

نشانداری سازی ایندرونیت با رادیوایزوتوپ رنیم-۱۸۸ و کنترل کیفی آن به عنوان رادیوداروی استخوان خواه

حسن رنجبر^{۱*}، رضا باقری^۲ و رضا داورخواه^۱

^۱ پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، تهران، ایران.

^۲ پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، تهران، ایران.

* تهران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، کدپستی: ۸۴۸۶-۱۱۳۶۵.

پست الکترونیکی: hranjbar@aeoi.org.ir

چکیده

عوارض شایع مربوط به بیماران با تومورهای سرطانی، متاستازهای استخوانی هستند. تاکنون رادیوداروهای استخوان خواه متعددی برای درمان متاستازهای استخوانی توسعه یافته است. ویژگی‌های مطلوب بیس فسفونات‌ها سبب شده است که در زمینه رادیوداروها مورد توجه قرار گیرند و مطالعات روی نسل‌های جدید آن‌ها انجام شود. هدف از این تحقیق تولید و کنترل کیفی رادیوداروی ساخته شده با ایندرونیت به عنوان نسل سوم بیس فسفونات‌ها است. بدین منظور ایندرونیت با رادیوایزوتوپ بتازای رنیم-۱۸۸ نشاندار شد. خلوص رادیوایزوتوپی با استفاده از طیف‌سنجی گاما و خلوص رادیو شیمیایی به روش کروماتوگرافی لایه‌ی نازک مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت توزیع بیولوژیکی این رادیودارو در موش ارزیابی شد. نتایج نشان داد که خلوص رادیوشیمیایی این ترکیب حدود ۹۷٪ است. بیشترین جذب مربوط به اندام هدف (استخوان) با مقدار ۷/۱۱٪ در صد در ۱۲ ساعت بعد از تزریق رادیودارو بود. کلیه‌ها و معده دو اندامی بودند که بیشترین مقدار تجمع رادیودارو پس از استخوان را داشتند (۲/۹٪ و ۲/۶٪ در ۴ ساعت). با توجه به امکان تولید این رادیودارو و همچنین توزیع مناسب آن در اندام‌های هدف و غیرهدف، می‌توان نتیجه گرفت که ایندرونیت به عنوان نسل سوم بیس فسفونات‌ها جذب مطلوب و مناسبی دارد و این رادیودارو می‌تواند در درمان متاستازهای استخوانی مفید باشد.

کلیدواژگان: کنترل کیفی، رادیودارو، توزیع زیستی، رنیم-ایندرونیت.

۱. مقدمه

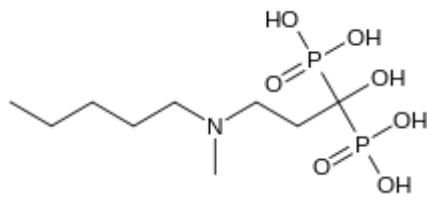
طریق سیستم لنفاوی و همچنین جریان خون به قسمت‌های دیگر که با منشأ آن فاصله دارد منتقل می‌شوند. اعضا و جوارحی که برای ایجاد متاستاز بسیار شایع و متداول هستند استخوان، کبد، ریه و مغز می‌باشند [۱].

متاستاز در بدن زمانی ایجاد می‌شود که سلول‌های سرطانی پس از جداسازی از یک تومور اولیه در یک قسمت از بدن به سایر قسمت‌ها رفته و در آن ناحیه شروع به رشد غیرطبیعی کند. اندام‌هایی که احتمال ایجاد متاستاز در آن‌ها هست به مؤلفه‌های مختلفی بستگی دارد. در ایجاد متاستاز، سلول‌های سرطانی از

پایین نژگه دا شته شود. امروزه رادیوایزوتوپ های ^{166}Ho ، ^{117m}Sn ، ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{153}Sm و ^{177}Lu برای کاهش درد متاستازهای استخوان پیشنهاد و به کار گرفته شده است [۶،۵].

