تولید ژنراتور درون‌تنی دیسپرسیوم-۱۶۶/هلمیوم-۱۶۶ کیتوزان، برای اهداف رادیوسینووکتومی

وثوقی،سارا* [(۱)] – شیروانی آرانی،سیمیندخت[(۱)] – جلیلیان،امیررضا[(۱)] – بهرامی سامانی، علی[(۱)] – سالک،نفیسه[(۱)]

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

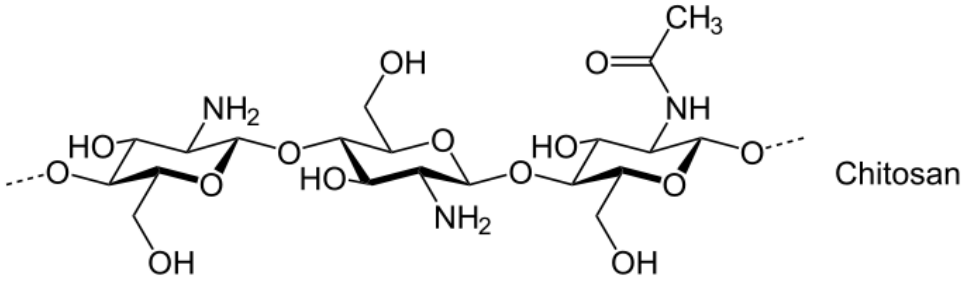
چکیده:

رادیونوکلئید هلمیوم-۱٦٦ یکی از موثرترین رادیونوکلئیدهای مفید در رادیوسینووکتومی است که از روش‌های تحویل آن به بافت هدف، استفاده از مولدهای درون تنی است. دیسپرسیوم-۱٦٦از پرتودهی هدف طبیعی دیسپرسیوم- ۱٦٤در راکتور تحقیقاتی تهران تولید می‌شود. دیسپرسیوم-۱٦٦ با روش کروماتوگرافی استخراجی، از هلمیوم-۱٦٦ جداسازی می‌شود. نشاندارسازی کیتوزان با خلوص رادیوشیمیایی ۹۹/۳٪ ، در اسید استیک انجام گردید. مطالعات پراکنش زیستی نشان داد که این ترکیب تا هفت روز پس از تزریق در مفصل زانو باقی‌مانده است. علاوه بر این، نشت رادیواکتیو از محل تزریق و توزیع آن در اندام‌ها مطالعه شد. نتایج نشان داد که هیچ‌گونه نشت و رهایی هسته دختر پس از واپاشی هسته مادر، مشاهده نگردیده است.

کلمات کلیدی: *مولد درون تنی، دیسپرسیوم-۱٦٦، هلمیوم-۱٦٦، کیتوزان، رادیوسینووکتومی.*

مقدمه :

کیتوزان یک هیدرات کربن پیچیده مستخرج از پوسته سخت‌پوستان می‌باشد که به‌دلیل خاصیت به‌دام‌اندازی یون‌های فلزی از دیرباز در صنایع داروسازی و پزشکی و همچنین آرایشی و بهداشتی از آن استفاده شده است [۱]. ساختار شیمیایی کیتوزان در شکل (۱) نشان داده شده است. نکته مهم در مورد کیتوزان، پایداری آن در شرایط مختلف است. کیتوزان در برخی اسیدیته‌ها به‌صورت ژل نامحلول در می‌آید. به‌همین دلیل از کمپلکس‌های حاصل از آن با یون‌های فلزی دارای خاصیت پراکنش بتا و یا آلفا در تزریق درون بافتی استفاده درمانی می‌شود.



شکل (۱) ساختار شیمیایی کیتوزان [۲].

