

## داروی نشان‌دار راداکلرین-گالیم-۶۸: یک عامل ترانوستیک جدید برای ادغام فتودینامیک تراپی و تصویربرداری هسته‌ای

سید یوسف فضائلی حسینی نژاد\*<sup>۱</sup>، فاطمه یاری<sup>۲</sup>

۱. پژوهشکده‌ی کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۱۳۶۵-۳۴۸۶، تهران - ایران  
۲. گروه مهندسی هسته‌ای، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، صندوق پستی: ۱۴۷۷۸۹۳۸۵۵، تهران - ایران

### مقاله‌ی پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۲/۲۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۵/۶

### چکیده

ترکیبات حلقوی تترا پیرولی نظیر پورفیرین‌ها به علت ایفای نقش اساسی در بدن موجودات زنده، توانایی تجمع در انواع بسیاری از سلول‌های سرطانی انسانی و هم‌چنین دارا بودن خواص شیمی- فیزیکی، مغناطیسی و نوری متمایز از اهمیت به سزایی در تحقیقات پزشکی برخوردار بوده و از این‌رو در طراحی داروهای ضدسرطان و فتودینامیک‌تراپی بسیار مفید هستند. به‌سبب خواص تشخیصی برجسته رادیونوکلید گالیم-۶۸ و رسانش هدفمند داروی ضدسرطانی راداکلرین، کمپلکس‌های رادیودارویی این ماده پورفیرینی با رادیونوکلید گالیم-۶۸ سنتز شده و اطلاعات زیستی آن از قبیل ضریب تقسیم، کنترل کیفی، مطالعات پراکنش بافتی در انواع موش‌های صحرایی سالم و توموری مورد مطالعه قرار گرفت. این کمپلکس با خلوص رادیوشیمیایی قابل قبول و پایدار به مدت ۴ ساعت در فرمول نهایی و سرم انسان تهیه شد. ضریب تقسیم ۱/۱۴ بود. تجمع بالای کمپلکس در تومور، شسته‌شدن سریع ترکیب از بدن و دز جذبی کم‌تر برای بیماران با استفاده از این ترکیب نشان‌دار مشاهده گردید. در این تحقیق با ترکیب خاصیت منحصر بفرد کمپلکس‌پذیری گالیم-۶۸ سه ظرفیتی با کمپلکس‌های مسطح چربی دوست با بار خنثی نظیر راداکلرین، توانایی گسیل بتای مثبت برای تصویربرداری PET و قابلیت استفاده از راداکلرین در PDT برای مقاصد درمانی، یک عامل تصویربرداری PET/PDT جدید معرفی گردید.

**کلیدواژه‌ها:** راداکلرین، گالیم-۶۸، پورفیرین، تصویربرداری هسته‌ای

## Radachlorin labeled Gallium-68 Pharmaceutical: a New Theranostic Agent for the Integration of Photodynamic Therapy and Nuclear Imaging

S.Y. Fazaeli Hoseini Nezhad\*<sup>1</sup>, F. Yari<sup>1,2</sup>

1. Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 11365-3486, Tehran-Iran  
2. Department of Nuclear Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, P.O.Box: 1477893855, Tehran-Iran

### Research Article

Received 15.5.2019, Accepted 28.7.2019

### Abstract

The cyclic tetrapyrrolic compounds, such as porphyrins, play an important role in medical research due to their fundamental role in the body of living beings, the ability to accumulate in various human cancer cells, as well as having distinct physical, magnetic, and optical properties. Therefore, they are very useful in the design of anticancer pharmaceuticals and photodynamic therapy agents. Due to the prominent properties of gallium -68 and the targeted accumulation of radachlorin anticancer drug, the radiopharmaceutical complex of this porphyrin is synthesized with gallium -68 radionuclide and its biological information such as partition coefficient and biodistribution studies in normal and tumor-bearing rats were studied. The complex was prepared with acceptable radiochemical purity and stability in the final formulation and human serum for 4 h. The partition coefficient was -1.14. High accumulation of the complex in the tumor, rapid washout from the body, and lower absorbed radiation doses to patients were observed using this labeled compound. In this study combining the unique reactivity of gallium -68 with flat-lipophilic ligands with a neutral electric charge, such as radachlorin, the potential for beta-excretion for PET, and the use of radachlorin in PDT for therapeutic purposes, a new PET / PDT imaging agent was introduced.