ویژگی های جذاب و متقاعد کننده رنیوم-۱۸۸، مانند در دسترس بودن، هزینه مناسب و خواص هسته ای مطلوب، آن را به نامزدی مناسب برای تولید رادیوداروهای جدید تبدیل کرده است. از طرف دیگر تعدادی از لیگاندهای مختلف فسفونات با این رادیوایزوتوپ نشاندار شده و بهره مؤثری را در تسکین درد استخوان نشان داده اند [۷-۹].

با توجه به افزایش روزافزون افراد مبتلا به سرطان در جهان و ایران و همچنین تنوع تومورها در افراد، اهمیت و ضرورت تولید رادیوداروهای جدید مبتنی بر نسل های جدید لیگاندها را نشان می دهد. لذا هدف از این تحقیق ارزیابی و بررسی امکان پذیری تولید رادیودارویی مبتنی بر لیگاند ایندرونیت (شکل ۱) به عنوان نسل جدید (سوم) بیس فسفونات ها با رادیوایزوتوپ رنیوم-۱۸۸ جهت تسکین دردهای متاستاز استخوان می باشد.



شکل (۱): ساختار شیمیایی لیگاند ایندرونیت.

۲. بخش تجربی

۱.۲. مواد و تجهیزات

در این تحقیق $^{188}\text{ReO}_4^-$ از مولد رادیوایزوتوپی تنگستن- ^{188}Re که از بارگذاری تنگستن- ^{188}Re روی ستون جذب آلومینایی ساخته شده و با محلول نمکی ۰/۹ درصد

استخوان ها به دلیل رشد سلولی و گردش خون بسیار مناسب مکان مناسب و مستعدی برای رشد سلول های سرطانی منتقل شده هستند به طوری که شرایط خوبی را برای تکثیر آنها ایجاد می کنند. ۶۵-۷۵ درصد از سرطان های پروستات، ۳۰-۴۰ درصد از سرطان های ریه، ۶۰ درصد از سرطان های تیروئید و ۶۵-۷۵ درصد از سرطان های سینه همراه با متاستازهای استخوانی هستند. شایع ترین مشکلاتی که بیماران با متاستازهای استخوانی با آن مواجه هستند درد غیرقابل تحمل، شکستگی استخوان، فشردگی عصب، هایپرکلسمی^۱، آسیب نخاعی، آسیب مغز استخوان و کاهش محسوس کیفیت زندگی است [۲].

برخی از درمان ها مانند شیمی درمانی، پرتودرمانی خارجی، درمان هورمونی، استفاده از قرص های مسکن و بیس فسفونات ها و همچنین رادیوداروهای استخوان خواه برای کمک به این بیماران در تسکین درد متاستازهای استخوانی استفاده می شود. در برخی از کارهای اخیر از ترکیب دو روش درهانی مانند ترکیب روش شیمی درمانی با رادیوتراپی و یا ترکیب روش پرتودرمانی خارجی با رادیوداروها استفاده شده است که به نتایج امیدوارکننده ای دست یافته اند [۳،۴].

با توجه به این که در متاستاز استخوان معمولاً نواحی متعددی درگیر می شوند، استفاده از یک رادیودارویی استخوان خواه به منظور درمان گسترده متاستازهای استخوانی به ویژه جهت کاهش درد سودمند خواهد بود. استرانسیم-۸۹ و فسفر-۳۲ در اوایل دهه ۴۰ برای درمان متاستاز استخوان مورد بررسی قرار گرفتند. پس از آن، تحقیقات علمی برای کشف دیگر رادیوایزوتوپ ها با خصوصیات فیزیکی بهتر و اثرات جانبی کمتر ادامه یافت. مهمترین موضوع مورد توجه در توسعه رادیوداروها به عنوان عامل کاهش درد استخوان، دوز ارائه شده به اندام های حساس مانند مغز استخوان و اندام جنسی است. در حالی که متاستاز استخوانی دوز مناسب و کافی دریافت می کند، دوز اندام های حساس و غیرهدف باید تا حد ممکن

¹ Hypercalcemia

نوار را در حلال سالیسین و استون (فازهای متحرک) به طور جداگانه به صورتی که نقطه مورد نظر در فاز متحرک قرار نگیرد گذاشته می شود و پس از جدا سازی و رسیدن حلال به بالاترین قسمت نوار، با اسکنر کروماتوگرافی نوار اسکن و شمارش می گردد.

