

## تولید و کنترل کیفی رادیوداروی میکروسفر رزین-رنيوم ۱۸۸/۱۸۶ جهت کاربردهای پزشکی هسته‌ای

عظیمی آشبزی، فرزانه\*<sup>(۱)</sup> - مقدم بنائم، ایلا<sup>(۲)</sup> - سجادی، سوده السادات<sup>(۲)</sup>

(۱) دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده فیزیک و مهندسی انرژی، گروه پرتوپزشکی

(۲) سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشگاه چرخه سوخت

### چکیده:

ذرات میکروسفر رادیواکتیو گسیلنده‌ی بتا می‌توانند برای درمان موضعی تومورها مورد استفاده قرار گیرند. در این پژوهش ساخت کمپلکس میکروسفر رزین آمبرلیت IRA-68 که یک مبادله کننده آنیونی است، با رنیوم مورد بررسی قرار گرفته است. پس از تشکیل کمپلکس، ترکیب حاصل در راکتور تحقیقاتی تهران پرتودهی شده و رادیوداروی میکروسفر رزین-رنيوم ۱۸۸/۱۸۶ حاصل شد. پایداری ترکیب تشکیل شده در دمای اتاق و در سرم انسانی با روش کروماتوگرافی لایه نازک آنی (ITLC) مورد بررسی قرار گرفت. پایداری ۸۵٪ تا ۷۲ ساعت در شرایط آزمایشگاهی حاصل شد.

کلمات کلیدی: رادیودارو، میکروسفر رزین آمبرلیت IRA-68، رنيوم ۱۸۸/۱۸۶.

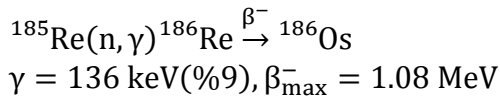
### مقدمه :

تزریق درون‌رگی ذرات رادیواکتیو یکی از روش‌های موثر رادیوتراپی داخلی تومورها در پزشکی هسته‌ای است که برای اولین بار توسط مولر و روسیر برای درمان تومور ریه مورد استفاده قرار گرفته است. در این روش یک رادیونوکلید با یک حامل مناسب باند شده و در سیستم مویرگی درون تومور تزریق می‌شود. برای اینکه ذرات بتوانند در میان رگ‌ها حرکت کنند باید در اندازه‌های میکرومتر یا نانومتر بوده و شکل یکنواختی داشته باشند. این میکروذرات می‌توانند پلیمرها، رزین‌ها و یا آلبومین‌ها باشند. میکروذرات رادیواکتیو دارای این مزیت هستند که قادر به انتقال اکتیویته با غلظت بالا به ناحیه هدف بدون آسیب رساندن به بافت سالم اطراف هستند. برای این منظور از رادیونوکلیدهای گسیلنده بتا مانند  $^{90}\text{Y}$  استفاده می‌شود [۱]. رنيوم-۱۸۶ و ۱۸۸ نیز انرژی بتای مشابه  $^{90}\text{Y}$  دارد، با این مزیت که دارای پرتوی گاما با انرژی  $150\text{keV}$  برای تصویربرداری از تومور است [۲].

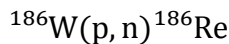
رنيوم یک عنصر فلزی سفید-نقره‌ای و سنگین با عدد اتمی ۷۵ است که از فلزات گروه واسطه بوده و از لحاظ ظاهری شباهت‌هایی با تکنسیم و منگنز دارد. رنيوم به صورت طبیعی فقط دو ایزوتوپ پایدار رنيوم-۱۸۵ و ۱۸۷ با درصد فراوانی به ترتیب ۳۷،۴٪ و ۶۲،۶٪ دارد. رادیوایزوتوپ‌های رنيوم-۱۸۶ و ۱۸۸ با نیمه-عمر ۳،۷ روز و ۱۶،۸ ساعت از گسیلنده‌های  $\beta^-$  هستند که همزمان گاما نیز منتشر می‌کنند. در پزشکی

هسته‌ای از پرتو گاما جهت تصویربرداری از نحوه توزیع رادیوداروی رنیوم در بدن و دزیمتری بافت هدف استفاده می‌کنند [۳و۴]. رادیوایزوتوپ‌های رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸ هر یک به ۲ روش تولید می‌شوند؛ روش‌های تولید رنیوم-۱۸۶ عبارتند از:

