

## ساخت و مشخصه‌یابی نانوذره‌های هولمیم استیل استونات برای کاربردهای پزشکی هسته‌ای

کمال یآوری<sup>۱\*</sup>، سمانه حسین‌پور<sup>۲</sup>

۱. پژوهشکده‌ی مواد و سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهران - ایران  
 ۲. دپارتمان مهندسی بیوپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد، صندوق پستی: ۸۹۱۶۸۷۱۹۶۷، یزد - ایران

## مقاله‌ی پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۷/۲۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۱/۲۸

**چکیده:** نانوذره‌های استیل استونات حاوی هولمیم-۱۶۶ به دلیل چگالی کم، زیست‌تخریب‌پذیری و ویژگی‌های مطلوب تابشی عامل‌های با قابلیت استفاده در پرتودرمانی درونی هستند. در این پژوهش، ساخت، کنترل کیفی و مطالعات توزیع زیستی نانوذره‌های  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  توصیف شده است. ابتدا اسفرهای کمپلکس پایدار  $^{165}\text{Ho}$  با استیل استون به وسیله‌ی روش تبخیر حلال تشکیل گردید. نانوذرات  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  حاصل در رآکتور تحقیقاتی تهران تحت پرتودهی به  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  تبدیل شد. ریخت‌شناسی نانوذره‌ها، پایداری کمپلکس و پارامترهای ساختمانی به ترتیب با استفاده از میکروسکوپی الکترون روبشی (SEM)، کروماتوگرافی لایه‌ی نازک آنی (ITLC)، طیف‌سنجی زیرقرمز (IR) و پراش پرتو ایکس (XRD) مورد بررسی قرار گرفت. محلول‌های کمپلکس حاصل ( $100\ \mu\text{Ci}/100\ \mu\text{l}$ ) به داخل دم موش‌ها تزریق و توزیع زیست‌شناختی آن‌ها ارزیابی شد. نتیجه‌ها نشان داد که  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  با موفقیت با اندازه‌ی بهینه‌ی ۷۰ تا ۱۰۰ nm تهیه شده است و سطحی صاف با خلوص رادیوشیمیایی بالای ۹۷٪ را نشان دادند. کمپلکس تا ۳ روز در دمای ۴ درجه، دمای اتاق، سرم انسانی و در بافر PBS پایدار بود. بالاترین مقدار دز تزریق شده به ازای هر گرم بافت در کبد مشاهده شد. یافته‌ها نشان داد که نانوذره‌های استواستیل می‌توانند در اندازه‌ی بهینه برای پرتودهی نوترونی بعدی ساخته شده و توانایی آن‌ها در نگهداری  $^{166}\text{Ho}$ ، این ترکیب‌ها را به عامل‌های جذابی برای پرتودرمانی درونی بدل کرده است.

کلیدواژه‌ها: نانوذره‌ها، استیل استونات، هولمیم-۱۶۶، پرتودرمانی درونی

## Synthesis and characterization of holmium acetylacetonate nanoparticles for nuclear medicine applications

K. Yavari<sup>1\*</sup>, S. Hoseinpor<sup>2</sup>

1. Materials and Nuclear Fuel Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 11365-8486, Tehran - Iran
2. Department of Biomedical Engineering, Islamic Azad University, Yazd Branch, P.O.Box: 8916871967, Yazd - Iran

**Abstract:** Holmium-loaded AcAc nanoparticles are potential agents for radionuclides endoradiotherapy because of their low density, biodegradability and favorable radiation characteristics. In this study, production, quality control and biodistribution studies of  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  nanoparticles have been presented. Firstly, the stable  $^{165}\text{Ho}$  acetylacetonate (AcAc) spheres were prepared by the solvent evaporation technique. The  $^{165}\text{Ho-AcAc}$  nanoparticles were converted to the  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  by irradiation in the Tehran Research Reactor. The morphology, stability, and structural parameters of the complex were investigated by SEM, ITLC, IR and XRD, respectively. The complex solutions ( $100\ \mu\text{Ci}/100\ \mu\text{l}$ ) were injected intra-tail into rat followed by scarification studies post-injection. The results indicated that the  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  nanoparticles were prepared successfully with an optimal mean particle size of 70-100 nm and displayed a smooth surface with a high radiochemical purity of more than 97%. The complex was stable at 4°C, human serum, PBS buffer, and room temperature. The most upper %ID/g of the  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  nanoparticles was observed in the liver. Our data showed that the AcAc nanoparticles could be made in the optimal size range for the laser irradiation, and their ability to retain  $^{166}\text{Ho}$  makes them attractive agents for endoradiotherapy.

**Keywords:** Nanoparticles, Acetylacetonate, Holmium 166, Endoradiotherapy

\*Email: kyavari@aеоi.org.ir

## ۱. مقدمه

نانوذره‌ها، دارای کاربردهای مختلف در زمینه‌های پزشکی و دارویی هستند و به کارگیری آن‌ها در زمینه‌ی هدف‌گیری، تصویرگیری و درمان پیشرفت قابل توجهی داشته است. از جمله‌ی کاربرد نانوذره‌ها، استفاده از آن‌ها به عنوان حامل‌های رادیونوکلید برای تابش‌های داخلی است [۱-۶]. خاصیت‌هایی مانند زیست‌تخریب‌پذیری و غیرسمی بودن ترکیب‌هایی مانند استیل استونات باعث شده که این ترکیب‌ها به طور گسترده‌ای در زمینه‌های داروسازی و پزشکی مورد توجه و استفاده قرار گیرند. آنیون استیل استونات،  $AcAc^-$ ، با بسیاری از یون‌های فلزی تشکیل کمپلکس می‌دهد. روش کلی ساخت، شامل واکنش یون فلزی با استیل استون در حضور یک باز است. استیل استونات، با توجه به دسترسی آسان به اتم‌های اکسیژن آن، کاندید خوبی برای استفاده با رادیونوکلیدهایی مانند  $^{166}Ho$  برای تولید پرتودارو است [۷].