برای ارزیابی توزیع زیستی رادیوداروی تولید شده، در حدود ۵۰ میکرولیتر از محلول نشاندار شده به موش های با وزن میانگین ۳۵ گرم (۳۲-۳۸ گرم) تزریق شد و در بازه های زمانی ۲، ۴، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تزریق تشریح شدند. توزیع فعالیت در اندام های مختلف به صورت درصد فعالیت تزریق شده در گرم اندام (%ID/g) با استفاده از آشکار ساز ژرمانیم با خلوص بالا (HPGe) اندازه گیری و بر اساس فرمول زیر محاسبه گردید.

$$\%ID/g(t) = \frac{A_{Organ}(t)/M_{Organ}}{A_{Total}(t)} \quad (1)$$

که $A_{Organ}(t)$ فعالیت $^{188}Re - IBA$ در نمونه (اندام) است، M_{Organ} جرم نمونه و $A_{Total}(t)$ فعالیت رادیوداروی تزریق شده به موش است.

۳. نتایج و بحث

از آنجایی که رنیم-۱۸۸ استفاده شده در این تحقیق از ژنراتور تنگستن/رنیم ساخته شده در شرکت پارس ایزوتوپ تهیه شده است و این ژنراتور بر اساس جذب رادیوایزوتوپ مادر در ستون آلومینا طراحی گردیده است لذا احتمال حضور ناخالصی رادیوایزوتوپ تنگستن به عنوان هادر رنیم در نمونه ی شسته شده از ژنراتور وجود دارد که برای بررسی این موضوع،

NaCl شسته می شود از شرکت پارس ایزوتوپ تهیه و استفاده شد. برای تعیین مقدار فعالیت رادیوایزوتوپ شسته شده از ژنراتور (مولد) و همچنین برای بررسی خلوص رادیوایزوتوپی برای حضور یا عدم وجود رادیوایزوتوپ های احتمالی دیگر از طیف سنجی گاما مجهز به آشکار ساز ژرمانیم فوق خالص ساخت شرکت اورتک^۲ (با بازدهی نسبی ۳۰٪) استفاده شد. بررسی خلوص رادیو شیمیایی با استفاده از سیستم کروماتوگرافی توسط یک اسکنر کروماتوگرافی لایه ی نازک، Bioscan AR۲۰۰۰ پاریس، فرانسه انجام شد.

۲.۲. روش کار

برای تولید رادیوداروی $^{188}Re - IBA$ و کنترل کیفی آن، ابتدا لیگاند ایبندرونیت را با محلول تازه شسته شده از ژنراتور ذکر شده در بالا مخلوط کرده و همچنین از کلرید قلع و اسکوربیک اسید به عنوان عامل کاهنده و آنتی اکسیدانت استفاده شد. سپس با استفاده از هیدروکلریک اسید، pH محلول به حدود ۲ رسانده شد. پس از آن در حدود ۳۰ دقیقه برای انجام واکنش و نشانداری سازی، محلول در آب جوش (دما ۹۵ درجه) نگه داشته شد. پس از انجام واکنش، محلول خنک شد تا به دمای اتاق رسید. در نهایت با استفاده از بافر استات pH محلول به حدود ۷ که مناسب تزریق به بدن باشد رسانده شد.