- پرتو دهی رنیوم-۱۸۵ در راکتور با استفاده از واکنش زیر:

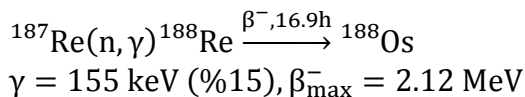


- به وسیله پرتو دهی تنگستن-۱۸۶ در سیکلوترون با باریکه پروتون از طریق واکنش زیر:



رنیوم-۱۸۸ نیز به دو روش زیر تولید می‌شود:

- به وسیله پرتو دهی رنیوم-۱۸۷ غنی شده، در راکتور که منجر به تولید رنیوم-۱۸۸ با اکتیویته ویژه بالا می‌شود. شمای واکنش به صورت زیر است:



- به وسیله ژنراتور  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$

همان‌گونه که در روش‌های تولید مشاهده می‌شود در هر دو مورد یک روش مشترک که پرتو دهی به وسیله نوترون می‌باشد، وجود دارد. از آنجایی که در رنیوم طبیعی فقط دو ایزوتوپ پایدار رنیوم-۱۸۵ و ۱۸۷ وجود دارد [۵]، در این پروژه از رنیوم طبیعی برای پرتو دهی استفاده شد. محصول نهایی شامل رادیوایزوتوپ‌های رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸ بود.

### روش کار :

میکروسفر رزین مبادله کننده آنیون آمبرلیت IRA-68 از لابراتوار Alfa Aesar خریداری و رنیوم-۱۸۶ / ۱۸۸ با پرتو دهی نوترونی رنیوم طبیعی در راکتور تحقیقاتی تهران به دست آمد. سایر مواد مورد استفاده از شرکت مرک تهیه گردیدند. اسپکترومتری پلاسمای جفت شده‌ی القایی<sup>۱</sup> ICP توسط دستگاه Optima ساخت آمریکا گرفته شد. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی<sup>۲</sup> (FESEM/EDX) و آنالیز EDX با دستگاه ZEISS- EVO 18 تهیه گردید. برای بررسی خلوص رادیونوکلئیدی رنیوم از آشکارساز<sup>۳</sup> HPGe استفاده شد.

**فرآیند شیمیایی برای ساخت اسید پرهینیک (HReO<sub>4</sub>):** جهت ساخت اسید پرهینیک، ابتدا آب اکسیژنه (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) که یک اکسیدان می‌باشد به پودر فلزی رنیوم اضافه شده تا اکسید رنیوم حاصل شود. این ترکیب به مدت ۳۰ دقیقه در حمام آبی ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا HReO<sub>4</sub> به دست آید. سپس برای به دست آوردن غلظت لازم رنیوم، سالین نرمال با حجم مشخص به محلول اضافه می‌شود. عدد اکسایش رنیوم +۴،

