Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Sunday, August 12, 2012

تهیه رادیوداروی [^{111}In]ایندیوم بلئومایسین

امیررضا جلیلیان[۱]، محمد میرزایی[۱]، علیرضا کریمیان[۱]، جمشید معافیان[۱]، غلامرضا اصلانی[۱]، صدیقه مرادخانی[۱]، محسن کمالی دهقان[۱]، سعید دانشوری[۱]، فرج تابعی[۲]، غلامرضا رییس علی[۱]

۱- بخش سیکلوترون وپزشکی هسته‌ای، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای کرج، سازمان انرژی اتمی ایران

۲- دانشکده علوم پایه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران

(تاریخ دریافت: ۸۳/۸/۱۰ ، تاریخ اصلاح: ۸۳/۹/۲۵ ، تاریخ پذیرش: ۸۳/۱۰/۱۰)

چکیده

در این پژوهش طی آزمایشات متعدد تهیه کمپلکس رادیوداروئی ایندیوم-۱۱۱بلئومایسین، جهت بدست آوردن شرائط بهینه دما، غلظت، زمان و اسیدیته محیط در طی انجام واکنش شیمیایی مورد بررسی قرار گرفت و نتایج بدست آمده نشان میدهد با افزایش بلئومایسین به ایندیوم-۱۱۱ بفرم ایندیوم-۱۱۱ کلراید خشک و حرارت دادن مخلوط، رادیوداروی ایندیوم-۱۱۱بلئومایسین، با راندمان رادیو شیمیایی ۹۹/۵٪ و اکتیویته اختصاصی حدود ۱/۷٤۵ کوری بر میلی مول حاصل میشود. رادیوداروی حاصل در مدل توموری فیبروسارکومای موش سوری تحت بررسی قرار گرفت و تصاویر SPECT رضایت بخشی در ۲ تا ٤ساعت با تجمع در تومور حاصل شد.

واژه های کلیدی: *رادیو دارو، ایندیوم-۱۱۱، بلئومایسین، فیبرو سارکوما*

نویسنده مسئول: *دکتر امیر رضا جلیلیان- کرج، رجائی شهر، بلوار موذن، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته ای سازمان انرژی اتمی ایران، بخش سیکلوترون.*

E-mail:arjalilian@nrcam.org

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Sunday, August 12, 2012

مقدمه

لزوم ادامه تحقیقات تولید و کنترل کیفی پرتو داروهای حاوی رادیوایزوتوپهای با منشاء سیکلوترون مانند ایندیوم-۱۱۱ که فن آوری سیستم تولید آن توسط متخصصان بخش سیکلوترون بطور کامل اعمال گردیده است، ما را برآن داشت که به مطالعه یک رادیوداروی مورد استفاده در تشخیص و درمان تومورها یعنی ^{111}In- Bleomycin بپردازیم. در حال حاضر تولید رادیو ایزوتوپ ایندیوم-۱۱۱ بر حسب نیاز مراکز پزشکی هسته ای به ^{111}In-DTPA و یا مراکز تحقیقاتی به $^{111}InCl_3$ در بخش سیکلوترون انجام میشود. ایندیوم-۱۱۱رادیو ایزوتوپی با نیمه عمر ۶۷/۳ ساعت میباشد که طی بمباران هدف آبکاری شده کادمیوم طبیعی بدون حامل بیش از ۱۸۵۰ مگابکرل در میلی لیتر با مقادیر ^{114m}In کمتر از ۰/۰۳ درصد و خلوص رادیوشیمیایی بالای ۹۷ درصد با اسیدیته ای در حدود ۱/۶ تا ۱/۹ و اکتیویته ویژه ۳۷۰ مگابکرل/میلی لیتر بدست می آید. این رادیوایزوتوپ دارای پرتوهای گامای ۱۷۴ کیلوالکترون ولت مورد استفاده در SPECT و تشخیص انواع بیماریها بر اساس نوع ترکیب نشاندار میباشد. از طرفی دارای خاصیت نشر الکترونهای اوژه نیز میباشد. الکترونهای اوژه با برد کوتاه خود قادر به پرتودهی بتا در ابعاد سلولی میباشند که اخیرا در در درمان سرطانها در سطح ملکولی مورد توجه قرارگرفته است.