برای بررسی خلوص رادیو شیمیایی از دو محلول جداگانه ی سالیسین و استون به عنوان فازهای متحرک و کاغذ واتمن نامبر وان^۳ (نوار باریک به طول ۱۰ و عرض ۱/۵ سانتی متر) به عنوان فاز ساکن استفاده شد به این صورت که نقطه ای از محلول تولید شده را در یک سانتی متری پایین نوار قرار داده و سپس

³ Whatman Paper No.1

² ORTEC

(۲) میزان پرهنات آزاد - میزان رنیم کاهش یافته - ۱۰۰ = خلوص (%)

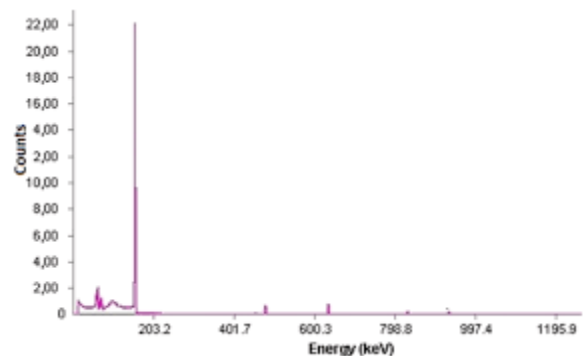
با توجه به نیمه عمر رنیم-۱۸۸، ارزیابی توزیع بیولوژیکی $IBA - Re^{188}$ تا ۴۸ ساعت پس از تزریق در نظر گرفته شد. پس از تزریق رادیوداروی تولید شده به موش از طریق ورید دمی، در بازه های زمانی ۲، ۴، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت، این موش ها تشریح شدند.

در هر بازه زمانی دو موش قربانی شد و ابتدا خون از طریق قلب بیرون کشیده شد و سپس اندام ها و بافت های عضله، کبد، ریه، کلیه، استخوان، روده، معده و قلب و... برای تعیین فعالیت جدا شدند.

میزان فعالیت تجمع یافته در اندام ها برای هر موش جداگانه محاسبه و میانگین آن دو به عنوان میزان فعالیت تجمع یافته در آن اندام برای آن فاصله زمانی در نظر گرفته شد. شکل ۳ درصد فعالیت تجمع یافته به ازای گرم (ID/g) در اندام های مختلف موش را نشان می دهد.

همان طور که شکل ۳ نشان می دهد تجمع $IBA - Re^{188}$ در خون در محدوده ۰/۵ درصد است و نشان دهنده ی تجمع پایین رادیودارو در خون پس از تزریق است. علاوه بر این رادیودارو سریع از خون پاک می شود (ID/g) در ۲ ساعت ۱/۷٪ و در ۲۴ ساعت ۰/۰۵٪ که نشان می دهد نیمه عمر فیزیولوژی کوتاهی در خون دارد و همچنین سایر اعضا دوزهای غیر ضروری قابل توجهی دریافت نمی کنند. همان طور که از شکل ۳ قابل مشاهده است و از رادیوداروهای استخوان خواه انتظار می رود بخش عمده ای از فعالیت تزریقی $IBA - Re^{188}$ در استخوان تجمع یافته است. حداکثر میزان ID/g در حدود ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از تزریق است. همچنین می توان دید که مقدار ID/g در زمان تحقیق در استخوان تقریباً ثابت است.

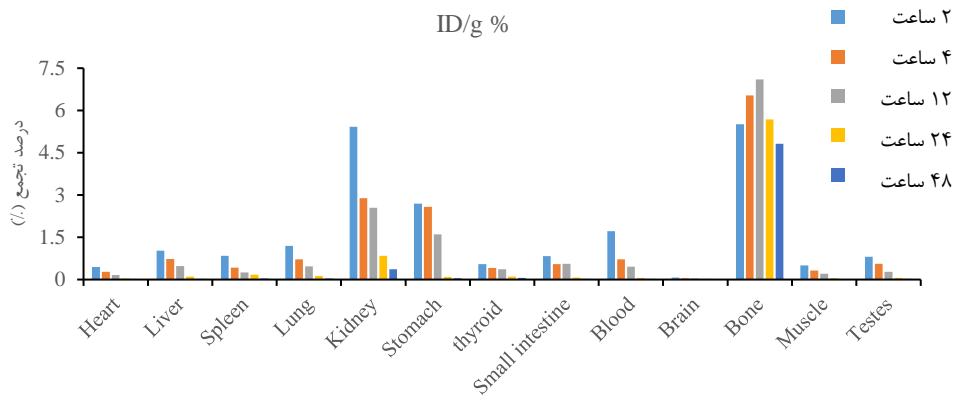
طیف سنجی گامای نمونه با استفاده از یک آشکار ساز HPGe وجود آلودگی در نمونه را همانطور که شکل ۲ نشان می دهد رد کرد. این طیف یک هفته پس از دو شیده شدن نمونه که معادل ۱۰ نیمه عمر رنیم-۱۸۸ است اندازه گیری شده است. همانطور که از این شکل مشخص است به جز فوتوپیک های ۱۵۵، ۴۷۸ و ۶۳۳ کیلو الکترون ولت که مربوط به رنیم-۱۸۸ است پیک دیگری که نشان دهنده ناخالصی باشد وجود ندارد.



