

تولید و کنترل کیفی رادیوداروی $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ برای تسکین درد استخواناکبر انوری^{۱*}، سید محمودرضا آقامیری^۱، محمد قنادی مراغه^۲، لاله صفرزاده^۱،علی بهرامی سامانی^۲، امیررضا جلیلیان^۲

۱- دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده مهندسی هسته‌ای، گروه پرتوپزشکی

۲- سازمان انرژی اتمی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای

چکیده:

در این تحقیق ^{177}Lu در رآکتور تحقیقاتی ۵MW تهران از بمباران $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ توسط نوترون های حرارتی تولید شد. خلوص رادیونوکلیدی ^{177}Lu با استفاده از سیستم طیف سنجی گامای مجهز به آشکارساز HPGe با قدرت تفکیک بالا تعیین شد. ترکیب $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ در دمای اتاق تهیه گردید. خلوص رادیوشیمیایی آن با کروماتوگرافی لایه نازک بررسی شد که نتایج خلوص بالای ۹۸٪ را نشان داد. کنترل کیفی و مطالعات توزیع بیولوژیکی $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ تهیه شده بر روی موش‌های صحرایی انجام شد. نتایج به دست آمده، خصوصیات توزیع بیولوژیکی مناسبی را برای $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ نشان داد که حاکی از تمرکز عمده این رادیودارو در استخوان است. این پژوهش مؤید آن است که $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ یک رادیودرمانی مناسب با نیم-عمر مناسب و دز پایین برای تسکین درد استخوان است.

واژه های کلیدی: متاستاز استخوان، $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ ، رادیودارو، توزیع بیولوژیکی

۱- مقدمه

دسترسی آسان به رادیوداروها و رادیونوکلیدها ضرورتی برای پزشکی هسته‌ای است، در کنار آن رادیوداروی تولید شده باید دارای کیفیت بالا، قیمت پایین، خواص فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی مناسب نیز دارا باشد. به علاوه نیم-عمر فیزیکی رادیونوکلید به اندازه‌ای باید باشد که در اندام به خوبی استقرار یافته و امکان ارسال آن به مراکز پزشکی هسته‌ای دور دست وجود داشته باشد [۱ و ۲].

رادیونوکلیدهای با نیم-عمر سه تا هفت روز گزینه‌ای مناسب برای اصلاح تاخیرهای توزیع‌اند که همواره وقفه‌هایی مانند تعویق و لغو پروازها، تاخیرهای مشتریان و ... را به همراه دارد. در کشورهای پیشرفته ^{177}Lu ، که با نیم-عمر واپاشی ۶/۷۱ روز، در مقایسه با رادیونوکلیدهای درمانی دیگر مانند ^{186}Re و ^{153}Sm فراهم می‌کند، پیشنهاد شده است [۳].

لوتسیوم ذرات بتای به انرژی ۱۷۷ (٪۱۲)، ۲۴۸ (٪۰/۰۵۳)، ۳۹۵ (٪۰/۹/۱)، ۴۹۸keV (٪۰/۷۸/۶) با برد متوسط ۲mm در بافت نرم گسیل می‌کند، در رادیوتراپی با چشمه‌ی باز مورد استفاده قرار می‌گیرد. پرتوهای گاما (٪۶/۴۳) و ۱۱۲/۹۴keV (٪۰/۱۱/۰۶) و آن، مطالعات دوزیمتری، توزیع بیولوژیکی درون تنی و تصویربرداری با دوربین گاما را میسر می‌سازد [۴ و ۵]. هدف از این مطالعه، تولید ^{177}Lu بود که با استفاده از اکسید لوتسیوم طبیعی Lu_2O_3 در رآکتور تحقیقاتی تهران صورت گرفت، نشان‌داری ^{177}Lu با $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ (۱)، مطالعه‌ی پایداری و بررسی اثرات بیولوژیکی این ترکیب در آزمایش‌های حیوانی از اهداف دیگر این تحقیق بود.