**Keywords:** Radachlorin, Gallium -68, Porphyrin, Nuclear imaging

\*Email: yfazaeli@aeoi.org.ir

## ۱. مقدمه

روش فتودینامیک تراپی<sup>۱</sup> (PDT) بر پایه استفاده از ترکیبات حلقوی تترا پیرولی نظیر پورفیرین‌ها، با افزایش میزان گونه‌های اکسیژن فعال در سلول‌های سرطانی سبب آسیب در اندام‌های درونی این سلول‌ها می‌شود و بهبود عملکرد اندام‌های بدن را موجب می‌شود. ترکیباتی نظیر همتوپورفیرین در این روش برای درمان سرطان مورد استفاده واقع می‌شوند که از مزایایی نظیر عدم سمیت در تاریکی، پایداری شیمیایی، ورود گزینشی به سلول‌های سرطانی و تولید مقادیر بالایی از گونه‌های فعال اکسیژن بهره می‌برند. در راستای از بین بردن مشکل حلالیت پورفیرین‌ها در محیط زیستی، این ترکیبات که دارای ساختار درشت حلقه‌ای و خاصیت چربی دوستی بالا می‌باشند، ساختار شیمیایی آن‌ها به وسیله گروه‌های عاملی مختلف نظیر استر- اتر- آمین اسید کربوکسیلیک و کربوکسیلات و فنیل اصلاح گردیدند. این ترکیبات اصلاح شده تجمع بالا در تومور و سمیت بالای سلولی از خود نشان دادند [۱، ۲]. مکانیسم‌های متفاوتی برای جذب پورفیرین‌ها در سلول‌های سرطانی پیشنهاد شده است. این ترکیبات در بدو ورود به جریان خون می‌توانند به پروتئین‌هایی نظیر گلیکوپروتئین‌ها و لیپوپروتئین‌ها متصل شده و به دلیل تجمع بالاتر این پروتئین‌ها در سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های طبیعی، در این سلول‌ها تجمع بیش‌تری خواهند یافت [۳].

پورفیرین‌های متصل به پروتئین‌ها ممکن است که به فضای بین سلولی ترشح شوند و به دلیل تراوایی بالاتر عروق توموری بتوانند در سلول‌های توموری وارد شوند که این تجمع در مورد بافت‌های لنفاوی به میزان کم‌تری صورت می‌گیرد. سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های سالم دارای دمای بیش‌تر و PH پایین‌تری هستند که این دو خصوصیت نیز منجر به جذب بیش‌تر پورفیرین‌ها می‌شوند. افزایش میزان کلاژن بافتی از دیگر عوامل افزایش جذب پورفیرین‌ها در سلول‌های توموری می‌باشد [۴-۶]. پورفیرین‌ها می‌توانند به ترانسفرین و آلبومین سرم خون نیز متصل شده و توسط گیرنده‌های افزایش یافته در سلول‌های توموری وارد این سلول‌ها شوند [۷]. اخیراً پورفیرین‌های نشان‌دار با هدف تشخیص و درمان سرطان جهت

تلفیق روش فتودینامیک تراپی با روش‌های تصویربرداری هسته‌ای و درمان رادیونوکلیدی توسعه یافته‌اند. از جمله پورفیرین‌های نشان‌دار که با هدف‌های تشخیصی و درمانی توسعه یافته‌اند، پورفیرین‌های نشان‌دار شده با رادیونوکلیدهای تشخیصی نظیر گالیوم- ۶۸ و ۶۷، تالیوم- ۲۰۱، ایندیم- ۱۱۱ و مس- ۶۴ [۸-۱۳] و پورفیرین‌های نشان‌دار شده با رادیونوکلیدهای درمانی نظیر رادیولانتانیدها هستند [۱۴-۱۷]. ویژگی‌های خاصی نظیر سمیت در تاریکی کم، تجمع غلظت بالا در بافت‌های بدخیم در فاصله نیم ساعت پس از تزریق با توان ماندگاری بسیار طولانی (تا ۵ ساعت بعد از تزریق)، هم‌چنین دفع سریع آن از اندام‌ها از طریق پوست و غشاهای مخاطی (بعد از ۲۴ ساعت تنها ۶ درصد از دارو باقی می‌ماند) سبب شده است که فتودینامیک تراپی مبتنی بر ترکیبات پورفیرینی راداکلرین به‌عنوان جایگزینی مناسب برای عمل جراحی، شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی مورد توجه قرار گیرد. این دارو با دارا بودن سه لیگاند با محل‌های کئوردینانسیون خارجی و داخلی توانایی بسیار بالا در تشکیل کمپلکس با فلزات دارد (شکل ۱) [۱۲]. از سویی دیگر، تمایل فزاینده به تولید و استفاده از رادیونوکلیدهای PET (توموگرافی نشر پوزیترون) در داروسازی هسته‌ای فرصت‌های جدیدی را پیش روی محققان قرار داده تا بر تولید رادیوداروهای جدید تمرکز نمایند. در این تحقیق سعی بر آن شد تا با ترکیب خاصیت عالی کمپلکس‌پذیری گالیوم- ۶۸ سه ظرفیتی با کمپلکس‌های سطح چربی دوست با بار خنثی نظیر راداکلرین، توانایی گسیل بتای مثبت برای تصویربرداری PET و قابلیت استفاده از راداکلرین در PDT برای مقاصد درمانی، یک عامل تصویربرداری PET/PDT جدید معرفی گردد.

