ساخت، اصلاح و نشاندارسازی ذرات چیتوزان و استفاده تشخیصی آن در تصویربرداری پزشکی هسته ای از ریه

سمیرا رسانه*[1]، صالح صالحی ذهابی[2]

۱. گروه رادیوایزوتوپ، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، سازمان انرژی اتمی ایران، تهران، ایران.

۲. گروه رادیولوژی و پزشکی هسته ای، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

* **عهده دار مکاتبات:** تهران، سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، گروه رادیوایزوتوپ.

Email: srasaneh@aeoi.org.

چکیده

زمینه: انسداد قسمتی از شریان ریوی یا یکی از شاخه های آن بوسیله لخته خون آمبولی ریوی گفته می‌شود. تشخیص سریع این بیماری در نجات بیمار بسیار اهمیت دارد. روش تشخیص مناسب آمبولی، اسکن پرفیوژن ریه با کمک سیستم پزشکی هسته ای است که در حال حاضر اینکار به کمک داروی آلبومین ماکروآگرگیته-تکنسیوم که ذراتی نشاندار است انجام می شود. مشکلات و سختی هایی حین ساخت و تصویربرداری این ذرات وجود دارد که برای رفع این مشکل، از ذرات چیتوزان در ابعاد میکرون به عنوان جایگزین استفاده شد.

روش ها: ذرات چیتوزان به روش ژله ای شدن ساخته و بعد از خالص سازی با تکنسیوم-۹۹ نشاندار شد. تست های کنترل کیفی از جمله تعیین سایز ذرات، درصد نشاندارسازی، پایداری در بافر سالین، بررسی توزیع بیولوژیکی در بدن موش و تصویربرداری با سیستم پزشکی هسته ای برای آن انجام گردید.

یافته ها: اندازه ذرات ۱۰-۶۰ میکرون، درصد نشاندارسازی ۴±۹۵٪، پایداری بسیار مناسب در بافر سالین و تجمع خوبی در ریه های موش مشاهده شد. دفع آرام اکتیویته از ریه های موش بعد از ۱۵ دقیقه مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج بدست آمده میتوان نتیجه گرفت که ذرات نشاندار چیتوزان با تکنسیوم احتمالا می تواند جایگزین خوبی جهت مطالعات پرفیوژن ریوی در پزشکی هسته ای باشد که برای نتیجه گیری نهایی نیاز به مطالعات تکمیلی بیشتری در آینده است.

کلیدواژه ها: آمبولی ریه، ذرات چیتوزان، آلبومین ماکروآگرگیته، تکنسیوم-۹۹

مقدمه:

آمبولی عبارت است از انسداد قسمتی از شریان ریوی یا یکی از شاخه های آن بوسیله لخته خون که بوسیله جریان خون از محل ایجاد شده به عروق کوچکتر حمل می شود تا جایی که سبب انسداد جریان خون می شود. شایع ترین نوع آمبولی، آمبولی ناشی از لخته خون است. تخمین زده شده که در ایالت متحده آمریکا بیش از ۲۵۰۰۰۰ نفر سالیانه بدلیل ترومبو آمبولی وریدی بستری می شوند که برای مواردی که مبتلا به آمبولی ریه هستند، میزان مرگ و میر حدود ۱۵٪ است. آمبولی ریه یکی از موارد ۴٪ مرگ ناگهانی در ایالت متحده است. همچنین مطالعات نشان داده اند که آمبولی ریه در ۲۵٪ بیماران بستری رخ می دهد[1].

