



تهیه و بررسی زیستی نانوذرات ابر پارامغناطیسی اکسید آهن نشان‌دار شده با گالیم-۶۷ در موش صحرائی سالم

امیررضا جلیلیان^{۱*}، آرش پناهی فر^۲، مرتضی محمودی^۳، مهدی اخلاقی^۱، عبدالرضا سیم‌چی^۳

۱- آزمایشگاه تحقیق و توسعه رادیوداروها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۳۶-۱۴۳۹۵، تهران-ایران

۲- دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران-ایران

۳- پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه صنعتی شریف، تهران-ایران

۳- دانشکده علم و مهندسی مواد، دانشگاه صنعتی شریف، تهران-ایران

چکیده: نانوذرات ابر پارامغناطیسی اکسید آهن (SPION) پس از تهیه شدن، با هدف بررسی پراکنش زیستی این ذرات در بدن موش صحرائی، با گالیم-۶۷ نشان‌دار شدند تا $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ به دست آید. نانوذرات ابر پارامغناطیسی اکسید آهن با دانه‌بندی کوچک با روش هم‌رسوبی با استفاده از نمک‌های آهن Fe^{3+} و Fe^{2+} با نسبت مولی ۲ به ۱ سنتز شدند. از روش‌های شناسایی XRD، TGA، DSC، VSM، HRSEM، TEM و FT-IR برای بررسی خواص و ابعاد نانوذرات حاصله استفاده شد. به منظور ردیابی جذب بافتی SPION، نانوذرات اکسید آهن نشان‌دار شده با گالیم-۶۷، با بازده نشان‌دارسازی بالا (بیش از ۹۶٪)، تعیین شده با روش RTLC سنتز شدند. نانوذرات سنتز شده پایداری بسیار خوبی را در دمای اتاق و حداقل برای ۴ روز نشان دادند. پراکنش زیستی $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ در موش صحرائی سالم تا ۲۴ ساعت بررسی و با از پراکنش یون $^{67}\text{Ga}^{3+}$ مقایسه گردید. نتایج به طرز قابل توجهی تجمع ذرات نشان‌دار شده در سیستم رتیкулواندوتلیال را تأیید کردند. این نتیجه نه تنها قابلیت استفاده از ترکیب فوق برای تعیین مکان نانوذرات تزریق شده به بافت‌ها در هنگام گرمادرمانی و یا عکس‌برداری پزشکی را نشان می‌دهد، بلکه امکان استفاده‌ی هم‌زمان این ذرات با رادیوداروهای درمانی را نیز پیشنهاد می‌کند.

واژه‌های کلیدی: ابر پارامغناطیس، اکسیدهای آهن، گالیم ۶۷، پراکنش زیستی، ترکیبات نشان‌دار

Preparation and Biological Evaluation of $[^{67}\text{Ga}]\text{-Labeled-Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles}$ in Normal Rats

A.R. Jalilian^{*1}, A. Panahifar², M. Mahmoudi³, M. Akhlaghi¹, A. Simchi^{3,4}

1- Radiopharmaceutical Research and Development Lab, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOL, P.O. Box: 14395-836, Tehran-Iran

2- Department of Engineering and Technical, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran-Iran

3- Institute for Nanoscience and Nanotechnology, Sharif University of Technology, Tehran-Iran

4- Department of Material Science and Engineering, Sharif University of Technology, Tehran-Iran

Abstract: Gallium-67 labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles ($[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$) were prepared and evaluated for their altered biodistribution in normal rats. SPIONs with narrow size distribution were synthesized by co-precipitation technique using ferric and ferrous salts at molar ratio $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}=2:1$ followed by structure identification using XRD, TGA, DSC, VSM, HRSEM, TEM and FT-IR techniques. In order to trace SPION bio-distribution, the radiolabeled iron oxide nanoparticles were prepared using ^{67}Ga with a high labeling efficiency (over 96%, determined by RTLC method) and they also showed an excellent stability at room temperature for at least 4 days. The biodistribution of the radiolabeled SPION was checked in normal male rats up to 24 hours compared with the free Ga^{3+} cation biodistribution. The data strongly support the alteration of the tracer accumulation in reticuloendothelial system while the stability of the complex is highly retained. The result is promising for determining the position of the nanoparticles injected into a tissue when hyperthermia treatment/imaging is applied in biomedical fields.

Keywords: Superparamagnetism, Iron Oxides, Gallium 67, Biodistribution, Labeled Compounds

*email: ajalilian@nrcam.org

تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۹/۱۲ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۱۰/۱۵



