



تهیه، کنترل کیفی، بررسی توزیع زیستی ایندیوم-۱۱۳م-دوتاتیت

فاطمه بلوری نوین^{۱*}، محمد میرزایی^{۱*}، رضا فقیهی^۲، فریبا جوهری ده‌ا^۱، صدیقه سینا^۲، کمال حداد^۲، فاطمه بادی‌پا^۱، حسن یوسف‌نیا^۱
۱. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۱۳۶۵-۳۴۸۶، تهران-ایران
۲. گروه مهندسی هسته‌ای، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه شیراز، صندوق پستی: ۷۱۹۳۶۱۶۵۴۸، شیراز-ایران

*Email: mhmirzaei@aeoi.org.ir

مقاله‌ی پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۸/۱۶ تاریخ بازنگری مقاله: ۱۴۰۱/۹/۲۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۹/۲۳

چکیده

در این مطالعه، به منظور تولید و توسعه یک رادیوداروی جدید تشخیصی جهت تصویربرداری از تومورهای حاوی گیرنده سوماتوستاتین، ترکیب نشان‌دار ایندیوم-۱۱۳م-دوتاتیت در شرایط بهینه با استفاده از ژنراتور تولید شده در داخل کشور تهیه شده و مطالعات پیش‌بالینی آن انجام شد. محصول نهایی با خلوص رادیوشیمیایی نزدیک به ۹۹٪ (RTLC و HPLC) و اکتیویته ویژه حدود اکتیویته ویژه حدود 1015×26.2 Bq/mol حاصل گردید. بررسی پایداری ترکیب نشان‌دار، خلوص رادیوشیمیایی بیش از ۹۶٪ را حداقل تا سه ساعت در بافر PBS و در سرم خون انسانی را نشان داد. نتایج بررسی توزیع زیستی و تصاویر ترکیب نشان‌دار ایندیوم-۱۱۳م-دوتاتیت در موش‌های سالم نشان داد که اندام‌های مجاری گوارشی مانند پانکراس، معده و روده که دارای سلول‌های بیان‌کننده گیرنده سوماتوستاتین هستند، جذب بالایی دارند.

کلیدواژه‌ها: ایندیوم-۱۱۳م، دوتاتیت، SPECT، بررسی توزیع زیستی

Preparation, Quality control, Biodistribution of [113mIn]In-DOTATATE

F. Bolorinovin^{1,2}, M. Mirzaei^{*1}, R. Faghihi², F. Joharidaha¹, S. Sina², K. Hadad², F. Badipa¹, H. Yousefnia¹

1. Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOL, P.O.Box: 11365-3486, Tehran – Iran

2. Department of Nuclear Engineering, Faculty of Mechanical Engineering, Shiraz University, P.O.Box: 7193616548, Shiraz - Iran

Research Article

Received 7.11.2022, Revised: 14.12.2022, Accepted 14.12.2022

Abstract

In this study, to produce and develop a new diagnostic radiopharmaceutical for the imaging of tumors with overexpressed somatostatin receptor, the [113mIn]In-DOTATATE chemical compound was prepared in optimal conditions using an in-house generator, and its preclinical studies were performed. The final product was obtained with a radiochemical purity of nearly 99% (RTLC and HPLC) and a specific activity of 26.2×1015 Bq/mol. The investigation of the stability of the labeled compound showed a radiochemical purity of more than 96% for at least three hours in PBS buffer and human blood serum. The results of the biodistribution and image assessment of the [113mIn]In-DOTATATE chemical compound in normal mice showed that the organs of the gastrointestinal tract such as the pancreas, stomach, and intestine, which have cells expressing the somatostatin receptor, have high uptake.

Keywords: Indium-113m, DOTATATE, SPECT, Biodistribution



۱. مقدمه

یک تشخیص دقیق و به موقع با کمترین احتمال تشخیص اشتباه، تشخیص نادرست یا تشخیص تاخیری در مدیریت هر بیماری بسیار مهم است [۱]. امروزه پزشکی هسته‌ای بخشی جدایی‌ناپذیر از مراقبت‌های بهداشتی مدرن محسوب می‌گردد. در پزشکی هسته‌ای از مولکول‌های زیستی نشان‌دار شده با رادیویزوتوپ‌ها استفاده می‌شود که می‌توانند اهداف مولکولی مختلف را در بدن نشان‌گیری نموده و بیماری‌های بدخیم و خوش‌خیم را جستجو کنند.

توزیع مقادیر کمی از یک مولکول نشان‌دار در بدن را می‌توان با استفاده از یک سیستم اختصاصی، مانند سیستم توموگرافی محاسباتی گسیل تک‌فوتون (SPECT) یا سیستم توموگرافی گسیل پوزیترون (PET) به صورت غیرتهاجمی در هر نقطه از بدن انسان دنبال کرد. امروزه سیستم‌های ژنراتور به دلایلی مانند هزینه‌های معقول و در دسترس قرار دادن رادیویزوتوپ‌های دختر به صورت بدون حامل، نقش مهمی را در تأمین رادیویزوتوپ‌ها برای توسعه رادیوداروهای جدید به خصوص برای مراکز تشخیصی دورتر از دسترس بازی می‌کنند [۲].