وقتی که آمبولی به ریه ها می رسد در عروق ریوی جا می‌گیرد، انسداد کامل یا نسبی شریان ریوی سبب کاهش پرفیوژن قسمتی از ریه می شود و فضای مرده آلوئولی افزایش می یابد. این منطقه اگرچه به طور مداوم تهویه می‌شود، جریان خون کمی دریافت می کند و تبادل گاز در این منطقه دچار نقصان شده یا کاملاً از بین می رود. آزاد شدن هیستامین، سروتونین،کاتاکولامین ها و پروستاگلاندین ها و سایر عامل های شیمیایی سبب انقباض برونشیول‌ها و شریان ریوی می شوند. مرگ ناشی از آمبولی ریه معمولاً یک ساعت پس از بروز نشانه ها اتفاق می افتد، لذا شناخت و تشخیص زودرس در الویت قرار دارد [2و3]. اسکن پرفیوژن ریه، جهت بررسی خونرسانی نسج ریه بکار می رود. در پزشکی هسته ای اسکن پرفیوژن ریه به کمک ذرات نشاندار انجام می شود. اساس جذب این ذرات در مویرگ‌های ریه بر اساس سایز آن‌ها است . مویرگ‌های ریه قطری در حدود ۸-۲۵ میکرون دارند و ذرات بزرگتر در این مویرگ‌ها گیر کرده

و باعث می‌شوند که گرفتگی و یا هر مشکل دیگری در خونرسانی را نشان دهند. هر عاملی که باعث کاهش خونرسانی نسج ریه شود، به صورت نقص پرفیوژن در اسکن مشاهده خواهد شد[۴]. از شایع ترین کاربردهای آن اثبات یا رد آمبولی ریه در بیمارانی می باشد که به دنبال اعمال جراحی، دچار علائم حاد تنفسی می شوند. معمولاً اسکن پرفیوژن ریه در این موارد به همراه اسکن ونتیلاسیون ریه انجام می شود ولی در اغلب مراکز به دلیل موجود نبودن رادیو داروی مناسب برای اسکن ونتیلاسیون ریه، اسکن پرفیوژن به تنهایی و مقایسه آن با رادیوگرافی ساده ریه از دقت تشخیصی قابل قبولی برخوردار می باشد. کاربرد دیگر آن بررسی کمّی میزان پرفیوژن هر یک از لوب ها و یا سگمان های ریه می باشد که قبل از عمل جراحی برداشتن قسمتی از ریه، از اهمیت قابل توجهی برخوردار است. این اسکن نیاز به آمادگی خاصی ندارد و تصویربرداری بلافاصله بعد از تزریق انجام می شود[۴].

رادیوایزوتوپ‌های تشخیصی مختلفی به منظور کاربرد تشخیصی در پزشکی هسته ای مورد استفاده قرار میگیرند. تکنسیوم-۹۹، پرکاربردترین رادیوایزوتوپ تشخیصی است که به دلیل مزایای فراوان، بطور گسترده ای در نشاندارسازی مورد استفاده قرار میگیرد به طوریکه ۸۰درصد رادیوداروهایی که در کلینیک مورد استفاده واقع می شوند با این رادیوایزوتوپ نشاندار شده اند. تکنسیوم-۹۹ (عنصر دختر)، از دوشیدن ژنراتور مولیبدن-۹۹ (عنصر مادر) بدست می آید. مولیبدن-۹۹، یکی از محصولات شکافت اورانیوم-۲۳۵ است. البته این شکافت تنها در چند کشور معدود زیر نظر آژانس بین المللی انرژی هسته ای انجام می شود و برای کشورهای صاحب فناوری تولید این ژنراتور ارسال می شود. تکنسیوم- ۹۹ m به شکل پرتکنتات سدیم ($Na\ ^{99m}TcO_4$) به‌راحتی از ژنراتور ^{99}Mo _ ^{99m}Tc به‌دست می‌آید. غالباً نشان‌دار کردن ترکیبات شیمیایی با ^{99m}Tc ابتدا با احیای پرتکنتات به تکنسیوم باردار (عموماً Tc^{4+}) و سپس کمپلکس آن با ترکیب شیمیایی مورد نظر انجام می‌شود. تکنسیوم دارای نیمه عمر ۶ ساعت و تک انرژی گامای ۱۴۰ کیلوالکترون ولت است که بسیار مناسب برای تصویربرداری است. بصورت خلاصه برخی از مزایای تکنسیوم عبارتند از :

دسترسی آسان، قیمت ارزان، انرژی پرتوی گامای مناسب برای تصویربرداری با کیفیت مطلوب (۱۴۰ کیلوالکترون ولت)، دوز جذبی کم بیمار بعلت نیمه عمر پایین (۶ ساعت) و تک گاما بودن این رادیوایزوتوپ[۵].

