

نشان‌دارسازی ایندرونیت با رادیوایزوتوپ رنیم-۱۸۸ و کنترل کیفی آن به‌عنوان رادیوداروی استخوان‌خواه

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 استخوان‌خواه 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 ساخته‌شده با ایندرونیت به‌عنوان نسل سوم بیس فسفونات‌ها است. بدین منظور ایندرونیت با رادیوایزوتوپ بتازای رنیم-۱۸۸ نشان‌دار شد. خلوص رادیوایزوتوپی با استفاده از طیف‌سنجی گاما و خلوص رادیوشیمیایی 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 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 به‌عنوان نسل سوم بیس فسفونات‌ها جذب مطلوب و مناسبی دارد و این رادیودارو می‌تواند در درمان متاستازهای استخوانی مفید باشد.

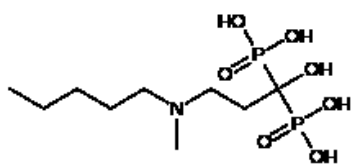
کلیدواژگان: کنترل کیفی، رادیودارو، توزیع زیستی، رنیم-ایندرونیت.

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]. استخوان‌ها به‌دلیل رشد سلولی و گردش خون بسیار مناسب مکان مناسب و مستعدی برای رشد

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

حساس و غیرهدف باید تا حد ممکن پایین نگه داشته شود. امروزه رادیوایزوتوپ‌های ^{188}Re ، ^{186}Re ، ^{117}mSn ، ^{166}Ho ، ^{153}Sm و ^{177}Lu برای کاهش درد متاستازهای استخوان پیشنهاد و به کار گرفته شده است [۶،۵]. ویژگی‌های جذاب و متقاعد کننده رنیوم-۱۸۸، مانند در دسترس بودن، هزینه مناسب و خواص هسته‌ای 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 داده‌اند [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 نسل‌های جدید لیگاندها را نشان می‌دهد. بنابراین هدف از این تحقیق ارزیابی و بررسی امکان‌پذیری تولید رادیودارویی مبتنی بر لیگاند ایندرونیت (شکل ۱) به‌عنوان نسل جدید (سوم) بیس‌فسفونات‌ها با رادیوایزوتوپ رنیوم-۱۸۸ جهت تسکین دردهای متاستاز استخوان است.



شکل (۱): ساختار شیمیایی لیگاند ایندرونیت.

۲. بخش تجربی

۱.۲. مواد و تجهیزات

در این تحقیق $^{188}\text{ReO}_4^-$ از مولد رادیو ایزوتوپی تنگستن- $^{188}\text{Re}/^{188}\text{Re}$ که از بارگذاری تنگستن-۱۸۸ روی ستون جذب آلومینایی ساخته شده و با محلول نمکی ۰/۹ درصد

سلول‌های سرطانی منتقل شده هستند به طوری که شرایط خوبی را برای تکثیر آن‌ها ایجاد می‌کنند. ۶۵-۷۵ درصد از سرطان‌های پروستات، ۳۰-۴۰ درصد از سرطان‌های ریه، ۶۰ درصد از سرطان‌های تیروئید و ۶۵-۷۵ درصد از سرطان‌های سینه همراه با متاستازهای استخوانی هستند. شایع‌ترین 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 درمان‌ها مانند شیمی‌درمانی، پرتودرمانی خارجی، درمان هورمونی، استفاده از قرص‌های مسکن و بیس‌فسفونات‌ها و همچنین رادیوداروهای استخوان‌خواه برای کمک به این بیماران در تسکین درد متاستازهای استخوانی استفاده می‌شود. در برخی از کارهای اخیر از ترکیب دو روش درمانی مانند ترکیب روش شیمی‌درمانی با رادیوتراپی و یا ترکیب روش پرتودرمانی خارجی با رادیوداروها استفاده شده است که به نتایج امیدوارکننده‌ای دست یافته‌اند [۳،۴].

با توجه به این‌که در متاستاز استخوان معمولاً نواحی متعددی درگیر می‌شوند، استفاده از یک رادیوداروی استخوان‌خواه به منظور درمان گسترده متاستازهای استخوانی به‌ویژه 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 رادیوایزوتوپ‌ها 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 اندام‌های حساس مانند مغز استخوان و اندام جنسی است. در حالی‌که متاستاز استخوانی دوز مناسب و کافی دریافت می‌کند، دوز اندام‌های

