



## تولید و کنترل کیفی رادیوداروی $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ برای تسکین درد متاستازهای استخوان

لاله صفرزاده\*<sup>۱</sup>، محمد قنادی مراغه<sup>۲</sup>، اکبر انوری<sup>۳</sup>، سید محمودرضا آقامیری<sup>۳</sup>، سیمیندخت شیروانی آرانی<sup>۲</sup>، علی بهرامی سامانی<sup>۲</sup>  
۱. گروه مهندسی کاربرد پرتوها، دانشگاه شهید بهشتی، صندوق پستی: ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳، تهران - ایران  
۲. پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۳۶-۱۴۳۹۵، تهران - ایران  
۳. گروه مهندسی پرتو پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی، صندوق پستی: ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳، تهران - ایران

**چکیده:** متاستاز استخوان از عواقب اصلی برخی سرطان‌ها مثل سرطان پروستات، سینه و ریه است که با درد شدید استخوانی همراه است. رادیونوکلید  $^{175}\text{Yb}$  با نیم-عمر ۴٫۱۸ روز و پرتو بتا با بیشینه انرژی ۴۷۰keV (۸۶٪)، پرتو گاما با فراوانی کم، و تولید آسان و ارزان جای‌گزین مناسبی برای دیگر رادیونوکلیدها است. رادیونوکلید  $^{175}\text{Yb}$  در رآکتور تحقیقاتی ۵MW تهران از طریق بمباران نوترونی طبیعی  $^{174}\text{Yb}_2\text{O}_3$  تولید شد. خلوص رادیونوکلیدی  $^{175}\text{Yb}$  با استفاده از سیستم طیف‌سنج گامای مجهز به آشکارساز ژرمانیم فوق‌خالص با قدرت تفکیک بالا تعیین شد. ترکیب EDTMP با  $^{175}\text{Yb}$  در مدت یک ساعت، در دمای اتاق و در pH=۸-۹ نشان‌دار شد. کنترل کیفی و مطالعات توزیع زیست‌شناختی  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  تهیه شده، بر روی موش صحرائی به انجام رسید. خلوص رادیوشیمیایی ترکیب حاصل با استفاده از کروماتوگرافی لایه‌ی نازک بالغ بر بیش از ۹۹٪ تعیین شد. نتایج به دست آمده، خصوصیات توزیع زیست‌شناختی مناسبی را برای  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  نشان داد که حاکی از تمرکز عمده‌ی این رادیودارو در استخوان بود. این رادیودارو با گذشت ۴ روز از دیگر اندام‌ها پاک‌سازی شد. این پژوهش نشان داد که  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  یک رادیوداروی مناسب با نیم-عمر نسبتاً بالا و دز پایین برای تسکین درد متاستازهای استخوان است.

**کلیدواژه‌ها:** متاستازهای استخوان،  $^{175}\text{Yb}$ ، رادیودارو، EDTMP، توزیع زیست‌شناختی

## Production and Quality Control of $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ for Pain Palliation of Bone Metastases

L. Safarzadeh<sup>\*1</sup>, M. Ghannadi-Maragheh<sup>2</sup>, A. Anvari<sup>3</sup>, S.M.R. Aghamiri<sup>3</sup>, S. Shirvani-Arani<sup>2</sup>, A. Bahrami-Samani<sup>2</sup>  
1. Radiation Application Department, Shahid Beheshti University, P.O.Box: 1983963113, Tehran - Iran  
2. Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOL, P.O.Box: 14395-836, Tehran - Iran  
3. Radiation Medicine Department, University of Shahid Beheshti, P.O.Box: 1983963113, Tehran - Iran

**Abstract:** Bone metastasis is a major consequence of several cancers. The prostate, breast, lung cancers are mostly associated with the bone pain. Different radioisotopes are used for the bone pain palliation.  $^{175}\text{Yb}$  is proposed as a proper alternative to other radioisotopes due to its relatively long half-life ( $T_{1/2}=4.18$  days), maximum energy beta particle  $E_{\beta}=470$  keV (86%), low abundance gamma emission, low cost, and easy production. In this study,  $^{175}\text{Yb}$  was obtained by thermal neutron bombardment of a natural  $^{174}\text{Yb}_2\text{O}_3$  sample in the 5MW Tehran Research Reactor (TRR). The radionuclide purity of the  $^{175}\text{Yb}$  was ascertained by recording gamma ray spectra using a gamma spectrometer with a HPGe detector. Radiolabeling was completed in one hour by the addition of EDTMP at room temperature and pH=8-9. The quality control and biodistribution studies were carried out in normal wild-type rats. The radiochemical purity was determined by ITLC and the results were found to be higher than 99%. This study showed favorable biodistribution features of  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  which are indicating its significant accumulation in the bone. Also, it was observed that clearance of the activity from other organs accrued after 4 days. This research presents  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  as a suitable radiopharmaceutical with a proper half-life and low dose for the bone palliation of skeletal metastases.