بلئومایسین آنتی بیوتیکی گلیکوپپتیدی دارای خواص ضد تومورهای بدخیم میباشد. در مورد مکانیزم های تخریب توموری این ترکیب تحقیقات بسیاری صورت گرفته است. بنظر میرسد که بخش دی تیازولی موجود در آنتی بیوتیک بعنوان یک باز نوکلئوتید کاذب عمل کرده و با پیوند هیدروژنی در میان دو زنجیره DNA سلول هدف قرار گرفته و سپس اتم فلزی موجود در مرکز ملکول یک الکترون را روی یک ملکول آب قرار داده و رادیکال آزاد پراکسید بصورت موضعی به زنجیره DNA حمله میکند. در تحقیقات قبلی بلئومایسین با یونهای رادیواکتیو مختلف ترکیب و تبدیل به کمپلکس مستحکمی گشته و سپس آزمایشهای متعددی جهت تشخیص و درمان تومورهایی مانند فیبروسارکوم و تومورهای گنادی انجام شد. نیمه عمر طولانی اکثر این عناصر مانع کاربرد کلینیکی وسیع آنها گردید. بزودی با پیشرفت در امر تولید و کاربرد عناصر با نیمه عمر مناسب نگاره برداری با فتون تک انرژی توجه دانشمندان به رادیوایزوتوپهایی مثل ایندیوم-۱۱۱ و تکنسیوم-۹۹m و معطوف گردید که از نقطه نظر کلینیکی مقبولیت مناسب داشتند. اخیرا نیز برخی محققین از کمپلکسهای بتا دهنده مانند رودیوم-۱۰۵ با بلئومایسین برای مقاصد درمانی استفاده کرده اند. ولی از میان همه این ترکیبات تحت بررسی قرار گرفته از دهه ۷۰ میلادی ایندیوم-۱۱۱ بلئومایسین از بقیه بیشتر مقبول کلینیکی داشته است. این رادیودارو پس از تهیه بلا فاصله مراحل بررسی کلینیکی را برای تعیین پراکنش رادیودارو در بدن پشت سر گذاشت. بعدها از آن در بررسی تومورهای گلیوما در انسان بکار رفت. در ۱۹۹۶ یک گروه سوئدی برای اولین بار موفق شد از این رادیودارو در تعیین مرحله تومورهای سر و گردن کمک بگیرند . بدنبال این پژوهش بررسیهای فراوان برروی کینتیک و دزیمتری بافتی این رادیودارو برای بررسیهای فاز ۲ کلینیکی انجام شد و سپس رادیودارو بطورموفقیت آمیزی در تشخیص سرطان پیاز بویایی مغز بکار رفت و از طرفی از آن برای تشخیص نوع تومورهای سیستم عصبی نیز استفاده شده است.

با توجه به پراکنش الکترون اوژه از ایندیوم-۱۱۱، اخیرا توجه بسیاری از محققین به استفاده از اثرات درمانی این کمپلکس رادیودارویی معطوف گردیده است. در سال ۱۹۹۸ با توجه به جایگیری این رادیودارو در تومورهای سر و گردن و وجود عنصر الکترون اوژه دهنده در آن برای اولین بار از اثرات درمانی آن استفاده گردید.

بسیاری از ترکیبات نشاندار دیگر بلئومایسین نیز تهیه شده اند ولی اکثرا" فاقد پایداری مناسب بوده اند. در این کار پژوهشی بر آن شدیم تا ضمن تهیه رادیوداروی [^{111}In]-ایندیوم بلئومایسین و بهینه سازی کلیه شرایط واکنش به مطالعه پایداری این کمپلکس نیز پرداخته و در نهایت به بررسیهای اولیه تصویربرداری بروش SPECT بپردازیم.

مواد و روش ها

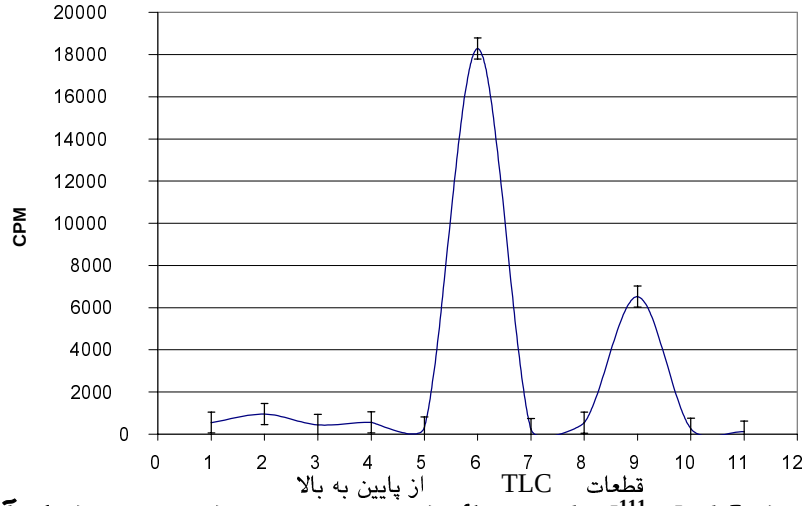
بلئومایسین بفرم ملح سولفات (BLEO-S) ساخت شرکت داروسازی Nippon Kayaku کشور ژاپن میباشد که از طریق داروخانه سیزده آبان وابسته به دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Sunday, August 12, 2012