¹ Hypercalcemia

به صورتی که نقطه مورد نظر در فاز متحرک قرار نگیرد گذاشته می‌شود و پس از جداسازی و رسیدن حلال به بالاترین قسمت نوار، با اسکنر کروماتوگرافی نوار اسکن و شمارش می‌گردد. برای ارزیابی توزیع زیستی رادیوداروی تولیدشده، در حدود ۵۰ میکرولیتر از محلول نشان‌دار شده به موش‌های با وزن میانگین ۳۵ گرم (۳۲-۳۸ گرم) تزریق شد و در بازه‌های زمانی ۲، ۴، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تزریق تشریح شدند. توزیع فعالیت در اندام‌های مختلف به صورت درصد فعالیت تزریق شده در گرم اندام (%ID/g) با استفاده از آشکارساز ژرمانیم با خلوص بالا (HPGe) اندازه‌گیری 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 $^{188}\text{Re} - \text{IBA}$ 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 پارس‌ایزوتوپ 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 مادر رنیم در نمونه شسته شده از ژنراتور وجود دارد که برای بررسی این موضوع، طیف‌سنجی گامای نمونه با استفاده از یک آشکارساز HPGe وجود آلودگی در نمونه را همان‌طور که شکل ۲ نشان می‌دهد، رد کرد. این طیف یک هفته پس از دوشیده شدن نمونه که معادل ۱۰ نیمه‌عمر رنیم-۱۸۸ است اندازه‌گیری شده است. همان‌طور که از این

NaCl شسته می‌شود از شرکت پارس‌ایزوتوپ 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 رادیوایزوتوپ‌های احتمالی دیگر از طیف‌سنجی گاما مجهز به آشکارساز ژرمانیم فوق خالص ساخت شرکت اورتک^۲ (با بازدهی نسبی ۳۰٪) استفاده شد. بررسی خلوص رادیوشیمیایی با استفاده از سیستم کروماتوگرافی توسط یک اسکنر کروماتوگرافی لایه‌ی نازک، Bioscan AR۲۰۰۰ پاریس، فرانسه انجام شد.

۲.۲. روش کار

برای تولید رادیوداروی $^{188}\text{Re} - \text{IBA}$ و کنترل کیفی آن، ابتدا لیگاند ایندرونیت 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 آنتی‌اکسیدانت 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 نشان‌دارسازی، 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 رادیوشیمیایی از دو محلول جداگانه‌ی سالین و استون به عنوان فازهای متحرک و کاغذ واتمن نامبر وان^۳ (نوار باریک به طول ۱۰ و عرض ۱/۵ سانتی‌متر) به عنوان فاز ساکن استفاده شد به این صورت که نقطه‌ای از محلول تولیدشده را در یک سانتی‌متری پایین نوار قرار داده و سپس نوار را در حلال سالین و استون (فازهای متحرک) به طور جداگانه

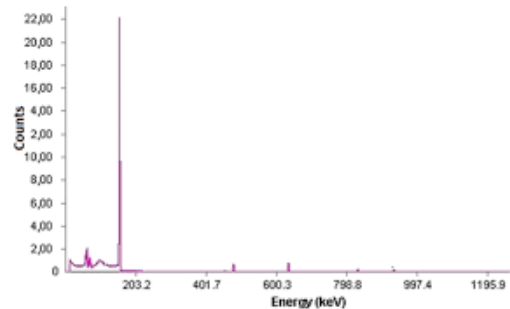
³ Whatman Paper No.1

² ORTEC

عضله، کبد، ریه، کلیه، استخوان، روده، معده و قلب و... برای تعیین فعالیت جدا شدند. میزان فعالیت تجمع یافته در اندامها برای هر موش جداگانه محاسبه و میانگین آن دو به عنوان میزان فعالیت تجمع یافته در آن اندام برای آن فاصله‌ی زمانی در نظر گرفته شد. شکل ۳ درصد فعالیت تجمع یافته به ازای گرم (% ID/g) در اندامهای مختلف موش را نشان می‌دهد.

همان‌طور که شکل ۳ نشان می‌دهد تجمع $^{188}\text{Re} - \text{IBA}$ در خون در محدوده‌ی ۰/۵ درصد است و نشان‌دهنده تجمع پایین رادیودارو در خون پس از تزریق است. علاوه‌براین رادیودارو سریع از خون پاک می‌شود (ID/g) در ۲ ساعت ۱/۷٪ و در ۲۴ ساعت ۰/۰۵٪ که نشان می‌دهد نیمه‌عمر فیزیولوژی کوتاهی در خون دارد و همچنین سایر اعضا دوزهای غیرضروری قابل توجهی دریافت نمی‌کنند. همان‌طور که از شکل ۳ قابل مشاهده است و از رادیوداروهای استخوان‌خواه انتظار می‌رود بخش عمده‌ای از فعالیت تزریقی $^{188}\text{Re} - \text{IBA}$ در استخوان تجمع یافته است. حداکثر میزان ID/g در حدود ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از تزریق است. همچنین می‌توان دید که مقدار ID/g در زمان تحقیق در استخوان تقریباً ثابت است. 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 (۲/۷٪) ولی با گذشت ۴ تا ۱۲ ساعت این مقدار کاهش محسوسی پیدا می‌کند بنابراین مقدار بالا در ابتدای تزریق مشکلی به وجود نمی‌آورد. همچنین التهاب حاد به علت تابش که منجر به آسیب جدی به کلیه می‌شود، تنها پس از قرارگرفتن 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 رادیودارو پس از یک ساعت ۰.۴۲

شکل مشخص است به جز فوتوپیک‌های ۱۵۵، ۴۷۸ و ۶۳۳ کیلو الکترون‌ولت که مربوط به رنیم-۱۸۸ است پیک دیگری که نشان‌دهنده ناخالصی باشد وجود ندارد.



