



# بررسی توزیع زیستی کمپلکس نشاندارسازی شده پورفیرینی با رادیونوکلئید گالیوم-۶۷ بر نانوسیلیکای MCM-41 عاملدار شده به عنوان یک عامل تصویربرداری هسته‌ای

سید یوسف فضائی حسینی نژاد<sup>۱\*</sup>، فاطمه اسدی<sup>۱</sup>، سیمین نامور آغداش<sup>۲</sup>، سیمین جانی تباردرزی<sup>۲</sup>، پرویز  
اشتری<sup>۱</sup>

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

۲. پژوهشکده مواد و سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، تهران، ایران

۳. دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

**چکیده:** امروزه MCM-41 عاملدار شده با آمینوپروپیل با داشتن مساحت سطح بالا، به عنوان یک سامانه بالقوه تحویل داروهای ضدسرطان معرفی شده است. در این پژوهش، به منظور تولید یک سامانه تحویل داروی هدفمند مبتنی بر تصویربرداری در کاربردهای تشخیصی، پروتوپورفیرین با رادیونوکلئید گالیوم-۶۷ نشاندار و سپس، این کمپلکس بر NH<sub>2</sub>-Propyl@MCM-41 تثبیت شد. از روش‌های رادیوکروماتوگرافی لایه‌نازک (RTLC)، پراش پرتو ایکس، طیف سنجی FT-IR، آنالیزهای جذب و واجذب گاز نیتروژن و TGA/DSC برای شناسایی نانوذرات استفاده شد. بررسی فارماکوکینتیکی نانوسیلیکای نشاندار رادیواکتیو (NH<sub>2</sub>-Propyl@MCM-41-PP IX [<sup>67</sup>Ga]) در موش‌های صحرایی نرمال و دارای تومور فیروسارکوما انجام شد. این نانوکامپوزیت دارای ویژگی خوبی مانند گردش مناسب در بدن از طریق خون، پایداری ساختاری بالا، درصد جذب (% ID/g) مناسب در تومور، نسبت بالای جذب تومور به ماهیچه و دفع سریع از بدن بوده و به عنوان یک ترکیب مهندسی شده موثر برای کاربردهای آتی رسانش هدفمند و تصویربرداری از تومور مبتنی بر نانوفناوری در مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود.

**واژگان کلیدی:** کمپلکس نشاندارسازی شده پورفیرینی، نانوسیلیکا، MCM-41، تصویربرداری هسته‌ای.

yfazaeli@aeoi.org.ir

## ۱- مقدمه

پورفیرین‌ها توانایی تجمع در انواع بسیاری از سلولهای سرطانی را داشته و بدلیل دارا بودن ویژگی مغناطیسی و نوری منحصر به فرد از اهمیت بسزایی در سامانه‌های حیاتی برخوردار هستند. از این رو، در داروهای ضدسرطان و فوتودینامیک تراپی نقش بسیار مفیدی را ایفا می‌کنند [۳-۵].

رادیوایزوتوپ گالیوم-۶۷ یکی از مهمترین رادیوایزوتوپ‌های تشخیصی پزشکی است. به سبب ویژگی تشخیصی برجسته این رادیوایزوتوپ، نشاندارسازی یکی از مهمترین اعضای خانواده پورفیرین‌های حاوی گروه‌های عاملی کربوکسیلیک اسید با

نانوذرات MCM-41 از نظر زیستی دارای ارزش زیاد بوده و ویژگی جذبی بالایی در تومورهای سرطانی بدن انسان از خود نشان می‌دهند. بنابراین، جایگاه ویژه‌ای در تهیه رادیوداروهای جدید کسب کرده‌اند. مشتقات متفاوت این نانومواد حاوی ویژگی متنوعی بوده و با خاصیت نفوذ به بافتهای بدن، گزینش پذیری بالایی نسبت به هدف مورد نظر برای تأثیر رادیودارو داشته و پژوهش را در این مهم یاری می‌دهد [۱، ۲].

رادیوایزوتوپ گالیم-۶۷ با نیم عمر ۷۸/۳ ساعت می‌تواند موجب پدید آمدن کمپلکسی شود که دارای جمیع این مزایا باشد. تثبیت کمپلکس پورفیرینی نشاندار تهیه شده، بر میزبان MCM-41 عاملدار شده با گروه‌های آمینی موجب بهبود رسانش هدفمند می‌شود. پس از تهیه کمپلکس دارویی تهیه شده، کنترل کیفی، تعیین ضریب تقسیم و بررسی پراکنش بافتی به منظور تعیین مقدار جذبی در ۱۳ ارگان مهم موش صحرایی نرمال و توموری اسپراگ داوولی<sup>۱</sup> انجام شد. با توجه به نحوه تجمع ترکیب نشاندار رادیوایزوتوپ در اندام‌های حیوان آزمایشگاهی، نحوه دفع و مقدار مقدار جذبی، این نانوچندسازه می‌تواند به‌عنوان یک انتخاب برای کاربردهای تصویربرداری تومور و مطالعات آینده فتودینامیک تراپی<sup>۲</sup> و توموگرافی کامپیوتری انتشار تک فوتون<sup>۳</sup> مورد استفاده قرار گیرد.

## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱- مواد و روش‌ها

رادیونوکلئید گالیم-۶۷ با فعالیت ۴۰ میلی‌کوری (تولید شده در سازمان انرژی اتمی ایران، شرکت پارس ایزوتوپ) تهیه شد. تمامی حلالها و مواد شیمیایی مورد استفاده از شرکت سیگما تهیه شد. میکروسکوب الکترونی روبشی مدل Zeiss-DSM-960A برای مطالعه‌ی ریخت‌شناسی و اندازه نانوذرات استفاده شد. اسکتر کروماتوگرافی لایه نازک رادیوایزوتوپ به وسیله دستگاه Bioscan AR2000 انجام شد. حیوانات آزمایشگاهی از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. آنالیزهای حرارتی با استفاده از دستگاه Rheometric Scientific STA-1500 با گام‌های دمایی ۱۰ درجه سانتی‌گراد انجام شد.

