

ساخت رادیوداروی ژنراتور داخلی اسمیوم ۱۹۱- تیوسمیکاربازون

لیلا مقدم بنائم*^(۱) - امیررضا جلیلیان^(۱) - مینا جمره^(۲) - نفیسه سالک^(۲) - محمد قنادی مراغه^(۱)

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

۲. دانشگاه صنعتی امیرکبیر - دانشکده فیزیک و مهندسی هسته‌ای

چکیده:

در این تحقیق ساخت رادیوداروی اسمیوم ۱۹۱- تیوسمیکاربازون (APTMS)، توزیع بیولوژیکی و پایداری آن مورد بررسی قرار گرفته است. اکسید اسمیوم در راکتور تهران مورد پرتودهی قرار گرفته و ایزوتوپ اسمیوم ۱۹۱ با اکتیویته ویژه ۵/mci/mg تولید شد. پس از انجام پروسه های شیمیائی بر روی اسمیوم و به دست آمدن هگزا کلرو اسمات (K_2OsCl_6)، نشاندارسازی ترکیب APTMS از تیوسمیکاربازون توسط اسمیوم انجام پذیرفت. رادیو کروماتوگرافی کاغذی ITLC خلوص رادیوشیمیائی بالای ۹۰٪ را ثابت نمود. پایداری محصول در دمای ۳۷°C در حضور سرم انسانی و بدون آن بررسی شد. سپس توزیع بیولوژیکی رادیودارو در موشها تا ۳ روز مورد بررسی قرار گرفت.

کلمات کلیدی: اسمیوم ۱۹۱ - نشاندارسازی - تیوسمیکاربازون - توزیع بیولوژیکی - کنترل کیفی

مقدمه:

در حال حاضر خواص شیمیائی کمپلکسهای تیوسمیکاربازون با فلزات عناصر واسطه به خصوصیات فارماکولوژیکی آنها مورد توجه قرار گرفته است. کمپلکسهای تیوسمیکاربازون طیف فعالیت بیولوژیکی وسیعی دارند که می توان از خصوصیات ضدباکتریائی، ضد مالاریا، ضد ویروسی، ضدورم و ضدلپروتیک آن نام برد [۱-۳]. خواص ذکر شده مربوط به فعالیتهای بیولوژیکی این کمپلکسها به دلیل توانائی شلاته کنندگی قوی این لیگاند با یونهای مهم بیولوژیکی فلزی نظیر آهن، مس، نیکل و خاصیت کاهش آن می باشد.

این خصوصیات کاربرد تیوسمیکاربازون را در رادیوایمونوتراپی مورد توجه قرار داده و نشاندارسازی تیوسمیکاربازون توسط رادیوایزوتوپهای نظیر مس ۶۱، پالادیوم ۱۰۳، گالیوم ۶۷ برای مقاصد درمانی و تشخیصی توسط محققین گزارش شده است. [۴، ۵]

در این تحقیق نیز ساخت کمپلکس $^{191}\text{Os-APTMS}$ مورد بررسی قرار گرفته است. جهت تولید اسمیوم-۱۹۱ از ایزوتوپ غنی شده اسمیوم-۱۹۰ و پرتوهای نوترونی آن در راکتور استفاده می شود. در مرحله آزمایشی این پروژه از اسمیوم طبیعی جهت پرتوهای استفاده شد. ایزوتوپهای مختلفی برای این عنصر وجود دارد و پرتوهای عنصر طبیعی منجر به چندین نوع رادیوایزوتوپ می شود. تنها رادیوایزوتوپ مهم در این پروژه اسمیوم-۱۹۱ است. اسمیوم ۱۹۱ توسط واپاشی بتامنی با انرژی متوسط 36 keV و اشعه گاما با محتملترین انرژیهای 129 keV و 64 keV و نیمه عمر $15/4$ روز به ایریدیوم ^{191}m واپاشی نموده و ایریدیوم ^{191}m با نیمه عمر ۵ ثانیه و ساطع نمودن گامای 129 keV به حالت پایدار می رسد. مهم ترین ناخالصی رادیوایزوتوپی ایریدیوم-۱۹۲ می باشد که در طی پرتوهای اسمیوم از واپاشی اسمیوم-۱۹۱ به ایریدیوم-۱۹۱ در راکتور منجر به تولید ایریدیوم-۱۹۲ می شود. با توجه به شار موجود $10^{13}\text{ n/cm}^2/\text{s}$ ایریدیوم-۱۹۲ تولید شده در حدود $(\text{mci/mgr}(\text{Os})) \times 10^{-6} \times 2$ می باشد که به دلیل نیمه عمر بالای آن (93d) ناخالصی مهمی محسوب می شود و باید از محصول تولید شده جداسازی شود.

