

طراحی نمونه آزمایشگاهی ژنراتور  $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$  به منظور تولید رادیونوکلید ترانوستیک

$^{166}\text{Ho}$  به صورت حامل آزاد (CF)

INC29-1029

سارا وثوقی<sup>۱\*</sup>، نفیسه سالک<sup>۲</sup>، رضا داورخواه<sup>۲</sup>

۱. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، ۸۳۶-۱۴۳۹۵، تهران- ایران

۲. پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، ۸۳۶-۱۴۳۹۵، تهران- ایران

#### چکیده:

یکی از مهم‌ترین و مؤثرترین رادیونوکلیدهای به کار رفته در رادیوایمونوتراپی سرطان (RIT) رادیونوکلید  $^{166}\text{Ho}$  است. رادیونوکلید هلمیوم-۱۶۶ به سبب ویژگی‌های مطلوب همچون نیمه‌عمر کوتاه (۲۶/۸ ساعت)، گسیل ذرات بتا با انرژی میانگین ۷/۶۶۵ keV، گسیل ذرات گاما با انرژی مناسب (۶/۷٪، ۸۰ keV) جهت تصویربرداری و امکان تولید بالا با استفاده از یک راکتور با شار متوسط، در پزشکی هسته‌ای ترانوستیک مورد توجه قرار گرفته است. هدف از این تحقیق، تولید  $^{166}\text{Ho}$  با استفاده از ژنراتور فرآیندی  $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$  می‌باشد. در این کار، ابتدا آزمایشات بهینه‌سازی پارامترهای جداسازی مانند غلظت شوینده، دما، سرعت شوینده، قطر ستون و مقدار جرم اولیه دیسپرسیوم بر روی جداسازی دیسپرسیوم و هلمیوم مورد بررسی قرار گرفته‌اند. سپس جداسازی دیسپرسیوم و هلمیوم با روش EXC در ژنراتور فرآیندی  $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$  انجام شده و رادیونوکلید  $^{166}\text{Ho}$  در یک فرآیند سه مرحله‌ای از ستون دوشیده شد. نتایج نشان داد زمان بهینه دوشیدن ژنراتور  $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$  برابر با ۲/۵ روز می‌باشد و بهره جداسازی میانگین ۸۵٪ حاصل شده است. خلوص رادیونوکلیدی نمونه  $^{166}\text{Ho}$  تولید شده بیشتر از ۹۹٪ می‌باشد و نشت دیسپرسیوم در نمونه نهایی ناچیز است. کلیدواژه‌ها: هلمیوم-۱۶۶ حامل آزاد، دیسپرسیوم-۱۶۶، ژنراتور، جداسازی رادیوشیمیایی.

### Production of the theranostic radionuclide $^{166}\text{Ho}$ -CF using $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ generator

Sara Vosoughi<sup>1\*</sup>, Nafise Salk<sup>2</sup>, Reza Davarkhah<sup>2</sup>

Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute (NSTRI),  
Tehran, Iran

Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute (NSTRI),  
Tehran, Iran

#### Abstract:

$^{166}\text{Ho}$  is one of the most effective radionuclides used in cancer radio-immunotherapy (RIT). Helium-166 radionuclide due to its desirable features such as short half-life (26.8 hours), emission of beta particles with an average energy of 665.7 keV, emission of gamma particles with suitable energy (80.6%, 80 keV) for imaging and possibility high production using a medium flux reactor has been considered in theranostic nuclear medicine. This research aims to produce  $^{166}\text{Ho}$ -CF using a  $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$  process generator. In this paper, first the separation parameters such as the elution concentration, temperature, elution speed, column diameter, and initial mass of Dy have been optimized for the separation of Dy and Ho.  $^{166}\text{Ho}$  is milked from the column in a three-step process. The optimal elution time of  $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$  generator is equal to 2.5 days. The average separation efficiency is 85%. The radionuclide purity of  $^{166}\text{Ho}$  is more than 99% and the Dy leakage in the final product is negligible.