### ۲-۲- روش تهیه و کنترل کیفی ترکیب نشاندار

در این پژوهش، همانند روش آورده شده در مطالعه پیشین این گروه پژوهشی [۶] محلول سدیم سیلیکات به‌عنوان منبع سیلیسی و ماده فعال در سطح تترادسیل‌تری‌متیل‌آمونیم برماید به‌عنوان قالب (عامل شکل‌دهنده ساختار) در تهیه MCM-41 مورد

استفاده قرار گرفت. پس از تهیه MCM-41 به منظور عاملدار کردن آن مقدار ۳/۰ ml از ترکیب (۳- آمینوپروپیل‌تری‌اتوکسی‌سیلان) به محلول تولوئنی (۱۰ ml) حاوی ۱ گرم از ماده MCM-41 که افزوده و محلول به مدت یک شبانه‌روز بازروانی شد. پس از آن، به ترتیب مراحل سرد کردن، شستن با محلول CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O (۱:۱، سه مرتبه) و خشکاندن در فشار کاهش‌یافته انجام شد. برای تایید مقدار تثبیت گروه‌های عاملی از آنالیزهای وزن‌سنجی گرمایی/اسکن کالریمتری تفاضلی<sup>۴</sup>، پراش پرتو ایکس<sup>۵</sup>، طیف سنجی فروسرخ تبدیل‌فوری<sup>۶</sup> و آنالیزهای جذب و واجذب گاز نیتروژن استفاده شد.

در مرحله بعد به منظور نشاندارسازی پروتوپورفیرین با گالیم-۶۷ مقدار ۳۰ میلی‌کوری از <sup>67</sup>GaCl<sub>3</sub> جهت حذف محتوی هیدروکلریک‌اسید با استفاده از حرارت و عبور گاز ازت خشک شد. ۵۰ میکرولیتر از پروتوپورفیرین IX (محلول ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) به محلول خشک‌شده افزوده و به مدت ۱۰ دقیقه با همزن مخلوط شد. سپس، ۱/۵ میلی‌لیتر از بافر استات سدیم ۰/۱ مولار به آرامی به محلول بالا افزوده و به مدت ۶۰ دقیقه بازروانی شد. در ادامه، فراورده نهایی از میان یک فیلتر ۰/۲۲ میکرومتری عبور داده و pH آن با استفاده از بافر سدیم استات ۰/۱ مولار در ۶-۵/۵ تنظیم شد.

از رادیو کروماتوگرافی لایه‌نازک رادیویی<sup>۷</sup> برای تعیین خلوص رادیوشیمیایی کمپلکس پورفیرینی نشاندار استفاده شد. یک نمونه ۵ میکرولیتری از فراورده نهایی، بر یک کاغذ واتمن شماره ۲ تثبیت شد و به منظور جداسازی در ظرف حاوی فاز متحرک پنتتیک‌اسید<sup>۸</sup> ۰/۱ میلی‌مولار قرار داده شد. پس از مهاجرت فاز متحرک (تا ارتفاع ۱۰ سانتی متر)، کاغذ واتمن از ظرف محلول خارج و خشک شد. در ادامه با یک دستگاه اسکتر رادیو کروماتوگرافی لایه‌نازک رادیویی مورد بررسی قرار گرفت.

۳۰ میلی‌گرم از ترکیب NH<sub>2</sub>-Propyl@MCM-41 به ۳۰ میلی‌کوری (۱۱۱۰ مگا بکرل) از کمپلکس [<sup>67</sup>Ga]-PPIX

<sup>4</sup> TGA (thermogravimetry) and DSC (differential scanning calorimetry)

<sup>5</sup> XRD: X-ray Diffraction

<sup>6</sup> FT-IR: Fourier-transform infrared spectroscopy

<sup>7</sup> RTLC: Radio-thin-layer chromatography

<sup>8</sup> DTPA: Diethylenetriamine Pentaacetic Acid

<sup>1</sup> Sprague dawley

<sup>2</sup> PDT: photodynamic therapy

<sup>3</sup> SPECT

رادپوشیمیایی با رادیوکروماتوگرافی لایه نازک رادیواکتیو مورد بررسی قرار گرفت. اللقاء تومور در موش‌های صحرایی با استفاده از محلول ۳- متیل کلاترن مطابق با مرجع ۷ انجام شد [۷]. در هر بازه زمانی آزمایش، تعداد ۳ موش مورد آزمایش قرار گرفت.

### ۳- نتایج و بحث

#### ۳-۱- تهیه، شناسایی و کنترل کیفی ترکیب نشاندار پورفیرینی $[^{67}\text{Ga}]\text{-PP IX-NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}$

همانطور که در شکل یک نشان داده شده است، سازوکار تثبیت کمپلکس نشاندار پورفیرینی می‌تواند از سه مسیر شیمیایی محتمل انجام گردد. مسیر ۱- تشکیل آمید، ۲- سازوکار کمپلکس شدن از طریق حفره داخلی پورفیرین و ۳- سازوکار کمپلکس شدن از طریق لیگاندهای خارجی پورفیرین. به همین دلیل تثبیت این کمپلکس به راحتی و با بازده بالا انجام پذیر است [۹،۸].

شکل ۲، الگوی پراش پرتو ایکس برای سیلیکای مزوحفره MCM-41 عاملدار شده با گروه‌های آمین و سیلیکای مزوحفره MCM-41 را نشان می‌دهد. شدت پراش تمام مواد تثبیت شده بر ساختار متخلخل در مقایسه با الگوی MCM-41 به تهنایی به طور قابل توجهی کاهش یافت و قسمت بی شکل طیفها در زوایای ۱۵ تا  $30^\circ$  شدت یافت که حاکی از آن است که کانال‌های سیلیکای متخلخل MCM-41 در عمق حفرات با گروه‌های عاملی آمینی، اشغال شده است [۱۰].

