



## تولید کلوئید رنیم-۱۸۸ سولفید برای درمان آرتريت روماتیسمی مفاصل زانو و بهینه‌سازی عوامل قدرت اسیدی، نسبت مولی و زمان فراآوایی

محمد رضا داورپناه، باقر عزیز کلاتتری\*، رامین نیکزاد، محمد قنادی مراغه  
پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهران - ایران

**چکیده:** ابتدا کلوئید رنیم-۱۸۸ سولفید به عنوان یک عامل رادیوسینوکتومی با استفاده از روش کاهش اسیدی تیوسولفات در حضور پررنت تهیه و سپس تأثیر ۳ عامل قدرت اسیدی، نسبت مولی و زمان فراآوایی بر روی خواص کلوئید بررسی شد. برای بررسی این عامل‌ها از غلظت‌های مختلف هیدروکلریک اسید در محدوده ۰/۱ تا ۵ مول بر لیتر، نسبت‌های مولی مختلف تیوسولفات به پررنت پتاسیم در گستره ۵ تا ۷۰ و بازه‌های زمانی ۱۰ تا ۶۰ دقیقه برای فراآوایی استفاده شد. غلظت ۱ مول بر لیتر هیدروکلریک اسید، نسبت مولی ۳۵ و زمان فراآوایی ۴۵ دقیقه بر اساس اندازه‌ی ذرات کلوئید و بازه نشان‌دارسازی انتخاب شدند. آزمایش‌های کنترل کیفی نشان‌دهنده‌ی خلوص رادیوشیمیایی و رادیو-نوکلیدی بالاتر از ۹۹٪ بود. بیش از ۹۵٪ ذرات کلوئید در محدوده‌ی ۱ تا ۵ μm قرار داشتند. کلوئید سنتز شده تا ۵ روز پایدار بود.

**کلیدواژه‌ها:** کلوئید رنیم سولفید، رادیوسینوکتومی، بازه نشان‌دارسازی، خلوص رادیوشیمیایی

## Production of 188-Re Sulphide Colloid for Knee Joints Arthritis Treatment and Acidity, Molar Ratio and Ultrasonic Time Optimization

M.R. Davarpanah, B. Aziz Kalantari\*, R. Nickzad, M. Ghannadi Maragheh  
Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 11365-8486, Tehran – Iran

**Abstract:** In this study, 188-Re sulphide colloid was synthesized as a radiosynovectomy agent by reduction of sodium thiosulfate in the presence of perrhenate. The influences of the acidity, molar ratio and ultrasonic time on the colloid properties were investigated from 0.1 to 5 mol L<sup>-1</sup>; 5 to 70; and 10 to 60 min, respectively. The criteria for optimization of the influencing factors were the particle size and radiolabeling yield. Based on these factors the selected conditions were 1M HCl, thiosulfate to perrhenate molar ratio of 35 and 45 min for the ultrasonic time. The sizes of the particles were in the range of 1 to 5 μm for more than 95% of the particles. The radionuclidic and radiochemical purity were found to be more than 99%. In addition, the synthesized colloid was stable for 5 days.

**Keywords:** Rhenium Sulphide Colloid, Radiosynovectomy, Radiolabelling Yield, Radiochemical Purity



## ۱. مقدمه

مشکلات روماتیسمی امروزه یکی از رایج‌ترین بیماری‌ها است. تعداد مبتلایان به این بیماری در کشورهای صنعتی به ۲ درصد افراد می‌رسد. بیماران در دو دسته قرار می‌گیرند: التهابی و غیرالتهابی. در دسته‌ی بیماران التهابی، آرتریت روماتیسمی شایع‌ترین نوع بوده و ۱ درصد افراد به آن مبتلا هستند [۱]. اولین درمان پیشنهادی برای آرتریت روماتیسمی دارو درمانی است، اما استفاده از برخی داروها در دراز مدت اثرات جانبی ناخوشایندی را در بیماران نشان داده است. راه دوم برای درمان این بیماران بهره‌گیری از عمل جراحی است. قابل ذکر است که در جراحی نیز امکان برداشتن کل بافت آسیب دیده وجود ندارد. یکی از روش‌های جای‌گزین برای درمان بیماران مذکور استفاده از رادیوایزوتوپ‌ها برای بیمارانی است که در آن‌ها دو روش اول مؤثر واقع نشده‌اند [۲]. اولین گزارش استفاده از رادیوایزوتوپ‌ها در درمان آرتریت روماتیسمی به سال ۱۹۵۲ برمی‌گردد. عملکرد رادیودارو تخریب بافت ملتهب و در نتیجه کاهش درد بیمار است. لازم به ذکر است که رادیوداروها به دلایل مختلفی هنوز به صورت بسیار گسترده استفاده نمی‌شوند. برای مثال مهم‌ترین دلایلی که می‌توان به آن‌ها اشاره کرد عبارت‌اند از: نشت پرتوزایی به دیگر اندام‌ها، در دسترس نبودن رادیوداروها به میزان کافی و قیمت بالای آن‌ها. برای رفع مشکل نشت به دیگر اندام‌ها راه‌هایی وجود دارد که می‌توان به بعضی از آن‌ها اشاره کرد: بهینه کردن اندازه‌ی ذرات رادیودارو، بی‌حرکت کردن عضوی که به آن رادیودارو تزریق می‌شود و استفاده از ایزوتوپی که نیم-عمر کوتاهی دارد [۳].

