نشاندارسازی میکروسفر رزین چلکس-۱۰۰ با رادیوایزوتوپ اسکاندیم ۴۶

عظیمی آشپزی، فرزانه[1*]- سجادی، سوده السادات [2]- مقدم بنائم، لیلا [2]- شمسایی ظفرقندی،مجتبی[1]

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

(۲)سازمان انرژی اتمی ، پژوهشگاه علوم وفنون هسته ای ، پژوهشکده چرخه سوخت هسته ای

چکیده:

در این پژوهش ساخت رادیوداروی میکروسفر رزین به وسیله نشاندارسازی با رادیوایزوتوپ اسکاندیم ٤٦ صورت گرفت. اسکاندیم٤٦ از پرتودهی اسکاندیم طبیعی در راکتور تحقیقاتی تهران با واکنش $^{45}Sc(n,\gamma)^{46}Sc$ حاصل شد و خلوص رادیونوکلئیدی و ارزیابی کل اکتیویته با اسپکتروسکوپی گاما بررسی شد. جهت ساخت میکروسفر از رزین چلکس-۱۰۰[1] استفاده شد و ترکیب میکروسفر رزین-^{46}Sc با بازده نشاندارسازی ۹۳٪ به دست آمد. پایداری ترکیب تشکیل شده در دمای اتاق و در pH خنثی و همچنین در سرم انسانی با روش کروماتوگرافی لایه نازک مورد بررسی قرار گرفت. پایداری ٧٤٪ تا ٩٦ ساعت در سرم انسانی مشاهده شد.

کلمات کلیدی: *رزین چلکس-۱۰۰، اسکاندیم ٤٦، رادیوامبولیزاسیون.*

مقدمه :

امروزه استفاده از میکروسفرهای رادیواکتیو در پزشکی هسته‌ای مورد توجه قرار گرفته است. به صورت معمول برای کاربردهای تشخیصی از میکروسفرهای گسیلنده گاما و برای کاربردهای درمانی گسیلنده‌های بتا استفاده می‌شود. از اولین کاربردهای میکروسفرهای گسیلنده بتا درمان تومورهای غیر قابل دسترس بود[1]. در این روش که رادیوامبولیزاسیون[2] نامیده می‌شود، میکروسفرهای با اندازه ۲۰ تا ۵۰ میکرومتر در داخل شریانی که منتهی به تومور است، تزریق می‌شود. از آنجا که میکروسفرهای تزریق شده بزرگتر از مویرگ‌های تازه شکل گرفته در تومور هستند، ذرات در مویرگ‌های بافت سرطانی به دام افتاده و بافت سرطانی دز تابشی ۲۰ تا ۳۰ برابر پرتودرمانی خارجی را دریافت می‌کند. میکروسفرهای رادیواکتیو دارای این مزیت هستند که قادر به انتقال اکتیویته با غلظت بالا به ناحیه هدف بدون آسیب رساندن به بافت سالم اطراف هستند. برد مؤثر درمان در بافت برای ذرات بتا حدود ۱۲میلیمتر و برای فوتون‌های گاما چندین سانتی‌متر است. این روش، با میکروسفرهای^{65}Zn، ^{198}Au، ^{32}P و ^{90}Yدر انواع مختلف تومورها مورد بررسی قرار گرفته‌اند. رزین‌های مبادله‌کننده کاتیون نشاندار با ^{166}Ho و میکروسفرهای شیشه نشاندارشده با $^{186/188}Re$ نیز

[1] Chelex-100-
[2] radioembolization

برای کاربردهای مشابه ارائه شده‌اند[2]. در حال حاضر، روش رادیوامبولیزاسیون در درجه اول برای درمان تومورهای کبدی و متاستازهای هپاتوماس و کبد مورد استفاده قرار می‌گیرند[3].