**Keywords:**  $^{166}\text{Ho}$ -CF,  $^{166}\text{Dy}$  generator, Radiochemical separation.

## ۱. مقدمه

در سال‌های اخیر، درمان هدفمند به‌وسیله رادیونوکلیدها<sup>۱</sup> (TRNT)، توجه بسیاری از پزشکان هسته‌ای را به خود جلب نموده است. برخلاف پرتودرمانی خارجی معمولی، درمان هدفمند به‌وسیله رادیونوکلیدها آسیب جانبی کمتری به بافت‌های سالم وارد ساخته و اجازه می‌دهد رادیودارو به ناهنجاری‌های نئوپلاستیک، سلول‌های متاستاز شده و خوشه‌های سلولی تحویل داده شده و باعث درمان سیستمیک سرطان گردد. این روش مبتنی بر استفاده از مولکول‌هایی با میل ترکیبی بالا (به‌عنوان حامل رادیونوکلیدها) به سلول‌های توموری می‌باشد [۱]. با توسعه درمان هدفمند، استفاده از رادیونوکلیدها افزایش یافته و منجر به افزایش تقاضا برای رادیونوکلیدهای درمانی شده است. رادیولانتانیدها به دلیل ویژگی‌های واپاشی مناسب (انرژی ذرات بتا و نیمه‌عمر)، برای استفاده در پزشکی هسته‌ای مناسب هستند. در طول دهه‌های گذشته، تعداد رادیولانتانیدهایی که برای درمان هدفمند به‌وسیله رادیونوکلید مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است [۲-۷]. امروزه برخی از رادیولانتانیدهای تولید شده از راکتور مانند  $^{170}\text{Tm}$ ،  $^{169}\text{Er}$ ،  $^{177}\text{Lu}$ ،  $^{161}\text{Tb}$ ،  $^{165}\text{Dy}$ ،  $^{153}\text{Sm}$ ،  $^{149}\text{Pm}$ ،  $^{143}\text{Pr}$  و  $^{166}\text{Ho}$  نقش بسزایی در پزشکی هسته‌ای ایفا می‌نمایند [۸]. معمولاً برای تولید رادیولانتانیدهای پزشکی از راکتورهای تحقیقاتی هسته‌ای با شار نوترون حرارتی بالا (به‌منظور اطمینان از بهره تولید و اکتیویته ویژه بالا) استفاده می‌شود.

رادیونوکلید هلمیوم-۱۶۶ به سبب ویژگی‌های مطلوب همچون نیمه‌عمر کوتاه (۲۶/۸ ساعت)، گسیل ذرات بتا با انرژی میانگین  $665\text{ keV}$ ، گسیل ذرات گاما با انرژی مناسب ( $61\% / 80\text{ keV}$ ) جهت تصویربرداری و امکان تولید بالا با استفاده از یک راکتور با شار متوسط، در پزشکی هسته‌ای مورد توجه قرار گرفته است [۹-۱۱]. برد میانگین و برد ماکزیمم نفوذ این رادیونوکلید در بافت نرم به ترتیب برابر با ۴ و  $8/7$  میلی‌متر می‌باشد [۱۲، ۱۳].

