

تولید و کنترل کیفی میکروسفرهای رزینی ایتريوم-۹۰ به منظور رادیوآمبولیزیشن سرطان کبد

فریبا جوهری ده‌ا، سمانه ذوالقدری^{*}، آرزو کریمیان و حسن یوسف‌نیا

پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، تهران، ایران.

^{*}ایران، تهران، سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها، کد پستی: ۰۱۲۳۴-۵۶۷۸۹.

پست الکترونیکی: szolghadri@aeoi.org.ir

چکیده

به منظور طیف‌سنجی گاما جهت شناسایی نمونه‌ها با ترکیب ناشناخته، ابتدا باید مقیاس‌بندی انرژی آن با استفاده از چشمه مشخص کالیبره گردد. هسته‌های پرتوزا گسیل‌کننده پرتوهای گاما با انرژی‌های مشخص در مقیاس‌بندی آشکارساز HPGe برای طیف‌سنجی گاما مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این میان هسته‌های پرتوزا یوروپیم-۱۵۲ و یوروپیم-۱۵۴ به دلیل داشتن ویژگی‌هایی همچون گستره انرژی مناسب و نیمه‌عمر طولانی، می‌توانند به عنوان گزینه مناسبی برای مقیاس‌بندی انرژی آشکارساز HPGe مورد استفاده قرار گیرند. این هسته‌های پرتوزا را می‌توان از روش مستقیم با پرتودهی یوروپیم طبیعی تولید کرد. به منظور جلوگیری از آلودگی محیط‌زیست، انتشار مواد پرتوزا و همچنین کاهش هزینه‌های مصرفی، قبل از پرتودهی نمونه و تولید، فرایند بهینه‌سازی و ارزیابی محصولات تولیدی محتمل، صورت می‌گیرد تا خروجی با بهترین بازده و عملکرد به دست آید. بدین منظور در این مطالعه به محاسبه نظری از طریق حل معادلات دیفرانسیلی زنجیره‌های واپاشی یوروپیم طبیعی با استفاده از نرم‌افزار متلب پرداخته شد. در این مطالعه مقدار فعالیت محصولات اصلی و ناخالصی‌های تولید شده ناشی از پرتودهی ۱ میلی‌گرم یوروپیم طبیعی برای مدت زمان پرتودهی ۷ روز و خنک‌سازی ۳۰ روز، مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که درصد ناخالصی‌های تولید شده نسبت به محصولات اصلی در پایان فرایند خنک‌سازی در حدود ۱ درصد است که مقدار ناچیز و قابل چشم‌پوشی است.

کلیدواژه‌گان: یوروپیم طبیعی، آشکارساز HPGe، ناخالصی، نرم‌افزار متلب.

۱. مقدمه

سرطان هپاتوسلولار (HCC)^۱ شایع‌ترین تومور بدخیم اولیه کبد و یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در سراسر جهان است. این بیماری عمدتاً در بیماران مبتلا به سیروز کبدی دیده می‌شود که به‌ویژه ناشی از عفونت‌های مزمن ویروس‌های هپاتیت B و C هستند و طی دو دهه اخیر با روندی افزایشی همراه بوده است. در حالی که روش‌های درمانی قطعی مانند جراحی و پیوند کبد برای برخی از بیماران مبتلا به این نوع سرطان وجود دارد، بیش از ۷۰ درصد از بیماران به دلیل پیشرفت بیماری، نارسایی عملکرد کبد یا محدودیت در دسترسی به پیوند، از این درمان‌ها بهره‌مند نمی‌شوند [۱-۳].

در چنین شرایطی، درمان‌های موضعی داخل‌شریانی نظیر شیمی‌آمبولیزیشن و رادیوآمبولیزیشن به عنوان جایگزین‌های

^۱. Hepatocellular carcinoma

مؤثر معرفی شده‌اند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که روش رادیوآمبولیزیشن در بیماران مبتلا به ترومبوز ورید پورت یا در مواردی که جراحی به دلایل آناتومیک یا عملکردی ممکن نیست، به‌عنوان یک گزینه درمانی امیدوارکننده شناخته می‌شود. این روش با ایجاد هیپرتروپی جبرانی در لوب مقابل، می‌تواند بستر مناسبی برای جراحی در آینده فراهم کند و در برخی گروه‌های بیمار، اثربخشی و میزان بقاء بیشتری نسبت به شیمی‌امبولیزیشن از خود نشان داده است [۴-۲]. استفاده بالینی از فناوری رادیوآمبولیزیشن مبتنی بر ایتريوم-۹۰ از اوایل دهه ۲۰۰۰ میلادی در ایالات متحده و اروپا آغاز شد. شرکت Sirtex با محصول SIR-Spheres® و شرکت BTG با محصول TheraSphere®، این میکروسفرها را توسعه داده و به تأیید مراجع نظارتی از جمله سازمان غذا و دارو آمریکا رساندند. به دلیل اثربخشی بالای این روش در درمان تومورهای غیر قابل جراحی کبد، کاربرد آن به‌طور گسترده در مراکز انکولوژی بین‌المللی گسترش یافته است [۵، ۶].

