



## بررسی اثر pH و مقادیر مولی بر خلوص رادیوداروهای

 $^{188}\text{Re-HEDP}$  و  $^{186}\text{Re-HEDP}$ 

باقر عزیز کلانتری\*، محمدرضا داورپناه، محمد قنادی مراغه، مصطفی عرفانی (گندمکار)، معصومه ذوقی، محمد بروغنی، محمد مزیدی، حسن میرفلاح

سازمان انرژی اتمی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، پژوهشکده چرخه سوخت هسته ای

## ۱- چکیده

رنیم  $^{186}$  و  $^{188}$  دو ایزوتوپ مهم در پزشکی هسته ای می باشند و جهت نشاندارسازی با لیگندهای مختلفی به منظور کاربرهای درمانی بکار می روند. یکی از این لیگندهای نشاندار شده با رنیم،  $\text{HEDP}$  می باشد که جهت درمان و تسکین درد متاستازهای منتشر استخوانی بکار می رود. در این مقاله بر روی سنتز هر دو رادیودارو کار شده و پارامترهای مختلفی از جمله pH مخلوط واکنش، مقادیر مولی احیاکننده و عامل کمپلکس دهنده مورد بررسی قرار گرفته است. خلوص رادیوشیمیایی با استفاده از دو کاغذ کروماتوگرافی TLC اندازه گیری و خلوص رادیونوکلوئیدی نیز با استفاده از دستگاه  $\text{HPGe MCA}$  اندازه گیری شد. پایداری رادیو داروهای مذکور در دمای محیط بررسی شد بنابراین در شرایط بهینه هر دو رادیودارو شرایط لازم جهت استفاده درمانی را دارا بودند.

اصطلاحات کلیدی: رادیودارو، نشاندارسازی، رنیم  $^{186}$ ،  $\text{HEDP}$ ، خلوص رادیوشیمیایی

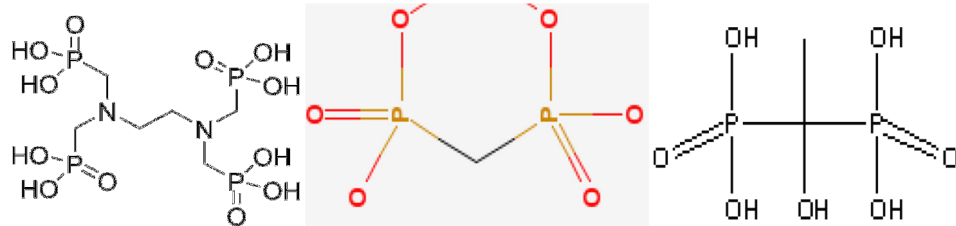
## ۲- مقدمه

متاستازهای استخوانی که در برخی از سرطانها مثل پروستات، پستان، ریه، کلیه، ملانوم، مئانه و معده شایع است می تواند باعث بروز دردهای شدید گردد. درمان این دردها همواره یکی از مسائل مطرح در این نوع سرطانها بوده است. استفاده از مواد پرتوزای تابش کننده اشعه بتا یکی از روشهای مطرح و مؤثر در درمان متاستازهای منتشر دردناک استخوانی می باشد. از جمله مواد پرتوزای بکار رفته در این روشها می توان به  $^{32}\text{P}$ ،  $^{89}\text{Sr}$ ،  $^{153}\text{Sm}$ ،  $^{186}\text{Re}$ ،  $^{188}\text{Re}$  (جدول-۱) اشاره نمود [1]. دو ماده  $^{32}\text{P}$  و  $^{89}\text{Sr}$  دارای اثر طولانی مدت در کاهش درد بوده ولی دارای عوارض شدید در اثر تضعیف سیستم ایمنی می باشند. سه ماده پرتوزای  $^{153}\text{Sm}$ ،  $^{186}\text{Re}$ ،  $^{188}\text{Re}$  در درمان متاستازهای استخوانی بعلت عوارض کمتر مورد توجه می باشد. ماده  $^{186}\text{Re}$  در این طرح بصورت کیت  $^{186}\text{Re-HEDP}$  تهیه و تولید شده است. یک برتری اصلی که رنیم نسبت به دیگر رادیوایزوتوپها دارد این است که بصورت ژنراتور  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  در دسترس است و این کاربرد آن را آسان و وسیع تر می کند. بعضی از رادیوایزوتوپها مثل  $^{32}\text{P}$ ،  $^{89}\text{Sr}$  آنالوگ کلسیم هستند و بدون نشاندارسازی با معرف خاصی مستقیم برای متاستازهای استخوانی بکار می روند و بعضی دیگر مثل  $^{153}\text{Sm}$ ،  $^{186}\text{Re}$ ،  $^{188}\text{Re}$  همراه با معرف خاصی برای درمان متاستازهای استخوانی استفاده می شوند.