اسکاندیم (Sc) یک عنصر فلزی سفید- نقره ای ونرم وسبک با عدد اتمی ۲۱ است که به صورت طبیعی به شکل ایزوتوپ پایدار45-Sc وجود دارد. رادیوایزوتوپ‌های بسیاری برای اسکاندیم توصیف شده است که پتانسیل مناسب آن را برای استفاده در پزشکی هسته‌ای نشان می‌دهد.از میان این رادیوایزوتوپ‌ها ^{46}Sc و ^{47}Scدر مطالعات زیستی و پزشکی کاربرد دارند. ^{46}Sc دارای نیمه‌عمر ۸۳,۸ روز می‌باشد، که پرتوی β^- با انرژی۰,۳۵٦٦MeV و دو پرتوی گاما با انرژی‌های۰,۸۸۹MeV و ۱,۱۲۰ از خود ساطع می‌کند. داشتن یک نیمه عمر بالا به همراه انرژی بالای تابش بتا، این ایزوتوپ را برای ارزیابی شیمیایی، پایداری و توزیع بیولوژیکی ترکیبات نشان دار شده اسکاندیم ایده آل کرده است. ^{47}Sc نیز با نیمه‌عمر ۳,۳٤ روز، که پرتوی β^- با انرژی‌های۰,٤٤٤۱MeV و ۰,٦۰۰۵ و پرتوی گاما با انرژی۰,۱۵۹MeV ساطع می‌کند، رادیوایزوتوپ مناسبی برای کاربردهای تشخیصی و درمانی در پزشکی هسته‌ای است [٤]. هدف از این پژوهش، ساخت رادیو داروی میکروسفر رزین نشاندار با رادیوایزوتوپ ^{46}Scواستفاده از آن در درمان(با بهره گیری ازنشربتا) و تصویر برداری از تومورهای سرطانی(با بهره گیری ازنشر گاما) است. هدف دیگری که مدنظر است، استفاده از نتایج نشاندارسازی با ^{46}Scبرای تولید رادیودارو توسط ^{47}Scمی‌باشد، زیرا امکان‌پذیری ترکیبات شیمیایی برای رادیوایزوتوپ‌هایی که از عنصر مشابه هستند یکسان است.

در این پژوهش میکروسفر رزین چلکس-۱۰۰ مورد استفاده قرار گرفت که ساختار پلیمری آن به صورت پلی‌استایرن دیوینیل بنزن ایمنودکااستات[1]است. این رزین مبادله کننده کاتیونی است و جذب بسیار قوی برای فلزات واسطه دارد. ظرفیت جذب این رزین با محاسباتی بر اساس وزن مولکولی کاتیون مبادله شده و چگالی رزین، بدست می‌آید[۵].

روش کار :

رزین مبادله کننده کاتیون chelex 100 (mesh100-200) به شکل شیمیائی سدیم از لابراتوار Bio-Rad خریداری و اسکاندیم ٤٦ با پرتودهی نوترونی اسکاندیم طبیعی در راکتور تهران بدست آمد. سایر مواد مورد استفاده از شرکت مرک تهیه گردیدند. اسپکترومتری پلاسمای جفت شده القایی ICP[2] توسط دستگاه Optima ساخت آمریکا انجام شد. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)[3] و آنالیز EDX با دستگاه ZEISS-

[1] Polystyrene divinylbenzene iminodeacetate
[2] Inductively Coupled Plasma
[3] Scanning Electron Microscopy

EVO 18 تهیه گردید. برای بررسی خلوص رادیونوکلئیدی اسکاندیم ٤٦ آشکارساز ژرمانیم فوق خالص[۱] (HPGe) استفاده شد.

بررسی تشکیل ترکیب اسکاندیم و رزین: به منظور دستیابی به درصد بالای جذب اسکاندیم توسط رزین، ابتدا یک مرحله احیا برای رزین انجام شد. این کار با محلول‌های قلیایی سدیم هیدروکسید صورت گرفت [۵]. اسکاندیم طبیعی با اسیدکلریدریک ترکیب شده و اسکاندیم کلراید $ScCl_3$ حاصل شد. با افزودن آب مقطر، محلول $ScCl_3$ با غلظت مشخص تهیه شد و طبق محاسبات موجود برای ظرفیت جذب رزین [۵]، مقدار لازم از رزین به محلول اضافه شده و به مدت یک ساعت روی همزن قرار داده شد. برای تعیین میزان اسکاندیم جذب شده توسط رزین، آنالیز ICP انجام گرفت. همچنین تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی(SEM) از ترکیب رزین-اسکاندیم تهیه گردید.