۱- مقدمه

نانوذرات اکسید آهن (SPION)^(۱) به دلیل ابعاد بسیار کوچک، زیست پذیری و دارا بودن خواص ابر پارامغناطیسی به یک عنصر بالقوه برای بسیاری از کاربردهای پزشکی مانند افزایش وضوح تصویر در تصویربرداری به روش تشدید مغناطیسی هسته‌ای (MRI)، گرمادرمانی^(۲)، رهش کنترل شده دارو^(۳) و ترمیم بافت تبدیل شده‌اند. خاصیت ابر پارامغناطیسی به عنوان یک خاصیت مهم در کاربردهای پزشکی مدنظر محققین است، زیرا هنگامی که میدان مغناطیسی خارجی حذف می‌شود، خاصیت مغناطیسی نانو ذرات از میان رفته و در نتیجه تراکم آن‌ها از بین می‌رود. بدین ترتیب، امکان گرفتگی مویرگ‌ها و مرگ بافت‌های هدف از بین خواهد رفت [۱ تا ۶]. زمانی که اندازه‌ی این ذرات از ۳۰ نانومتر کوچک‌تر شود، ماده خاصیت ابر پارامغناطیسی از خود نشان می‌دهد. از مهم‌ترین خواص حاصله می‌توان به اتلاف انرژی و مغناطش باقی مانده‌ی ناچیز در چرخه‌ی هیستریزس اشاره کرد [۷].

استفاده از ردیاب‌ها با استفاده از فن آوری نانو در حال حاضر در دست مطالعه است و تحقیقات کمی از کاربرد آن‌ها در تصویربرداری یا درمان بدخیمی‌ها وجود دارد. از این دسته تنها می‌توان نانو ذرات فولات^(۴) نشان‌دار شده با مس-۶۴ [۸]، نانولپوزوم‌های نشان‌دار شده با تکنسیم-۹۹m [۹] و یا مطالعه‌ی سرنوشت نانو ذرات در بدن [۱۰] را نام برد.

با توجه به نیم-عمر زیستی نسبتاً بالای نانو ذرات و چرخش آن‌ها استفاده از رادیوایزوتوپ‌های با نیم-عمر چند روز برای نشان‌دار کردن آن‌ها مناسب است. گالیم (با نیم-عمر حدود ۳ روز) با ساختار یونی سه ظرفیتی دارای بیش‌ترین شباهت با یون فریک است به طوری که اصولاً این ایزوتوپ وارد چرخه‌ی زیستی یون آهن می‌گردد. از این رو، برای نشان‌دار کردن این نانو ذرات حاوی آهن مناسب‌ترین رادیوایزوتوپ، گالیم-۶۷ است.

در این مطالعه، نحوه‌ی پراکندگی نانو ذرات برهنه‌ی SPION به روش هسته‌ای برای اولین بار با هدف ردیابی جذب زیستی نانو ذرات، انجام و قابلیت استفاده از ترکیب نشان‌دار در تصویربرداری و در درمان هدف‌دار به ویژه در درمان یک عضو معین در موش صحرائی بررسی شد.

۲- روش‌های تجربی

۲-۱ مواد و وسایل

تولید گالیم-۶۷ در پژوهشکده‌ی تحقیقات صنعتی، پزشکی و کشاورزی سازمان انرژی اتمی در کرج با استفاده از شتاب‌دهنده‌ی سیکلوترون ۳۰ MeV مدل Cyclone-30, IBA انجام پذیرفت. بافر فسفات، متانول، آمونیم استات و استیک اسید از شرکت سیگما-آلد ریچ انگلستان و کلریدهای آهن ($FeCl_2$, $FeCl_3$) و سدیم هیدروکسید از شرکت مرک تهیه شدند. پراکنش زیستی با شمارش فعالیت پرتوزایی بافت‌های جدا شده از بدن حیوان، توسط آشکارساز ژرمانیم با خلوص بالا^(۵)، مدل GC1020-7500SL ساخت شرکت کنبرا^(۶) انجام شد. کاغذ کروماتوگرافی مورد استفاده از نوع واتمن بود. کروماتوگرافی و شمارش قطعات توسط رادیو کروماتوگرام Bio Scan مدل AR2000 فرانسه انجام شد.

۲-۲ تولید SPION

به آب دو بار تقطیر شده و اکسیژن‌زدایی شده با گاز نیتروژن، به منظور کاهش نمک‌های آهن سدیم هیدروکسید ۰/۱ مولار اضافه شد (محلول واکنش). نمک‌های آهن $FeCl_2$ و $FeCl_3$ با نسبت مولی ۱ به ۲ در ویال جداگانه‌ای در آب یون‌زدایی شده حل و قطره قطره به محلول واکنش که در محیط گاز N_2 ، با هم‌زن دور بالا هم می‌خورد اضافه شدند. برای خنثی‌سازی محلول و هم‌چنین تثبیت pH آن در محدوده‌ی ۸ از هیدروکلریک اسید استفاده شد. پس از ۳۰ دقیقه یکنواخت‌سازی محلول از طریق هم‌زنی دور بالا، ذرات تشکیل شده، با استفاده از میدان مغناطیسی جدا شده و مجدداً در آب پخش گردیدند. برای تنظیم pH و حذف نمک‌ها و یون‌های باقی‌مانده مرحله‌ی اخیر چندین بار تکرار شد.

به منظور بهینه‌سازی پارامترهای سنتز (دور هم‌زنی و مولاریته‌ی باز) از یک سو، و برای حصول خواص مورد نظر نانو ذرات، از سوی دیگر، از روش طراحی آزمایش استفاده شد. نتایج حاصله برای سنتز نانو ذرات مورد استفاده قرار گرفت. اطلاعات جامع در خصوص این روش و بهینه‌سازی شرایط سنتز اخیراً گزارش شده است [۱۱].