نانوذره‌های استیل استونات در دهه‌های اخیر به عنوان حامل مؤثر در امر انتقال دارویی توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند؛ زیرا آن‌ها در اندازه‌های تعریف شده به آسانی می‌توانند تهیه شوند و گروه‌های عاملی را که می‌توانند به رادیونوکلیدها، کی‌لیت‌ها، پادتن‌ها و یا سایر اصلاح‌کننده‌ها متصل شوند بر روی سطوح خود حمل می‌کند [۸-۱۰].

سلول‌های سیستم رتیکولاندوتلیال (کبد، طحال و مغز استخوان) مانند سلول‌های کوپفر که در دیواره‌های سینوس‌های کبد قرار دارند، به عنوان اولین خط دفاع، ذره‌ها از جمله نانوذره‌ها را به دام انداخته و برای مدت طولانی آن‌ها را نگه می‌دارند [۱۰-۱۲]. این مطالعه در مورد ساخت نانوذره‌های استیل استونات و بارگذاری مؤثر آن‌ها با  $^{166}Ho$  برای استفاده‌ی احتمالی در درمان با رادیونوکلید انجام شده است. نانوذره‌های استیل استونات حاوی مقدارهای کافی  $^{166}Ho$  پایدار ( $^{166}Ho-AcAc$ )، تولید و در رآکتور، از طریق بمباران نوترونی به  $^{166}Ho-AcAc$  تبدیل شدند. خواص فیزیکی-شیمیایی، اندازه‌ی بهینه‌ی آن‌ها قبل و بعد از تبدیل شدن به شکل پرتوزا بررسی شد. نتیجه‌های حاصل از مطالعه از جمله پایداری برون تنی در سرم و هم‌چنین تجزیه و تحلیل توزیع زیست‌شناختی  $^{166}Ho-AcAc$  در موش‌های صحرایی و پستانداریه شده است.

## ۲. مواد و روش‌ها

۲.۱ ساخت بلورهای  $^{166}Ho-AcAc$ 

نانوذره‌های استیل استون طبق روش توصیف شده توسط بالت و همکاران [۱۳] و نیجسن و همکاران [۱۴] ساخته شدند. ابتدا ۱۸۰ mL استیل استون در دمای اتاق به ۱۰۰۰ mL آب دوبار تقطیر شده‌ی در حال هم‌زده شدن اضافه شد. pH این محلول با استفاده از محلول آبی  $NH_4$  (۲۸/۴٪ حجمی) به ۸ رسانیده شد. محلول هولمیم کلرید ۱۶۵ (۱۰ گرم در ۳۰ میلی‌لیتر آب) به این محلول اضافه و بلورهای  $^{166}HoAcAc$  در دمای اتاق ظرف ۲۴h تشکیل شد. بلورها با استفاده از صافی جمع‌آوری و با آب شسته و تحت نیتروژن خشک شدند.

۲.۲ ساخت نانوذره‌های  $^{166}Ho-AcAc$ 

بلورهای  $^{166}Ho-AcAc$  در کلروفرم (۵/۵٪ وزنی) حل و در یک فاز آبی حاوی تثبیت‌کننده‌ی PVA (۳٪ حجمی وزنی) با استفاده از یک همگن‌ساز فراآوایی برای ۵۰ ثانیه با نرخ تپ ۱۵ وات امولسیون‌ی شدند. برای تبخیر حلال‌های آلی امولسیون‌ها در دمای ۲۵-۳۰°C روی تک‌کانده‌ی مغناطیسی (Staufen JO WERKE، آلمان) قرار گرفتند. نانوذره‌ها توسط سانتریفوژ (سانتریفوژ آزمایشگاهی اپندورف، K۳۰، انگلستان) با سرعت ۱۲۰۰۰ rpm به مدت ۳۰ min بازیابی شده و سپس نانوذره‌ها برای عاری‌سازی آن‌ها از هر گونه PVA باقی‌مانده و  $AcAc$  آزاد، ۳ بار با آب بدون یون تازه شستشو داده شدند. در نهایت، نانوذره‌ها در محیط نیتروژن خشک گردیدند.

## ۳.۲ ریخت‌شناسی نانوذره‌ها

ریخت‌شناسی و توزیع اندازه‌ی نانوذره‌های  $^{166}Ho-AcAc$  و  $^{166}Ho-AcAc$  با استفاده از تکنیک میکروسکوپی الکترون روبشی (SEM) بررسی شد.

۴.۲ پرتودهی در رآکتور برای تبدیل نانوذره‌های  $^{166}Ho-AcAc$  به  $^{166}Ho-AcAc$ 

۱۰ mg از نانوذره‌های  $^{166}Ho-AcAc$  در لوله‌های پلی‌اتیلن به مدت یک ساعت در رآکتور تحقیقاتی تهران با شار نوترون گرمایی  $4 \times 10^{13} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  پرتودهی شد.

۵.۲ کنترل کیفیتی نانوذره‌های  $^{166}\text{Ho-AcAc}$ 

## ۱۰.۵.۲ بررسی خلوص رادیونوکلییدی

خلوص رادیونوکلییدی کمپلکس  $^{166}\text{Ho-AcAc}$ ، با استفاده از تکنیک طیف‌سنجی  $\gamma$  و  $\beta$  با آشکارساز ژرمانیم با خلوص بالا (HPGe)<sup>۱</sup> و سوسوزن بتا بررسی شد.

