تقييم النقاوة الراديوكيمياوية لمركبات الآيدا الصيدلانية المشعة لتصوير الجهاز الصفراوي

اقبال فاضل علوان حسين علي محمد هدى صلاح كريم

وزارة العلوم والتكنولوجيا – دائرة بحوث المواد ، بغداد – العراق

الخلاصه

أستخدمت في هذه الدراسة أنظمة فصل كروماتوغرافية مختلفة لاختبار النقاوه الراديوكيمياوية لمركب الايدا ومشتقات الامينو داي أستيت المعلمة بنظير التكنيشيوم 99م والمستخدمة لتصوير الجهاز الصفراوى. أن عملية الفصل وتحليل الحالات التأكسدية للمواد الصيدلانية المعلمة بنظير التكنيشيوم 99م تعتمد على أختيار الطورين الثابت والطور المتحرك لعملية الفصل والتحليل. أن النقاوة الراديوكيمياويئة هى من العوامل المهمة لتحديد كفاءة واستقرارية مكونات العُدة لغرض استخدامها الامثل للتطبيق الصيدلى الاشعاعى و التصوير السريرى للمريض بعد مرور 24 ساعة على إضافة مستحلب النظير المشع . أستخدم نظام فصل كروموتوغرافي جديد في هذه الدراسة وهو نظام الطبقة الرقيقة الخاملة السريعة الفصل، ويتكون من صفائح مطلية بطبقة رقيقة من حامض السالسلييك ومحلول كلوريد الصوديوم تركيز 20% لغرض تقييم النظير المشع غير المختزل، وكذلك استخدمت صفائح مطلية بطبقة رقيقة من هلام السليكا والماء المقطر لغرض فصل وتقييم المادة الكيمياوية غير المعلمة بنظير التكنيشيوم 99م والتي تعتمد على مسافة عامل التعويق (RF) لكل عملية لغرض تحديد تركيز المادة الكيمياوية المعلمة في المستحضر. وقد أستخدمت العُدد و المستحضرات الصيدلانية المنتجة في قسم المستحضرات الصيدلانية/أنتاج العُدد، واستخدام مولد التكنيشيوم المنتج في شركة (امرشام –بريطانيا). أعطت عُدة *الهايدا* نتائج أقل من 4% للنظير غير المختزل خلال 8 ساعات الاولى واكثر من 10% بعد مرور 24 ساعة على عملية تعليم المستحضر باضافة نشاط اشعاعي عالي الى العُدة، وان كمية المادة غير المرتبطة بالنظيرالمشع كانت أقل من1% بعد مرور 24 على عملية تعليم المستحضر ذات نشاط إشعاعى عالى . اما نتائج عُدة 2,6 داي *ايزوبروبايل ايدا* فكانت كمية النظير غير المختزل أقل من 2% لمدة 8ساعات الاولى بعد عملية التعليم وبلغت اكثر من 10% بعد مرور 24 ساعة وكمية المادة الكيمياوية غير المرتبطة أقل من4% على مستوى 24 ساعة، ونتائج عُدة *البارابيونيل آيدا* أدت الى ان تكون كمية النظير غير المختزل في المستحضر أقل من 2% والمادة الكيمياوية غير المرتبطة اقل من 5% خلال 24 ساعة.

الكلمات المفتاحية:تحليل الراديوكيمياوية ، المركبات الصيدلانية المشعة و كروموتوغرافي .

Radiochemical Evaluation of Iminodiacetate Hepatobility Radiopharmaceuticals

Iqbal Fadhel Alwan Husien Ali Mohammed Huda salah Kareem

Ministry of Science and Technology, Materials Research Directorate ,Baghdad - Iraq

Abstract

Simple and rapid chromatography systems were used to test the radiochemical purity of available 99mTc hepatobiliary iminodiacetate radiopharmaceuticals. A rapid miniaturized chromatography system consisting of Gelman (ITLC-SA **)**and 20% NaCl was used to evaluate free pertechnetate and Gelman(ITLC-SG**)**and distilled water to evaluate hydrolyzed 99mTc **(**Tc-HR**).** Results indicated that minimal radiopharmaceuti--cal breakdown occurred in all agents tested within 5 hr post formulation .At 8 hr after preparation, some breakdown was observed in specific IDA radiopharmaceuticals as evidenced by increasing pertechnetate levels . Those systems which were selected which gave no oxidation by products. Greater radiopharmaceutical instability was observed at 24hr post formation 99mTc-HR levels remained relatively low (5%) for IDA tests were done with equipment normally available in Nuclear Medical Departments.