گـردید. کروماتوگرافـی روی لایـه نـازک مـواد غـیر نشـاندار، بـا اسـتفاده از لایـه سـیلیکاژل روی پایـه آلومینیومـی (مـدل F 1500/LS 254, 20×20cm TLC Ready Foils chleicher & Schuell) صـورت گرفـت. اجـزای فـاز مـتحرک (مـتانول-آمونیوم استات ۱۰٪) از کمپانـی Aldrich تهـیه شدند. اکتیویته ویژه ماده نشاندار بـا استفاده از منحنی استاندارد حاصل از ماده سرد روی کروماتوگـرام محاسبه گردید. رادیوکروماتوگرافی روی یـک موتـور مـتحرک مجهـز به یک آشکارساز ژرمانیم فـوق خـالص مدل (GC1020-7500 SL) با استفاده از لایه های سیلیکاژل روی پایه آلومینیوم صورت گرفت. کلـیه شمارشـها بـا استناد به قله ۱۷۳ کیلوالکترون ولت انجام شد.

نشاندارسـازی: محلـول آبـی ایندیوم-۱۱۱ کلراید حاصـل از بمـباران هـدف جامد حاصل از لایه گذاری سـولفات کادمـیوم طبیعـی بـا انـرژی حدود ۲۰ میلیون الکـترون ولـت بدسـت مـی آیـد. ویـال ۲ میلی لیتری حـاوی ۱ میلـی لیـتر محلـول رادیـو اکتیو (۰/۰۵ ±۰/۵ میلـی کـوری) توسـط افزایش محلول اسید کلریدریک نـرمال بـه اسـیدیته مـورد نظـر رسانده شد. مخلوط با استفاده از جریان هوا و حرارت ملایم خشک شد. پس از افزودن ۱۰۰میکرولیتر محلول سالین نرمال حاوی ۰/۵ میلـی گرم بلئومایسین، مخلوط ضمن بهم خوردن به مـدت ۱۵،۲۵،۴۵، ۶۰ و ۷۵دقـیقه در دماهـای ۲۵، ۴۵، ۸۰، ۹۵، ۱۱۰ درجـه سلسـیوس (درجه سلسیوس ±۵) حرارت دید. پس از رساندن دمای آن به محیط، محلول رادیواکتـیو بـه منظور کنترل کیفی توسط کروماتوگرافی روی لایـه نـازک سـیلیکاژل بـا حلال استات آمونیوم-متانول(۱:۱) بعـنوان فـاز مـتحرک تحـت بررسی قرار گرفـت که خلوص رادیو شیمیایی به فرم دو رادیوپیک رادیوداروی [^{111}In]ایندیوم بلئومایسین درR_f = ۰/۲۷ و R_f =۰/۷ بدسـت آمـد (نمـودار-۱). بـه مـنظور تسهیل بهتریـن شـرایط واکـنش، آزمایشـات لازم بـرای تعییـن اسیدیته، زمان، غلظت بلئومایسین و حرارت انجام گرفت.

آمـادهسـازی سـلولهای سرطانی جهت تزریق به حـیوانات: سـلولهـای مـربوط بـه رده سـارکومای فیبروبلاسـتی تـک سـلولی بـا کد NCBIC200 انستیتو پاسـتور ایـران کـه مربوط به تومور سارکومای موش از نـژاد Bulb/c مـی‌باشـد از انسـتیتو پاسـتور ایـران تهیه گـردید. بـانک سـلولی سـلول‌های مربوطه را در تانک ازت نگهـداری کـرده و بعـد از خارج کردن سلولها از انجمـاد آن را بـه صـورت کشـت شده در فلاسک ۲۵ میلـی‌مـتری حاوی محیط کشت کامل در اختیار ما قرار مـی‌دهـد. سـلول‌ها بعد از چند ساعت به کف فلاسک چسـبیده و بـه صـورت تک لایه‌ای کف فلاسک را پر مـی‌نمایـند. پـس از دریافت سلول‌ها و اطمینان از رشد طبیعـی آنها، محیط کشت را تعویض نموده و به کمک تریپسـین ۲۵٪ سلول‌های تک لایه‌ای را از کف فلاسک جـدا می‌کنیم و بعد از دوبار شستشو در RPMI آنها را بـه صـورت شـناور در محیط کشت در می‌آوریم. یک قطـره از سوسپانسـیون سلولی را به کمک پیپت پاستور بر روی لام نئوبار ریخته و در زیر میکروسکوپ، تعداد سـلولها را در پـنج ناحـیه مـربع شـکل لام در نواحـی مرکـزی و جانبی شمارش کرده و میانگین‌گیری نماییم. تعـداد سلولها در هر میلی‌لیتر نمونه معادل حاصلضرب میانگین شماره شده در عدد 10^4 می‌باشد.