## ۲۰.۵.۲ بررسی خلوص رادیوشیمیایی

خلوص رادیوشیمیایی  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  با استفاده از کروماتوگرافی لایه‌ی نازک (TLC)<sup>۲</sup> (مدل Gelman Science Inc)، کاغذ واتمن شماره ۱ و حلال اتیلن دی آمین تتراستیک اسید (EDTA) ۱ mM ارزیابی شد.

۳۰.۵.۲ سنجش پایداری  $^{166}\text{Ho-AcAc}$ 

به ۱ mL از سرم خون تازه‌ی انسان، از  $^{166}\text{Ho-AcAc}$   $200\ \mu\text{Ci}$  اضافه و نمونه‌ها در دمای  $37^\circ\text{C}$  گرمادهی شدند. در زمان‌های ۰، ۲۴، ۴۸ و ۷۲h پس از گرمادهی پایداری آن‌ها با استفاده از کروماتوگرافی لایه‌ی نازک بررسی شد. برای بررسی پایداری کمپلکس در دمای  $4^\circ\text{C}$ ، دمای اتاق و در حضور بافر فسفات همان روش به کار رفته در بررسی پایداری سرم خون انسان تکرار شد.

## ۴۰.۵.۲ طیف زیرقرمز ذره‌های ساخته شده

طیف زیرقرمز بلورهای استواستیل و نانوذره‌های ساخته شده، در طول موج ۴۰۰ تا  $4000\ \text{nm}$  توسط طیف‌سنج تبدیل فوریه- زیرقرمز بروکر- وکتور-<sup>۳</sup> ساخت آلمان تهیه شد.

## ۵.۵.۲ الگوهای پراش ایکس نانوذره‌ها

برای تعیین ساختار بلورها و نانوذره‌ها، الگوی پراش پودری پرتو ایکس با استفاده از دستگاه پراش‌سنج پرتو ایکس (stadi Mp ساخت شرکت Stoe کشور آلمان) ثبت شد.

۶۰.۵.۲ توزیع زیست‌شناختی  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  در موش‌های وحشی

آزمایش‌های بررسی توزیع زیست‌شناختی در موش‌های معمولی وحشی نر انجام شد. به ۹ سر موش در حدود  $100\ \mu\text{Ci}$  از  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  در  $100\ \mu\text{L}$  محلول سالین به صورت درون وریدی تزریق شد. در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تزریق پرتودارو، حیوان‌ها با تزریق داروی بیهوشی و سپس قرار گرفتن در یک محفظه گاز  $\text{CO}_2$  در فاصله‌ی زمانی دقیق کشته شدند. بافت‌های حیوان‌ها جدا و وزن شدند. فعالیت پرتوزایی بافت‌های برداشت‌شده (خون، کبد، طحال، کلیه‌ها، معده، روده، قلب، ریه و تیروئید) با استفاده از آشکارساز ژرمانیم فوق‌خالص HPGe تعیین و درصد دز تزریقی به ازای هر گرم بافت  $(\% \text{ID/g})$ <sup>۴</sup> محاسبه شد. داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک طرفه و دو طرفه (ANOVA) تجزیه و تحلیل شدند. برای همه‌ی آزمون‌ها، مقادیر  $p < 0.05$  به عنوان شاخصی از اهمیت آماری در نظر گرفته شد.

## ۳. یافته‌ها و بحث

## ۱۰.۳ ریخت‌شناسی نانوذرات

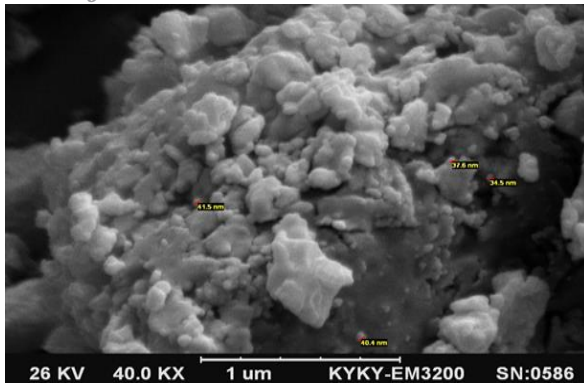
ریزننگارهای میکروسکوپی الکترون روبشی (SEM) نشان داد که نانوذره‌های  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  و  $^{165}\text{Ho-AcAc}$  در حالت خشک دارای شکل کروی مسطح با اندازه‌ی متوسط ۷۵ تا  $100\ \text{nm}$  هستند (شکل ۱).

## ۲۰.۳ طیف زیرقرمز نانوذره‌ها

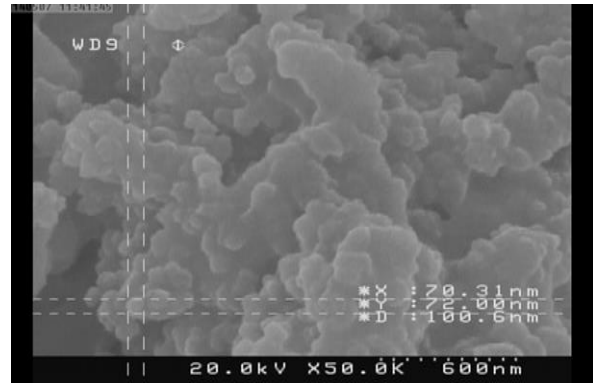
در طیف زیرقرمز بلورهای هولیم استیل استونات و نانوذره‌های هولیم استیل استونات (شکل ۲) قله‌هایی در  $1517\ \text{cm}^{-1}$  و  $1610\ \text{cm}^{-1}$  دیده می‌شود که به ترتیب مربوط به پیوندهای  $\text{C}=\text{O}$  و  $\text{C}=\text{C}$  هستند. پس از افزودن محلول آبی  $\text{NH}_3$ ، آنیون استیل استونات پیوند کربونیل ( $1620\ \text{cm}^{-1}$ ) تشکیل می‌دهد و آن‌گاه قله‌ی مربوط به ارتعاش‌های کششی پیوند  $\text{C}=\text{C}$  ( $1537\ \text{cm}^{-1}$ ) نیز مشاهده می‌شود. در  $^{165}\text{Ho-AcAc}$  ارتعاش‌های کششی  $\text{C}=\text{O}$  و  $\text{C}=\text{C}$  به طول موج‌های کوتاه‌تر ( $1610\ \text{cm}^{-1}$  و  $1517\ \text{cm}^{-1}$ ) جابه‌جا می‌شوند.

