

نشریه تابش و فناوری هسته‌ای، سال اول، شماره ۱، تابستان ۱۳۹۳

بهینه سازی سنتز رادیوداروی ید-۱۳۱ محبوس در نانو ذرات مغناطیسی سیلیکا

پرویز اشتری^{۱*}، فاطمه کشاورزی^۲، بهروز علیرضاپور^۱، مجید رادپور^۳، محمد حسنونند^۳، محمد رحیمی^۴

^۱ استادیار پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، تهران، ایران*

^۲ استادیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، سنندج، ایران

^۳ کارشناس ارشد گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، سنندج، ایران

^۴ مربی پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، تهران، ایران

(تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۱/۱۵ - تاریخ پذیرش مقاله: ۹۳/۵/۳)

چکیده

رادیو داروی ید-۱۳۱ از قدیمی ترین و پر کاربردترین رادیو داروها در مراکز تشخیصی و پرتو درمانی است. برای محبوس سازی این رادیو دارو ابتدا آن را بر روی نانو ذرات مغناطیسی تثبیت میکنیم و سپس عملیات پلیمریزاسیون و پوشش دهی بر روی این هسته انجام و ید-۱۳۱ در نانو ذرات سیلیکات تثبیت می‌شود. عملیات سنتز با استفاده از روش سل-ژل و در میکرومولسیون معکوس انجام می‌شود. نتایج حاصل از TEM نشان می‌دهد که سائز متوسط نانوذرات حدود ۴۰ نانومتر است که ابعاد مناسبی برای کارهای بیولوژیکی می‌باشد. نتایج نشان می‌دهد که بیش از ۸۰ درصد ید-۱۳۱ اولیه در نانو ذرات محبوس شده است. با توجه به خواص ویژه ید-۱۳۱ - بتا زا و گاماها بودن- می‌توان از این نانو ذرات برای تشخیص و درمان همزمان و کنترل شده با استفاده از نانو بیوتکنولوژی در بافت های مورد نظر استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: رادیودارو، نانوذرات مغناطیسی، سیلیکا، ید-۱۳۱.

* مؤلف مسؤل: استان تهران، تهران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها، گروه رادیو ایزوتوپ کد پستی: ۸۴۸۶-۱۱۳۶۵.

پست الکترونیکی: pashtary@gmail.com

۱. مقدمه

نانوفناوری علمی جدید است که از ترکیب علوم، فیزیک، شیمی، ریاضی و مهندسی حاصل شده است و در حوزه‌ی کاربرد موجودات زنده نانویوتکنولوژی نامیده می‌شود. این علم کاربردهای بسیار زیادی در زندگی روزانه و علوم دارویی و درمانی پیدا کرده است که این کاربردها بیشتر مربوط به مهندسی این مواد است. یعنی این که اتمها با چه ترکیبی و چه ترتیبی کنار هم قرار بگیرند. از ترتیب قرار گرفتن مواد در کنار یکدیگر می‌توان نانومواد دلخواه برای کاربرد در حوزه مورد نظر تهیه کرد.

از طرفی نانوذرات سیلیکاتی در سال‌های اخیر توسعه پیدا کرده و کاربردهای بسیار زیادی در حوزه علوم و فنون پیدا کرده‌اند. این نانو ذرات بدلیل زیست سازگاریشان، همچنین سهولت تهیه و اصلاح سطح‌شان از اهمیت زیادی در حوزه پزشکی و درمان دارند که هر روز بر کاربردهای آن افزوده می‌شود. نانو ذرات و مخصوصاً نانو ذرات سیلیکات به دلیل داشتن مساحت سطح به حجم بسیار زیاد در سایر حوزه‌های صنعتی نیز مورد توجه می‌باشند و کاربردی‌تر از سایر نانوذرات می‌باشند [۱]. پوشش سیلیکای نانوذرات برای افزایش زیست سازگاری نانو ذرات موجود در هسته مثل نانوذرات مغناطیسی، بیوپلیمرها، داروها و مایسل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. هسته نانو ذرات سیلیکاهای می‌تواند شامل Fe_3O_4 ، نانو ذرات فلزی، آلیاژی از فلزات، رنگدانه‌های آلی و یا هر چیز دیگر باشد [۲]. در میان نانو ذرات، نانوذرات مغناطیسی در تحویل هدفمند و کنترل شده عوامل درمانی و یا کمک به فرآیند بهتر تاثیر گذاری دارو استفاده می‌شود و بر اساس هدف‌یابی دارویی که شامل تمایل قوی بین لیگاند و گیرنده می‌باشد یا از طریق جذب مغناطیسی بافت

خاص و یا هدایت به محل خاص با استفاده از میدان مغناطیسی عمل می‌کنند [۳].