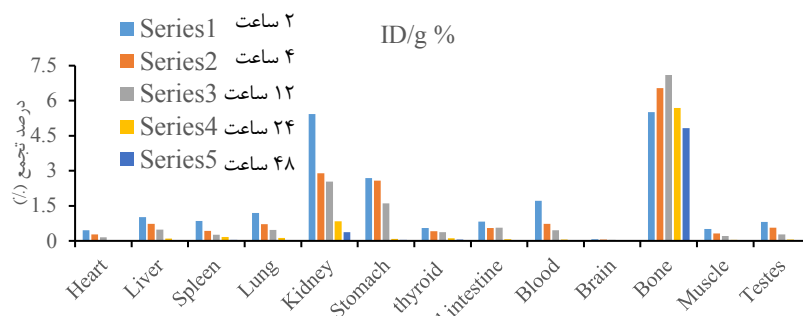
شکل (۲): طیف گامای نمونه رنیم دوشیده‌شده از ژنراتور.

به منظور ارزیابی خلوص رادیوشیمیایی بایستی مقدار پرهنات آزاد (ReO_4^-) و رنیوم کاهش‌یافته (ReO_2) در ترکیب مشخص شود که برای اندازه‌گیری پرهنات آزاد (ReO_4^-)، استون به‌عنوان فاز متحرک مورد استفاده قرار گرفت. در این سیستم پرهنات آزاد با فاز متحرک حرکت می‌کند و در پایین کاغذ واتمن کمپلکس $^{188}\text{Re} - \text{IBA}$ و رنیوم کاهش‌یافته (ReO_2) باقی می‌مانند. برای تعیین رنیوم کاهش‌یافته (ReO_2)، از سالین ۰/۹٪ استفاده شد. در این سیستم اجزایی که با فاز متحرک حرکت می‌کنند $^{188}\text{Re} - \text{IBA}$ و پرهنات آزاد (ReO_4^-) هستند و رنیوم کاهش‌یافته (ReO_2) در نقطه‌ی اولیه باقی می‌ماند. بنابراین با مشخص شدن میزان دو عامل فوق خلوص رادیوشیمیایی مطابق با فرمول ۲ در حدود ۹۷٪ به دست آمد:

$$(۲) \quad \text{میزان پرهنات آزاد} - \text{میزان رنیم کاهش یافته} = ۱۰۰ - \text{خلوص} (\%)$$

با توجه به نیمه‌عمر رنیم-۱۸۸، ارزیابی توزیع بیولوژیکی $^{188}\text{Re} - \text{IBA}$ تا ۴۸ ساعت پس از تزریق در نظر گرفته شد. پس از تزریق رادیوداروی تولید شده به موش از طریق ورید دمی، در بازه‌های زمانی ۲، ۴، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت، این موشها تشریح شدند. در هر بازه‌ی زمانی دو موش قربانی شد و ابتدا خون از طریق قلب بیرون کشیده شد و سپس اندامها و بافت‌های

هدف‌های بزرگتر و در مورد رادیوداروی استخوان‌خواه باعث تحویل دوز به مغز استخوان برای فرسایش مغز استخوان^۴ می‌شود. مقایسه جذب استخوانی نسل‌های مختلف بیس فسفونات‌های نشان‌دار شده با رنیم-۱۸۸ جالب و قابل تأمل خواهد بود. با توجه به میزان %ID/g 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.



شکل (۳): درصد فعالیت تجمع یافته رادیوداروی ¹⁸⁸Re-IBA در هر اندام.

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 آلدرونیت، زولدرونیت و ایبندرونیت. 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 ایبندرونیت بود. لذا به تولید و انجام کنترل کیفی رادیوداروی ¹⁸⁸Re-IBA پرداخته شد. نتایج کنترل کیفی و توزیع بیولوژیکی این رادیودارو در موش نشان داد که این

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 رادیودارو، دفع کلیوی است. همان‌طور که در شکل ۳ دیده می‌شود، میزان جذب استخوان ¹⁸⁸Re-IBA در ۴ ساعت ۵/۵٪ است به طوری 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 زیادی به

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 به همین 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 رادیوداروها برای از بین بردن تومورها استفاده می‌شود. رادیوداروهای مبتنی بر رادیوایزوتوپ‌های بتازا که ساختار آن‌ها معمولاً با نشان‌دارسازی بیس فسفونات‌ها با آن‌ها ساخته می‌شود، به‌طور گسترده در درمان و تسکین استفاده می‌گردند. دلیل تجمع

⁴ bone marrow ablation

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.

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.

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 reibandronate 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. 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.