۲- روش کار

۱-۲ تهیه و تولید ^{177}Lu

^{177}Lu در رآکتور تحقیقاتی تهران از پرتودهی Lu_2O_3 طبیعی با فراوانی ۲/۵۹ درصد نسبت به ^{176}Lu ، از طریق واکنش هسته‌ای $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ تولید شد. ۱ میلی‌گرم از Lu_2O_3 در یک میلی‌لیتر اسید نیتریک ۱ درصد حل و درون آمپول کوارتز تبخیر و با گاز نیتروژن خشک گردید، سپس به مدت ۵ روز با نوترون‌های گرمایی به شار $3-4 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ پرتودهی شد. فعالیت ویژه ^{177}Lu تولید شده از مرتبه $2/22-3/15 \text{ GBq/mg}$ (۶۰-۸۵ mCi/mg) بود. ماده‌ی هدف پرتودهی شده در اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال حل گردید، فعالیت $^{177}\text{LuCl}_3$ برابر 10 mCi/mL تعیین گردید.

۲-۲ نشان دارسازی با EDTMP

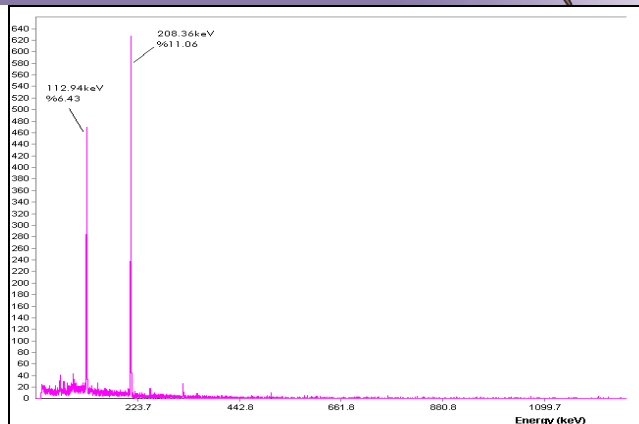
سپس $100 \mu\text{L}$ از $^{177}\text{LuCl}_3$ با فعالیت 370 MBq (1 mCi)، با EDTMP (10 mg/ml)، به نسبت‌های مولی Lu:EDTMP ، ۱:۵، ۱:۱۰، ۱:۱۵، ۱:۲۰ و ۱:۴۰ ترکیب شد. محلول $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ به وسیله فیلتر میلی‌پور ۲۲ میکرومتری استریل و pH نهایی محلول روی ۸-۹ تنظیم گردید.

۲-۳ کنترل کیفی

بررسی خلوص رادیونوکلیدی ^{177}Lu با استفاده از سیستم طیف‌سنجی گامای مجهز به آشکارساز $^{202}\text{HPGe}$ با قدرت تفکیک بالا، خلوص رادیوشیمیایی، راندمان نشان دارسازی و پایداری برون تنی $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ در سرم خون انسان از طریق کروماتوگرافی لایه‌ی نازک پرتوی (RTLC^(۳)) صورت گرفت. توزیع بیولوژیکی رادیودارواز طریق تصویر برداری با دوربین گاما، روی موش های صحرایی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت.

