

پراکنش زیستی رادیوداروی ^{64}Cu - پیروآلدئید بیس (N-۴ - متیل تیوسمی کاربازون) (^{64}Cu -PTSM) در مدل موش مبتلا به فیبروسارکوما

امیررضا جلیلیان (PhD)، پژمان روشن فرزاد (MSc)، محسن کمالی دهقان (BS)،
کمال الدین شفایی (MSc)، محمد میرزایی (PhD)، غلامرضا اصلانی (BS)

بخش سیکلوترون و پزشکی هسته ای مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته ای، سازمان انرژی اتمی ایران، کرج، ایران
(تاریخ دریافت: ۸۵/۷/۱۹، تاریخ اصلاح: ۸۵/۹/۳، تاریخ پذیرش: ۸۵/۹/۲۰)

چکیده

مقدمه: رادیوداروهای متنوعی با استفاده از رادیوایزوتوپهای مس به صورت تحقیقاتی در دست بررسی هستند. با توجه به تولید آزمایشی رادیوایزوتوپ مس-۶۲ به صورت ژنراتور $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ و همچنین مس-۶۱ در کشور و لزوم انجام تحقیقات بیشتر روی رادیوداروهای مس، بر آن شدیم تا ضمن امکان سنجی تولید مس-۶۴ به عنوان رادیونوکلئید پوزیترون دهنده و درعین حال درمانی و سنتز ماده اولیه PTSM، به تهیه و کنترل کیفی یک رادیوداروی حاوی رادیوایزوتوپ مس یعنی ^{64}Cu -PTSM پرداخته و تجمع رادیودارو را در یک مدل توموری در موش نشان دهیم.

روش بررسی: در این مقاله تولید رادیوایزوتوپ مس-۶۴ (به مقادیر محدود) توصیف شده و سپس سنتز و تأیید کامل ساختار مولکولی ماده چنگکی پیروآلدئید بیس (N-۴ - متیل تیوسمی کاربازون) به روشهای طیف سنجی، و در نهایت نشاندارسازی آن با مس-۶۴ به فرم استات گزارش شده است. در این بررسی، کنترل کیفی رادیودارو به منظور اطمینان از قابلیت تزریق آن به موجود زنده نیز انجام شد. نهایتاً رادیودارو به موش در مدل موش مبتلا به تومور فیبروسارکوما تجویز شد و پراکنش زیستی آن در بافتهای کلیدی و توموری تعیین گردید.

یافته ها: رادیودارو با خلوص رادیو شیمیایی بیش از ۹۵٪ تحت کنترل کیفی قرار گرفت و پس از ۲ ساعت جذب قابل توجهی در بافت توموری مشاهده شد. نسبت تومور به ماهیچه در حدود ۸ و تومور به خون در حدود ۶ میباشد.

نتیجه گیری: رادیوداروی تولید شده ^{64}Cu -PTSM در این تحقیق میتواند هم برای مقاصد تشخیصی در PET و هم درمانی انسانی در کشور بکار رود.

واژه های کلیدی: رادیوداروها، مس-۶۴، ^{64}Cu -PTSM، نگراره برداری گسیل پوزیترون، فیبروسارکوما

نویسنده مسئول: دکتر امیررضا جلیلیان، کرج، سازمان انرژی اتمی ایران، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته ای کرج، بخش سیکلوترون و پزشکی هسته ای، E-mail: ajalilian@nrcam.org

مجله پزشکی هسته ای ایران، دوره ۱۵، شماره ۲۷، سال ۱۳۸۶، صفحات ۹-۱۵

مقدمه

مثبت برای تصویربرداری PET و بتای منفی برای مقاصد درمانی میباشد. نیمه عمر رادیوایزوتوپ مس-۶۴ در حدود ۱۲/۷ ساعت است و پس از واپاشی به ایزوتوپ پایدار نیکل-۶۴ تبدیل میشود. انرژی ذره β^+ معادل ۶۵۳ کیلو الکترون ولت است و احتمال گسیل β^+ به میزان ۱۷/۴٪، β^- به میزان ۳۹ درصد و گیراندازی الکترونی (E.C.) ۴۳/۶٪ گزارش شده است (۳).