نتایج حاصل از آنالیز حرارتی نمونه، نمایانگر پایداری حرارتی بسیار بالای ترکیب عاملدار در دماهای بالاتر از  $280^\circ\text{C}$  و غلظت بالای گروه‌های آلی ۳-آمینوپروپیل تثبیت شده بر MCM-41 است. درصد وزن از دست رفته (w/w) ۱۵٪ است که ۲٪ آن مربوط به خروج آب سطحی (با نشان دادن پیک گرماگیر در آنالیز DSC تا دمای  $100^\circ\text{C}$  درجه سانتی گراد) و ۱۳٪ آن مربوط به سوختن گروه‌های آلی (با نشان دادن پیک گرمازا در آنالیز DSC تا دمای  $600^\circ\text{C}$  درجه سانتی گراد) است که حاکی از مقدار مناسب تثبیت گروه‌های آلی بر MCM-41 است.

با توجه به طیف‌های حاصل از آنالیز فروسرخ تبدیل فوریه حضور پیک در گستره  $\text{cm}^{-1}$  ۱۶۲۹/۳۰ ترکیب

تهیه شده در مرحله پیش در محیط حاوی ۱۰ میلی لیتر اتانول بدون آب افزوده شد. تعلیقه حاصله به مدت ۱ ساعت بازروانی شد. فرآورده نهایی توسط آب دیونیزه شسته شد. مخلوط نهایی با گذراندن تعلیقه از صافی، در شرایط فشار کاهش یافته در دمای اتاق خشک شد تا  $[^{67}\text{Ga}]\text{-PP IX-NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}$  حاصل شود. در این مرحله نیز آنالیزهای رادیوکروماتوگرافی لایه نازک برای مقایسه مهاجرت ترکیبها در مقایسه با مهاجرت کاتیون گالیوم-۶۷ آزاد بررسی شد.

ضریب تقسیم ( $\log p$ ) ترکیب نشاندار نهایی با تعیین  $p$  (نسبت فعالیت ویژه در فاز آلی ۱-کتانول به فاز آبی نرمال سالین) بدست آمد. حدود ۱۵۰ میکروکوری از ترکیب نشاندار با مخلوط حاوی ۱ میلی لیتر ۱-کتانول و ۱ میلی لیتر از سالین ایزوتونیک بافری شده با بافر استات (pH برابر ۷) در یک تیوب گریزانه مخلوط و در دمای اتاق با قدرت ۱۲۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه گریزانه شد. از فازهای آبی و آلی به مقدار برابر نمونه برداری و فعالیت آنها در یک شمارشگر HPGe شمارش شد.

برای تعیین رفتار زیستی کمپلکس نشاندار تثبیت شده بر نانوسیلیکا از موش‌های صحرایی نر از نژاد اسپراگ داوولی استفاده شد. حجم  $150 \mu\text{L}$  از ترکیب نشاندار از طریق ورید دم به هر موش تزریق شد. تصویربرداری  $1,2,3$  و ۴ ساعت پس از تزریق با استفاده از یک سامانه اسپکت دوسر<sup>۹</sup>، با میدان دید مفید ۵۴۰ میلی متر در ۴۰۰ میلی متر و از فاصله ۲۵ سانتی متری، ثبت شد. پس از تصویربرداری ارگان‌های متفاوت جدا شده و با نرمال سالین شسته و با حوله کاغذی خشک شد. پس از توزین نمونه‌ها، شمارش فعالیت اندام ها با آشکارساز ژرمانیم فوق خالص<sup>۱۰</sup> انجام شد. درصد مقدار جذبی به ازای هر گرم از ارگان‌ها اندازه گیری شد.

به منظور بررسی پایداری کمپلکس نشاندار تثبیت شده بر نانوسیلیکا در سرم انسانی، ۹۷۶ میکروکوری از کمپلکس نشاندار شده به ۵۰۰ میکرولیتر از سرم تازه انسانی افزوده و مخلوط حاصل در دمای اتاق به مدت ۴ ساعت انکوبه شد. سپس، خلوص

<sup>۹</sup> dual-head SPECT

<sup>۱۰</sup> HPGe: High Purity Germanium

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 مقدار قابل اندازه‌گیری از گالیم-۶۷ آزاد مشاهده نشد.

پراکنش زیستی نانوذرات در بدن حیوانات مورد آزمایش بسته به نوع رادیونوکلید ( $^{67}\text{Ga}$ ) و لیگاند به کار برده شده (پروتو پورفیرین) و همچنین، گروه‌های عاملی سطوح نانوذرات (۳-آمینوپروپیل) در بدن متفاوت است. طبق نتایج به دست آمده، توزیع زیستی نانوسیلیکای نشاندار تهیه شده در تمام زمان‌ها در جریان خون، پراکنش قابل توجهی را به خود اختصاص داده است. با توجه به اهمیت مقاصد تشخیصی-درمانی نانوذرات دارویی، ماندگاری مناسب در جریان خون، یک فاکتور مثبت تلقی می‌شود که به مرور زمان با کاهش مقدار آن در جریان خون، مقدار جذب آن در کبد برای آغاز متابولیسم دفع، رو به افزایش است. همچنین، با توجه به نتایج حاصل از پراکنش زیستی ترکیب نشاندار  $[\text{Ga}^{67}\text{-PP IX...NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}]$

این ترکیب در تمامی اندام‌های بررسی شده توزیع مناسبی داشته است و با قابلیت جذب شدن به شیوه اندوسیتوز، تشخیص تومور را در هر اندامی میسر می‌کند [۸]. این نکته حائز اهمیت است که نانوداروی با دسترسی و توزیع مناسب در تمامی اندام‌های بدن از اعتبار بیشتری برخوردار است. با توجه به نمودار شکل ۷ و تصویر شکل ۸ این نانودارو حتی از غشای سلول‌های مغز و استخوان هم عبور کرده و برای مقاصد تشخیصی در این اندام‌ها نیز می‌تواند مناسب باشد. پس از ۴ ساعت با افزایش متابولیت گالیم آزاد در کبد، توزیع زیستی آن در طحال و مسیر گوارشی رو به افزایش است.