نشاندارسازی میکروسفر رزین با رادیوایزوتوپ اسکاندیم ٤٦: رادیوایزوتوپ ^{46}Sc با پرتودهی ۰،۵ میلی گرم هدف اسکاندیم طبیعی Sc_2O_3 توسط شار نوترونی گرمایی برابر با $3.5\times10\text{^}13\ n/cm^2.s$ در مدت زمان ۳ روز در راکتور تحقیقاتی تهران، با واکنش Sc-45(n,γ)Sc-46 تولید شد. پودر اکتیو حاصل در ۱میلی‌لیتر اسید کلریدریک ۳۷٪ حل شده و با اضافه کردن سدیم هیدروکسید(NaOH) یک مولار به pH=7 رسانده شد.سپس مقدار محاسبه شده [۵] از میکروسفر رزین با این محلول ترکیب شده وبه مدت یک ساعت در حمام آبی قرار گرفت تا نشاندارسازی صورت گیرد.

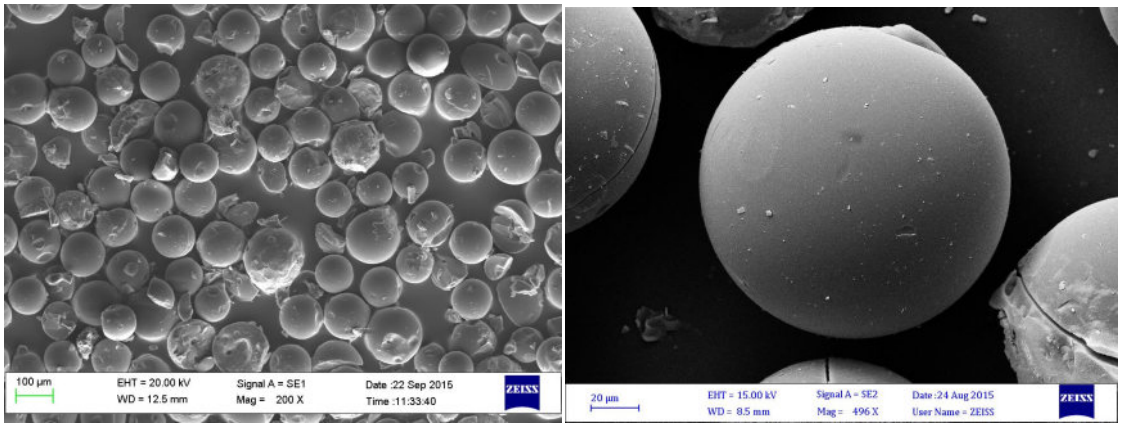
کنترل کیفی رادیونوکلئیدی و رادیوشیمیایی: ارزیابی کل اکتیویته و خلوص رادیونوکلئیدی محلول $^{46}ScCl_3$ با آنالیز اسپکتروسکوپی گاما و با استفاده از آشکارساز HPGe انجام شد. خلوص رادیوشیمیایی با روش کروماتوگرفی لایه نازک[۲] (TLC) با کاغذ واتمن شماره ۱ و در حلال دی‌اتیلن تریامین پنتا استیک اسید[۳](DTPA) ۱ میلی مولار که در آن ^{46}Sc به سمت بالا حرکت می‌کند، و در دستگاه اسپکترومتر بتا بررسی شد.

بررسی پایداری رادیودارو: برای بررسی پایداری از روش TLC استفاده شد. به این ترتیب که پایداری رادیودارودر زمان‌های متفاوت بعد از نشاندارسازی با نگهداری آن در دمای اتاق وpH=7 تا ۷۲ ساعت بعد از تشکیل بررسی شد. همچنین پایداری در سرم انسانی با نسبت ۱:۱۰ در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و تا ۹٦ ساعت بعد ازنشاندارسازی، بررسی شد.