پس از انجام پروسه های شیمیائی بر روی اسمیوم نشاندارسازی لیگاند **APTMS** صورت گرفته، خلوص رادیوشیمیائی آن توسط **ITLC**، پایداری آن در دمای 37°C در حضور سرم انسانی و بدون آن بررسی شد. سپس توزیع بیولوژیکی رادیودارو در موشها تا ۴ روز مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار:

مواد و تجهیزات:

اسمیوم-۱۹۱ توسط راکتور تحقیقاتی تهران تولید شد. سفادکس G-50 ، سدیم استات، بافر فسفات، متانول و آمونیوم استات از سیگما-آلد ریچ خریداری شد. گرماتوگرافی کاغذی نازک توسط کاغذ واتمن (Maidstone, UK) انجام گرفته و توسط دستگاه بیواسکن AR-2000 اسکن صورت گرفت. محاسبات دزیمتری براساس انرژی اشعه گاما 889 keV مربوط به واپاشی اسکاندیم-۴۶ صورت گرفته است. تمامی مقادیر به صورت مقدار متوسط \pm انحراف معیار استاندارد ($\text{Mean} \pm \text{SD}$) نشان داده شده است. مطالعات حیوانی بر روی موشهای آزمایشگاهی **Rat** با توجه به قوانین استفاده از حیوانات در مطالعات علمی صورت گرفته است.

آزمایش

تولید و کنترل کیفی محلول K_2OsCl_6

اسمیوم-۱۹۱ توسط پرتو دهی نوترونی اسمیوم طبیعی ($2mg$) در راکتور تحقیقاتی تهران با شار $10^{13} n/cm^2.s$ به مدت یک هفته و با استفاده از واکنش $^{190}Os(n,\gamma)^{191}Os$ تولید شد. اکتیویته ویژه تولید شده $5/\mu mci/mg$ به دست آمد. هدف تابش دیده در مخلوط $KOH-KNO_3$ در دمای $500^\circ C$ فیوز شده و ترکیب به دست آمده توسط آب مقطر به حجم ۵ میلی لیتر رسانده شد. پس از آن توسط اتانول درجه اکسیداسیون کاهش یافته و ۵ برابر حجم اسید کلریدریک اضافه می شود. سپس محلول حاصل توسط فیلتر بیولوژیکی $0.22\mu m$ صاف شده و برای نشاندار سازی آماده می شود. خلوص رادیونوکلئیدی توسط آشکارساز اسپکتروسکوپی گاما HPGE و اسپکتروسکوپی بتا انجام گرفت. خلوص رادیوشیمیائی توسط ITLC با استفاده از سیستم دو محلولی (A). DTPA باغلظت $10mM$ و $pH=5$ و B. 10% آمونیوم استات: متانول (۱:۱) صورت پذیرفت.

نشاندار سازی تیوسمیکاربازون

هگزاکلرواسمات به دست آمده در ویال به حجم ۲ میلی لیتر ریخته شده و توسط حرارت ملایم و تحت گاز نیتروژن خشک می شود. مخلوط تیوسمیکاربازون ($2/5mg-0/25$) در محلول اتانول به آن اضافه شد. سپس محلول حاصل در دماهای مختلف ($100^\circ C$ ، 80 ، 50 ، 25) حرارت داده شد. پس از آن آزمایش ITLC توسط کروماتوگرافی کاغذی جهت تشکیل کمپلکس در زمانهای $0/5$ ، 1 ، 2 ، 3 و 4 ساعت به عمل آمد. تست عاری بودن از میکرووب توسط کیت LAL و تست خلوص رادیونوکلئیدی توسط آشکارساز HPGE صورت پذیرفت. pH محلول توسط بافر سدیم استات در حدود $5-7$ تنظیم شد.

توزیع بیولوژیکی:

جهت بررسی توزیع بیولوژیکی کمپلکس پایدار به دست آمده مقدار اکتیویته $100\mu Ci$ به حجم $100\mu l$ به هر موش تزریق شد. سپس موشها در فاصله زمانی 4 ، 24 ، 48 و 72 ساعت پس از تزریق قربانی شده و اعضاء آنها توسط شمارنده اشعه گاما مورد شمارش قرار گرفت.