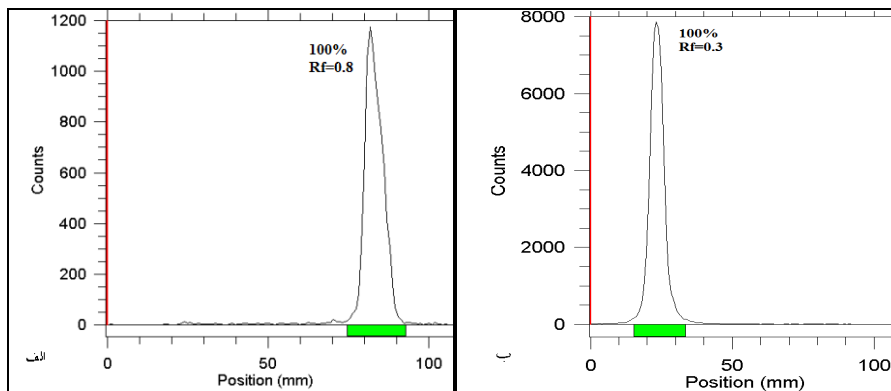
۱-۳-۲ بررسی خلوص رادیونوکلیدی

خلوص رادیونوکلیدی ^{177}Lu با استفاده از سیستم طیف‌سنجی گامای مجهز به آشکارساز $^{202}\text{HPGe}$ هم محور از نوع p با قدرت تفکیک بالا صورت گرفت؛ طیف گامای نمونه حاصل در شکل ۱ نشان داده شده است. پیک انرژی‌های $112/94 \text{ keV}$ و $208/36 \text{ keV}$ به وضوح در طیف نمایان است. همچنین پیک انرژی‌های $249/67 \text{ keV}$ و $321/31 \text{ keV}$ را نیز می‌توان مشاهده نمود. تنها ناخالصی‌های ایزوتوپی ممکن در این روش تولید ^{177}Lu و $^{177\text{m}}\text{Lu}$ می‌باشند که فعالیت $^{176\text{m}}\text{Lu}$ بعد از یک روز واپاشی حدود ۰/۶ تا ۱٪ فعالیت ^{177}Lu است و بعد از دو روز به کمتر از ۰/۰۱٪ می‌رسد. $^{177\text{m}}\text{Lu}$ به دلیل سطح مقطع بسیار کمتر و نیم-عمر بالاتر ($T_{1/2} = 160/1 \text{ d}$ و $\delta = 3b$) در مقایسه با ^{177}Lu قابل آشکارسازی نمی‌باشد.



شکل ۱- طیف گامای نمونه پرتودهی شده، ۲۴ ساعت پس از پرتودهی، به دست آمده با استفاده از طیف نگار سیستم طیف

سنجی گامای مجهز به آشکارساز HPGe.



شکل ۲- کروماتوگرام های ^{177}Lu -EDTMP (شکل الف) و یون آزاد ^{177}Lu (شکل ب)

با استفاده از محلول آمونیاک: متانول: آب (۲:۰:۴) به عنوان فاز ثابت و صفحات سلولز (۱۰ cm × ۱/۵ cm) به عنوان فاز ساکن.

۲-۳-۲ بررسی خلوص رادیوشیمیایی

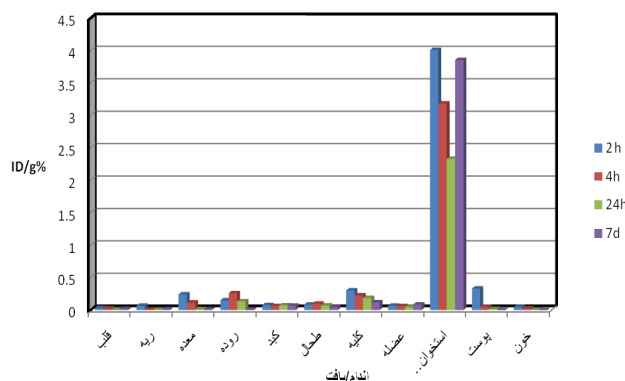
برای به دست آوردن نسبت مولی مناسب، نسبت‌های مولی ۱:۵، ۱:۱۰، ۱:۱۵، ۱:۲۰ و ۱:۴۰ برای EDTMP Lu: نشان‌دار شده مورد مطالعه قرار گرفت. بررسی خلوص رادیوشیمیایی یون آزاد ^{177}Lu و نشان‌دار شده با EDTMP با استفاده کروماتوگرافی لایه‌ی نازک پرتوی و با بهره‌گیری از محلول آمونیاک: متانول: آب (۲:۰:۴) به عنوان فاز متحرک و از سلولز (۱۰ cm × ۱/۵ cm) به عنوان فاز ساکن صورت گرفت. در حالی که یون $^{177}\text{Lu}^{3+}$ در ($R_f=0$) ثابت باقی ماند، ترکیب ^{177}Lu -EDTMP همراه با محلول به R_f های بالاتر (۰/۹-۰/۸ ($R_f=0/8$) انتقال یافت (شکل ۲). خلوص رادیوشیمیایی یا راندمان نشان‌دارسازی، به ترتیب برابر با ۹۸/۲۳۴۶٪، ۹۹/۲۳۲٪، ۹۹/۷۴۸۶٪، ۹۹/۵۰۸۲٪، ۹۹/۴۷۷۶٪ تعیین گردید.