<sup>1</sup> - Inductively Coupled Plasma

<sup>2</sup> - Field Emission Scanning Electron Microscopy

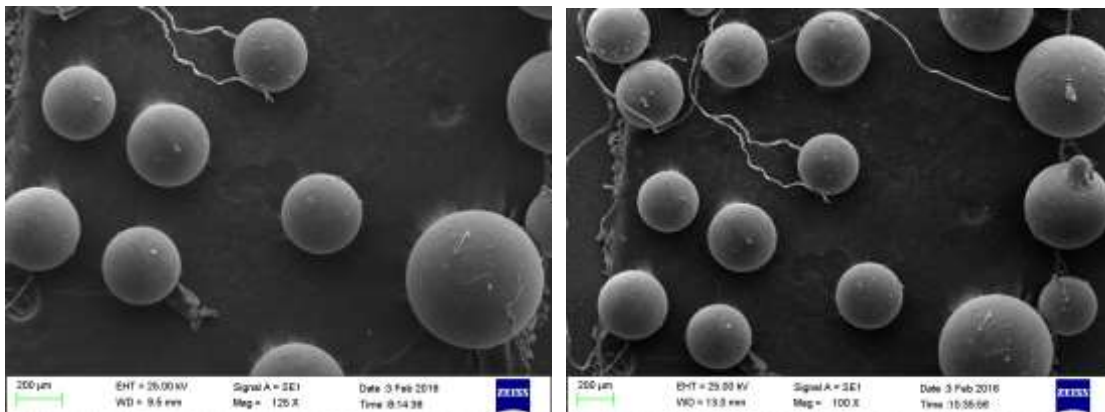
<sup>3</sup> - High Purity Germanium

۶+ و ۷+ است ولی پایدارترین ترکیب اکسید رنیوم در ظرفیت ۷+ بوده و فرمول آن  $Re_2O_7$  است. این ترکیب در آب محلول است و در مجاورت رطوبت هوا به سرعت حل شده و اسید پرهنیک را تشکیل می‌دهد [۶].  
بررسی جذب رنیوم توسط میکروسفر رزین: برای دستیابی به حالت بهینه جذب فلز توسط رزین، در چندین مرحله پارامترهای مختلف جذب از جمله زمان واکنش و غلظت اکسید رنیوم تغییر یافته و میزان جذب بررسی شد. ابتدا یک محلول ۱۰ ppm از اکسید رنیوم تهیه شد و مقدار معینی از میکروسفر رزین به آن اضافه شد. ترکیب روی همزن قرار داده شد و در زمان‌های ۱، ۲ و ۳ ساعت میزان جذب رنیوم توسط رزین بررسی شد. یک بار هم با محلول ۲۰ ppm اکسید رنیوم این مراحل تکرار شد. در تمام این حالات pH ترکیب در محدوده ۶-۷ بود. برای تعیین میزان رنیوم جذب شده آنالیز ICP انجام شد. همچنین تصاویر میکروسکوپ الکترون روبشی از ترکیب تشکیل شده، تهیه شد.

پرتودهی ترکیب میکروسفر رزین-رنیوم: ترکیب تشکیل شده در یک کپسول کوارتز ریخته شده و به مدت ۵ ساعت در راکتور تحقیقاتی تهران با شار نوترون گرمایی  $3.5 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2$  پرتودهی شد. ارزیابی کل اکتیویته و خلوص رادیونوکلیدی با استفاده از آشکارساز HPGe انجام شد. خلوص رادیوشیمیایی و همچنین بررسی پایداری آزمایشگاهی ترکیب، با استفاده از ITLC با کاغذ واتمن شماره ۱ و در حلال سالین ۱ نرمال که در آن رنیوم به سمت بالا حرکت می‌کند، و در دستگاه اسپکترومتر بتا بررسی شد. پایداری ترکیب در سرم انسانی و با نسبت ۱:۱۰ نیز با سیستم ITLC بررسی شد. همچنین تصاویر میکروسکوپ الکترون روبشی و آنالیز EDX نیز از ترکیب پرتودهی شده پس از گذشت دو نیمه‌عمر، تهیه شد.

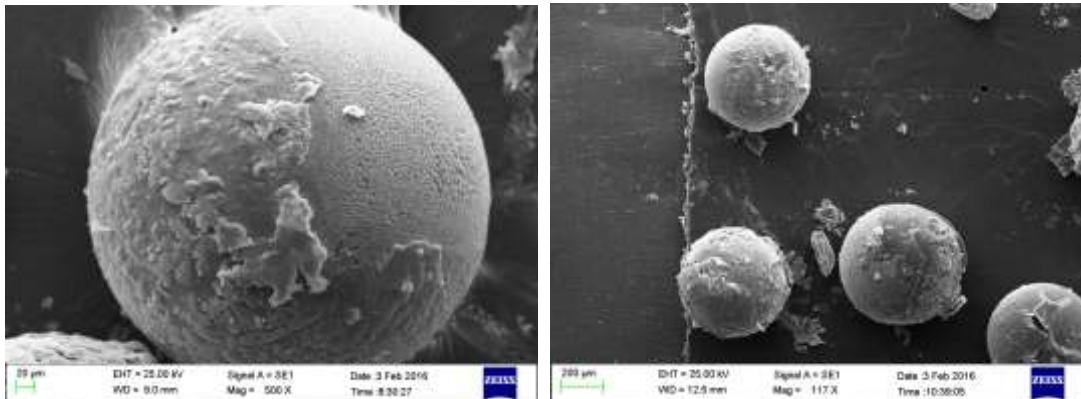
## نتایج :

جذب رنیوم توسط میکروسفر رزین در مدت زمان‌های مختلف واکنش و با غلظت‌های متفاوت اکسید رنیوم بررسی شد. درصد جذب با نتایج به دست آمده از ICP نشان‌دهنده بالاترین میزان جذب حدود ۹۵٪ در غلظت ۲۰ ppm اکسید رنیوم و پس از ۳ ساعت می‌باشد. تصاویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی روبشی ذرات میکروسفر را به صورت کره‌های یکنواخت نشان می‌دهد (شکل ۱).