۳-۲ تولید $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$

تولید ذرات SPION نشان‌دار، با استفاده از روش بخش قبل با کمی تغییر انجام شد. ابتدا محلول گالیم-۶۷ کلرید (۵-۲ میلی کوری گالیم-۶۷ در ۰/۲ HCl) توسط گاز N_2 تبخیر و سپس محلول نمک‌های آهن، به ویال حاوی گالیم-۶۷ خشک شده اضافه شد. در ادامه این محلول قطره قطره وارد محیط واکنش گردید. pH محلول نهایی با استفاده از HCl در ۶/۸ تنظیم شد. محلول نهایی پس از عبور از فیلتر ۰/۲۲ میکرونی مورد مطالعات زیستی قرار گرفت.

۴-۲ شناسایی و کنترل کیفی نانوذرات

۴-۲-۱ شناسایی ذرات Ga-SPION

نانوذرات سنتز شده، با استفاده از روش‌های شناسایی مختلف مورد بررسی قرار گرفتند. از دستگاه‌های TEM مدل ZEISS EM-10C در ولتاژ ۱۰۰kV، HRSEM مدل FEG LECO برای شناسایی ابعاد و شکل نانوذرات حاصله استفاده شد. شناسایی فاز و تعیین ابعاد ذرات، با استفاده از دستگاه XRD مدل Siemens D500 با تابش $\text{K}\alpha$ مس و روش شرر^(۷) انجام پذیرفت. طیف‌های مادون قرمز نمونه‌ها در قرص‌های پتاسیم برومید و با استفاده از طیف‌سنج مدل ABB Bomem MB-100 به دست آمدند. اندازه‌گیری‌های TGA و DSC با دستگاه تجزیه‌ی گرمایی DSC/TGA مدل SDT Q600، USA صورت گرفت. کاهش وزن نمونه‌ی خشک شده در محدوده‌ی دمایی ۳۰ تا ۷۵۰°C و با نرخ ۱۰°C/min در محیط گاز آرگون بررسی و مشخص شد. مغناطش نمونه‌ها، با استفاده از روش VSM مورد بررسی قرار گرفت. حساسیت دستگاه VSM در حدود 10^{-3} (emu) بود و میدان مغناطیسی تا ۸ کیلو اورستد به صورت کاملاً یکنواخت (۶۶ اورستد در هر ثانیه) اعمال گردید.

۴-۲-۲ خلوص رادیوشیمیایی

مقدار ۵ میکرولیتر از محلول تولید شده‌ی حاوی $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ بر روی کاغذ کروماتوگرافی واتمن شماره ۱ لکه‌گذاری و در حلال متانول/آب/استیک اسید (۲:۴:۴) به عنوان فاز متحرک قرار گرفت. R_f برای نمونه‌ی یون $^{67}\text{Ga}^{+3}$ آزاد و SPION نشان‌دار شده، به ترتیب، ۰/۹ و ۰/۰ به دست آمد (شکل ۶).

۵-۲ بررسی پایداری ترکیب $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$

بررسی پایداری $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ ، با ننگه‌داری ترکیب در بافر فسفات در دمای ۲۵°C برای مدت ۴ روز و انجام آزمایش‌های RTLC مداوم در طول این مدت با هدف تعیین میزان تغییر خلوص رادیوشیمیایی احتمالی انجام پذیرفت. علاوه بر این، پایداری نانوذرات نشان‌دار شده، در دمای صفر درجه‌ی سلسیوس نیز بررسی شد. برای بررسی نابودی و یا رهش گالیم از نانوذرات نشان‌دار از روش ITLC استفاده شد.

۶-۲ پراکنش زیستی $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ و یون آزاد $^{67}\text{Ga}^{+3}$ در موش صحرایی سالم

برای بررسی پراکنش زیستی، $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ و $[^{67}\text{Ga}]\text{-GaCl}_3$ به طور جداگانه به موش‌های صحرایی سالم تزریق گردیدند. حجم ۵۰-۱۰۰ میکرولیتر از محلول $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ و همان حجم از محلول سدیم کلرید ۰/۹٪ $^{67}\text{Ga}^{+3}$ (سرم تزریق) با فعالیت پرتوزایی $10\mu\text{Ci}$ ، از طریق سیاهرگ خلفی دم، به موش صحرایی تزریق گردید.

در مورد $^{67}\text{Ga}^{+3}$ ، محلول $[^{67}\text{Ga}]\text{-GaCl}_3$ توسط گاز N_2 تبخیر و سپس سرم سدیم کلرید ۰/۹٪ به آن اضافه گردید. pH محلول نهایی ۶/۵ بود.

موش‌ها ۱ و ۲۴ ساعت پس از تزریق، قربانی شده و فعالیت ویژه‌ی بافت‌های مختلف با استفاده از آشکارساز ژرمانیم با خلوص بالا برحسب درصد شمارش به جرم تعیین گردید.

۳- یافته‌ها و بحث

۳-۱ سنتز و آنالیز SPION

شکل ۱ تصاویر TEM و HRSEM ذرات SPION سنتز شده‌ی بدون پوشش را نشان می‌دهد. میانگین اندازه‌ی ذرات با استفاده از میکروسکوپ TEM حدود ۱۵-۲۵nm تعیین شده است.