در میان رادیویزوتوپ‌های تشخیصی مورد استفاده برای تصویربرداری توموگرافی محاسباتی گسیل تک فوتون، تکنسیوم- ^{99m}Tc به دلایلی چون خواص فیزیکی مناسب و در دسترس بودن به صورت ژنراتور مولیدن- $^{99}\text{Tc}/^{99m}\text{Tc}$ بیش‌ترین کاربرد تشخیصی را دارد. با این حال، این رادیویزوتوپ تشخیصی ارزشمند اخیراً با کمبودهایی مواجه شده است [۳]. ایندیوم- ^{113m}In به دلایلی چون (۱) نیمه‌عمر فیزیکی کوتاه (۱/۶۶ ساعت، ۲) عدم انتشار β^- و (۳) گسیل گامای با انرژی (۲۰۶/۴۹ keV)، یک رادیویزوتوپ تشخیصی مناسب برای اهداف توسعه رادیوداروهای تشخیصی است [۴]. ایندیوم- ^{113m}In بدون حامل را می‌توان برای تصویربرداری استخر عروقی [۵]، اسکن ریه و کبد [۶] و تصویربرداری از مغز [۷] استفاده کرد. ایندیوم- ^{113m}In را می‌توان مستقیماً از ژنراتور قلع- $^{113}\text{In}/^{113m}\text{In}$ به شکل کلرید ایندیوم به دست آورد و می‌توان آن را در سینتی‌گرافی قلب و رادیوکاردیوگرافی نیز استفاده کرد [۸].

از آن‌جا که اسکن‌های انجام شده با اکتروتید نشان‌دار در تصویرسازی و مرحله‌بندی تومورهای نورواندوکراین در مقایسه با ابزارهای تصویربرداری معمولی مانند توموگرافی محاسباتی (CT)

و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، بهتر عمل کرده است، سینتی‌گرافی گیرنده‌های سوماتوستاتین با استفاده از رادیوداروی ایندیوم- ^{111}In -پنتروتاید (اکترواسکن) برای تصویربرداری تومورهای نورواندوکراین در سال ۱۹۹۴ مورد تأیید قرار گرفته است [۹]. هرچند ترکیبات نشان‌دار ^{68}Ga -DOTATOC و ^{68}Ga -DOTATATE به عنوان دو عامل تصویربرداری قدرتمند جهت تصویربرداری از گیرنده سوماتوستاتین با استفاده از روش تصویربرداری انتشار برای توموگرافی گسیل پوزیترون شناخته می‌شوند [۱۰، ۱۱]، هر دو ترکیب نشان‌دار جهت انتخاب بیمار برای درمان با ^{177}Lu -DOTATATE به خوبی مورد توجه قرار گرفتند، برخی تفاوت‌های جزئی در توزیع و دفع این ترکیبات، برتری جزئی ^{68}Ga -DOTATATE را نشان داده است [۱۲].

در این مطالعه، با توجه به ویژگی‌های فیزیکی مناسب ایندیوم- ^{113m}In و در دسترس بودن آن به صورت ژنراتور از یک سو، و ویژگی‌های بسیار مناسب پتید دوتاتیت در نشان‌گیری گیرنده سوماتوستاتین، ترکیب نشان‌دار ایندیوم- ^{113m}In -دوتاتیت (^{113m}In -DOTATATE) به عنوان عاملی جهت تصویربرداری از تومورهای نورواندوکراین به روش SPECT با استفاده از ژنراتور قلع- $^{113}\text{In}/^{113m}\text{In}$ توسعه یافته در کشور تهیه و مطالعات اولیه پیش‌بالینی بر روی ترکیب نشان‌دار انجام گردید.

۲. روش کار

۲.۱ مواد و تجهیزات

ایندیوم- ^{113m}In از ژنراتور قلع- $^{113}\text{In}/^{113m}\text{In}$ توسعه یافته در کشور تهیه شد. پتید دوتاتیت از شرکت ABX (رادبرگ، آلمان) خریداری شد. سایر مواد شیمیایی از شرکت سیگما آلد ریچ (هایدلبرگ، آلمان) خریداری شد. رادیوکروماتوگرافی لایه نازک با استفاده از اسکنر کروماتوگرافی لایه نازک Bioscan AR۲۰۰۰ (پاریس، فرانسه) انجام شد. ناخالصی‌های شیمیایی با دستگاه ICP (Turbo-AX-۱۵۰-Liberty Varian) اندازه‌گیری شد.

کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) با استفاده از سیستم KNAUER-D-۱۴۱۶۳، (برلین، آلمان) انجام شد. مطالعات حیوانی مطابق با دستورالعمل‌های استاندارد در مورد استفاده از حیوانات زنده در تحقیقات علمی، انجام شد. تصاویر با استفاده از سیستم SPECT دو سر (SMV)، فرانسه، (Sopha DST-XL) گرفته شد. اکتیویته نمونه‌ها توسط آشکارساز ژرمانیوم با خلوص بالا نوع N (NIGC-۴۰۲۰)



اطمینان حاصل شود که ایندیوم-۱۱۳م دوشیده شده واپاشی کرده باشد، در این صورت می‌توان اکتیویته ایندیوم-۱۱۳م را به فعالیت قلع-۱۱۳ نسبت داد.

خلوص شیمیایی به منظور بررسی وجود ناخالصی‌های فلزی در محلول رادیواکتیو نهایی که می‌تواند مشکلاتی را در فرایندهای نشان‌دارسازی به‌ویژه با پپتیدها ایجاد کند، تعیین گردید. بدین منظور از روش پلاسما جفت شده القایی (ICP-OES) جهت تعیین یون‌های فلزی احتمالی شامل آهن، روی، مس، زیرکونیوم و قلع استفاده شد.

خلوص رادیوشیمیایی ایندیوم-۱۱۳م کلراید شسته شده از ژنراتور با روش کروماتوگرافی لایه نازک فوری (ITLC) با دو سیستم حلال، ۱ میلی مولار DTPA و مخلوط ۱۰٪ آمونیوم استات: متانول بر روی کاغذ واتمن شماره ۲ به عنوان فاز ثابت اندازه‌گیری شد. در نهایت، کاغذ با استفاده از اسکنر RTLC اسکن شد.

۳.۲ تهیه و کنترل کیفی $^{113m}\text{In}[\text{In-DOTATATE}]$

برای به‌دست آوردن شرایط بهینه نشان‌دارسازی پپتید دوتاتیت با ایندیوم-۱۱۳م آزمایشات متعددی انجام شد و با تغییر پارامترهای نشان‌دارسازی شرایط بهینه نشان‌دارسازی به‌دست آمد. به طور خلاصه ۲ میلی لیتر از $^{113m}\text{In}[\text{InCl}_4]$ (کسرهای سوم تا ششم) شسته شده از ژنراتور ($2 \pm 20 \text{ mCi}$)، در اسید کلریدریک ۰/۰۵ مولار) به یک ویال واکنش بروسیلیکاتی حاوی مقادیر مختلف پپتید (۲/۵ تا ۳۰ میکروگرم محلول در آب دوبار یونیزه)، و مقادیر مختلف HEPES جامد (جهت تنظیم اسیدیته واکنش) اضافه شد و واکنش به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سلسیوس ادامه پیدا کرد. نهایتاً با اضافه نمودن آب دوبار یونیزه شده به واکنش و توقف واکنش، مخلوط از ستون Sep-Pak C₁₈ که به ترتیب با اتانول (۲ میلی‌لیتر) و آب (۵ میلی‌لیتر) از قبل آماده شده بود، عبور داده شد. سپس ستون با اتانول و نرمال سالین شسته و محصول نهایی با اکتیویته ویژه ۲/۵ mCi/ml از فیلتر ۰/۲۲ میکرونی عبور داده شد.

خلوص رادیوشیمیایی پپتید نشان‌دار شده نهایی با هر دو روش RTLC و HPLC بررسی شد. برای RTLC، مخلوط متانول: نرمال سالین (۵:۱) به عنوان فازهای متحرک در نظر گرفته شد، در حالی که هر دو کاغذ واتمن و سیلیکاژل به عنوان فاز ثابت استفاده شدند.

ستون HPLC با استفاده از دو سیستم حلال مختلف (الف) آب فوق خالص ۱٪ TFA (V/V) و (ب) استونیتریل، با سرعت

اندازه‌گیری و قله گامای ۳۹۱ کیلو الکترون ولت مبنای محاسبات قرار گرفت. نتایج به‌دست‌آمده به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (میانگین $\pm$ انحراف معیار) نمایش داده می‌شوند و برای مقایسه داده‌ها بر اساس معنی‌داری آماری $P < 0.05$ از آزمون T Student استفاده شد.

۲.۲ تهیه و کنترل کیفی ایندیوم-۱۱۳م

ایندیوم-۱۱۳م از دوشیدن ژنراتور قلع-۱۱۳/ ایندیوم-۱۱۳م توسعه یافته در کشور تهیه گردید. بدین منظور ستونی با میزان ۲۵ میلی کوری از رادیوایزوتوپ قلع-۱۱۳ بارگذاری شد و میزان اکتیویته دوشیده شده با بهره ۸۰٪ مقدار ۲۰ میلی کوری رادیوایزوتوپ ایندیوم-۱۱۳م حاصل شد. برای فرایند دوشش از ستون ژنراتور قلع-۱۱۳/ ایندیوم-۱۱۳م حاوی اکسید زیرکونیوم آب‌دار استفاده شد. برای استفاده از ایندیوم-۱۱۳م با بیش‌ترین غلظت رادیواکتیویته و کارایی، ژنراتور با مقادیر مساوی (۰/۵ میلی‌لیتر) از اسید کلریدریک ۰/۰۵ مولار هیدروکلراید شسته شد و محلول‌های شستشو در ظروف جداگانه جمع‌آوری شدند تا حداقل حجم شوینده با بیش‌ترین اکتیویته ایندیوم-۱۱۳م حاصل گردد. فعالیت هر نمونه با اندازه‌گیری ناحیه زیر قله انرژی پرتو گاما ۳۹۱ کیلو الکترون توسط آشکارساز HPGe مطابق رابطه (۱) اندازه‌گیری شد [۱۲]:

$$A = \frac{N}{\varepsilon \gamma t_s k_1 k_2 k_3 k_4 k_5} \quad (1)$$

که در آن ε بازده آشکارساز در فوتوپیک، γ احتمال انتشار فوتوپیک، t_s زمان زنده جمع‌آوری طیف نمونه برحسب ثانیه، k_1 ، k_2 ، k_3 ، k_4 و k_5 فاکتورهای اصلاحی و N سطح خالص زیر پیک فوتوپیک مربوطه بوده و به صورت رابطه (۲) محاسبه می‌شود:

$$N = N_s - (t_s / t_b) N_b \quad (2)$$

که در آن N_s سطح زیر پیک خالص در طیف نمونه است، N_b ناحیه پیک خالص مربوطه در طیف پس‌زمینه، t_s و t_b به ترتیب زمان زنده جمع‌آوری طیف نمونه و طیف پس‌زمینه برحسب ثانیه است.

به منظور بررسی خلوص رادیونوکلئیدی ایندیوم-۱۱۳م شسته شده از ژنراتور، طیف گاما محلول شویش با استفاده از یک آشکارساز HPGe کالیبره شده متصل به یک تحلیل‌گر چندکاناله بررسی شد. هم‌چنین، به منظور اندازه‌گیری مقدار قلع-۱۱۳ (رادیونوکلئید مادر) شسته شده از ژنراتور، محلول شسته شده از ژنراتور حداقل به مدت ۲۴ ساعت نگهداری شد تا



تا موش ۱۲ سانتی متر بود. میدان دید مفید (UFOV) ۵۴۰ میلی متر $\times$ ۴۰۰ میلی متر بود.

۳. نتایج و بحث

۱.۳ تهیه و کنترل کیفی ایندیوم- ^{113m}In

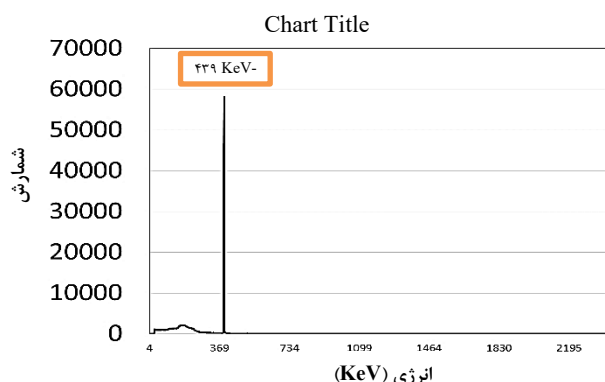
ایندیوم- ^{113m}In یک رادیوایزوتوپ گسیل کننده گامای تک انرژی (۳۹۳ keV) با نیمه عمر ۱/۶۶ ساعت و بدون انتشار بتا بوده که خواص فیزیکی مناسب و امکان تهیه آن از طریق ژنراتور قلع-۱۱۳/ایندیوم- ^{113m}In ، آن را به یک رادیونوکلئید با پتانسیل بالا برای توسعه ترکیبات جدید نشان دار تبدیل می کند.

جهت استفاده از ایندیوم- ^{113m}In با بیشترین غلظت اکتیویته، کسرهای ۰/۵ میلی لیتری ایندیوم- ^{113m}In شسته شده از ستون با اسید کلریدریک ۰/۰۵ مولار مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان داد کسرهای ۳ تا ۶ حاوی بیش از ۹۰٪ از اکتیویته ایندیوم- ^{113m}In موجود است و لذا این کسرها برای نشان دارسازی پپتید مورد استفاده قرار گرفت.

بررسی خلوص رادیونوکلئیدی ایندیوم- ^{113m}In شسته شده از ژنراتور با استفاده از آشکارساز HPGe، خلوص رادیونوکلئیدی بالاتر از ۹۹/۹۹۹٪ را نشان داد (شکل ۱). همچنین میزان متوسط ناخالصی قلع-۱۱۳ در نمونه شسته شده از ژنراتور برابر با ۰/۰۰۰۵٪ تعیین گردید.

بررسی خلوص شیمیایی جهت تعیین مقدار یون های فلزی در محلول نهایی با استفاده از روش پلاسما جفت شده القایی، مقادیر کمتر از ۰/۱ ppm را برای یون های فلزی احتمالی آهن، روی، مس، زیرکونیوم و قلع در محلول شسته شده با اسید کلریدریک ۰/۰۵ مولار نشان داد.