یکی از رادیوایزوتوپهای مورد توجه در تحقیقات پزشکی هسته ای، مس-۶۴ است که به دلیل نیمه عمر مناسب، یکی از بهترین گزینه ها برای تهیه مولکولهای نشاندار تشخیصی PET به شمار می رود (۱-۲) نکته بسیار جالب توجه در مورد این رادیوایزوتوپ، گسیل بتای

رادیویازوتوپ مس-۶۴ با بازده بالا معمولاً با استفاده از واکنش $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ در سیکلوترون قابل تولید است اما بدلیل گرانی ماده اولیه (ایزوتوپ نیکل-۶۴)، در این تحقیق از روش دیگر یعنی $^{68}\text{Zn}(p,\alpha n)^{64}\text{Cu}$ استفاده گردید. نکته جالب در مورد رادیوداروهای مس خاصیت عالی کمپلکس پذیری مس دوظرفیتی از نظر کوئوردینانس، نسبت به تکنسیوم و عدم نیاز به واکنشگرهای احیاکننده رایج در پردازش شیمیایی تکنسیوم است (۴). مس دو ظرفیتی به راحتی کمپلکسهای مسطح چربی دوست فاقد بار الکتریکی ایجاد می کند که آنها را می توان برای بررسی خون رسانی قلب و تصویربرداری از بافتهای متعدد مورد استفاده قرار داد (۷-۵). تا کنون کمپلکسهای متعددی از مس تهیه شده است که در تشخیص مورد استفاده قرار گرفته اند، اما متأسفانه اکثر آنها در بدن پایداری مناسبی از خود نشان نداده اند. از جمله آنها می توان به Cu-DTPA اشاره کرد (۹-۸). بسیاری از لیگاندهای مس برای تصویربرداری از تومورها و درمان آنها مورد استفاده قرار گرفته اند. یکی از این مواد ATSM است که در تصویربرداری از بافتهای سرطانی کم اکسیژن به کاررفته است (۱۱-۱۰). کمپلکس دیگر مس در پزشکی هسته ای نوین $[\text{Cu}]$ - پیروالدهید بیس (۴-N - متیل تیوسمی کاربازون) (Cu-PTSM) می باشد (۱۳-۱۲) که برای تصویربرداری از خون رسانی بافت عضلانی قلب و مغز مورد استفاده قرار گرفته است. نکته جالب آن که کمپلکس خنثی مس دوظرفیتی، پس از رسیدن به تومورهای در حال رشد (که اکثراً کم اکسیژن نیز هستند) به یون مس یک ظرفیتی احیا می شود. در نتیجه بار کلی کمپلکس منفی شده و در فضای چربی دوست سلول سرطانی به دام می افتد و می تواند وظیفه تشخیصی و یا درمانی خود را به انجام رساند (۱۴). رادیوداروهای متنوعی با استفاده از رادیویازوتوپهای مس به صورت تحقیقاتی در دست بررسی هستند. با توجه به تولید آزمایشی رادیویازوتوپ مس-۶۲ به صورت ژنراتور

روش بررسی

کلیه مواد شیمیایی از کمپانی Aldrich تهیه شدند. کروماتوگرافی روی لایه نازک مواد غیر نشاندار، با استفاده از لایه سیلیکاژل روی پایه آلومینیومی (مدل F 1500/LS 254, 20 × 20 cm, TLC Ready Foils Schleicher & Schuell) صورت گرفت. اکتیویته ویژه ماده نشاندار با استفاده از منحنی استاندارد حاصل از ماده سرد روی کروماتوگرام محاسبه شد. رادیوکروماتوگرافی روی یک موتور متحرک مجهزه یک آشکارساز ژرمانیم فوق خالص مدل (GC1020-7500) SL با استفاده از لایه های سیلیکاژل روی پایه آلومینیوم صورت گرفت. کلیه شمارشها با استناد به پیک ۵۱۱ کیلو الکترون ولت انجام شد. روی طبیعی به فرم اکسید روی با درجه خلوص بالای ۹۹ درصد برای ساخت هدف مورد استفاده قرار گرفت.

هدفسازی و تخلیص مس-۶۴ - هدف روی-۶۸ غنی شده به ضخامت مناسب بر روی زیر لایه مس با روکش نازکی از جنس طلا به روش آبکاری لایه ضخیم نشانده شد. روکش طلا به منظور جلوگیری از ورود مس حامل به محصول مورد استفاده قرار گرفت. پس از انجام بمباران پروتونی در گستره انرژی ۲۰-۳۰ MeV، ماده هدف بلافاصله در ۱۵ میلی لیتر محلول اسید کلریدریک ۱۰ نرمال حاوی ۲۰ میکرولیتر (دو قطره) آب اکسیژنه حل، و در ستون تعویض یونی (AG 50W H⁺ form, h:10) که قبلاً با ۲۵ میلی لیتر اسید کلریدریک ۹ نرمال شسته شده بود، تزریق