$^{166}\text{Ho}$ -DOTMP رایج‌ترین رادیوداروی درمانی مبتنی بر  $^{166}\text{Ho}$  می‌باشد که ملانوم متعدد را در مغز استخوان بیماران مورد هدف قرار می‌دهد. استفاده از  $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP جهت تسکین درد استخوان مورد بررسی قرار گرفته است. استفاده از میکروسفرهای پلی (L-لاکتیک اسید) (PLLA) با  $^{166}\text{Ho}$ ، که به‌صورت تجاری به‌عنوان QuiremSpheres در دسترس هستند، برای درمان بدخیمی‌های کبدی مورد بررسی قرار گرفته است [۱۰، ۱۴، ۱۵]. در استفاده از این رادیونوکلید، روش تولید و خالص‌سازی مؤثر از اهمیت کلیدی برخوردار می‌باشد. در روش اول،  $^{166}\text{Ho}$  می‌تواند از طریق تابش مستقیم نوترونی تحت واکنش  $^{166}\text{Ho}(n,\gamma)^{166}\text{Ho}$  تولید شود. در این روش  $^{166}\text{Ho}$  به‌صورت با حامل اضافه شده (CA) تولید می‌گردد و ناخالصی رادیونوکلیدی  $^{166}\text{Ho}^m$  با نیمه‌عمر طولانی ( $t_{1/2} = 1200\text{ y}$ ) می‌باشد. سطح مقطع نوترون حرارتی نسبتاً بالای مونوکلید  $^{165}\text{Ho}$  (حدود  $61/2$  بارن) باعث تولید  $^{166}\text{Ho}$  با سطوح بالای اکتیویته می‌گردد. چون در این روش سطح پایینی از اکتیویته ویژه را در اختیار خواهیم داشت، از این روش نمی‌توان برای رادیونشاندارسازی بیشتر مولکول‌های هدف استفاده کرد. اکتیویته‌های ویژه بالای  $^{166}\text{Ho}$  را می‌توان به‌طور مؤثری به‌صورت بدون حامل اضافه‌شده از طریق واپاشی رادیونوکلید  $^{166}\text{Dy}$  که از پرتودهی نوترونی هدف  $^{164}\text{Dy}$  با سطح مقطع نوترونی  $2720$  بارن به‌عنوان ماده اولیه به دست آورد. این روش تولید شامل گیراندازی دونوترون و تولید رادیوایزوتوپ واسط  $^{165}\text{Dy}$  با نیمه‌عمر  $2/334$  ساعت و سطح مقطع نوترونی  $3900$  بارن می‌گردد.

در این مطالعه، به‌منظور تولید رادیونوکلید  $^{166}\text{Ho}$ ، ابتدا  $^{166}\text{Dy}$  از طریق پرتودهی دیسپرسیوم-۱۶۴ غنی‌شده با نوترون حرارتی در راکتور تحقیقاتی تهران و طی برهم‌کنش  $^{166}\text{Dy}(n,\gamma)^{166}\text{Dy}$ ،  $^{165}\text{Dy}(n,\gamma)^{166}\text{Dy}$  تولید گردید و پس از آن به‌منظور جداسازی با استفاده از روش کروماتوگرافی استخراجی، در ستون پرشده با Ln رزین، بارگذاری گردید. سپس آزمایشات بهینه‌سازی پارامترهای جداسازی مورد بررسی قرار گرفته و نهایتاً هلمیوم-۱۶۶ حامل آزاد از ژنراتور دوشیده شد.

## ۲. روش کار

### ۱.۲: آماده‌سازی هدف و پرتودهی در راکتور

<sup>1</sup> Targeted radionuclide therapy

۵ میلی‌گرم از پودر اکسید دیسپرسیوم غنی‌شده به‌دقت وزن شده و در ۱ میلی‌لیتر اسیدنیتریک غلیظ ۳M حل گردید و به‌صورت محلول مادر نگهداری شد. ۶۰۰ میکرولیتر از نمونه (حاوی ۳ میلی‌گرم دیسپرسیوم) درون لوله کوارتز ریخته شده و در دستگاه اجاق الکتریکی<sup>۲</sup> قرار گرفت تا خشک شود. سپس لوله کوارتز در داخل کن آلومینیومی قرار داده شده و به راکتور فرستاده شد. هدف پس از ترخیص از راکتور، در ۳/۱ میلی‌لیتر اسیدنیتریک ۰/۱ مولار حل شد و سپس با استفاده از دستگاه طیف‌سنج گاما مجهز به آشکارساز HPGe موجود، به‌منظور برآورد خلوص رادیونوکلیدی طیف گامای نمونه اولیه تهیه گردید و همچنین اکتیویته اندازه‌گیری شد. به جهت رعایت الزامات حفاظت در برابر اشعه، کلیه مراحل نمونه‌برداری و رقیق‌سازی در گلاباکس انجام گرفت.