۲-۳-۳ پایداری برون تنی در سرم انسانی

پایداری برون تنی محلول تزریق شده به سرم خون انسان بررسی شد. ^{177}Lu -EDTMP از $100\ \mu\text{L}$ به محلول حاوی ۵۰ mL سرم خون اضافه و در فاصله‌های زمانی ۲، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت و نیز ۷ و ۱۴ روز از طریق کروماتوگرافی لایه نازک پرتوی پایداری آن بررسی شد؛ در تمامی موارد پایداری ترکیب تایید شد.

۲-۳-۴ توزیع بیولوژیکی $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ در موش

از موش‌های صحرایی به وزن ۲۵۰-۲۰۰gr استفاده شد، از ترکیب $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ با فعالیت ۷/۴MBq (۰/۲mCi) به ورید دم موش‌ها تزریق شد. موش‌ها در گروه‌های ۲ تا ۲۴ و ۴ ساعت و نیز ۷ روز پس از تزریق قربانی شده، اندام‌های انتخابی برای تعیین فعالیت‌شان جدا شدند. نتایج حاکی از تمرکز رادیوداروی تزریقی در استخوان بود (شکل ۳).



شکل ۳- درصد دز تزریقی در یکای جرم بافت‌ها (%ID/g) ۲، ۴ و ۲۴ ساعت و هفته پس از تزریق $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ به موش‌های صحرایی.

جدول ۱: درصد دز تزریقی در یکای جرم بافت‌ها (%ID/g) ۲، ۴ و ۲۴ ساعت و هفته پس از تزریق $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ به موش‌های صحرایی.

(تمامی مقادیر این جدول به صورت میانگین ارایه شده‌اند)

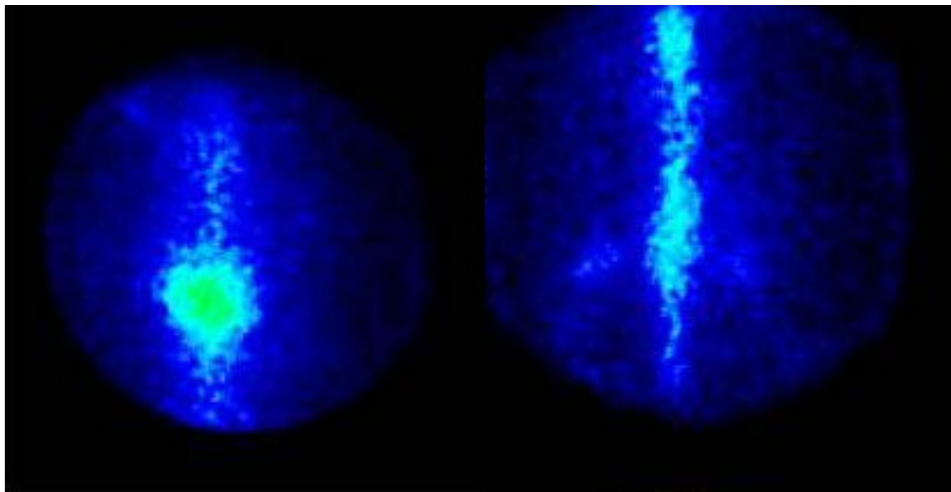
| بافت/اندام | ۲ساعت | ۴ساعت | ۲۴ساعت | هفته |
|--------------|----------|----------|----------|----------|
| قلب | ۰/۰۳۰۶۸۹ | ۰/۰۲۶۵۲۴ | ۰/۰۰۶۵۵۶ | ۰/۰۱۶۱۹۴ |
| ریه | ۰/۰۶۵۰۱۴ | ۰/۰۰۸۹۰۹ | ۰/۰۰۴۸۲۲ | ۰/۰۱۴۳۶۴ |
| معده | ۰/۲۴۰۱۶ | ۰/۱۱۴۲۱۸ | ۰/۰۱۳۲۸۳ | ۰/۰۱۲۰۰۹ |
| روده | ۰/۱۴۹۱۹۷ | ۰/۲۵۹۲۹۴ | ۰/۱۳۳۲۷۴ | ۰/۰۰۸۶۶۷ |
| کبد | ۰/۰۷۴۳۴۹ | ۰/۰۶۰۷۸۲ | ۰/۰۷۱۳۵۸ | ۰/۰۰۶۷۱ |
| طحال | ۰/۰۸۴۰۱۷ | ۰/۰۹۸۸۵۹ | ۰/۰۷۰۲۵۲ | ۰/۰۴۲۲۱۷ |
| کلیه | ۰/۳۰۰۹۴۵ | ۰/۲۲۴۹۳۲ | ۰/۱۸۶۰۴۳ | ۰/۱۱۹۰۷ |
| عضله | ۰/۰۶۵۰۶۶ | ۰/۰۵۹۲۸۵ | ۰/۰۴۷۰۶۸ | ۰/۰۸۴۷۷۷ |
| استخوان(ران) | ۴/۰۰۹۶۳۵ | ۳/۱۸۵۲۶۵ | ۲/۳۳۲۵۰۲ | ۳/۸۵۶۴۲ |
| پوست | ۰/۳۳۰۱۹۳ | ۰/۰۴۸۱۸۲ | ۰/۰۱۷۱۲۴ | ۰/۰۰۸۱۲ |
| خون | ۰/۰۴۶۷۹۱ | ۰/۰۲۶۰۳۹ | ۰/۰۰۳۸۱۵ | ۰/۰۰۱۳۴ |

