



## تولید، نشان‌دارسازی و بررسی توزیع بیولوژیکی رادیوداروی $^{47/46}\text{Sc-DOTMP}$

فاطمه فتحی<sup>۱</sup>، محبتی شمسائی ظفرقندی<sup>۱</sup>، لیلا مقدم بنائم\*<sup>۲</sup>، علی بهرامی سامانی<sup>۲</sup>

۱. دانشکده‌ی مهندسی هسته‌ای و فیزیک، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، صندوق پستی: ۴۴۱۳-۱۵۸۷۵، تهران - ایران

۲. پژوهشکده‌ی چرخه‌ی سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهران - ایران

**چکیده:** برای طراحی رادیوداروهای مناسب به منظور استفاده در تسکین دردهای استخوانی، به رادیویازوتوب‌های گسیل‌کننده‌ی  $\beta^-$  با انرژی متوسط یا کم و یک مولکول حمل‌کننده و پایدار نیاز است. در این راستا، لیگاندهای پلی‌آمینوفسفونیک اسیدهای حلقوی به صورت موادی که ترکیباتی با پایداری ترمودینامیکی و مقاومت جنبشی بالاتری با فلزها نسبت به مشابه مارپیچی خود تشکیل می‌دهند، شناخته می‌شوند. در این پروژه، استفاده از  $^{47}\text{Sc}$  - تراآزاسیکلودودکان- $^{47}\text{Sc}$  - ترامتیلن فسفونیک اسید (DOTMP) به شکل یک لیگاند پلی‌آمینوفسفونیک اسید حلقوی و استخوان‌خواه، و رادیویازوتوب  $^{47}\text{Sc}$  در نقش یک گسیلنده‌ی کم‌انرژی  $\beta^-$  با انرژی‌های بیشینه  $0.600\text{MeV}$  و  $0.441\text{MeV}$  و نیمه‌عمری برابر با  $3.47\text{d}$  در نظر گرفته شد. پتانسیل درمانی این رادیوداروی استخوان‌خواه از راه نشان‌دارسازی  $^{47}\text{Sc}$  - تراآزاسیکلودودکان- $^{47}\text{Sc}$  - ترامتیلن فسفونیک اسید (DOTMP) با  $^{47}\text{Sc}$  و اندازه‌گیری مقدار جذب اسکلتی آن در مدل حیوانی ارزیابی شد. به دلیل محدودیت دسترسی به رادیویازوتوب  $^{47}\text{Sc}$ ، این پروژه با استفاده از رادیویازوتوب  $^{46}\text{Sc}$  که دارای خواص شیمیایی مشابه است، انجام شد.  $^{46}\text{Sc}$  با پرتوزایی در حدود  $85.1\text{MBq}$  (۲،۳mCi) و بمباران اکسید Sc طبیعی به مدت زمان ۴۸h تحت شار نوترونی  $3.5 \times 10^{13}\text{ n/cm}^2\cdot\text{s}$  در راکتور تحقیقاتی تهران، تولید شد. رادیو- $^{46}\text{Sc-DOTMP}$  با خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ۹۵٪ و نسبت لیگاند به فلز ۱:۶۰ تهیه، و پایداری آزمایشگاهی آن به مدت ۴۸h و در دمای اتاق ارزیابی، و سپس توزیع بیولوژیکی آن در موش‌ها تا ۷ روز بررسی شد.

**کلیدواژه‌ها:** رادیوداروی استخوان‌خواه،  $^{47}\text{Sc-DOTMP}$ ، نشان‌دارسازی، توزیع بیولوژیکی

## Production, Radiolabeling and Biodistribution of $^{47/46}\text{Sc-DOTMP}$ as a Radiopharmaceutical

F. Fathi<sup>1</sup>, M. Shamsaei<sup>1</sup>, L. Moghaddam B.\*<sup>2</sup>, A. Bahrami-Samani<sup>2</sup>

1. Faculty of Nuclear Engineering and Physics, Amirkabir University of Technology, P.O.Box: 15875-4413, Tehran - Iran  
2. Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 11365-8486, Tehran - Iran

**Abstract:** Designing ideal radiopharmaceuticals for use as the bone pain palliatives requires the utilization of a moderate or low energy  $\beta^-$ -emitters with a stable carrier molecule. In this direction, cyclic polyaminophosphonic acids are known to form thermodynamically more stable and kinetically more inert complexes with lanthanides, compared to their acyclic analogs. In this study, DOTMP as the cyclic polyaminophosphonic acid and bone-seeking ligand, and  $^{47}\text{Sc}$  radioisotope as a low energy  $\beta^-$ -emitter with the maximum energies of  $0.600\text{MeV}$  and  $0.441\text{MeV}$  and the short half-life of  $3.47\text{d}$  were considered and the therapeutic potential of the bone seeking radiopharmaceutical  $^{47}\text{Sc-DOTMP}$  was assessed by measuring its skeletal uptake in the animal model. Because of the limited availability of  $^{47}\text{Sc}$ , this study was performed upon using  $^{46}\text{Sc}$  radioisotope which is chemically identical.  $^{46}\text{Sc}$  was produced with an activity of  $2.3 (85.1\text{ MBq})\text{ mCi}$  by irradiation of natural  $^{45}\text{Sc}_2\text{O}_3$  target at a thermal neutron flux of  $3.5 \times 10^{13}\text{ n/cm}^2\cdot\text{s}$  in 48h at the Tehran Research Reactor (TRR).  $^{46}\text{Sc-DOTMP}$  was prepared in radiochemical purity of about 90% in a chelant-to-metal ratio of 60:1. The in-vitro stability of the complex was evaluated at room temperature for 48h. Then, the biodistribution studies of the complex in 5 groups of mice were carried out for 7d.