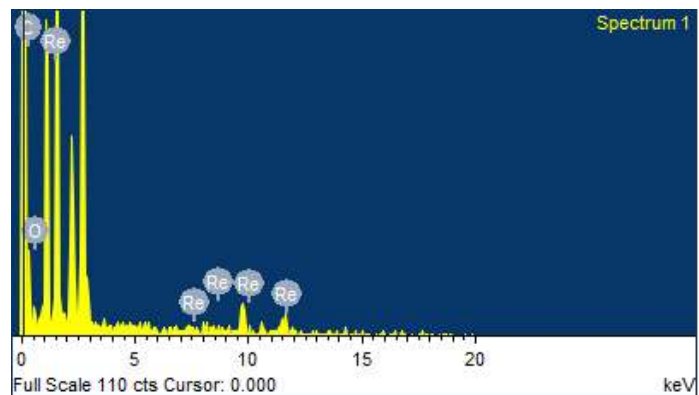
شکل شماره (۱). تصاویر میکروسکوپ الکترونی ترکیب میکروسفر رزین-رنیوم

پس از پرتودهی ترکیب در راکتور نیز تصاویر میکروسکوپ الکترونی تهیه شد (شکل ۲). نتایج نشان دهنده این است که ساختار کروی ذرات بعد از قرار گرفتن در معرض شار نوترونی تغییر نکرده و ذرات شکل یکنواختی دارند. همچنین نتایج آنالیز EDX نیز میزان رنیوم بر روی هر ذره میکروسفر را به صورت درصد اتمی و درصد وزنی نشان می‌دهد (شکل ۳).



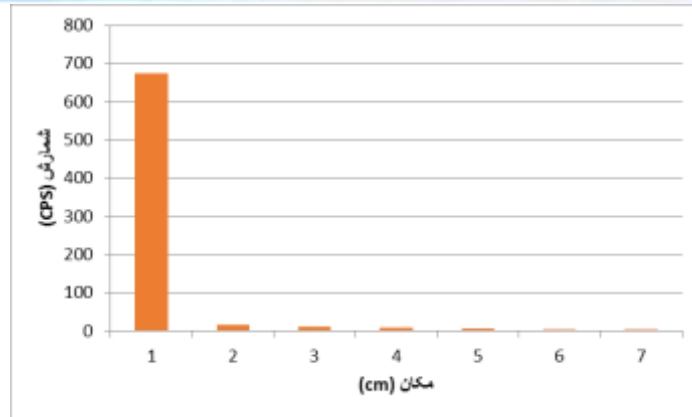
شکل شماره (۲). تصاویر میکروسکوپ الکترونی ترکیب پس از پرتودهی در راکتور

Element	Weight%	Atomic%
C K	66.47	80.46
O K	20.37	18.51
Re L	13.17	1.03
Totals	100.00	



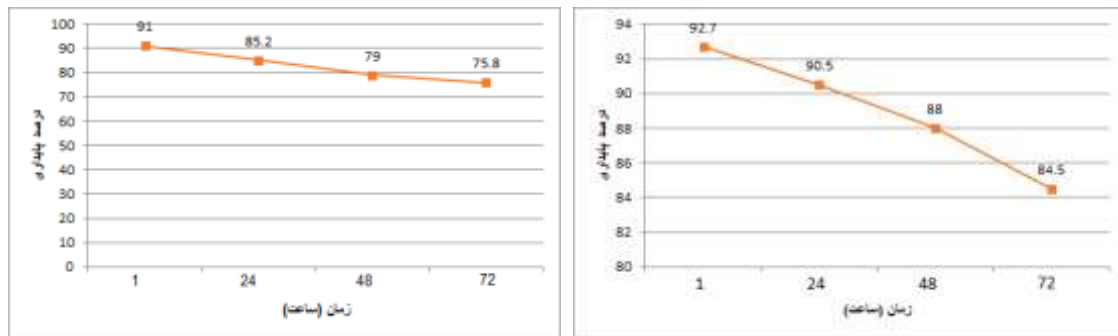
شکل شماره (۳). نتایج آنالیز EDX ترکیب پس از پرتودهی در راکتور