ترکیب دارویی که در حال حاضر برای تصویربرداری پرفیوژن ریه استفاده می شود آلبومین ماکروآگرگیته-^{99m}Tc (MAA) است. شکل این ذرات غیر منظم بوده و اندازه ذرات از بین ۱۰-۱۵۰ میکرومتر است. روش ساخت، آماده سازی، خالص سازی ذرات و نشاندارسازی این کیت بسیار پیچیده و پرزحمت است. از طرفی اندازه ذرات MAA بسیار متغییر بوده (۱۰-۱۵۰ میکرومتر) و بزرگ بودن سایز باعث افزایش نیمه عمر بیولوژیک دارو که مخصوصا در خانم های باردار نامطلوب است و افزایش احتمال عوارض همودینامیک ناخوشایند بویژه در مبتلایان به بیماری افزایش فشار خون ریوی (Pulmonary Hypertension) که تبادل تنفسی پایینی دارند، می شود. اندازه استاندارد ذرات که برای تصویربرداری ریه مورد استفاده قرار می‌گیرد از سوی سازمان غذا و دارو (Food and Drug Administration (FDA)) بین ۱۰-۹۰ میکرون با اکثریت بین ۲۰-۵۰ میکرون تعیین شده است[۵].

چیتوزان یک پلیمر با نام علمی-β-D (1-4) N-acetly- glucosamine، به دلیل داشتن خصوصیات فیزیکی و شیمیایی خاص همواره در پزشکی مد نظر بوده است[۶-۸]. داشتن خصوصیات انبساط و کشیدگی شدید، خاصیت ضد ویروسی و ضد باکتریایی، غیر سمی و غیر آلرژیک بودن، عدم حلالیت در آب، قدرت بالا در جذب مواد رنگی و خاصیت ژله ای شدن برخی از ویژگی های فیزیکی و شیمیایی چیتوزان است[۸].

ساختار شیمیایی، خصوصیات و عملکرد های متفاوت، باعث شده چیتوزان در زمینه پزشکی و دارورسانی بسیار مورد توجه قرار بگیرد و تاکنون بیش از ۳۰۰۰ اختراع کاربردی از

چیتوزان و مشـتقات آن‌ها به ثبت برسـد. با توجه به گسترش روزافزون نانوذرات و ویژگی های مطلوب چیتوزان و تولید آن به صورت نانوذره،کاربردهای نانوذرات چیتوزان در سیستم های انتقال دارو از جمله تجویز های دهانی، انتقال ژن، انتقال واکسن، انتقال چشمی دارو، موقعیت یابی الکترود، درمان های مغزی، اصلاح پایداری، انتقال داروی موکوزی، مهندسی بافت، انتقال داروی کنترل شده و رهاسازی انسولین بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است[۱۲-۶].

به علت وجود برخی سختی ها و مشکلات که در شرایط ساخت، نگهداری و نشاندارسازی کیت ^{99m}Tc–MAA وجود دارد و با توجه به خصوصیات خوب و بارزی که در پلیمر چیتوزان وجود دارد، تصمیم گرفته شد تا میکروذرات چیتوزان سنتز و با تکنسیوم نشاندار شود و بعد از انجام آزمون‌های کنترل کیفی، قابلیت آن در تصویربرداری از ریه سنجیده شود.

در این تحقیق از ذرات نشاندار چیتوزان در ابعاد محدودتر که با روشی بسیار ساده و سریع بدست می آید استفاده شد تا بتوان برآوردی از قابلیت این دارو و احیانا جایگزینی آن به جای آلبومین ماکروآگرگیته-^{99m}Tc بدست آورد.

مواد و روش‌ها:

چیتوزان با وزن مولکولی ۲۰۰ کیلودالتون با درجه استیل زدائی ۸۵٪، سدیم تری پلی فسفات واسید استیک از شرکت سیگما تهیه شد.