## ۲. تجربی

## ۱.۲ مواد و روش‌ها

رادیونوکلید گالیوم- ۶۸ از ژنراتورهای ژرمانیم ۶۸/ گالیوم- ۶۸ با اکتیویته ۴۰ میلی‌کوری تولید شده در سازمان انرژی اتمی ایران (شرکت پارس ایزوتوپ) تهیه شد. راداکلرین (محلول ۰.۷٪ آبی) از شرکت رادافارمای روسیه تهیه گردید. تمامی حلال‌ها و مواد شیمیایی عمومی از شرکت سیگما تهیه شد.

1. Photodynamic Therapy (PDT)

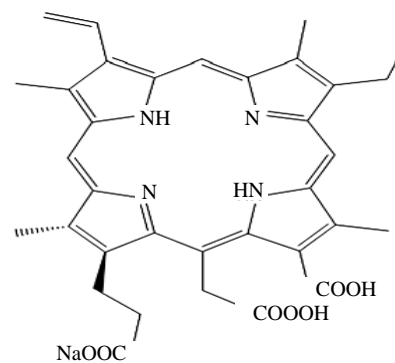
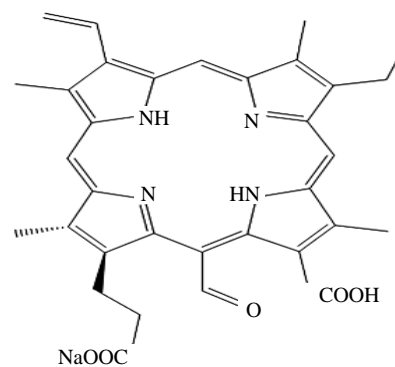
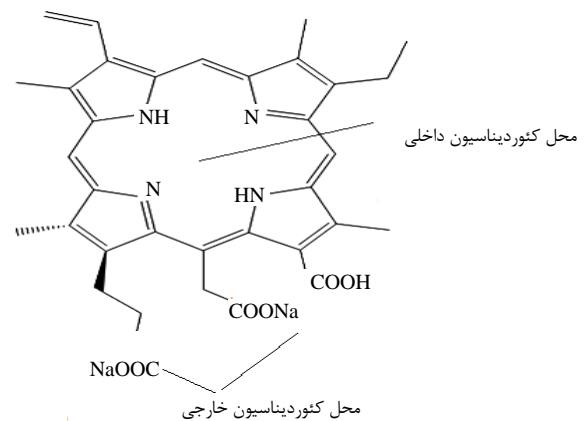
۶۰ درجه سانتی‌گراد ریفلاکس گردید. سپس محصول نهایی از میان یک فیلتر ۰/۲۲ میکرونی برای جداسازی ناخالصی‌های بیولوژیک و غیر بیولوژیک عبور داده شد و pH نهایی محصول بین ۵/۵ تا ۷ تنظیم شد.