روماتوئید آرتریت یا روماتیسم مفصلی یک بیماری سیستمیک و مزمن است که اغلب با تزریق داروهای استروئیدی و شیمی‌درمانی کنترل می‌شود، اما زمانی‌که التهاب مفاصل با این روش‌ها بهبود نمی‌یابد، از روش رادیوسینووکتومی استفاده می‌شود [۳]. رادیوسینووکتومی تزریق داخل مفصلی رادیودارو به شکل ذرات کلوئیدی به منظور تسکین درد و کاهش التهاب در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید محسوب می‌گردد. در این روش، بصورت روتین رادیوایزوتوپ ^{90}Y برای درمان مفاصل بزرگ استفاده می‌شود، اما رادیوایزوتوپ ^{166}Ho با توجه به گسیل گامای مناسب جهت تصویربرداری می‌تواند جایگزین مناسبی برای ^{90}Y به‌شمار آید. از بین روش‌های رسیدن به هلمیوم-۱٦٦، توسعه مولد درون تنی دیسپرسیوم/هلمیوم با توجه به مزایای ویژه از جمله به حداقل رسیدن دز جذبی بافت‌های غیر هدف [٤]، میزان دز جذبی بیشتر این مولد درون تنی نسبت به رادیوداروهای مشابه [٥] و همچنین عدم وجود رادیونوکلید ^{166m}Ho [٦]، می‌تواند روش مناسب‌تری نسبت به روش استفاده شده در قبل (استفاده از روش مستقیم) باشد.

روش کار :

تولید ترکیب نشاندار $^{166}Dy/^{166}Ho$-Chitosan

محلولی حاوی ۳۵ میلی‌گرم کیتوزان و ٤ میلی‌لیتر اسیداستیک ۱٪ درpH=۳ آماده گردیده و در دمای اتاق برروی همزن قرار گرفت تا یک محلول شفاف بدست آید. ۲۰۰ میکرولیتر از محلول آماده شده، به ویال حاوی اکتیویته (۰/۸۵ میلی‌کوری) اضافه شد. pH محلول به مقدار ۳ تنظیم شده و در دمای اتاق به‌مدت ۳۰ دقیقه بر روی دستگاه همزن قرار داده شد.

کنترل کیفی ترکیب نشاندار

به‌منظور تعیین خلوص رادیوشیمیایی، نمونه ۱-۲ میکرولیتری از کمپلکس $^{166}Dy/^{166}Ho$-Chitosan بر روی کاغذ کروماتوگرافی (واتمن شماره ۱) به‌عنوان فاز ساکن قرار گرفته و از مخلوط سه‌تایی متانول/آب/اسیداستیک (٤:٤:۲) به‌عنوان فاز متحرک استفاده گردید.

آزمون پایداری کمپلکس در فرمولاسیون نهایی

پایداری $^{166}Dy/^{166}Ho$-Chitosan در فرمولاسیون نهایی با نگهداری محلول در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد به‌مدت ٤۸ ساعت و انجام آزمون‌های مکرر کروماتوگرافی لایه نازک آنی (ITLC) برای تعیین خلوص

رادیوشیمیایی مورد بررسی قرار گرفت. علاوه بر این، بررسی پس‌زنی هسته دختر از کمپلکس، با استفاده از تکنیک TLC-HPGe انجام گردیده است.