در روش رادیوآمبولیزیشن با Y-۹۰، میکروسفرهای حاوی این ایزوتوپ رادیواکتیو از طریق شریان کبدی به داخل عروق تغذیه‌کننده تومور تزریق می‌شوند. این میکروسفرها در عروق کوچک تومور گیر کرده و تابش بتا را مستقیماً به سلول‌های سرطانی می‌رسانند، در حالی‌که بافت سالم کبد تا حد زیادی محفوظ می‌ماند. این روش به‌ویژه برای بیمارانی مناسب است که تومورهای غیر قابل جراحی دارند یا به درمان‌های سیستمیک پاسخ نداده‌اند. ایتريوم-۹۰ دارای نیمه‌عمر فیزیکی ۶۴/۱ ساعت بوده و از طریق واپاشی بتا منفی به ایزوتوپ پایدار زیرکونیوم-۹۰ تبدیل می‌شود. در این فرایند، ذرات بتا با انرژی حداکثر ۲/۲۸ و میانگین ۰/۹۴ مگا الکترون‌ولت آزاد می‌گردند که در بافت به‌ترتیب تا عمق ۱۱/۳ و ۴/۱ میلی‌متر نفوذ کرده و با تولید

رادیکال‌های آزاد اکسیژن، باعث تخریب سلول‌های سرطانی می‌شوند [۲، ۷، ۸].

روش‌های تولید میکروسفرهای ایتريوم-۹۰ به‌منظور استفاده در درمان‌های پرتودرمانی داخلی انتخابی^۱ (SIRT) متنوع هستند و بسته به نوع ماده حامل و فرایند تولید، به دسته‌های مختلفی از جمله شیشه‌ای، رزینی، ژلی و کربنی تقسیم می‌شوند که از نظر خواص فیزیکی، دوز تابشی و ویژگی‌های فارماکودینامیک با یکدیگر تفاوت دارند [۱، ۲]. میکروسفرهای رزینی با داشتن تعداد ذرات بیشتر و فعالیت ویژه پایین‌تر، تابش یکنواخت‌تری را در بستر تومور فراهم می‌سازند [۲، ۳]. مطالعات مختلف، مزایای میکروسفرهای رزینی را در کنترل تومورهای چند کانونی، کاهش عوارض گوارشی، و بهبود پاسخ درمانی در بیماران انتخاب‌شده نشان داده‌اند [۲، ۴].

با توجه به نقش کلیدی میکروسفرهای حاوی ایتريوم-۹۰ در پرتودرمانی داخلی انتخابی به‌ویژه در درمان سرطان هپاتوسلولار و متاستازهای کبدی، بهینه‌سازی بسترهای رزینی جهت تولید این میکروسفرها از اهمیت بالایی برخوردار است. تاکنون رزین‌های پلیمری مانند پلی‌استایرن و رزین‌های تبادل یونی نظیر Bio-Rex ۷۰ به‌طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته‌اند؛ اما هر یک محدودیت‌هایی در زمینه زیست‌سازگاری، پایداری یون رادیواکتیو یا خواص فیزیکی دارند. در این مطالعه، برای نخستین‌بار از رزین داوکس (Dowex ۱×۸) به‌عنوان بستر میکروسفرهای Y-۹۰ استفاده شده است. هدف این مطالعه، طراحی، تولید، و ارزیابی کیفی میکروسفرهای رزینی ایتريوم-۹۰ با رعایت الزامات کنترل کیفی، ایمنی رادیوداروها و قابلیت کاربرد بالینی آن‌ها در درمان سرطان کبد است. نوآوری اصلی این کار، بهره‌گیری از رزینی رایج و در دسترس در سیستم‌های جداسازی رادیونوکلئید، در قالب ساختار میکروسفر برای

سنگین و یون‌های فلزی مزاحم که می‌توانند بر پایداری، کارایی و ایمنی ترکیب نشان‌دار تأثیر بگذارند جلوگیری کرد.

به‌منظور ارزیابی خلوص رادیوشیمیایی رادیوایزوتوپ ایتريوم-۹۰ به‌صورت کلرید ایتريم، آزمون کروماتوگرافی لایه نازک (ITLC) با استفاده از نوارهای ITLC-SG انجام شد. در این آزمایش، محلول نرمال سالین ۰/۹٪ به‌عنوان فاز متحرک انتخاب گردید. برای این منظور، حدود ۲ تا ۵ میکرولیتر از نمونه کلرید ایتريم بر روی نوار اعمال شد و نوار در معرض فاز متحرک تا رسیدن به نقطه جبهه حلال توسعه یافت. پس از خشک‌شدن نوار، توزیع رادیواکتیویته با استفاده از دستگاه Radio-TLC Scanner مدل AR۲۰۰۰ ثبت گردید. داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار اختصاصی دستگاه پردازش شدند. ناحیه‌های مختلف کروماتوگرام شامل یون آزاد Y^{3+} ، ترکیبات ناخالص و سایر اجزای احتمالی بر اساس مقدار R_f و مساحت پیک‌ها تفکیک گردیدند.