$\text{NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}$  تأیید کننده حضور گروه‌های آلی  $\text{NH}_2$  بر روی MCM-41 است. همچنین حضور پیک در گستره  $2926/73$  و  $2854/77$   $\text{cm}^{-1}$  نشان‌دهنده باندهای ممتد CH است.

طبق نتایج حاصل از BET به دلیل آمین‌دار شدن خوب MCM-41 مساحت سطح کاهش یافت. کاهش قطر حفرات نیز نشان‌دهنده حضور آمین در آنها است [۱۰]. (شکل ۳ و ۴). اطلاعات پارامترهای ساختاری ترکیب MCM-41 به تنهایی و به فرم عاملدار در جدول ۱ نشان داده است

جدول ۱: پارامترهای ساختاری ترکیب MCM-41 و سیلیکای عاملدار شده

$\text{NH}_2\text{-Propyl@MCM41}$			
اندازه حفرات (nm)	حجم حفرات cc/g	مساحت سطح ( $\text{m}^2\text{g}^{-1}$ )	نمونه
۲/۴۶۳	۰/۸۸	۱۲۸۳/۹	MCM-41
۱/۹۲۵	۰/۳۱۴	۳۶۹/۵۲	$\text{NH}_2\text{Propyl@MCM-41}$

شکل ۵، تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی<sup>۱۱</sup> از نانوسیلیکای عاملدار شده با گروه‌های آمینی را نشان می‌دهد و به وضوح اندازه ذرات تشکیل شده نهایی کمتر از ۱۰۰ نانومتر است.

با توجه به رادیوکروماتوگرام حاصل ترکیب  $[\text{Ga}^{67}\text{-PP IX}]$  در فاز متحرک دارای  $R_f$  حدوداً صفر است. همچنین، کاتیون گالیم آزاد با  $R_f$  تقریبی ۰/۷۵ به مکان‌های بالاتر مهاجرت کرد. در حالی که، ترکیب  $[\text{Ga}^{67}\text{-PP IX...NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}]$   $R_f$  صفر در ابتدای کاغذ واتمن شماره ۲ به صورت پیک تک باقی ماند که این نتایج بر خلوص رادیوشیمیایی حدود ۹۸٪ دلالت دارد (شکل ۶).

همانطور که پیش‌بینی شده بود، چربی‌دوستی ترکیب  $[\text{Ga}^{67}\text{-PP IX...NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}]$  بالا است. ضریب تقسیم اندازه‌گیری شده وابسته به pH برای این ترکیب با توجه به رابطه "فعالیت فاز آبی / فعالیت فاز آلی = p" محاسبه شد و  $\text{Log p}$  برای آن در  $\text{pH} = 7$  مقدار ۰/۴۹ به دست آمد.

به دلیل نیم‌عمر زیستی نانومواد در بدن که در زمانی کمتر از ۴ ساعت شروع به تخریب شدن و خروج از بدن می‌کند، مطالعات پایداری تا ۴ ساعت بر فراورده نهایی انجام شد [۱۱].

<sup>11</sup> scanning electron microscope

این رادیوداروی با ارزش را برای مقاصد تصویربرداری توموگرافی کامپیوتری انتشار تک فوتون و مطالعات آینده فتودینامیک تراپی<sup>۱۲</sup> به عنوان یک ترکیب امیدوار کننده معرفی می کند.

در مقایسه با ترکیبات نشاندار مشابه برتری های نانوذرات نشاندار  $[^{67}\text{Ga}]\text{-PP IX...NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}$  به دو عامل ساختار و نوع رادیونوکلئید برمی گردد:

الف: در ترکیب کمپکس نشاندار پورفیرینی بر نانوسیلیکای عاملدار شده  $\text{NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}$ ، مقدار حضور عامل آمینی بر نانوسیلیکا ۱۳٪ است که در قیاس با مطالعات پیشین به مقدار ۳/۷٪ افزایش یافته و این افزایش منجر به بهبود انتقال این نانوماده از طریق گردش خون شد [۹].

ب: با انتخاب مناسب لیگاند پورفیرینی و حضور گروه های عاملی فراوان بر این لیگاند، در این پژوهش امکان اتصال چندگانه رادیونوکلئید گالیوم-۶۷ فراهم شد که باعث بالا رفتن مقدار نشاندارسازی و پایداری بیشتر ترکیب نشاندار در مقایسه با پورفیرین فلئوئوردار شد [۲].

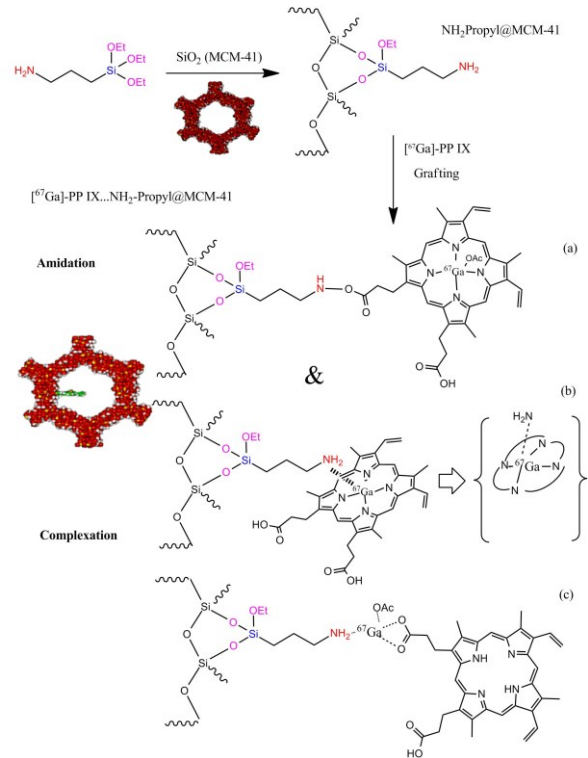
ج: انتخاب رادیونوکلئید گالیوم-۶۷ با نیم عمر بالا (۷۸/۳ ساعت) در مقایسه با رادیونوکلئید مس-۶۴ (با نیم عمر ۱۲/۷ ساعت) امکان بررسی های زیستی را با دقت بالاتر را فراهم می کند [۲].