**Keywords:** Bone Metastases,  $^{175}\text{Yb}$ , Radiopharmaceutical, EDTMP, Biodistribution

\*email: Lalesafarzade@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۰/۱۱/۲۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۱/۶/۶





## ۱. مقدمه

درگیر می‌شوند و بیماران درد بسیاری را در جاهای مختلف بدن احساس می‌کنند، برای درمان هدفمند نواحی دچار متاستاز استخوان، یک روش تسکین درد با کم‌ترین عوارض جانبی ضروری است [۷]. درمان با استفاده از رادیوداروها بسیار مؤثر بوده است. رادیوداروهای درمانی، مولکول‌های نشان‌دار شده با رادیونوکلیدهای ویژه‌ای هستند که برای تحویل دزهای درمانی مناسب به ناحیه‌ی خاصی از بدن از طریق تابش‌های یوننده استفاده می‌شوند [۸]. مزیت‌های قابل توجه درمان رادیونوکلیدی شامل توانایی درمان هم‌زمان بیماری در قسمت‌های مختلف بدن، تزریق آسان، قابلیت تکرار درمان و درمان هم‌زمان با دیگر روش‌های درمانی است [۹].

امروزه به منظور درمان متاستاز استخوان، رادیوایزوتوپ‌های مختلفی نظیر  $^{32}\text{P}$ ،  $^{186}\text{Re}$ ،  $^{153}\text{Sm}$ ،  $^{177}\text{Lu}$  و  $^{166}\text{Ho}$  پیشنهاد می‌شوند [۵، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵]. دسترسی آسان به رادیوداروها و رادیونوکلیدها ضرورتی برای پزشکی هسته‌ای است، در کنار آن رادیوداروی تولید شده باید دارای کیفیت بالا، قیمت پایین، خواص فیزیکی، شیمیایی و زیست‌شناختی مناسب نیز باشد. به علاوه، نیم-عمر فیزیکی رادیونوکلید باید به اندازه‌ای باشد که در اندام به خوبی استقرار یافته و امکان ارسال آن به مراکز پزشکی هسته‌ای دوردست وجود داشته باشد [۱، ۹]. در جدول ۱ چند نمونه از این رادیوداروهای پرکاربرد و برخی ویژگی آن‌ها آورده شده است. همچنین خلاصه‌ای از خصوصیات لانتانیدها که به عنوان رادیونوکلیدهای سودمند در پزشکی هسته‌ای کاربرد دارند در جدول ۲ داده شده است [۱۶]. هدف از این مطالعه، تولید  $^{175}\text{Yb}$  بود که با استفاده از اکسید ایتربیم طبیعی  $^{174}\text{Yb}_2\text{O}_3$  در رآکتور تحقیقاتی تهران به انجام رسید؛ نشان‌دارسازی  $^{175}\text{Yb}$  با  $\text{EDTMP}^{(1)}$ ، مطالعه‌ی پایداری و بررسی اثرات زیست‌شناختی این ترکیب در آزمایش‌های حیوانی از اهداف دیگر این پژوهش بود.

انتقال و جابه‌جایی سلول‌های سرطانی را متاستاز گویند و شایع‌ترین نوع آن، متاستاز استخوان است [۱]. متاستاز استخوان از واکنش متقابل بین سلول‌های تومور و استخوان ایجاد می‌شود، سلول‌های تومور به سلول‌های استخوان می‌چسبند و در آنجا تکثیر می‌شوند [۲]. تومورهایی که معمولاً موجب متاستاز استخوان می‌شوند شامل کارسینومای سینه، ریه، کلیه، پروستات، تیروئید، و ملانومای پوستی هستند؛ تومورهایی مانند کارسینومای تخمدان و سارکوم‌های بافت نرم به ندرت دچار متاستاز استخوان می‌شوند [۳].

طبق آمار انجمن جراحان آمریکا هر سال بیش از ۱/۲ میلیون مورد جدید سرطان در آمریکا شناسایی می‌شود که تقریباً ۵۰٪ آن‌ها دچار متاستاز استخوان می‌شوند. استخوان رایج‌ترین مکان برای ایجاد متاستاز است. در بیش‌تر موارد متاستازهای استخوان منتشر شده درمان را با مشکل مواجه می‌کنند. عواقب هم‌چون درد، شکستگی، فلج شدن و افزایش کلسیم خون و فشار روی نخاع، کارآیی و کیفیت زندگی را کاهش می‌دهد؛ درد رایج‌ترین نشانه در ۷۰٪ از بیماران است. درد همراه با متاستاز استخوان اغلب با مسکن‌های مخدر آرام می‌شود. کنترل بیماری به مقدار زیاد مسکن نیاز دارند که اثر جانبی آن کاهش قابل توجه کیفیت زندگی بیمار است [۴، ۵]. نزدیک به شش دهه است که متخصصان برای کاهش اثرات ناشی از متاستاز استخوان در حال انجام مطالعه و آزمایش هستند و پژوهش در این زمینه هم‌چنان ادامه دارد.