۲.۲ کنترل کیفی کمپلکس نشان‌دار راداکلرین-گالیم-۶۸  
۱.۳.۲ ارزیابی خلوص رادیوشیمیایی به روش رادیوکروماتوگرافی لایه نازک رادیواکتیو (RTLC)

بعد از تهیه کمپلکس نشان‌دار برای بررسی خلوص رادیوشیمیایی و مشاهده درصد نشان‌دارسازی (نسبت کمپلکس گالیم-۶۸ - راداکلرین به گالیم-۶۸ کلراید) و همچنین انجام تست‌های پایداری آن، از روش رادیوکروماتوگرافی لایه نازک رادیواکتیو (RTLC) استفاده گردید [۱۲]. برای این منظور یک نمونه ۵ میکرولیتری از محصول نهایی، روی یک کاغذ واتمن شماره ۲ لکه‌گذاری شد و در ظرف حاوی فاز متحرک دی‌تی‌پی‌ای ۰/۱ میلی‌مولار قرار داده شد. پس از مهاجرت کامل (۱۰ سانتی‌متر) فاز متحرک، کاغذ واتمن از ظرف خارج و خشک گردید. سپس توسط یک دستگاه اسکنر RTLC خوانش گردید.

#### ۲.۳.۲ تعیین ضریب تقسیم

از آنجایی‌که مشتقات پورفیرینی تولیدشده داروهای غیر اختصاصی می‌باشند، اثرات آن‌ها به میزان زیادی به ضریب تقسیم بستگی دارد. ضریب تقسیم کمپلکس راداکلرین-گالیم-۶۸ با تعیین P (P برابر است با نسبت فعالیت‌های ویژه فاز آلی به آبی) محاسبه شد. حدود ۱۵۰ میکروکوری از کمپلکس گالیم-۶۸ نشان‌دارشده با مخلوط حاوی ۱ میلی‌لیتر ۱-اکتانول و ۱ میلی‌لیتر از سالین ایزوتونیک بافری شده با بافر استات (pH برابر ۷) در یک تیوب سانتریفیوژ مخلوط شد و در دمای اتاق با قدرت ۱۲۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. از فازهای آبی و آلی به مقدار برابر نمونه برداری شد و اکتیویته آن‌ها در یک طیف‌نگار فوق خالص ژرمانیم<sup>۲</sup> (HPGe) شمارش شد.



شکل ۱. فرمولاسیون لیگاند‌های داروی راداکلرین.

۲.۲ سنتز کمپلکس نشان‌دار راداکلرین-گالیم-۶۸  
۲ میلی‌لیتر محلول اسیدی گالیم-۶۸ کلراید (۵ میلی‌کوری) به ویال ۳ میلی‌لیتری بوروسیلیکاتی انتقال داده شد. سپس جهت خارج کردن اسید کلریدریک، ظرف واکنش در دمای ۵۰-۶۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد و با به‌کارگیری جریان گاز نیتروژن، محلول خشک گردید. ۱۵۰ میکرولیتر از محلول راداکلرین (۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)، به ظرف واکنش اضافه شد و pH مخلوط توسط بافر استات (۴۵۰ میکرولیتر) به ۵/۵ رسانده شد. مخلوط حاصل به مدت ۲۴ دقیقه در دمای

1. Radio Thin Layer Chromatography (RTLC)  
2. High Purity Germanium (HPGe)

قبلی با گالیم- ۶۷ استفاده شد [۱۲]. با استفاده از ۱۰ میلی‌لیتر محلول آبی DTPA ۰/۱ میلی مولار، گالیم آزاد به  $R_f$  بالاتر جابه‌جا شد (۰/۶)، این در حالی است که ترکیب نشان‌دار قابلیت ترکیب مضاعف با لیگاند DTPA را نداشته و در محل نقطه‌گذاری ( $R_f = 0$ ) باقی می‌ماند. مطالعات رادیوکروماتوگرافی لایه نازک تشکیل ترکیبات نشان‌دار شده با خلوص ۹۷٪ را تأیید کرد (شکل ۲) [۱۲]. انتظار می‌رود چربی‌دوستی کمپلکس گالیم- راداکلرین نسبتاً پایین باشد، نسبت فعالیت‌های ویژه فاز آلی و آبی،  $p$ ، برای ترکیب به pH محلول بستگی دارد. در pH برابر ۷ مقدار ضریب تقسیم برابر ۱/۱۴- بود، که نشان‌دهنده‌ی محلول در آب بودن ترکیب نشان‌دار شده است که با وجود فرمول شیمیایی لیگاندهای راداکلرین قابل پیش‌بینی بود (شکل ۱). کمپلکس نشان‌دار شده پایدار بسیار خوبی را در سرم آلبومین انسان، انکوبه شده در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴ ساعت نشان داد و هیچ مقداری از گالیم- ۶۸ آزاد دیده نشد.