پوشش سطح نه تنها برای محافظت نانوذرات مغناطیسی در قابل اکسیداسیون و تخریب شدن عمل می‌کند، بلکه می‌تواند برای عامل دار کردن بیشتر با اجزای ویژه‌ای از قبیل مواد فعال کاتالیزوری، داروهای گوناگون، سایت‌های پیوندی ویژه و یا دیگر گروه‌های عاملی نیز به کار رود. با استفاده از پوشش‌های سطحی مختلف نانوذرات می‌توان خواص زیست-پزشکی مطلوب و پایداری را برای این ذرات ایجاد کرد و از سمیت نانوذرات مغناطیسی ناشی از برهمکنش‌های آنها با سلول یا پروتئین‌های بیولوژیکی ممانعت کرد که منجر به افزایش زیست سازگاری نانوذرات می‌شود [۴].

نانو ذرات سیلیکات مخصوصاً نانوذرات مغناطیسی برای تشخیص و جداسازی سلول‌ها و اجزای سلولی و کمک تشخیصی از قبیل دارورسانی، انتقال ژن و تصویر برداری MRI استفاده می‌شوند. دو روش مهم برای پوشش‌دهی سیلیکات در اطراف نانوذرات دلخواه مثل اکسید آهن وجود دارد: اولین روش، روش سنتی استویر است که در آن پوشش سیلیکایی از هیدرولیز غلظت مشخص و کنترل شده از یک پیش ماده به صورت سل-ژل اطراف نانوذره قرار می‌گیرد [۵]. روش دیگر همین روش استویر است که در میکروامولسیون انجام می‌شود و کنترل اندازه و شکل نانو ذرات با میکرو ذرات آبی موجود در فاز غیر قطبی انجام می‌شود.

از طرفی اهمیت ید-۱۳۱ در پزشکی هسته‌ای بر هیچکس پوشیده نیست و از اولین رادیو داروهای کاربردی در این حوزه از پزشکی می‌باشد. ید-۱۳۱ با گسیل بتای منفی (β^-) و با نیمه عمر ۸,۰۲۰۷ روز فروپاشی می‌کند. محصول دو پرتو گاما (γ) با

انرژی‌های 364keV و 637keV گسیل می‌نماید. از اینرو می‌توان از این رادیویزوتوپ مهم در پزشکی هم برای درمان و هم برای تشخیص استفاده نمود. این رادیو دارو جزو رادیوداروهای تشخیص و درمانی در اختلال‌های پرکاری تیروئید می‌باشد. استفاده از رادیویزوتوپ‌ها به جهت دارا بودن پرتوهای پرانرژی، در از بین بردن سلول‌های سرطانی بسیار حائز اهمیت می‌باشند، با این وجود به دلیل آسیب‌هایی که این پرتوهای پرانرژی به سلول‌های سالم می‌زند استفاده از این داروها بسیار محدود است. تحقیق در این زمینه بیشتر در حوزه‌هایی است که آسیب به سلولهای اطراف محل مورد درمان کمترین آسیب را متحمل شود که این عمل با کپسوله کردن و انتقال دقیق به محل مورد نظر با استفاده از نانوذرات و پوشش اطراف این ذرات که می‌تواند برای اصلاح سطح و عامل دار کردن آنها استفاده شود امکان پذیر می‌شود. در این کار هدف انجام مرحله اول از این راه کار است که کپسوله کردن و مهار این رادیو دارو است تا نتواند آزادانه در بافتهای دیگر یا محل‌های غیر مورد نظر رها سازی شود و اثر جانبی با این عمل به حداقل می‌رسد. بنابراین با تکنیک پوشش‌دهی این رادیو دارو مهار می‌شود تا وقتی که به هدف برسد.

۲. مواد و روش‌ها

مواد شامل: کلرید آهن(III) $(\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O})$ و کلرید آهن(II) $(\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ ، آمونیاک، نترات نقره (AgNO_3) ، سود، سیکلو هگزان، n-هگزانول، تریتون X-100، تترا اتوکسی سیلان (TEOS)، اتانول و استون تهیه شده از شرکت مرک آلمان، ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان تهیه شده از شرکت آلد ریچ-آمریکا، ید-۱۳۱ از گروه رادیو ایزوتوپ سازمان انرژی اتمی ایران و آب اولتریور از آزمایشگاه کنتری کیفی سیکلوترون کرج.