رادیویازوتوپ مس-۶۴ با بازده بالا معمولاً با استفاده از واکنش $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ در سیکلوترون قابل تولید است اما بدلیل گرانی ماده اولیه (ایزوتوپ نیکل-۶۴)، در این تحقیق از روش دیگر یعنی $^{68}\text{Zn}(p,\alpha n)^{64}\text{Cu}$ استفاده گردید. نکته جالب در مورد رادیوداروهای مس خاصیت عالی کمپلکس پذیری مس دوظرفیتی از نظر کوئوردینانس، نسبت به تکنسیوم و عدم نیاز به واکنشگرهای احیاکننده رایج در پردازش شیمیایی تکنسیوم است (۴). مس دو ظرفیتی به راحتی کمپلکسهای مسطح چربی دوست فاقد بار الکتریکی ایجاد می کند که آنها را می توان برای بررسی خون رسانی قلب و تصویربرداری از بافتهای متعدد مورد استفاده قرار داد (۷-۵). تا کنون کمپلکسهای متعددی از مس تهیه شده است که در تشخیص مورد استفاده قرار گرفته اند، اما متأسفانه اکثر آنها در بدن پایداری مناسبی از خود نشان نداده اند. از جمله آنها می توان به Cu-DTPA اشاره کرد (۹-۸). بسیاری از لیگاندهای مس برای تصویربرداری از تومورها و درمان آنها مورد استفاده قرار گرفته اند. یکی از این مواد ATSM است که در تصویربرداری از بافتهای سرطانی کم اکسیژن به کاررفته است (۱۱-۱۰). کمپلکس دیگر مس در پزشکی هسته ای نوین $[\text{Cu}]$ - پیروالدهید بیس (۴-N - متیل تیوسمی کاربازون) (Cu-PTSM) می باشد (۱۳-۱۲) که برای تصویربرداری از خون رسانی بافت عضلانی قلب و مغز مورد استفاده قرار گرفته است. نکته جالب آن که کمپلکس خنثی مس دوظرفیتی، پس از رسیدن به تومورهای در حال رشد (که اکثراً کم اکسیژن نیز هستند) به یون مس یک ظرفیتی احیا می شود. در نتیجه بار کلی کمپلکس منفی شده و در فضای چربی دوست سلول سرطانی به دام می افتد و می تواند وظیفه تشخیصی و یا درمانی خود را به انجام رساند (۱۴). رادیوداروهای متنوعی با استفاده از رادیویازوتوپهای مس به صورت تحقیقاتی در دست بررسی هستند. با توجه به تولید آزمایشی رادیویازوتوپ مس-۶۲ به صورت ژنراتور

صاف و رسوب به وسیله دی اتیل اتر و پس از آن با ۵ میلی لیتر آب شستشو داده شد. سپس رسوب حاصله در اتانول داغ به صورت بلوری در آورده شد. جسمی با نقطه ذوب ۲۴۳-۲۴۱ درجه سلسیوس حاصل گردید. وزن بلورها در حدود ۲۹۳ میلی گرم (۶۰ درصد) بود. داده های طیفی PTSM به شرح زیر است:

$^1\text{H NMR (D}_6\text{-DMSO) } \delta$ (ppm) 11.74 (s, 1H, NH-N₂), 10.33 (s, 1H, NH-N₂), 9.43 (m, 2H, NH-N₄), 7.68 (s, 1H, H-C=N), 3.31 (s, 3H, CH₃-C=N). IR (CHCl₃) λ max 3208, 3132 (N-H), 1429 (C=N), 1111 (C=S). Mass (electrospray) 246.1 (14%) M⁺, 215(7), 172(4), 157.1(76), 130(65), 115.8(98), 73.8(100), 56.9(68).

تهیه $[^{64}\text{Cu}]$ - پیروآلدهید بیس - (N-۴) - متیل

تیوسمی کاربازون)- به ظرف ۵ میلی لیتری حاوی ۳ میلی لیتر محلول رادیواکتیو (۳ میلی کوری) کلرید مس- ۶۴، ۴ میلی لیتر محلول استات سدیم ۳ مولار افزوده شد تا به صورت استات مس در آید. سپس ۳ میکروگرم پیروآلدهید بیس - (N-۴) - متیل تیوسمی کاربازون) محلول در الکل اتیلیک (۲۰۰ میکرولیتر) به مخلوط اضافه شد و در حرارت ملایم ۵۰ درجه به مدت ۲ دقیقه به شدت هم زده شد. ظرف به دمای محیط رسانده شد و ماده حاصل به وسیله سرنگ به ستون یک بار مصرف فاز معکوس (C₁₈ Sep- Pak) تزریق گردید. سپس ستون با ۱ تا ۳ میلی لیتر آب شسته شد تا باقیمانده مس واکنش نداده، خارج شود. در نهایت ستون به وسیله جریان ازت خشک شد. رادیوداروی خالص به وسیله ۰/۲ میلی لیتری اتانول از ستون استخراج گردید. محلولهای خروجی به وسیله کوریومتر اندازه گیری شدند (شکل ۱).