انتخاب رادیونوکلید برای دارو به میزان نفوذ تابش و نیم-عمر آن بستگی دارد. میزان نفوذ تابش در بافت باید معادل ضخامت بافت آسیب دیده باشد. مقادیر خیلی بالاتر و یا پایین‌تر از آن، به ترتیب به تخریب بافت‌های سالم و ناقص شدن دوره‌ی درمان منجر می‌شوند. نیم-عمر رادیودارو باید به اندازه‌ای باشد که در تمام بافت آسیب دیده اثر کند و از طرفی اگر هم نیم-عمر خیلی بالا باشد امکان نشت به بافت‌های دیگر و تخریب آن‌ها وجود خواهد داشت. با توجه به معیارهای ذکر شده ایزوتوپ‌های زیر بیش‌تر مورد توجه واقع شده‌اند:  $^{188}\text{Re}$  و  $^{90}\text{Y}$  (برای مفاصل بزرگ زانو)،  $^{186}\text{Re}$  (مفاصل متوسط مثل کتف، قوزک، مچ و ...) و  $^{169}\text{Er}$  (مفاصل کوچک انگشت).

رنیم- ۱۸۶ برای مفاصل متوسط و رنیم- ۱۸۸ برای مفاصل بزرگ کاربرد دارند و نیم-عمر آن‌ها به ترتیب ۳٫۷ روز و ۱۷ ساعت است. اریسم- ۱۶۹ با نیم-عمر ۹٫۴ روز برای مفاصل انگشتان دست و پا و ایتیریم- ۹۰ با نیم-عمر ۲٫۷ روز برای زانو مناسب هستند [۱]. بعضی از مزیت‌های رنیم- ۱۸۸ عبارت‌اند از: سهولت دسترسی به مولد  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ ، و نیم-عمر پایین آن است و از آن‌جا که ایزوتوپ‌های رنیم پرتو گاما گسیل می‌کنند بعد از تزریق به راحتی می‌توان آن‌ها را ردیابی کرد [۲]. معیار دیگری که در انتخاب ایزوتوپ اهمیت پیدا می‌کند زمان نگهداری ایزوتوپ در داخل بافت سینوویال است که باید از زمان واپاشی کامل ایزوتوپ طولانی‌تر باشد. به زمان‌های نگهداری مناسب می‌توان با استفاده از ترکیبات کلوییدی که اندازه‌ی ذرات مناسبی دارند، دست یافت. از این لحاظ کلویید رنیم سولفید بهترین انتخاب است [۴، ۵].

با توجه به مزیت‌هایی که ایزوتوپ ۱۸۸ رنیم نسبت به دیگر ایزوتوپ‌ها دارد در این پژوهش، تهیه‌ی کلویید رنیم- ۱۸۸ مورد توجه بوده است. پس از تهیه‌ی کلویید مذکور، عامل‌های قدرت اسیدی، نسبت مولی و زمان فراآوایی در تهیه‌ی کلویید بهینه‌سازی شده‌اند.

## ۲. مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

### ۲.۱ مواد

ژنراتور  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  از پل‌اتم<sup>(۱)</sup> لهستان خریداری شد. تیوسولفات، هماکسل، پلی‌وینیل پیریدین (PVP)، پتاسیم پرورات از شرکت سیگما آلدردیج و هیدروکلریک اسید از شرکت مرک تهیه شدند.

### ۲.۲ دستگاه‌ها

برای اندازه‌گیری اندازه‌ی ذرات از میکروسکوپ Motic BA310 مجهز به نرم‌افزار Motic Images Plus 2.0، برای آوادهی کلویید از فراآوای Bandelin مدل RK 156 BH، برای جداسازی کلویید، از سانتریفیوژ Hettich مدل Universal 320R، برای استریلیزه کردن نمونه‌ها از اتوکلاو و برای اندازه‌گیری خلوص رادیونوکلیدی از طیف‌سنج مجهز به آشکارساز HPGe و تحلیل گر بس کاناله (MCA) استفاده شد. خلوص رادیوشیمیایی رادیودارو با استفاده از کروماتوگرافی کاغذی (TLC) و با حلال‌های استون یا سالین ۰٫۹٪ تعیین شد.