۲.۳ توزیع زیستی کمپلکس نشان‌دار راداکلرین- گالیم- ۶۸ برای بررسی بهتر مطالعات توزیع زیستی، دی‌گرام‌های توزیع زیستی گالیم- کلراید با گالیم نشان‌دار شده رسم و با یکدیگر مقایسه شدند (شکل‌های ۳ و ۴). نتایج درصد دوز تزریق شده بر گرم گالیم کلراید در بافت موش طی زمان‌های ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق داخل وریدی در (شکل ۳) نشان داده شده است. ژنراتور ژرمانیم- ۶۸ / گالیم- ۶۸ یک ژنراتور رادیودارویی برای استحصال رادیوایزوتوپ پوزیترون‌دهنده گالیم- ۶۸، با نیمه‌عمر ۶۸ دقیقه، از رادیوایزوتوپ ژرمانیم- ۶۸ با نیمه‌عمر ۲۷۱ روز است. این ژنراتور می‌تواند به راحتی برای تولید رادیوایزوتوپ گالیم- ۶۸ در محل بیمارستان برای تهیه اسکن ۳ بعدی PET مورد استفاده قرار گیرد. نیمه‌عمر کوتاه و قابلیت تصویربرداری PET از مزایای داروهای نشان‌دار گالیم- ۶۸ در مقایسه با داروهای نشان‌دار شده با گالیم- ۶۷ می‌باشد.

۳.۳.۲ تعیین پایداری کمپلکس نشان‌دار شده در سرم انسانی به‌منظور بررسی پایداری کمپلکس نشان‌دار شده در سرم انسانی، ۹۷۶ میکروکوری از کمپلکس نشان‌دار شده به ۵۰۰ میکرولیتر از سرم تازه انسانی اضافه شد و مخلوط حاصل در دمای اتاق به مدت ۴ ساعت انکوبه شد. سپس خلوص رادیوشیمیایی توسط رادیوکروماتوگرافی لایه نازک رادیواکتیو مورد بررسی قرار گرفت.

۴.۳.۲ بررسی توزیع زیستی و تصویربرداری هسته‌ای در موش‌های صحرایی مبتلا به تومور فیبروسارکوما القاء تومور در موش‌های صحرایی با استفاده از محلول ۳-متیل کلانترن مطابق با مطالعه قبلی گزارش شده، انجام شد [۱۳]. در هر بازه زمانی آزمایش، تعداد ۳ موش مورد آزمایش قرار گرفت. تصاویر هسته‌ای در ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق کمپلکس نشان‌دار شده از طریق ورید دمی موش، با استفاده از یک سیستم اسپکت دوسر (dual-head SPECT)، با میدان دید مفید (UFOV) ۵۴۰ میلی‌متر در ۴۰۰ میلی‌متر و از فاصله ۲۵ سانتی‌متری، گرفته شدند. توزیع زیستی کمپلکس نشان‌دار بین بافت‌ها برای موش صحرایی توموری بلافاصله بعد از تصویربرداری تعیین شد. مقدار کلی رادیواکتیویته تزریق شده به هر موش ۰/۱ میلی‌لیتر بود. ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق، حیوانات به‌وسیله روش خفگی قربانی شدند. سپس بافت‌های (خون، قلب، شش، مغز، روده، مدفوع، پوست، معده، کبد، ماهیچه، کلیه و استخوان، تومور) با نرمال سالین شسته و وزن شدند و فعالیت ویژه آن‌ها توسط یک آشکارساز HPGe مجهز به یک ابزار نگاه‌دارنده نمونه، شمارش شد. میزان اکتیویته موش‌ها به‌صورت میانگین  $\pm$  (انحراف استاندارد) و به واحد درصد دوز تزریق شده بر گرم بافت (میزان کل اکتیویته تزریقی  $\times$  وزن بافت / میزان اکتیویته در بافت =  $ID/g$ ) بیان گردید.

