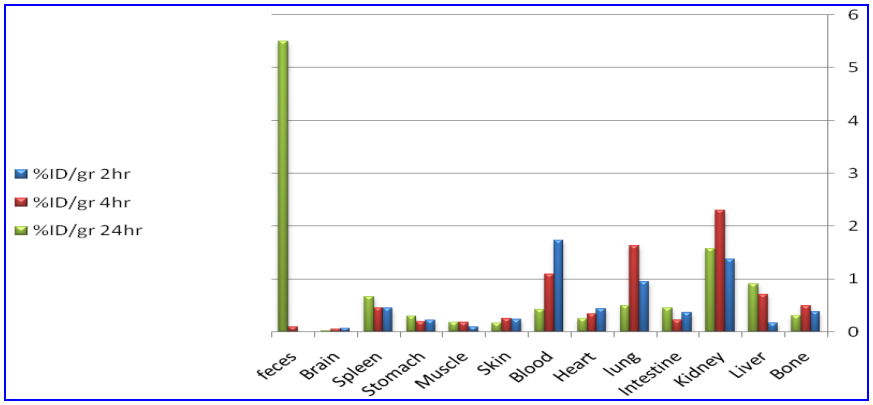
همان طور که انتظار می رفت چربی دوستی ترکیب مالتولات ایندیوم ۱۱۱ بیشتر از متوسط است. ضریب تقسیم اکتانول/آب اندازه گیری شده ، P ، بری کمپلکس، وابسته به pH محلول نشان داده شد. در log p =۰,۲۷۸,pH=۷ بود.

پایداری

پایداری شیمیایی مالتولات ایندیوم ۱۱۱ برای انجام مطالعات بعدی به اندازه کافی بالا بود. نگهداری مالتولات ایندیوم ۱۱۱ در سرم تازه تهیه شده انسانی برای ۲ روز در دمای ۳۷°C هیچ حذفی از In۱۱۱ کمپلکس را نشان نداد. خلوص رادیوشیمیایی کمپلکس در ۹۸٪ برای ۲ روز تحت شرایط فیزولوژیک باقی ماند.

پراکنش زیستی در موش های صحرایی وحشی

مطالعه پراکنش زیستی ترکیب نشاندار شده برای مالتولات ایندیوم ۱۱۱ انجام شد و داده های ID/g ٪ در شکل ۴ خلاصه شده اند. همان طور که در شکل ۴ نشان داده شده مالتولات ایندیوم ۱۱۱ بیشتر از طریق کلیه ها دفع شد (که به اندازه کوچک مولکول اشاره دارد.) در حالیکه اکتیویته جریان خون در ۴-۲ ساعت بالاست که طی ۲۴ ساعت کاهش می یابد. جذب استخوان نیز بعد از ۲۴ ساعت پس از تزریق مشاهده شده است . حضور سه گروه مالتولات و اندازه کوچک مولکول نشان می دهد که اکتیویته بیشتر در ۲ ساعت پس از تزریق در کلیه و کبد و طحال موجود است. بنابراین بیشترین مسیر استخراج برای ترکیب نشاندار مجاری ادراری است.



شکل ۴ – پراکنش زیستی مالتولات ایندیوم ۱۱۱(۵۰µci ، ۱٫۸۵MBq) در موش های صحرایی وحشی -۲ ۲۴ ساعت پس از تزریق به ورید دمی (٪ID/g : درصد دوز تزریق شده هر گرم بافت)

تصویربرداری مو شهای صحرایی وحشی

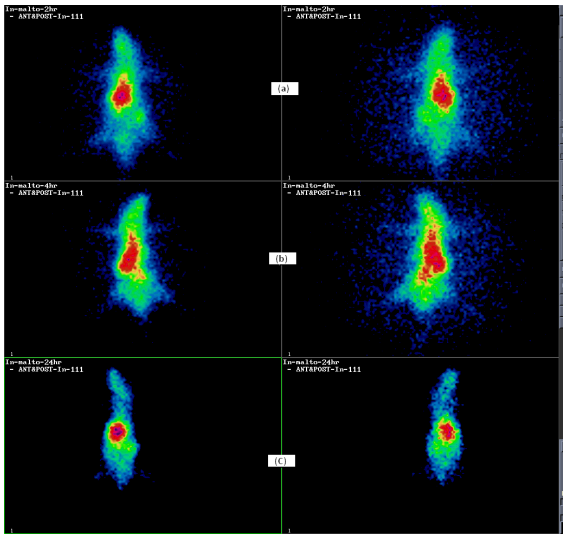
تصویربرداری در موش های وحشی صحرایی یک انباشتگی متمایز ردیاب رادیویی در ناحیه شکم تمام مدت پس از تزریق را نشان داد. بیشتر اکتیویته از بدن بعد از ۲۴ ساعت به وسیله مدفوع دفع می شود.