مطالعات زیستی

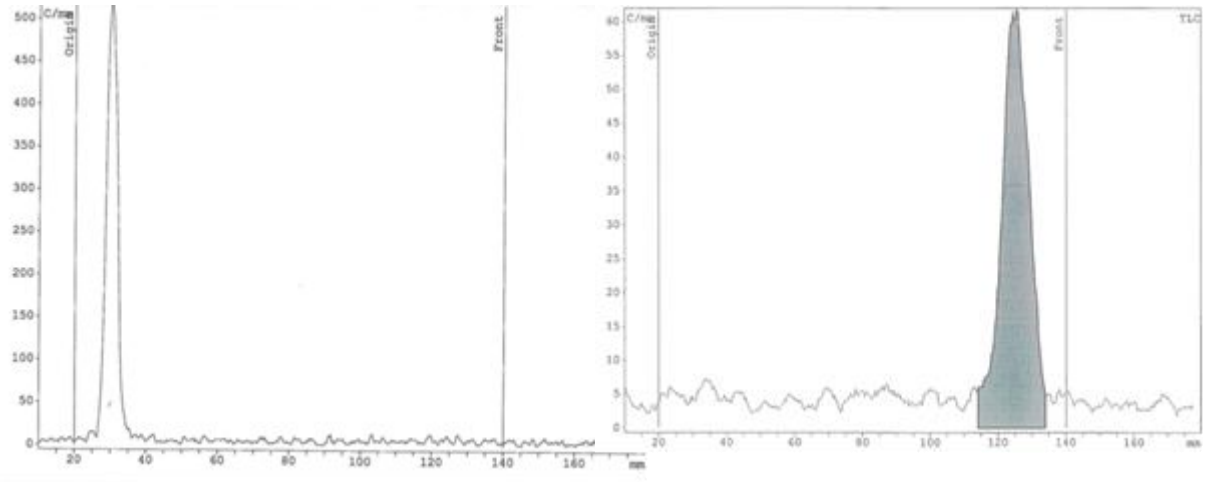
۵۰ میکرولیتر از محلول کمپلکس نشاندار با اکتیویته ~۸MBq به مفصل زانوی موش‌های صحرایی سالم تزریق شد. به‌منظور مطالعه نشت بعدی رادیواکتیو از محل تزریق، ترکیب نشاندار چندین بار رقیق شده و ۱۰۰ میکرولیتر از ترکیب نشاندار (~٤MBq) به‌صورت درون وریدی تزریق گردید. حیوانات در فواصل زمانی مشخص پس از تزریق (٤، ٢٤، ٤٨ ساعت و ۷ روز بعد از تزریق) تشریح شده و برای هر اندام، درصد دز تزریقی بر گرم (ID/g%)، با استفاده از سیستم HPGe محاسبه می‌گردد.

نتایج :

کمپلکس ^{166}Dy/^{166}Ho- Chitosan با خلوص رادیوشیمیایی بالا (بیشتر از ٪۹۹) تهیه گردید. کمپلکس برای مدت ٤٨ ساعت در دمای محیط پایدار بوده است. محلول نهایی به موش‌های سالم تزریق شده و پراکنش زیستی رادیودارو ٤–١٦٨ ساعت پس از تزریق بررسی شد.

کنترل کیفی ترکیب نشاندار

بازده نشاندارسازی لیگاند با استفاده از روش ITLC مورد بررسی قرار گرفت (شکل (۲)).



(ب) (الف)

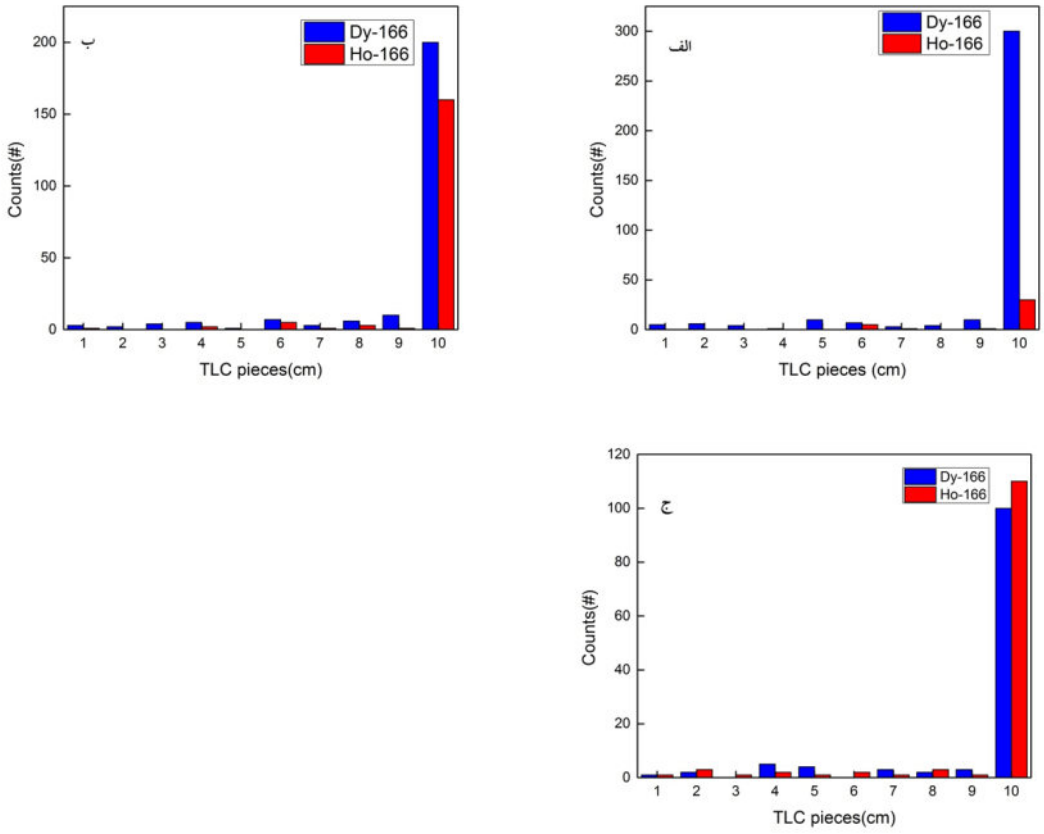
شکل (۲) کروماتوگرام ITLC برای محلول (الف) ^{166}Dy/^{166}HoCl$_3$ و (ب) ^{166}Dy/^{166}Ho-Chitosan در محلول متانول/آب/اسیداستیک (٤:٤:۲) و کاغذ واتمن شماره ۱.