جدول ۱- لیستی از رادیوایزوتوپ ها که برای درمان متاستازهای استخوانی بکار می رود

رادیوایزوتوپ های مهم برای درمان متاستازهای استخوانی		
موسسه یا شرکت تولیدکننده	معرف مورد نیاز نشاندارسازی	رادیوایزوتوپ
	Phosphate	Phosphorus-32
Amersham	Chloride	Strontium-89
Mallinckrodt, Mds Nordian	HEDP	Rhenium-186
ORNL, Polatom	HEDP	Rhenium-188
DuPont	EDTMP	Samarium-153

معرف های فسفات و فسفونات ترکیباتی هستند که در استخوان تجمع پیدا می کنند و برای نشاندارسازی با این رادیو ایزوتوپ ها استفاده می شوند [2]. در ذیل ساختار برخی از این معرف ها آورده شده است.



به ترتیب از سمت راست معرف های EDTMP، MDP و HEDP آورده شده است. علاوه بر دارا بودن ساختار P-C-P دارای یک گروه هیدروکسیل هست که باعث می شود رنیم با پایداری بیشتری نسبت به EDTMP و MDP نشاندار شود [3].

هر دو رادیو داروی  $^{188}\text{Re-HEDP}$  و  $^{186}\text{Re-HEDP}$  بطور موفقیت آمیزی برای تسکین درد متاستازهای استخوانی بکار رفته است [4-6].

این دو رادیوایزوتوپ رنیم برای ساخت انواع رادیوداروهای نشاندار شده با معرف های HDD، DMSA، Sulfide، کلویدها و غیره کاربرد دارد. و تحقیقات بسیار وسیعی با دیگر معرف ها در حال انجام است.

۳- مواد، روشها و دستگاهها:



رنیم ۱۸۶ پرنات از آزمایشگاه رادیوشیمی هاتسل پژوهشگاه فراهم شد. ژنراتور  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  از Polatom لهستان خریداری شد. کلرید قلع، آسکوربیک اسید، اسید پرنیک از شرکت Sigma Aldrich خریداری شد. HEDP از شرکت Fluka و اسید کلریدریک از شرکت Merck خریداری شد.

برای اندازه گیری خلوص رادیونوکلیدی از دستگاه HPGe MCA استفاده شد. توسط این دستگاه می توان اشعه های گاما حاصل از رنیم ۱۸۶ و رنیم ۱۸۸ را شناسایی و اندازه گیری نمود. خلوص رادیوشیمیایی رادیودارو با استفاده از کروماتوگرافی کاغذی (TLC) و با حلالهای استون و سالین ۹٪ انجام شد.

تهیه  $^{186}\text{Re}$ : رنیم ۱۸۶ با تابش رنیوم ۱۸۵ غنی شده در راکتور تهران با شار  $350 \text{ mCi/mgr}$  به مدت ۱۰ روز بدست آمد. یک پروسه شیمیایی برای تبدیل پودر رنیم به رنیم-پرنات انجام شده و پرنات با خلوص رادیوشیمیایی و رادیونوکلیدی بالای ۹۹٪ بدست آمد.

تهیه  $^{188}\text{Re}$ : رنیم ۱۸۸ از ژنراتور  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  دوشیده شد.