## ۲.۲: جداسازی به روش کروماتوگرافی استخراجی

در این کار، برای جداسازی دیسپرسیوم و هلمیوم، از روش کروماتوگرافی استخراجی مبتنی بر رزین Ln (با اندازه ذرات ۲۰-۵۰، ساخت شرکت Eichrom آمریکا) استفاده شد. جهت آماده‌سازی رزین، حدود ۱۰ میلی‌گرم از Ln رزین با اسید نیتریک ۰/۱ مولار به مدت دو هفته خیسانده شده و سپس مورد استفاده قرار گرفت. پس از آن ستون‌های شیشه‌ای با سوسپانسیون رزین پر شد. برای این کار ابتدا انتهای ستون به‌وسیله پشم شیشه بسته شده و سپس رزین خیسانده شده با دقت اضافه گردید. پس از ته‌نشین شدن دانه‌های رزین، مجدداً سوسپانسیون حاوی رزین اضافه شد تا ارتفاع بستر مورد نظر حاصل گردد. پس از رسیدن به ارتفاع مورد نظر، قسمت بالای ستون با پشم شیشه بسته شد. برای حذف رزین باقیمانده روی پشم شیشه از ۳۰ میلی‌لیتر اسید نیتریک ۰/۱ مولار استفاده گردید. پیش آماده‌سازی ستون‌ها به ترتیب با ۵۰ سی‌سی آب مقطر، ۵۰ سی‌سی اسید نیتریک ۰/۰۵ مولار و مجدداً ۵۰ سی‌سی آب مقطر انجام گردید. سرعت پمپ پرستالتیک ۵ دور بر دقیقه تنظیم می‌گردد. پس از آماده‌سازی ستون، با توجه به میزان اکتیویته، نمونه آماده شده به ستون تزریق می‌گردد. هم‌چنین اسید نیتریک به عنوان فاز متحرک، با گرادیان غلظتی مشخص به‌تدریج روی ستون عبور داده می‌شود. خروجی ستون محلول شویس است که در یک ظرف مدرج و در تقسیم‌بندی‌های حجمی مشخص (در اینجا ۵ میلی‌متر) جمع‌آوری می‌شود. محلول‌های خروجی بلافاصله با استفاده از آشکارساز نیمه‌رسانای ژرمانیومی برای به‌دست آوردن طیف گاما آنالیز می‌شود. روش کار، بر اساس تصحیح شرایط آزمایش در هر مرحله با استفاده از نتایج مرحله قبلی است.

به‌منظور تعیین شرایط بهینه جداسازی، برخی فاکتورهای مؤثر مانند غلظت شوینده، جرم اولیه هدف دیسپرسیوم و دما بررسی شده است. هر یک از این آزمایش‌ها سه مرتبه انجام شده و مقادیر میانگین در نتایج آورده شده است.

## ۳.۲: بررسی خلوص رادیونوکلیدی محصول تولید شده

به‌منظور تعیین میزان نشتی<sup>۳</sup> ژنراتور، خلوص رادیونوکلیدی محصول تولید شده با استفاده از دستگاه اسپکترومتری گاما مجهز به آشکارساز HPGe برای بررسی خلوص رادیونوکلیدی <sup>۱۶۶</sup>Ho تولید شده و همچنین عاری بودن آن از هر گونه ناخالصی رادیونوکلیدی ارزیابی می‌گردد.