کنترل درد استخوان به چند صورت امکان‌پذیر است. غیر از عمل جراحی که در بعضی از سرطان‌ها انجام می‌شود، بی‌حسی، استفاده از تابش هسته‌ای، ریشه‌کشی از طریق امواج رادیویی، هورمون‌ها، شیمی‌درمانی از روش‌های رایج درمان هستند [۶]. با توجه به این که در متاستاز استخوان معمولاً نواحی متعددی

جدول ۱. رادیوداروهای کاهش‌دهنده‌ی درد ناشی از متاستازهای استخوان [۱۷، ۱۸]

رادیونوکلید	بیشینه انرژی تابش (MeV)	بیشینه برد ذره (mm)	میانگین انرژی بتا (MeV)	نیم-عمر (روز)	انرژی فوتون (MeV)
استرانتسیم-۸۹	۱،۴۶	۷	۰،۵۸۳	۵۰،۵	-
فسفر-۳۲	۱،۷۱	۸،۵	۰،۶۹۵	۱۴،۳	-
قلع-۱۱۷m	۰،۱۵ (IC)	۰،۳	-	۱۴	۰،۱۵۹
لوتسیم-۱۷۷	۰،۵	۱،۱	۰،۱۴	۶،۷	۰،۲۰۸
رنیم-۱۸۶	۱،۰۸	۵	۰،۳۶۲	۳،۷	۰،۱۳۷
ساماریم-۱۵۳	۰،۸۱	۴	۰،۲۲۹	۱،۹	۰،۱۰۳
رادیوم-۲۲۳	( $\alpha$ ) ۵،۷۸	<۰،۰۱	-	۱،۱	۰،۱۵۴
رنیم-۱۸۸	۲،۱۲	۱۰	۰،۷۶۴	۰،۷۱	۰،۱۵۵

**جدول ۲.** ویژگی لانانیدهای مورد استفاده در پزشکی هسته‌ای [۱۹]

روش تولید	انرژی آلفا (MeV)	بیشینه انرژی بتا (MeV)	انرژی گاما (MeV)	نیم-عمر (ساعت)	رادیونوکلید
رآکتور و ژنراتور		۲,۱۸,۱,۳۱	۰,۳۲۹, ۰,۴۸۷	۴۰	$^{141}\text{La}$
رآکتور		۱,۰۷	۰,۲۸۶	۵۳	$^{149}\text{Pm}$
رآکتور		۰,۸	۰,۰۷۰	۴۶,۸	$^{153}\text{Sm}$
سیکلوترون	۳,۹۷		۰,۸۵۳-۰,۱۶۵	۴,۲	$^{149}\text{Tb}$
سیکلوترون			۰,۳۴۴	۱۷,۵	$^{152}\text{Tb}$
رآکتور		۱,۲۹	۰,۰۹۵	۲,۴	$^{165}\text{Dy}$
رآکتور		۱,۷۸, ۱,۸۴	۰,۰۸۱	۲۶,۸	$^{166}\text{Ho}$
رآکتور		۰,۳۴	۰,۰۰۸	۲۳۰,۴	$^{169}\text{Er}$
رآکتور		۰,۴۷	۰,۳۹۶, ۰,۲۸۶, ۰,۱۴۴, ۰,۱۱۳	۱۰۰,۸	$^{175}\text{Yb}$
رآکتور		۰,۵	۰,۱۱۳, ۰,۲۰۸	۱۶۰,۸	$^{177}\text{Lu}$

**۲. روش کار****۱.۲ تولید  $^{175}\text{Yb}$** 

در رآکتور تحقیقاتی تهران از بمباران نوترونی پودر ایتربیم اکسید طبیعی ( $\text{Yb}_2\text{O}_3$ ) از طریق واکنش هسته‌ای  $^{174}\text{Yb}(n, \gamma)^{175}\text{Yb}$  تهیه شد. فراوانی  $^{174}\text{Yb}$ ، ۳۱,۸۳٪ و سطح مقطع گیراندازی نوترون گرمایی آن ۶۳b بود [۱۶، ۱۲]. یک میلی‌گرم از پودر  $\text{Yb}_2\text{O}_3$  پس از حل شدن در یک میلی‌لیتر نیتریک اسید ۱ درصد و تبخیر و خشک شدن در درون ظرف کوارتز با گاز نیتروژن در ظرف‌های آلومینیمی کاملاً بسته قرار گرفت. سپس به مدت هفت روز با نوترون‌های گرمایی با شار  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  پودر پرتودهی شده در یک میلی‌لیتر هیدروکلریک اسید ۰,۱ مولار حل و محلول حاصل تحت گرمای ملایم تبخیر و سپس یک میلی‌لیتر آب مقطر به آن اضافه شد. فعالیت پرتوزایی  $^{175}\text{YbCl}_3$  به وسیله‌ی دز-کالیبراتور اندازه‌گیری شد.

**۱.۱.۲ بررسی خلوص رادیونوکلیدی ایتربیم-۱۷۵**

بررسی خلوص رادیونوکلیدی  $^{175}\text{Yb}$  با استفاده از طیف‌سنج گامای مجهز به آشکارساز ژرمانیم فوق‌خالص<sup>(۲)</sup> (HPGe) با قدرت تفکیک بالا و سیستم شمارش سوسوزن مایع به انجام رسید. برای حل مشکل زمان مرده‌ی سیستم در مواردی که فعالیت پرتوزایی نمونه بالا بود، نمونه قبل از شمارش تا حد یک میکروکوری رقیق شد.