شکل ۲، طیف مادون قرمز ذرات SPION را نمایش می‌دهد. طیف، پیوندهای قوی‌ای را در ناحیه‌ی فرکانس پایین ($500-1000\text{cm}^{-1}$) نشان می‌دهد که مربوط به ساختار اکسید آهن است. این الگو، شامل طیف Fe_3O_4 (باند 570cm^{-1}) و $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (پهنای باند $520-610\text{cm}^{-1}$) می‌شود [۱۲].



باند مشخصه Fe-O در 572cm^{-1} نشان می‌دهد که نانوذرات بیش‌تر شامل Fe_3O_4 هستند. به علاوه، قله‌ی 3400cm^{-1} مربوط به گروه هیدروکسیل روی سطح SPION است که به دلیل ثابت دی‌الکتریک بالای محلول (آب) روی سطح نانوذرات اکسیدی ایجاد می‌شود.

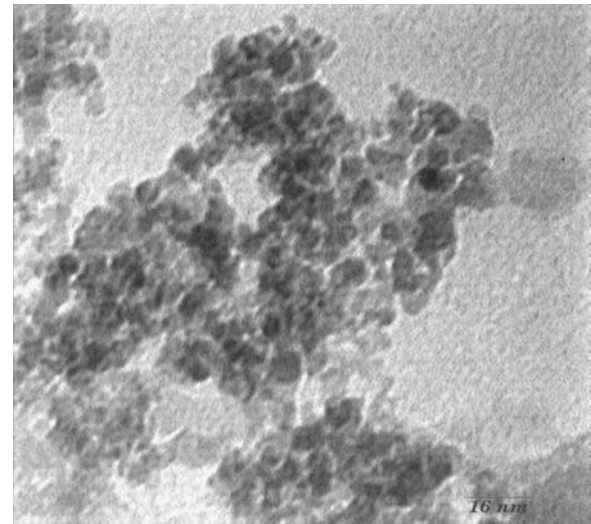
شکل ۳، اندازه‌گیری‌های TGA و DSC نانوذرات را نشان می‌دهد. یک کاهش شیب یکنواخت برای SPION قابل مشاهده است.

کاهش یکنواخت وزن SPION ممکن است مربوط به حذف گروه‌های هیدروکسیلی باشد که در خلال فرایند سنتز بر روی سطح نانوذرات ایجاد شده بودند. نتایج DSC نشان می‌دهد که هیچ تغییر فازی اتفاق نیافتاده است و از این رو نتیجه می‌گیریم که در روش فوق مگنتیت خالص حاصل شده است. نکته‌ی جالب آن است که زیست‌سازگاری Fe_3O_4 از Fe_2O_3 بیش‌تر است.

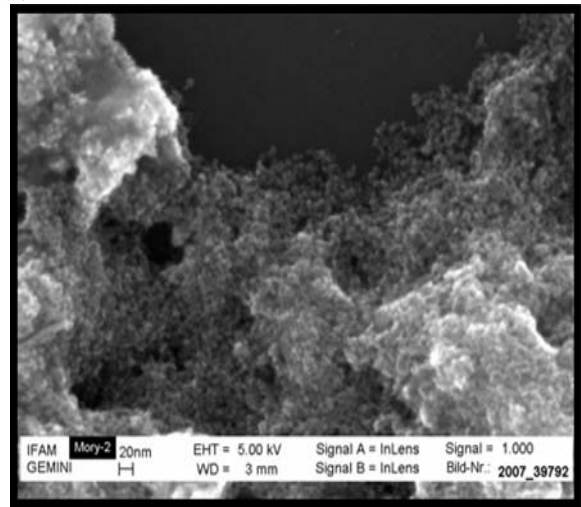
شکل ۴، الگوی پراش پرتو ایکس نانوذرات سنتز شده را نشان می‌دهد که حاوی قله‌های عریض شبه آمورف می‌باشد. عریض شدن این قله‌ها به دلیل ابعاد بسیار کوچک نانوذرات حاصله (لایه‌های اتمی منظم کم) است.

با ۳ بار تکرار این سنتز، تغییری در الگوی پراش پرتو ایکس مشاهده نشد. از روش شرر برای تعیین اندازه‌ی ذرات، استفاده شد. نتیجه‌ی حاصل مبین آن است که ذراتی با ابعاد حدود 5nm حاصل شده‌اند.

شکل ۵، حلقه‌ی هیستریزس نانوذرات را نمایش می‌دهد که با VSM تعیین شده است. ذرات رفتار ابر پارامغناطیسی از خود نشان می‌دهند.