مقادیر Rf کمپلکس ^{166}Dy/^{166}Ho-Chitosan و ^{166}Dy/^{166}Ho آزاد، به‌ترتیب ۰/۱ و ۰/۸ بوده است.

آزمون پایداری کمپلکس در فرمولاسیون نهایی

پایداری کمپلکس تا ٤٨ ساعت پس از آماده‌سازی، در دمای ۲۵°C چک شد. مشاهدات نشان داد که خلوص رادیوشیمیایی کمپلکس پس از گذشت ٤٨ ساعت، بیشتر از ۹۹٪ بوده است، بنابراین کمپلکس در دمای اتاق پایداری بسیار خوبی از خود نشان داده است.

علاوه بر این، نتایج حاصل از بررسی پس‌زنی هسته دختر با استفاده از روش HPGe-TLC مربوط به این کمپلکس نشاندار در شکل (۳) نشان داده شده است.

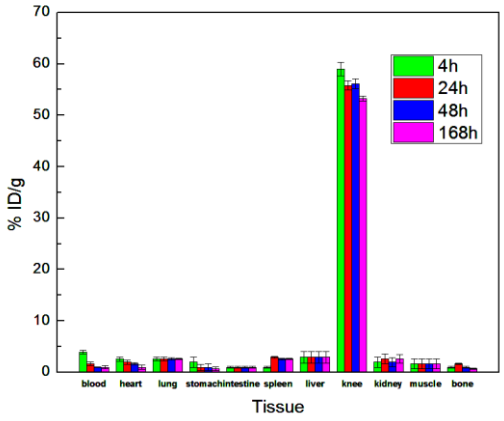


شکل (۳) نمودار TLC-HPGe کمپلکس $^{166}Dy/^{166}Ho$-Chitosan بعد از گذشت: (الف)٤ ساعت، (ب) ٤٨ ساعت و (ج) ۷ روز پس از آماده‌سازی.

همانگونه که از شکل (۳) دیده می‌شود، حتی پس از گذشت هفت روز، هیچ‌گونه پس‌زنی هسته دختر مشاهده نشده و کمپلکس پایدار است.

پراکنش زیستی $^{166}Dy/^{166}Ho$-chitosan بعد از تزریق درون مفصلی در موش‌های صحرایی سالم

توزیع دز تزریق شده در اندام‌های موش تا هفت روز پس از تزریق داخل مفصلی کمپلکس نشاندار بر حسب ID/g% در شکل (٤) نشان داده شده است.