Key words:Radiochemical , RadioPharmaceuticals and Chromotography

المقدمـه

منـذ أن عـرف التشـخيص فـي مجـال الطـب النووي(Taplin, 1975) اسهم اكتشاف مشتقات أمينو داي استيت (الأيدا) الصيدلانية المشعة بأستخدامها الواسع في مجال الطب النووي بالتصوير الوميضي لتخطيط وتصوير وظائف الجهاز الصفراوي. ومن المميزات العديدة التي تمتلكها هذه المشتقات سهولة إنتاجها الصناعي الواسع على شكل عدة جافة جاهزة (Chevu,1982). قام عدد كبير من الباحثين بدراسة نوعية هذه المواد الصيدلانية أي صفاتها الكيمياوية بصورة شاملة وبطرائق مختلفة بعد عملية إضافة مستحلب نظير التكنيشيوم 99 م

(1976، Loberge). هناك طرق عديدة استخدمت في تقييم النقاوه الراديوكيمياوية منها طريقة الترشيح الهلامي خلال أعمدة السيفادكس بأنواع مختلفة، وطريقة الطبقة الورقية، وطريقة الطبقة الرقيقة ومنها طريقة الطبقة الرقيقة الخاملة والتي استخدمت في هذا البحث لتحديد مستوى الحالات التأكسدية لنظير التكنيشيوم المرتبط وغير المرتبط بالمستحضر بعد اضافة نظير التكنيشيوم 99م على مستوى 24 ساعة بعد عملية التعليم لغرض تحديد قدرة العُدة (Qu, *et al.*, 2001) و (Fuks, 2004) .

الهدف من هذه الدراسة هو استخدام اسهل واسرع وادق الطرق في مراكز الطب النووي لمعرفة النقاوة الراديوكيمياوية والتوزيع البايولوجي للمركبات المستخدمة في تخطيط الجهاز الصفراوي .

المواد وطرائق العمل

المواد الكيمياوية

ان العُدد التي تم استخدامها هي من انتاج قسم المستحضرات الصيدلانية / مركز بحوث الكيمياء في وزارة العلوم والتكنولوجيا :

2.6 داي مثيل ايد (الهايدا)

بارابيوتايل ايدا

2.6 داي ايزوبروبايل(ايدا)

مولد نظير النتكنيشيوم 99م من شركة (امرشام) البريطانية

طريقة العمل

أضيف لكل نوع من العُدد الجافة الجاهزة 50 ،100 ،150 مايكروكيوري من مستحلب نظير التكنيشيوم 99م من المولد الذي يستحلب بعد مرور 48 ساعة للحصول على اعلى طاقة لنظير التكنيشيوم لغرض تعليمها . مستوى تقييم النظير غير المختزل والمواد الكيمياوية غير المعّلمة تم قياسها خلال فترات زمنية مختلفة وعلى مستوى 24 ساعة بعد عملية التعليم . تم تقييم مستوى النظير غير المختزل باستخدام صفائح حامض الساليسيك مشرب على الصوف الزجاجي كطور ثابت، و 20% من محلول كلوريد الصوديوم كطور متحرك والنظير غير المختزل يسير مع الطور المتحرك مسافة (R_F=1) في حين يبقى المعقد المعلم على خط البداية (R_F=0.0) ، ومستوى المادة الكيمياوية غير المرتبطة يتم تقييمها باستخدام صفائح السليكا المشربه على صفائح الصوف الزجاجي والماء المقطر كطور ثابت لهذا النظام بينما المادة الكيمياوية غير المعلمة او مرتبطة بالنظير المشع تبقى على نقطة البداية (R_F=0.0) وكل من المعقد المعلم والنظير غير المختزل تسير مع الطور المتحرك مسافة (R_F=1).