1. High-purity germanium
2. Thin-Layer Chromatography
3. IR-bruker veactor 22

4. Injected dose per gram

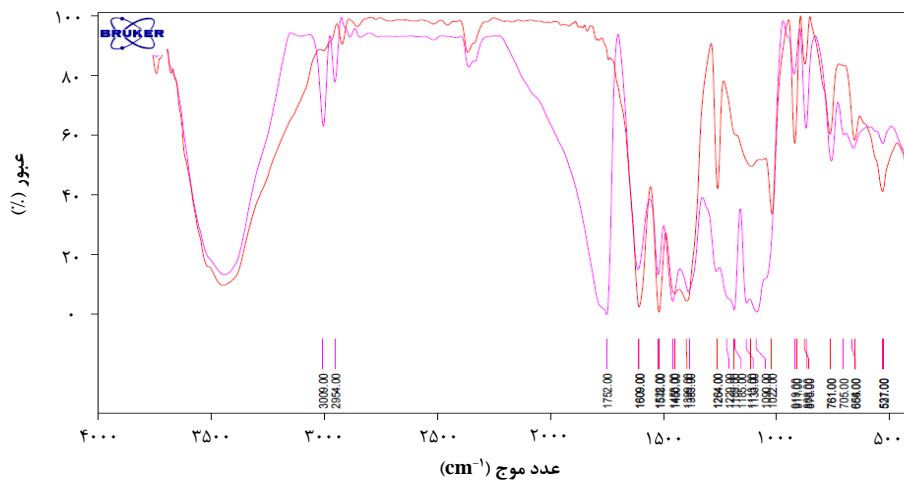


(ب)



(الف)

شکل ۱. ریزنگاره‌های میکروسکوپی الکترون عبوری نانوذرات (الف)  $^{165}\text{Ho-AcAc}$  و (ب)  $^{166}\text{Ho-AcAc}$ .



شکل ۲. طیف زیرقرمز بلورهای هلمیم استیل استونات (صورتی) و نانوذره‌های هلمیم استیل استونات (قرمز).

مشاهده شده در زاویه‌ی پراش  $3/2^\circ$  به صفحه‌های مجاور هلمیم- هلمیم نسبت داده شده است که بیانگر طول نوار تقریباً  $15/5 \text{ \AA}$  است [۱۵].

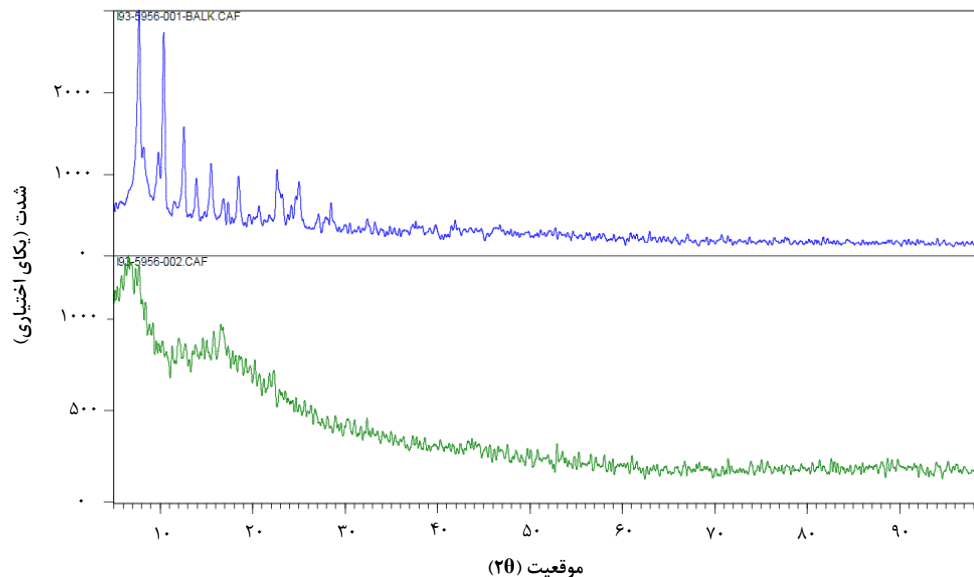
#### ۴.۳ خلوص رادیوشیمیایی نانوذرات

منحنی تغییرات شمارش در دقیقه برحسب فاصله از پایین کاغذ کروماتوگرافی در شکل ۴ نشان داده شده است. بیشترین شمارش در قسمت‌های ابتدایی کاغذ واتمن نشان‌دهنده‌ی خلوص رادیوشیمیایی بسیار خوب نانوذرات ساخته شده است. مقادیر (بیشتر از ۹۷٪) ضریب بازداری (RF) (نسبت مسافت طی شده توسط نمونه روی کاغذ کروماتوگرافی به مسافت طی شده توسط جبهه‌ی حلال) برای  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  و  $^{166}\text{HoCl}_3$  به ترتیب ۰/۱-۱ و ۱-۰/۹ به دست آمد. این نتیجه‌ها نشان داد که در کمپلکس  $^{166}\text{Ho-AcAc}$ ،  $^{166}\text{Ho}$  آزاد وجود ندارد.

