J. of Nuclear Sci. and Tech.
No. 46, pp. 43-49, 2009

مجله علوم و فنون هسته‌ای
شماره ۴۶، صفحات ۴۹-۴۳، ۱۳۸۷

تولید و نشاندارکردن رادیوداروی رنیوم-۱۸۶و ۱۸۸ به وسیله HEDP با استفاده از هدف رنیوم طبیعی و بررسی توزیع بیولوژیکی آن در موشها

لیلا مقدم بنائم*[۱]، سعید ستایشی[۱]، محمد قنادی مراغه[۱و۲]، سیدجواد احمدی[۲]، رضا قلی‌پور[۲]، محمدعلی فیروز زارع[۲]، سیدمحمد مزیدی[۳]، سید حسن میرفلاح[۳]

۱- دانشکده مهندسی هسته‌ای و فیزیک، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، صندوق پستی: ۴۴۱۳-۱۵۸۷۵، تهران-ایران
۲- گروه پژوهشی شیمی، پژوهشکده علوم هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۳۶-۱۴۸۹۳، تهران- ایران
۳- بخش رادیوایزوتوپ، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۱۱۳-۱۴۳۹۹۵، تهران-ایران

چکیده: در این کار پژوهشی تولید رنیوم-۱۸۶و ۱۸۸ برای استفاده در پزشکی هسته‌ای در رآکتور تحقیقاتی تهران به همراه نشاندارکردن رنیوم با HEDP (Hydroxy ethilidene diphoshponate) بررسی شده و رادیوداروی تولید شده به موشها تزریق و توزیع بیولوژیکی آن در اعضاء مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است. برای بدست آوردن این رادیوایزوتوپ‌ها از رنیوم طبیعی با درجه خلوص ۹۹/۹٪ ساخت شرکت Merck به منظور پرتودهی در رآکتور تهران استفاده شد. چندین بار پرتودهی در موقعیت‌های مختلف رآکتور که انجام آزمایش در آنها امکان‌پذیر بود، صورت گرفت و بهترین نتیجه بعد از ۵ روز پرتودهی با آکتیویته ویژه ۴۷۰mCi/mg به دست آمد. این پروژه در سه مرحله به اجرا درآمد. در مرحله اول پرتودهی رنیوم طبیعی در رآکتور، سپس اجرای فرایند شیمیایی جهت ساخت اسیدپرهنیک ($HReO_4$) انجام شد که در این مرحله بهره‌وری فرایندی ۹۵/۱۱٪ برای به دست آوردن آکتیویته نهایی اسیدپرهنیک بدست آمد. در مرحله دوم نشاندارکردن پرهنات توسط لیگاند HEDP مورد بررسی قرار گرفت. در شرایط آزمایشگاهی انجام شده خلوص رادیوشیمیایی به طور میانگین ۹۷/۵۷٪ بدست آمد. سپس توزیع بیولوژیکی این رادیودارو در موشها مورد بررسی قرار گرفت و درصد دز جذبی بر گرم (%ID/g) در استخوان‌ها در ۴ و ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تزریق به ترتیب ۱/۰۰۷، ۰/۸۹ و ۰/۵۸ اندازه‌گیری شد و این نتایج نشان داد که بیشینه دز جذبی در استخوان‌ها جذب شده است.

واژه‌های کلیدی: رادیودارو، رنیوم-۱۸۶و ۱۸۸، نشاندار کردن، HEDP (Hydroxy ethilidene diphoshponate)، توزیع بیولوژیکی

Production and Labeling of Rhenium-186 and 188 via HEDP Using Natural Rhenium and it's Biodistribution in Rats

L. Moghaddam-Banaem*[1], S. Setayesh[1], M. Ghannadi[2], S.J. Ahmadi[2], R. Gholipour[2], M.A. Firouz zareh[2], S.M. Mazidi[3], S.H. Mirfalah[3]

1- Faculty of Nuclear Engineering and Physics, Amirkabir Technical University, P.O. Box: 15875-4413, Tehran-Iran
2- Chemistry Research Department, Nuclear Science Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI. P.O. Box: 14893-839, Tehran-Iran
3- Radioisotopes Department, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI. P.O. Box: 143995-1113, Tehran-Iran