### ۳.۲ تهیه رنیم-۱۸۸

رنیم-۱۸۸ از مولد  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  دو شیده شد.

این آزمایش استفاده شد و مدت زمان آواهی ۵ و یال ۱۰، ۲۰، ۳۵، ۴۵ و ۶۰ دقیقه بود.

### ۴.۲ تهیه رنیم-۱۸۸ کلویید

تیوسولفات سدیم پس از کاهش اسیدی در حضور پررناات در مدت و در دمای به ترتیب، ۳۵ دقیقه و  $95^{\circ}\text{C}$ ، و پس از ۴۵ دقیقه خنک‌سازی، در آب  $4^{\circ}\text{C}$  قرار گرفت. با استفاده از سانتریفیوژ با سرعت ۴۰۰۰ دور بر دقیقه، فاز کلوییدی ظرف ۸ دقیقه جدا شده و در هم‌اکسل به صورت سوسپانسیون درآمده، به مدت ۶۰ دقیقه آواهی شد. محلول نهایی به مدت ۲۰ دقیقه در اتوکلاو با دمای  $121$  درجه‌ی سانتی‌گراد و تحت فشار  $18\text{psi}$  قرار گرفت.

### ۴.۵.۲ آزمایش‌های کنترل کیفی

(الف) خلوص رادیوشیمی و رادیونوکلوییدی

برای تعیین خلوص رادیوشیمیایی از طریق کروماتوگرافی کاغذی یک سوم پایین و دو سوم بالای کاغذ با استفاده از شمارگر گاما شمارش شد. با توجه به این که کلویید در یک سوم پایین کاغذ می‌ماند و پررناات آزاد به دو سوم بالای آن حرکت می‌کرد، بدین ترتیب، خلوص رادیوشیمیایی هر دو کلویید اندازه‌گیری شد.

### ۵.۲ بهینه‌سازی عوامل مؤثر بر تولید کلویید رنیم-۱۸۸ سولفید

۱.۵.۲ بررسی اثر غلظت هیدروکلریک اسید

برای بررسی اثر غلظت هیدروکلریک اسید بر تهیه کلویید رنیم-۱۸۸ سولفید، در ۴ ویال مختلف ۲۰ میلی‌گرم تیوسولفات سدیم، ۰/۵ میلی‌گرم پتاسیم پررناات، ۱/۸۵ گیگابکرل (۵۰ میلی‌کوری) رنیم-۱۸۸ و ۷ میلی‌گرم اسکوربیک اسید همراه با ۱ میلی‌لیتر هیدروکلریک اسید به غلظت‌های ۰/۱، ۱، ۳ و ۵ به مدت ۴۵ دقیقه در آب  $96^{\circ}\text{C}$  حرارت داده شده و پس از ۴۵ دقیقه خنک‌سازی در آب  $4^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱۰ دقیقه در سانتریفیوژ با سرعت ۴۰۰۰ دور بر دقیقه قرار گرفت. در ادامه کلویید به دست آمده در ۵ میلی‌لیتر هم‌اکسل (حاوی ۳۰ میلی‌گرم ژلاتین) به صورت سوسپانسیون درآمده و به مدت ۴۵ دقیقه آواهی شد.

خلوص رادیونوکلیدی با استفاده از قله‌ی نظیر پرتو گامای

$155\text{keV}$  حاصل از واپاشی رنیم-۱۸۸ اندازه‌گیری شد.

(ب) اندازه‌گیری اندازه‌ی ذرات

اندازه‌گیری اندازه‌ی ذرات با استفاده از میکروسکوپ انجام شد. این میکروسکوپ به نرم‌افزاری با قابلیت درجه‌بندی برای تعیین اندازه‌ی ذرات مجهز بود.

### ۵.۵.۲ پایداری در محیط خارج از بافت زنده

کلویید تعلیق شده در هم‌اکسل تا ۱۲۰ ساعت، و هر ۲۴ ساعت یک‌بار با استفاده از کروماتوگرافی کاغذی با حلال استون مورد آزمایش قرار گرفته و میزان پایداری آن در خارج از بافت زنده محاسبه شد.

کلویید از نقطه‌نظر اندازه‌ی ذرات نیز تا ۱۲۰ ساعت، و هر ۲۴

ساعت یک‌بار با استفاده از میکروسکوپ، مورد بررسی قرار گرفت.