**Keywords:** Bone-Seeking Radiopharmaceutical,  $^{46}\text{Sc-DOTMP}$ , Radiolabeling, Biodistribution

**۱. مقدمه**

هدف، ارزیابی وضعیت بیماری و پیش‌بینی اثر درمان در زمان تزریق عامل درمانی، استفاده شود [۱۲]. اما به علت محدود بودن دسترسی به این رادیویوتوپ، در این پروژه و در آزمایش‌های ابتدایی، از رادیویوتوپ  $^{47}\text{Sc}$  به دلیل داشتن خواص شیمیایی مشابه استفاده شده است [۱۰، ۱۳-۱۶]. این رادیویوتوپ با داشتن نیمه‌عمر طولانی  $81d/83$  و بیشینه انرژی بتایی برابر با  $0.365\text{MeV}$  و دو بیشینه انرژی گامای بالا برابر با  $0.88$  و  $1.12\text{MeV}$ ، هسته‌ی پرتوزای مناسب و گزینه‌ای قابل توجه برای ارزیابی شیمیایی، پایداری و توزیع بیولوژیکی ترکیبات نشان‌دار شده با ایزوتوپ‌های اسکاندیم است. هر چند که نیمه‌عمر بالا و مشخصه‌های تابشی این رادیویوتوپ، آن را برای استفاده در کاربردهای کلینیکی نامناسب ساخته است [۱۲، ۱۳].

در طراحی رادیوداروهای نشان‌دار مناسب برای تسکین دردهای ناشی از متاستازهای استخوانی، پلی‌آمینوفسفونیک اسیدهای چنددندانه‌ای مانند DOTMP به دلیل تمایل استخوان-خواهی بالا، انتخاب موضعی ضایعات استخوانی و توانایی بالا برای تشکیل شلاته‌های فلزی با پایداری بالا در داخل بدن، مناسب نیستند [۷، ۸]. تمایل استخوان‌خواهی بالای گروه فسفونات‌ها به دلیل کلسیم موجود در استخوان‌هاست [۹]. نتایج مطالعات انجام شده، نشان‌دهنده‌ی تشکیل ترکیباتی با پایداری ترمودینامیکی بالاتر، و از نظر جنبشی مقاوم‌تر با استفاده از پلی-آمینوفسفونیک‌های حلقوی مانند  $1,4,7,10$ -تتراآزاسیکلودودکان- $1,4,7,10$ -تترامیلین فسفونیک اسید (DOTMP) نسبت به پلی‌آمینوفسفونیک‌های مارپیچی مشابه مانند EDTMP هستند [۶، ۷، ۹].

در این پروژه، نشان‌داری  $^{46}\text{Sc}$  با استفاده از لیگاند DOTMP و توزیع بیولوژیکی آن پس از تزریق به ۵ گروه موش، در اندام‌های مختلف بدن این حیوانات، بررسی شده است.

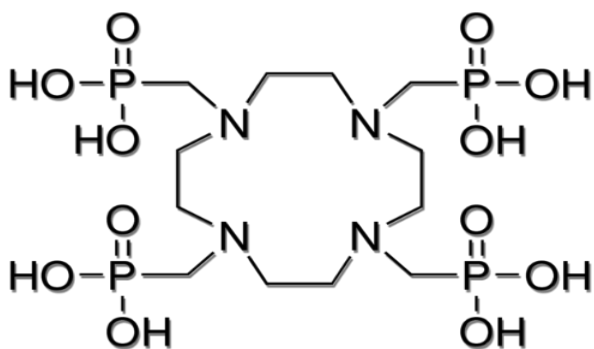
**۲. بخش تجربی****۲.۱. مواد و روش‌ها**

مقدار  $0.73\text{mg}$  اکسید اسکاندیم طبیعی ( $^{45}\text{Sc}_2\text{O}_3$ ) به صورت ماده‌ی هدف در راکتور تحقیقاتی تهران (TRR) قرار گرفت و با بمباران نوترونی تحت شاری برابر با  $3.5 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$  به

دردهای ناشی از متاستازهای استخوانی، رایج‌ترین نوع درد در مراحل آخر و پیشرفته‌ی بیماری سرطان است که بر کیفیت زندگی بیمار در این مرحله به شدت اثر می‌گذارد. بیش از  $85\%$  بیمارانی با سرطان‌هایی نظیر پستان، پروستات و ریه که بیماری آنها در مرحله‌ی پیشرفته‌ای قرار دارد، از دردهای ناشی از متاستازهای استخوانی رنج می‌برند [۱، ۲]. متأسفانه روش‌های درمانی غیررادیودارویی مانند استفاده از داروهای مسکن، هورمون درمانی، ارکیکتومی (جراحی برداشتن یک یا هر دو بیضه)، بیوفسفونات‌هایی نظیر زولدرونیک اسید و جراحی برای درمان همه‌ی انواع سرطان‌ها به ویژه در مراحل آخر این بیماری، مؤثر نیستند [۳]. پرتو درمانی با استفاده از چشمه‌ی خارجی نیز فقط در درمان متاستازهایی که تک‌کانونی‌اند و موقعیت آنها به خوبی مشخص باشند، بسیار مؤثر است، اما در حالتی که متاستاز دارای چند کانون و پراکنده باشند یا برای ضایعات استخوانی که قبلاً با این تابش درمان شده‌اند، دارای اثر کم‌تر و همراه با عوارض جانبی است [۳-۵]. این نوع از متاستازهای استخوانی، گزینه‌های مناسبی برای درمان با استفاده از رادیوداروهای سیستماتیک هستند که ارزش درمانی خود را برای درمان متاستازهای استخوانی در آزمایش‌ها و مطالعات صورت گرفته، نشان داده‌اند [۳، ۴]. مهم‌ترین چالش در طراحی این نوع از رادیوداروها، به حداکثر رساندن دز تابشی به ضایعات استخوانی موجود در سطح استخوان‌ها، و به حداقل رساندن دز رسیده به مغز قرمز استخوان است [۶-۸].

نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهند که رادیویوتوپ‌های گسیل‌کننده‌ی  $\beta^-$  تبدیل الکترون با انرژی‌های متوسط یا کم، گزینه‌های مناسبی برای اتصال به لیگاند‌های استخوان‌خواه و رساندن دز جذبی مؤثر به استخوان‌ها نیستند [۶، ۷، ۹]. یکی از این رادیویوتوپ‌های مناسب که به ویژه در سال‌های اخیر به منظور استفاده در رادیوتراپی به شدت به آن توجه شده است، رادیویوتوپ  $^{47}\text{Sc}$  با نیمه‌عمر کوتاه  $3.4d$  است [۱۰، ۱۱]. این رادیویوتوپ یک گسیلنده‌ی کم‌انرژی  $\beta^-$  با انرژی‌های بیشینه  $0.60\text{MeV}$  و  $0.441\text{MeV}$  است که با داشتن تابش گامایی با انرژی  $0.159\text{MeV}$ ، می‌تواند برای تصویربرداری از

pH=۸ بود و بنابراین محلول نهایی برای تزریق به مدل حیوانی با این نسبت وزنی ساخته شد. ترکیب  $^{46}\text{Sc-DOTMP}$  از افزودن



شکل ۱. فرمول شیمیایی ۱،۴،۷،۱۰-تتراآزاسیکلودودکان-۱،۴،۷،۱۰-ترامتیلن فسفونیک اسید (DOTMP).

$\text{ScCl}_3$  محلول ۲٫۲cc پس از دوبار خشک کردن (با پرتوزایی  $^{46}\text{Sc}$  به ۸۰mg از DOTMP (با ۱۸٫۵MBq معادل ۰٫۳۵mg  $^{46}\text{Sc}$ ) نسبت وزنی ۱:۶۰) و حل کردن آن در هیدروکسید سدیم (NaOH) ۰٫۵M تهیه شد و pH نمونه به ۸ رسید. محلول نهایی ابتدا به مدت ۱۰min بر روی حرارت ملایم گرمکن و سپس به مدت ۱h در حمام آبی با حرارت  $90^\circ\text{C}$  قرار گرفت. خلوص رادیوشیمیایی ترکیب  $^{46}\text{Sc-DOTMP}$  به دست آمده، با به کار بردن ITLC و با استفاده از حلال آمونیم استات ۱:۱۰ متانول ۱:۱ تعیین شد.

#### ۴.۲ بررسی پایداری آزمایشگاهی

پایداری آزمایشگاهی ترکیب  $^{46}\text{Sc-DOTMP}$ ، با نگهداری آن در دمای اتاق و در pH=۸، به مدت ۴۸h پس از تهیه بررسی شد. در این راستا، خلوص رادیوشیمیایی ترکیب با روش ITLC و آمونیم استات ۱:۱۰ متانول ۱:۱ در بازه‌های زمانی منظم و به کار بردن روش‌های استاندارد کنترل کیفی، بررسی شد. به منظور انجام TLC، لکه بر روی فاصله‌ی ۱٫۵cm از انتهای کاغذ به طول ۱۰cm قرار گرفت و در محلول فاز متحرک قرارداده شد.

#### ۵.۲ بررسی توزیع بیولوژیکی در موش

مدت زمان ۴۸h و با واکنش هسته‌ای  $^{46}\text{Sc}(n,\gamma)^{46}\text{Sc}$ ، ایزوتوپ  $^{46}\text{Sc}$  با خلوص ۹۸٪ به دست آمد. DOTMP از شرکت Fluka سوئیس، و دیگر مواد شیمیایی از شرکت Merck آلمان خریداری شده بود. از کاغذ واتمن شماره ۱ کروماتوگرافی لایه-ی نازک آنی (ITLC) استفاده شد. خلوص هسته‌ی پرتوزای  $^{46}\text{Sc}$  با استفاده از طیف‌نگاری گاما تعیین شد. بازدهی نشان-دارسازی ترکیب  $^{46}\text{Sc-DOTMP}$  با استفاده از طیف‌نگاری ذرات بتا و دستگاه شمارنده‌ی بتا ساخت EG&G Berthold آلمان انجام شد. اندازه‌گیری پرتوهای گاما در اندام‌های موش به منظور بررسی توزیع بیولوژیکی ترکیب، از راه طیف‌نگاری تابش گاما با قدرت تفکیک بالا و با استفاده از آشکارساز HPGe صورت گرفت.