محلول شوینده دارای بیشترین اکتیویته (لوله ۶) به عنوان نمونه مناسب انتخاب شد و با افزودن ۷/۵ میلی لیتر محلول نمکی نرمال فرمول بندی گردید. برای انجام تستهای بیولوژیک، محلول نهایی از ستون Millex با منافذ ۰/۲۲ میکرونی عبور داده شد. آزمایشات کنترل کیفی (شامل کنترل رادیونوکلیدی، رادیوشیمیایی،

گردید. رادیوایزوتوپ گالیوم تولید شده، در ستون کروماتوگرافی جذب و یونهای روی و مس دو ظرفیتی با ۲۵ میلی لیتر اسید کلریدریک ۹ نرمال از ستون خارج شدند. با افزودن ۳۰ میلی لیتر آب به این محلول، حدود ۹۵ تا ۱۰۰ میلی لیتر محلول اسیدی ۶ نرمال به دست آمد. کل این فرآیند طی مدت ۴۵ دقیقه انجام شد. ماده حاصل، به ستون تعویض یونی دیگری (100-200 mesh, AG1x8 Cl⁻ form, h:13 cm, Ø:1.6 cm) از پیش شسته شده با ۱۰۰ میلی لیتر اسید کلریدریک ۶ نرمال منتقل، و پس از شستشو با ۵۰ میلی لیتر اسید کلریدریک ۲ نرمال، مس-۶۴ به صورت کلرید مس-۶۴ خارج شد. این مرحله ۱۵ دقیقه به طول انجامید.

کنترل کیفی مس-۶۴:

خلوص شیمیایی- تولید مس-۶۴ با بمباران هدف Zn جامد روی نگهدارنده ای از جنس مس طبیعی با روکش طلا صورت گرفت. لذا محلول نهایی کلرور مس-۶۴ از نظر وجود عنصر مس و روی مورد بررسی قرار گرفت. کنترل کیفی محصول با استفاده از روشهای رنگ سنجی مورد تأیید دارونامه های رسمی، با استفاده از معرف دی تیزون انجام شد.

بررسی خلوص رادیونوکلیدی- خلوص رادیونوکلیدی محصول با استفاده از آشکارساز ژرمانیوم فوق خالص (HPGe) جفت شده با آنالیزور چند کاناله مورد بررسی قرار گرفت.

تهیه پیروآلدهید بیس - (N-۴) - متیل تیوسمی کاربازون)- تهیه این ترکیب، مطابق روش کلی تهیه ترکیبات تیوسمی کاربازون از آلدئیدهای مربوطه انجام شد (۱۷). محلول پیروآلدهید (۱۱۵ میلی گرم، ۱ میلی مول) در ۵ میلی لیتر اتانول طی مدت ۵ دقیقه و در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد، قطره قطره به مخلوط در حال به هم خوردن N-۴ - متیل تیوسمی کاربازید (۲۱۰ میلی گرم، ۲ میلی مول) در ۱۰ میلی لیتر اتانول مطلق، افزوده شد. پس از ۱۰ دقیقه، ظرف واکنش سرد شده و محتویات آن

وزن ۱۷۰-۱۵۰ گرم خریداری شده از انستیتو رازی کرج در شرایط استاندارد نگهداری شدند و پس از یک هفته زندگی در شرایط نرمال تحت تزریق ماده شیمیایی ۳- متیل کولانترون (۱۰۰ میکرولیتر) در ناحیه زیر پوست پشت قرار گرفتند. شرایط استریل در زمان تزریق و پس از آن تا حد ممکن رعایت شد. پس از ۱۵۰ روز حیوانات توموری با اندازه تومور ۰/۵ تا ۱ سانتی متر جداسازی شده و پس از ارسال نمونه به آزمایشگاه پاتولوژی انستیتورازی نوع تومور فیبروسارکوما تعیین شد. نمونه های نکروزه و زخمی و یا با اندازه بزرگتر از حد طبیعی کنار گزارده شدند و بقیه برای آزمایشات بکار رفتند.