د: با توجه به یکسان بودن عملکرد شیمیایی رادیونوکلئیدهای یک عنصر، انتخاب رادیونوکلئید گالیوم-۶۷، راه را برای استفاده از رادیونوکلئید گالیوم-۶۸ برای تصویربرداری های سه بعدی با استفاده از نشر پوزیترون هموار می کند.

د: حضور پورفیرین به همراه نانوسیلیکا امکان استفاده همزمان از تکنیک درمانی فتودینامیک تراپی با لیزر و تصویربرداری هسته ای را فراهم کرد [۹].

ه: در مقایسه با عملکرد پورفیرین های نشاندارسازی شده، در این پژوهش، حضور نانوسیلیکا در کنار لیگاند پورفیرینی نشاندار باعث افزایش جذب ترکیب نشاندار در تومور سرطانی شد [۳-۵].

و: در مقایسه با روش نشاندار سازی های گذشته، در این پژوهش از مواد سمی نظیر پیریدین، نمک های لیتیم و ترکیبات فلئوئوردار استفاده نشد تا روشی سبز برای تهیه ترکیب  $[^{67}\text{Ga}]\text{-PP IX...NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}$  ارائه شود [۲، ۶].

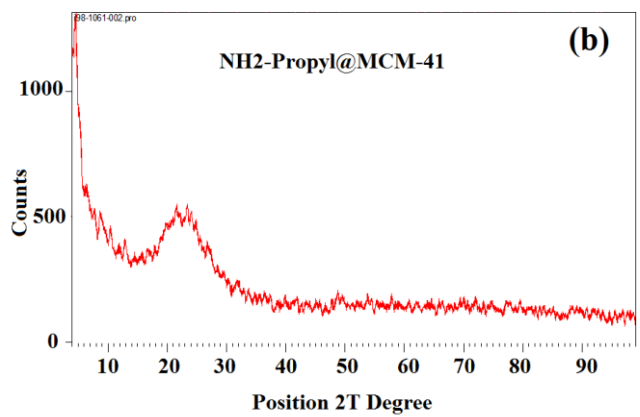
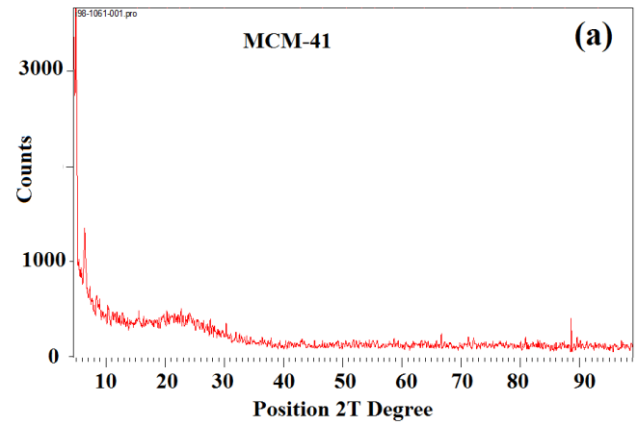
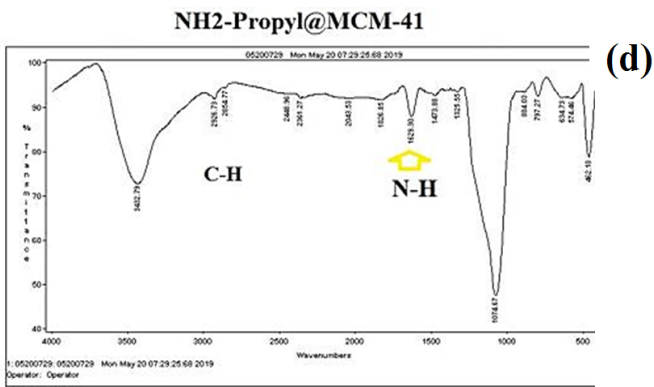


شکل ۱: فرمولاسیون پیشنهادی تثبیت کمپکس نشاندار پورفیرینی بر نانوسیلیکای عاملدار شده  $\text{NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}$

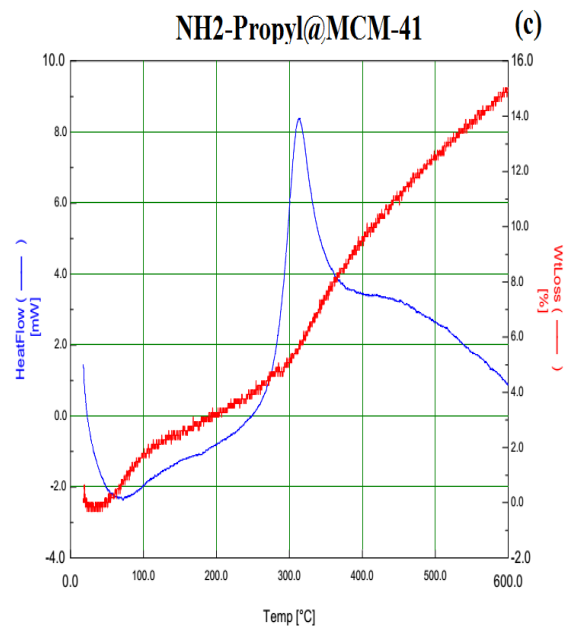
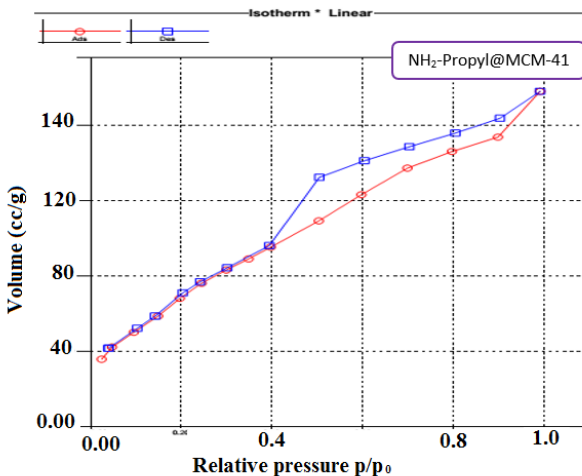
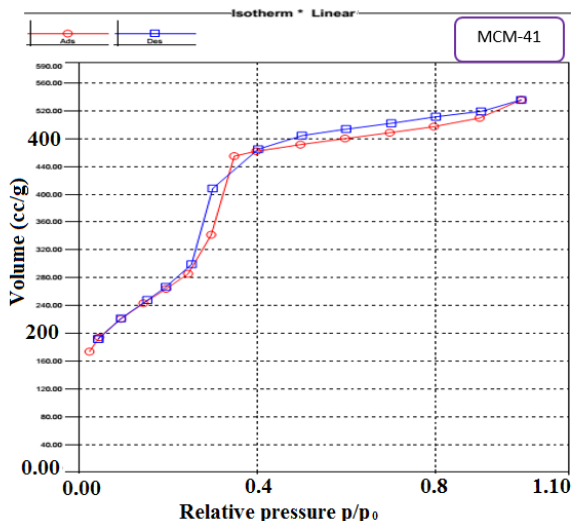
با توجه به دفع گالیوم-۶۷ از مسیر گوارشی و همچنین، قطبیت بسیار پایین پروتوپورفیرین که به دلیل دارا بودن فقط دو گروه کربوکسیلیک اسید بر آن القا می شود، این ترکیب بیشتر از مسیر گوارشی و از راه مدفوع دفع می شود و پراکنش رادیودارو در روده و مدفوع بسیار معنی دار است. هرچند کلیه ها نیز در تمام زمان های پس از تزریق مقداری فعالیت دارند که از وجود گروه های آمین بر MCM-41 ناشی می شود. همچنین طبق بررسی های انجام شده MCM-41 بیشتر از مسیر ادراری دفع می شود.