**۲.۱.۲ توزیع زیست‌شناختی  $^{175}\text{YbCl}_3$  در موش صحرائی**

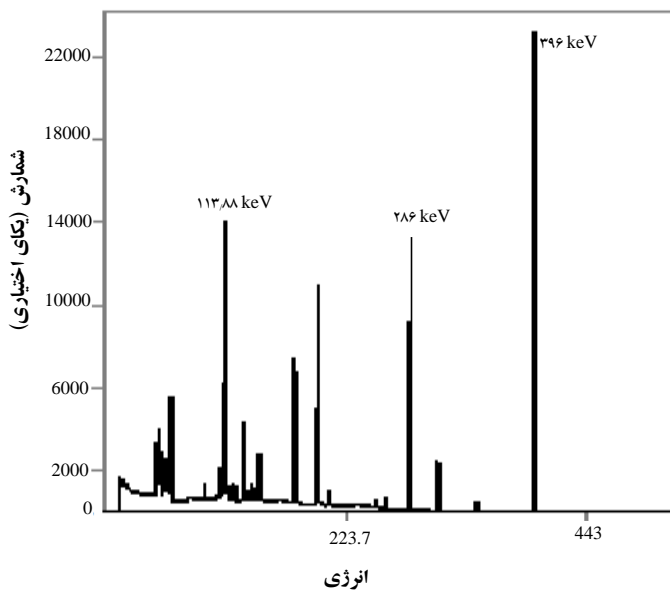
برای بررسی توزیع زیست‌شناختی فلز آزاد ایتربیم-۱۷۵، از موش‌های صحرائی به وزن ۱۸۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. به هر یک از موش‌ها ۱۵۰ تا ۲۰۰  $\mu\text{L}$  از محلول  $^{175}\text{YbCl}_3$  که دارای فعالیت ۱۴۰ تا  $170 \mu\text{Ci}$  بود، از طریق ورید دم تزریق شد. توزیع زیست‌شناختی  $^{175}\text{YbCl}_3$  با قربانی کردن موش‌ها، تشریح اندام‌های آن‌ها و اندازه‌گیری جداگانه‌ی وزن و فعالیت پرتوزایی هر اندام مورد بررسی قرار گرفت. توزیع زیست‌شناختی در بازه‌های زمانی ۲، ۴، ۲ و ۴، ۸ روز از زمان تزریق، انجام شد.

**۲.۲ ترکیب با لیگاند استخوان‌خواه EDTMP**

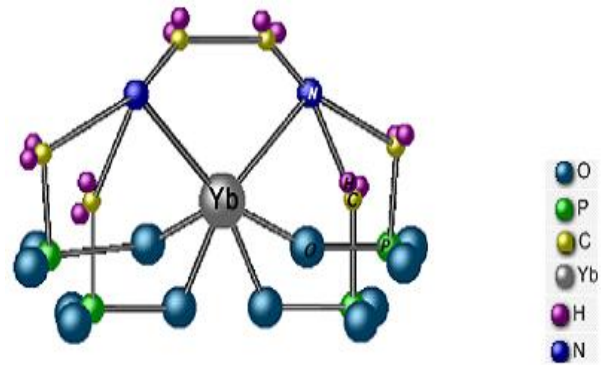
اتیلن‌دی‌آمین تترا متیلن فسفونیک اسید قادر است با رادیونوکلیدهای مختلف رادیوداروهایی با خلوص رادیوشیمیایی بالا تشکیل دهد و از لحاظ داروشناختی خواص خوبی از خود بر جای می‌گذارد. لیگاند EDTMP استفاده شده در این پژوهش، در آزمایشگاه جابربن حیان پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای سازمان انرژی اتمی ایران تهیه شده است. برای تولید رادیوداروی  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ ،  $^{175}\text{YbCl}_3$  با لیگاند EDTMP ترکیب شد. فرمول ساختاری  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  در شکل ۱ آورده شده است.

### ۳. نتایج

میانگین فعالیت ویژه‌ی ایتربیم-۱۷۵ تولید شده طی چند مرحله پرتودهی ایتربیم طبیعی به مدت هفت روز، با شار نوترونی  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ، در رآکتور تحقیقاتی تهران و پس از یک روز سرد شدن نمونه برابر با ۲۵ mCi/mg به دست آمد. این مقدار با نتایج حاصل از محاسبات تئوری کاملاً هم‌خوانی دارد. ایتربیم طبیعی پرتودهی شده دو ناخالصی رادیونوکلیدی عمده دارد. شکل ۲ طیف گامای ایتربیم پرتودهی شده، تهیه شده با استفاده از سیستم طیف‌سنج گامای مجهز به آشکارساز HPGe هم‌محور نوع p با قدرت تفکیک بالا را نشان می‌دهد. قله‌های مشاهده شده برای  $^{175}\text{Yb}$  در انرژی‌های ۱۱۳، ۱۴۴، ۲۸۶ و ۳۹۶ keV و از آن  $^{169}\text{Yb}$  در انرژی‌های ۶۳، ۱۱۰، ۱۳۰، ۱۷۷، ۱۹۸، ۲۶۱ و ۳۰۷ keV و از آن  $^{177}\text{Lu}$  در انرژی‌های ۱۱۲ یا ۹۵ keV هستند. با این روش خلوص رادیونوکلیدی حدود ۹۵٪ تعیین شد. دو ناخالصی عمده  $^{169}\text{Yb}$  و  $^{177}\text{Lu}$  با مقادیر ۳٫۵ و ۱٫۵٪ هستند. محاسبات نظری نشان داد که اگر از ایتربیم-۱۷۴ با غنای ۹۸٫۶٪ استفاده می‌شد، درصد خلوص رادیونوکلیدی به ۹۹٫۹٪ می‌رسید که برای مطالعات بالینی مناسب است. این پژوهش با این هدف انجام پذیرفت که امکان استفاده از ایتربیم طبیعی به جای ایتربیم غنی‌شده از نقطه‌نظر مطالعات توزیع بافتی بررسی شود.