پراکنش دارو در پیکر موش صحرایی مبتلا به فیبروسارکوما- به ۲ گروه موشهای مبتلا به فیبروسارکوما ^{64}Cu (n=5) مقدار 15 ± 2 میکروکوری رادیودارو بفرم ^{64}Cu PTSM و به حجم 50 ± 3 میکرولیتر از طریق ورید دمی تزریق گردید و روند پراکنش رادیوداروها در مقاطع زمانی ۱ و ۲ ساعت در موشها بررسی شد حیوانات در مقاطع زمانی توسط ماده بیهوشی بیهوش شده و قطعه قطعه شده و اکتیویته بخشهای خروجی پس از شستشو با نرمال سالین با استفاده از سیستم گاما اسپکتروسکوپی اندازه گیری شد و در نهایت درصد پراکنش در بافتها مشخص گردید.

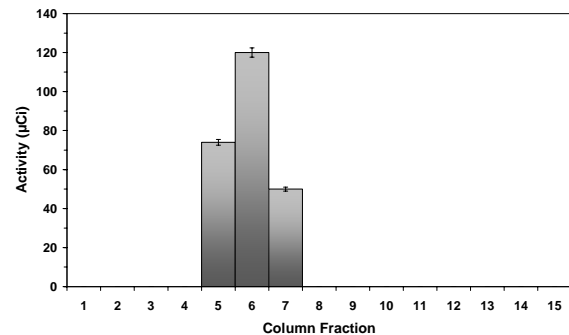
یافته ها و بحث

تولید- پس از ۲۰۰ میکروآمپر ساعت بمباران پروتونی در گستره انرژی ۲۰-۳۰ میلیون الکترون ولت و شدت جریان ۱۸۰ میکرو آمپر، محصول نهایی (^{64}Cu) با اکتیویته حدود ۲۰۰ میلی کوری به دست آمد.

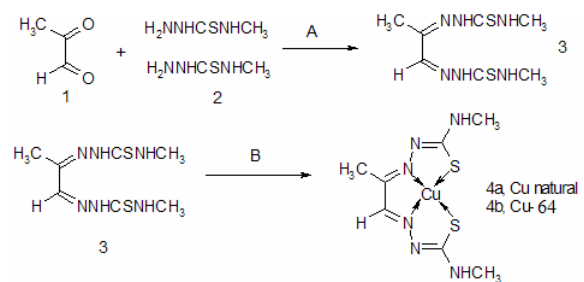
کنترل کیفی مس-۶۴

کنترل رادیونوکلیدی- بر اساس حضور پیک ۵۱۱ و ۱۳۶۳ کیلوالکترون ولت اطمینان از حصول مس-۶۴ حاصل شد.

شیمیایی روی محلول حاصل انجام شد. روش تولید ترکیبات PTSM و Cu-PTSM در شکل ۲ نشان داده شده است.



شکل ۱- اکتیویته محلول شوینده رادیودارو با حجم ۰/۲ میلی لیتر از ستون Sep-Pak C₁₈ شمارش شده در کوریومتر



شکل ۲- نمودار شمایی از روش تولید ترکیبات PTSM (3) و Cu-PTSM (4)

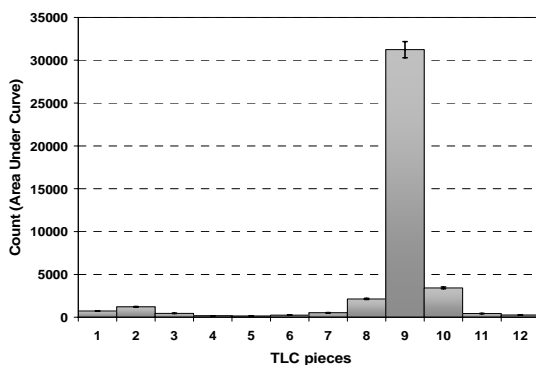
کنترل کیفی داروی $[^{64}\text{Cu}]$ - پیروآلدهید بیس - (۴-)

N- متیل تیوسمی کاربازون)- به منظور انجام کنترل کیفی، محلول رادیوآکتیو حاصل به روش کروماتوگرافی روی لایه نازک سیلیکاژل با حلال اتیل استات به عنوان فاز متحرک، مورد بررسی قرار گرفت. خلوص رادیو شیمیایی با مقایسه رادیوپیک مولکول نشاندار $[^{64}\text{Cu}]$ - پیروآلدهید بیس - (۴- N- متیل تیوسمی کاربازون) در $R_f = 0/85$ نسبت به رادیوپیک یون مس-۶۴ در $R_f = 0$ بررسی شد.