تهیه ذرات چیتوزان: به روش ژله ای شدن (Ionotropic gelation)، ذرات چیتوزان تهیه شد[۱۳]. به این ترتیب که از محلول چیتوزان در اسید استیک دو درصد (۲ mg/mL) مقدار ۵ میلی لیتر به ۲ میلی لیتر از محلول سدیم تری پلی فسفات(۱ mg/mL) اضافه شده و تنظیم pH بر روی ۷ انجام شد. به مدت ۱۰ دقیقه محلول کلوئیدی مخلوط شد که نهایتا بعد از شستشو با کمک فیلتر کردن و سانتریفیوژ ذرات در محدوده ۹۰-۱۱۰ میکرون جدا و بدست می آید.

تعیین اندازه ذرات: اندازه ذرات در حالت آبدار توسط دستگاه زتا سایزر مالورن اندازه گیری شد. همچنین ابعاد ذرات در حالت خشک با سیستم میکروسکوپ الکترونی روبشی (Scanning Electron Microscopy (SEM)) تعیین شد.

نشاندارسازی: ذرات چیتوزان با تکنسیوم-۹۹ به روش مستقیم نشاندارشد به این ترتیب که از استوک کلرید قلع ۰/۱ درصد در اسیدکلریدریک، ۲۰ میکرو لیتر برداشته و با ۵میلی کوری تکنسیوم به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه شد. سپس ۱۰۰ میکرو لیتر از ذرات چیتوزان اضافه به این ترکیب اضافه و۲۰ دقیقه به آرامی مخلوط شد[۱۴و۱۵].

کنترل کیفی: بازده نشاندارسازی به عنوان درصد اکتیویته متصل شده به ذرات به کل اکتیویته مصرفی با کمک شستشو و سانتریفیوژ ذرات محاسبه شد.

پایداری کمپلکس: بررسی پایداری در بافر سالین در زمان های مختلف (۳۰، ۶۰، ۱۲۰، ۱۸۰ و ۳۰۰ دقیقه) بعد از نشاندارسازی انجام شد به این ترتیب که نمونه هایی از ذرات نشاندار انتخاب شده و با کمک سانتریفیوژ درصد اکتیویته متصل شده به کل اکتیویته نمونه سنجیده شد.

توزیع بیولوژیکی: جهت بررسی توزیع بیولوژیکی از ۲۰ موش سالم BALB/c با سن ۶-۸ هفته و وزن ۳۵g-۳۰ استفاده و به هرکدام تقریبا ۲۰۰-۳۰۰μCi/۱۰۰μl ازچیتوزان-تکنسیوم از طریق دم تزریق گردید. موش ها در زمانهای ۱۵، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد تزریق، کشته و بافت های مختلف آنها جداسازی و میزان اکتیویته به کمک گاما کانتر و وزن اندام ها به کمک ترازو تعیین، و سپس درصد اکتیویته به ازای هر گرم بافت (%ID/g) اندازه گیری شد.

تصویربرداری: جهت تصویربرداری به ۶ تا موش سالم BALB/c با سن ۶-۸ هفته و وزن ۳۵g-۳۰، ۳۰۰μCi/۱۰۰μl-۲۰۰ از چیتوزان-تکنسیوم تزریق و بعد ۱۵ دقیقه، با سیستم تصویربرداری پزشکی هسته ای تصاویر استاتیک با کولیماتور LEHR (Low Energy HighResolution) و در ابعاد ۵۱۲ × ۵۱۲ با شمارش ۳۰۰ کیلو کانت بر پیکسل گرفته شد.

آزمون آماری: تعداد نمونه ها در همه بخش ها ۶ عدد در نظر گرفته شد که این عدد با کمک نرم افزار Mini Tab محاسبه شد. برای بالا رفتن دقت محاسبات هر اندازه گیری سه بار تکرار و در نهایت میانگین گیری و نتایج بصورت میانگین±انحراف معیار گزارش شد. کلیه داده ها در نرم افزار SPSS وارد و با کمک آن تحلیل آماری و آزمون t-test برای مقایسه بین گروه های مختلف انجام شد. حدود معنی داری $P < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته ها:

اندازه ذرات باسیستم زتاسایزر در محیط آبی و شکل ذرات به کمک سیستم تعیین شد. اندازه ذرات بین ۱۰-۶۰ میکرون و به شکل تقریبا کروی بدست آمد که نتایج مربوط به آن در شکل ۱ نمایش داده شده است. بازده نشاندارسازی کمپلکس ۶۰ دقیقه پس از انکوباسیون بیشتر از ۴±۹۵٪ بدست آمد. نتایج بررسی پایداری در شکل ۲ نمایش داده شده است.