بررسی خلوص رادیوشیمیایی محلول $[\text{In}^{113m}]\text{InCl}_3$ با روش ITLC با دو سیستم حلال، DTPA ۱ میلی مولار و مخلوط ۱۰ درصد آمونیوم استات: متانول (۱:۱)، خلوص رادیوشیمیایی بیش تر از ۹۹٪ را نشان داد (شکل ۲).



شکل ۱. طیف اسپکترومتري گامای شسته شده از ژنراتور.

جریان ۱/۵ میلی لیتر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه مطابق با گرادیان زیر شسته شد:

۳-۰ دقیقه: محلول الف، ۱۰۰٪؛ محلول ب، ۰٪.

۱۰-۳ دقیقه: محلول الف، ۵۰٪؛ محلول ب، ۵۰٪.

۱۵-۱۰ دقیقه: محلول الف، ۰٪؛ محلول ب، ۱۰۰٪.

۴.۲ مطالعات پایداری

پایداری $[\text{In}^{113m}]\text{In-DOTATATE}$ در بافر PBS (۴ درجه سلسیوس) و در سرم انسانی (۳۷ درجه سلسیوس) مورد مطالعه قرار گرفت. پپتید نشان دار شده به مدت ۳ ساعت در بافر PBS (۴ درجه سلسیوس) نگهداری شد و خلوص رادیوشیمیایی کمپلکس با روش RTLC در فواصل زمانی مختلف بررسی شد. همچنین، پایداری ترکیب نشان دار در سرم خون انسانی با افزودن ۳۷ مگابکرل از ترکیب به ۵۰۰ میکرولیتر سرم تازه و انکوباسیون مخلوط در دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۳ ساعت در حالی مورد بررسی قرار گرفت که مقادیر کمی از مخلوط با استفاده از روش RTLC در فواصل زمانی مختلف آنالیز شد.

۵.۲ توزیع بیولوژیکی $[\text{In}^{113m}]\text{In-DOTATATE}$ در موش های صحرایی سالم

توزیع زیستی پپتید نشان دار در موش های صحرایی سالم در فواصل زمانی مختلف پس از تزریق ترکیب نشان دار شده (۷/۴ MBq) از طریق ورید دمی مورد مطالعه قرار گرفت. حیوانات قربانی شدند ($n=5$) و بافت ها شامل خون، کلیه ها، ریه، کبد، مغز، قلب، روده، معده، پوست، ماهیچه و استخوان توزین و با نرمال سالین شستشو داده شد. ID/g هر بافت با رابطه (۳) محاسبه شد:

$$ID / g\% = \left(\frac{Activity_{organ}}{Activity_{Total}} \right) \times 100 / m_{organ} \quad (3)$$

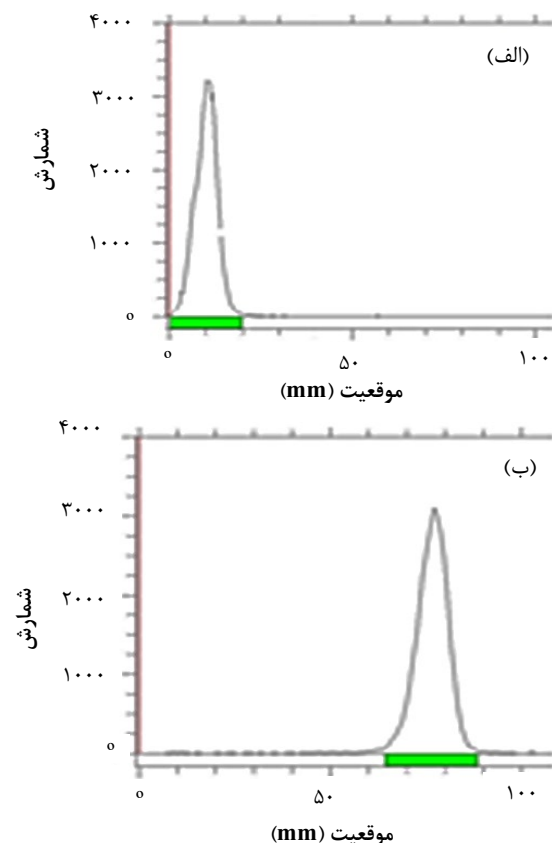
که در آن، A_0 اکتیویته تزریقی اصلاح شده نسبت به زمان است. A اکتیویته بافت مورد نظر بوده که طبق رابطه (۱) اندازه گیری می شود و W وزن بافت است.