۳.۲. بارگذاری ایتريوم-۹۰ بر روی رزین

برای تهیه میکروسفرهای رزینی بارگذاری شده با ایتريوم-۹۰، از رزین آنیونی Dowex ۱×۸ به‌عنوان بستر جامد استفاده شد. این رزین به دلیل ظرفیت بالای تبادل یونی و پایداری شیمیایی مناسب در محیط‌های اسیدی، بستر مناسبی برای جذب یون‌های سه‌ظرفیتی فلزی نظیر Y^{3+} محسوب می‌شود. برای بارگذاری ایتريوم-۹۰ بر روی رزین، ابتدا اسیدیته محلول کلرید ایتريوم حاصل از دوشش ژنراتور، به مقدار تقریبی 2 ± 0.3 تنظیم شد. سپس این محلول به رزین از پیش آماده‌شده اضافه شد و مخلوط حاصل به مدت ۲۵ دقیقه در دمای اتاق تحت هم‌زدن ملایم نگهداری شد. نسبت حجم محلول به جرم رزین در حدود ۵ به ۱ در نظر گرفته شد تا جذب کامل یون‌های ایتريوم تضمین گردد. در پایان، نمونه‌ها با محلول نرمال سالین شسته شدند تا یون‌های آزاد باقی‌مانده حذف شده و رزین نشان‌دار شده برای مراحل بعدی آماده‌سازی گردد.

استفاده مستقیم در درمان پرتویی است که در صورت موفقیت، می‌تواند راهکاری اقتصادی‌تر و فنی برای تولید میکروسفرهای درمانی فراهم آورد.

۲. مواد و روش‌ها

۱.۲. تهیه ایتريوم-۹۰ از ژنراتور استرانسیوم-۹۰

از واپاشی بتای رادیونوکلئید مادر استرانسیوم-۹۰ ایتريوم-۹۰ تولید می‌شود. استرانسیوم-۹۰ دارای نیمه‌عمر ۲۸/۸ سال است و در راکتورهای هسته‌ای به‌عنوان محصول شکافت اورانیوم توسعه‌یافته $^{90}Sr/^{90}Y$ تولید می‌گردد. در این تحقیق از ژنراتور در شرکت پارس ایزوتوپ استفاده گردید و شویش ژنراتور با محلول اسید کلریدریک رقیق (۰/۱ مولار) انجام گردید. اکتیویته رادیونوکلئید استخراج‌شده در هر دوشش، با استفاده از در محدوده ۲۵۰ تا ۸۰-۲۰۰۰ EGPC مدل HpGe آشکارساز ۳۵۰ مگابکرل تعیین گردید.

۲.۲. ارزیابی خلوص ایتريوم-۹۰

برای بررسی خلوص رادیونوکلئیدی ایتريوم-۹۰ استخراج‌شده از ژنراتور $^{90}Sr/^{90}Y$ ، از آشکارساز سوسوزن پلاستیکی مدل PS-۱۰ Scionix استفاده شد. این دستگاه به یک سیستم جمع‌آوری طیف انرژی مجهز بود و امکان ثبت تابش‌های بتای ساطع‌شده از نمونه را فراهم می‌کرد. نمونه‌ها به‌صورت نقطه‌ای روی دیسک‌های استاندارد قرار داده شدند و هر نمونه به مدت ۵ دقیقه تحت تابش‌سنجی قرار گرفت. طیف انرژی ذرات بتا در بازه ۰ تا ۱۰۰۰ کانال ثبت و سپس با نرم‌افزار تحلیل طیفی مورد بررسی قرار گرفت. حضور یا عدم حضور ایزوتوپ مادر استرانسیوم-۹۰ از طریق مشاهده سیگنال در ناحیه انرژی پایین (کانال‌های کمتر از ۲۰۰) ارزیابی شد. علاوه بر این، به‌منظور ارزیابی خلوص شیمیایی ایتريوم-۹۰ دوشیده شده از ژنراتور از طیف‌سنج جرمی پلاسمای جفت‌شده القایی (ICP-MS) مدل Turbo-AX-۱۵۰-Liberty استفاده شد تا از حضور فلزات

۴.۲. بررسی خلوص رادیوشیمیایی میکروسفر نهایی

برای بررسی میزان بارگذاری ایتريوم-۹۰ بر روی میکروسفرها، از تکنیک ITLC استفاده شد. در این آزمون از نوارهای ITLC-SG به عنوان فاز ساکن و محلول نرمال سالین ۰/۹٪ عنوان فاز متحرک استفاده گردید. پس از بارگذاری میکروسفرها با ایتريوم-۹۰، مقدار مشخصی از نمونه روی نوار TLC نقطه گذاری شد و پس از توسعه نوار تا فاصله ۱۵ سانتی متر، نوار توسط دستگاه اسکن گردید و آنالیز کمی فعالیت پرتوزا انجام شد.

۵.۲. آزمون پایداری

برای ارزیابی پایداری فرآورده، نمونه‌ها در دو دمای مختلف شامل دمای یخچال و دمای اتاق به مدت ۴۸ ساعت نگهداری شدند. سپس در بازه‌های زمانی ۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت، آزمون خلوص رادیوشیمیایی با استفاده از روش ITLC انجام گرفت. اسکن نوارها توسط دستگاه رادیوکرماتوگرافی انجام و درصد خلوص رادیوشیمیایی در هر زمان اندازه‌گیری شد.