#### ۲.۲ تهیه و فرایند رادیوشیمیایی $^{46}\text{Sc}$

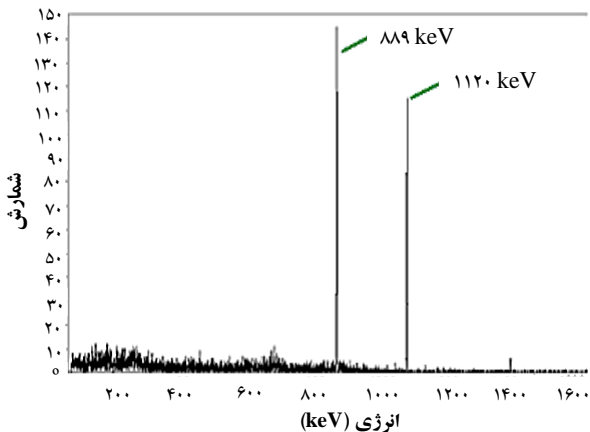
$^{46}\text{Sc}$  با استفاده از تابش دهی هدف  $\text{Sc}_2\text{O}_3$  طبیعی تحت شار نوترونی گرمایی برابر  $3.5 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$  به مدت زمان ۴۸h در راکتور تحقیقاتی تهران تولید شد. نمونه‌ی تابش دهی شده را به مدت ۸ روز سرد، و سپس در اسید کلریدریک (HCl) ۳M حل شد و به آرامی حرارت داده شد تا محلول  $\text{ScCl}_3$  به دست آید. محلول حاصل سپس با آب مقطر به حجم نهایی ۱۰ml رسانده شد. ارزیابی کل پرتوزایی به دست آمده و خلوص هسته‌ی پرتوزای  $^{46}\text{Sc}$  تولید شده، با طیف‌نگاری تابش گامای قدرت تفکیک بالا با استفاده از آشکارساز HPGe انجام شد. پرتوزایی کل تقریباً برابر با ۸۵٫۱MBq ( $2.3 \text{ mCi}$ ) به دست آمد. خلوص رادیوشیمیایی محلول  $\text{ScCl}_3$   $^{46}\text{Sc}$  به روش ITLC و سیستم حلال آمونیم استات ۱:۱۰ متانول ۱:۱ بررسی شد.

#### ۳.۲ تهیه و مشخصات $^{46}\text{Sc-DOTMP}$

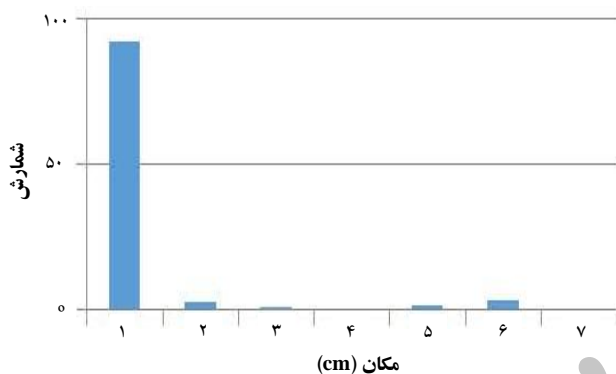
شکل ۱، ساختار شیمیایی DOTMP را نشان می‌دهد. برای تعیین بازدهی نشان‌دارسازی بهینه، آزمایش‌هایی برای تعیین بازدهی ترکیب  $^{46}\text{Sc-DOTMP}$  در نسبت‌های وزنی فلز به لیگاند ۲۰:۱ تا ۶۰:۱ و در pHهای مختلف انجام شد. در نسبت‌های وزنی مختلف، مقدار رادیوایزوتوپ (۰٫۳۵mg) ثابت نگه داشته، و مقدار لیگاند به تدریج تغییر داده شد. نتایج حاصل نشان‌دهنده‌ی بازدهی نشان‌دارسازی خوب ترکیب در نسبت وزنی ۶۰:۱ و در



متانول بررسی شد که در این روش  $^{46}\text{Sc}$  با حلال به سمت بالا حرکت نمی‌کند و در پایین کاغذ باقی می‌ماند (شکل ۳).



شکل ۲. طیف HPGe محلول  $^{46}\text{ScCl}_3$  مورد استفاده در این پروژه.



شکل ۳. رادیوکروماتوگرافی لایه‌ی نازک کاغذی محلول  $^{46}\text{ScCl}_3$  با آمونیم استات ۱۰٪ متانول ۱:۱ با استفاده از کاغذ واتمن شماره ۱ ( $R_f=0$ ).

### ۲.۳ تهیه و مشخصات $^{46}\text{Sc-DOTMP}$

برای تعیین بازدهی نشان‌دارسازی بهینه، آزمایش‌هایی برای تعیین بازدهی ترکیب  $^{46}\text{Sc-DOTMP}$  در نسبت‌های وزنی فلز به لیگاند ۱:۲۰ تا ۱:۶۰ و در pHهای مختلف انجام شد که نتایج حاصل نشان‌دهنده‌ی بازدهی نشان‌دارسازی خوب ترکیب در نسبت وزنی ۱:۶۰ و در  $\text{pH}=8$  بود. این نتیجه در مورد نسبت وزنی با نتایج منتشر شده‌ی بانرجی و همکاران [۶] نزدیک است. بنابراین محلول نهایی برای تزریق به مدل حیوانی، با این نسبت وزنی ساخته شد. ترکیب  $^{46}\text{Sc-DOTMP}$  تهیه، و خلوص رادیوشیمیایی با استفاده از ITLC و آمونیم استات ۱۰٪ متانول ۱:۱ و دستگاه طیف‌نگاری بتا تعیین شد. در این روش  $^{46}\text{Sc-DOTMP}$  با حلال به سمت بالا حرکت می‌کند، در حالی که  $^{46}\text{ScCl}_3$  در پایین باقی می‌ماند. ترکیب  $^{46}\text{Sc-DOTMP}$  با