۶.۲ مطالعات تصویربرداری

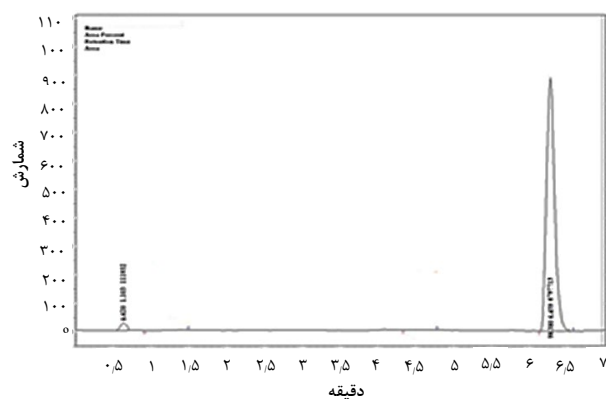
تصاویر SPECT پس از ۳۰ و ۶۰ دقیقه از تزریق ترکیب نشان دار $[\text{In}^{113m}]\text{In-DOTATATE}$ به موش های سالم با استفاده از سیستم SPECT دو سر گرفته شد. فاصله کولیماتور



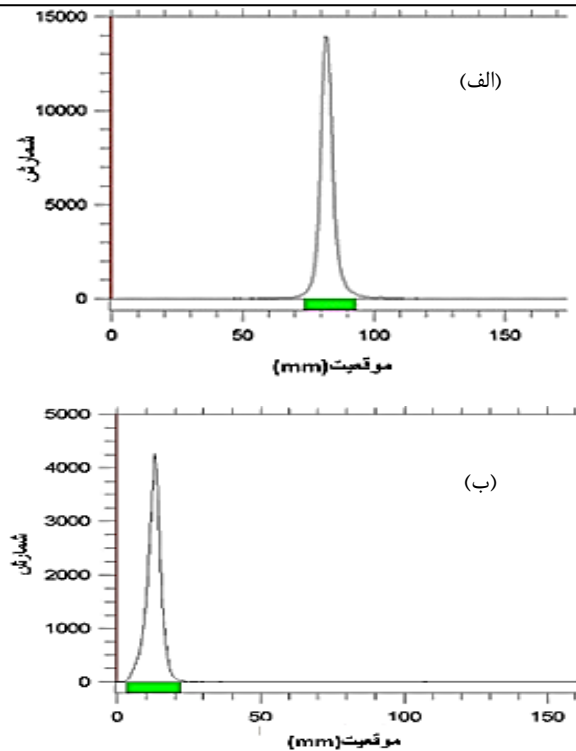
(۱:۵) است، در حالی که ایندیوم-۱۱۳m کلراید در مبدأ باقی مانده است. بررسی خلوص رادیوشیمیایی با HPLC نشان داد که ایندیوم-۱۱۳m کلراید با ماهیت آب دوست تر سریع تر (۰/۶۲ دقیقه) شسته می شود، در حالی که جزء سنگین تر $[^{113m}\text{In}]\text{In-DOTATATE}$ پس از ۶/۴۵ دقیقه شسته می شود (شکل ۴). نتایج نشان داد $[^{113m}\text{In}]\text{In-DOTATATE}$ را می توان با خلوص رادیوشیمیایی حدود ۹۹٪ در شرایط بهینه تهیه کرد.



شکل ۳. کروماتوگرام ITLC (الف) محلول $[^{113m}\text{In}]\text{InCl}_3$ ، (ب) ترکیب نشان دار $[^{113m}\text{In}]\text{In-DOTATATE}$ در مخلوط متانول: نرمال سالین (۵:۱).



شکل ۴. کروماتوگرام HPLC ترکیب نشان دار $[^{113m}\text{In}]\text{In-DOTATATE}$.



شکل ۲. کروماتوگرام ITLC محلول $[^{113m}\text{In}]\text{InCl}_3$ در دو سیستم حلال (الف) DTPA ۱ میلی مولار و (ب) مخلوط ۱۰ درصد آمونیوم استات: متانول (۱:۱).

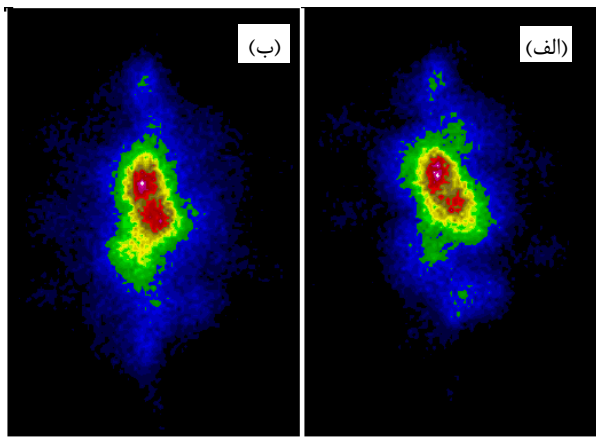
همان طور که در شکل ۲ نشان داده شده است ایندیوم-۱۱۳m کلراید در محلول DTPA ۱ میلی مولار به R_f های بالا مهاجرت نموده و گونه های شیمیایی مختلف دیگر در R_f های پایین باقی می ماند، در صورتی که ایندیوم-۱۱۳m کلراید در مخلوط ۱۰ درصد آمونیوم استات: متانول (۱:۱) در R_f های پایین باقی می ماند و گونه های شیمیایی مختلف دیگر به R_f های بالا مهاجرت می نماید.