جذب رادیودارو به تومور با وجود کوچک بودن اندازه تومور، در تمام زمان ها سیر صعودی داشته و تثبیت کمپلکس پورفیرینی بر نانوذرات MCM-41، دارورسانی هدفمند را به تومور موجب شده است. نسبت مقدار جذب ترکیب نشاندار در تومور به جذب آن در ماهیچه، مقدار ۲/۶، ۲/۰۷، ۳/۸ و ۴/۹۶ به ترتیب در زمان های ۱، ۲، ۳ و ۴ ساعت پس از تزریق داخل وریدی است. نسبت بالای جذب تومور در مقایسه با ماهیچه، بیانگر هدفمندی موثر ترکیب  $[^{67}\text{Ga}]\text{-PPIX...NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}$  برای تومور است که همه این عوامل

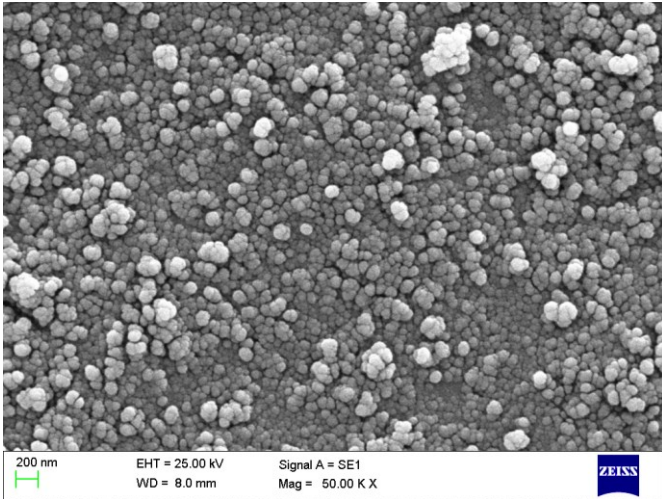
<sup>12</sup> PDT: photodynamic therapy



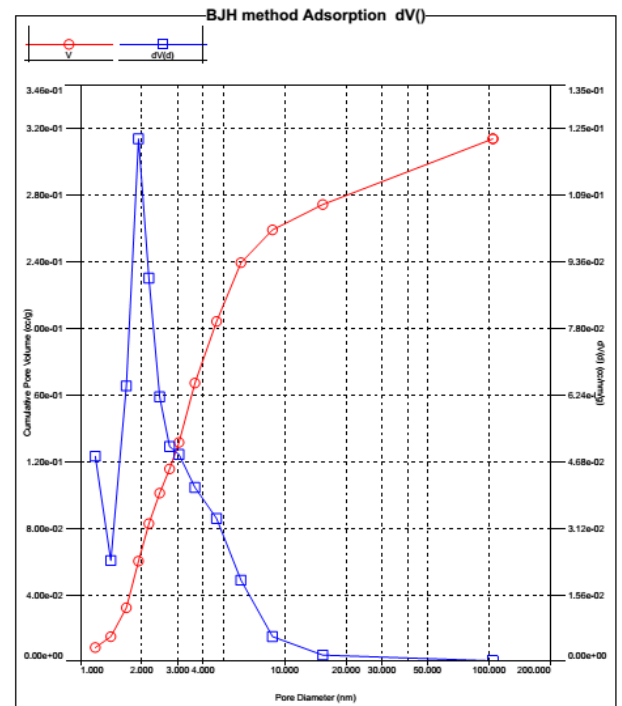
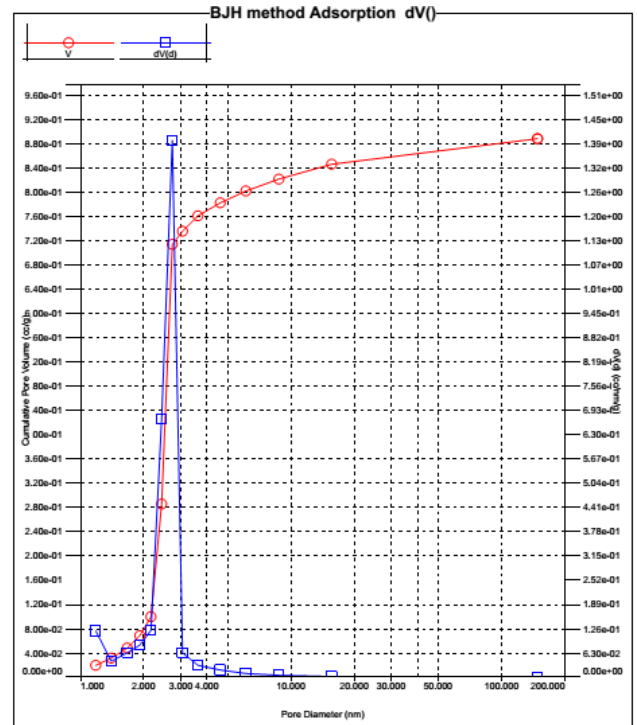
شکل ۲: نتایج آنالیزهای XRD (a&b) ، TGA/DSC (c) ، FT-IR (d) ترکیب NH<sub>2</sub>-Propyl@MCM-41 و پراش پرتو ایکس MCM-41.