۶.۲. ارزیابی پارامترهای کلیدی کنترل کیفیت شامل

آزمون‌های استریلیتی، اندوتوکسین و اندازه ذرات

برای ارزیابی کیفیت میکروسفرهای ایتريوم-۹۰ رزینی، مجموعه‌ای از آزمون‌های فیزیکی، شیمیایی و میکروبی مطابق با استانداردهای فارماکوپه آمریکا^۱ و دستورالعمل‌های کنترل کیفیت داروهای پرتوزا انجام شد. این آزمون‌ها شامل بررسی مشخصات ظاهری برای تعیین شفافیت و رنگ نمونه به صورت چشمی بود که شفافیت بالا و بی‌رنگ بودن نشانگر خلوص و کیفیت مناسب است. اندازه‌گیری اسیدیته نمونه با استفاده از pH متر کالیبره شده در دمای اتاق اندازه‌گیری شد. محدوده مجاز برای اسیدیته بین ۴/۵ تا ۷/۵ در نظر گرفته شد. بر اساس

استاندارد USP <۷۱>، آزمون کشت باکتریایی برای بررسی استریل بودن انجام شد [۹]. آزمون اندوتوکسین (LAL Test) به روش Gel-Clot مطابق با USP <۸۵> انجام شد [۱۰]. اندازه ذرات با میکروسکوپ نوری مدل MotiC BA۳۱۰ اندازه‌گیری شد تا اطمینان حاصل شود که ذرات در محدوده مورد انتظار قرار داشته و توزیع یکنواخت دارند.

۳. نتایج

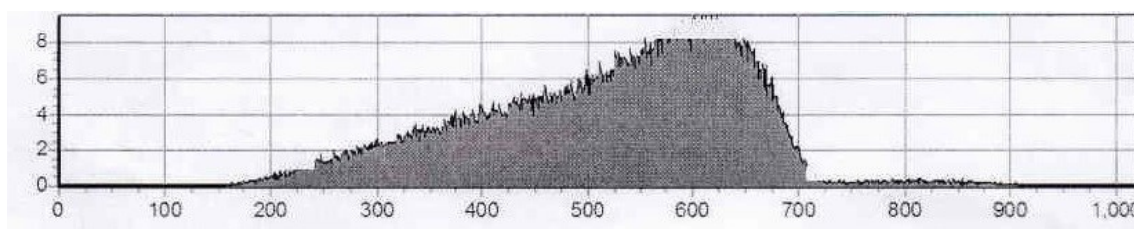
۱.۳. تهیه ایتريوم-۹۰ از ژنراتور استرانسیوم-۹۰ و

ارزیابی خلوص ایتريوم-۹۰

به منظور ارزیابی خلوص رادیونوکلئیدی ایتريوم-۹۰ دوشیده شده، طیف انرژی ذرات بتا با استفاده از آشکارساز سوسوزن پلاستیکی ثبت گردید. در نمودار طیفی به دست آمده (شکل ۱)، تنها پیک مشخصه مربوط به ایتريوم-۹۰ در ناحیه انرژی بالا (کانال‌های ۵۰۰ تا ۷۰۰) مشاهده شد. در مقابل، در ناحیه انرژی پایین‌تر که معرف حضور احتمالی ایزوتوپ استرانسیوم-۹۰ است (کانال‌های زیر ۲۰۰)، هیچ قله یا سیگنال قابل توجهی دیده نشد. این نتایج بیانگر خلوص رادیونوکلئیدی بالای (٪ ۹۹) نمونه‌ها بوده و عدم آلودگی به ایزوتوپ مادر (استرانسیوم-۹۰) را تأیید می‌نماید. نتایج حاصل از آنالیز ICP-MS نشان داد که غلظت یون‌های فلزی در نمونه‌های تهیه شده، در تمامی موارد پایین‌تر از حدود مجاز تعیین شده در فارماکوپه‌های بین‌المللی برای رادیوداروهای تزریقی بود. به‌طور خاص، میزان استرانسیوم در اغلب نمونه‌ها کمتر از ۱۰ میکروگرم بر لیتر اندازه‌گیری شد که نشان‌دهنده خلوص شیمیایی بالا و عدم وجود آلودگی فلزی قابل توجه در محصول نهایی بود. بر این اساس، نمونه‌های تولیدی از لحاظ خلوص شیمیایی تأیید شده و برای ادامه مراحل کیفی و بالینی مناسب ارزیابی گردیدند.

¹. United States Pharmacopeia (USP)

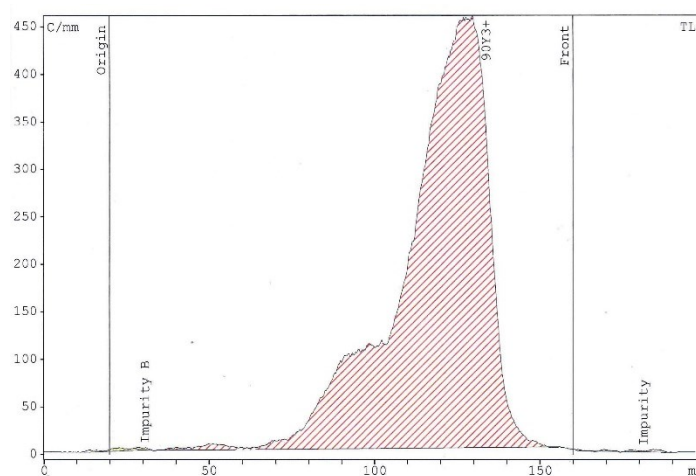
شکل (۱): طیف انرژی ذرات بتا برای ارزیابی خلوص رادیونوکلئیدی ایتريوم-۹۰ دوشیده شده از ژنراتور $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$. همانطور که مشاهده می‌شود، تنها پیک مربوط به ایتريوم-۹۰ ثبت شده است.