تهیه  $^{186}\text{Re-HEDP}$ : آسکوربیک اسید و HEDP با مقادیر مشخص داخل یک ویال وزن شده و با آب مقطر حل شد. کلرید قلع داخل اسید کلریدریک ۰.۱ مولار حل شد. دو محلول با هم مخلوط شده و در نهایت رنیم ۱۸۶ پرنات با اکتیویته مشخص به آن اضافه شد. بعد از بستن در ویال به مدت ۳۰ دقیقه داخل آب جوش گذاشته شد. در نهایت بافر استات ۰.۵ مولار به رادیوداروی فراهم شده اضافه شد.

تهیه  $^{188}\text{Re-HEDP}$ : تهیه  $^{188}\text{Re-HEDP}$  مثل شرایط  $^{186}\text{Re-HEDP}$  بود با این تفاوت که به رنیم دوشیده شده از ژنراتور اسید پرنیک، اضافه شد.

#### ۴- نتایج:

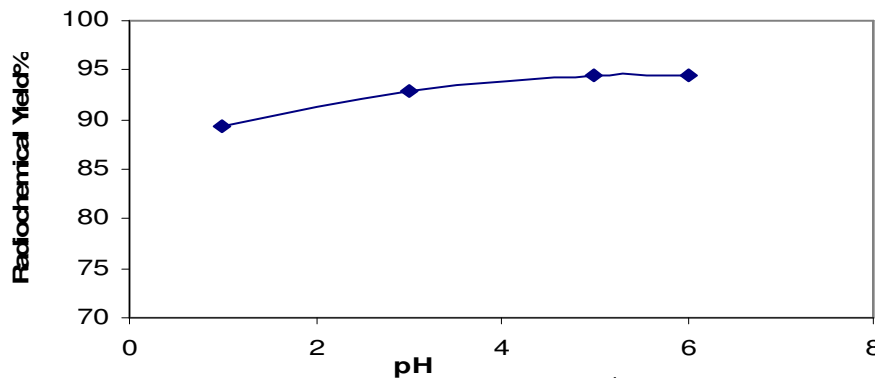
##### ۴-۱- خلوص رادیوشیمی و رادیونوکلیدی

خلوص رادیونوکلیدی هر دو رادیودارو با آشکارسازی پیک گامای  $137 \text{ keV}$  در مورد رنیم ۱۸۶ و  $155 \text{ keV}$  در مورد رنیم ۱۸۸ بالای ۹۹٪ بدست آمد.

برای بدست آوردن خلوص رادیوشیمیایی از دو کاغذ TLC با حلالهای استون و سالین استفاده شد. در حلال استون، کمپلکس و  $\text{ReO}_2$  در یک سوم پایین کاغذ می ماند و پرنات آزاد به دوسوم بالا حرکت می کند. و در حلال سالین،  $\text{ReO}_2$  در یک سوم پایین مانده و کمپلکس همرا پرنات آزاد به دوسوم بالا حرکت می کند. بدین ترتیب با شمارش یک سوم پایین کاغذها و دوسوم بالای کاغذها، خلوص رادیوشیمیایی هر دو رادیودارو بدست آمد. در شرایط بهینه خلوص بالای ۹۸٪ بود.

۲-۴- تأثیر pH بر روی خلوص رادیوشیمی کمپلکس

تأثیر pH بر روی خلوص رادیوشیمیایی محصول در نمودار ۱ نمایش داده شده است. همچنانکه مشاهده می شود با افزایش pH بازده رادیوشیمیایی افزایش می یابد.



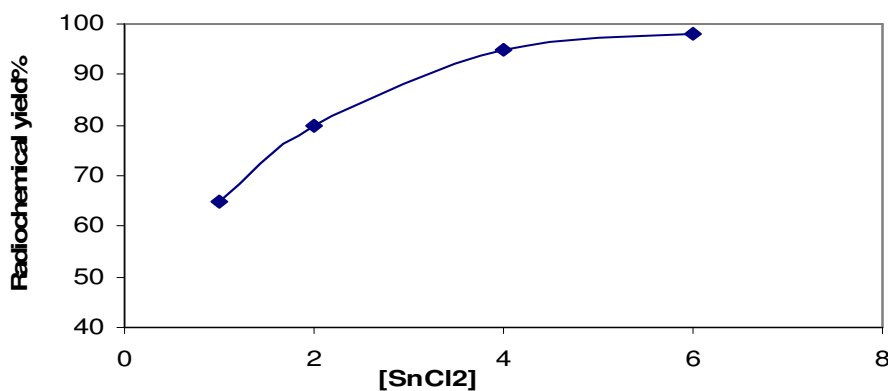
نمودار ۱- تأثیر pH بر روی بازده خلوص رادیوشیمیایی,  $[SnCl_2]=6mg$ ;