شکل (۲): طیف گامای نمونه رنیم دوشیده شده از ژناتور.

به منظور ارزیابی خلوص رادیو شیمیایی بایستی مقدار پرهنات آزاد (ReO_4^-) و رنیوم کاهش یافته (ReO_2) در ترکیب مشخص شود که برای اندازه گیری پرهنات آزاد (ReO_4^-)، استون به عنوان فاز متحرک مورد استفاده قرار گرفت. در این سیستم پرهنات آزاد با فاز متحرک حرکت می کند و در پایین کاغذ واتمن کمپلکس $IBA - Re^{188}$ و رنیوم کاهش یافته (ReO_2) باقی می ماند.

برای تعیین رنیوم کاهش یافته (ReO_2)، از سالیسیلین ۰/۹٪ استفاده شد. در این سیستم اجزایی که با فاز متحرک حرکت می کنند $IBA - Re^{188}$ و پرهنات آزاد (ReO_4^-) هستند و رنیوم کاهش یافته (ReO_2) در نقطه ی اولیه باقی می ماند. بنابراین با مشخص شدن میزان دو عامل فوق خلوص رادیو شیمیایی مطابق با فرمول ۲ در حدود ۹۷٪ به دست آمد:



شکل (۳): درصد فعالیت تجمع یافته رادیو داروی $^{188}\text{Re-IBA}$ در هر اندام.

زیادی به هدف‌های بزرگتر و در مورد رادیو داروی استخوان‌خواه باعث تحویل دوز به مغز استخوان برای فرسایش مغز استخوان^۴ می‌شود. مقایسه جذب استخوانی نسل‌های مختلف بیس فسفونات‌های نشانداری شده با رنیم-۱۸۸ جالب و قابل تأمل خواهد بود. با توجه به میزان ID/g ۱٪ استخوان در این تحقیق به‌عنوان نسل سوم بیس فسفونات‌ها و میزان جذب استخوانی نسل دوم بیس فسفونات‌ها [۱۱] و نسل اول بیس فسفونات‌ها [۱۲] که به ترتیب در حدود ۰/۸۱٪ و ۱/۰٪ هستند می‌توان نتیجه گرفت نسل سوم جذب استخوانی مطلوب‌تری دارد.

۴. نتیجه‌گیری

بیشتر سرطان‌ها، پس از مدتی به سیستم لنفاوی و رگ‌های خونی نفوذ کرده و از طریق جریان گردش خون، خود را به محل جدیدی می‌رسانند و در محل‌های متمرکز شده رشد می‌کنند و سبب متاستاز می‌شوند. استخوان محل شایعی برای ایجاد متاستاز می‌باشند و به‌همین دلیل منجر به درد و دیگر مشکلات برای بیماران می‌شود. پرتودرمانی سیستمیک یک روش مؤثر در درمان و تسکین متاستازهای استخوانی است و در این روش از رادیو داروها برای از بین بردن تومورها استفاده می‌شود. رادیو داروهای مبتنی بر رادیوایزوتوپ‌های بتا که ساختار آن‌ها