### ۳. نتایج و بحث

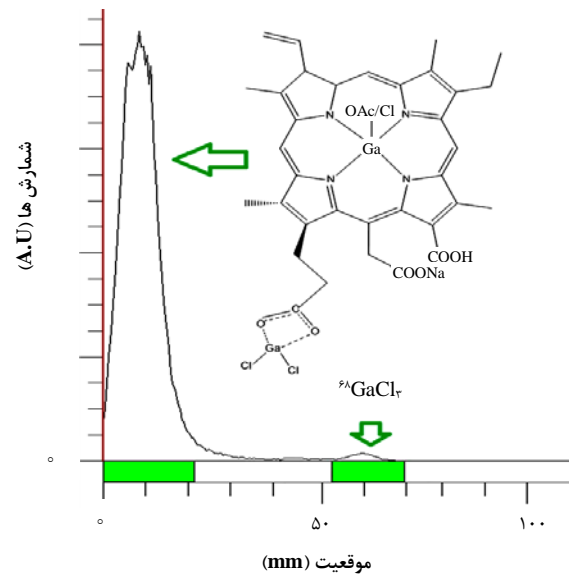
۱.۳ سنتز، شناسایی و کنترل کیفی کمپلکس نشان‌دار راداکلرین- گالیم- ۶۸

برای تشخیص میزان ترکیب نشان‌دار شده از کاتیون گالیم آزاد، از سیستم کروماتوگرافی کاغذی رادیواکتیو مشابه با تحقیق

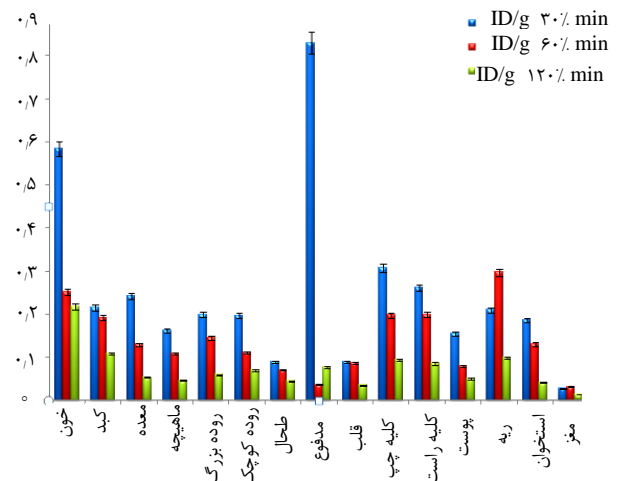
با توجه به شکل مربوطه کاملاً مشهود است که کاتیون گالیم دارای تجمع عمده‌ای در خون و مدفوع می‌باشد. همچنین دلیل عملکرد تقلیدی کاتیون گالیم آزاد از یون کلسیم جذب استخوانی دیده و بقاء آن تا ۲ ساعت مشهود است. این کاتیون همانند یون کلسیم در آب محلول بوده و تجمع قابل انتظاری را در کلیه خواهد داشت. تجمع گالیم آزاد در کبد به دلیل اتصال به پروتئین‌های پلاسما می‌باشد و به همین دلیل تجمع نهایی در کبد اجتناب‌ناپذیر می‌باشد، گالیم به‌طور عمده از طریق سیستم معده‌ای - روده‌ای دفع می‌گردد، بنابراین وجود اکتیویته تجمعی در کولون و مدفوع قابل پیش‌بینی است. به‌علاوه تجمع اکتیویته چشمگیری در ریه وجود دارد چرا که خون‌رسانی این بافت زیاد و اکتیویته‌ی موجود در خون بالا می‌باشد. تجمع اکتیویته در معده، ماهیچه و پوست قابل توجه می‌باشد. اکتیویته تجمعی در قلب، طحال و مغز ناچیز است.

طی ۲ ساعت پس از تزریق، میانگین تجمعی دفع کمپلکس نشان‌دار- راداکلرین- گالیم- ۶۸ در مدفوع و ادرار معمولاً به ۱۵-۲۰ درصد دز داروی تجویز شده می‌رسد. انتشار این ترکیب نشان‌دار از طریق ساختار خون‌رسانی به بافت‌های بدن و سپس انتشار از طریق سیتوپلاسم سلولی، لیزوزوم‌ها، میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی می‌باشد.