## ۳. نتایج

### ۳.۱ تولید <sup>۱۶۶</sup>Ho در راکتور

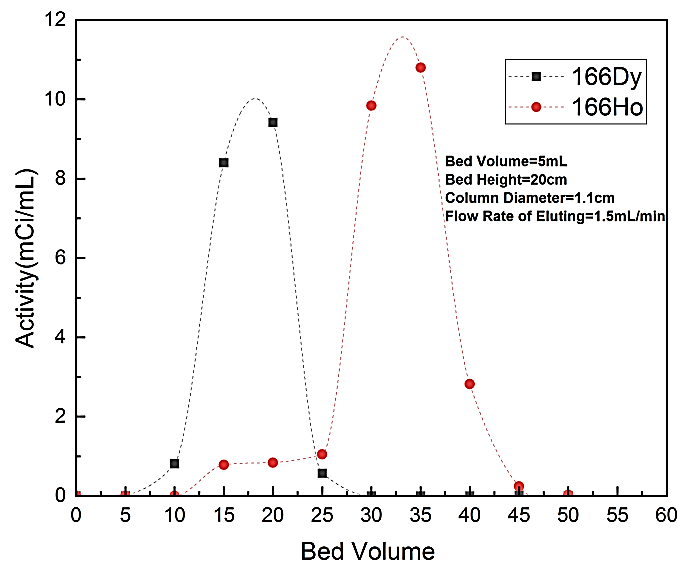
تولید رادیونوکلید <sup>۱۶۶</sup>Ho در راکتور تحقیقاتی تهران با استفاده از روش غیرمستقیم انجام گرفت. نمونه‌های هدف آماده شده و مورد پرتودهی قرار گرفتند. طیف گامای حاصل از نمونه‌های پرتودهی شده توسط آشکارساز ژرمانیومی و تحلیل‌گر چندکاناله، پس از گذشت دو روز از پایان پرتودهی ثبت گردید. شار نوترون حرارتی در راکتور تهران بر اساس گزارش

<sup>۲</sup> Oven

<sup>۳</sup> Breakthrough

گروه کارگردانی راکتور و اندازه‌گیری آن‌ها توسط کوری‌مترهای کالیبره، لحاظ شده است. بر اساس نتایج حاصل از این‌گونه طیف‌ها و با لحاظ بازده آشکارسازی و نیز تصحیح ضریب رقیق‌سازی نمونه، اکتیویته رادیونوکلیدهای  $^{166}\text{Dy}$  و  $^{166}\text{Ho}$  به ترتیب  $21/96 \text{ mCi}$  و  $36/3 \text{ mCi}$  بدست آمد.