نمودار-۱: رادیوکروماتوگرام [^{111}In] - ایندیوم بلئومایسین در سیستم فاز متحرک متانول-آمونیوم استات قطعه۶ و ۹(R_{fA2}=0.27 & R_{fB2}=0.70)

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Sunday, August 12, 2012

تست Viability: در این مرحله یک میلی لیتر از سلول‌های شناور را با یک قطره از ماده Tripan Blue مخلوط نموده و نمونه حاصل را توسط لام نئوبار در زیر میکروسکوپ مشاهده نمودیم. سلول‌های آسیب دیده با جذب رنگ آبی Tripan Blue از سلولهای زنده و سالم متمایز می‌شوند. با شمارش کل تعداد سلولهای زنده و آسیب دیده در سطح مربعی شکل لام، درصد زنده ماندن سلول‌ها به صورت درصد سلولهای زنده به کل سلولهای شمارش شده به دست می‌آید.

Subculture: سلولهای بر حسب تعداد (حداقل ۴×۱۰^{۶}) به فلاسک‌های دیگر منتقل شده تا برای استفاده در دفعات تزریق دیگر گشت داده شوند. ترکیب محیط کشت عبارت است از محیط کشت کامل سلولی و RPIM و محلول ۱۰FCS درصد و پنی سیلین استرپتومایسین (به مقدار ۵۰ میکروگرم در هر میلی‌لیتر و ۵۰ واحد در هر میلی‌لیتر) و محلول Fungison (۲۵۰ میکروگرم برای هر میلی لیتر محیط کشت). فلاسک‌ها در داخل انکوباتور ۳۷ درجه با جریان عبور گاز کربنیک ۵ درصد و رطوبت ۷۰ درصد نگهداری می‌شوند. در طول مدت کشت سلولها تحت کنترل و بازبینی قرار گفته و به محض پر شدن سطح محیط کشت از سلولها، محتویات فلاسک جهت تزریق سلولها به حیوان مورد استفاده قرار می‌گیرند.

تزریق سلولهای سرطانی به حیوانات: تریپسینه کردن جهت کنده شدن سلولها از بستر سطحی محیط کشت انجام شده و سلولها به صورت شناور در محیط کشت قرار می‌گیرند. بعد از ریختن سلولها در لوله آزمایش سلولها تحت سانتریفوژ g ۴۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه قرار می‌گیرند و در ته لوله ته نشین می‌شوند که به رنگ روشن تر از بقیه محلول کشت مشخص می‌شوند. بعد از خارج کردن مایع بالای سلولهای ته‌نشین شده، سلولها به منظور عاری شدن از تریپسین اضافه شده دوبار در محلول RPMI شستشو داده می‌شوند و تعداد آنها شمارش شده و تست Viability انجام می‌گیرد. مقدار سلول‌های لازم جهت تزریق به هر حیوان در حدود ۲۰۰۰۰۰ در نظر گرفته شد. با توجه به تعداد کل سلولها و مقدار لازم سلول برای هر حیوان، حجم لازم از محلول جهت تزریق به هر حیوان مشخص گردید. موهای پوست پشت حیوان در ناحیه dorsal (حدود ۱/۳ انتهای قدامی) با کمک قیچی جراحی در حدود ۱ سانتی‌متر مربع برداشته شده و محل با RPMI مرطوب شده و با ثابت نگه داشتن محل تزریق به کمک پنس آکسون، سلولها با حجم لازم به زیر پوست به توسط آنژیوکت اطفال شماره ۲۶ تزریق گردیدند. رعایت احتیاط لازم جهت جلوگیری از خروج سلولهای تزریق شده بعد از درآوردن آنژیوکت، در این مرحله ضروری است. به این روش trocar injection می‌نامند. حیوانات بعد از تزریق در حیوان خانه ایزوله تحت تغذیه عادی و درجه حرارت حدود $^{°c}$ ۲۲ طبق استاندارد NIH (National Institute of Health) قرار گرفتند تا تومورها رشد کرده و به اندازه لازم جهت استفاده در مراحل بعدی تحقیق برسند. بعد از گذشت حدود یک هفته از تزریق سلول‌های فیبرو سارکوم، قطر تومورها تحت اندازه‌گیری هفتگی قرار گرفتند. دو صفحه به ابعاد ۴۰× ۶۰×۵ به صورت موازی قرار گرفته که یکی از صفحات قابلیت حرکت داشته و باعث تغییر فاصله دو صفحه تا حداکثر ۶۰ میلی‌متر می‌گردد. وقتی که تومور در فاصله بین صفحات قرار گرفت، موقعیت دو صفحه توسط پیچ ثابت کننده ثابت شده و در نهایت فاصله بین دو صفحه توسط کولیسی با دقت ۰/۱ میلی‌متر اندازه‌گیری می‌شود. ایجاد تومور در ۹۰ درصد حیوانات تزریق شده حادث گردید، از هفته دوم به بعد حیوانات مبتلا به تومورهای بافت همبند تحت اندازه گیری قطر تومورها قرار گرفتند.