شکل ۲. طیف گامای  $^{175}\text{Yb}$ ، تهیه شده با استفاده از سیستم طیف‌سنج گامای مجهز به آشکارساز HPGe.



شکل ۱. ساختار  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ .

#### ۱.۲.۲ بازده و خلوص رادیوشیمیایی رادیوداروی Yb-EDTMP

برای تعیین نسبت مولی مناسب، نسبت‌های مولی ۱:۱، ۲:۱ و ۴:۱ برای Yb-EDTMP مورد بررسی قرار گرفت. بررسی خلوص رادیوشیمیایی یون فلزی  $^{175}\text{Yb}$  به حالت آزاد و کمپلکس شده با EDTMP با استفاده از کروماتوگرافی لایه‌ی نازک آنی<sup>(۳)</sup> با محلول آمونیاک: متانول: آب (۱:۱۰:۲۰) به عنوان فاز متحرک و کاغذ واتمن<sup>(۴)</sup> به عنوان فاز ساکن به انجام رسید.

#### ۲.۲.۲ پایداری برون‌تنی $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ در سرم انسانی

پایداری برون‌تنی ترکیب  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  با تزریق آن به سرم خون انسان بررسی شد. پس از افزودن مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از محلول به صورت مجزا به ۵۰ میلی‌لیتر سرم خون در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد (دمای بدن) قرار داده شد. در فاصله‌های زمانی ۲، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت و نیز ۴ و ۸ روز، با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک آنی پایداری آن بررسی شد.

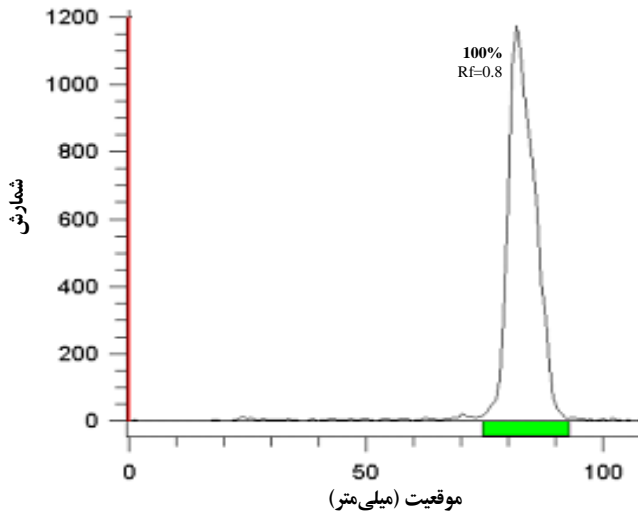
#### ۳.۲.۲ توزیع زیست‌شناختی $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ در موش صحرائی

برای بررسی توزیع زیست‌شناختی ترکیب  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  از موش‌های صحرائی به وزن ۱۸۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. بدین منظور ۰٫۲ میلی‌لیتر از محلول ترکیب  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  با فعالیت پرتوزایی ۵٫۱۸ MBq (۰٫۱۴ mCi) به ورید دم هر یک از موش‌ها تزریق شد. موش‌ها در گروه‌های دوتایی در فاصله‌های زمانی ۲، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت و ۴ و ۸ روز پس از تزریق، قربانی و تشریح شدند. سپس فعالیت پرتوزایی اندام‌های انتخابی به طور مجزا و با استفاده از سیستم آشکارساز NaI(Tl) اندازه‌گیری شد.



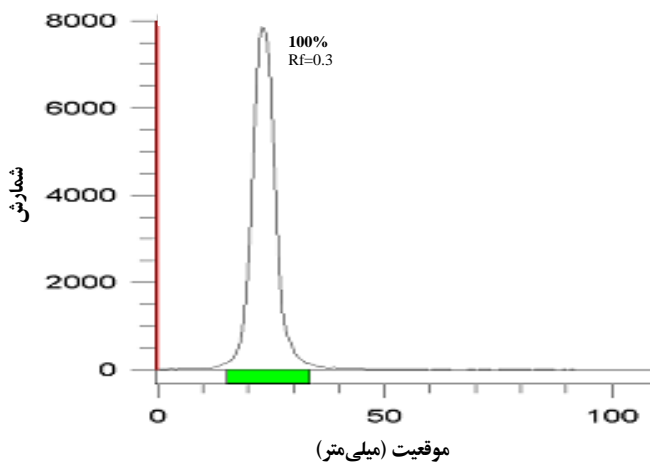
(الف)

بررسی خلوص رادیوشیمیایی که با استفاده از کروماتوگرافی لایه‌ی نازک انجام شد، نشان داد که یون  $^{175}\text{Yb}^{3+}$  در ( $R_f = 0$ ) باقی ماند، در حالی که ترکیب  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  همراه با محلول به  $R_f$  های بالاتر (۰٫۸ تا ۰٫۹) انتقال یافت (شکل ۳). بازده نشان‌دارسازی نیز برای نسبت‌های مولی لیگاند: فلز، ۱:۱، ۱:۲ و ۴:۱ به ترتیب، برابر با ۸۸٫۳٪، ۹۱٫۲٪، ۹۹٫۴٪ تعیین شد. پایداری برون‌تنی  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  تزریق شده به سرم خون انسان در فاصله‌های زمانی ۲، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت و نیز ۴ روز از طریق کروماتوگرافی لایه‌ی نازک آبی بررسی شد. نتایج حاکی از پایداری تمامی ترکیب‌ها بود.