Abstract: In this project, production of radioactive rhenium for medical application by the Tehran Research Reactor, using natural rhenium along with labeling Rhenium by hydroxy ethiliden diphosphonate(HEDP) was investigated. After the production of Re-HEDP, its biodistribution in rats was also evaluated. To obtain the radioactive isotopes, natural rhenium with %99.9 purity, manufactured by Merck, was irradiated by the Tehran Research Reactor. Natural rhenium consists of two isotopes, Re-185 and Re-187, so irradiation the target with neutron in the reactor eventuates in two radioisotopes, ^{186}Re and ^{188}Re. This research was performed in three phases. At the first phase, rhenium was irradiated in various irradiation boxes. The best result was 470mCi/mg after 5 days of irradiation. The chemical process includes oxidation of Re which in the presence of water results in formation of perhenic acid. Afterward, labeling of HEDP by means of Re is performed. All the process was performed in Lead Cell. Gamma spectroscopy and Thin Layer Chromatography were used for radionuclide and radiochemical purity, respectively. Re-HEDP was injected in rats and the biodistribution in different organs were studied by means of gamma spectroscopy. The results of the gamma spectroscopy approved the radionuclide purity. Labeling via HEDP resulted in %97.57 radiochemical purity. Biodistribution in rats showed (1.007 %ID/g 4h P.I), (0.89%ID/g 24h P.I) and (0.58 %ID/g 48h P.I) for bone and was the maximum percent of the absorbed dose rate.

Keywords: Radiopharmaceutical, Rhenium 186 and Rhenium 188, Lebeling, HEDP (Hydroxy Ethilidene Diphoshponate), Tissus Distribution

*email: l.mogaddam@aeoi.org.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۲/۳۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۷/۷/۲۴

۱- مقدمه

در حال حاضر از رادیوایزوتوپ‌ها در پزشکی هسته‌ای به صورت گسترده‌ای استفاده می‌شود. در سه دهه اخیر استفاده تشخیصی از رادیوداروها بویژه تکنسیوم-۹۹m، تالیوم-۲۰۱ و ید-۱۲۳ از موفقیت بالایی برخوردار بوده است. در سالهای اخیر، استفاده درمانی از رادیوداروها نیز مورد توجه قرار گرفته است. این ترکیبات به گونه‌ای طراحی و ساخته می‌شوند که بتوانند به ارگان موردنظر در بدن رسیده و حداکثر دز ممکن را به بافت هدف که معمولاً تومورهای سرطانی هستند، منتقل کنند. در این روش باید بافت سالم از پرتودهی در امان بوده و حداقل دز را دریافت کند تا باعث آسیب دیدن آن نشود. برای استفاده از اثر درمانی رادیوایزوتوپها از آنهایی استفاده می‌شود که گسیلنده β^-، α یا الکترون‌های اوژه باشند. در حال حاضر رادیوایزوتوپ‌های گسیلنده β^- به علت برد انرژی مناسب در بافت و قدرت تخریب بالای تومور از توجه ویژه‌ای برخوردارند [۱]. رنیوم-۱۸۶و ۱۸۸ با نیمه‌عمر ۳/۷ روز و ۱۶/۸ ساعت از رادیوایزوتوپ‌های گسیلنده β^- هستند که همزمان گاما نیز منتشر می‌کنند. متخصصین پزشکی هسته‌ای از پرتوگاما جهت تصویربرداری از نحوه توزیع رادیوداروی رنیوم در بدن و دزیمتری بافت هدف استفاده می‌کنند [۲ و ۳]. از این دو رادیوایزوتوپ استفاده گسترده‌ای در پزشکی هسته‌ای می‌شود. مهم‌ترین کاربرد آن‌ها کاهش دردهای استخوانی در متاستازهای سرطانی می‌باشد که با نشاندارکردن ترکیباتی که جذب استخوان می‌شوند نظیر فسفونات‌ها و دی‌فسفونات‌ها صورت می‌گیرد [۴ تا ۸] . استفاده دیگر این رادیوداروها در آنژیوپلاستی عروق قلبی است که تحقیقات نشان داده است استفاده از رنیوم-۱۸۸ در آنژیوپلاستی عروق قلبی باعث کاهش احتمال بازگشت گرفتگی عروق قلبی می‌شود [۹]. همچنین در رادیوایمونوتراپی با نشاندارکردن آنتی‌بادیهای بدن توانسته‌اند تومورهای سرطانی را به طور اختصاصی مورد هدف قرار دهند و در عین حال کمترین میزان آسیب به سلول‌های سالم برسد. در حال حاضر یکی از ترکیبات مورد استفاده در نشاندارکردن توسط رنیوم-۱۸۶و ۱۸۸، پپتیدسوماتوستاتین می‌باشد که می‌تواند با رنیوم کمپلکس پایدار تشکیل دهد، این کمپلکس میزان جذب بالایی توسط تومورهای سرطانی را دارا می‌باشد. یکی از مزایای مهم رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸ گسیل فوتون گاما علاوه بر β^- می‌باشد. فوتون گاما امکان تصویربردای از محل جذب رادیودارو را نیز می‌دهد و به وسیله آن می‌توان مقدار دقیق دز جذب شده توسط تومورها را به دست آورد [۳].