در این آزمون، دو نوع ناخالصی رادیوشیمیایی با مقادیر بسیار پایین شناسایی شدند. پیک اول ناخالصی در $R_f \approx 0.073$ و پیک دوم در $R_f \approx 0.15$ مشاهده شد. این داده‌ها نشان‌دهنده خلوص رادیوشیمیایی بسیار بالای نمونه کلرید ایتريوم هستند که از لحاظ استانداردهای کیفی جهت کاربردهای دارویی و نشان‌دار سازی رادیویی، مورد تأیید است (شکل ۲).

نتایج حاصل از کروماتوگرافی لایه نازک نشان داد که عمده فعالیت پرتوزا مربوط به یون ایتريوم-۹۰ به فرم Y^{3+} بوده و در موقعیت مورد انتظار ($R_f \approx 0.76$) قرار گرفت. مجموع مساحت پیک مربوط به Y^{3+} ، ۹۹/۲۶٪ از کل فعالیت پرتوزا را شامل می‌شود.

شکل (۲): کروماتوگرام حاصل از ITLC برای بررسی خلوص رادیوشیمیایی کلرید ایتريوم، این آزمون با استفاده از نوارهای ITLC-SG به‌عنوان فاز ساکن و محلول نرمال سالین ۰/۹٪ به عنوان فاز متحرک انجام شد.



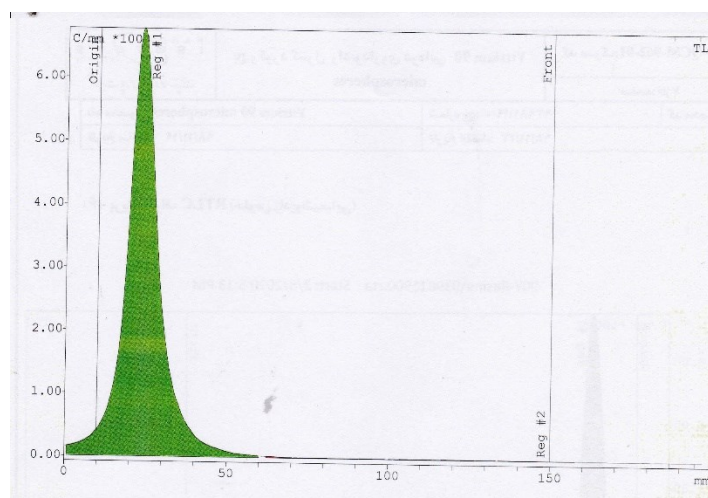
است. این الگوی توزیع بر مبنای R_f مواد قابل توجیه است؛ به‌طوری‌که ایتريوم-۹۰ آزاد به دلیل تحرک بالا در فاز متحرک به انتهای نوار حرکت می‌کند. در حالی که ایتريوم-۹۰ بارگذاری شده متصل به میکروسفرها به دلیل اندازه و وزن بالا، در ابتدای نوار باقی مانده است. این نتایج نشان‌دهنده راندمان بسیار بالای بارگذاری ایتريوم-۹۰ بر روی میکروسفرها و مناسب بودن فرآیند نشان‌دارسازی از نظر کیفی می‌باشد (شکل ۳).

۲.۳. بارگذاری ایتريوم-۹۰ بر روی رزین و بررسی

خلوص رادیوشیمیایی میکروسفر نهایی

نتایج ITLC نشان داد که بخش اعظم اکتیویته ($>99\%$) در $R_f \approx 0.1$ تجمع می‌یابد که مربوط به ایتريوم-۹۰ بارگذاری شده به میکروسفرها می‌باشد. مقدار بسیار ناچیزی از اکتیویته در ($R_f \approx 0.97$) مشاهده شد که بیانگر میزان ایتريوم-۹۰ آزاد

شکل (۳): کروماتوگرام حاصل از ITLC برای بررسی خلوص رادیوشیمیایی میکروسفرهای ایتريوم-۹۰ رزینی، این آزمون با استفاده از نوارهای ITLC-SG به عنوان فاز ساکن و محلول نرمال سالین ۰/۹٪ به عنوان فاز متحرک انجام شد.



۳.۳. آزمون پایداری

گزارش شد. در مجموع، پایداری محصول تأیید می شود و نمونه ها از کیفیت مطلوب برخوردارند (جدول ۱).

مطالعه حاضر نشان داد که فرمولاسیون و کنترل کیفی میکروسفرهای ایتريوم-۹۰ رزینی با موفقیت انجام شده و محصول نهایی از کیفیت بالایی برای کاربرد بالینی در رادیوآمبولیزیشن برخوردار است. این میکروسفرها دارای خلوص بالای رادیوشیمیایی، توزیع یکنواخت در اندازه ذرات (۴۵ تا ۱۵۰ میکرومتر)، پایداری مطلوب در شرایط نگهداری استاندارد و ایمنی میکروبی کامل شامل استریلیتی کامل و اندوتوکسین بسیار پایین بودند. مجموعه این ویژگی ها نشان دهنده قابلیت اطمینان بالای این محصول برای استفاده درمانی در سرطان های پیشرفته کبدی است.