تجویز رادیودارو به موشهای حاوی تومورهای بافت همبند: به دو گروه موشهای سالم و توموری (n=5) (با تومور حدود ۲ سانتیمتر قطر) مقدار۵±۱۰۰ میکروکوری رادیودارو بفرم[^{111}In]ایندیوم بلئومایسین با حجم ۳ ±۵۰ میکرولیتر از طریق ورید دمی تزریق گردید و روند پراکنش رادیوداروها در دونمونه بوسیله عکسبرداری با دوربین گاما بروش SPECT انجام شد.

یافته ها

رادیوشیمی: کل نشاندارسازی و فرمولاسیون رادیوداروی حدود۳۰ دقیقه وقت گرفت که بازده رادیوشیمیایی ۸۵٪ تا ۹۹٪ بدست آمد. ایندیوم آزاد بفرم $InCl_3$[^{111}In] در سیستم کروماتوگرافی در Rf=۰ دیده میشود. در هر نشاندارسازی نسبت رادیوپیک رادیوداروی[^{111}In]ایندیوم بلئومایسین درR_f = ۰/۲۷ و R_f=۰/۷ یکسان و برابر CA_2/CB_2=0.27، میباشد. این نتایج دقیقا" با گزارش قبلی ما در مورد کمپلکس

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Sunday, August 12, 2012

[^{67}Ga] بلئومایسین وهمچنین نسبتهای مولی ذکر شده در دارونامه ها مطابقت دارد.

نسبت همولوگهای بلئومایسین با استفاده از داده های حاصل از نسبت جذب رادیو ایندیوم در کمپلکس بلئومایسین محاسبه شده(۱۷) و جرم ملکولی همولوگها نیز بطور تقریبی قابل محاسبه هستند (۱۷).

محاسبه میانگین جرم ملکولی: مطابق روش گزارش شده قبلی (۱۷) میانگین جرم ملکولی ۱۴۹۵،۲۲ برای نمونه بلئومایسین بکاررفته قابل محاسبه است.

محاسبه اکتیویته ویژه: با قرار دادن مقادیر در رابطه اکتیویته ویژه (۱۷) و با توجه به میانگین جرم ملکولی ۱۴۹۵،۲۲ برای نمونه ایندیوم-۱۱۱ بلئومایسین بکاررفته اکتیویته ویژه معادل ۰/۲Ci/mmol ±۱/۷۴۵ برای رادیودارو محاسبه گردید.

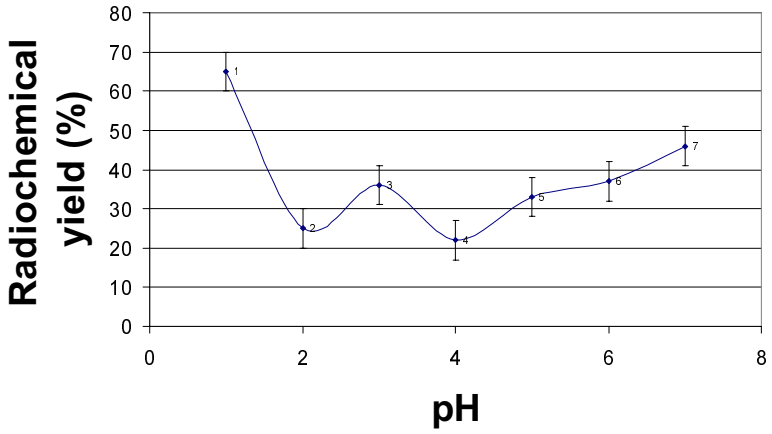
به منظور تسهیل بهترین شرایط واکنش آزمایشات لازم برای تعیین حرارت و زمان و نسبت بلئومایسین به اکتیویته انجام گرفت.

اثر اسیدیته: از آنجائیکه بلئومایسین دارای گروههای فعال شیمیایی است که به محیط بازی حساس میباشند افزایش مقادیر نسبی باز باعث تخریب کمپلکس میشود و به همین جهت با کاهش اسیدیته بازده شیمیایی کاهش میابد (نمودار –۲)

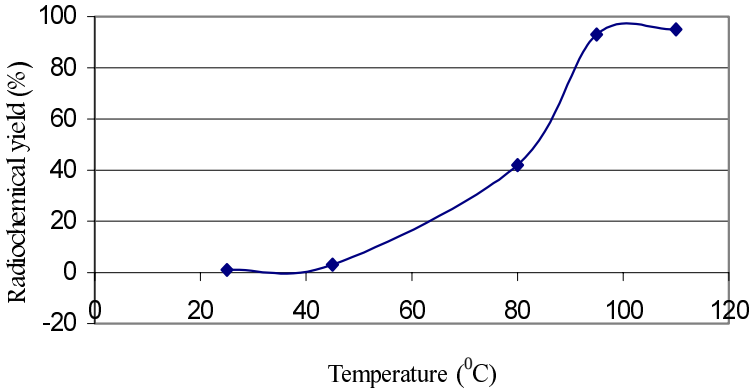
اثر حرارت: افزایش حرارت واکنش تا ۹۵ درجه سلسیوس باعث افزایش بازده و از ۹۵ تا ۱۱۰ درجه سلسیوس تغییری در بازده مشاهده نشد ازآنجائیکه احتمال شکستگی ملکولی و تخریب آن در درجه حرارت بیشتر است حرارت ۱۰۰ درجه سلسیوس بعنوان حرارت بهینه انتخاب گردید (نمودار-۳).