۲.۳ تهیه و کنترل کیفی $[^{113m}\text{In}]\text{In-DOTATATE}$

شرایط بهینه نشان دارسازی پپتید دوتاتیت با ایندیوم-۱۱۳m تغییر پارامترهای مؤثر در نشان دارسازی به شرح زیر تعیین گردید: ۱۵ میکروگرم از پپتید DOTATATE به ویال حاوی ۳۷۰ مگابکرل ایندیوم-۱۱۳m کلراید اضافه شده و pH واکنش با استفاده از HEPES در ۳/۸ تنظیم شد. واکنش برای ۱۵ دقیقه در ۹۵ درجه سلسیوس ادامه یافته و محصول نهایی توسط ستون C_{18} Sep-Pak خالص سازی شد. اکتیویته ویژه پپتید نشان دار شده نهایی $26.2 \times 10^{15} \text{ Bq/mol}$ بود.

خلوص رادیوشیمیایی محصول نهایی با استفاده از هر دو روش HPLC و RTLC مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه RTLC در شکل ۳ نشان داده شده است که نشان دهنده مهاجرت پپتید نشان دار به R_f بالاتر در مخلوط متانول: سالین





شکل ۶. تصاویر موش‌های سالم الف) ۳۰ و ب) ۶۰ دقیقه پس از تزریق ترکیب نشان‌دار $[^{113m}\text{In}]\text{In-DOTATATE}$.

۴. نتیجه‌گیری

در این مطالعه، رادیوایزوتوپ ایندیوم- $m113$ از مولد ایندیوم- $m113$ /قلع-۱۱۳ توسط اسید کلریدریک 0.5% به مقدار 6.5 میلی‌کوری با بهره 80% دوشیده شد. سپس فرایند نشان‌دارسازی با پپتید دوتاتیت و بهره حدود 94% انجام شد. ترکیب نشان‌دار ایندیوم- $m113$ -دوتاتیت جهت تصویربرداری از تومورهای حاوی گیرنده سوماتوستاتین با خلوص رادیوشیمیایی نزدیک به 99% و اکتیویته ویژه $26.2 \times 10^{15} \text{ Bq/mol}$ برای مطالعات پیش‌بالینی مورد استفاده قرار گرفت. نتایج به‌دست آمده نشان داد که ترکیب از پایداری بالایی در بافر PBS و سرم خون انسانی برخوردار بوده و تمایل بالایی در اتصال به سلول‌های دارای گیرنده سوماتوستاتین در محیط آزمایشگاهی و در محیط زنده دارد. با توجه به نتایج مشاهده شده، ترکیب نشان‌دار ایندیوم- $m113$ -دوتاتیت می‌تواند جهت تشخیص تومورها با گیرنده سوماتوستاتین در بیماران سرطانی مورد استفاده قرار گیرد.

۳.۳ مطالعات پایداری

ارزیابی ترکیب نشان‌دار شده نهایی در PBS (۴) درجه سانتی‌گراد) و در سرم انسانی (۳۷ درجه سلسیوس)، خلوص رادیوشیمیایی بیش از 96% را حداقل تا سه ساعت پس از قرار گرفتن در بافر PBS و در سرم خون انسانی را نشان داد که حاکی از پایداری نسبتاً بالای پپتید نشان‌دار است.

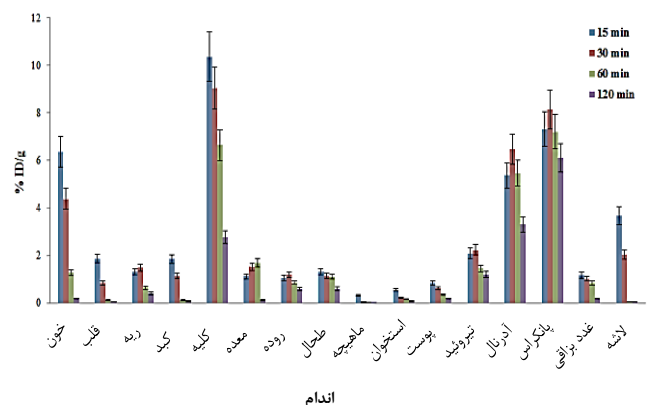
۴.۳ توزیع زیستی ترکیب نشان‌دار $[^{113m}\text{In}]\text{In-DOTATATE}$ در موش‌های صحرایی سالم

توزیع زیستی ترکیب نشان‌دار $[^{113m}\text{In}]\text{In-DOTATATE}$ در موش‌های صحرایی سالم در فواصل زمانی مختلف پس از تزریق مورد مطالعه قرار گرفت و درصد دز تزریقی در هر گرم از هر بافت به صورت $\% \text{ID/g}$ محاسبه شد (شکل ۵).