طريقة فصل وتحديد النظير غير المختزل والمادة الكيمياوية غير المعلمة في العدد الجاهزة الجافة لمركبات ألايدا المعّلمة بالنظير المشع كما يلي :-

1- وضع (1مل) من محلول 20% كلوريد الصوديوم في قنينة حجمية سعتها (10مل) وكذلك وضع (ا مل) من الماء المقطر في قنينة اخرى لها نفس السعه.
2- وضع نموذج للمادة الصيدلانية المعلمة على بعد 1سم من احد طرفي صفيحة حامض السالسلييك وكذلك على صفيحة السليكاجيل الكروماتوغرافي (1 X 6 cm) .
3- وضعت صفيحة حامض السالسلييك في 20% كلوريد الصوديوم وصفيحة السليكا جيل في الماء المقطر لغاية وصول المحلول الى قمة الصفيحة.
4- جرى تقطيع صفيحة حامض السالسلييك مسافة 2 سم من البداية وصفيحة السليكاجيل 1 سم من بدايتها .
5- تم تقدير كمية المادة المشعة مع الوقت باستخدام عداد كاما مع طرح القراءة الموجودة في العداد الوميضي لغرض تحديد كمية النظير غير المختزل والمادة الكيمياوية غير المرتبطة .

دراسة الحركة البايولوجية للمعقدات داخل الجسم:

تم دراسة التوزيع البايولوجي للمعقدات الثلاث من خلال حقن الحيوان المختبري(الفأر) الذي وزنه (20-25) غم بواسطة 0.1 مل من المادة المعّلمة من خلال وريد الذيل وتُقتل بعد مرور 5 دقائق ثم تُشّرح وتؤخذ الأعضاء هي المعدة، الكبد، الامعاء، والكليتين ويحسب تركيز المادة المشعة باستخدام جهاز عدّاد كاما الوميظي .

النتائج والمناقشة :

1- الدراسة التحليلية للنقاوة الراديوكيمياوية.

يوضح الجدول رقم (1) نتائج تقييم النقاوة الراديوكيماوية إلى عدة 2، 6 داي مثيل ايدا استيت حيث لوحظ بأن كمية النظير غير المختزل اقل من 4% خلال 8 ساعات الاولى من عملية التعليم وتزداد بحدود 10% خلال 24 ساعة بعد عملية تعليم المستحضر بمستحلب التكنيشيوم الذي يحتوي بحدود 100-150 مايكروكيوري . وعموما ان المستوى العالي لكمية النظير غيرالمختزل يلاحظ مع زيادة كمية النشاط الإشعاعي المضاف إلى العدة ولكن في جميع حالات الدراسة كانت نتائج مستوى كمية المادة الكيماوية غير المرتبطة هي اقل من 1% خلال مدة 24 ساعة .

الجدول رقم (1) التقييم الكيمياوي لعدة 6،2 داي مثيل ايدا المعلم بنظير التكنيشيوم 99م

النسبة المئوية للمعقد 6،2 داي مثيل ايدا المعلم بنظير التكنيشيوم 99م									
الوقت/ الساعة	كمية النظير المضاف الى كل تحضير								
	50 مايكروكيوري			100 مايكروكيوري			150 مايكروكيوري		
	المادة غير المرتبطه %	النظير غير المختزل %	المعقد المعلم %	المادة غير الـمرتبطة %	النظير غير المختزل %	المعقد المعلم %	المادة غير المرتبطة %	النظير غير المختزل %	المعقد المعلم %
1	0.2	0.6	99.2	0.3	0.4	99.3	0.2	0.6	99.2
3	0.2	0.5	99.3	0.2	0.8	99.0	0.2	0.9	98.9
5	0.3	0.9	98.8	0.2	1.2	98.6	0.4	1.7	97.9
8	0.1	8.1	98.1	0.3	2.0	97.7	0.4	3.6	96.0
24	0.4	8.3	91.3	0.8	11.1	88.1	0.4	13.7	85.9