اثر زمان: در دمای بهینه ۱۰۰ درجه، بازده رادیوشیمیایی تا ۲۵ الی ۳۰ دقیقه افزایش یافت و سپس تغییر محسوسی نکرد (نمودار-٤).

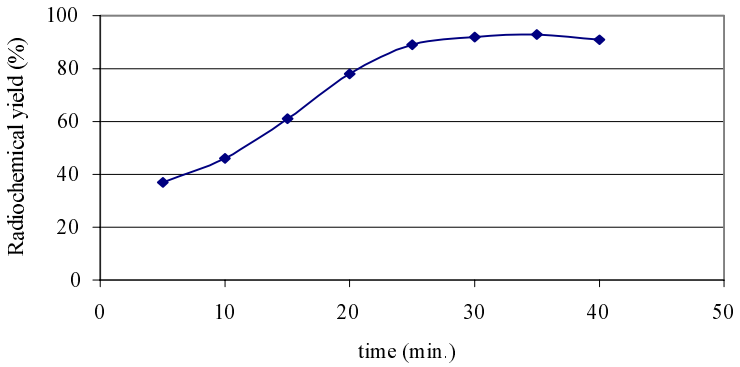
خلوص ماده نهایی با روش رادیوکروماتوگرافی بدقت مطالعه شد و اکتیویته اختصاصی حدود ۱/۷۴۵ Ci/mmol محاسبه شد.



نمودار۲- رابطه pH و بازده رادیوشیمیایی [^{111}In]ایندیوم بلئومایسین در ۸۰ درجه سلسیوس(SD: ± 5%)



نمودار-۳: رابطه دما و بازده رادیوشیمیایی [^{111}In]ایندیوم بلئومایسین در pH=2 (SD: ± %5)



نمودار-۴: رابطه زمان واکنش و نسبت اکتیویته [^{111}In]ایندیوم بلئومایسین به ایندیوم آزاد در pH=2 در ۱۰۰درجه سلسیوس(SD: ± %5)

اثـر غلظـت بلئومایسـین: واکـنش بـازای ۰/۵ میلیکوری از اکتیویته بفرم [^{111}In]ایندیوم کلراید مقادیر ۰/۱، ۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۷۵ و ۱ میلـیگرم بلئومایسـین در شـرائط فـوق تکـرار و بهتریـن بـازده برای حدود ۰/۵ میلـیگرم حاصـل شـد و از آن بیشـتر تغیـیری در بازده مشـاهده نشـد بنا بر این برای کاهش میزان بلئومایسین سـرد کـه در اتصال با سلول سرطانی با داروی نشاندار رقابـت میکند و همچنین عدم اتلاف داروی کرانقیمت و کاسـتن از آثـار سمی احتمالی آن مقدار ۰/۵ میلیگرم بلئومایسـین بازای ۰/۵ میلیکوری [^{111}In]ایندیوم کلراید بعـنوان مقـدار مناسـب تعییـن گردید، ضمنا این مقدار مشـابه نسـبتی اسـت که برای گالیوم بلئومایسین تعیین شده بود(۱۰).

بررسـی پـایداری: پس از ۴۸ ساعت تغییری در نسـبت دورادیوپـیک مربوط به رادیودارو به یکدیگر و همچنیـن نسـبت بـه ایـندیوم آزاد در محلول کمپلکس نشـــاندار شـــده مشـــاهده نگـــردید (بـــروش رادیوکروماتوگرافـی) کـه نشـانگر پـایداری کمـپلکس رادیودارویی فوق است.

فرمولاسـیون: ایـندیوم-۱۱۱ واکـنش نـداده قـابل جداسـازی از محلـول نهایـی بـوده ولی بخاطر حصول درصـد خلـوص فارماکوپـه ای قـابل صرف نظر است. [^{111}In]ایـندیوم بلئومایسـین براحتـی پـس از عـبور از صافی میکروبی ۰/۲۲ میکرون قابل تجویز به بیمار بوده و بواسطه خلوص رادیوشیمیایی بالا (بالای ۹۹ درصد)، عـاری بودن از حامل و اکتیویته اختصاصی بالا، مناسب ارسال به مراکز احتمالی درخواست کننده رادیودارو است.