فعالیت نسبی استخوان (ران) و برخی بافت‌ها در جدول ۱ آورده شده است. ملاحظه می‌شود که ترکیب $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ به میزان قابل توجهی در استخوان (ران) متمرکز شده (%ID/g=۴/۰۰۹۶۳۵) و مقدار کمی از آن هم در بافت نرم، کبد (%ID/g=۰/۰۷۴۳۴۹) قرار دارد. پایداری $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ در استخوان موش در یک

بازه ۷ روزه اندازه گیری شد. نتایج تغییر محسوسی را در درصد دز تزریقی بر گرم استخوان (ران) نشان داد. فراجذب کبد در ۲۴ ساعت پس از تزریق به (۰/۰۷۱۳۵۸/ID/g) کاهش یافت.

۲-۳-۵ تصویربرداری با دوربین گاما

۲۰۰ μL از ترکیب ^{۱۷۷}Lu-EDTMP با فعالیت ۷/۴ MBq (۰/۲ mCi) و ۲۰۰ μL یون آزاد ^{۱۷۷}Lu با فعالیت مشابه به ورید دم موشها تزریق شد. ۵ الی ۱۵ دقیقه پس از قربانی شدن حیوان با دوربین گاما تک هد زیمنس تصویر گرفته شد. با مقایسه دو تصویر به وضوح مشاهده می شود که ^{۱۷۷}Lu-EDTMP در استخوان تجمع می کند (شکل ۴).



شکل ۴- تصویر دوربین گاما، ^{۱۷۷}Lu-EDTMP (شکل راست) و یون آزاد ^{۱۷۷}Lu (شکل چپ)، در موشهای صحرایی ۲۴ ساعت پس از تزریق.