خلوص رادیوشیمیایی ترکیب میکروسفر رزین- رنیوم با سیستم ITLC و در حلال سالین ۱ نرمال بررسی شد و در دمای اتاق و  $pH=7$  حدود ۹۳٪ بود (شکل ۴).



شکل شماره (۴). نتیجه ITLC ترکیب

پایداری ترکیب در دمای اتاق و همچنین در سرم انسانی، تا ۷۲ ساعت به ترتیب حدود ۸۵٪ و ۷۶٪ به دست آمد (شکل ۵).



شکل شماره (۵). بررسی پایداری ترکیب میکروسفر رزین-رنیوم در آزمایشگاه (سمت راست) و در سرم انسانی (سمت چپ)

### بحث و نتیجه گیری :

در این پروژه میکروسفر رزین آمبرلیت IRA-68 با رنیوم تشکیل کمپلکس داده و پس از پرتودهی به مدت ۵ ساعت در راکتور تحقیقاتی تهران رادیوداروی میکروسفر رزین-رنیوم ۱۸۸/۱۸۶ تولید شد. این رادیودارو پایداری آزمایشگاهی بلایی (تقریباً ۸۵٪) تا ۷۲ ساعت و پایداری در سرم انسانی (تقریباً ۷۶٪) از خود نشان داد. همچنین نتایج حاصل از میکروسکوپ الکترونی نشان‌دهنده این است که ذرات میکروسفر پس از پرتودهی در راکتور شکل یکنواخت خود را حفظ کرده‌اند. این نتایج نوید بخش یک رادیوداروی مناسب برای درمان موضعی تومورها است و همچنین تصویربرداری با بهره‌گیری از پرتو گامای ایده‌آل رنیوم-۱۸۸ یا رنیوم-۱۸۶ را نیز امکان‌پذیر می‌سازد.

## مراجع :

- [1] G. Wunderlich, J. Pinkert, M. Stintz, J. Kotzerke, "Labeling and biodistribution of different particle materials for radioembolization therapy with  $^{188}\text{Re}$ ," Applied Radiation and Isotopes, (2005).
- [2] Sh. Wang, W. Lin, M. Chen, Ch. Chi, J. Chen, W. Ho, B. Hsieh, L. Shen, Z. Tsai, G. Ting, S. Mirzadeh, F. Knapp, " Intratumoral Injection of rhenium-188 Microspheres into an animal model of hepatoma," J Nucl Med, 39:1752-1757, (1998).
- [3] K. Liepe, R. Hliscs, J. Kropp, R. Runge, F.F. Knapp, W.G. Franke, "Dosimetry of  $^{188}\text{Re}$ -Hydroxyethylidene Diphosphonate in human human prostate cancer skeletal metastases," The journal of Nuclear Medicine, V.44, No. 6, June (2003).
- [4] J. Gaudiano, E. Savio, A. Paolino, "Relationship of bone uptake to radiation dose in bone pain treatment with  $^{188}\text{Re}$ -HEDP," IAEA-CN-96/67P (1996).
- [5] G. Pfenning, H. Klewe-Nebenius, W. Seelmann-Eggebert, "Chart of the nuclides," Markdienste Haberbeck GmbH, ISBN 3-921879-18-3 (1998).
- [۶] مقدم بنائم. لیلا، ستایشی. سعید، قنادی مراغه. محمد، احمدی. جواد، قلی پور. رضا، فیروز زارع. محمدعلی، مزیدی. سید محمد، میرفلاح. سیدحسن، "تولید و نشاندار کردن رادیوداروی رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸ به وسیله HEDP با استفاده از هدف رنیوم طبیعی و بررسی توزیع بیولوژیکی آن در موشها" مجله علوم و فنون هسته ای، شماره ۶، صفحات ۴۳-۴۹، ۱۳۸۷.