در مقایسه با مطالعات پیشین، پژوهش حاضر رویکردی متفاوت را در انتخاب نوع رزین برای تولید میکروسفرهای ایتريوم-۹۰ اتخاذ کرده است. در حالی که اغلب مطالعات قبلی بر استفاده از رزین های پلیمری سنتی مانند پلی استایرن، میکروسفرهای تجاری (SIR-Spheres®) یا رزین های تبادل یونی متداول مانند Bio-Rex ۷۰ تمرکز داشته اند.

نتایج حاصل از آزمون ITLC در بازه های زمانی ۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت نشان داد که کاهش خلوص رادیوشیمیایی در طول زمان کمتر از ۱٪ بوده است. این نتایج بیانگر پایداری مطلوب فرآورده در هر دو دمای مورد بررسی طی ۴۸ ساعت پس از تهیه بوده و مؤید حفظ ساختار و یکنواختی رادیوشیمیایی آن است. مقادیر بالا نشان می دهند که خلوص رادیوشیمیایی نمونه ها در هر دو دما تا ۴۸ ساعت بالای ۹۸٪ باقی مانده است.

۴.۳. ارزیابی پارامترهای کلیدی کنترل کیفیت شامل

آزمون های استریلیتی، اندوتوکسین و اندازه ذرات

بررسی های انجام شده نشان می دهد که میکروسفرهای ایتريوم-۹۰ رزینی از نظر فیزیکی، شیمیایی و میکروبی کاملاً با الزامات استانداردهای بین المللی مطابقت دارد. ویژگی های ظاهری از جمله شفافیت و بی رنگی تأیید شد، اسیدیته در محدوده مجاز قرار داشت و هیچ آلودگی میکروبی مشاهده نشد که نشان دهنده استریل بودن نمونه است. همچنین آزمون اندوتوکسین در تمام موارد کمتر از حد مجاز بوده و توزیع اندازه ذرات نیز مناسب

جدول (۱): نتایج آزمون‌های کنترل کیفی فرآورده.

آزمون	نتیجه	محدوده قابل قبول
شفافیت	شفاف	شفاف
رنگ	بی‌رنگ	بی‌رنگ
اسیدیته	۶	۴/۵ - ۷/۵
استریلیتی	استریل	باید استریل باشد
اندوتوکسین	$10 < \text{EU/mL} < 35$	کمتر از ۳۵
اندازه ذرات	۴۵ تا ۱۵۰ میکرومتر	توزیع یکنواخت در این محدوده

در این مطالعه، برای نخستین بار از رزین داوکس (Dowex ۵۰ WX۸) به عنوان بستر تهیه میکروسفرهای Y-۹۰ استفاده شده است. این انتخاب به دلیل دسترسی آسان، خواص شیمیایی شناخته شده و ظرفیت بالای تبادل یونی داوکس بوده است. در سال‌های اخیر، روش‌های مختلفی برای تولید میکروسفرهای حاوی ایتريوم-۹۰ جهت استفاده در پرتودرمانی داخلی انتخابی پیشنهاد شده‌اند که هریک از نظر ساختار، فرایند تولید، ظرفیت بارگذاری و پایداری رادیوشیمیایی مزایا و محدودیت‌هایی دارند. برای مقایسه بهتر میکروسفر ایتريوم-۹۰ تولید شده در مقایسه با سایر روش‌ها، خصوصیات تعدادی از میکروسفرهای تولید شده در مطالعات پیشین در جدول ارائه شده است. نتایج نشان می‌دهد که پژوهش حاضر عملکردی قابل رقابت یا حتی برتر از نظر شاخص‌های کیفی ارائه داده است. در حالی که در تولید میکروسفر ایتريوم-۹۰ از سایر روش‌ها خلوص رادیوشیمیایی % ۹۷/۹ - % ۹۶ مشاهده گردید، میکروسفرهای ایتريوم-۹۰ تولید شده در این تحقیق، خلوص رادیوشیمیایی

بالاتر از % ۹۹ نشان دادند. از نظر بازده بارگذاری ایزوتوپ، میکروسفرهای تهیه شده در این مطالعه عملکردی قابل مقایسه با رزین‌های تخصصی داشته‌اند. بازده بارگذاری Y-۹۰ در این تحقیق بیش از % ۹۲ اندازه‌گیری شد که مشابه یا حتی بالاتر از بازده گزارش شده در برخی مطالعات مبتنی بر رزین است (بازده حدود % ۹۲ - % ۹۰). در زمینه پایداری رادیوشیمیایی، میکروسفرهای داوکس در شرایط شبیه‌سازی شده بدن (دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، محیط فیزیولوژیک) کمتر از % ۱ آزادسازی ایزوتوپ طی ۴۸ ساعت نشان دادند. این میزان نشت، قابل قبول و قابل مقایسه با میکروسفرهای پلیمری (% ۰/۴ - % ۰/۱) در منابع مختلف) و حتی برخی از میکروسفرهای شیشه‌ای است که به دلیل ساختار محکم‌شان شناخته شده‌اند (جدول ۲).

از بین روش‌های مختلف تولید میکروسفرهای ایتريوم-۹۰، دو گروه اصلی میکروسفرهای شیشه‌ای مانند TheraSphere® و رزینی مانند SIR-Spheres® به مرحله استفاده بالینی گسترده رسیده‌اند [۱۴، ۱۳].