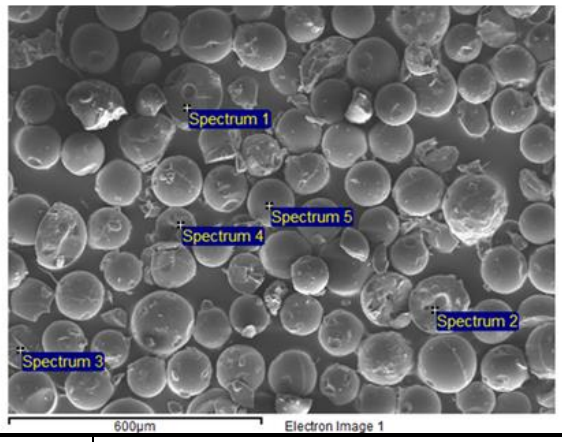
نتایج : بررسی جذب اسکاندیم کلراید توسط رزین، با رزین احیا شده با محلول قلیایی سدیم هیدروکسید انجام گرفت. درصد جذب با نتایج بدست آمده از ICP بیش از۹۸٪ بود، یعنی تقریباً تمام اسکاندیم جذب

[۱] High Purity Germanium
[۲] Thin Layer Chromatography
[۳] Diethylene Triamine Pentaacetic Acid

میکروسفر رزین شده بود. تصاویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی روبشی ذرات میکروسفر را به خوبی بـه صورت کره‌های یکنواخت نشان می دهد (شکل ۱). همچنین نتایج آنالیز EDXدرصد وزنی عناصر موجود در ترکیب را نشان می‌دهد. میزان اسکاندیم بر روی ذرات میکروسفر نیز به صورت درصد وزنی در جدول آمده است (شکل ۲).



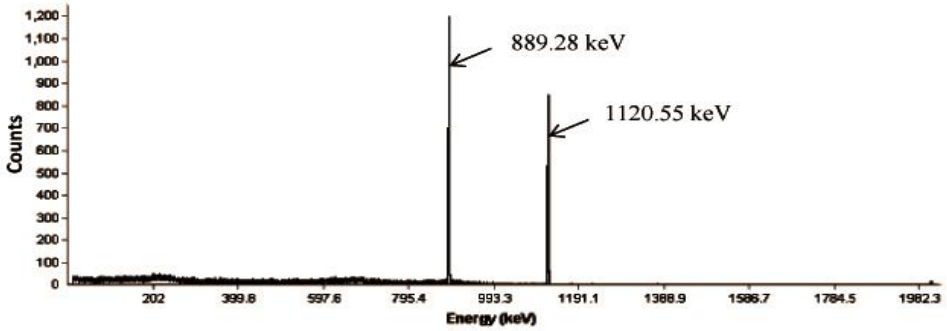
شکل شماره (۱). تصاویر میکروسکوپ الکترونی



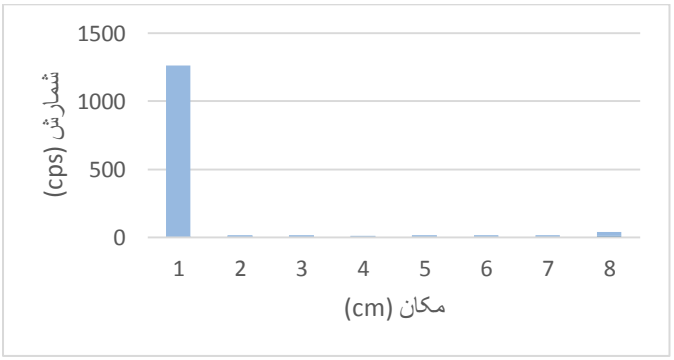
Spectrum	C	O	Sc	Au	Total
Spectrum 1	67.28	19.86	1.27	7.03	100.0
Spectrum 2	23.07	20.76	21.05	22.64	100.0
Spectrum 3	71.99	16.86	10.74	5.60	100.0
Spectrum 4	58.52	10.95	1.90	23.19	100.0
Spectrum 5	65.81	15.90	1.38	11.43	100.0
Max.	71.99	20.76	21.05	23.19	
Min.	23.07	10.95	1.27	5.60	

شکل شماره (۲). نتایج آنالیز EDX ترکیب میکروسفر رزین–اسکاندیم

رادیوایزوتوپ اسکاندیم ٤٦ با اکتیویته ویژه‌ای در حدود ۲۸۰ مگابکرل بر میلی‌گرم و خلوص رادیونوکلئیدی بیش از ۹۹٪نتیجه شد (شکل ۳). در بررسی خلوص رادیوشیمیایی محلول $^{46}ScCl_3$ با استفاده از روش TLC ترکیب رادیوشیمیایی دیگری مشاهده نشد. خلوص رادیوشیمیایی ترکیب میکروسفر رزین-اسکاندیم نیز با سیستم TLC بررسی شد و در دمای اتاق و pH=7 حدود ۹٤٪بود (شکل ٤).