أما جدول رقم (2) فيشير إلى نتائج التحليل الراديوكيمياوية لعدة البارابيوتيل ايدا المعلمه بنظير التكنيشيوم 99م حيث تبين النتائج بقاء أجزاء التكنيشيوم 99م ذات استقرارية ثابته خلال 24 ساعة بعد عملية إضافة مستحلب التكنيشيوم 99م ذات نشاط مختلف لغرض التعليم ، كما و تبين نتائج الجدول نفسه زيادة قليلة تؤدي الى إرتفاع قليل في مستوى نشاط النظير غير المختزل والتي هي اقل من 2% بينما كمية المادة الكيمياوية غير المعلمة (غير المرتبطة) كانت بمستوى اقل من 5% خلال 24 ساعة بعد عملية التعليم من أجل الحصول على نظام أو وسيلة لتقييم كفاءة عمل العدد الجافة في أفضل الظروف تتم ألايجابية تمت من خلال دراسة تحليل النقاوة الراديوكيمياوية لنظير مولد التكنيشيوم بعد عملية الاستحلاب الاولى الى النظير المأخوذه من بداية وصول المولد فوجد بأن عملية الاستحلاب لها تأثير على نتائج التعليم حيث يصل الى اعلى مدى من جميع عمليات الاستحلاب لاحقة الى المولد وهذا يؤيد ما ذكره (Liu, S.,1999) لكون عملية ألاستحلاب تحتوي على كمية من التكنيشيوم 99 إضافة الى نظير التكنيشيوم 99م وهذه تؤثر على إضافة زيادة من كمية أيون القصديروزالمستخدم في المستحضرات الصيدلانية كعامل مختزل الى هذا النظير وأن كمية أيون القصديروز الصالح للأستخدام يجب ان لاتقل عن الحد الادنى الذي تنخفض به عملية اختزال النظير المشع وهذا يقلل من نتيجة عملية التعليم كما أوضح (Srivastave 1977 ,). نتائج الجدول نفسه تشير الى ان كمية النظير غير المختزل بعد عملية التعليم تبقى قليلة خلال 5 ساعات الاولى لعملية التعليم ، ولكن بعد مرور 8 ساعات على عملية التعليم نلاحظ زيادة كمية النظير غير المختزل وخصوصا" في العدد المضاف اليها مادة مشعة ذات نشاط عالي (Jovanovic, 1987) .أن عدة بارابروبايل أيدا المعلمة تكون مستقرة للحد الادنى .

الجدول رقم (2) التقييم الراديوكيمياوي لأجزاء التكنيشيوم 99م لمكونات عدة البارابيوتيل ايدا المعلمة بنظير التكنيشيوم 99م

الوقت ساعه	النسبة المئوية لمعقد المعلم بنظير التكنيشيوم								
	كمية النظير المضاف الى كل تحضير مايكروكيوري								
	50مايكروكيوري			100مايكروكيوري			150مايكروكيوري		
	المادة غير المرتبطة %	النظير غير المختزل %	المعقد المعلم %	المادة غير المرتبطة %	النظير غير المختزل %	المعقد المعلم %	المادة غير المرتبطة %	النظير غير المختزل %	المعقد المعلم %
1	–	0.4	99.6	3.1	0.1	96.8	3.2	0.8	9.6
3	-	0.1	99.9	4.0	0.5	95.5	3.6	1.0	95.4
5	-	0.2	99.8	4.2	0.6	95.2	4.3	0.6	95.1
8	-	0.5	99.5	4.7	0.4	94.9	4.4	0.6	95.0
24	-	0.2	99.8	4.9	0.8	94.3	1.9	1.7	96.4