جدول (۲): خصوصیات انواع میکروسفرهای ایتريوم-۹۰.

نوع میکروسفر	پایداری	خلوص رادیوشیمیایی	بازده بارگذاری	منابع
رزینی (Bio-Rexv۰)	آزادسازی % ۲/۱ < در ۸ ساعت	۹۷/۹%	۹۲%	[۱۱]
ژلی	آزادسازی % ۲ < در ۲۴ ساعت	> ۹۶%	-	[۱۱]
شیشه‌ای (TheraSphere®)	آزادسازی % ۰/۰۱ <	> ۹۷%	-	[۱۱]
رزینی (SIR-Spheres®)	آزادسازی % ۰/۴ - % ۰/۱	> ۹۶%	> ۹۰%	[۱۲]
رزینی (داوکس)	% ۱ < آزادسازی در ۴۸ ساعت	> ۹۹%	۹۲%	این مطالعه

و ساده برای تولید رادیوداروهای میکروسفر در مراکز تحقیقاتی و دارویی مطرح شود و مسیر جدیدی در طراحی رادیوداروهای مبتنی بر ذرات میکروسفر فراهم آورد. هر چند، انجام مطالعات پیش‌بالینی در مدل‌های حیوانی برای ارزیابی اثربخشی درمانی و ایمنی زیستی، گام منطقی بعدی در توسعه این سامانه جدید خواهد بود.

۳. نتیجه‌گیری

در این مطالعه، فرایند تولید و ارزیابی کنترل کیفی میکروسفرهای رزینی ایتريوم-۹۰ با استفاده از رزین داوکس برای کاربردهای درمانی مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که تولید این میکروسفرهای رزینی ایتريوم-۹۰ با کیفیت بالا امکان‌پذیر است. محصول نهایی از نظر خلوص رادیونوکلئیدی و شیمیایی، پایداری، ایمنی میکروبی و ویژگی‌های فیزیکی با استانداردهای بین‌المللی مطابقت دارد. استفاده از رزین به‌عنوان بستر بارگذاری، ضمن سهولت فرآیند، امکان کنترل دقیق‌تر بر اندازه و رفتار زیستی ذرات را فراهم کرده است. نتایج نشان می‌دهد که رزین داوکس می‌تواند به‌عنوان بستر مناسبی برای تولید میکروسفرهای Y-۹۰ مورد استفاده قرار گیرد. گرچه مطالعات تکمیلی در سطح پیش‌بالینی و بالینی مورد نیاز است، اما این روش می‌تواند راهکاری نوآورانه و اقتصادی برای توسعه رادیوداروهای درمانی مبتنی بر میکروسفرهای Y-۹۰ باشد. این موفقیت، گامی مهم در راستای خودکفایی در تولید رادیوداروهای درمانی محسوب می‌شود و بستر مناسبی برای توسعه کاربردهای بالینی رادیوآمبولیزیشن در بیماران مبتلا به HCC در کشور فراهم می‌سازد. ادامه پژوهش‌ها در زمینه اثربخشی بالینی و مطالعات دوزیمتری انسانی، می‌تواند به‌کارگیری گسترده‌تر این محصول را تسهیل نماید.

میکروسفرهای شیشه‌ای از ترکیب SiO_2 و Al_2O_3 ، Y_2O_3 در دمای بالا ($\sim 1500^\circ C$) تولید می‌شوند و فعالیت ویژه بالایی تا 630 mCi/g دارند، اما فرایند تولید آن‌ها پیچیده، هزینه‌بر، و نیازمند تجهیزات خاص است. در مقابل، میکروسفرهای رزینی مانند SIR-Spheres® با فعالیت ویژه کمتر ولی توزیع دوز یکنواخت‌تر، پایداری مناسب و امکان تولید ساده‌تر، در شرایط کلینیکی و درمانی اثربخشی خوبی از خود نشان داده‌اند [۱۵]. از سوی دیگر، مطالعات پیشین نشان داده‌اند که استفاده از رزین Bio-Rex ۷۰ برای تهیه میکروسفرهای Y-۹۰ به‌طور قابل توجهی ساده و کارآمد بوده است. این رزین از نظر ظرفیت بارگذاری ($> 92\%$) و پایداری نتایج خوبی ارائه داده است، اما به دلیل محدودیت‌هایی مانند دسترسی، هزینه واردات، یا سازگاری زیستی، به‌طور گسترده در کشورهای در حال توسعه کاربرد نیافته است [۱۱]. مطالعه حاضر برای نخستین بار از رزین داوکس برای تهیه میکروسفرهای Y-۹۰ استفاده کرده است. این رزین که به‌طور معمول در سیستم‌های تبادل یونی و جداسازی‌های شیمیایی به‌کار می‌رود، دارای مزایایی چون در دسترس بودن، قیمت پایین‌تر، و سهولت آماده‌سازی است. در این پژوهش، بازده بارگذاری $> 92\%$ ، خلوص رادیوشیمیایی $> 99\%$ و پایداری رادیوشیمیایی $> 1\%$ آزادسازی طی ۴۸ ساعت به‌دست آمده است که با نتایج گزارش‌شده در میکروسفرهای تجاری هم‌تراز است. علاوه بر آن، فرآیند تولید در دمای اتاق و بدون نیاز به مراحل پیچیده‌ی حرارتی یا شیمیایی انجام شده و نشان از سادگی و مقیاس‌پذیری بالا دارد.