$[Ascorbic\ acid]=3mg, [HEDP]=20mg, Re=100mci$ ;

Reaction time=20min, without heating

۳-۴- تأثیر مقدار کلرید قلع بر روی خلوص رادیوشیمیایی کمپلکس

کلرید قلع به عنوان احیا کننده تأثیر بسیار زیادی بر روی بازده رادیوشیمیایی دارد. بطوریکه کاهش و افزایش مقدار کمی کلرید قلع باعث ایجاد ناخالصیهای پرنرات و اکسید رنیم می شود (نمودار ۲).



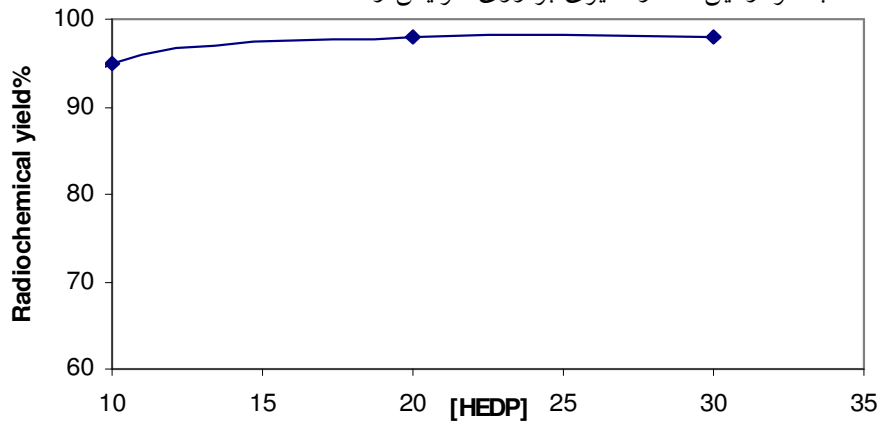
نمودار ۲- تأثیر  $SnCl_2$  بر روی بازده خلوص رادیوشیمیایی

$[SnCl_2]/[Ascorbic\ acid]=2, [HEDP]=20mg, Re=100mci, pH=1$

Reaction time=20min, with heating (95-100°C)

۴-۴- تأثیر مقدار HEDP بر روی خلوص رادیوشیمیایی کمپلکس ها

طبق نمودار ۳ با افزایش مقدار لیگند بازده رادیوشیمیایی نیز افزایش می یابد. مقدار بهینه ۲۰ میلی گرم بدست آمد که بالاتر از این مقدار تأثیری بر روی افزایش راندمان نداشت.



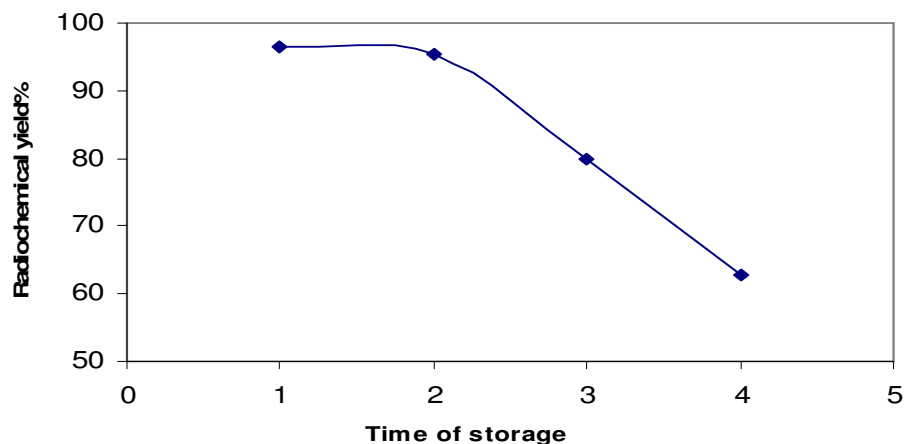
نمودار ۳- تأثیر HEDP بر روی بازده خلوص رادیوشیمیایی