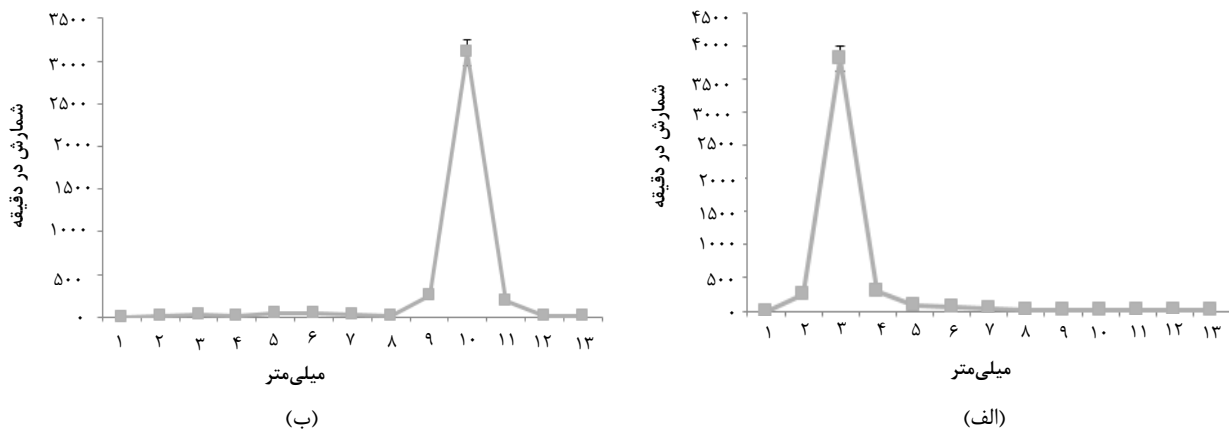
#### ۳.۳ الگوهای پراش پرتو ایکس

الگوهای پراش پرتو ایکس  $^{165}\text{Ho-AcAc}$  (شکل ۳) حضور یک مرحله از تبلور  $^{165}\text{Ho-AcAc}$  را نشان می‌دهد. وجود یک طیف با دامنه‌ی وسیع بیانگر وجود برهم‌کنش‌های هلمیم- هلمیم است، چون که برهم‌کنش‌های هلمیم- هلمیم در حالت آمورف قدرت پراش بالاتری دارند. برای هلمیم استیل استونات کارت استاندارد یافت نشد تا HKL صفحه‌ها برای آن مشخص شود. بنا به فرمول شرر ( $k\lambda / \beta \cos \theta$  اندازه‌ی بلور) هر چه بیشتر باشد اندازه‌ی ذره کوچک‌تر است.

نانوذرات Ho-AcAc قله‌های تیز در زاویه‌ی پراش بالاتر نداشتند که بیانگر عدم وجود برهم‌کنش‌های داخل مولکولی تکراری است. قله‌ی پهن مشاهده شده در  $(2\theta) = 11^\circ$  در الگوی پراش نانوذرات Ho-AcAc به دلیل فاصله‌ی ایجاد شده بین دو اتم هلمیم به طول  $4/5 \text{ \AA}$  توسط یک مولکول استیل استون به وجود آمده است. هلمیم به واسطه‌ی تعداد الکترون‌های نسبتاً بالا دارای قدرت پراش بالا نیز است و قله‌ی شدت- بالای



شکل ۳. الگوهای پراش پرتو ایکس بلورها (بالا) و نانوذرات (پایین)  $^{166}\text{Ho-AcAc}$ .



شکل ۴. نمایه‌ی شمارش در دقیقه - فاصله از ابتدای کاغذ کروماتوگرافی برای (الف)  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  و (ب)  $^{166}\text{HoCl}_3$ .

#### ۵.۳ پایداری کمپلکس

میزان پایداری کمپلکس  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  در سرم انسانی در شرایط دمایی  $4^\circ\text{C}$ ، دمای اتاق، در حضور بافر فسفات و گرمادهی در دمایی  $37^\circ\text{C}$  در زمان‌های مختلف بعد از ساخت در شکل ۵ نشان داده شده است. پایداری تا ۷۲ ساعت به طور متوسط ۹۳٪ بود (شکل ۵).

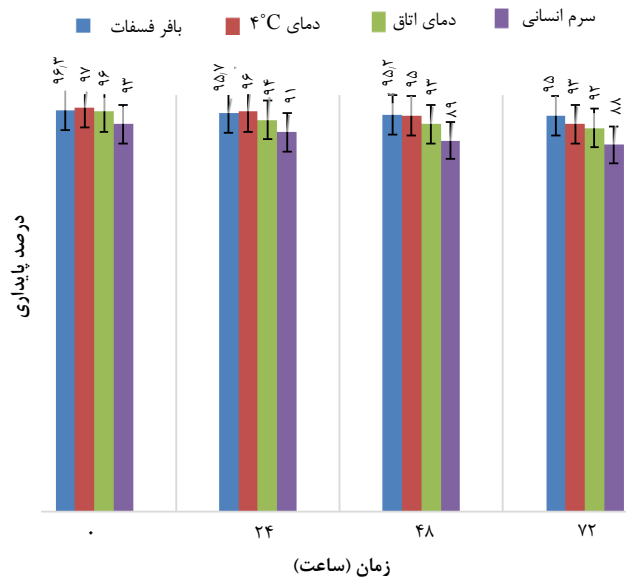
#### ۶.۳ خلوص رادیونوکلییدی

همان‌طور که شکل ۶ نشان می‌دهد در طیف‌های بتا (الف) و گامای (ب) رادیونوکلید  $^{166}\text{Ho}$  در  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  هیچ‌گونه ناخالصی رادیونوکلییدی مشاهده نمی‌شود.