(ب)

جدول‌های ۳ و ۴ درصد دز تزریقی یون فلزی آزاد ایتريم- $^{175}\text{Yb}$  و ترکیب  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  در یکای جرم بافت‌های ( $\text{ID/g}$ ) موش صحرائی را در بازه‌های زمانی مشخص نشان می‌دهد. میزان فعالیت پرتوزایی تجمع یافته در هر اندام با عامل  $\text{ID/g}$  بیان می‌شود. عامل  $\text{ID/g}$  نشان‌دهنده‌ی درصدی از فعالیت کل است که در هر گرم از اندام موردنظر تجمع یافته است.



$$\% \text{ID/g} = \frac{\text{شمارش کل} / \text{شمارش اندام}}{W} \times 100$$

که در آن  $W$  وزن اندام موردنظر است.

شکل ۳. کروماتوگرام‌های  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  (الف) و یون آزاد  $^{175}\text{Yb}$  (ب).

جدول ۳. درصد دز تزریقی یون آزاد  $^{175}\text{Yb}$  در یکای جرم بافت‌های موش صحرائی

اندام / بافت	۲ ساعت	۴ ساعت	۲ روز	۴ روز	۸ روز
خون	$0.25 \pm 0.05$	$0.1 \pm 0.08$	$0.3 \pm 0.01$	$0.02 \pm 0.003$	$0.005 \pm 0.003$
قلب	$0.43 \pm 0.01$	$0.1 \pm 0.01$	$0.1 \pm 0.01$	$0.16 \pm 0.002$	$0.2 \pm 0.002$
ریه	$0.03 \pm 0.005$	$0.1 \pm 0.01$	$0.1 \pm 0.002$	$0.05 \pm 0.002$	$0.3 \pm 0.0038$
معده	$0.07 \pm 0.006$	$0.3 \pm 0.006$	$0.18 \pm 0.001$	$0.1 \pm 0.01$	$0.3 \pm 0.001$
روده	$0.1 \pm 0.01$	$0.2 \pm 0.002$	$0.14 \pm 0.002$	$0.24 \pm 0.001$	$0.4 \pm 0.007$
کبد	$0.33 \pm 0.001$	$0.1 \pm 0.03$	$2.29 \pm 0.04$	$0.5 \pm 0.04$	$3 \pm 0.002$
طحال	$0.1 \pm 0.02$	$0.15 \pm 0.01$	$0.7 \pm 0.05$	$0.3 \pm 0.01$	$0.44 \pm 0.001$
ماهیچه	۰	$0.6 \pm 0.002$	$0.7 \pm 0.003$	$0.3 \pm 0.004$	$0.03 \pm 0.0002$
استخوان (ران)	$0.25 \pm 0.01$	$1.21 \pm 0.002$	۲٫۱۲	$0.8 \pm 0.003$	$0.5 \pm 0.007$
مغز	۰	$0.017 \pm 0.001$	$0.005 \pm 0.002$	$0.1 \pm 0.004$	$0.12 \pm 0.003$
کلیه	$0.66 \pm 0.002$	$0.66 \pm 0.036$	$0.76 \pm 0.004$	$0.6 \pm 0.028$	$0.06 \pm 0.001$
پوست	۰	$0.077 \pm 0.001$	$0.2 \pm 0.008$	$0.3 \pm 0.006$	$0.1 \pm 0.002$

جدول ۴. درصد دز تزریقی  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  در یکای جرم ( $\text{ID/g}$ ) بافت‌های موش صحرائی

اندام/بافت	۲ ساعت	۴ ساعت	۲ روز	۴ روز	۸ روز
خون	$0.04 \pm 0.006$	$0.01 \pm 0.002$	$0.008 \pm 0.002$	$0.009 \pm 0.009$	۰
قلب	$0.042 \pm 0.007$	$0.03 \pm 0.009$	$0.008 \pm 0.004$	$0.02 \pm 0.007$	$0.01 \pm 0.002$
ریه	$0.035 \pm 0.003$	$0.007 \pm 0.006$	$0.04 \pm 0.01$	$0.005 \pm 0.002$	$0.02 \pm 0.001$
معهده	$0.03 \pm 0.002$	$0.006 \pm 0.005$	$0.05 \pm 0.009$	$0.01 \pm 0.01$	$0.04 \pm 0.005$
روده	$0.039 \pm 0.004$	$0.01 \pm 0.02$	$0.06 \pm 0.003$	$0.046 \pm 0.02$	$0.08 \pm 0.003$
کبد	$0.044 \pm 0.001$	$0.03 \pm 0.001$	$0.03 \pm 0.01$	$0.04 \pm 0.003$	$0.015 \pm 0.002$
طحال	$0.077 \pm 0.003$	$0.035 \pm 0.001$	۰.۰۲	$0.03 \pm 0.002$	۰
ماهیچه	$0.03 \pm 0.01$	$0.06 \pm 0.008$	$0.03 \pm 0.007$	$0.04 \pm 0.002$	$0.05 \pm 0.003$
استخوان	$3.774 \pm 0.04$	$3.169 \pm 0.05$	$2.7 \pm 0.03$	$3.73 \pm 0.02$	$3.1 \pm 0.07$
مغز	$0.039 \pm 0.009$	$0.042 \pm 0.004$	$0.014 \pm 0.002$	$0.13 \pm 0.08$	۰.۰۱
کلیه	$0.28 \pm 0.08$	$0.2 \pm 0.02$	$0.2 \pm 0.11$	$0.1 \pm 0.01$	$0.008 \pm 0.001$
پوست	$0.03 \pm 0.006$	$0.02 \pm 0.01$	$0.03 \pm 0.002$	۰	$0.02 \pm 0.006$