### ۲.۵.۲ بررسی اثر نسبت مولی سدیم تیوسولفات به پتاسیم پررناات

در این مرحله ۶ آزمایش در ۶ ویال با نسبت‌های مولی ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۵، ۴۵ و ۷۰ از سدیم تیوسولفات به پررناات طراحی و اجرا شد. سایر شرایط آزمایش‌ها مانند حالت قبل بود با این تفاوت که در این ۶ ویال غلظت هیدروکلریک اسید غلظت بهینه‌ی به دست آمده از مرحله‌ی قبل بود.

## ۳. نتایج و بحث

### ۱.۳ تأثیر پارامترهای مؤثر بر بازده نشان‌دارسازی

#### ۱.۱.۳ غلظت اسید

همان‌سان که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، با کاهش غلظت اسید بازده نشان‌دارسازی کاهش می‌یابد به طوری که در ۰/۱ مول بر لیتر اسید، کلوییدی تشکیل نمی‌شود. غلظت ۱ مول بر لیتر اسید به جهت این که اندازه‌ی بهینه‌ی ذرات در آن به دست آمد (جدول ۲)، به عنوان غلظت بهینه انتخاب شد.

### ۳.۵.۲ بررسی اثر زمان فراآوایی

در این مرحله ۵ آزمایش در ۵ ویال با شرایط قبل طراحی شد با این تفاوت که از نسبت بهینه‌ی به دست آمده از مرحله‌ی قبل در

**جدول ۳.** بازده نشان‌دارسازی در نسبت‌های مختلف تیوسولفات به پتاسیم

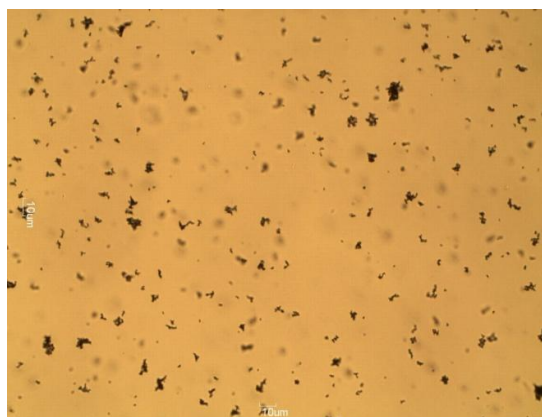
نسبت مولی	بازده نشان‌دارسازی (%)
۵	۰
۱۰	۶۰
۲۰	۸۵
۳۵	۹۵
۴۵	۹۵
۷۰	۱۰۰

**جدول ۴.** اندازه‌ی ذرات در نسبت‌های مولی مختلف تیوسولفات به پتاسیم

نسبت مولی	۵ μm-۱	۱۰ μm-۵	بزرگ‌تر از ۱۰ μm
۱۰	۹۶٪	۴٪	۰٪
۲۰	۹۵٪	۵٪	۰٪
۳۵	۹۵٪	۵٪	۰٪
۴۵	۹۵٪	۵٪	۰٪
۷۰	۲۰٪	۲۰٪	۶۰٪

**جدول ۵.** اثر زمان فراآوایی بر اندازه‌ی ذرات

زمان فراآوایی	۵ μm-۱	۱۰ μm-۵	بزرگ‌تر از ۱۰ μm
۱۰	۴۵٪	۳۰٪	۲۵٪
۲۰	۷۰٪	۱۵٪	۱۵٪
۳۵	۹۰٪	۵٪	۵٪
۴۵	۹۵٪	۵٪	۰٪
۶۰	۹۶٪	۴٪	۰٪



شکل ۱. ریزنگار الکترونی ذرات کلویید رنیم-۱۸۸ سولفید.

**جدول ۱.** بازده تشکیل کلویید در غلظت‌های مختلف اسید

۱ میلی‌لیتر اسید HCl	بازده نشان‌دارسازی (%)
۰٫۱ نرمال	کلویید تشکیل نمی‌شود
۱ نرمال	۹۴
۳ نرمال	۹۶
۵ نرمال	۱۰۰

**جدول ۲.** اندازه‌ی ذرات در غلظت‌های مختلف اسید

غلظت اسید (مول بر لیتر)	۵ μm-۱	۱۰ μm-۵	بزرگ‌تر از ۱۰ μm
۱	۹۵٪	۵٪	۰٪
۳	۶۰٪	۲۵٪	۱۵٪
۵	۵۵٪	۲۰٪	۲۵٪