۳. نتایج

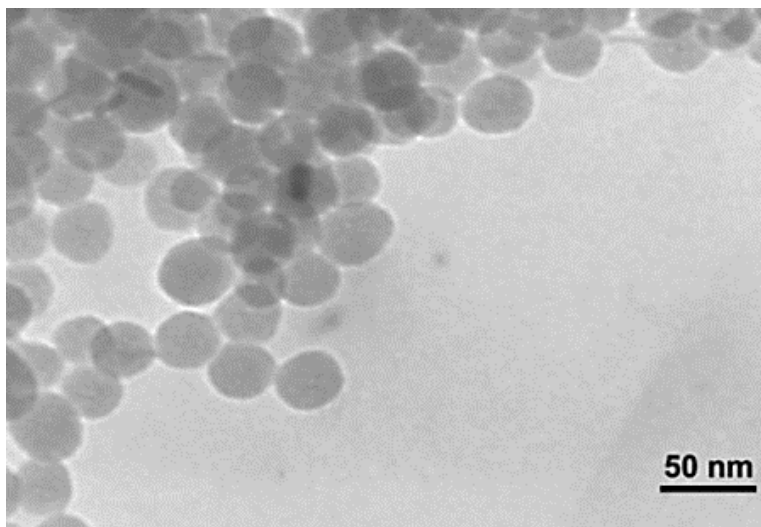
نتایج تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری نشان می‌دهد که نانوذرات سیلیکای مغناطیسی تهیه شده، دارای قطر متوسط ۴۰ نانومتر می‌باشند. نمونه تصویر نانوذرات در شکل (۱) نشان

شستشو و ماندن در محلول یُد-۱۳۱ از نانو ذرات نمی‌تواند وارد محلول حامل شود و پایداری تثبیت بیشتر از ۹۹ درصد می‌باشد آنچه که از نتایج حاصل می‌شود پایداری ذرات و نشت بسیار کم آنها را نشان می‌دهد که ایده ال برای کارهای زیستی و درمانی می‌باشد.

در این مطالعه از سیلیکات به عنوان پوشش نانو ذرات مغناطیسی حامل یُد-۱۳۱ استفاده شد که این لایه می‌تواند اطراف نانوذرات مغناطیسی را بپوشاند و در شرایط سخت از هسته مغناطیسی و سایر محتویات آن محافظت کند. سیلیکا سطحی وسیع و تعداد زیادی گروه‌های عاملی دارد. سمیت سیلیکات پایین بوده، تغییرات سطح شیمیایی آن آسان است و به آسانی برهمکنش‌های آن با دیگر ذرات قابل کنترل است [۷]. از طرفی با کنترل میزان آب موجود در میکروامولسیون می‌توان اندازه ذرات را کنترل کرد. واکنشگر ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان باعث آمین‌دار شدن سطح نانوذره می‌شود که در نتیجه مانع کلوخه شدن و کنترل بار نانوذرات می‌شود.

داده شده است. این ابعاد مناسب کارهای زیستی است زیرا نه ذرات بزرگ هستند که به عنوان عامل خارجی شناسایی شوند و نه آنقدر کوچک هستند که از بدن براحتی دفع شوند. لایه بیرونی سیلیکاتی برای جلوگیری از رهاسازی مواد موجود در داخل نانو ذرات و همچنین برای جلوگیری از لخته شدن و تراکم نانوذرات مگنتیت می‌باشند که به پایداری آنها کمک می‌کند. ضمناً این لایه سیلیکاتی حاوی گروه‌های عاملی هیدروکسیل و آمین است که برای واکنش‌های اختصاصی با ملکولهای زیستی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

میزان اکتیویته اولیه برای سنتز نانوذرات ۵۰۰ میکروکوری استفاده شد که این میزان بعد از ۲۴ ساعت بایستی در اثر فروپاشی به حدود ۴۲۰ میکرو کوری کاهش یابد، بود از طرفی مقدار بسیار کمی از یُد-۱۳۱ نیز هنگام سنتز و شستشو در محلول‌های دور ریز به سمت پسمان هدایت می‌شود. این مقادیر همگی اندازه گیری شده‌اند و در جدول شماره ۱ نتایج نشان داده شده است. و نتایج پایداری نشان می‌دهد که در اثر



شکل ۱. تصویر TEM از نانوذرات سیلیکای مغناطیسی

جدول ۱. نتایج بررسی میزان پایداری نانوذرات و رها سازی I-131.