#### ۴. بحث و نتیجه‌گیری

رادیونوکلیدهای مختلفی برای تسکین درد متاستازهای استخوان استفاده می‌شوند. کاربرد هر یک از آن‌ها دارای محدودیت‌هایی است. رادیونوکلید  $^{175}\text{Yb}$  با بتاهای با بیشینه انرژی  $470\text{keV}$  و تابش گامای قابل آشکارسازی توجه ویژه‌ای را در زمینه‌ی پرتودرمانی به خود اختصاص داده است. علاوه بر این، ایتیریم- $^{175}\text{Yb}$  با نیم-عمر مناسب  $4.18$  روز برای استفاده شدن در مراکز پزشکی هسته‌ای دور از رآکتور، بسیار مناسب است. این مطالعه نشان داد که در صورتی که ایتیریم طبیعی به مدت هفت روز با شار نوترون گرمایی  $3 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  پرتودهی شود، ایتیریم- $^{175}\text{Yb}$  با فعالیت ویژه متوسط  $25 \text{ mCi/mg}$  فراهم می‌آید.

بازده ترکیب  $^{175}\text{Yb}$  با لیگاند استخوان‌خواه EDTMP بیش از ۹۹ درصد به دست آمد. رادیوداروی  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  دو ساعت پس از تزریق جذب استخوان (ران) شد ( $\text{ID/g} = 3.77$ ). از ویژگی‌های خوب این رادیودارو، می‌توان به تمرکز تقریباً یکنواخت و ثابت آن تا هشت روز پس از تزریق اشاره کرد ( $\text{ID/g} = 3.13$ ). از طرف دیگر میزان تجمع  $^{175}\text{YbCl}_3$  در استخوان (ران) دو ساعت پس از تزریق ( $\text{ID/g} = 0.25$ ) نشان داد که یون فلزی آزاد ایتیریم- $^{175}\text{Yb}$  به صورت آهسته و به میزان کم‌تری در استخوان (ران) تجمع می‌یابد و بیش‌ترین تمرکز آن با  $\text{ID/g} = 2.12$  دو روز پس از تزریق اتفاق می‌افتد. پس از گذشت این مدت دوباره مقدار فعالیت تجمع یافته کاهش می‌یابد.

بیش‌ترین مقدار فعالیت اندازه‌گیری شده‌ی هر دو محلول در خون، دو ساعت پس از تزریق بود که علت آن تزریق وریدی این محلول‌ها است. چهار ساعت پس از تزریق یون فلزی آزاد، مقدار فعالیت پرتوزایی در خون به نصف کاهش یافت و بعد از ۴۸ ساعت به میزان قابل توجهی از خون زدوده شد. ولی در مورد  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  مقدار فعالیت تجمع یافته در خون با گذشت زمان با سازوکاری سریع‌تر کاهش یافت. هم‌چنین بیش‌ترین میزان فعالیت  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  در کلیه، دو ساعت پس از تزریق روی داد ( $\text{ID/g} = 0.28$ ) و به صورت پیوسته کاهش یافت. این کاهش تا چهار روز ادامه داشت ( $\text{ID/g} = 0.1$ ). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که این رادیودارو در ساعات اولیه از طریق کلیه به خوبی دفع می‌شود، در صورتی که فعالیت  $^{175}\text{YbCl}_3$  تجمع یافته در کلیه تا چهار روز پس از تزریق تقریباً ثابت می‌ماند و دفع نمی‌شود. علاوه بر این فعالیت تجمع یافته‌ی حاصل از تزریق رادیوداروی  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  در کبد و طحال قابل چشم‌پوشی بود، در حالی که یون فلزی آزاد رفتاری عکس این داشت و دلیل آن انتقال یون فلزی آزاد به وسیله‌ی پروتئین‌های خون به کبد است. تجمع کم در کبد و طحال از مزیت‌های این رادیودارو است که امکان تزریق دز بیش‌تر را فراهم می‌کند. تجمع بالای  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  در استخوان، امکان کاربرد رادیودارو در درمان متاستازهای استخوانی را فراهم می‌کند. نتایج حاصل، نویدبخش رادیودارویی درمانی با دز پایین و نیم-عمر مناسب برای استفاده شدن در مراکز پزشکی هسته‌ای دور از مراکز تولید آن است.