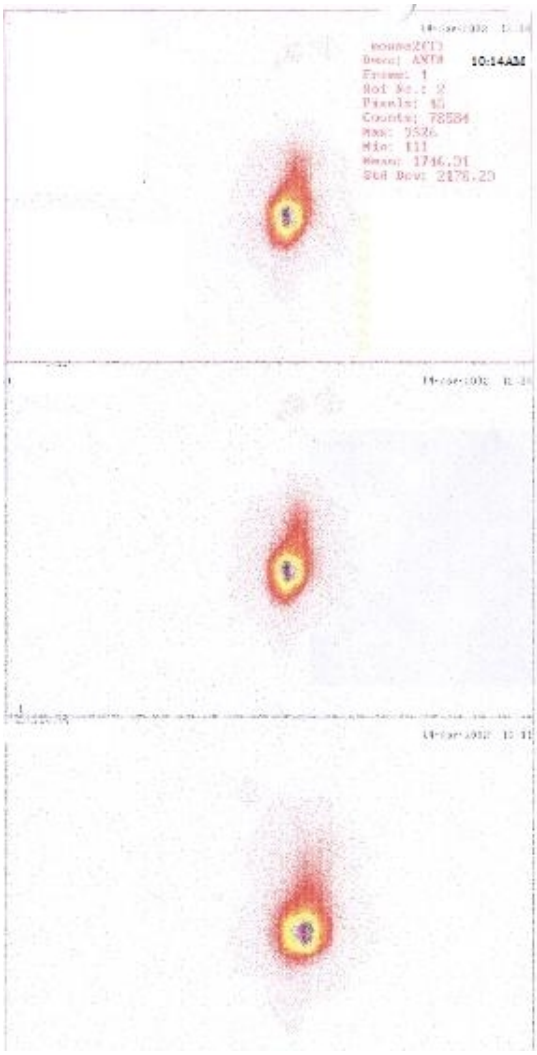
تصویربرداری: تصاویر اولیه SPECT قابل قبولی از تزریق ۱۰۰(SD: ± %5) میکروکوری رادیودارو درون وریـد دمـی موشهای توموری بدست آمد. در ۳۰ دقیقه اولـیه اکتیویته تقریبا در سراسر اندامها پراکنده شد. پس از گذشـت ۲ سـاعت، تصـویر تومـور خلفی در وسط ناحـیه پشـت قـابل رویـت اسـت ضمن اینکه پراکنش زمیـنه ای رادیواکتیویـته در بـدن دیده میشود. پس از ۳ سـاعت بیشـینه اکتیویته در ناحیه تومور خلفی مشاهده شـد در حالـیکه اکتیویـته زمیـنه به میزان زیادی کاهش یافـت و شـمای بسیار مناسبی از تومور مشاهده گردید (شکل-۱).

نتیجه گیری

در ایـن پـژوهش، آزمایشـات متعدد تهیه کمپلکس رادیوداروئـی[^{111}In]ایـندیوم بلئومایسین، جهت بدست آوردن شـرائط بهینه دما، غلظت، زمان و اسیدیته محیط در واکـنش شیمیایی انجام شد. نتایج بدست آمده نشان مـیدهد بـا افـزایش ۰/۵ میلـیگرم بلئومایسـین بـه ۰/۵ میلیکوری ایندیوم-۱۱۱ کلراید بفرم خشک و قرار دادن واکـنش طـی ۲۵ دقـیقه در دمـای ۹۰-۱۰۰ درجـه سلسـیوس رادیـوداروی[^{111}In]ایـندیوم بلئومایسـین، با راندمان رادیو شیمیایی۲ ±۹۹/۵ ٪ و اکتیویته اختصاصی حدود۰/۲± ۱/۷۵۲کوری بر میلی مول حاصل میشود، با اسـتفاده از نسـبت دو رادیوقلـه در نمونـه رادیـو اکتیو درصـد نسـبی دوهمولـوگ فعـال داروئـی بلئومایسـین محاسـبه گردید که برابر ۰/۲۷ برای همولوگ A_2 به B_2 میباشـد. اسـیدیته مناسـب نـیز حدود ۲ بدست آمد. بنا برایـن پایداری کمپلکسهای بلئومایسین ازجمله [^{111}In] -ایـندیوم بلئومایسـین بسـیار مهم است بطوریکه گاهی

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Sunday, August 12, 2012

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Sunday, August 12, 2012



شکل ۱- بررسی توزیع رادیوداروی ^{111}In بلئومایسین به روش تصویر برداری SPECTدر موش با تومورهای بافت همبند از وجه خلفی به ترتیب از بالا: پس از ۱-۲-۳ ساعت از تزریق ۵۰ میکرولیتر رادیودارو(۱۰۰ میکروکوری)(SD: ± %5)

مدتها در محلول باقی میماند و حتی میتوان آنرا اتوکلاو کرد ولی گاهی کمپلکس بطور ناخواسته ای ازهم میپاشد که این اتفاقات بستگی به شرایط پروسه تولید دارد.تصاویر مناسب اسکن SPECT پس از ۳ ساعت بعد از تزریق ۵±۱۰۰ میکروکوری رادیودارو در موشهای توموری مشاهده گردید که موید جایگیری مناسب رادیودارو در تومورهای بافت همبند میباشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از گروه پشتیبانی فنی سیکلوترون تقدیر و تشکر می نمایند. این پژوهش بر اساس پروژه مصوب مرکز کرج بنام تهیه و کنترل کیفی رادیوداروی [^{111}In]بلئومایسین مصوب سال ۱۳۸۰ انجام گرفت.