ردیف	مراحل شستشو (mL)	میزان اکتیویته	اکتیویته کل
-	-	-	در ابتدا ۵۰۰ μCi
۱	شستشوی مایع رویی حاوی استون (۸۰)	۰,۱ μCi	-
۲	شستشوی مایع رویی حاوی استون (۴۰)	۰	-
۳	شستشوی مایع رویی حاوی استون (۴۰)	۰	-
۴	شستشو با الکل (۵۰)	۰	-
۵	شستشو با الکل (۵۰)	0	-
۶	شستشونصف الکل نصف آب (۵۰)	۰	-
۷	شستشوآب (۳۰ سی سی)	۰,۲ μCi	-
۸	شستشو آب (۳۰ سی سی)	۰,۲ μCi	-
۹	شستشو نرمال سالین (۲۵)	۰	-
-	-	-	در انتها ۳۹۱ μCi

۴. نتیجه گیری

۵. تشکر و قدردانی

از شرکت پارس ایزوتوپ و مدیریت عامل محترم آن جهت فراهم نمودن بستر این تحقیق تشکر و قدردانی می‌شود.

در این مطالعه اکسید آهن به عنوان هسته مغناطیسی سنتز شد و سپس رادیو داروی ید-۱۳۱ بر روی هسته مغناطیسی نشانده شد و اطراف آن با روش میکروامولسیون معکوس با پوشش سیلیکاتی پوشانده شد. در این کار از پوشش سیلیکات برای محافظت ید-۱۳۱ از انتشار و بنابراین کنترل و دارو رسانی هدفمند استفاده می‌شود. با این روش از ورود مستقیم ید به تیروئید نیز جلوگیری خواهد شد. از این نانوذرات می‌توان برای مطالعه ورود به سلول‌ها با حداقل میزان آسیب پذیری و مرگ سلولی استفاده کرد. از خاصیت مغناطیسی نیز می‌توان در تشدید و تقویت خواص درمانی و تشخیصی استفاده نمود.

مراجع

- [1] L. Zhang, Study on the Surface Modification and Characterization of Nano-SiO₂, *Russ J Inorg Chem*, 50, 925-930, 2005.
- [2] V. K. Varadan, L. Chen and J. Xie, Nanomedicine: design and applications of magnetic nanomaterials, nanosensors and nanosystems, John Wiley & Sons, 2008.
- [3] C. Sun, J. S. Lee, M. Zhang, Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery, *Adv Drug Deliv Rev*, 60(11), 1252-1265, 2008.

- [7] Y. H. Deng, C. C. Wang, J. H. Hu, W. L. Yang, S. K. Fu, Investigation of formation of silica-coated magnetite nanoparticles via sol-gel approach, *Colloids Surf. A, Physicochem Eng Asp*, 262, 87-93, 2005.
- [8]. M. Takeda, N. Ohuchi. Preparation of silica-coated AgI nanoparticles by an amine-free process and their X-ray imaging properties. *J Ceramic Soc Japan*, 119, 397-401, 2011.
- [4] V. P. Torcilin, Nanoparticulates as drug carriers, Imperial College Press, 2006.
- [5]. W. Stöber, A. Fink, E. Bohn, Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range, *J Colloid Interface Sci*, 26, 62, 1968.
- [6] R. Massart, Preparation of Aqueous Magnetic Liquids in Alkaline and Acidic Media RENB MASSART, *IEEE Trans Magn*, MAG-17, 1247, 1981.

Synthesis optimization of I-131 radiopharmaceutical encapsulated in the silica magnetic nanoparticles

P. Ashtari^{1*}, F. Keshavarzi², B. Alirezapour¹, M. Radpour³, M. Hassanvand³, M. Rahimi⁴

1. Assistant professor, Radiation Application School, Nuclear Science & Technology Research Institute, Tehran, Iran*
2. Assistant professor, Department of biology, Islamic Azad University of Sannadaj, Sannadaj, Iran
3. M.Sc, Department of biology, Islamic Azad University of Sannadaj, Sannadaj, Iran
4. M.Sc, Radiation Application School, Nuclear Science & Technology Research Institute, Tehran, Iran

* Corresponding author's E-mail: pashtary@gmail.com

(Received: 4/4/2014 - Accepted: 25/7/2014)

ABSTRACT

I-131 Radiopharmaceutical is widely used in imaging and nuclear medicine centers. It is used to recognition and treatment purposes. For the encapsulation of I-131 in magnetic nanoparticles, first it is stabilizes on the magnetite core then the polymerization using suitable silicate monomers is completed for preparing core-shell magnetic nanoparticles. The synthesis is proceeding in reverse-micro emulsion by sol-gel procedure. According to TEM graphs, the size of the nanoparticle is about 40 nm which is suitable for biological use. The results show that more than 80% of the I-131 particles encapsulated in the silica magnetic nanoparticles. Because of unique properties of the I-131, these nanoparticles can be used for treatment and diagnosis purposes in the biological systems.

Keywords: *Radiopharmaceutical, Magnetic nanoparticles, Silica, Iodine-131.*