۲- تولید رادیوایزوتوپ‌های رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸

رادیوایزوتوپ‌های رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸ هر یک جداگانه به دو روش تولید می‌شوند؛ روشهای تولید رنیوم-۱۸۶ عبارتند از:

- به وسیله پرتودهی رنیوم-۱۸۵ در رآکتور با استفاده از واکنش زیر:

$$^{185}\mathrm{Re}(n,\gamma)\,^{186}\mathrm{Re}\xrightarrow{\text{واپاشی}\ \beta}{}^{186}Os \quad \text{(پایدار)}$$
$$\gamma = 136keV(\%9),\ \beta^-_{\max} = 1.08MeV$$

- به وسیله پرتودهی تنگستن-۱۸۶ در سیکلوترون با باریکه پروتون از طریق واکنش:

$$^{186}W(p,n)^{186}\mathrm{Re}$$

در این روش سطح مقطع جذب پروتون توسط تنگستن به انرژی باریکه پروتون بستگی داشته و دارای جذب بیشینه در انرژی ۱۰/۹۲MeV می‌باشد [۱۰].

رنیوم-۱۸۸ نیز به دو روش ذیل تولید می‌شود:

- به وسیله پرتودهی رنیوم-۱۸۷ غنی شده، در رآکتور که منجر به تولید رنیوم-۱۸۸ با آکتیویته ویژه بالا می‌شود.
- به وسیله ژنراتور تنگستن-۱۸۸/رنیوم-۱۸۸ [۱۱].

شمای واکنش‌ها به صورت زیر می‌باشد:

$$^{186}W(n,\gamma)^{187}W(n,\gamma)^{188}W\xrightarrow{n,\gamma(burnup)\delta=12b}{}^{189}W$$
$$\swarrow$$
$$^{187}\mathrm{Re}(n,\gamma)\,^{188}\mathrm{Re}\xrightarrow{\beta^-,16.9h}{}^{188}Os \quad \text{(پایدار)}$$
$$\gamma = 155keV(\%15),\ \beta^-_{\max} = 2.12MeV$$

بطوریکه در روشهای تولید ملاحظه می‌شود در هر دو مورد یک روش مشترک که پرتودهی به وسیله نوترون می‌باشد، وجود دارد. از آنجاییکه در رنیوم طبیعی فقط دو ایزوتوپ پایدار رنیوم-۱۸۵ و ۱۸۷ با درصد فراوانی به ترتیب ۳۷/۴٪ و ۶۲/۶٪ وجود دارد [۱۲]، در این پروژه از رنیوم طبیعی برای پرتودهی استفاده شد. محصول نهایی شامل رادیوایزوتوپ‌های رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸ بود. این دو

رادیوایزوتوپ هر دو به طور جداگانه در ساخت رادیوداروی Re-HEDP (Hydroxy ethylidine diphosphonate) بکار می‌روند. لازم به ذکر است که طی واکنش‌های هسته‌ای که در مدت پرتودهی نوترون صورت می‌گیرد برخی دیگر از رادیونوکلئیدها یا ایزوتوپ‌های پایدار تولید می‌شوند که مقادیر آنها بسیار ناچیز است.

۳- پرتودهی رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸

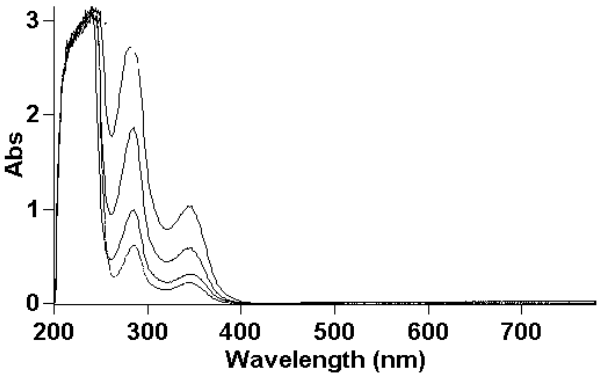
پرتودهی رنیوم توسط رآکتور تحقیقاتی تهران انجام شد. رآکتور تهران از نوع استخری با بیشینه توان ۵MWh است. قلب رآکتور حاوی ۲۲ عدد میله سوخت استاندارد (SFE)، ۵ میله کنترل سوخت (CFE)، ۱۷ جایگاه گرافیتی (GRB) و ۸ جایگاه پرتودهی (IRB) می‌باشد [۱۳]. در این پژوهش از کپسول کوارتز جهت پرتودهی استفاده شد. کپسول‌های حاوی ۴ میلی‌گرم رنیوم در ۹ مرحله در جایگاه‌های مختلف رآکتور با زمان‌های متفاوت مورد پرتودهی قرار گرفتند.