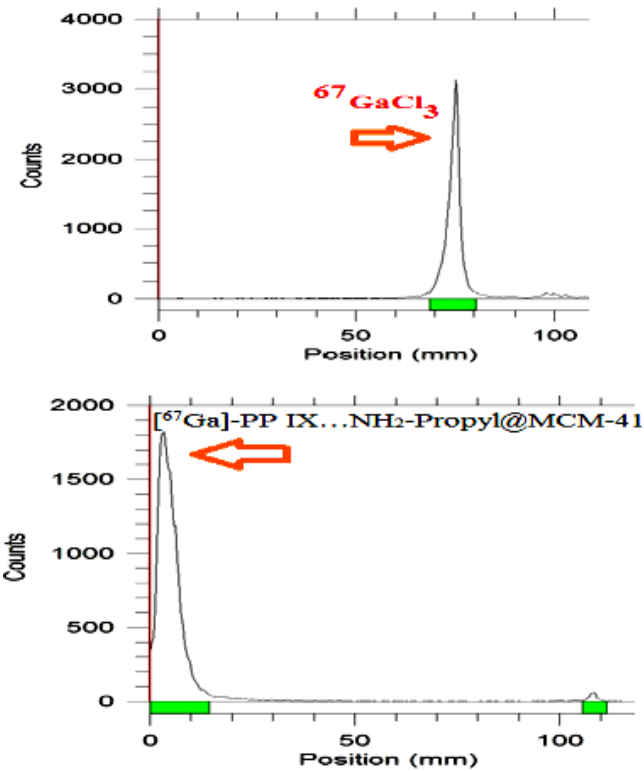
شکل ۳: نمودار هم‌دمای جذب - واجذب نیتروژن برای MCM-41 (بالا) و NH<sub>2</sub>-Propyl@MCM-41 (پایین)



شکل ۵: تصویر میکروسکوپ الکترونی از ترکیب NH<sub>2</sub>-Propyl@MCM-41



شکل ۴: نمودار توزیع قطر حفرات برای MCM-41 (الف) و ترکیب NH<sub>2</sub>-Propyl@MCM-41 (ب)



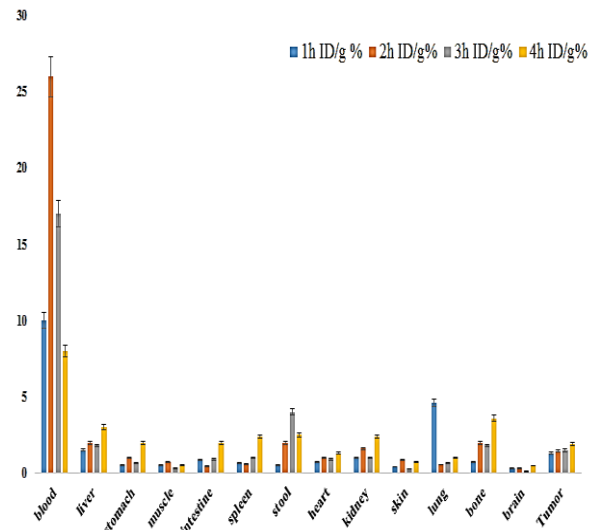
شکل ۶: رادیوگرام RTLC ترکیب NH<sub>2</sub>-Propyl@MCM-41 [67Ga]-PP IX

## ۴- نتیجه گیری

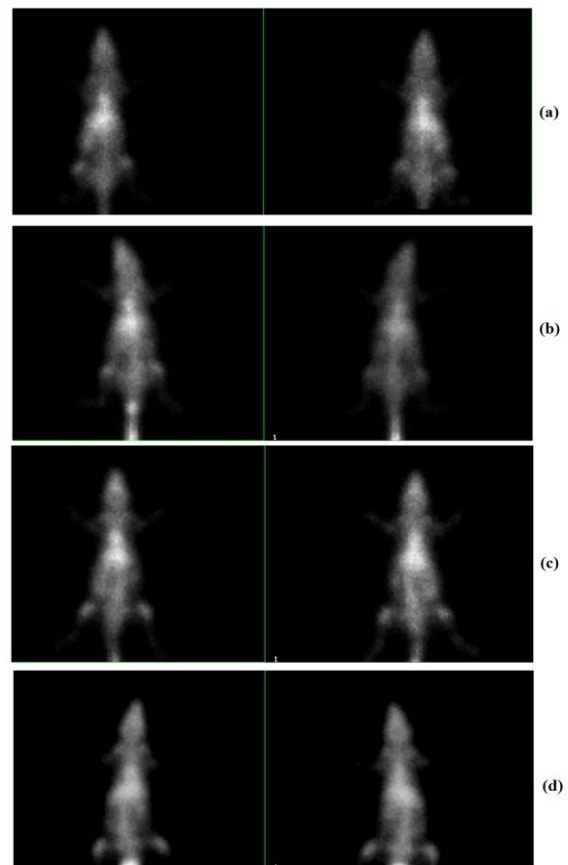
با در نظر گرفتن ویژگی‌های فارماکوکینتیکی برتر نانوجندسازه نشاندار رادیواکتیو  $[^{67}\text{Ga}]\text{-PP IX...NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}$  نظیر توزیع مناسب در بدن، دفع سریع، پایداری ساختاری مناسب، گردش مناسب در بدن از طریق خون و هدفمندی این ترکیب حاوی پورفیرین برای جذب در تومور که به واسطه تثبیت پورفیرین بر نانوذرات MCM-41 ایجاد شده است، این کمپلکس را می‌توان به‌عنوان یکی از گزینه‌های بالقوه و مناسب در تصویربرداری هسته‌ای و فتودینامیک‌تراپی برای مقاصد تشخیصی-درمانی معرفی کرد که در آینده می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