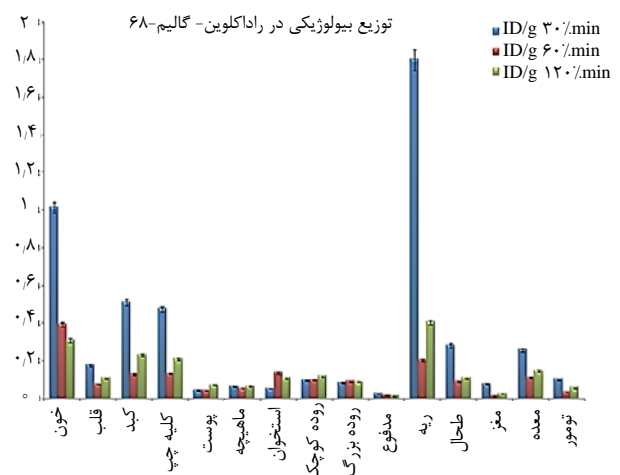
شکل ۵ یک تصویر planar از موش صحرایی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق دارو می‌باشد که نشان‌دهنده‌ی سازگاری دیاگرام توزیع زیستی از ترکیب نشان‌دار شده با تصاویر PET است. همان‌طور که توضیح داده شد، در نیم ساعت بعد از تزریق مکانیزم جذب راداکلرین در اندام‌های عروقی (کبد و طحال) بیش‌تر می‌باشد. همچنین تجمع عمده دارو در ناحیه فوق شکم مربوط به جذب ریه‌ها و تومور که دقیقاً در پشت ریه‌ها قرار دارد، می‌باشد. در تمامی زمان‌ها پس از تزریق تجمع در مفاصل زانوها دیده می‌شود که از ویژگی‌های تجمعی پورفیرین‌ها بوده و استفاده از PDT را در این ناحیه‌ها ممکن می‌سازد.



شکل ۲. رادیوگرام RTLC کمپلکس نشان‌دار راداکلرین - گالیم- ۶۸.



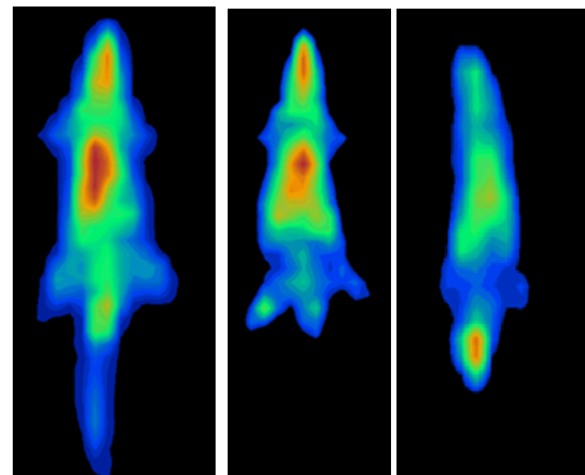
شکل ۳. دیاگرام توزیع زیستی گالیم- ۶۸ کلرید در موش‌های سالم (تعداد ۳ موش در هر بازه زمانی قربانی شده‌اند).



شکل ۴. دیاگرام توزیع زیستی کمپلکس نشان‌دار راداکلرین- گالیم- ۶۸ در موش‌های توموری (تعداد ۳ موش در هر بازه زمانی قربانی شده‌اند).

## مراجع

1. J.F. Kelly, M.E. Snell, M.C. Berenbaum, *Photodynamic Destruction of Human Bladder Carcinoma*, *Br. J. Cancer*, **31**, 237-244 (1975).
2. J. Lu, et al, *Mesoporous silica nanoparticles as a delivery system for hydrophobic anticancer drugs*, *Small*, **3**, 1341-1346 (2007).
3. S. Nakajima, et al, *Tumour enhancement with newly developed Mn-metalloporphyrin (HOP-9P) in magnetic resonance imaging of mice*, *Cancer Lett.* **149**, 221-226 (2000).
4. B.W. Henderson, D.A. Bellnier, *Tissue localization of photosensitizers and the mechanism of photodynamic tissue destruction*, *Ciba Found. Symp*, **146**, 112-125 (1989).
5. Q. Peng, J. Moan, L.S. Cheng, *Photostability of Drugs and drug Formulations*, 3th ed, *Cancer Lett.* **58**, 29-35 (1991).
6. D. Kessel, *The distribution of porphyrin with different tumor localizing ability among human Plasma Proteins*, *Cancer Lett*, **33**, 183-188 (1986).
7. S. Nakajima, T. Takemura, I. Sakata, *Tumor-localizing activity of porphyrin and its affinity to LDL, transferrin*, *Cancer Lett*, **92**, 113-118 (1995).
8. Y. Fazaeli, et al, *Grafting of [(64)Cu]-TPPF20 porphyrin complex on Functionalized nanoporous MCM-41 silica as a potential cancer imaging agent*, *Appl Radiat Isot*, **112**, 13-9 (2016).
9. A. Paknafas, et al, *Radiosynthesis and Quality Control of [(67)Ga]-3,4-dimethoxylated Porphyrin Complex as a Possible Imaging agent*, *Iran J Pharm Res*, **12**(4), 735-44 (2013 Fall).
10. Y. Fazaeli, et al, *Development of a (68)Ga-Fluorinated Porphyrin Complex as a Possible PET Imaging Agent*, *Nucl Med Mol Imaging*, **46**(1), 20-26 (2012).
11. Y. Fazaeli, et al, *Preclinical dosimetric estimation of [111In] 5, 10, 15, 20-tetra phenyl porphyrin complex as a possible imaging/PDT agent*, *Radiochimica Acta*, **104**, 327-336 (2016).
12. Y. Fazaeli, et al, *Development of radiolabeled radachlorin complex as a possible tumor targeting agent*, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, **303**, 1695-1701 (2015).
13. Y. Fazaeli, A.R. Jalilian, A. Khalaj, *Development of A New Radiogallium Porphyrin Complex as A Possible Tumor Imaging Agent*, *International Journal of Nuclear Medicine Research*, **2**, 7-15 (2015).
14. S. Zolghadri, et al, *Production, quality control, biodistribution assessment and preliminary dose evaluation of [177Lu]-tetra phenyl porphyrin complex as a possible therapeutic agent*, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **51**, 339-345 (2015).