۴- مراحل فرایند شیمیایی برای ساخت اسیدپرهنیک ($HReO_4$)

پس از پرتودهی رنیوم در رآکتور، هدف در داخل سلول سربی قرار داده شده و مراحل فرایند درون سلول سربی انجام شد. جهت ساخت اسیدپرهنیک ابتدا آب اکسیژنه که یک اکسیدان می‌باشد به پودر فلزی رنیوم اضافه شده تا اکسید رنیوم به دست آید. سپس این ترکیب در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه قرار گرفته و پس از آن نیز در فشار ۴۰kPa و حرارت ۴۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷۰ دقیقه قرار می‌گیرد [۱۴]. پس از اتمام این مراحل برای به دست آوردن غلظت لازم رنیوم، سالین نرمال به حجم مشخص به محلول اضافه می‌شود. درجه اکسیداسیون رنیوم ۴+، ۶+ و ۷+ می‌باشد ولی پایدارترین ترکیب اکسید رنیوم در ظرفیت ۷+ بوده و فرمول آن Re_2O_7 است. این ترکیب در آب بسیار محلول است و در مجاورت رطوبت هوا به سرعت حل شده و اسیدپرهنیک را تشکیل می‌دهد. برای اطمینان از اینکه محلول به دست آمده از روش بالا شامل ترکیب ReO_4^- می‌باشد از روش تیوسیانات پتاسیوم استفاده شد. در این روش در صورت وجود یون پرهنات در محلول عامل تیوسیانات با آن ترکیب شده و به رنگ نارنجی در می‌آید. این ترکیب در محدوده ۲۵۰nm تا ۴۰۰nm جذب UV دارد و به این وسیله می‌توان به غلظت یون پرهنات پی برد. از دستگاه (Varian Cary131 Computer-Controlled double beam) جهت اندازه‌گیری غلظت یون پرهنات استفاده شد. با انجام این آزمایش وجود ترکیب ReO_4^- در محلول تأیید شد که معرف اکسید کامل رنیوم با درجه ۷+ بود. جهت انجام آزمایش، محلول تیوسیانات پتاسیوم با غلظت ۲۰٪ آماده کرده و با محلول اسیدپرهنیک و اسیدکلریدریک غلیظ مخلوط کرده و در حمام آبی ۵۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد. تغییر رنگ محلول به نارنجی معرف وجود یون پرهنات در محلول می‌باشد. طیف جذبی UV مربوط به نمونه حاوی پرهنات در شکل ۱ نشان داده شده است. همانطور که در این شکل مشاهده می‌شود با تغییر غلظت پرهنات در محلول میزان جذب تغییر کرده و به این ترتیب مقدار جذب در ۴۰۰nm و λ_{max}=۲۵۰nm معیاری از غلظت پرهنات به دست می‌دهد. بنابراین با استفاده از این روش مقدار پرهنات موجود در محلول اندازه‌گیری شد.

۵- نشاندارکردن HEDP توسط رنیوم-۱۸۶و ۱۸۸

فرایند شیمیایی جهت نشاندارکردن HEDP توسط رنیوم با استفاده از مواد آنتی‌اکسیدان مانند اسیداسکوربیک و عامل احیاکننده شامل کلرید قلع انجام گرفت [۱]. برای ۷۵mci آکتیویته رنیوم، از ۷ میلی‌گرم اسیداسکوربیک و ۳/۵ میلی‌گرم کلرید قلع و ۲۰ میلی‌گرم HEDP جهت نشاندارسازی استفاده شد. برای تعیین درجه تشکیل کمپلکس از کروماتوگرافی روی کاغذ استفاده شد. برای کروماتوگرافی از کاغذ سیلیکا ژل و حلال استون جهت اندازه‌گیری مقدار ReO_4^- و از کاغذ واتمن و حلال کلرید سدیوم ۰/۱۵ مولار جهت اندازه‌گیری مقدار ReO_2



شکل ۱- اسپکتروسکوپی UV از محلول حاوی پرهنات (ReO_4^-).

استفاده شد. طول کاغذها ۱۰سانتی‌متر بوده و Re-HEDP در نقطه ۱/۵ سانتی‌متری قرار داده شد. پس از پروسس در حلال، کاغذها از ارتفاع ۳ سانتی‌متری و ۷ سانتی‌متری بریده شده و توسط دتکتور گاما شمارش انجام گرفت. مقادیر ReO_4^- و ReO_2 از فرمول‌های زیر محاسبه شد.