۳- بحث و نتیجه گیری

رادیوداروهای مختلفی از قبیل ^{۳۲}P، ^{۸۹}SrCl_۲، ^{۱۵۳}Sm-EDTMP و ^{۱۸۶}Re-HEDP برای تسکین درد استخوان مورد استفاده اند. کاربرد هر کدام از این رادیودارو ها محدودیت هایی دارد؛ ^{۳۲}P، ^{۸۹}SrCl_۲ عمدتاً استفاده نمی شوند زیرا انرژی ذرات بتای آنها بالا بوده و اثرات جانبی زیادی را همراه دارند. رادیوداروی Re-HEDP که در حال حاضر در برخی کشورها از آن استفاده می شود دارای فرایند نشان دارسازی نسبتاً پیچیده است. قیمت بالای برخی دیگر از رادیوداروها مانع دسترسی آسان به آنها است [۶]. دز پایین و نیم-عمر بالای ^{۱۷۷}Lu-EDTMP در مقایسه با رادیوداروهای دیگر، این رادیودارو را گزینه ای مناسبی برای استفاده از آن در مراکز پزشکی هسته ای دوردست تبدیل می کند [۷]. با استفاده از ترکیب طبیعی ارزان Lu_۲O_۳ می توان ^{۱۷۷}Lu را با خلوص رادیونوکلیدی بالا تولید کرد [۸]. علی رغم فراوانی کم ایزوتوپ ^{۱۷۶}Lu (۰/۲/۵۹٪)، سطح مقطع گیراندازی نوترون بالای آن (۱۷۸۰b) این امکان را می دهد ^{۱۷۷}Lu با فعالیت ویژه ۲/۲۲-۳/۱۵

گیگا بکرل بر میلی گرم (۸۵-۶۰ mCi) از Lu_2O_3 تولید شود. استفاده از Lu_2O_3 غنی شده برای افزایش فعالیت ویژه در دست مطالعه است. راندمان نشان دارسازی ^{177}Lu با EDTMP بالای ۹۸ درصد است. نتایج به دست آمده حاکی از آن است که فراجذب شلات ^{177}Lu عمدتاً در استخوان صورت می گیرد. به عبارت دیگر، حداقل ۷۰ درصد رادیوداروی تزریقی در استخوان متمرکز می شود. با گذشت زمان و کاهش فعالیت نمونه، تمرکز در اندام هدف (استخوان) بیش تر می شود، در صورتی که این رادیودارو سریعاً از خون حذف می گردد و فعالیت تجمع یافته ای آن در اندام های غیر هدف به صفر میل می کند.

تجمع بالای دز در استخوان، امکان کاربرد رادیودارو در درمان متاستازهای استخوانی را فراهم می آورد. نتایج حاصل نوید بخش رادیودارویی درمانی با دز پایین و نیم عمر مناسب برای استفاده در مراکز پزشکی هسته ای دور از مراکز تولید رادیودارو می باشد.

پی نوشت ها:

۱. Ethylene Diamine Tetra Methylene Phosphonic acid

۲. High Pure Germanium

۳. Radio Thin Layer Chromatography

References:

۱. گوپال ب. ساها، "مبانی علوم و مهندسی هسته ای"، م. قنادی مراغه، ر. قلی پور پیوندی، ع. بهرامی سامانی، (مترجمین)، انتشارات زلال کوثر، سازمان انرژی اتمی ایران، (۱۳۸۷).
2. Aldo N .Serafani, "Therapy of metastatic bone pain", J. Nucl. Med, 42 (6), 895-906 (2001).
3. Sola, Ruty, "Lutetium-177-EDTMP for Bone pain palliation, preparation, biodistribution and pre-clinical studies", Public ado en radiochim, vol. 88, no. 3-4, 157-161 (2000).
4. Das, Tapas, "Lu-EDTMP: a new radiopharmaceutical for palliation of bone in cancer skeletal metastases", Dr.homi bhabha centenary year, Issue no. 305, 2-11 (2009).
5. Das, Tapas, " ^{177}Lu -labeled cyclic polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation", Med. Chem, 12, 6077-6084 (2004).
6. Bahrami samani, Ali, "Production, quality control and biological evaluation of ^{153}Sm -EDTMP in Wild-Type Rodents", Iran J. Nucl. Med, 17 (2), 12-19 (2009).
7. "Criteria for palliation of bone metastases- Clinical Applications", IAEA- TECDOC-1549.
8. Chakraborty, Sudipta, "Comparative studies of ^{177}Lu -EDTMP and ^{177}Lu -DOTMP as potential agents for palliative radiotherapy of bone metastasis", Applied radiation and isotopes 66, 1196-1205 (2008).