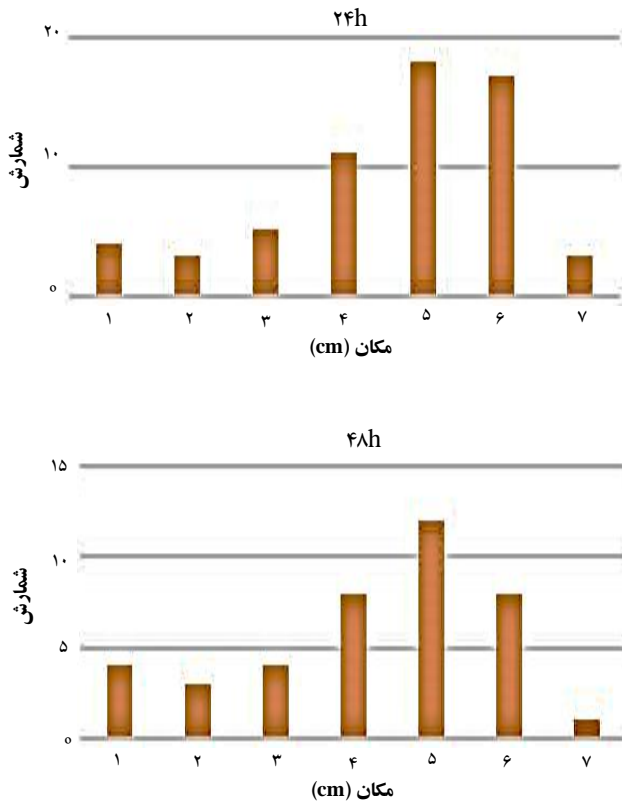
بررسی توزیع بیولوژیکی ترکیب  $^{46}\text{Sc-DOTMP}$  در پنج گروه موش با وزن تقریبی ۲۵ الی ۳۵g، انجام شد. ۳cc از ترکیب نهایی (با پرتوزایی  $6/3 \mu\text{Ci/cc}$ ) از طریق رگ وریدی دم موش‌ها تزریق شد. سپس با قرار دادن حیوانات در اتاق دی‌اکسیدکربن، به ترتیب ۴، ۲۴، ۴۸، ۹۶ و ۱۹۲h پس از تزریق، کشته و تشریح شدند. در هر نقطه‌ی زمانی، یک گروه از موش‌ها کشته و تشریح شدند. بافت‌ها و اندام‌های هر حیوان جدا، و پرتوزایی هر کدام با استفاده از دستگاه طیف‌نگاری گاما تعیین شد. در این آزمایش، پرتوزایی تجمعی در هر گرم از استخوان ران برای به دست آوردن جذب اسکلتی کل، با فرض این که وزن استخوان‌ها ۱۰٪ وزن کل بدن را تشکیل می‌دهند، در نظر گرفته شد. توزیع پرتوزایی در خون نیز با در نظر گرفتن این فرض که خون ۸٪ کل وزن بدن موش را تشکیل می‌دهد، تصحیح شد [۷، ۸، ۱۷]. توزیع پرتوزایی در اندام‌های مختلف به صورت درصد پرتوزایی تزریقی بر هر گرم اندام (%ID/g)، محاسبه شد [۷، ۸].

### ۳. یافته‌ها و بحث

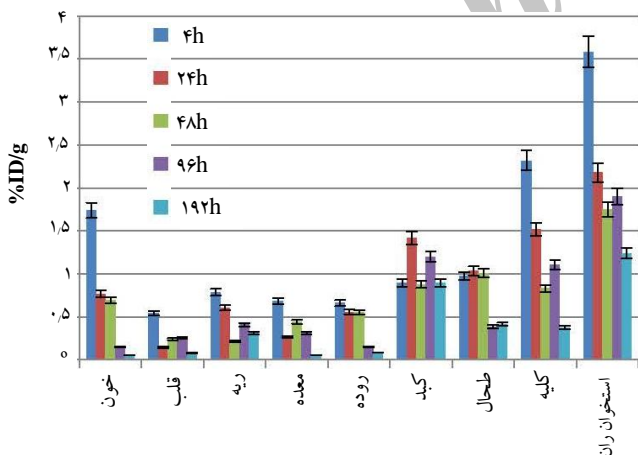
#### ۱.۳ تولید $^{46}\text{Sc}$

از تابش‌دهی هدف  $^{45}\text{Sc}_2\text{O}_3$  طبیعی در مدت ۴۸h تحت شار نوترونی  $3.5 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ ، رادیویزوتوپ  $^{46}\text{Sc}$  با پرتوزایی ویژه‌ی  $116.58 \text{ MBq/mg}$  ( $3.15 \text{ mCi/mg}$ )، به مدت ۸ روز پس از تابش‌دهی، به دست آمد. خلوص هسته‌ی پرتوزایی  $^{46}\text{Sc}$  با استفاده از طیف‌نگاری گاما بررسی شد که در طیف حاصل فقط دو قله‌ی مشخصه  $^{46}\text{Sc}$  در ۸۸۹ و ۱۱۲۰ keV مشاهده شد (شکل ۲). از آن‌جا که عنصر اسکاندیم دارای یک تک‌ایزوتوپ ( $^{45}\text{Sc}$ ) است، معمولاً هنگام تابش‌دهی در راکتور، به غیر از تولید  $^{46}\text{Sc}$ ، انتظار تشکیل رادیویزوتوپ دیگری از این عنصر مانند  $^{47}\text{Sc}$  نمی‌رود. اگرچه احتمال این وجود دارد که با وقوع واکنش  $(n,p)$ ، رادیویزوتوپ  $^{45}\text{Ca}$  تشکیل شود، اما با مقایسه سطح مقطع واکنش‌های  $(n,\gamma)$  و  $(n,p)$  ( $0.15 \text{ b}$ ) برای  $^{45}\text{Ca}$  در برابر  $27.2 \text{ b}$  برای  $^{46}\text{Sc}$ )، می‌توان به این نتیجه رسید که احتمال تشکیل  $^{45}\text{Ca}$  کم‌تر از ۱٪ است. بنابراین خلوص هسته‌ی پرتوزایی  $^{46}\text{Sc}$  تولید شده، بیش از ۹۸٪ خواهد بود [۱۳]. خلوص رادیوشیمیایی محلول  $^{46}\text{ScCl}_3$  نیز با استفاده از طیف‌نگاری بتا و ITLC و حلال آمونیم استات ۱۰٪