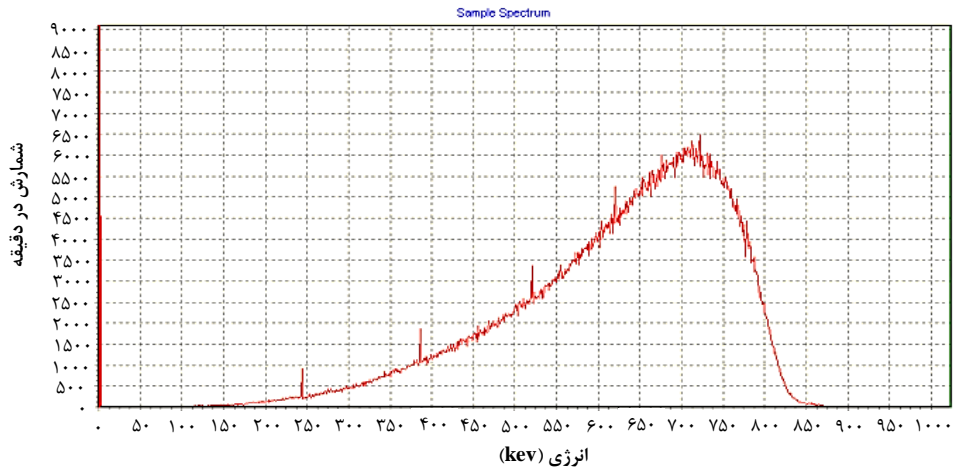
#### ۷.۳ توزیع زیست‌شناختی $^{166}\text{Ho-AcAc}$ و $^{166}\text{HoCl}_3$

توزیع زیست‌شناختی (الف)  $^{166}\text{HoCl}_3$  و (ب)  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  در موش صحرایی نر وحشی در شکل ۷ نشان داده شده است. همان‌طور که شکل ۷ الف نشان می‌دهد، ۲۴ ساعت پس از تزریق  $^{166}\text{HoCl}_3$ ، برداشت  $^{166}\text{Ho}$  به ترتیب در کلیه‌ها، استخوان، کبد، و طحال بالا است که نشان‌دهنده‌ی مسیرهای توزیع زیست‌شناختی یا سوخت‌وساز ایزوتوپ آزاد ( $^{166}\text{Ho}$ ) است. با گذشت زمان بیش‌تر  $^{166}\text{Ho}$  در استخوان و کلیه‌ها متمرکز می‌شود.

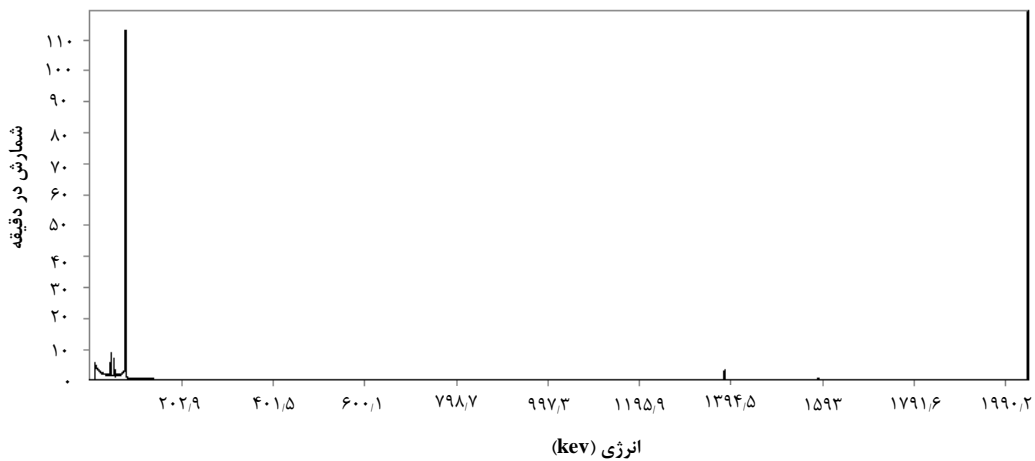
هم‌چنین شکل ۷ ب نشان می‌دهد که بیش‌تر کمپلکس نانوذره‌های  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  در کبد (عمده‌ترین محل تجمع نانو-ذره‌های فعال)، قلب، خون، و ریه متمرکز شده است.



شکل ۵. پایداری کمپلکس  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  در شرایط مختلف.