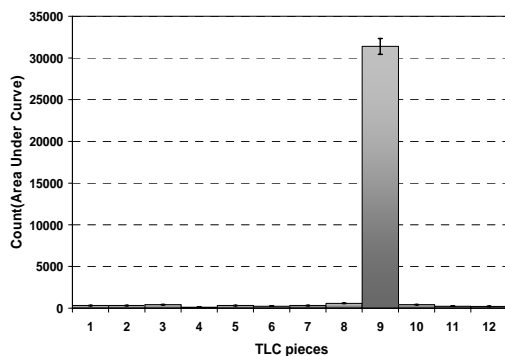
تهیه موشهای صحرایی مبتلا به فیبروسارکوما- ایجاد موشهای توموری بر اساس پروتکل موجود در سال ۲۰۰۴ انجام شد (۱۸). بطور خلاصه موشهای صحرایی جوان با

زرد است، بیشینه جذب رادیوآکتیویته را نیز دارا می باشد. این مولکول نشاندار به واسطه درگیر شدن گروههای قطبی NH و SH مولکول اولیه PTSM پس از نشاندار شدن با مس-۶۴ دارای قطبیت بسیار کمتری می شود. از همین خاصیت در جداسازی شیمیایی $[^{64}\text{Cu}]\text{-PTSM}$ از یون مس و سایر کمپلکسهای احتمالی فاقد اثر دلخواه، استفاده می شود.

کنترل کیفی محصول نشاندار شده: خلوص رادیوشیمیایی $[^{64}\text{Cu}]\text{-PTSM}$ به دست آمده، به روش کروماتوگرافی روی لایه نازک سیلیکاژل انجام شد. شکل های ۳ و ۴ رادیوکروماتوگرام محلول حاصل از واکنش را قبل و بعد از استفاده از ستون C_{18} نشان می دهند.



شکل ۳- رادیوکروماتوگرام محلول نشاندار شده قبل از عبور از C_{18} Sep-Pak بر اساس پیک ۵۱۱ keV



شکل ۴- رادیوکروماتوگرام محلول نهایی پس از عبور از Sep- C_{18} Pak بر اساس پیک ۵۱۱ keV

کنترل شیمیایی - با استفاده از معرف دی تیزون انجام شد. در صورت وجود یونهای مس و روی، محلول به ترتیب به رنگ صورتی و زرد در می آید. با وجود این که حداکثر دقت عملی در این تحقیق برای روی ۱/۵ و برای مس ۰/۵ بخش در میلیون بود، هیچ تغییر رنگی در محلول مشاهده نشد که بیانگر عدم وجود یونهای مذکور کمتر از محدوده مجاز دارونامه های رسمی بین المللی است (به ترتیب برای روی و مس حد فارماکوپه ایالات متحده ۲۰۰۲ معادل ۵ بخش در میلیون است)

ستز ماده کمپلکس کننده - طیف نگاری جرمی نمونه، جرم مولکولی را در ۲۴۶ نشان داد که مؤید وجود ماده PTSM است، هر چند ارتفاع پیک آن نسبتاً کم است (در حدود ۱۴٪). این رفتار در مورد تیوسمی کاربازونها شناخته شده است، زیرا پایداری حرارتی کمی دارند و با حذف قطعات مولکولی شکسته می شوند. جابه جایی شیمیایی گروههای (NCH_3) در ناحیه ای بسیار نزدیک ولی کمی متفاوت دیده می شود. به نظر می رسد در هم پیچیدگی مولکول موجب شده است که تقارن موجود در آن از بین برود و دو نوع متیل متفاوت توسط میدان احساس شود. متیل متصل به گروه ایمینو $(\text{CH}_3\text{-C=N})$ دارای جابجایی متفاوت بوده و در حدود ۳/۴ بخش در میلیون دیده می شود. تک شاخه های پهن پرتونهای متصل به نیتروژن در جابجایی های شیمیایی متفاوت در ۷/۶، ۱۰/۳ و ۱۱/۷ بخش در میلیون دیده می شود. پروتون وینیلی توسط استخلافات ۱-۳ بصورت ۴ تایی شاخه دار شده و در ۸/۴ دیده می شود. بنابراین طیف نگاری NMR نیز ساختار مولکول به دست آمده را تأیید می کند.