کلیه‌ها و معده دو اندامی هستند که بیشترین مقدار فعالیت پس از استخوان را دارا هستند. میزان ID/g نسبتاً بالا معده در ساعات اولیه احتمالاً مربوط به محتویات معده است (۲/۰۷٪) ولی با گذشت ۴ تا ۱۲ ساعت این مقدار کاهش محسوسی پیدا می‌کند بنابراین مقدار بالا در ابتدای تزریق م. شکلی بوجود نمی‌آورد. همچنین التهاب حاد به علت تابش که منجر به آسیب جدی به کلیه می‌شود، تنها پس از قرار گرفتن در معرض پرتوگیری بیش از ۱۰۰۰ سانتی‌گری رخ می‌دهد [۱۰]. بنابراین ID/g اندازه‌گیری شده در این اندام‌ها مشکلی ایجاد نمی‌کند. از طرف دیگر جذب کلیه رادیو دارو پس از یک ساعت ۵/۴۲ درصد بود که در ۱۲ ساعت به ۲/۵۴ درصد کاهش یافت و در نهایت در ۴۸ ساعت به ۰/۳۷ درصد رسید. از این دفع و جذب می‌توان دریافت که راه اصلی دفع این رادیو دارو، دفع کلیوی است.

همان‌طور که در شکل ۳ دیده می‌شود، میزان جذب استخوان $^{188}\text{Re-IBA}$ در ۴ ساعت ۵/۵٪ است به‌طوری که این میزان با زمان افزایش می‌یابد و این میزان در ۱۲ ساعت پس از تزریق به ۷/۱٪ می‌رسد. رادیوایزوتوپ رنیم-۱۸۸ با نیمه‌عمر کوتاه‌تر نسبت به رنیم-۱۸۶ و با داشتن برد نفوذ بلندتر در بافت و ذرات بتای با انرژی بالاتر باعث تحویل دوز ناگهانی

⁴ bone marrow ablation

توزیع بیولوژیکی این رادیودارو در موش نشان داد که این رادیودارو به میزان قابل توجهی در هدف (استخوان) متمرکز شده و مقدار خیلی کمی از آن در بافت‌های دیگر مانند کلیه و کبد تجمع کرده است. از نتایج مطلوب کنترل کیفی و جذب استخوانی بالا که از ویژگی مهم این رادیودارو است می‌توان پیش‌بینی کرد که پس از مطالعات تکمیلی و محاسبات دوزیمتری بتوان از این رادیودارو برای تسکین درد و درمان استخوان استفاده کرد.

۵. تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از مدیرعامل و کارکنان شرکت پارس‌ایزوتوپ که با موافقت گذراندن «فرصت مطالعاتی صنعتی» در آن شرکت مقدمات انجام و ارتقاء کیفی این تحقیق را فراهم کردند صمیمانه تقدیر و تشکر کنند.

معمولاً با نشاندارسازی بیس فسفونات‌ها با آن‌ها ساخته می‌شود، به‌طور گسترده در درمان و تسکین استفاده می‌گردند. دلیل تجمع ترکیبات بیس فسفونات‌ها در استخوان این است که گروه فسفونات این لیگاند به کلسیم هیدروکسی آپاتیت استخوان متصل می‌شوند. بیس فسفونات‌ها در سه کلاس (نسل) مختلف دسته‌بندی می‌شوند: نسل اول بیس فسفونات‌های غیرحاوی نیتروژن (BPs) و نسل دوم و سوم بیس فسفونات‌های حاوی نیتروژن (N-BPs) مانند آلندرونیت، زولدرونیت و ایندرونیت. در میان رادیوایزوتوپ‌های بتازا، رنیم-۱۸۸ با داشتن ویژگی‌های مطلوب و متقاعدکننده مانند در دسترس بودن، هزینه مناسب و خواص هسته‌ای مناسب، گزینه جذابی برای تولید رادیوداروی استخوان‌خواه جدید مبتنی بر لیگاند نسل سوم بیس فسفونات‌ها مانند ایندرونیت بود. لذا به تولید و انجام کنترل کیفی رادیوداروی $^{188}\text{Re} - \text{IBA}$ پرداخته شد. نتایج کنترل کیفی و