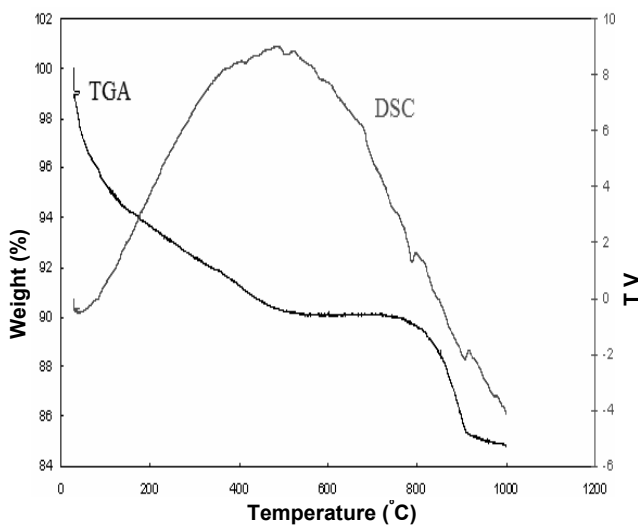


(a)

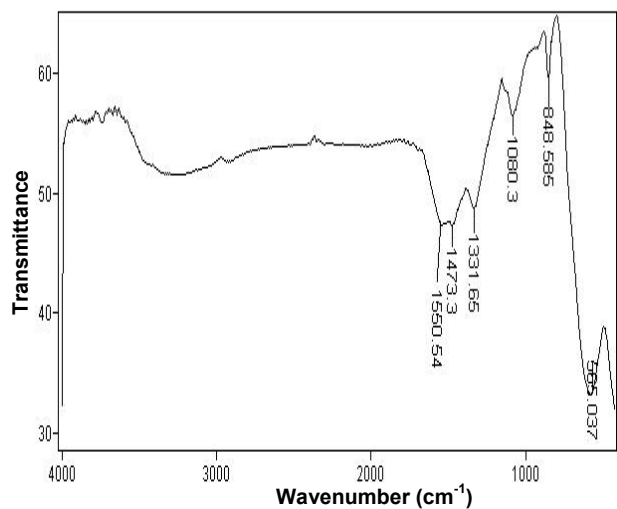


(b)

شکل ۱- (a) تصویر TEM، (b) تصویر HRSEM ذرات SPION بدون پوشش.



شکل ۳- اندازه‌گیری‌های TGA و DSC برای SPION.



شکل ۲- طیف مادون قرمز SPION.

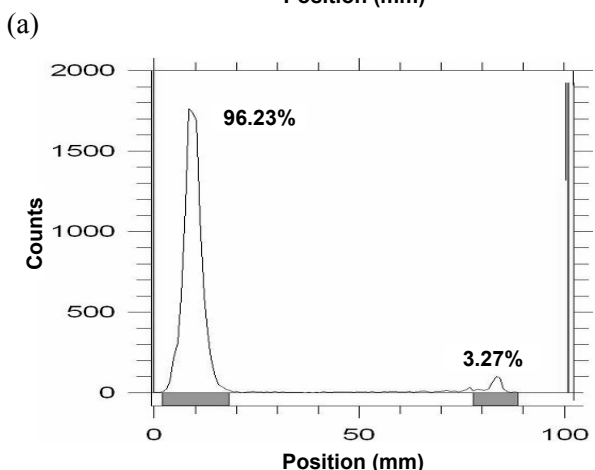
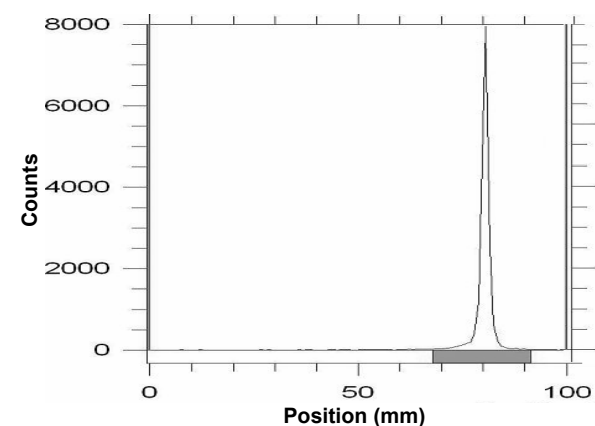


RTLC بررسی شد. شکل ۶ کروماتوگرام RTLC محلول $[^{67}\text{Ga}]-\text{GaCl}_3$ مورد استفاده در نشان‌دارسازی و ترکیب $[^{67}\text{Ga}]-\text{SPION}$ را نشان می‌دهد.

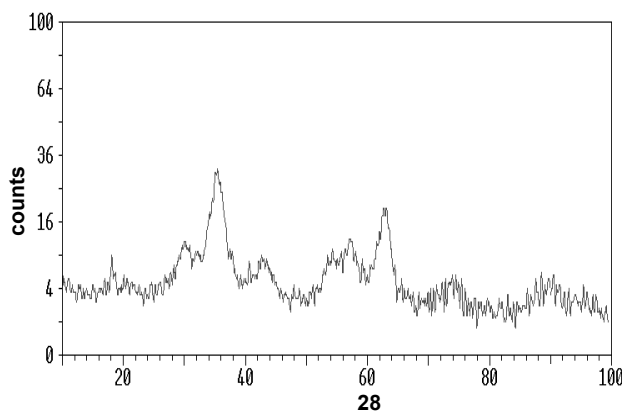
ذرات گالیم-۶۷ آزاد به سرعت از روی کاغذ کروماتوگرافی شسته شده و در $R_f=0.9$ قرار می‌گیرند (شکل ۶- a)، در حالی که SPION نشان‌دار در کاغذ کروماتوگرافی جذب شده و در $R_f=0.0$ باقی می‌ماند.