### پی نوشت‌ها:

1. Ethylene Diamine Tetra Methylene Phosphonic Acid
۲. High Pure Germanium
۳. Instant Thin Layer Chromatography
۴. Whatman

### تشکر و قدردانی

در این جا بر خود لازم می‌دانیم از زحمات و راهنمایی‌های حکیمانه‌ی شهید دکتر مجید شهریار که این پژوهش زیر نظر ایشان انجام شده است، یاد کنیم. هم‌چنین از همکاری‌های صمیمانه‌ی آقایان بهرام سلیمی، سیدمحمد مزیدی و حسن میرفلاح سپاسگزاریم.

### مرجع‌ها:

1. A. N. Serafini, Therapy of Metastatic Bone Pain, *Journal of Nuclear Medicine*, 42 (6) (2001) 895.
2. D. Kardamakis, Bone Metastases: A Translational and Clinical Approach, (Springer Verlag 2009).
3. D. A. Casciato and M. C. Territo, Manual of clinical oncology, (Lippincott Williams & Wilkins 2008).
4. N. Pandit-Taskar, M. Batraki, C. R. Divgi, Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases, *Journal of Nuclear Medicine*, 45 (8) (2004) 1358-1365.
5. S. Chakraborty, T. Das, H. D. Sarma, M. Venkatesh, S. Banerjee, Comparative studies of  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  and  $^{177}\text{Lu-DOTMP}$  as potential agents for palliative radiotherapy of bone metastasis, *Applied Radiation and Isotopes*, 66 (9) (2008) 1196-1205.
6. W. A. Volkert and T. J. Hoffman, Therapeutic radiopharmaceuticals, *Chemical Reviews*, 99 (9) (1999) 2269-2292.
7. J. M. Jeong, Y. S. Choe, F. F. Knapp Russ, The WFNMB survey on the introduction of new radiopharmaceuticals for clinical research: Snapshot of the international perspective, *World Journal of Nuclear Medicine*, 6 (1) (2007) 52.
8. B. Ponsard, S. C. Srivastava, L. F. Mausner, F. F. Knapp, M. A. Garland, S. Mirzadeh, Production of Sn-117m in the BR2 high-flux reactor, *Applied Radiation and Isotopes* 67 (7-8) (2009) 1158-1161.
9. L. Bodei, M. Lam, C. Chiesa, G. Flux, B. Brans, A. Chiti, F. Giammarile, EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35 (10) (2008) 1934-1940.
10. A. Bahrami-Samani, R. Bagheri, A. R. Jalilian, S. Shirvani-Arani, M. Ghannadi-Maragheh, M. Shamsae, Production, Quality Control and Pharmacokinetic Studies of  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  for Therapeutic Applications, *Scientia Pharmaceutica*, 78 (3) (2010) 423.
11. A. Bahrami-Samani, M. Ghannadi-Maragheh, A. R. Jalilian, M. Meftahi, S. Shirvani-Arani, S. Moradkhani, Production, Quality Control and Biological Evaluation of  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  in Wild-Type Rodents, *Iranian Journal of Nuclear Medicine*, 17 (2) (2009).
12. B. Mathew, S. Chakraborty, T. Das, H. D. Sarma, S. Banerjee, G. Samuel, M. Venkatesh, M. R. A. Pillai,  $^{175}\text{Yb}$  labeled polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation, *Applied Radiation and Isotopes*, 60 (5) (2004) 635-642.
13. D. Máthé, L. Balogh, A. Polyák, R. Király, T. Márián, D. Pawlak, J. J. Zaknun, M. R. A. Pillai, G. A. Jánoki, Multispecies animal investigation on biodistribution, pharmacokinetics and toxicity of  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ , a potential bone pain palliation agent, *Nucl. Med. Biol.* 37 (2) (2010) 215-226.
14. R. Chakravarty, T. Das, M. Venkatesh, A. Dash, An electro-amalgamation approach to produce  $^{175}\text{Yb}$  suitable for radiopharmaceutical applications, *Radiochimica Acta* (2012).





- 15.S. Senthamizhchelvan, R. F. Hobbs, H. Song, E. C. Frey, Z. Zhang, E. Armour, R. L. Wahl, D. M. Loeb, G. Sgouros, Tumor Dosimetry and Response for  $^{153}\text{Sm}$ -Ethylenediamine Tetramethylene Phosphonic Acid Therapy of High-Risk Osteosarcoma, *Journal of Nuclear Medicine*, 53 (2) (2012) 215-224.
- 16.S. Chakraborty, P. R. Unni, M. Venkatesh, M. R. A. Pillai, Feasibility study for production of  $^{175}\text{Yb}$ : a promising therapeutic radionuclide, *Applied Radiation and Isotopes*, 57 (3) (2002) 295-301.
- 17.S. C. Srivastava, The role of electron-emitting radiopharmaceuticals in the palliative treatment of metastatic bone pain and for radiosynovectomy: applications of conversion electron emitter Tin-117m, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 50 (SPE) (2007) 49-62.
- 18.V. J. Lewington, Bone-seeking radionuclides for therapy, *Journal of Nuclear Medicine*, 46 (1 suppl) (2005) 38S-47S.
- 19.S. W. Zielhuis, J. F. W. Nijssen, J. H. Seppenwoolde, B. A. Zonnenberg, C. J. G. Bakker, W. E. Hennink, P. P. Rijk, A. D. Schip, Lanthanide bearing microparticulate systems for multi-modality imaging and targeted therapy of cancer, *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 5 (3) (2005) 303-313.