جذب به دست آمده‌ی Das و همکارانش  $4.23\% \text{ID/g}$  برای  $^{177}\text{Lu-DOTMP}$  تقریباً نزدیک است [۱۸].

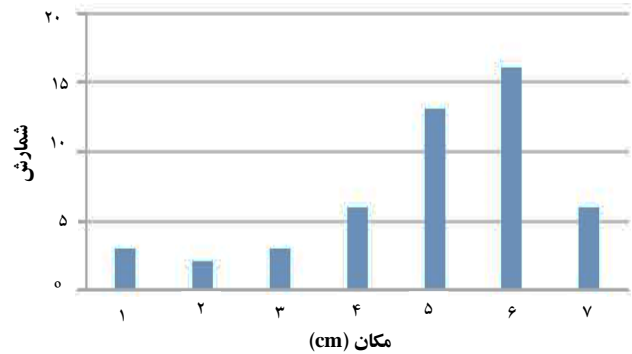


**شکل ۵.** رادیو کروماتوگرافی کاغذی ترکیب  $^{66}\text{Sc-DOTMP}$  با آمونیم استات ۱:۱۰ متانول ۱:۱، ۲۴ و ۴۸h پس از تشکیل ترکیب در نسبت وزنی لیگاند به فلز ۱:۶۰.



**شکل ۶.** درصد پرتوزایی تزریقی بر هر گرم اندام (%ID/g) ترکیب  $^{66}\text{Sc-DOTMP}$  در اندام‌های مختلف موش در ۴، ۲۴، ۴۸، ۹۶ و ۱۹۲h پس از تزریق.

خلوص رادیوشیمیایی ۹۵٪ با استفاده از ۸۰mg از DOTMP و ۲٫۲cc از محلول  $\text{ScCl}_3$  با  $\text{pH}=8$  (با نسبت وزنی فلز به لیگاند ۱:۶۰) به دست آمد (شکل ۴).



**شکل ۴.** رادیو کروماتوگرافی کاغذی ترکیب  $^{66}\text{Sc-DOTMP}$  با آمونیم استات ۱:۱۰ متانول ۱:۱ با استفاده از کاغذ واتمن شماره ۱ در نسبت وزنی لیگاند به فلز ۱:۶۰ ( $R_f=0.60$ ).

### ۳.۳ بررسی پایداری آزمایشگاهی

پایداری آزمایشگاهی ترکیب  $^{66}\text{Sc-DOTMP}$ ، با نگهداری آن در دمای اتاق و در  $\text{pH}=8$ ، به مدت ۴۸h پس از تهیه بررسی شد. خلوص رادیوشیمیایی ترکیب به روش ITLC و حلال آمونیم استات ۱:۱۰- متانول ۱:۱ در بازه‌های زمانی منظم با به کار بردن روش‌های استاندارد کنترل کیفی، بررسی شد. نتایج حاصل از ITLC که در شکل ۵ نشان داده شده‌اند، نشان‌دهنده‌ی پایداری ترکیب تشکیل شده در شرایط آزمایشگاهی فوق (بیش‌تر از ۹۰٪)، تا ۴۸h پس از تشکیل است.

### ۴.۳ بررسی توزیع بیولوژیکی در موش

در شکل ۶ و جدول ۱، جذب ترکیب  $^{66}\text{Sc-DOTMP}$  در اندام و بافت‌های مختلف مدل موش صورت  $\text{ID/g}$  در ساعت‌های مختلف پس از تزریق نشان داده شده است. نتایج مطالعات بیولوژیکی نشان‌دهنده‌ی بالاترین جذب استخوانی، ۴h پس از تزریق است. جذب مشاهده شده در استخوان ران در این نقطه‌ی زمانی برابر با ۳/۵۸٪ بوده، و جذب معادل کل استخوان‌ها برابر با ۳۳/۱۱٪ محاسبه شده است که با جذب اندازه‌گیری شده‌ی Banerjee و همکارانش به مقدار ۳/۹۳ و  $3.72\% \text{ID/g}$  به ترتیب برای  $^{153}\text{Sm-DOTMP}$  و  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  مشابه، و با مقدار  $4.73\% \text{ID/g}$  اندازه‌گیری شده‌ی این گروه برای  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  تقریباً نزدیک است [۶]. هم‌چنین با مقدار



برای برخی لیگاندها مانند EDTMP که در سایر پژوهش‌ها، بین ۲۵۰ تا ۳۵۰ به ۱ گزارش شده است، در این پروژه با نسبت وزنی لیگاند به فلز بسیار پایین‌تر ۱:۶۰ انجام شد. در ساخت رادیوداروهای استخوان‌خواه، هر چه این نسبت وزنی پایین‌تر باشد، برای استفاده در بیماران نتیجه‌ی بهتری خواهد داشت. بررسی توزیع بیولوژیکی این ترکیب بر روی موش، نشان‌دهنده‌ی بالاترین جذب اسکلتی در استخوان ران (۳/۷٪) ۴h پس از تزریق، پاک شدن تقریباً سریع از خون بود. این نتیجه با نتایج به دست آمده از سایر پژوهش‌ها در نشان‌دارسازی DOTMP و لیگاند مشابه EDTMP، تقریباً یکسان است.