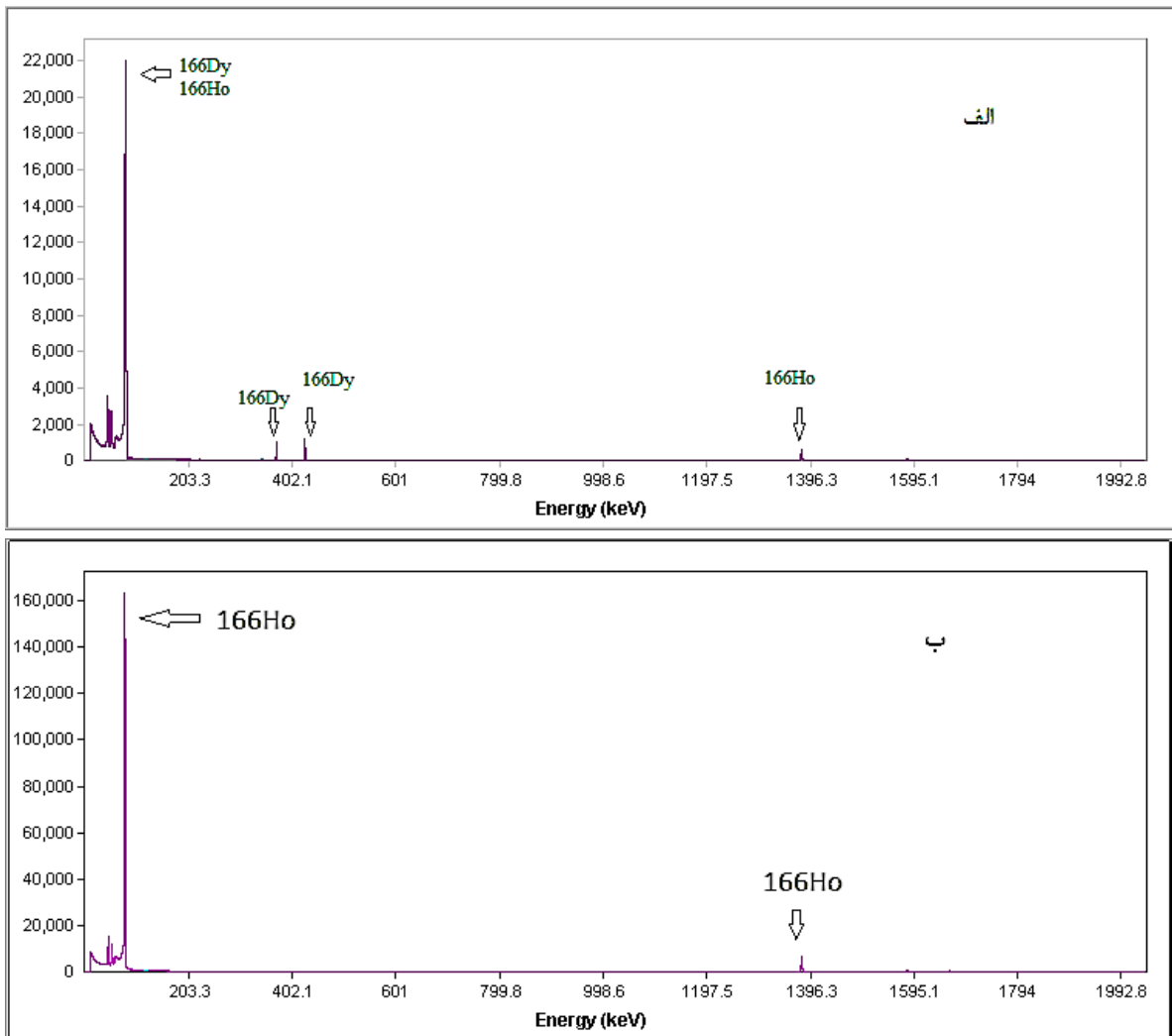
۲.۳ جداسازی دیسپرسیوم و هلمیوم با روش EXC در ژنراتور فرآیندی  $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$  هدف پرتودهی شده در اسید نیتریک ۰/۱ نرمال (۳ میلی‌لیتر) حل شد. این محلول شامل نوکلیدها و رادیونوکلیدهای دیسپرسیوم و هلمیوم می‌باشد که از ستون (رزین- Ln) عبور داده می‌شود. ستون با ۵۰ میلی‌لیتر اسید نیتریک (۱/۵ N) برای جداکردن دو رادیونوکلید مادر  $^{166}\text{Dy}$  و رادیونوکلید دختر  $^{166}\text{Ho}$  شستشو داده شده است. در این تحقیق، از روش کروماتوگرافی استخراجی جهت دستیابی به  $^{166}\text{Ho}$  از ژنراتور فرآیندی  $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$  استفاده شده است. این ژنراتور فرآیندی  $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$  متشکل از سه ستون کروماتوگرافی استخراجی پر شده با رزین- Ln می‌باشد. با توجه به اینکه زمان بهینه دوشیدن ژنراتور  $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$  برابر با ۲/۵ روز می‌باشد، ستون‌ها در این بازه زمانی دوشیده می‌شوند. در این کار، با توجه به این بازه زمانی مناسب و مقرون به‌صرفه بودن از یک ستون کروماتوگرافی استخراجی استفاده شده است. با توجه به اینکه فعالیت‌های جداسازی دو روز پس از پرتودهی انجام شده است، بنابراین می‌توان انتظار داشت که در شروع جداسازی مقدار اکتیویته دختر به مقدار اکتیویته ماکزیمم نزدیک است. بنابراین به‌منظور حصول بیشترین اکتیویته از هلمیوم، در بار اول ژنراتور بلافاصله پس از بارگذاری دوشیده می‌شود. در مراحل بعدی مقادیر دیسپرسیوم جمع‌آوری شده در مرحله قبل که حاوی مقادیر بسیار کمی از  $^{166}\text{Ho}$  هستند، روی ستون بارگذاری شده و پس از گذشت ۲/۵ روز ستون‌ها شسته می‌شوند. همچنین فرآیند مشابه برای ستون سوم نیز تکرار شده است. لازم به ذکر است ستون کروماتوگرافی استخراجی پس از هر بار دوشیدن با اسیدنیتریک ۴ مولار جهت حذف هر گونه ناخالصی شسته می‌شود. میانگین بهره جداسازی در ستون‌های کروماتوگرافی استخراجی برابر با ۸۵٪ می‌باشد. پروفایل جداسازی  $^{166}\text{Ho}$  از هدف غنی شده در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. پروفایل شویش یا دوشیدن هلمیوم- $^{166}$  برای پرتودهی دیسپرسیوم غنی شده.