۳-۴ پایداری $[^{67}\text{Ga}]-\text{SPION}$

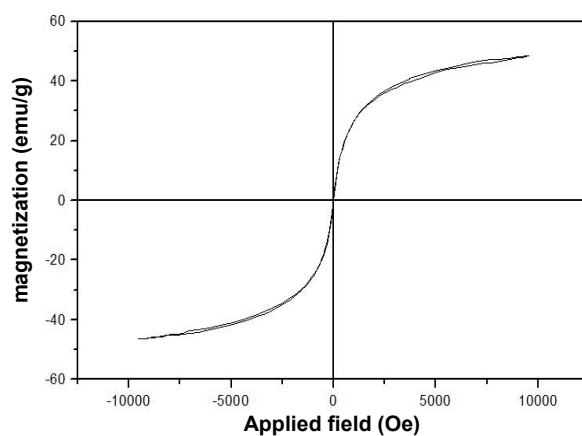
پایداری $[^{67}\text{Ga}]-\text{SPION}$ سنتز شده در طول ۴ روز بررسی گردید. نتیجه‌ی RTLC پس از ۴ روز حاکی از خلوص رادیوشیمیایی بیش از ۸۶٪ بود که نشان می‌دهد ترکیب نشان‌دار پس از این مدت هم‌چنان پایدار است (شکل ۷).



شکل ۶- کروماتوگرام RTLC (a) یون $^{67}\text{Ga}^{3+}$ ، (b) $[^{67}\text{Ga}]-\text{SPION}$ روی کاغذ واتمن.



شکل ۴- الگوی پراش پرتو ایکس، ساختمان مغناطیسی SPION را نشان می‌دهد.



شکل ۵- نمودار رفتار ابر پارامغناطیسی ذرات SPION.

۳-۲ نشان‌دارسازی SPION

روش‌های مختلفی برای تولید نانوذرات نشان‌دار استفاده شدند، بسیاری از این روش‌ها که با اضافه کردن رادیویزوتوپ به SPION‌های از قبل تولید شده انجام شدند، موفقیت‌آمیز نبوده و یا نانوذرات نشان‌دار شده پایداری بسیار کمی داشتند. در این روش‌ها، از دماها، pHها، رادیویزوتوپ‌ها و بافرهای متفاوتی برای نشان‌دار کردن نانوذرات استفاده شدند (داده‌ها ارایه نشده‌اند). در نهایت به نظر می‌رسید که تنها راه تولید SPION نشان‌دار، می‌تواند ایجاد اتصال داخلی بین رادیویزوتوپ و ساختار نانوی اکسید آهن در حین فرایند سنتز نانوذرات باشد. از آن جایی که رادیویزوتوپ مورد استفاده بدون همراه بر بود، ناپیوستگی تغییرات قابل ملاحظه‌ای در ساختمان نانوذرات مورد نظر ایجاد کند.

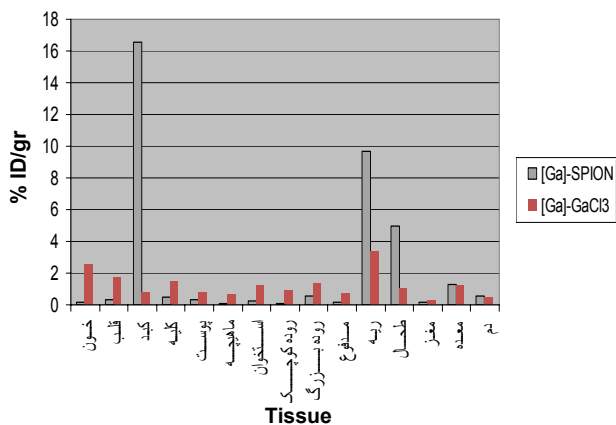
۳-۳ کنترل کیفی SPION نشان‌دار

در این مرحله، خلوص رادیوشیمیایی ترکیب، قبل از تجویز به موش صحرایی برای بررسی پراکنش زیستی آن، توسط پویشگر

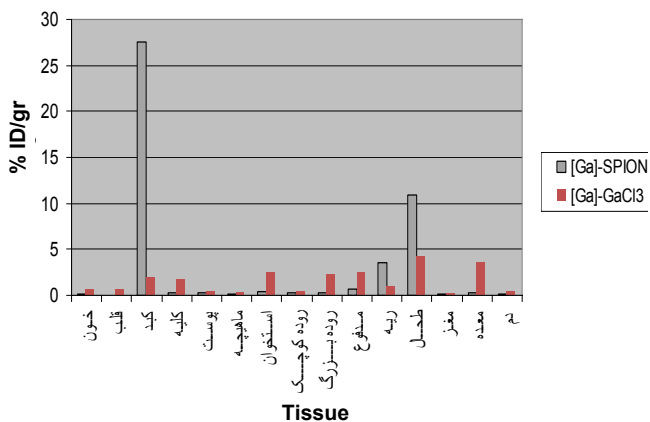


حجم‌شان را گسترش دهند. گاهی اوقات این امر منجر به تولید توده‌ی خطرناک می‌شود [۱۳]. هم‌چنین این ذرات، به سرعت توسط سیستم دفاعی بدن به عنوان مهاجم شناسایی و توسط ماکروفاژها بلعیده می‌شوند که باز هم ممکن است به تراکم آن‌ها در یک نقطه بیانجامد.