۶. مراجع

1. A. E. Bădilă, D. M. Rădulescu, A. -G. Niculescu, A. M. Grumezescu, M. Rădulescu, A. R. Rădulescu. Recent advances in the treatment of bone metastases and primary bone tumors: An up-to-date review. *Cancers* 13 (16) (2021) 4229.
2. R. Zajączkowska, M. Kocot-Kępska, W. Leppert, J. Wordliczek. Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 20 (23) (2019) 6047.
3. H. Ranjbar, A. Bahrami-Samani, D. Beiki, M. Ghannadi-Maragheh. Development of $^{153}\text{Sm}/^{177}\text{Lu}$ -EDTMP as a possible therapeutic complex. *Iranian J. Nucl. Med.* 25 (1) (2017) 11-16.
4. C. Petit, B. Lacas, J. P. Pignon, Q. T. Le, V. Grégoire, C. Grau, A. Hackshaw, B. Zackrisson, M. K. B. Parmar, J. W. Lee, M. G. Ghi, G. Sanguineti, S. Temam, M. Cheugoua-Zanetsie, B. O'Sullivan, M. R. Posner, E. E. Vokes, J. J. Cruz Hernandez, Z. Szutkowski, E. Lartigau, V. Budach, R. Suwiński, M. Poulsen, S. Kumar, S. Ghosh Laskar, J. J. Mazon, B. Jeremic, J. Simes, L. P. Zhong, J. Overgaard, C. Fortpied, P. Torres-Saavedra, J. Bourhis, A. Aupérin, P. Blanchard. MACH-NC and MARCH Collaborative Groups. Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: an individual patient data network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 22 (5) (2021) 727-736.
5. Z. Pourhabib, H. Ranjbar, A. Bahrami Samani, A. A. Shokri. Appraisal of $^{186}/^{188}\text{Re}$ -HEDP, a new compositional radiopharmaceutical. *J. Radioanalytical Nucl. Chem.* 322 (2019) 1133-1138.
6. N. Salek, S. Vosoughi, A. Bahrami Samani, S. Shirvani Arani, M. Ghannadi Maragheh. Radiolabeled TPP with $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ in vivo generator as a novel therapeutic agent. *J. Radioanalytical Nucl. Chem.* 326 (2020) 813-821.
7. H. Ranjbar, Z. Pourhabib. Human Absorbed Dose Evaluation of ^{177}Lu -Lu-IBA as a Bone Palliative Candidate. *Nuklearmedizin Nucl. Med.* 60 (5) (2021) 375-380.

8. T. Xu, Y. Wang, Z. Chen, H. Liu, S. Yang, G. Liu, Y. Zhao, W. Fu, L. Liu, K. Xiang, D. Peng, Y. Chen. Preparation, characterization, and preliminary imaging study of [^{188}Re] rebandronate as a novel theranostic radiopharmaceutical for bone metastasis. *Contrast Media Mol. Imaging* 2022 (2022) 7684076.
9. L. Moghaddam-Banaem, S. Setayeshi, M. Ghannadi, S. Ahmadi, R. Gholipour, M. Firouz zarah, S. Mazidi, S. Mirfalah. Production and labeling of rhenium-186 and 188 via HEDP using natural rhenium and its biodistribution in rats. *J. Nucl. Sci. Tech. (JonSat)*, 29 (4) (2009) 43-49.
10. W. Y. Lin, C. P. Lin, S. J. Yeh, B. T. Hsieh, , Z. T. Tsai, G. Ting, T. C. Yen, S. J. Wang, F. Knapp Jr, M. G. Stabin. Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate: a new generator-produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases. *Eur. J. Nucl. Med.* 24 (1997) 590-595.
11. M. Erfani, N. Rahmani, A. Doroudi, M. Shafiei. Preparation and evaluation of rhenium-188-pamidronate as a palliative treatment in bone metastasis. *Nucl. Med. Biol.* 49 (2017) 1-7.
12. B. L. Faintuch, S. Faintuch, E. Muramoto, Complexation of ^{188}Re -phosphonates: in vitro and in vivo studies. *Radiochimica Acta* 91(10) (2003) 607-612.