## مراجع

- [1] O. Akhavan, E. Ghaderi, "Graphene nanomesh promises extremely efficient in vivo photothermal therapy. *Small*, 9(21), 3593-3601, 2013.
- [2] Y. Fazaeli, S. Feizi, AR. Jalilian, A. Hejrani, "Grafting of  $[^{64}\text{Cu}]\text{-TPPF}_{20}$  porphyrin complex on Functionalized nano-porous MCM-41 silica as a potential cancer imaging agent. *Applied Radiation and Isotopes*. 112, 13-19, 2016.
- [3] Y. Fazaeli, A. Jalilian, M. Amini, A. Rahiminejad, S.Rajabifar, F. Bolourinovin, S. Moradkhani, "Preparation and preliminary evaluation of  $[^{67}\text{Ga}]\text{-tetra phenyl porphyrin complexes as possible imaging agents. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry}$ , 288(1), 17-24, 2011.
- [4] Y. Fazaeli, A. Jalilian, M. Amini, K. Ardaneh, A. Rahiminejad, F. Bolourinovin, S. Moradkhani, A. Majdabadi, "Development of a  $^{68}\text{Ga}$ -fluorinated porphyrin complex as a possible PET



شکل ۷: دیاگرام توزیع زیستی ترکیب  $[^{67}\text{Ga}]\text{-PP IX...NH}_2\text{-Propyl@MCM-41}$  در موش‌های توموری (تعداد ۳ موش در هر بازه زمانی قربانی شده‌اند)



شکل ۸. تصاویر SPECT (a) ۱ ساعت (b) ۲ ساعت (c) ۳ ساعت (d) ۴ ساعت پس از تزریق از راه ورید دمی



nanoparticles with efficient urinary excretion for nanomedicine, *Nano Lett*, 9, 442-448, 2009.

imaging agent. *Nuclear medicine and molecular imaging*, 46(1), 20-26, 2012.

[5] Y. Fazaeli, S. Shanehsazzadeh, A. Lahooti, S. Feizi, A. Jalilian, "Preclinical dosimetric estimation of [111In] 5, 10, 15, 20-tetra phenyl porphyrin complex as a possible imaging/PDT agent. *Radiochimica Acta*. 104(5), 327-336, 2016.

[6] Y. Fazaeli, MA. Hosseini, M. Afrasyabi, P. Ashtari, "<sup>68</sup>Ga@pyridine-functionalized MCM-41 mesoporous silica: a novel radio labeled composite for diagnostic applications, *Radiochimica Acta*. 107, 157-164, 2018.

[7] 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.

[8] Y. Fazaeli, M.A. Hosseini, F. Shahabinia, S. Feizi, "<sup>68</sup>Ga-5, 10, 15, 20-Tetrakis (2, 4, 6-trimethoxy phenyl) porphyrin: a novel radio-labeled porphyrin complex for positron emission tomography, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 320, 201-207, 2019.

[9] Y. Fazaeli, Z.Asgari, "DTPA-functionalized nano-porous MCM-41 silica: a new potential nanoengineered labeled composite for diagnostic applications, *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*. 42, 497-504, 2018.

[10] Y.Chen, X. Shi, B. Han, H. Qin, Z. Li, Y. Lu, J. Wang, and Y. Kong, The Complete Control for the Nanosize of Spherical MCM-41, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 12, 1-11, 2012.

[11] A.A. Burns, J. Vider, H. Ow, E. Herz, O. Penate-Medina, M. Baumgart, S.M. Larson, U. Wiesner, M. Bradbury, *Fluorescent silica*



# Study on biological distribution of a gallium-67 radionuclide labeled porphyrin complex grafted on functionalized MCM-41 nano silica as a nuclear imaging agent

Y. Fazaeli<sup>1\*</sup>, F. Asadi<sup>1,3</sup>, S. Namvar Aghdash<sup>3</sup>, S. Janitabar Darzi<sup>2</sup>, P. Ashtari<sup>1</sup>.

1. Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute (NSTRI), Box 14395-836, Tehran, Iran
2. Material and Fuel Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute (NSTRI), Tehran, Iran
3. Faculty of basic sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

**Abstract:** Nowadays, aminopropyl functionalized mesoporous silica MCM-41 is known as a potential anticancer-drug delivery system with a high surface area. In this work, so as to produce an image-guided drug delivery system for diagnostic applications, proto porphyrin was radiolabeled with [<sup>67</sup>Ga] radionuclide and this complex was grafted on 3-aminopropyl functionalized MCM- 41. The nanoparticles were assessed with radio thin layer chromatography (RTLC), X-ray diffraction, FTIR spectroscopy, surface area analysis (BET) and Thermogravimetry & Differential Scanning Calorimetry (TGA/ DSC) analyses. The pharmacokinetic profile evaluation of the radiolabeled nano silica, [<sup>67</sup>Ga]-PP IX...NH<sub>2</sub>@MCM-41 was done in Fibrosarcoma tumor-bearing rats and normal rats. This labeled nanocomposite with appropriate blood circulation in body, high structural stability, well tumor/muscle ID/g% ratio and fast excretion from the body can be proposed as an efficient nano engineered composite for upcoming tumor targeting/imaging nanotechnology-based applications.

**Keywords:** labeled porphyrin complex, nano silica, MCM-41, nuclear imaging.