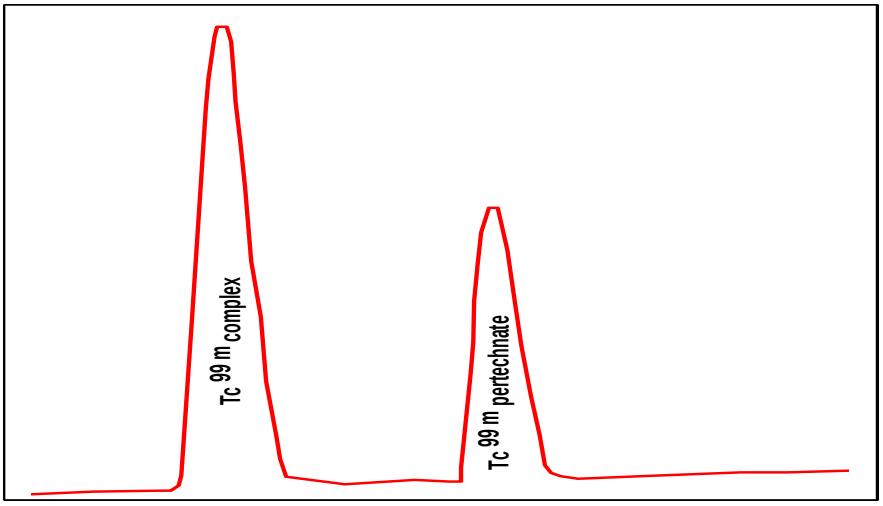
*** تعاد التجربة اكثر من 10 مرات**

يوضح الجدول (3) نتائج تقييم النقاوة الراديوكيمياوية الى عدة داي 6،2 ايزوبروبيل ايدا التي كانت في مختلف حالات النشاط الأشعاعي نتيجة لاضافة المادة المشعة اثناء عملية التعليم وأن كمية المادة المشعة غير المختزلة كانت ثابتة وهي 2% خلال 8 ساعات الأولى من عملية التعليم ماعدا العدة التي تحتوي على مادة مشعة عالية و هي 150 مايكروكيوري فكانت اكثر من 10% للنظير غير المختزل واما كمية المادة الكيماوية غير المرتبطة فبقيت بحدود 4% خلال 24 ساعة بعد عملية التعليم أن عدة بارابروبايل أيدا المعلمة تكون مستقرة للحد الادنى عند المقارنة مع جميع مستويات الطاقة للنظير المشع المضاف الى جميع المستحضرات الصيدلانية المشعة .النتائج التي تم التوصل اليها تشير الى أن ظروف نوعية معينة للكروماتوغرافي يجب ان تكون يعمل بها او تستخدم كوسيلة لعامل الزمن بالنسبة الى المريض الذي لا يمتلك زمن محدد لعملية أخذ الدواء لكون 5 ساعات بعد عملية التحضير تكون ملائمة جدا" لاعطاء المستحضر الى المريض لأن مستوى كمية المادة الكيمياوية غير المرتبطة في جميع مستحضرات الايدا المعلمة تبقى ثابتة الى ما بعد مرور 24 ساعة على عملية التعليم مما يدل على أن الشوائب الراديوكيمياوية الموجودة تكون غير هامة أو ثانوية بالنسبة الى كمية النظير المشع غير المختزل وكما أوضح Obrien (2003).

الجدول رقم (3) التقييم الكيمياوي لعدة 6،2 داي ايزوبروبيل ايدا المعلمة بنظير التكنيشيوم 99م

النسبة المئوية لمعقد المعلم بنظير التكنيشيوم									
كمية النظير المضاف الى كل تحضير مايكروكيوري									
10 مايكروكيوري			50 مايكروكيوري			100مايكروكيوري			
المادة غير المرتبطة %	النظير غير المختزل %	المعقد المعلم %	المادة غير المرتبطة	النظير الغير مختزل	المعقد المعلم %	المادة غير المرتبطة	النظير غير المختزل	المعقد المعلم %	الوقت ساعه
0.5	0.3	99.2	0.5	0.5	99	0.4	0.3	99.3	1
0.5	0.6	98.9	0.5	0.4	99.1	0.4	0.4	99.2	3
0.5	0.9	98.6	0.4	0.5	99.1	0.4	0.3	99.3	5
0.6	0.8	98.6	0.6	0.6	98.2	0.5	1.3	98.2	8
3.2	4.2	92.6	2.3	6.9	90.8	0.3	12.6	83.6	24

والشكل رقم (1) يوضح عملية فصل الحالات التأكسدية للنظير المشع الغير مختزل وكذلك كمية المعقد المعلم المرتبط بالمادة الكيمياوية غير المعلمة وذلك بأستخدام طريقة الطبقة الرقيقة الخاملة.



الشكل رقم (1) : يوضح فصل المعقدات المعلمة الـ ITLC للطبقة الرقيقة

2–دراسة الحركة البايولوجية للمعقدات داخل الجسم :

يوضح الجدول رقم (4) نتائج دراسة التوزيع البيولوجي للمعقدات المعلمة في الفئران المختبرية حيث وجد بان اكثر من 75% للمادة المشعة تتجمع في الكبد والأمعاء مما يدل على ان المستحضرات مطابقة الى طريقة التشخيص والتخطيط للجهاز الصفراوي . وكذلك لوحظ بعد مرور 30 دقيقة من عملية الزرق بقاء حوالي 5% من المادة المشعة في الكبد وطرح الكمية الباقية إلى الأمعاء عن طريق القناة الصفراوية فضلا عن وجود كمية قليلة من المادة المشعة في الكبد ، وكانت نسبة تجمع المادة المشعة في الكلية والمعدة قليلة مما يدل على قلة كمية النظير غير المختزل بعد عملية التعليم كما وجدت نسبة بقاء المادة المشعة في الدم قليلة نتيجة طبيعة عمل المستحضرات وقلة كمية المادة الكيمياوية غير المختزلة الموجودة في الحد الادنى واستقرارها بعد عملية التعليم .