شمارش کل قسمتها/۱۰۰ × شمارش در قسمت بالای کاغذ استون=$\%ReO_4^-$

شمارش کل قسمتها/۱۰۰×شمارش در قسمت پائین کاغذ کلریدسدیوم=$\%ReO_2$

$\%$درجه تشکیل کمپلکس=۱۰۰-$\%ReO_4^-$-$\%ReO_2$

متوسط مقادیر اندازه‌گیری شده طی آزمایش‌های مختلف در جدول ۱ آمده است.

۶- توزیع بیولوژیکی رادیوداروی Re-HEDP در موشها

برای بررسی توزیع بیولوژیکی این رادیودارو از موشهای صحرایی به وزن تقریبی ۱۵۰ گرم تا۱۸۰ گرم استفاده شد. طبق استاندارد [۷] برای رادیوداروی رنیوم برای هر کیلوگرم بدن انسان بین ۰/۵ تا ۱ میلی‌کوری رادیودارو تزریق می‌شود و بر همین اساس به هر موش در حدود ۶۰ تا ۸۰ میکروکوری رادیودارو تزریق شد. سپس موشها در ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تزریق تشریح شده و اعضای آنها توسط دستگاه شمارنده گاما مورد شمارش قرار گرفت. همچنین از موشها در ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تزریق تصویری از نحوه توزیع رادیودارو Re-HEDP در بدن موش توسط دوربین Spect واقع در پژوهشکده تحقیقات کشاورزی، پزشکی و صنعتی کرج گرفته شد.

جدول ۱- درصد ترکیبات در محلول کمپلکس Re-HEDP.

درصد کمپلکس Re-HEDP	درصد ReO_4^-	درصد ReO_2
٪۹۷/۵۷	٪۱/۳۲۳	٪۱/۱

۷- نتایج و بحث

سطح مقطع واکنش ایزوتوپ‌های پایدار رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸ با نوترون‌های حرارتی ۱۱۲ و ۷۶/۷۴ بارن است [۱۲]. این سطح مقطع‌های جذب، امکان تولید رادیوایزوتوپ‌های رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸ توسط رآکتورهای با شار متوسط را می‌دهد. در این پژوهش کپسول‌های حاوی ۴ میلی‌گرم رنیوم در ۹ مرحله در جایگاه‌های مختلف رآکتور با زمان‌های متفاوت مورد پرتودهی قرار گرفتند. نتایج آکتیویته ویژه به دست آمده و شار مربوط به جایگاه‌ها در جدول ۲ نشان داده شده است. آکتیویته‌های به دست آمده در هر مرحله معرف شار نوترونی در جایگاه مربوطه بوده است. در این پژوهش بهترین شار در جایگاه B3 به دست آمد که منجر به مجموع آکتیویته ویژه رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸ به مقدار ۴۷۰mci/mg پس از ۵ روز پرتودهی شد.

جهت ساخت اسیدپرهنیک برای نشاندارکردن، رنیوم طبیعی به مدت ۵ روز در رآکتور مورد پرتودهی قرار گرفت. سپس در سلول سربی مراحل تهیه اسیدپرهنیک چنانچه قبلاً گفته شد، انجام پذیرفت. جهت محاسبه راندمان تولید، آکتیویته رنیوم قبل از پروسس شیمیایی و پس از آن اندازه‌گیری شده و با استفاده از این مقادیر در طی این فرایند راندمان تولید ۹۵/۱۱٪ به دست آمد. سپس از این محلول، نمونه جهت شمارش گاما توسط آشکارساز نیمه جامد HPGe فرستاده شد. نتیجه طیف‌سنجی گاما وجود رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸ و مجموع خلوص رادیونوکلئیدی این دو رادیوایزوتوپ بین ۹۴٪ تا ۹۹٪ را تأیید نمود در جدول ۳ نتیجه طیف‌سنجی گاما آمده است. بطوری که در این جدول مشاهده می‌شود انرژی‌های پرتوگاما منطبق با انرژی‌های منتشره از رادیوایزوتوپ‌های رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸ می‌باشد. در این پژوهش با استفاده از کروماتوگرافی روی کاغذ که در قسمت قبل توضیح داده شد، درصد خلوص کمپلکس Re-HEDP ٪۹۷/۵۷

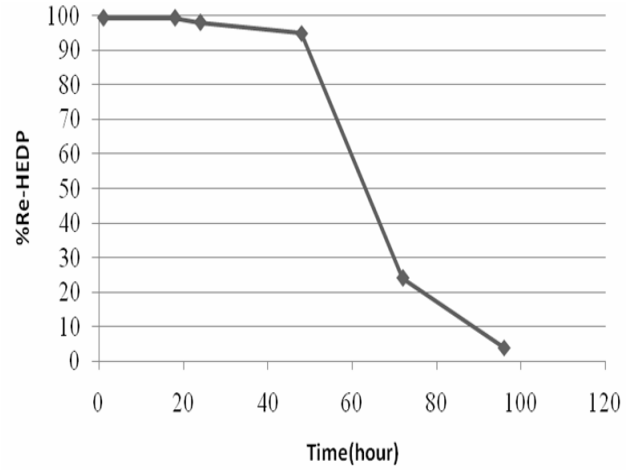
جدول ۲- میزان آکتیویته ویژه به دست آمده و شار نوترون‌های حرارتی در جایگاه‌های مختلف خطای اندازه‌گیری آکتیویته در حدود ۷٪ می‌باشد.