نشاندارسازی - در هر نشاندارسازی، نسبت رادیوپیک رادیوداروی $[^{64}\text{Cu}]\text{-PTSM}$ در $R_f = ۰/۸۵$ و یون مس در $R_f = ۰$ معیار موفقیت آمیز بودن نشاندارسازی در نمونه دارویی محسوب می شود. فرم $[^{64}\text{Cu}]\text{-PTSM}$ که دارای جذب فرابنفش و جذب در ناحیه بسامد نور

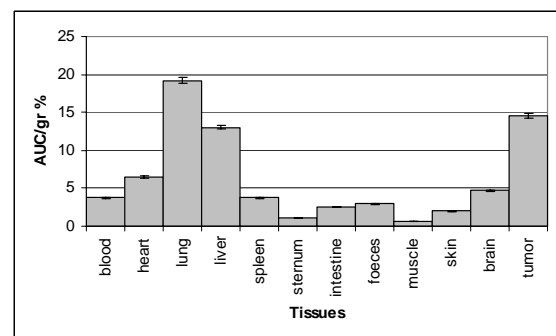
نتیجه گیری

مراحل کنترل کیفی محصول نشان داد که مس-۶۴ تولید شده توسط این گروه تحقیقاتی، دارای خصوصیات مناسب برای تهیه رادیوداروها است. پس از سنتز مولکول دارویی PTSM و تأیید ساختار ملکولی آن به روشهای طیف نگاری $^1\text{H NMR}$ & Mass، نشاندار سازی آن با مس-۶۴ انجام شد و سپس مس آزاد واکنش نداده، به روش استخراج فاز جامد از محلول نهایی جداسازی شد و رادیودارو با درصد خلوص قابل قبول (بالای ۹۸ درصد) به دست آمد. رادیوداروی حاصل پس از عبور از صافی میکروبی ۰/۲۲ میکرون، قابل تجویز به بیمار است و بواسطه خلوص رادیوشیمیایی بالای ۹۸ درصد، با اکتیویته ویژه بالا در آینده قابل ارسال به مراکز احتمالی درخواست کننده رادیودارو خواهد بود. مجموع مراحل نشاندار سازی و فرمولاسیون رادیودارو در حدود ۳۰ دقیقه به طول انجامید. جذب مناسبی در زمان ۲ ساعت در بافت توموری مشاهده شد که میتواند هم در درمان و هم تصویربرداری از آن سود جست. با توجه به کاربرد گسترده رادیویازوتوپ مس-۶۴ بعنوان رادیویازوتوپ اصلی در تولید رادیوداروهای PET و درمانی و رویکرد متخصصین به خرید و استفاده از دوربینهای PET در کاربردهای بالینی، می توان رادیوداروی فوق را به عنوان مورد مناسبی برای انجام تحقیقات بیشتر در نظر گرفت.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از خانم صدیقه مرادخانی برای انجام آزمونهای جانوری و همچنین گروه فنی سیکلوترون تقدیر و تشکر می نمایند. از آقای دکتر غلامی از آزمایشگاه پاتولوژی انستیتورازی کرج فدردانی میگردد. این پژوهش بر اساس پروژه مصوب معاونت تحقیقات و فن آوری سازمان انرژی اتمی ایران با کد ۴/۲/۱/۱۰ مصوب سال ۱۳۸۴ اجرا گردید.

تجویز رادیودارو به موشهای صحرایی مبتلا به فیبروسارکوما برای مطالعات پراکنش بافتی-۵۰ تا ۱۰۰ میکرولیتر از محلول رادیواکتیو نهایی با اکتیویته معین از ناحیه ورید دم به موشهای صحرایی تزریق شد. گروههای ۳ تایی موشها در فواصل زمانی ۱ و ۲ ساعت قربانی شدند و پس از اندازه گیری دقیق وزن هر بافت، اکتیویته موجود در آن توسط یک سیستم دستگاه اسپکروسکوپی گامای دارای ژرمانیم فوق خالص اندازه گیری شدند، اکتیویته اشباعی در بافتهای اصلی به صورت درصد نسبت سطح زیر منحنی پیک ۵۱۱ کیلو الکترون ولت در هر گرم بافت محاسبه گردید. اکتیویته تجمع یافته در تومور پس از ۲ ساعت افزایش یافت (شکل ۵).



شکل ۵- پراکنش زیستی رادیوداروی ^{64}Cu -PTSM در موش صحرایی مبتلا به تومور فیبروسارکوما ۲ ساعت پس از تزریق ۱۵ میکروکوری رادیودارو

بدلیل دست اندازی تومور به بافت ریه، رادیودارو در ریه به میزان بسیار بالایی جذب شده است. که بعداً نکته فوق در کالبدشکافی نیز تأیید گردید. جذب مناسبی در بافت توموری با نسبت تومور به ماهیچه معادل ۸ و تومور به خون معادل ۶ ملاحظه شد. این یافته ها مطابق با آنچه در مطالعات این رادیودارو بر روی انسان در آزمایشگاه Proportionaltech گزارش گردیده، میباشد. رادیودارو دارای خاصیت جذب ذاتی در کبد، طحال و مغز میباشد.