نتایج:

شرایط تشکیل کمپلکس

شرایط تشکیل کمپلکس از نظر دما، pH، زمان و مقدار تیوسمیکاربازون مورد بررسی قرار گرفت. بهترین شرایط تشکیل در دمای $80^\circ C$ ، $pH=5-4$ و پس از زمان ۲ ساعت به دست آمد. در شکل ۱ نمودار ITLC

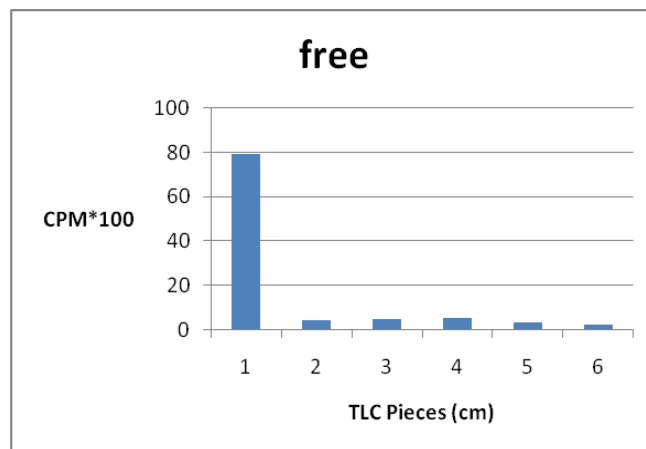
از محلول هگزاکلرواسمات و در شکل ۲ در زمانهای ۴، ۲۴ ساعت پس از تشکیل کمپلکس در دمای اطاق نمودارهای ITLC نشان داده شده‌اند.

توزیع بیولوژیکی

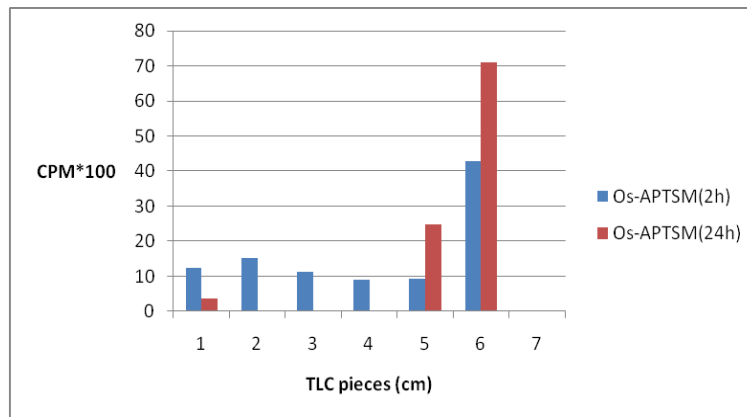
چنانچه گفته شد مقدار اکتیویته $100 \mu\text{Ci}$ به حجم $100 \mu\text{l}$ از کمپلکس $^{191}\text{Os-APTMS}$ به هر موش تزریق شد. سپس موشها در فاصله زمانی ۴، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تزریق قربانی شده و اعضاء آنها توسط شمارنده اشعه گاما مورد شمارش قرار گرفت. در شکل ۳ و ۴ نمودار توزیع هگزاکلرواسمات و کمپلکس اسمیوم با تیوسمیکاربازون بر حسب $\% \text{ID/gr}$ نشان داده شده است.

بحث و نتیجه گیری

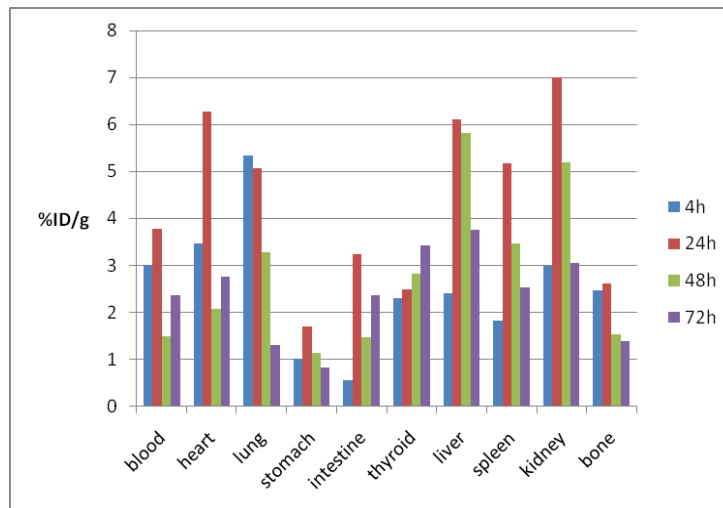
در این تحقیق نشاندارسازی تیوسمیکاربازون توسط اسمیوم-۱۹۱ بررسی شد. نتایج تحقیق نشاندهنده زمان تشکیل ۲۴ ساعت برای پیوند کمپلکس با بهره بالاتر از ۹۰٪ بود. کمپلکس در دمای اطاق تا ۴۸ ساعت پایداری نشان داده و پس از آن بهره کمپلکس کاهش یافت. توزیع بیولوژیکی این رادیودارو در اعضاء مطابق با سایر تحقیقات [۶] انجام شده در این زمینه بوده و چنانچه در نمودار شکل ۴ نشان داده شده است تجمع این رادیودارو در کلیه، کبد و طحال مشاهده می شود. این تحقیق مؤید این مطلب است که اسمیوم-۱۹۱ قابلیت تشکیل کمپلکس با تیوسمیکاربازون را دارا بوده و می توان در آینده در مورد ساخت این رادیودارو توسط رادیوایزوتوپ اسمیوم-۱۹۱ که دارای نیمه عمر ۱۵/۴ روز و انرژی گامای مناسب 129keV جهت تصویربرداری و همچنین تابش بتا با انرژی متوسط 36keV که جهت درمان تومورها مفید می باشد، اقدام نمود.