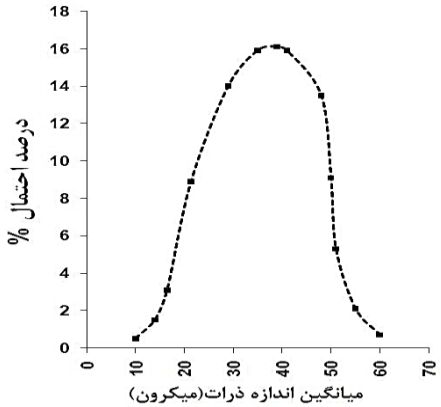
پایداری این ترکیب نشاندار تا ۳۰۰ دقیقه بعد از نشاندارسازی در حدود ۹۸٪ بدست آمد. نتایج مربوط به توزیع بیولوژیکی کمپلکس در بدن موش سالم در شکل ۲ نمایش داده شده است. همانطور که انتظار می رفت تجمع کمپلکس نشاندار در ریه ها بالا و در حد قابل قبول است. البته دفع آرام اکتیویته از داخل ریه ها و از طریق مجاری صفراوی (کبد و روده ها) نیز بخوبی مشاهده می شود. تصویربرداری از موش ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو و با کمک سیستم پزشکی هسته ای دو سر انجام شد که تصویر یک موش نمونه در شکل ۳ نمایش داده شده است. همانطور که در شکل نیز مشاهده می شود هر دو ریه بخوبی تجمع رادودارو را نمایش می‌دهند.

بحث:

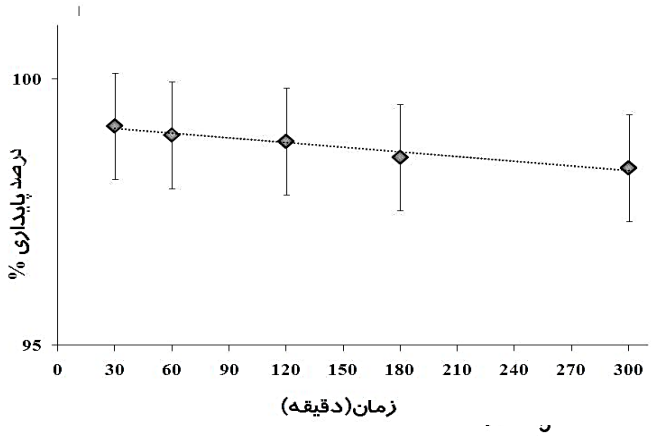
استفاده از ذرات نشاندار در تصویربرداری پرفیوژن ریوی بسیار متداول است. اساس این روش در گیراندازی فیزیکی ذرات در مویرگ‌های بافت ریه و پیدا کردن مسیرهای گرفته و بررسی میزان خونرسانی به بافت ریه است. در حال حاضر در بخش های پزشکی هسته ای برای این روش تصویربرداری از آلبومین ماکروآگرگیته-^{۹۹m}Tc استفاده می شود که ابعادی بین ۱۰-۱۵۰ میکرومتر دارند. روش ساخت، آماده سازی و نشاندارسازی این کیت پیچیده و پرزحمت است. از طرفی به علت طیف وسیع ذرات احتمال دفع دیرتر از بدن و افزایش عوارض ناخواسته را در پی خواهد داشت. در این مطالعه سعی شد که از ذرات نشاندار چیتوزان در اندازه های محدودترکه البته بسیار ساده و سریع بدست می آید استفاده شود و با بررسی قابلیت های این دارو در تصویربرداری از ریه، احیانا بتوان جایگزینی مناسب برای آلبومین ماکروآگرگیته-^{۹۹m}Tc معرفی کرد.