**۲.۱.۳ نسبت مولی تیوسولفات به پتاسیم پرنات**

همان‌طور که در جدول ۳ دیده می‌شود با کاهش نسبت مولی تیوسولفات به پرنات بازده نشان‌دارسازی کاهش قابل‌ملاحظه‌ای از خود نشان می‌دهد به طوری که در نسبت مولی ۵ دیگر کلوییدی تشکیل نمی‌شود. از نقطه‌نظر اندازه‌ی ذرات نسبت مولی ۲۰ تا ۴۵ نسبت بهینه است (جدول ۴). با در نظر گرفتن بازده نشان‌دارسازی و اندازه‌ی ذرات، نسبت مولی ۳۵ نسبت مناسبی تشخیص داده شد.

**۳.۱.۳ زمان فراآوایی**

از آن‌جایی که در زمان فراآوایی ۴۵ دقیقه توزیع مطلوبی از اندازه‌ی ذرات حاصل شد (جدول ۵)، برای آزمایش‌های بعدی زمان فراآوایی ۴۵ دقیقه انتخاب شد.

**۲.۲ آزمایش‌های کنترل کیفی**

خلوص رادیوشیمیایی کلویید تهیه شده، که ریزنگار الکترونی آن در شکل ۱ مشاهده می‌شود، با استفاده از کروماتوگرافی کاغذی بیش از ۹۹٪ به دست آمد.

خلوص رادیونوکلیدی کلویید با استفاده از قله‌ی پرتو گامای ۱۵۵keV حاصل از واپاشی رنیم-۱۸۸ برابر ۹۹٪ تعیین شد.

**۳.۳ پایداری در محیط خارج از بافت زنده**

خلوص رادیوشیمیایی در مدت ۵ روز بالای ۹۵٪ به دست آمد. اندازه‌ی ذرات تا ۵ روز تغییر قابل‌ملاحظه‌ای را نشان نداد.



#### ۴. نتیجه گیری

روش تهیه‌ی کلویید رنیم-۱۸۸ سولفید و تأثیر عواملی چون قدرت اسیدی محیط واکنش، نسبت مولی تیوسولفات به پررئات و زمان آوادهی بر بازده آن بررسی شدند. نتایج کنترل کیفی خلوص رادیونوکلییدی و رادیوشیمیایی کلویید تهیه شده را بالاتر از ۹۹٪ به دست داد که تا ۵ روز تغییری را نشان نداد. اندازه‌ی ذرات نیز تا ۵ روز تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشت و بیش از ۹۵٪ ذرات بین ۱ تا ۵ میکرومتر بود. لذا کلویید رنیم-۱۸۸ سولفید در دمای محیط به مدت ۵ روز پایدار است. بنابراین، با توجه به امکان تهیه‌ی رادیونوکلیید رنیم-۱۸۶ از طریق رآکتور تحقیقاتی تهران و رنیم-۱۸۸ از طریق ژنراتور  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  امکان استفاده از رادیوایزوتوپ‌های رنیم برای مقاصد درمانی و بالاختص رادیوسینوکتومی می‌تواند فراهم شود.

#### پی‌نوشت:

۱. Polatom

#### مرجع‌ها:

1. R. Klett, U. Lange, H. Haas, M. Voth, J. Pinkert, Review: radiosynoviorthesis of medium-sized joints with rhenium-186-sulphide colloid, *Rheumatology*, 46 (2007) 1531-1537.
2. Shyn-Jen Wang, Wang-Yu Lin, Bor-Tsug Hsich, Lie-Hang Shen, Zei-Tsan Tsai, Gann Ting, Furn F. Knapp Jr, Rhenium-188 sulphur colloid as a radiation synovectomy agent, *Eur. J. Nucl. Med.*, 22 (1995) 505-507.
3. P.P. Venkatesan, S. Shortkroff, M.R. Zalustky, C.B. Sledge, Rhenium heptasulfide: a potential carrier system for radiation synovectomy, *Nucl. Med. Biol.*, 17(4) (1990) 357-362.
4. Yu Junfeng, Yin Duanzhi, Min Xiaoteng, Guo Zili, Zhang Jiong, Wang Yong Xian, F.F. Knapp Jr, Preparation of rhenium sulfide suspension and its biodistribution following intra-tumor injection of mice, *J. Labelled cpd. Radopharm.*, 42 (1999) 223-243.
5. Yanbao Yu, Yong Xian Wang, Mo Dong, Tunfeng Yu, Weiqing Hu, Wei Zhou, Xuezhong Yang, Duanzhi Yin, Preparation and stability of rhenium sulfide suspension with different particle size distributions, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 265(3) (2005) 395-398.