نتیجه گیری

نشاندارسازی و فرمولاسیون مالتولات ایندیوم–۱۱۱ حدود ۳۰ دقیقه زمان می برد.

(خلوص رادیوشیمیایی: ITLC ٪۹۸< RCP، HPLC ٪۹۸<، فعالیت ویژه: ۱۵–۱۷ GBq/mmol) کمپلکس در فرمولاسون نهایی و سرم انسانی حد اقل برای ۲۴ ساعت پایدار بود. در log p =۰٫۲۷۸,pH=۷ بود . پراکنش زیستی ترکیب نشاندار در اندام های زنده انواع موش های وحشی با به کار بردن مطالعات پراکنش بافتی و تصویربرداری SPECT برای ۲۴ ساعت مطالعه شد. مالتولات ایندیوم در محلول آبی در pH مابین ۸-۵ پایدار است و حلالیت قابل توجه درآب و چربی دارد. از این رو کمپلکس بیشتر از طریق گردش بین کلیه ها و کبد دفع می شود و یک شناساگر بالقوه برای درمان تومور برای سرطان کبد و سرطان های معده و روده می تواند باشد.

لیگاند مالتولات یک ترکیب غیرسمی است که هم به طور طبیعی ساخته شده و هم به آسانی سنتز شده است و خواص کمپلکس های آن میتواند با تغییر استخلاف های روی لیگاند برای بهینه سازی پراکنش زیستی تغییر کند. در یک تلاش برای توسعه این خواص به رادیوداروی ایندیوم ۱۱۱ کمپلکس خنثی نشاندار شده و مشخص ۲–متیل –۳–اکسی–۴–پیرونات (مالتولات) با ایندیوم ۱۱۱ در کلرید آن ایجاد شد. به هر حال ملاحظه دفع سریع مالتولات ایندیوم ۱۱۱ می تواند یک کاندیدای مناسب برای کاربردهای تصویربرداری تومور باشد.



شکل ۵- تصاویر SPECT مالتولات ایندیوم ۱۱۱ (۹۰MBq-۲۲µci) در انواع موش های صحرایی وحشی a-۲ ساعت b-۴ ساعت c-۲۴ ساعت پس از تزریق

مراجع:

۱. Jalilian AR, Bineshmarvasti M, Sardari S. Application of radioisotopes in inflammation. Curr Med Chem. ۲۰۰۶;۱۳(۸):۹۵۹-۶۵.
۲. Aktolun C, Ussov WY, Arka A, Glass D, Gunasekera RD, Peters AM. Technetium-۹۹m and indium-۱۱۱ double labelling of granulocytes for kinetic and clinical studies. Eur J Nucl Med. ۱۹۹۵ Apr;۲۲(٤):۳۳۰-٤.
۳. Peters AM, Roddie ME, Danpure HJ, Osman S, Zacharopoulos GP, George P, Stuttle AW, Lavender JP. ۹۹Tcm-HMPAO labelled leucocytes: comparison with ۱۱۱In-tropolonate labelled granulocytes. Nucl Med Commun. ۱۹۸۸ Jun;۹(٦):٤٤۹-٦۳.
٤. Datz FL. Indium-۱۱۱-labeled leukocytes for the detection of infection: current status. Semin Nucl Med. ۱۹۹٤ Apr;۲٤(۲):۹۲-۱۰۹.
۵. Jalilian AR, Hakimi A, Garousi J, Bolourinovin F, Kamali-Dehghan M, Aslani G. Development of [۲۰۱Tl](III)oxinate complex for in vitro cell labeling. Iran J Radiat Res. ۲۰۰۸;٦(۳):۱٤۵-۱۵۰.
٦. Jalilian AR, Vakili A, Nazari S, Bolourinovin F, Rajabifar S, Optimization of [٦۷Ga]-oxinate complex formation conditions for white blood cell labeling. J Nucl Sci Technol. ۲۰۱۰;۵۲:٦۷-۷