در مقایسه با سایر روش‌ها نظیر فرآیند سل-ژل (برای میکروسفرهای ژلی) یا میکروسفرهای زیست‌تخریب‌پذیر بر پایه پلیمرهای کونژوگه با DOTA، که نیازمند اصلاحات شیمیایی متعدد و تجهیزات تخصصی هستند [۱۶، ۱۷]، روش پیشنهادی با رزین داوکس می‌تواند به‌عنوان راهکاری اقتصادی

۵. مراجع

1. A. C. Gordon. *Tuning your RADIOembolization: Imaging-guidance of Yttrium-90 Radioembolization*. Thesis, Northwestern University, 2016.
2. R. Salem, R. J. Lewandowski. Chemoembolization and radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 11 (6) (2013) 604-611.
3. N. Fidelman, R. K. Kerlan Jr. Transarterial chemoembolization and 90Y radioembolization for hepatocellular carcinoma: review of current applications beyond intermediate-stage disease. *Amer. J. Roentgenol.* 205 (4) (2015) 742-752.
4. S. D. Ryder. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut.* 52 (suppl 3) (2003) iii1-8.
5. B. Sangro, L. Carpanese, R. Cianni, R. Golfieri, D. Gasparini, S. Ezziddin, P. M Paprottka, F. Fiore, M. Van Buskirk, J. I. Bilbao, G. M. Ettorre, R. Salvatori, E. Giampalma, O. Geatti, K. Wilhelm, R. T. Hoffmann, F. Izzo, M. Inarrairaegui, C. Ludovico Maini, C. Urigo, A. Cappelli, A. Vit, H. Ahmadzadehfar, T. F. Jakobs, S. Lastoria. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatol.* 54 (3) (2011) 868-878.
6. C. A. Arnold, M. K. Pezhouh, D. Lam-Himlin, M. E. Pittman, C. VandenBussche, L. Voltaggio. 90Y-TheraSpheres: the new look of Yttrium-90. *The Amer. J. Surgical Pathol.* 43 (5) (2019) 688-694.
7. E. Garin, Y. Rolland, S. Laffont, J. Edeline. Clinical impact of 99m Tc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with 90 Y-loaded microspheres. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 43 (2016) 559-575.
8. J. C. De La Vega, P. L. Esquinas, C. Rodríguez-Rodríguez, M. Bokharaei, I. Moskalev, D. Liu, K. Saatchi, U. O. Häfeli. Radioembolization of hepatocellular carcinoma with built-in dosimetry: first in vivo results with uniformly-sized, biodegradable microspheres labeled with 188Re. *Theranostics* 9 (3) (2019) 868.
9. United States Pharmacopeia. USP <71> Sterility Tests. Available at: <https://www.usp.org/harmonization-standards/pdg/general-methods/sterility-test>.
10. United States Pharmacopeia. USP <85> Bacterial Endotoxins Test. Available at: <https://www.usp.org/harmonization-standards/pdg/general-methods/bacterial-endotoxins>.
11. A. Riaz, R. J. Lewandowski, L. Kulik, R. Salem. Yttrium-90 radioembolization using TheraSphere in the management of primary and secondary liver tumors. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 53 (3) (2009) 311-316.
12. C. Van De Wiele, L. Defreyne, M. Peeters, B. Lambert. Yttrium-90 labelled resin microspheres for treatment of primary and secondary malignant liver tumors. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 53 (3) (2009) 317-324.
13. M. S. Bhangoo, D. R. Karnani, P. N. Hein, H. Giap, H. Knowles, C. Issa, S. Steuterman, P. Pockros, C. Frenette. Radioembolization with Yttrium-90 microspheres for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Gastrointest Oncol.* 6 (5) (2015) 469-478.
14. M. T. Khoa, M. H. Bang, P. M. Thong, V. D. Luu, T. H. Binh, H. T. Chau, N. T. Thinh, T. D. Ky, P. V. Thai, N. D. Anh, P. C. Phuong. Safety and effectiveness of selective internal radiation therapy with SIR-Spheres Y-90 resin microspheres for treatment of hepatocellular carcinoma: A

- prospective observational study. *Advances in Radiotherapy Nucl. Med.* 1 (1) (2023) 0385.
15. Y. Anbari, F. E. Veerman, G. Keane, A. J. A. T. Braat, M. L. J. Smits, R. C. G. Bruijnen, W. Tan, Y. Li, F. Duan, M. G. E. H. Lam. Current status of yttrium-90 microspheres radioembolization in primary and metastatic liver cancer. *J. Intervent. Med.* 6 (4) (2023) 153-159.
16. L. Xiao, Y. Li, R. Geng, L. Chen, P. Yang, M. Li, X. Luo, Y. Yang, L. Li, H. Cai. Polymer composite microspheres loading ^{177}Lu radionuclide for interventional radioembolization therapy and real-time SPECT imaging of hepatic cancer. *Biomater Res.* 27 (2023) 2518-2531.
17. W. Łada, E. Iller, D. Wawszczak, M. Konior, T. Dziel. ^{90}Y microspheres prepared by sol-gel method, promising medical material for radioembolization of liver malignancies. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 67 (2016) 629-635.