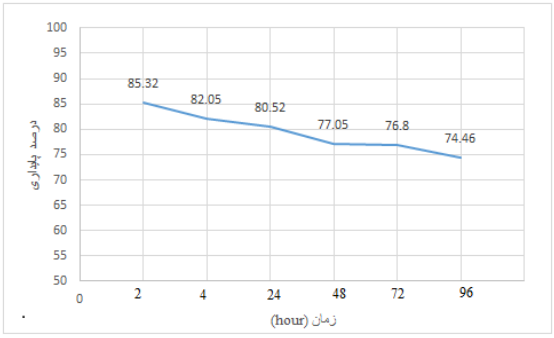


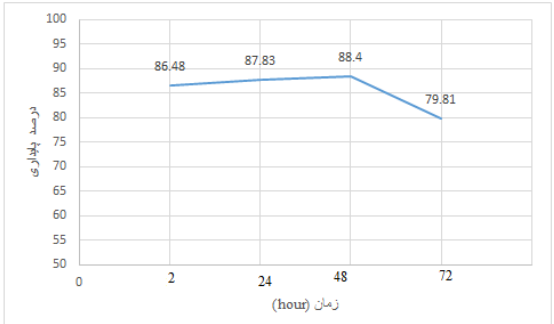
شکل شماره (۳). طیف گامای بدست آمده برای اسکاندیم ٤٦



شکل شماره (٤). خلوص رادیوشیمیایی ترکیب رزین-اسکاندیم

پایداری ترکیب میکروسفر رزین-اسکاندیم در دمای اتاق و تا ۷۲ ساعت پس از تشکیل حدود ۸۰٪ می باشد. پایداری در سرم انسانی نیز تا ۹٦ ساعت حدود ۷٤٪ می باشد (شکل ٥).





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

بحث ونتیجه گیری :

میکروسفرهای رزین با بازده نشاندارسازی ۹۳٪ با ^{46}Sc نشاندار شد. ^{46}Sc با خلوص رادیونوکلئیدی بالا (بیش از ۹۹٪) در راکتور تهران با بمباران نوترونی هدف اسکاندیم طبیعی با واکنش $^{45}Sc(n,\gamma)^{46}Sc$ تولید شد. ترکیب نشاندار تشکیل شده پایداری آزمایشگاهی بالایی (تقریباً ۸۰٪) تا ۷۲ ساعت در pH=7 و پایداری در سرم انسانی (تقریباً ۷٤٪) تا ۹٦ ساعت از خود نشان داد. این نتایج نویدبخش یک رادیوداروی مناسب برای درمان تومورهای کبدی غیرقابل‌برداشت با روش رادیوامبولیزاسیون است، که در این تکنیک بیشترین دز تابشی به تومور رسیده و بافت‌های اطراف حداقل دز را دریافت می‌کنند.

مراجع :

[1] Harbert JC. Therapy with intra-arterial radioactive particles. In Harbert JC, Eckelman WC, and Neumann RD (Eds.). Nuclear medicine: Diagnosis and therapy. Thieme Medical Publishers, New York, 1996, pp. 1141-1155.
[2] Urs Häfeli.Review: Radioactive Microspheres for Medical Applications.Cleveland Clinic Foundation, Radiation Oncology Department T28,9500 Euclid Ave., Cleveland, OH 44195.
[3] Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ensminger WD, and Shapiro B. Hepatic radioembolization with Yttrium-90 containing glass microspheres: Preliminary results and clinical follow up. J. Nucl. Med. 35: 1637-1644 (1994).
[4]Moghaddam-Banaem.L, Jalilian.A.R, Pourjavid.M, Bahrami-Samani.A, Mazidi.M, Ghannadi-Maragheh.M, (2012)Preparation and quality control of scandium-46 bleomycin as a possible therapeutic agent, Iran J Nucl Med, 20(1):19-24
[5] Chelex 100 and Chelex 20 Chelating Ion Exchange Resin" Instruction Manual, Bio-Rad laboratories, 2000 Alfred Nobel Dr., Hercules, CA 94547, LIT200 Rev B.