تنظیم سایز ذرات چیتوزان در ابعاد میکرو به راحتی با فیلترکردن و سانتریفیوژ قابل انجام است. بعد از خالص سازی، ابعاد ۱۰-۶۰ میکرون برای نشاندارسازی با تکنسیوم انتخاب شد.

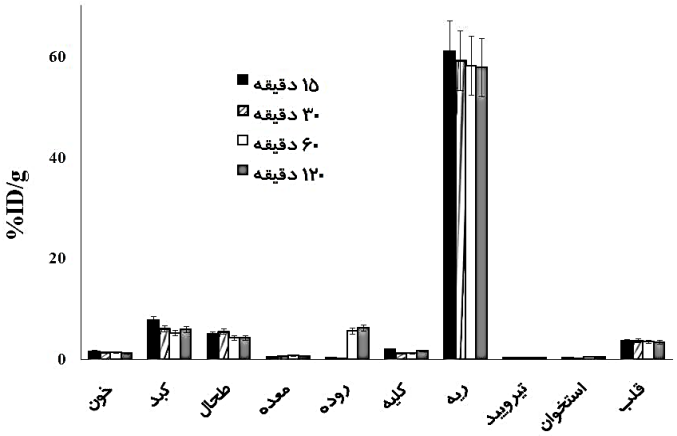
گردش خون از دو نوع تشکیل می شود: گردش خون ریوی که به شکل یک حلقه از ریه ها عبور کرده، اکسیژن گیری می کند و گردش خون سیستمیک که در تمام قسمت های دیگر بدن جریان می یابد و خون دارای اکسیژن را در اختیار اعضای مختلف قرار می‌دهد، سپس خون بدون اکسیژن را به قلب بر می گرداند. از آنجایی که تزریق از طریق ورید دم موش انجام می شود ذرات نشاندار چیتوزان به سمت قلب بازگشته و در اولین گردش خود از ریه عبور می‌کنند. از طرفی، مویرگ‌های ریه قطری در حدود ۸-۲۵ میکرون دارند و هر ذره ای بزرگتر از این ابعاد در آنها گیرمی کند. به این ترتیب تعداد زیادی از ذرات در همان گردش ابتدایی داخل ریه به دام افتاده و قابلیت تصویربرداری را فراهم می‌کند.



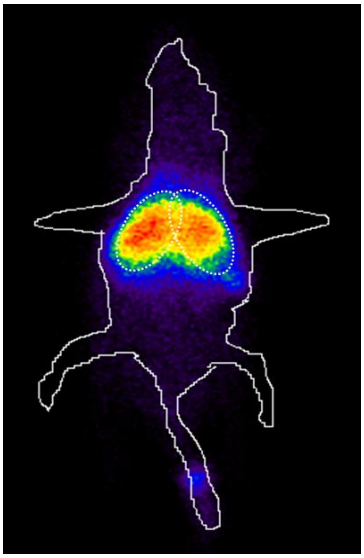
شکل ۱. توزیع ذرات چیتوزان که با سیستم زتاسایزر بین ۱۰-۶۰ میکرون اندازه گیری شده است.



شکل ۲. پایداری in vitro میکرو ذرات چیتوزان-تکنسیوم در بافر سالین



شکل۳. توزیع بیولوژیکی میکرو ذرات چیتوزان-تکنسیوم در بدن موش سالم در زمانهای ۱۵، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد تزریق



شکل ٤. تصویر پزشکی هسته ای از یک موش نمونه ۱۵ دقیقه بعد از تزریق میکرو ذرات چیتوزان-تکنسیوم

بازده نشاندارسازی ذرات چیتوزان با تکنسیوم که به کمک روش ITLC انجام شده بود، بسیار بالا و ۹۴ ٪ بدست آمد. نتیجه بررسی درصد پایداری این ترکیب حتی ۵ ساعت بعد نشاندارسازی بسیار امیدوار کننده بود. پایداری ذرات چیتوزان نشاندار تا ۳۰۰ دقیقه بعد از نشاندارسازی در حدود ۹۸٪ بدست آمد. نتایج بررسی توزیع حیاتی نیز نشان داد که این ذرات جذب بسیار خوبی در ریه و آزادسازی تکنسیوم بسیار کم در آنها اتفاق افتاده است.