منابع

- Blower PJ, Lewis JS, Zweit J. Copper radionuclides and radiopharmaceuticals in nuclear medicine. *J Nucl Med Biol.* 1996; 23: 957-980.
- Szelecsényi F, Blessing G, Qaim M. Excitation functions of proton induced nuclear reactions on enriched ^{61}Ni and ^{64}Ni : possibility of production of no-carrier-added ^{61}Cu and ^{64}Cu at a small cyclotron. *Int J Appl Radi Isot.* 1993; 44: 575-580.
- Firestone RB, Shirley VS, Baglin CM, Zipkin J. Table of isotopes, 8th edition, John Wiley and Sons, New York, 1996; 1447.
- Cutler CS, Lewis JS, Anderson CJ. Utilization of metabolic, transport and receptor-mediated processes to deliver agents for cancer diagnosis. *Adv drug deliv Rev.* 1999; 37: 189-211.
- Packard AB. Lipophilic cationic copper complexes as PET radiopharmaceuticals. *Int J Label Compd Radiopharm.* 1997; 40: 484-486.
- Shelton ME, Green MA, Mathias CJ, Welch MJ. Kinetics of Copper-PTSM in Isolated Hearts: A Novel Tracer for Measuring Blood Flow with Positron Emission Tomography. *J Nucl Med.* 1989; 30:1843-1847.
- Packard AB. Synthesis and biodistribution of monocationic diiminedioxime copper complexes. *Nucl Med Biol.* 1998; 25: 531-537.
- Maziere B, Stulzaft O, Verret JM, Comar D, Syrota A. $[^{55}\text{Co}]$ - and $[^{64}\text{Cu}]$ DTPA: New radiopharmaceuticals for quantitative tomocisternography. *Int J Appl Radiat Isot.* 1983; 34: 595-601.
- Jalilian AR, Rowshanfarzad P, Sabet M. Preparation of $[^{61}\text{Cu}]$ DTPA Complex as a Possible PET tracer. *Nukleonika* 2006; 51: 111-117.
- Obata O, Yoshimi E, Waki A, Lewis JS, Oyama N, Welch MJ, Saji H, Yonekura Y, Fujibayashi Y. Retention mechanism of hypoxia selective nuclear imaging/radiotherapeutic agent Cu-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone) (Cu-ATSM) in tumor cells, *Ann Nucl Med.* 2001; 15: 499-504.
- Jalilian AR, Sabet M, Rowshanfarzad P, Kamali-dehghan M, Akhlaghi M, Mirzaii M. Optimization of the production of $[^{61}\text{Cu}]$ Diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone) for PET studies. *J Radioanal Nucl Chem.* 2006; 269:147-154.
- Beanlands RS, Muzik O, Mintun M, Mangner T, Lee K, Petry N, Hutchins GD, Schwaiger M. The kinetics of copper-62-PTSM in the normal human heart. *J Nucl Med.* 1992; 33: 684-90.
- Lewis JS, Connett JM, Garbow JR, Buettner TL, Fujibayashi Y, Fleshman JW, Welch MJ. Copper-64-pyruvaldehyde-bis(N4-methylthiosemicarbazone) for the prevention of tumor growth at wound sites following laparoscopic surgery: monitoring therapy response with micro PET and magnetic resonance imaging. *Cancer Res.* 2002; 62: 445-449.
- Shelton ME, Green MA, Mathias CJ, Welch MJ, Bergmann SR. Kinetics of Copper-PTSM in Isolated Hearts: A Novel Tracer for Measuring Blood Flow with Positron Emission Tomography. *J Nucl Med.* 1989; 30: 1843-1847.
- Jalilian AR, Fateh B, Ghergherehchi M, Karimian A, Matloobi M, Moradkhani S, Kamalidehghan M. Development of $[^{62}\text{Zn}]$ bleomycin as a possible PET tracer *Nukleonika* 2005; 50: 143-148.
- Rowshanfarzad P, Sabet M, Jalilian AR, Kamalidehghan M. An overview of copper radionuclides and production of ^{61}Cu by proton irradiation of ^{nat}Zn at a medical cyclotron. *Appl Radiat Isot.* 2006; 64: 1563-1573.
- Gingras BA, Suprunchuk T, Bayley CH. The preparation of some thiosemicarbazones and their copper complexes. *Can J Chem.* 1962; 40:1053-1057.
- Pendás AM, Folgueras AR, Llano E, Caterina J, Frerard F, Rodríguez F, Astudillo A, Noël A, Birkedal-Hansen H, López-Otín C. Diet-Induced Obesity and Reduced Skin Cancer Susceptibility in Matrix Metalloproteinase 19-Deficient Mice. *Mol Cell Biol.* 2004; 24: 5304-5313.