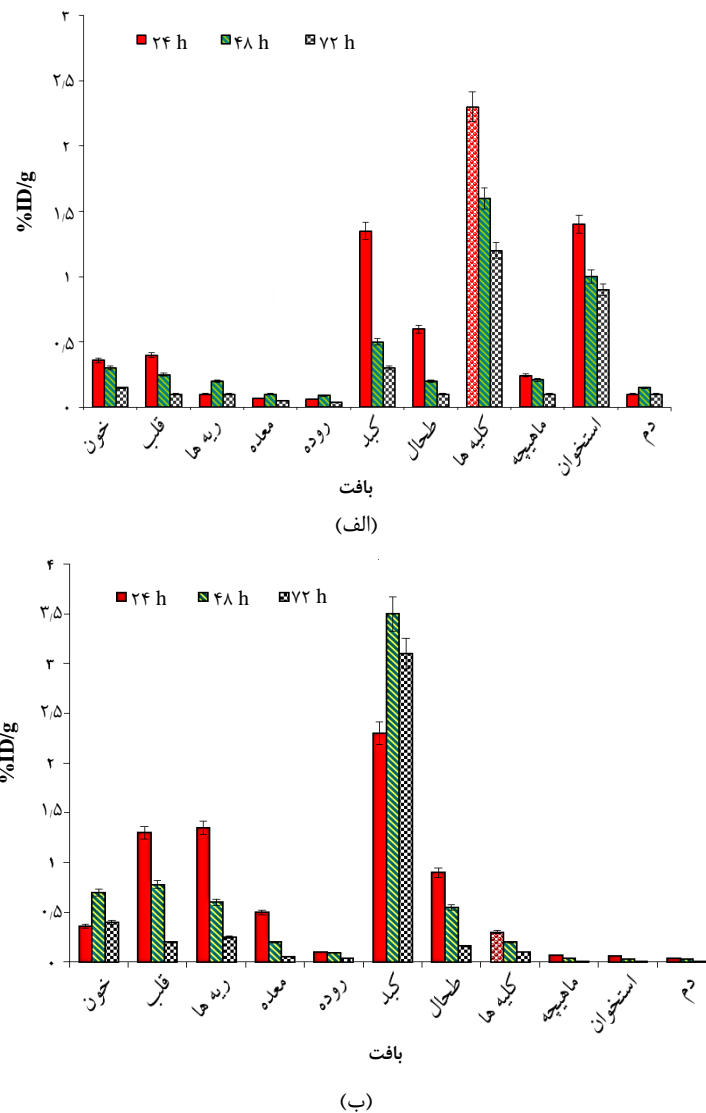


(الف)



(ب)

شکل ۶. (الف) طیف بتا و (ب) طیف گامای رادیونوکلید  $^{166}\text{Ho}$  در  $^{166}\text{HO-AcAc}$ .



شکل ۷. توزیع زیست‌شناختی الف)  $^{166}\text{HoCl}_3$  و ب)  $^{166}\text{Ho-AC-Ac}$  در موش‌های صحرایی نر وحشی ۲۴، ۴۸، و ۷۲ h پس از تزریق  $^{166}\text{Ho}$  ۱۰۰  $\mu\text{Ci}$  کمپلکس. هر نوار میانگین  $\pm$  SD ( $n=3$ ) را نشان می‌دهد.

### ۸.۳ بحث

این پژوهش بر استفاده از نانوذره‌های استیل استونات که دارای خاصیت‌های مطلوب به عنوان حامل برای رادیونوکلیدهای درمانی تولید شده در فرایند فعال‌سازی نوترونی است متمرکز شده است. استیل استونات ترکیبی غیرسمی و تجزیه‌پذیر حاوی اتم‌های اکسیژن است که آن را برای جذب مولکول‌های کوچک مانند  $^{165}\text{Ho}$  آرمانی می‌سازد. استفاده از زمان‌های مناسب برای پرتودهی در رآکتور با شار نوترونی بزرگ‌تر از  $3 \times 10^{13} \text{ ncm}^{-2}\text{s}^{-1}$  باعث تولید ذره‌های با فعالیت ویژه بالاتر می‌شود. در این پژوهش پس از پرتودهی نمونه در رآکتور (با شار نوترونی  $4 \times 10^{13} \text{ ncm}^{-2}\text{s}^{-1}$ ) به مدت ۱ ساعت در ویال‌های پلی‌اتیلنی، تغییرات سطح دیده نشد و به‌طور کلی

رادیونوکلیدها در دهه‌های اخیر برای موردهای درمانی و تشخیصی به کار گرفته شده‌اند. اما انباشت آن‌ها در بافت‌های غیرهدف مشکل اصلی در به‌کارگیری آن‌ها است. این مشکل می‌تواند تا حدودی با الحاق رادیونوکلیدها به حامل‌های میکرو و نانوذره‌ها کنترل شود. البته این سیستم‌ها هم چالش خاص خود را دارد؛ از جمله سروکار داشتن با مقدار زیاد پرتوایبی به‌خصوص برای نوکلیدهایی که نیم-عمر نسبتاً کوتاهی دارند [۱۶]. فعال‌سازی نوترونی ذره‌های مناسب حاوی ایزوتوپ‌های پایدار به عنوان وسیله‌ای برای تولید ایزوتوپ‌های پرتوزا (رادیوایزوتوپ‌ها) می‌تواند بر این محدودیت‌ها غلبه کند [۱۷].

ثابت می‌کند؛ بنابراین امکان استفاده از آن در درمان رادیونوکلیدی به خصوص در رادیوایمبولاسیون وجود دارد.

#### ۴. نتیجه‌گیری

نانوذره‌های  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  با روش فعال‌سازی نوترونی ساخته شدند.  $^{166}\text{Ho}$  تولید شده در ترکیب  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  با گذشت زمان در ساختار استیل استونات حفظ شده و پس از رقیق‌سازی ترکیب آزاد نشد. پرتوهدی نوترونی طوری مهندسی شد که ساختار نانوذره‌ها نه تنها دچار آسیب جدی نشد، بلکه دارای فعالیت کافی برای توزیع زیست‌شناختی هسته‌ای بودند. محلول نهایی نانوذره‌های  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  در دمای اتاق،  $37^\circ\text{C}$  و در حضور سرم انسان پایدار و حتی ۲۴ ساعت بعد از آماده‌سازی قابل استفاده است. تزریق کمپلکس  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  به موش‌های نر وحشی و بررسی نشت فعالیت در بدن نشان داد که نانوذره‌ها به‌طور خاص می‌توانند در کبد جذب شوند. از خلوص رادیوشیمیایی بالا و پایداری عالی کمپلکس  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  در شرایط درون تنی و برون تنی (آزمایشگاهی) نتیجه‌گیری می‌شود که می‌توان از نانوذره‌های  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  به عنوان یک عامل درمانی هدفمند کبد استفاده کرد.