تکنسیوم اگر بصورت آزاد در بدن باشد داخل تیرویید و معده تجمع و نهایتا از طریق کلیه ها دفع می شود. اکتیویته تجمعی بسیار پایین تیرویید (۰/۱±۰/۳) ، معده (۰/۲±۰/۶) و کلیه ها (۰/۵±۱/۵) نشان از پایداری و نشاندارسازی خوب ذرات چیتوزان است. این نتایج به کمک تصاویر پزشکی هسته ای هم تایید شد.

Ergun و همکارانش در سال ۲۰۰۰ میکروسفرهای پلی لاکتیک اسید (Poly Lactic Acid) ساخته با تکنسیوم نشاندار را برای کاربرد تشخیصی در ریه استفاده کردند. ابعاد ذرات آنها ۱-۱۰ میکرون بود. بازده نشاندار سازی ۹۸ درصد و درصد پایداری ۹۶ درصد تا ۲۴ ساعت بود. نتایج توزیع حیاتی در موش و خرگوش نشان داد که این دارو تجمع بسیار سریع و مناسب در ریه دارد ولی خروج کندی از آن دارد که این یکی از معایب آن به شمار میرود[۱۶].

در سال ۲۰۱۰، Hafeli و همکارانش از Poly(l-lactide) acide میکروسفرهایی تک سایز ساختند که اولا شامل گیرنده bis(picolylamine) در انتهای آن بودند و ثانیا اندازه آنها ۹ میکرون بود. آنها این ذرات را به کمک کیت کربونیل نشاندار کردند و نشان دادند که بعد از ۱۵ دقیقه از تزریق تقریبا ۸۰ درصد ذرات در ریه گیر افتاده بودند. آنها ادعا کرده بودند که تک سایز کردن ذرات باعث بهبود کیفیت تصویربرداری می شود[۱۷].

نتیجه گیری:

با توجه به نتایج بدست آمده میتوان نتیجه گرفت که میکروذرات چیتوزان نشاندار شده با تکنسیوم احتمالا می تواند کاندیدای خوبی جهت مطالعات پرفیوژن ریوی باشد که برای نتیجه گیری نهایی نیاز به مطالعات تکمیلی بیشتری می باشد.

References:

1. Cohen AT, Dobromirski M, Gurwith MM. Managing pulmonary embolism from presentation to extended treatment. Thromb Res 2014; 133(2): 139-48.

2. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG).Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 29(18):2276-315.

3. Weitz JI. Pulmonary embolism. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 98.

4. Galie N, Torbicki A, Barst R. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart 2004; 25:2243–78.

5. El-Shabrawi MH, Omran S, Wageeh S, Isa M, Okasha S, Mohsen NA, et al. (99m)Technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22(8):1006-12.

6. Zhang J, Xia W, Liu P, Cheng Q, Tahirou T, Gu W, Li B. Chitosan modification And pharmaceutical/biomedical applications. Mar Drugs 2010 25; 8(7):1962-87.

7. Wang JJ, Zeng ZW, Xiao RZ, Xie T, Zhou GL, Zhan XR, Wang SL. Recent advances of chitosan nanoparticles as drug carriers. Int J Nanomedicine 2011; 6: 765-74.

8. Ishihara M, Nguyen VQ, Mori Y, Nakamura S, Hattori H.Adsorption of Silver Nanoparticles onto Different Surface Structures of Chitin/Chitosan and Correlations with Antimicrobial Activities Int J Mol Sci 2015 :16 13973 - 88.

9. Tanima B, Susmita M, Ajay K.S, Rakesh K.Sh, Amarnath M. Preparation, characterization and biodistribution of ultrafine chitosan nanoparticles . Inter J Pharmaceutics 2002; 243: 93-105.