۳.۳ بررسی خلوص رادیونوکلیدی محصول شویش ژنراتور

قبل از ورود محلول حاوی هدف پرتو دهی شده به ستون جداسازی، یک نمونه از آن به عنوان نمونه شاهد اخذ شد. آنالیز نمونه شاهد و نیز هر یک از جزءها با استفاده از آشکارساز نیمه‌رسانای ژرمانیومی جهت بدست آوردن طیف گاما بلافاصله پس از خروج هر جزء از ستون انجام شد. طیف اشعه‌ی گاما مربوط به هدف دیسپرسیوم پرتو دهی شده و همچنین محصول نهایی حاصل از فرآیند جداسازی در شکل ۲ نشان داده شده است. همان‌طور که انتظار می‌رود در نمونه پرتو دهی شده، همراه با  $^{166}\text{Ho}$  ناخالصی‌های رادیو دیسپرسیوم و رادیو هلمیوم مشاهده می‌گردد و ناخالصی دیگری مشاهده نمی‌گردد. در مورد نشت (breakthrough) دیسپرسیوم مشاهده گردید که هیچ‌گونه اثری از این رادیونوکلید در طیف گامای جزء مربوط به  $^{166}\text{Ho}$  شستشو داده شده وجود ندارد. و محصول نهایی با خلوص رادیونوکلیدی بالای ۹۹٪ قابل دستیابی می‌باشد.



شکل ۲. طیف پرتو گاما هدف پرتو دهی شده و (ب) محصول نهایی بعد از جداسازی.

#### ۴. نتیجه‌گیری

در این کار، هدف دیسپرسیوم-۱۶۴ غنی‌شده به مدت هفت روز در راکتور تحت پرتو دهی نوترون با شار  $10^{13} \text{ ncm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$  قرار گرفت. نمونه‌ها پس از ترخیص از راکتور، با استفاده از روش‌های مناسب آنالیز مراحل کامل کنترل کیفی مرتبط با خلوص رادیونوکلیدی را طی نمودند و مقدار اکتیویته رادیونوکلیدها محاسبه گردید. پس از آن، جداسازی دیسپرسیوم-۱۶۶ و هلمیوم-۱۶۶ با استفاده از روش کروماتوگرافی استخراجی مبتنی بر Ln رزین انجام گرفت و پس از بررسی فاکتورهای مؤثر بر جداسازی، شرایط بهینه تعیین گردید. پروفایل‌های شویش حاصل شده

از این روش نشان داد که ابتدا دیسپرسیوم-۱۶۶ و سپس هلمیوم-۱۶۶ از ستون شسته می‌شوند. تحت شرایط بهینه شویش ستون با اسید نیتریک ۱/۵ مولار، دمای ۵۰°C و نرخ جریان ۱/۵ mL/min، جداسازی با بهره ۰/۸۵ حاصل گردید. با استفاده از سیستم فرآیندی سه مرحله‌ای، با در نظر گرفتن زمان بهینه ۲/۵ روز از یک ستون کروماتوگرافی استخراجی جهت جداسازی استفاده گردید. لازم به ذکر است هلمیوم-۱۶۶ که به صورت خالص از ستون جدا گردیده است را می‌توان جهت مصارف پزشکی مورد استفاده قرار داد و دیسپرسیوم جدا شده از ستون اول در ستون دوم بارگذاری می‌گردد و ۲/۵ روز بعد (زمانی که مقدار هلمیوم-۱۶۶ به بیشینه مقدار خود می‌رسد) مجدداً جداسازی انجام می‌پذیرد و عملیات برای ستون سوم تکرار می‌گردد. خلوص رادیونوکلیدی  $^{166}\text{Ho-CF}$  حاصل از این روش، ۹۹٪ > بوده است.