نتایج این پژوهش مؤید این مطلب است که ایزوتوپ‌های اسکندیم به ویژه رادیوایزوتوپ  $^{47}\text{Sc}$  قابلیت تشکیل کمپلکس با لیگاند پلی‌آمینوفسفونیک اسید حلقوی DOTMP، و پتانسیل لازم برای استفاده‌ی درمانی در حوزه‌ی پزشکی هسته‌ای و در زمینه‌ی تسکین دردهای استخوانی ناشی از سرطان‌های پستان، پروستات و ریه را دارند. هم‌چنین می‌توان در آینده در مورد ساخت این رادیودارو با رادیوایزوتوپ  $^{47}\text{Sc}$  که دارای نیمه‌عمر ۳،۴۷d و انرژی گامای مناسب ۱۵۹keV است به منظور تصویربرداری و هم‌چنین تابش بتایی با انرژی متوسط ۱۴۲keV مناسب برای درمان تومورها، اقدام نمود.

جدول ۱. الگوی توزیع بیولوژیکی ترکیب  $^{46}\text{Sc}$ -DOTMP در موش

اندام‌ها	%ID/g				
	۱۹۲h	۹۶h	۴۸h	۲۴h	۴h
خون	۰,۰۵±۰,۰۰	۰,۱۵±۰,۰۱	۰,۶۹±۰,۰۴	۰,۷۷±۰,۲۰	۱,۷۴±۰,۰۸
قلب	۰,۰۸±۰,۰۱	۰,۲۵±۰,۰۲	۰,۲۴±۰,۰۴	۰,۱۴±۰,۰۳	۰,۵۴±۰,۰۴
ریه	۰,۳۱±۰,۰۳	۰,۴۱±۰,۰۳	۰,۲۱±۰,۰۴	۰,۶۰±۰,۰۵	۰,۷۹±۰,۱۱
معهده	۰,۰۵±۰,۰۰	۰,۳۱±۰,۰۲	۰,۴۴±۰,۰۴	۰,۲۷±۰,۰۴	۰,۶۹±۰,۱۸
روده	۰,۰۸±۰,۰۱	۰,۱۵±۰,۰۲	۰,۵۵±۰,۱۱	۰,۵۶±۰,۱۳	۰,۶۶±۰,۰۹
کبد	۰,۸۹±۰,۱۴	۱,۲±۰,۰۹	۱,۷۶±۰,۱۷	۱,۴۲±۰,۱۷	۰,۹۰±۰,۰۳
طحال	۰,۴۱±۰,۰۷	۰,۳۹±۰,۰۳	۰,۲۶±۰,۰۵	۱,۰۳±۰,۱۱	۰,۹۸±۰,۱۲
کلیه	۰,۳۷±۰,۰۹	۱,۱۱±۰,۱۷	۰,۲۶±۰,۲۷	۱,۵۲±۰,۳۶	۲,۳۲±۰,۵۵
استخوان ران	۱,۲۴±۰,۱۳	۱,۹۰±۰,۰۳	۱,۷۵±۰,۱۷	۲,۱۸±۰,۱۲	۳,۵۸±۰,۴۲

با توجه به داده‌های بیولوژیکی به دست آمده، مشاهده می‌شود که سرعت پاک‌شوندگی رادیودارو از خون، تقریباً سریع است. جذب سریع در کبد و افزایش جذب در آن تا ۴۸h پس از تزریق (۱,۷۶% ID/g) مشاهده شد. این جذب در کبد با توجه به گزارش‌هایی که در مورد میل ذاتی  $^{46}\text{ScCl}_3$  به جذب در کبد که مقدم و همکارانش و نیز Rosoff و همکارانش در مدل حیوانی گزارش کرده‌اند، طبیعی به نظر می‌رسد [۱۳، ۱۹]. مقایسه‌ی الگوی توزیع بیولوژیکی به دست آمده در این پروژه با الگوی توزیع گزارش شده در کار مقدم و همکارانش برای  $^{46}\text{ScCl}_3$ ، نشان‌دهنده‌ی تمایل استخوان‌خواهی بالای ترکیب  $^{46}\text{Sc}$ -DOTMP، در برابر تمایل ذاتی جذب در کبد  $^{46}\text{ScCl}_3$  است. توزیع ماندگاری رادیودارو در کبد پس از گذشت ۹۶h (۱,۲ % ID/g) قابل توجه بود که با در نظر گرفتن جذب در کلیه و معده، می‌توان نتیجه گرفت که رادیودارو هم از طریق مسیر کلیوی و هم کبدی دفع شده است.