شماره نمونه	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹
جایگاه رآکتور	E3	E9	E3	E3	B3	B3	B3	E3	B3
زمان پرتودهی (ساعت)	۱۲	۲۶	۲۴	۲۴	۱	۱	۱۵	۱۵	۹۶
آکتیویته رنیوم-۱۸۶(mCi/mg)	۹	۱۰۸	۳۴	۴	۲	۱	۲۶	۴۷	۱۴۷
آکتیویته رنیوم-۱۸۶(mCi/mg)	۴۱	۴۴۳	۱۴۰	۱۴۷	۱۲	۲	۱۲۰	۳۵	۳۰۶
شار تقریبی($n/cm^2.s$)	۵ e ۱۳	۴ e۱۳	۵ e۱۳	۵ e۱۳	۶ e۱۳	۶ e۱۳	۶ e۱۳	۵ e۱۳	۶ e۱۳

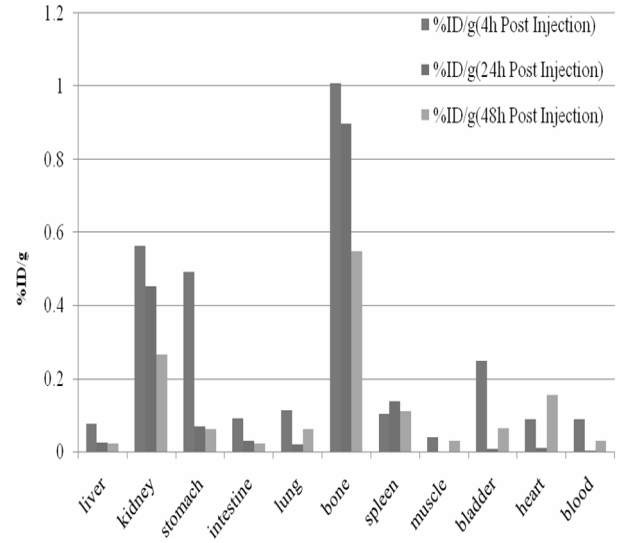
جدول ۳- نتایج اسپکتروسکوپی گاما از رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸.

Nr.	Measured Energy	Library Energy	FWHM (KeV)	Gross-area	Net-area	Countrate (c/sec)	Activity [Bq]	Error [%]
1	61.53	60.01	7.98	60757	51612	25.806	2.26E03	0.75
2	100.1	100.1	2.9	12082	1120	0.56	3.97	18.57
3	138.58	140.51	3.93	49400	37952	18.976	21.3	1.11
4	182.71	181.06	2.15	1020	72	0.036	0.552	>99.9
5	243.33	-	-	339	-5	-	-	-
6	376.35	375.05	1.44	194	3	1.5E-03	0.968	>99.9
7	478.65	479.57	2.87	358	210	0.105	0.497	13.33
8	540.03	-	-	95	-23	-	-	-
9	633.41	635.9	3.78	345	280	0.14	1.24	8.21
10	673.48	671.15	1.4	77	27	0.013	5.89	55.56
11	737.88	739.5	0.93	78	59	0.029	0.227	20.34
12	830.47	831.5	2.95	89	44	0.022	0.088	34.09
13	920.95	-	-	49	-53	-	-	-
14	1131.02	1131.51	0.96	27	26	0.013	0.058	19.23