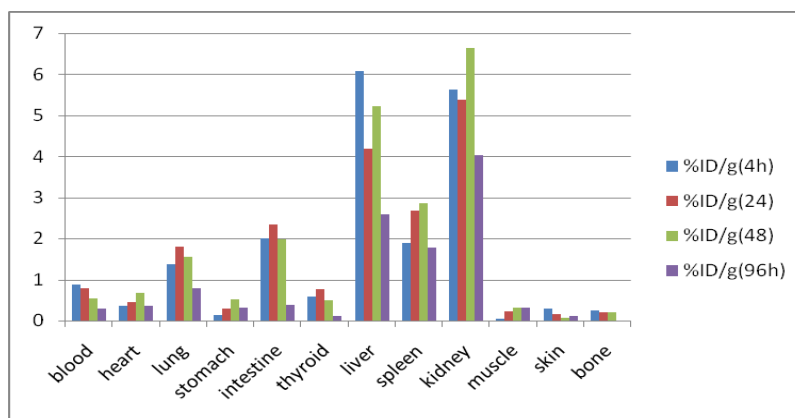
شکل ۱: کروماتوگرافی K_2OsCl_6 در محلول آمونیوم استات: متانول



شکل ۲: کروماتوگرافی $^{191}\text{Os-APTMS}$ پس از ۲ و ۲۴ ساعت در محلول آمونیوم استات: متانول



شکل ۳: درصد دز جذبی ارگانها پس از تزریق K_2OsCl_6



شکل ۴: درصد دز جذبی پس از تزریق $^{191}\text{Os-APTMS}$

مراجع

۱. Grunberg, E. and B. Leiwant, *Anti-Tubercular Activity in vivo of Nicotinaldehyde Thiosemicarbazone and Its Isomers*. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.), ۱۹۵۱: (۱)۷۷. p. ۴۷-۵۰.
۲. Stefani, C., et al., *Halogenated ۲'-Benzoylpyridine Thiosemicarbazone (XBpT) Chelators with Potent and Selective Anti-Neoplastic Activity: Relationship to Intracellular Redox Activity*. Journal of Medicinal Chemistry, 2011. ۵۴(19): p. 6.۶۹۴۸-۹۳۶
۳. Walcourt, A., et al., *Novel aroylhydrazone and thiosemicarbazone iron chelators with anti-malarial activity against chloroquine-resistant and -sensitive parasites*. Int J Biochem Cell Biol, ۲۰۰۴. ۳۶(۳): p. ۴۰۱-۷.
۴. Jalilian, A.R., et al., *Evaluation of a (^{۶۷}Ga)-Thiosemicarbazone Complex as Tumor Imaging Agent*. Scientia Pharmaceutica, ۲۰۰۹. ۷۷(۲): p. ۳۴۳.
۵. Jalilian, A.R., et al., *Production and tumour uptake of [^{۶۴}Cu] Pyruvaldehyde-bis (Nε-methylthiosemicarbazone) for PET and/or therapeutic purposes*. Nuclear Medicine Review, ۲۰۰۷. ۱۰(۱): p. ۶.
۶. Jalilian, A.R., et al., *[^{۲۰۱}Tl](III)-bleomycin for tumor imaging*. Radiochimica Acta, ۲۰۰۶. ۹۴(۸_۲۰۰۶): p. ۴۵۳-۴۵۹.