همان‌طور که در شکل ۵ نشان داده شده است تجمع بالایی ترکیب نشان‌دار در اندام دارای گیرنده سوماتوستاتین مانند پانکراس نشان‌دهنده تجمع تخصصی ترکیب نشان‌دار است. همچنین معده تجمع بالایی از ترکیب نشان‌دار را در خود نشان می‌دهد. تجمع ترکیب نشان‌دار در بافت کلیه نشان می‌دهد که مجاری ادراری مسیر اصلی دفع برای این ترکیب نشان‌دار محسوب می‌گردد که با نحوه دفع سایر رادیوپپتیدها همخوانی دارد.

۵.۳ مطالعات تصویربرداری

تصاویر SPECT پس از ۳۰ و ۶۰ دقیقه از تزریق ترکیب نشان‌دار $[^{113m}\text{In}]\text{In-DOTATATE}$ به موش‌های سالم با استفاده از سیستم SPECT دو سر گرفته شد (شکل ۶).



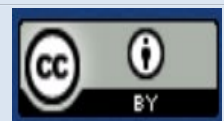
شکل ۵. توزیع زیستی ترکیب نشان‌دار $[^{113m}\text{In}]\text{In-DOTATATE}$ در موش‌های سالم تا ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق ($n=5$).



1. Singh H. Helping health care organizations to define diagnostic errors as missed opportunities in diagnosis Joint Commission. *J Qual Patient Safety*. 2014;40: 99–101.
2. Knapp F.F, Mirzadeh S. The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. *Eur. J. Nucl. Med*. 1994;21:1151-1165.
3. Ruth T.J. Annual Review of Nuclear and Particle Science The Shortage of Technetium-99m and Possible Solutions. *Annu. Rev. Nucl. Part. Sci*. 2020;70:77-94.
4. Chu S.Y.F. The Lund/LBNL Nuclear Data Search. Version 2.0, February. <http://nucleardata.nuclear.lu.se/nucleardata/toi/index.asp> (1999).
5. Stern H.S, Zolle I, McAfee J.G. Preparation of technetium (Tc99m)-labeled serum albumin (human). *Int. J. Appl. Radiat. Isot*. 1965;16:283-288.
6. Brookeman V.A, Sun P.C.J, Bruno F.P, Dunavant B.G, Mauderli W. Internal distribution and absorbed dose calculations for radioactive indium liver and lung scanning agents. *Am. J. Roentgenol*. 1970;109.
7. O'Mara R.E, Subramanian G, McAfee J.G, Burger C.L. Comparison of ^{113m}In and other short lived agents for cerebral scanning. *J. Nucl. Med*. 1969;10:18-27.
8. Mostafa M, El-Sadek A.A, El-Said H, El-Amir M.A. $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ – $^{113}\text{Sn}/^{113m}\text{In}$ Dual Radioisotope Generator Based on 6-Tungstocerate(IV) Column Matrix. *J. Nucl. Radiochem. Sci*. 2009;10:1-12.
9. Schirmer W.J, Melvin W.S, Rush R.M, O'Dorisio Th.M, Pozderac R.V, Olsen J.O, Ellison E.C. Indium-111-pentetreotide scanning versus conventional imaging techniques for the localization of gastrinoma. *Surgery*. 1995;118:1105–1113.
10. Aghanejad A, Jalilian A.R, Maus S, Yousefnia H, Geramifar P, Beiki D. Optimized production and quality control of ^{68}Ga -DOTATATE. *Iran J Nucl Med*. 2016;24(1):29-3.
11. Raj N, Reidy-Lagunes D. The Role of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in Well Differentiated Neuroendocrine Tumors: A Case-Based Approach Illustrates Potential Benefits and Challenges. *Pancreas*. 2018;47:1–5.
12. Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, Lubberink M, Sandström M, Garske-Román U, Lundqvist H, Granberg D, Eriksson B. Quantitative and qualitative intrapatient comparison of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{68}Ga -DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J. Nucl. Med*. 2014;55:204-210.
13. Yousefnia H, Zolghadri S, Jalilian A.R, Tajik M, Ghannadi-Maragheh M. Preliminary dosimetric evaluation of ^{166}Ho -TTHMP for human based on biodistribution data in rats. *Appl. Rad. Iso*. 2014;94:260-265.

COPYRIGHTS

©2021 The author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, as long as the original authors and source are cited. No permission is required from the authors or the publishers.

**استناد به این مقاله**

بلوری نوین، فاطمه، میرزایی، محمد، فقیهی، رضا، جوهری دها، فریبا، سینا، صدیقه، حداد، کمال، بادی‌پا، فاطمه، یوسفنیا، حسن. (۱۴۰۳)، تهیه، کنترل کیفی، بررسی توزیع زیستی ایندیوم-۱۱۳-دوتاتیت. *مجله علوم، مهندسی و فناوری هسته‌ای*، ۱۰۹ (۳)، ۲۹–۳۵. DOI: <https://doi.org/10.24200/nst.2024.1526>

Url: https://jonsat.nstri.ir/article_1526.html