به دست آمد که طبق استاندارد آمریکا درصد خلوص باید بیشتر از ۹۵٪ باشد و در این تحقیق به این استاندارد دست یافته‌ایم [۱۵]. طبق تحقیقاتی که توسط محققین [۱ و ۴] صورت گرفته است تشکیل کمپلکس در pH=۱/۵ انجام می‌گیرد، همچنین این pH جهت نگهداری کمپلکس ضروری است. pH محلول قبل از تزریق توسط سود نرمال در حدود ۵/۵ تنظیم می‌شود. در این پژوهش نیز درصد کمپلکس در pH=۱/۵ در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری شد. در شکل ۲ این مقادیر نشان داده شده است. پایداری کمپلکس در مدت ۴۸ ساعت پس از ساخت تقریباً ثابت بوده است.که این نتیجه نیز با مراجع [۱ و ۴] منطبق می‌باشد. پس از ساخت کمپلکس Re-HEDP و تزریق آن به موشها توزیع بیولوژیکی این رادیودارو در استخوان به همراه اعضای مختلف دیگر بررسی شد. در شکل ۳ نتیجه توزیع در اعضای مختلف بدن موش که به وسیله شمارش گاما از اعضا به دست آمده پس از ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت نشان داده شده است. همانطور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود بیشینه جذب در استخوان‌ها می‌باشد که در طی ۴۸ ساعت اول پس از تزریق تقریباً ثابت بوده است. پس از استخوان‌ها در ۴ ساعت اول جذب رادیودارو در معده زیاد بود که به سرعت دفع شده و پس از ۲۴ ساعت مقدار آن ناچیز شده است. سپس کلیه‌ها جذب رنیوم داشته‌اند که به دلیل دفع رادیودارو می‌باشد به طوری‌که در تحقیقات دیگری که صورت گرفته [۳، ۱۳ و ۱۶]، این نکته ذکر شده است که بیشینه جذب دز در استخوان‌ها ۳۰٪ دز تزریقی بوده و مابقی از بدن دفع شده



شکل ۲- پایداری کمپلکس Re-HEDP در زمان‌های مختلف در pH= ۱/۵.



شکل ۳- نمودار توزیع بیولوژیکی Re-HEDP در موش.

است. در این آزمایش درصد دز جذبی بر گرم با واحد %ID/g در استخوان‌ها پس از ۴ و ۲۴ و ۴۸ ساعت به ترتیب ۱/۰۰۷، ۰/۸۹ و ۰/۵۸ اندازه‌گیری شد و این نتایج نشان داد بیشینه دز جذبی در استخوان‌ها بوده است. رنیوم در گروه ۵ عناصر واسطه قرار داشته و در همان گروه تکنسیوم نیز قرار دارد. از تکنسیوم-۹۹m به عنوان رادیوداروی تشخیصی در بسیاری از موارد استفاده می‌شود. به دلیل هم گروهی رنیوم و تکنسیوم، خواص شیمیایی هر دو با یکدیگر بسیار مشابه بوده و می‌توان آنها را با هم مقایسه کرد. طبق تحقیقاتی که در مورد تکنسیوم و رنیوم انجام گرفته [۱۷] رادیوداروهای نشاندار شده توسط تکنسیوم نیز در ابتدا دارای جذب معده بوده که دلیل آن شکسته شدن پیوند کمپلکس در محیط خون با توجه به pH خون می‌باشد. در شکل ۴ تصویر SPECT از نحوه توزیع رادیوداروی Re-HEDP، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تزریق از بدن موش که با دوربین Spect واقع در پژوهشکده تحقیقات کشاورزی، پزشکی و صنعتی کرج گرفته شده، نشان داده شده است؛ بطوری‌که ملاحظه می‌شود توزیع این رادیودارو در استخوان‌ها به وضوح ملاحظه می‌شود.

۸- نتیجه گیری

طبق نتایج به دست آمده در این تحقیق امکان ساخت رادیوایزوتوپ‌های رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸با استفاده از هدف غنی شده و همچنین رنیوم طبیعی با آکتیویته ویژه قابل قبول جهت استفاده در پزشکی هسته‌ای توسط رآکتور تهران میسر بوده و می‌توان رادیوداروی پایه جهت نشاندارکردن لیگاندهای مختلف را تولید نمود. علاوه بر آن نتایج به دست آمده با استفاده از پرتودهی رنیوم طبیعی و ساخت رادیوداروی Re-HEDP و توزیع آن در بدن موش حاکی از جذب ماکزیموم دز در استخوان بود. با توجه به قیمت بسیار بالای ایزوتوپ‌های غنی شده رنیوم-۱۸۵ و ۱۸۷، استفاده از رنیوم طبیعی علی‌رغم پایین بودن آکتیویته ویژه برای تولید رنیوم-۱۸۸ می‌تواند هزینه تولید را کاهش دهد. بنابراین پیشنهاد می‌شود جهت استفاده همزمان رادیوایزوتوپ‌های رنیوم-۱۸۶ و ۱۸۸ در ساخت رادیوداروها به ویژه Re-HEDP تحقیقات پزشکی بیشتری انجام داد.

تشکر و قدردانی

در اجرای این پروژه از آقایان دکترامیررضا جلیلیان، مهندس محمدرضا داورپناه، مهندس فرید اصغری‌زاده، مهندس علی سامانی، مهندس اکبر بویری منجی، بهزاد میانجی، خانم دکتر سیمیندخت شیروانی و همکاران مرکز پزشکی هسته‌ای در پژوهشکده تحقیقات کشاورزی، پزشکی و صنعتی کرج که بدون کمک و راهنمایی آنها اجرای پروژه امکانپذیر نبود، کمال تشکر و سپاسگزاری را داریم.