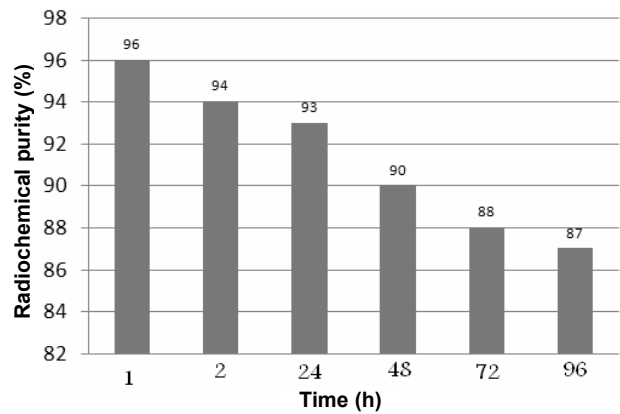
۲۴ ساعت پس از تزریق نیز روند قبلی ادامه یافت در حالی که $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ پایداری خود را در محیط بدن حفظ کرده بود. در این مدت میزان جذب $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ در کبد، ریه و طحال به ترتیب ۱۵، ۴ و ۲/۵ برابر میزان جذب ^{67}Ga آزاد بود (شکل ۹). به نظر می‌رسد که افزایش تجمع ثانویه در کبد به دلیل رهش گالیم از منابع مختلف و یا جذب از طریق مجاری گوارشی به صورت کاتیون $^{67}\text{Ga}^{3+}$ ، حمل آن توسط ترانسفرین و نهایتاً انباشت در بافت کبد باشد.



شکل ۸- مقایسه‌ی پراکنش زیستی $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ و $[^{67}\text{Ga}]\text{-GaCl}_3$ در موش صحرایی سالم، یک ساعت پس از تزریق.



شکل ۹- مقایسه‌ی پراکنش زیستی $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ و $[^{67}\text{Ga}]\text{-GaCl}_3$ در موش صحرایی سالم، ۲۴ ساعت پس از تزریق.



شکل ۷- خلوص رادیوشیمیایی نانو ذره در محلول نهایی تا ۹۶ ساعت بعد از تولید و نشان‌دار شدن.

۳-۵ بررسی پراکنش زیستی

جذب $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ در بافت‌های مختلف موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. ۵۰-۱۰۰ میکرولیتر از محلول $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ سنتز شده و هم‌چنین محلول سدیم کلرید $0.9\% \text{ } ^{67}\text{Ga}^{3+}$ (سرم تزریق) با فعالیت پرتوزایی $10 \mu\text{Ci}$ از طریق سیاهرگ خلفی دم به موش‌ها تزریق شد. مقدار فعالیت تجویزی به هر موش با تعیین فعالیت سرنگک در قبل و بعد از تزریق، توسط کوری‌متر و با هندسه‌ی ثابت اندازه‌گیری شد. موش‌ها در زمان‌های ۱ و ۲۴ ساعت پس از تزریق ابتدا با اتر بیهوش و سپس قربانی و تشریح شدند. بافت‌های خون، قلب، طحال، کلیه‌ها، کبد، روده‌ی کوچک، روده‌ی بزرگ، معده، ریه، پوست، ماهیچه، استخوان، مغز و دم، و هم‌چنین مدفوع، پس از تشریح، وزن شده و فعالیت ویژه‌ی هر کدام برحسب درصد دز تجویزی به جرم ($\text{ID}/\text{gr}\%$) محاسبه شد.

۱ ساعت پس از تزریق (شکل ۸)، $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ به سرعت از خون حذف شد، در حالی که در نمونه‌ی دیگر، حدود ۳٪ از $^{67}\text{Ga}^{3+}$ هم‌چنان در خون بود. همین‌طور فعالیت کلیه‌ها در نمونه‌ای که ^{67}Ga آزاد به آن تجویز شده بود بیش از ۲ برابر نمونه‌ی $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ بود. بیش‌ترین تفاوت در جذب بافتی، برای کبد مشاهده شد که میزان جذب $[^{67}\text{Ga}]\text{-SPION}$ بیش از ۲۲ برابر میزان جذب ^{67}Ga آزاد بود. این، در مورد ریه و طحال، به ترتیب، ۳ و ۵ برابر بود.