## ۶. مراجع

- [1]. C. G. Curcio, C. Vasile, A. Gianciotta, A. Casali, T. Gionfra, M. Rinaldi, *et al.*, "Short-term results of combined radioimmunotherapy in inoperable lung cancer," *Tumori Journal*, vol. 62, pp. 587-597, 1976.
- [2]. F. Rösch, "Radiolanthanides in endoradiotherapy: an overview," *Radiochimica Acta*, vol. 95, pp. 303-311, 2007.
- [3]. C. S. Cutler, C. J. Smith, G. J. Ehrhardt, T. T. Tyler, S. S. Jurisson, and E. Deutsch, "Current and potential therapeutic uses of lanthanide radioisotopes," *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, vol. 15, pp. 531-545, 2000.
- [4]. D. Nayak and S. Lahiri, "Application of radioisotopes in the field of nuclear medicine: I. Lanthanide series elements," *Journal of radioanalytical and nuclear chemistry*, vol. 242, pp. 423-432, 1999.
- [5]. F. Marques, A. Paulo, M. P. Campello, S. Lacerda, R. F. Vitor, L. Gano, *et al.*, "Radiopharmaceuticals for targeted radiotherapy," *Radiation protection dosimetry*, vol. 116, pp. 601-604, 2005.
- [6]. F. Zoller, M. Eisenhut, U. Haberkorn, and W. Mier, "Endoradiotherapy in cancer treatment—Basic concepts and future trends," *European journal of pharmacology*, vol. 625, pp. ۵۵-۶۲, ۲۰۰۹.
- [7]. S. Maschauer and O. Prante, "Radiopharmaceuticals for imaging and endoradiotherapy of neurotensin receptor positive tumors," *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, vol. 61, pp. 309-325, 2018.
- [8]. M. Van de Voorde, K. Van Hecke, T. Cardinaels, and K. Binnemans, "Radiochemical processing of nuclear-reactor-produced radiolanthanides for medical applications," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 382, pp. 103-125, 2019.
- [9]. E. Dadachova, S. Mirzadeh, R. Lambrecht, E. Hetherington, and F. Knapp, "Separation of carrier-free  $^{166}\text{Ho}$  from  $\text{Dy}_2\text{O}_3$  targets by partition chromatography and electrophoresis," *Journal of radioanalytical and nuclear chemistry*, vol. 199, pp. 115-123, 1995.
- [10]. R. J. Mumper, U. Y. Ryo, and M. Jay, "Neutron-activated holmium-166-poly (L-lactic acid) microspheres: a potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumors," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 32, pp. 2139-2143, 1991.
- [11]. J. Turner, P. Claringbold, P. Klemp, P. Cameron, A. Martindale, R. Glancy, *et al.*, " $^{166}\text{Ho}$ -microsphere liver radiotherapy: a preclinical SPECT dosimetry study in the pig," *Nuclear medicine communications*, vol. 15, pp. 545-553, 1994.
- [12]. F. Marques, A. Paulo, M. P. Campello, S. Lacerda, R. F. Vitor, L. Gano, *et al.*, "Radiopharmaceuticals for targeted radiotherapy," *Radiation protection dosimetry*, vol. 116, pp. 601-604, 2005.

- [13]. H. L. Smith and D. C. Hoffman, "Ion-exchange separations of the lanthanides and actinides by elution with ammonium alpha-hydroxy-isobutyrate," *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, vol. 3, pp. 243-244, ۱۹۵۶, ۷.
- [14]. J. Nijsen, B. Zonnenberg, J. Woittiez, D. Rook, I. Swildens-van Woudenberg, P. Van Rijk, et al., "Holmium-166 poly lactic acid microspheres applicable for intra-arterial radionuclide therapy of hepatic malignancies: effects of preparation and neutron activation techniques," *European journal of nuclear medicine*, vol. 26, pp. 699-704, 1999.
- [15]. K. Yavari, E. Yeganeh, and H. Abolghasemi, "Production and characterization of  $^{166}\text{Ho}$  polylactic acid microspheres," *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, vol. 59, pp. 24-29, 2016.