$[SnCl_2]=6mg$  ,  $[Ascorbic\ acid]=3mg$  ,  $Re=100mci$  ,  $pH=1$

Reaction time=20min, with heating (95-100°C)

۴- پایداری:

خلوص رادیوشیمیایی جهت پایداری به مدت چهار روز بررسی شد. بعد از مدت ۲ روز خلوص بالای ۹۵٪ بدست آمد. بنابراین کمپلکس رنیم در دمای محیط به مدت ۲ روز پایدار است.



نمودار ۴- بررسی پایداری کیت رادیو داروی Re-HEDP در دمای محیط به مدت ۴ روز

## ۵- بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه نشاندارسازی HEDP با رادیوایزوتوپ های رنیم ۱۸۶ و ۱۸۸ به عنوان دو رادیودارو برای تسکین درد متاستازهای منتشر استخوانی بررسی شد. پارامترهای مختلفی از جمله  $pH$  مخلوط واکنش، مقادیر مولی احیاکننده و عامل کمپلکس دهنده مورد بررسی قرار گرفته است. طبق نتایج بدست آمده با افزایش  $pH$  بازده رادیوشیمیایی محصول افزایش می یابد. کلرید قلع به عنوان احیا کننده تأثیر بسیار زیادی بر روی بازده رادیوشیمیایی دارد بطوریکه کاهش و افزایش مقدار کمی کلرید قلع باعث ایجاد ناخالصیهای پررنت و اکسید رنیم می شود. با افزایش مقدار لیگند نیز بازده رادیوشیمیایی افزایش می یابد. خلوص رادیوشیمیایی جهت پایداری به مدت چهار روز بررسی شد که بعد از مدت ۲ روز خلوص بالای ۹۵٪ بدست آمد. بنابراین کمپلکس رنیم در دمای محیط به مدت ۲ روز پایدار است. طبق نتایج بدست آمده در شرایط بهینه کمپلکس مورد نظر دارای بنابراین در شرایط بهینه هر دو رادیودارو شرایط لازم جهت استفاده درمانی را دارا بودند.

## ۶- مراجع:

1. F.F.(Russ) Knapp, Jr. Targeted Therapy with rhenium188. ..., Annual Congress European Association of Nuclear Medicine, Amsterdam, The Netherlands, August 25, 2003
2. Fleisch H. Bisphosphonates: New Developments In Structure, Mechanisms of Action and Clinical Applications, Int'l congress series, V1002(1992)499-505.
3. Rizkalla E.N, Metal Chelates of Phosphonate-Containing Ligands, Reviews in Inorganic Chemistry, 5(1983) 223-304.
4. Maxon H.R. Deutsch E.A., Thomas S.R., Libson K., Lukes S.J., Williams C.C, and Seham A, Re-186(Sn)HEDP for Treatment of Multiple Metastatic Foci in Bone: Human Biodistribution and Dosimetric Studies, Radiology, 166(1988)501-507.
5. Maxon H.R., Schroder L.E., Thomas S.R., Hertzberg V.S., Deutsch E.A., Samarantunga R., Libson K., Lukes S.J., Williams C.C., Moulton J.S., and Schneider H.J.(1990) 186-Re(Sn)-HEDP for the treatment of painful osseous metastases: initial clinical experience. In Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine 3, (Edited by Nicolini M., Bandoli G. and Mazzi U.) , pp. 732-739. Raven Press, New York.
6. Maxon H.R., Thomas S.R., Hertzberg V.S., Schroder L.E., Englaro E.E., Samarantunga R., Scher H.I., Moulton J.S., Deutsch E.A., Deutsch K.F., Schneider H.J., Williams C.C., and Ehrhardt G.J, Re-186 Hydroxyethylidene diphosphonate for the treatment of painful bone metastases , Sem Nucl Med, 22(1992)33-40.