این رفتار به عملکرد نانوذرات در محیط زیستی مربوط است. این نانوذرات به دلیل نسبت سطح به حجم بالایی که از آن برخوردارند، تمایل به پیوند با پروتئین‌های پلاسما دارند تا بتوانند



۴- نتیجه‌گیری

نانوذرات ابر پارامغناطیسی اکسید آهن با استفاده از یک روش اقتصادی در حین سنتز، نشان‌دار شدند. با اندازه‌گیری‌های مغناطیسی مشخص گردید که این نانوذرات با دانه‌بندی بسیار کوچک‌شان (۵nm) به خوبی رفتار ابر پارامغناطیسی از خود نشان می‌دهند. کل فرایند سنتز و نشان‌دارسازی ^{67}Ga -SPION با این روش، در حدود ۶۰ دقیقه زمان برد. برای ترکیب حاصل، خلوص رادیوشیمیایی ۹۶٪ به دست آمد. نانوذرات نشان‌دار در بافر فسفات و در دمای 25°C - برای بیش از ۴ روز پایداری خوبی از خود نشان دادند و پس از گذشت این مدت تنها درصد کمی ^{67}Ga آزاد مشاهده شد. ترکیب نهایی به موش صحرائی سالم نر تجویز و پراکنش زیستی رادیودارو در زمان‌های ۱ و ۲۴ ساعت پس از تزریق بررسی شد. ^{67}Ga -SPION به طور قابل ملاحظه‌ای در اعضای سیستم ایمنی بدن (رتیکولاندوتلیال) و به خصوص در کبد، ریه و طحال جذب شد. در آینده، اتصال رادیوایزوتوپ‌های درمانی به این نانوذرات می‌تواند به منظور هدف قرار دادن سیستم رتیکولاندوتلیال، به خصوص برای گرمادرمانی، به کار رود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از جناب آقای سعید دانشوری برای انجام مطالعات حیوانی، از سرکار خانم فاطمه بلوری و گروه تولید رادیوایزوتوپ در گروه تحقیقات پزشکی هسته‌ای مراتب تقدیر و تشکر را به عمل می‌آورند.

پی‌نوشت‌ها:

- ۱- SPION: Super Paramagnetic Iron Oxide
- ۲- Hyperthermia
- ۳- Controlled Release Drug Delivery
- ۴- Folate
- ۵- HPGe
- ۶- Canberra
- ۷- Scherrer

References:

1. U. Häfeli, TT.W. Schu, J. Teller, M. Zborowski, "Scientific and clinical applications of magnetic microspheres," Plenum Publication, New York (1997).
2. S. Lian, E. Wang, Z. Kang, Y. Bai, L. Gao, M. Jiang, C. Hu, L. Xu, "Synthesis of magnetite nanorods and porous hematite nanorods," Solid State Commun, 129, 485-490 (2004).
3. VS. Zaitsev, DS. Filimonov, IA. Presnyakov, RJ. Gambino, B. Chu, "Physical and chemical properties of magnetite and magnetitepolymer nanoparticles and their colloidal dispersions," J. Colloid Interface, Sci. 212, 49-57 (1999).
4. Y.S. Kang, S. Risbud, J.F. Rabolt, P. Stroeve, "Synthesis and characterization of nanometer-Size Fe_3O_4 and $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ particles," Chem. Mater. 8(9), 2209-2211 (1996).
5. W. Schütt, C. Grüttner, J. Teller, F. Westphal, U. Häfeli, B. Paulke, P. Goetz, W. Finck, "Biocompatible magnetic polymer carriers for in vivo radionuclide delivery," Artif Organs, 23, 98-103 (1999).
6. SS. Davis, "Biomedical applications of nanotechnology-implications for drug targeting and gene therapy," Trends Biotechnol, Jun: 15, 217-224 (1997).
7. S. Lian, Z. Kanga, E. Wang, M. Jiang, C. Hu, L. Xu, "Convenient synthesis of single crystalline magnetic Fe_3O_4 nanorods," Solid State Commun, 127, 605-608 (2003).
8. Raffaella Rossin, Dipanjan Pan; Kai Qi, MS; Jeffrey L. Turner, Xiankai Sun, Karen L. Wooley, Michael J. Welch, ^{64}Cu -Labeled Folate-Conjugated Shell Cross-Linked Nanoparticles for Tumor Imaging and Radiotherapy: Synthesis, Radiolabeling, and Biologic Evaluation J Nucl Med, 46, 1210-1218 (2005).
9. A. Bao, WT. Phillips, B. Goins, X. Zheng, S. Sabour, M. Natarajan, F. Ross Woolley, C. Zavaleta, R.A. Otto, "Potential use of drug carried-liposomes for cancer therapy via direct intratumoral injection. Int J Pharm, 19,316 (1-2), 162-9, Jun (2006).



10. J. Liu, F. Zeng, C. Allen, In vivo fate of unimers and micelles of a poly (ethylene glycol)- block- poly (caprolactone) copolymer in mice following intravenous administration. *Eur J Pharm Biopharm.* 65(3), 309-19, May (2007).
11. M. Mahmoudi, A. Simchi, A.S. Milani, P. Stroeve, "Surface Engineering of Iron Oxide Nanoparticles for Drug Delivery," *Proceeding of The 2nd Conference on Nanostructures, Kish Island, Iran*, 66-68 (2008).
12. H.L. Ma, X.R. Qia, "Preparation and characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles stabilized by alginate," *International Journal of Pharm*, 333, 177-186 (2007).
13. C.C. Berry, A.S.G. Curtis, "Magnetic Nanoparticles for Applications in Biomedicine," *Journal of Physics D Applied Physics*, 36, 198 (2003).