۳۰ دقیقه

۶۰ دقیقه

۱۲۰ دقیقه

شکل ۵. دیاگرام تصویربرداری از موش‌های صحرایی مبتلا به تومور فیبروسارکوما در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق.

## ۴. نتیجه‌گیری

رادیوداروهای پورفیرینی از طریق گیرنده‌های LDL از غشای سلولی عبور می‌کنند که یک مکانیسم اشباع‌پذیر است و وابسته به میزان دارو در داخل سلول می‌باشد. وزن مولکولی پایین و حلالیت بالا در چربی به عبور پورفیرین با این مکانیسم از غشای کمک می‌نماید. با این وجود، لیپوفیلیسیته بالای ترکیب منجر به تجمع بالای ناخواسته در کبد خواهد گردید که نه تنها سمیت را بالا می‌برد بلکه منجر به کاهش تجمع در تومور گردیده که تصویربرداری را مشکل یا غیرممکن می‌نماید. مقدار ضریب تقسیم کمپلکس راداکلرین- گالیوم ۶۸، ۱۴-۱ (در pH برابر ۷) بود. این مقدار به‌دست آمده نشان‌دهنده‌ی محلول در آب بودن ترکیب نشان‌دار شده (لیپوفیلیسیته پایین) و در نتیجه سمیت پایین کبدی و تجمع بیش‌تر دارو در تومور می‌باشد. طبق مطالعات توزیع زیستی و تصاویر به‌دست آمده و جذب بالا و طولانی ترکیب نشان‌دار شده در بسیاری از ارگان‌های پر عروق، هم‌چنین شسته شدن سریع دارو از بدن، زمان نیمه‌عمر کم رادیونوکلید- گالیوم ۶۸ (در نتیجه مقدار کم‌تر دز جذبی به بیماران)، ترکیب نشان‌دار تولید شده در این تحقیق می‌تواند یک انتخاب مناسب جهت کاربردهای تشخیصی به‌وسیله دستگاه تصویربرداری PET باشد. هم‌چنین به‌علت تجمع بالای رادیو دارو در بافت ریه این دارو جهت شناسایی و درمان تومورهای ریه نیز می‌تواند مناسب باشد. امیدست با ادغام روش تشخیصی تصویربرداری PET با روش درمانی فتودینامیک‌تراپی با لیزر درمان سرطان با دقت بیش‌تر صورت پذیرد.

15. N. Vahidfar, et al, *Preparation of a  $^{153}\text{Sm}$ -5,10,15,20-tetrakis(4-methoxyphenyl) porphyrin complex as a possible therapeutic agent*, *Iranian Journal of Nuclear Medicine*, **23**, 65-72 (2015).
16. N. Vahidfar, A. Jalilian, Y. Fazaeli, *Radiosynthesis and biological evaluation of  $^{166}\text{Ho}$  labeled methoxylated porphyrins as possible therapeutic agents*, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, **301**, 269-276 (2014).
17. N. Vahidfar, et al, *Development and evaluation of a  $^{166}\text{holmium}$  labelled porphyrin complex as a possible therapeutic agent*, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, **295**, 979-986 (2013).