منابع

1. Hecht SM. Bleomycin: new perspectives on the mechanism of action. J Nat Prod. 2000; 63:158-68.
2. Marugesan N. In-111 bleomycin complexes.

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Sunday, August 12, 2012

J Biol Chem. 1982; 257: 8600.

3. Brooks RC, Carnochan P, Vollano JF, Powell Z, Sasabowski JK, Martellucci S, et al. Metal complexes of Bleomycin: Evaluation [Rh-105]-Bleomycin for use in targeted radiotherapy. Nucl Med Biol. 1999; 26:421-430.
4. Nouel JP, Renault H, Robert J, Jeanne C, Wicart L. Co-57 labelled bleomycin. Its value in the diagnosis of malignant tumors and of their extensions. La Nouvelle Press Medicale 1972; 1: 95.
5. Hou DY, Maruyama Y. Distribution of ^{111}In-bleomycin complex in small cell lung cancer cells by autoradiography. J Surg Oncol. 1992; 49: 93-97.
6. Hou DY, Hoch H, Johnston GS, Tsou KC, Jones AE, Farkas RJ, Miller EE. A new ^{111}In-bleomycin complex for tumor imaging: preparation, stability, and distribution in glioma-bearing mice. J Surg Oncol. 1984; 25: 168-175.
7. Kairemo KJ, Ramsay HA, Paavonen T, Bondestam S. Imaging and staging of head and neck cancer using a low pH In-111-bleomycin complex. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1996; 32B: 311-321.
8. Kairemo KJ, Ramsay HA, Paavonen TK, Jaaskela-Saari HA, Tagesson M, Ljunggren K, Strand SE. Biokinetics of indium-111-bleomycin complex in head and neck cancer-implementations for radiochemotherapy. Cancer Detec Prev. 1997; 21: 83-90.
9. Kairemo KJ, Ramsay HA, Tagesson M, Jekunen AP, Paavonen TK, Jaaskela-Saari HA, et al. Indium-111 bleomycin complex for radiochemotherapy of head and neck cancer-dosimetric and biokinetic aspects. Eur J Nucl Med 1997; 23: 631-638.
10. Jekunen AP, Kairemo KJ, Ramsay HA, Kajanti MJ. Imaging of olfactory neuroblastoma by In-111 bleomycin complex. Clin Nucl Med. 1996; 21:129-131.
11. Korppi-Tommola T, Huhmar H, Aronen HJ, Penttila P, Hiltunen J, Savolainen S, et al. ^{111}In-labelled bleomycin complex for the differentiation of high- and low-grade gliomas. Nucl Med Commun. 1999; 20: 145-152.
12. Jaaskela-Saari HA, Kairemo KJ, Ramsay HA, Grenman R. Labelling of bleomycin with Auger-emitter increases cytotoxicity in squamous-cell cancer cell lines. Intl J Radiat Biol. 1998; 73(5):565-570.
13. Areberg J, Bjorkman S. Extensive chemical degradation of bleomycin during attempted labelling with 51-Cr. Nuklearmedizin 1999; 38:120-3.

۱۴. علی اکبر جعفری خرمی. طراحی و ساخت کروماتوگرام اسکنر برای مقاصد نشاندار سازی و رادیوداروییی. گزارش سالیانه بخش سیکلوترون وپزشکی هسته‌ای، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای کرج، سازمان انرژی اتمی ایران، ۱۳۷۷ ، صفحه ۱۳۲.

۱۵. خسرو آردانه. تهیه و کنترل کیفی رادیوداروی ایندیوم-۱۱۱ بفرم $[^{111}In]InCl_3$. مجله علمی سازمان انرژی اتمی ایران، ۱۳۷۶، ۲۱، ص ۳۶.

۱۶. فرج تابعی. بررسی اثر کمپلکس $[^{67}Ga]$بلئومایسین و الکتروپوریشن در تومور بافت همبند در موش. رساله دوره دکترای پرتوپزشکی، تهران: دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۸۲.

۱۷. امیررضا جلیلیان. تهیه و تولید رادیوداروی $[^{67}Ga]$ – گالیوم بلئومایسین. مجله علمی سازمان انرژی اتمی ایران، ۱۳۸۲، ۲۹، ص ۳۳.

18. The Royal Pharmaceutical Society (UK). Martindale, the extra pharmacopoeia, 31st Ed. London, The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1996; 546-547.