#### ۴. نتیجه‌گیری

ترکیب  $^{46}\text{Sc}$ -DOTMP با بازدهی نشان‌دارسازی و خلوص رادیوشیمیایی بالا (بالاتر از ۹۵٪) با استفاده از  $^{46}\text{Sc}$  تولید شده تحت بمباران نوترون حرارتی هدف  $^{45}\text{Sc}_2\text{O}_3$  و لیگاند پلی‌آمینوفسفونیک حلقوی DOTMP، ساخته شد. این ترکیب، پایداری آزمایشگاهی بالایی در دمای اتاق و در pH=۸ تا ۴۸h پس از تشکیل از خود نشان داد. نسبت وزنی تشکیل کمپلکس



## مراجع

- [1] A. McEwan, Use of radionuclides for the palliation of bone metastases, In *Seminars in radiation oncology* Elsevier, 10 (2000) 103-114.
- [2] G.M. Reisfield, E.B. Silberstein, G.R. Wilson, Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases, *Am. J. Hospice Palliative Med.* **22** (2005) 41-46.
- [3] K. Liepe, R. Runge, J. Kotzerke, The benefit of bone-seeking radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone pain, *J. Cancer Res. Clin.* **131** (2005) 60-66.
- [4] V.J. Lewington, Bone-seeking radionuclides for therapy. *J. Nucl. Med.* **46** (2005) 38S-47S.
- [5] F.M. Paes, V. Ernani, P. Hosein, A.N. Serafini, Radiopharmaceuticals: when and how to use them to treat metastatic bone pain, *J. Supportive Oncol.* **9** (2011) 197-205.
- [6] S. Banerjee, S. Chakraborty, T. Das, K. Kothari, G. Samuel, M. Venkatesh, M. Pillai, B. Mathew, H.D. Sarma, P.R. Chaudhari, <sup>177</sup>Lu-DOTMP, <sup>153</sup>Sm-DOTMP, <sup>175</sup>Yb-EDTMP and <sup>186/188</sup>Re-CTMP: Novel Agents for Bone Pain Palliation and Their Comparison with <sup>153</sup>Sm-EDTMP, *BARC NEWSLETTER.* 261 (2005) 22.
- [7] S. Chakraborty, T. Das, H.D. Sarma, M. Venkatesh, S. Banerjee, Comparative studies of <sup>177</sup>Lu-EDTMP and <sup>177</sup>Lu-DOTMP as potential agents for palliative radiotherapy of bone metastasis, *Appl. Radiat. Isot.* **66** (2008) 1196-1205.
- [8] T. Das, S. Chakraborty, H.D. Sarma, S. Banerjee, <sup>177</sup>Lu-DOTMP: a viable agent for palliative radiotherapy of painful bone metastasis, *Radiochim. Acta.* **96** (2008) 55-61.
- [9] S. Hassfjell, K. Ingebrigtsen, Ø.S. Bruland, Synthesis, purification and biodistribution of <sup>205</sup>Bi-DOTMP, visualizing bone deposition patterns with autoradiography, *Nucl. Med. Biol.* **28** (2001) 425-433.
- [10] C. Müller, M. Bunka, S. Haller, U. Köster, V. Groehn, P. Bernhardt, N. Van der Meulen, A. Türler, R. Schibli, Promising Prospects for <sup>44</sup>Sc/<sup>47</sup>Sc-Based Theragnostics: Application of <sup>47</sup>Sc for Radionuclide Tumor Therapy in Mice, *J. Nucl. Med.* **55** (2014) 1658-1664.
- [11] M. Połosak, A. Piotrowska, S. Krajewski, A. Bilewicz, Stability of <sup>47</sup>Sc-complexes with acyclic polyamino-polycarboxylate ligands, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **295** (2013) 1867-1872.
- [12] W.T. Anderson, M. Strand, Stability, targeting, and biodistribution of scandium-46- and gallium-67-labeled monoclonal antibody in erythroleukemic mice, *Cancer Res.* **45** (1985) 2154-2158.
- [13] A. Majkowska-Pilip, A. Bilewicz, Macrocyclic complexes of scandium radionuclides as precursors for diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals, *J. Inorg. Biochem.* **105** (2011) 313-320.
- [14] M. Neves, F.C. Teixeira, I. Antunes, A. Majkowska, L. Gano, A.C. Santos, Chemical and biological evaluation of <sup>153</sup>Sm and <sup>46/47</sup>Sc complexes of indazolebisphosphonates for targeted radiotherapy, *Appl. Radiat. Isot.* **69** (2011) 80-84.
- [15] L. Moghaddam-Banaem, A. Jalilian, M. Pourjavid, E. Radfar, A. Bahrami-Samani, K. Yavari, M. Mazidi, M. Ghannadi-Maragheh, Development of a radioscandium immunoconjugate for radioimmunotherapy, *Radiochimica Acta International journal for chemical aspects of nuclear science and technology.* **100** (2012) 215-221.
- [16] L. Moghaddam-Banaem, A.R. Jalilian, M. Pourjavid, A. Bahrami-Samani, M. Mazidi, M. Ghannadi-Maragheh, Preparation and quality control of scandium-46 bleomycin as a possible therapeutic agent, *Iran. J. Nucl. Med.* **20** (2012) 6.
- [17] D. Máthé, L. Balogh, A. Polyák, R. Király, T. Márián, D. Pawlak, J.J. Zaknun, M.R. Pillai, G.A. Jánoki, Multispecies animal investigation on biodistribution, pharmacokinetics and toxicity of <sup>177</sup>Lu-EDTMP, a potential bone pain palliation agent, *Nucl. Med. Biol.* **37** (2010) 215-226.
- [18] T. Das, S. Chakraborty, P. Unni, S. Banerjee, G. Samuel, H. Sarma, M. Venkatesh, M. Pillai, <sup>177</sup>Lu-labeled cyclic polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation, *Appl. Radiat. Isot.* **57** (2002) 177-184.



- [19] B. Rosoff, H. Spencer, S. Cohn, E. Gusmano, Metabolism of scandium-46 in man, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **16** (1965) 479-485.

Archive of SID