10. Kim EM, Jeong HJ, Park IK, Cho CS, Kim CG, Bom HS. Hepatocyte-targeted nuclear imaging using 99mTc-galactosylated chitosan: conjugation, targeting, and biodistribution. J Nucl Med 2005; 46(1):141-5.

11. Kim EM, Jeong HJ, Kim SL, Sohn MH, Nah JW, Bom HS, etal. Asialoglycoprotein-receptor-targeted hepatocyte imaging using 99mTc galactosylated chitosan. Nucl Med Biol 2006; 33(4):529-34.

12. Nagpal K, Singh SK, Mishra DN. Chitosan nanoparticles: a promising system in novel drug delivery. Chem Pharm Bull 2010; 58(11):1423-30.

13. Kouril J, Vyslouzil J, Kejdusova M, Dvorackova K, Vetchy D.Possibilities of influencing the drug content and encapsulation efficiency of chitosan microspheres prepared by ionic gelation process. Ceska Slov Farm 2014; 63(2):75-83.

14. Ko JA, Park HJ, Park YS, Hwang SJ, Park JB. Chitosan microparticle preparation for controlled drug release by response surface methodology. J Microencapsul 2003; 20(6):791-7.

15. Ko JA, Park HJ, Hwang SJ, Park JB, Lee JS. Preparation and characterization of chitosan microparticles intended for controlled drug delivery. Int J Pharm 2002; 249(1-2):165-74.

16. Ergun EL, Ercan MT, Selek H, Kas HS, Ruacan S, Unsal IS, Mutlu M. Evaluation of ^{99m}Tc labelled poly lactic acid microspheres for diagnostic radioembolization. J Microencapsul 2000; 17(4):509-18.

17. Hafeli UO, Saatchi K, Elischer P, Misri R, Bokharaei M, Labiris NR, Stoeber B. Lung Perfusion Imaging with Monosized Biodegradable Microspheres. Biomacromolecules 2010; 11(3):561–7.

JCRPS Journal of Clinical Research in Paramedical Sciences, Vol 4, No 2, Summer 2015 Original Article

Synthesis, Modification and Radiolabeling of Chitosan particles and its' diagnostic using in nuclear medicine imaging of Lung

Samira Rasaneh[1*], Saleh Salehi Zahabi[2]

1. Department of radioisotopes, Institute of Nuclear Science and Technology, Atomic Energy Organization of Iran, Tehran, Iran.

2. Department of Radiology and Nuclear Medicine, Paramedicine School, Kermanshah University of medical sciences, Kermanshah, Iran.

***Corresponding Author:**

Tehran, Atomic Energy Organization of Iran, Institute of Nuclear Sciences and Technology, Department of Radioisotope.

Email: srasaneh@aeoi.org.

Abstract

Background: A pulmonary embolism is partial obstruction of the pulmonary artery or one of its branches by a blood clot. The early detection of this disease is very important to save the patient. The proper detection method for embolism is lung perfusion scintigraphy with nuclear medicine system, performed by ^{99m}Tc-albumin macroaggregated (MAA) that are radiolabeled particles. There are some difficulties in synthesizing of the particles and imaging with them has some that we used chitosan microparticles as an alternative choice.

Methods: The chitosan particles were synthesized by ionotropic gelation method and radiolabeled with ^{99m}Tc after Purification. The quality control tests including determining particles size, labeling efficiency, stability in saline buffer, Biodistribution and imaging study in the mice were performed.

Results: The size of particles was 10-60 micron. The labeling efficiency: 95±4%, the good stability in saline buffer and high accumulation of activity in mice lung were seen. The slow excretion activity was observed in the lungs of mice after 15 minutes.

Conclusion: The results showed that the ^{99m}Tc-Chitosan microparticles may be considered as a promising radiopharmaceutical of lung perfusion scintigraphy that needs more investigations in future.

Keywords: Pulmonary embolism, Chitosan particles, albumin macroaggregated, ^{99m}Tc.

How to cite this article

Rasaneh S, Salehi Zahabi S. Synthesis, Modification and Radiolabeling of Chitosan particles and its' diagnostic using in nuclear medicine imaging of Lung. J Clin Res Paramed Sci 2015; 4(2):94-101.