الجدول رقم (4) نتائج التوزيع البايولوجي لمعقدات الجهاز الصفراوي في الحيوانات المختبرية

النسبة المئوية للجرعة / عضو						
الاعضاء	(هايدا) 2،6 داي مثيل ايدا		2،6 داي ايزوبروبيل ايدا		البارابيوتيل	
	5 دقائق	30 دقيقة	5دقائق	30 دقيقة	5 دقائق	30 دقيقة
الدم	3.0	2.7	3.1	2.6	3.2	2.4
المعده	0.3	0.2	0.1	0.1	0.3	0.2
الكبد	26	5.1	21.6	3.2	68	23.7
الامعاء	42.4	70.8	58	98	17.5	65.9
الكليتان	2.1	0.6	2.3	1.6	1.5	0.5

*** تعاد التجربة على 6 من الحيوانات المختبرية**

الاستنتاجات

يستنتج من هذه الدراسة إلى أن استخدام العدد الصيدلانية المشعة للمرضى يكون في 5 ساعات الأولى بعد عملية التعليم لغرض التخطيط السريري لكون المادة الكيماوية غير المرتبطة بنظير التكنيشيوم 99م تبقى قليلة . هذا من ناحية ومن ناحية أخرى فان نظام الكروماتوغرافي المصغر والمستخدم لقياس مكونات ألايدا الصيدلانية المشعة يشير إلى انه نظام سريع العمل وسهل وبسيط الاستخدام و قليل الكلفة و يمكن استخدامه في أنظمة وبرامج السيطرة النوعية لمستشفيات الطب النووي .

الأقرار نقدم جزيل الشكر والتقدير الى مجموعة شعبة السيطرة الكيمياوية على العدد الصيدلانية المشعة في قسم السيطرة النوعية على تقديم المساعدة والى جميع العاملين على أجهزة القياس.

References

Chevu, R.I.; Nunn ,A.D. and Loberg, M.D. (1982) Rapid miniaturized chromatography for Tc-99m IDA Agent , J. Nucl., Med, 12,15-17.

Loberge , M.D.; Cooper , M.; Harvery , E.; Callery , P. and Faith, W., (1976) Development of new Radiopharmaceutical Based on n-Substitution of Iminodiacetic acid J.Nuc Med. ,17,633-638.

Fuks , L. , (2004) Comparison to Gel Chromatography, J . Organomet . Chem., 89 , 4751-4756.

Jovanovic , V., (1987) An Evolution of Tc-99m Labeled Hepatobiliarry Agent , J.Radioanal . Nuc . Chem. Letters , 117(1),23-34.

Liu, S.,Eduards, D. S. , (1999) A Method for Continuous Monitoring of Radiopharmaceutical in Blood , Chem.. Rev. 99, 2235-2268.

Nashat, K.S . and Aljmili, I.F., (1993) Assessment of Paper and Thin Layer Chromatography , Iraqi Atomic Energy Commission / Nuclear Research Center .Report

Obrien, S.E., (2003) Formation of Reduced Tc-99m by Concentration Hydrochloride Acid and Vacuum Evaporation , Org. Biomol. Chem.,1 ,493-497.

Qu, T.; Wang; Y., Zhu, Z.; Rusckowski, M.and Hnatowich , D ., (2001) Extraction of Tc(v) from Radiopharmaceuticals, J. Nuc. Med. Comm., 22, 203-215.

Srivastava, Sc.; Meinken, G.and Smith , T.D. , (1977) Problems Associated with Stannous Tc-99m Radiopharmaceuticals, Int . J, App. Rad. Isotopes . 28,83-95

Taplin , G.V.; Meredith , Q.M. and Kade, H., (1975) The Radioactive Test for Liver Function Using External Scintillation Counting Techniques, J.Lab .Clin. Med., 45,665-678.

Vangansbekt , B .; Jeghers , O .; Ermans ,A.M. and Schoutens , A., (1989) Rapid Miniaturized Chromatographic Quality Control for Tc-99m Radiopharmaceuticals , J.of Rad. and Nuc. Chem . Articles, 129 (1) ,33-41.