یکپارچگی ساختار با توجه به شکل و اندازه نگه‌داشته شد، نانوذره‌ها تمایلی به تجمع نشان ندادند و آن‌ها به راحتی در PBS معلق و تزریق درون وریدی آن‌ها مناسب تشخیص داده شد. آزمایش کنترل کیفی بعدی بررسی خلوص رادیونوکلیدی  $^{166}\text{Ho}$  موجود در  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  بود. با توجه به این که کمپلکس مذکور به غیر از  $^{166}\text{Ho}$  دارای ترکیب‌های دیگری است، برای تعیین این‌که آیا ترکیب‌های دیگر نیز در رآکتور فعال شده‌اند یا نه، خلوص رادیونوکلیدی ترکیب مذکور با بهره‌گیری از طیف‌سنجی گاما با آشکارسازی ژرمانیم فوق‌خالص (HPGe) و طیف‌سنجی بتا با سوسوزن بتا مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد که در هر دو مورد هیچ رادیونوکلیدی غیر از  $^{166}\text{Ho}$  وجود ندارد که به معنی آن است که غیر از  $^{166}\text{Ho}$  ترکیب دیگری در  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  فعال نشده است. یافته‌های طیف‌سنجی زیرقرمز (IR) حاکی از تشکیل پیوندهای جدید و آزاد شدن آب است که ویژه‌ی تشکیل نانوذره‌ها است. الگوهای پراش پرتو ایکس (XRD) نیز حاکی از تشکیل نانوذره‌ها است.

کمپلکس  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  در شرایط مختلف از جمله در پلاسمای انسانی، به میزان قابل توجهی تا ۷۲ ساعت از پایداری خوبی برخوردار است. داده‌های بررسی‌های پایداری، حاکی از خلوص رادیوشیمیایی بالای محصول بود و عدم وجود رادیوایزوتوپ آزاد را نشان داد و این مسأله شرایط را برای ذخیره‌سازی و کاربرد پرتوزایی بی‌نظیر می‌سازد.

یافته‌های توزیع زیست‌شناختی نشان داد که  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  عمدتاً در کبد انباشته می‌شود. حذف پرتوزایی از کبد به عنوان معیاری برای اندازه‌گیری پایداری درون تنی  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  به کار رفت. درصد قابل توجهی از  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  پس از ۷۲ ساعت ( $74\% \text{ID/g}$ ) در کبد وجود داشت، که پایداری  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  را در وضعیت درون تنی نشان می‌داد. از آنجایی که  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  به مدت حداقل سه نیم-عمر در کبد حفظ می‌شود، عدم رهش  $^{166}\text{Ho}$  از کمپلکس  $^{166}\text{Ho-AcAc}$  و هم‌چنین عدم نشت آن توسط پرتوزایی کم آن در استخوان ثابت می‌شود و در نتیجه آسیب به بافت سالم اطراف نیز ناچیز است. هم بازداری درون کبدی بالا و هم پایداری درون تنی و برون تنی خوب کمپلکس این مسأله را



1. M. T.Gann, H.C. Chin, E.W. Hisn, *Cancer Nanotargeted Radiopharmaceuticals for Tumor Imaging and Therapy*, *Anticancer. Res.* **29**, 4107 (2009).
2. J. Anthony, et al. *Neutron-Activatable Holmium-Containing Mesoporous Silica Nanoparticles as a Potential Radionuclide Therapeutic Agent for Ovarian Cancer*, *J. Nucl. Med.* **54**(1), 111-117 (2013).
3. M. Tashiro, *Nano-bio-imaging with Radiopharmaceuticals and its Application to Health Sciences*, *Annal. Nano- BME.* **3**, 73 (2010).
4. M.E. Davis, Z.G. Chen, D.M. Shin, *Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer*, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **7**, 771 (2008).
5. M. Ferrari, *Cancer nanotechnology: opportunities and challenges*, *Nat. Rev. Cancer.* **5**, 161 (2005).
6. J.C. Harbert, W.C. Eckelman, R.D. Neumann, editors, *Nuclear Medicine: Diagnosis and Therapy*, (Thieme Medical Pub, New York, USA, 1996).
7. R.C. Bhattacharjee, K.M. Chaudhuri, *New Development in the chemistry of metal acetylaceton complexes*. *Proc. Indian. Natn. Sci. Acad.* **55**(2), 194 (1989).
8. S.H. Sun, et al, *Monodisperse  $MFe_2O_4$  ( $M = Fe, Co, Mn$ ) nanoparticles*, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 273 (2004).
9. S.H. Sun, H. Zeng, *Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles*, *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 8204 (2002).
10. Y.T. Lim, et al, *Simultaneous intracellular delivery of targeting antibodies and functional nanoparticles with engineered protein g system*, *Biomaterials.* **30**, 1197 (2009).
11. W.S. Haubrich, *Kupffer of Kupffer cells*, *Gastroenterol.* **127**(1), 16 (2004).
12. R. Szymanska, M. Schmidt-Pospula, *Studies of liver's reticuloendothelial cells by Tadeusz Browicz and Karl Kupffer, A historical outline*, *Arch. Hist. Med.* **42**(3), 331 (1979).
13. W. Bult, R. Arkevisser, F. Soulimani, *Holmium Nanoparticles: Preparation and In Vitro Characterization of a New Device for Radioablation of Solid Malignancies*, *Pharm. Res.* **27**, 2205 (2010).
14. J.F.W. Nijssen, et al. *Holmium-166 poly lactic acid microspheres applicable for intra-arterial radionuclide therapy of hepatic malignancies: Effects of preparation and neutron activation techniques*, *Eur. J. Nucl. Med.* **26**, 699 (1999).
15. Y. Chai-Hong, C. Mu-hua, N. Kwan-Hoong, *Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current And future prospects*. *J. Zhejiang. Univ. Sci. B.* **15** (10), 845 (2014).
16. D.H. Oughton et al. *Neutron activation of engineered nanoparticles as a tool for tracing their environmental fate and uptake in organisms*, *Environ.Toxicol.Chem.* **27**, 1883 (2008).
17. S. Jurisso, et al. *Coordination compounds in Nuclear Medicine*. *Chem. Rev.* **3**, 1137 (1993).