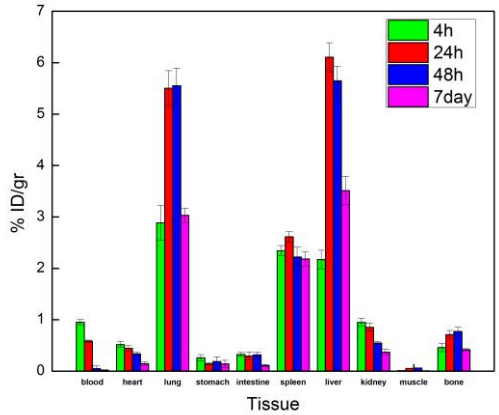


شکل (٤) نتایج پراکنش زیستی ^{166}Dy/^{166}Ho-Chitosan در موش‌های صحرایی سالم.

از شکل دیده می‌شود که حتی پس از گذشت هفت روز از تزریق، هیچ نشت مهمی از اکتیویته تزریق شده، مشاهده نشده است.

پراکنش زیستی ^{166}Dy/^{166}Ho-chitosan بعد از تزریق درون وریدی در موش‌های صحرایی سالم

در این کار، اثر نشت بعدی کمپلکس، از طریق تزریق داخل وریدی ^{166}Dy/^{166}Ho-Chitosan رقیق شده و بررسی پراکنش زیستی انجام گردید. پراکنش زیستی دز تزریق شده این ترکیب نشاندار از طریق ورید دمی در شکل (۵) نشان داده شده است. این پراکنش نشان می‌دهد که در صورت نشت از محل تزریق، اکتیویته در کبد، شش و طحال تجمع خواهد یافت.



شکل (۵) نتایج پراکنش زیستی ^{166}Dy/^{166}Ho-chitosan بعد از تزریق درون وریدی در موش‌های صحرایی سالم.

بحث ونتیجه گیری :

رادیونوکلید هلمیوم-۱٦٦ به سبب ویژگی‌های مطلوب همچون نیمه‌عمر کوتاه، گسیل ذرات بتا، گسیل ذرات گاما با انرژی مناسب جهت تصویربرداری یکی از مهم‌ترین و موثرترین رادیونوکلیدهای به‌کار رفته در درمان روماتوئید آرتریت است. از آنجایی‌که یکی از روش‌های تولید این رادیونوکلید استفاده از مولد درون‌تنی دیسپرسیوم-۱٦٦/هلمیوم-۱٦٦ است، در این مقاله این مولد درون‌تنی به‌منظور رادیوسینووکتومی مورد بررسی قرار گرفته است. ترکیب نشاندار ^{166}Dy/^{166}Ho-Chitosan با خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ۹۹٪ تولید شده و داده‌های پراکنش زیستی نشان داد که پس از گذشت ۷ روز، هیچ نشت مهمی از اکتیویته مشاهده نشده و پس‌زنی هسته دختر نیز اتفاق نیافتاده است.

مراجع :

[۱] M. Rinaudo, "Chitin and chitosan: properties and applications," *Progress in polymer science*, vol. 31, pp. 603-632, 2006.

[۲] "https://en.wikipedia.org/wiki/Chitosan."

[۳] D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman, J. Funovits, D. T. Felson, C. O. Bingham, *et al.*, "2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 62, pp. 2569-2581, 2010.

[٤] F. F. Knapp, Jr. and S. Mirzadeh, "The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine," *European Journal of Nuclear Medicine*, vol. 21, pp. 1151-1165, 1994/10/01 1994.

[٥] L. F. Mausner, R. F. Straub, and S. C. Srivastava, "The in vivo generator for radioimmunotherapy," Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, vol. 26, no.1-12, pp. 498-500, 1989.

[٦] Ma, D., S. S. Jurisson, G. J. Ehrhardt, W. B. Yelon, and A. R. Ketring. Development of the Dy-166/Ho-166 in-vivo generator for radionuclide radiotherapy. No. CONF-930304--. American Chemical Society, Washington, DC (United States), 1993.