شکل ۴- تصویر Spect از اسکلت موش. a) ۴ ساعت پس از تزریق b) ۲۴ ساعت c) ۴۸ ساعت پس از تزریق Re-HEDP.

References:

1. K. Hashimoto, K. Yoshihara, "Rhenium Complexes Labeled with ^{186,188}Re for Nuclear Medicine," Topics in current Chemistry, V. 176 (1996).

2. K. Liepe, R. Hliscs, J. Kropp, R. Runge, F.F. Knapp, W.G. Franke, "Dosimetry of ^{188}Re-Hydroxyethylidene Diphosphonate in Human Prostate Cancer Skeletal Metastases," The journal of Nuclear Medicine, V.44, No. 6, June (2003).

3. J. Gaudiano, E. Savio, A. Paolino, "Relationship of Bone Uptake to radiation Doses in Bone Pain Treatment with ^{188}Re-HEDP," IAEA-CN-96/67P (1996).

4. F.F. Knapp, J. Pinkert, J. Kropp, W.Y. Lin, S.Y. Wang, "Rhenium Radioisotopes for Therapeutic Radiopharmaceuticals Development," IAEA-TECDOC, 59-66, January (1999).

5. DCE Ng, MBBS, MRCP, FAMS, "Radioimmunotherapy: Brief Overview," Biomedical Imaging and Intervention Journal, V.2(3) (2006).

6. V.J. Lewington, "Cancer Therapy Using Bone-Seeking Isotopes," Phys. Med. Biol. V.41, 2027-2042 (1996).

7. Neeta Pandit-Taskar, M. Batraki, C.H. Divgi, "Radiopharmaceutical Therapy for Palliation of Bone Pain from Osseos Matastases," Journal of Nuclear Medicine, V. 45, No. 8, August (2004).

8. K. Ogawa, T. Mukari, Y. Arano, A. Otaka, M. Ueda, T. Uehara, Y. Magata, K. Hashimoto, H. Saji, "Rhenium-186-Monoaminemonoamidedithiol-Conjugated Bisphosphonate Derivative For Bone Pain Palliation," Nuclear medicine and Biology Journal, V. 33, 513-520 (2006).

9. Lin Uei-Tyng, Chu Chein-Hau, Hsieh Bor-Tsung, Hwang Wen-Song, "Dose evaluation and measurement of the ^{188}Re liquid-filled balloon in intravascular brachytherapy," Applied Radiation and Isotopes , V.61, 1323-1333 (2004).

10. L. Solin, V.A. Jakovlev, I.E. Alekseev, V.V. Lazarev, "Cyclotron Yields of Rhenium-186," Medimond, 131-136 (2005).

11. R.A. Kuznetsov, C. Daming, A.N. Pakhomov, S.I. Klimov, Y. Honwei, C. Benzhu, "188W/188Re Generator Of 1 Ci Activity," Medimond, F425R0025, 55-62 (2005).

12. G. Pfennig, H. Klewe-Nebenius, W. Seelmann-Eggebert, "Chart of the nuclides," Markdienste Haberbeck GmbH, ISBN 3-921879-18-3 (1998).

13. R. Sayare, M. Ghannadi Maragheh, M. Shamsaie, "Theoretical calculations for the production of 99Mo using natural uranium in Iran," Annals of Nuclear Energy, V.30, 883-895 (2003).

14. IAEA-TECDOC-1340 , "Manual for reactor produced radioisotopes," January (2003).

15. H.R. Maxon, L.E. Schroder, L.C. Washburn, S.R. Thomas, R.C. Samaratunga, D. Biniakiewicz, J.S. Moulton, D. Cummings, G. Ehrhardt, V. Morris, "Rhenium-188(Sn)HEDP for Treatment of Osseous Metastases," The Journal of Nuclear Medicine, V. 39, No. 4 (1998).

16. W.Y. Lin, C.P. Ling, S.J. Yeh, B.T. Hsieh, Z.T. Tsai, G. Ting, T.C. Yen, S.J. Wang, F.F. Knapp Jr, M.G. Stabin, "Rhenium-188 HEDP: a new generator-produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases," European journal of Nuclear Medicine and molecular Imaging,V. 24 No. 6, June (1997).

17. G.S. Limouris, S.K. Skukla, "Gastric uptake during Re-186 HEDP bone scintigraphy," Anticancer-Res. V.17, No. 3B, 1779-1781 (1997).