النواحي الفيزيوكيميائية والعملية لتحضير الأدوية المشعة الموسومة بالتكنيشيوم-99م

Dr.N.Hamadeh

المقدمة:

التكنيشيوم -99م هو أكثر النبوكليدات المشعة اسعمالاً في الطب النووي. وذلك لأنه يحمل صفات تؤهله لذلك فهو يطلق أشعة غاما خالصة بدون مشاركة أشعة جسيمية و هذه الأشعة ذات طاقة تساوي 140 KeV، ولتوفره (من المولد) بشكل سهل وتجاري. وكذلك نصف العمر شبه المثالي (6 ساعات) وإمكانية دخوله في التفاعلات الكيميائية لتحضير العديد من الأدوية المشعة.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

تحضر معظم الأدوية الموسومة بالتكنيشيوم والمستعملة بشكل روتيني في إجراءات الطب النووي بإضافة محلول بيرتيكنيتات الصوديوم من المولد إلى المكونات الباردة (الطاقم) المعقمة والمجفدة. يبدو الأمر سهلاً ولكنه يخفي وراءه عملاً كثيراً وأبحاثا كثيرة وجهودا كبيرة إلى أن وصل الوضع إلى ماهو عليه الآن.

يحتوي الطاقم التجاري عادة زجاجة التفاعل التي تجوي على الكمية اللازمة من القصدير لإرجاع التكنيشيوم ليرتبط باللجين الموجود أيضاً بزجاجة التفاعل بالكمية المناسبة بالإضافة إلى السواغات المنسبة واللازمة متل الوقاءات والمثبتات اللازمة.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

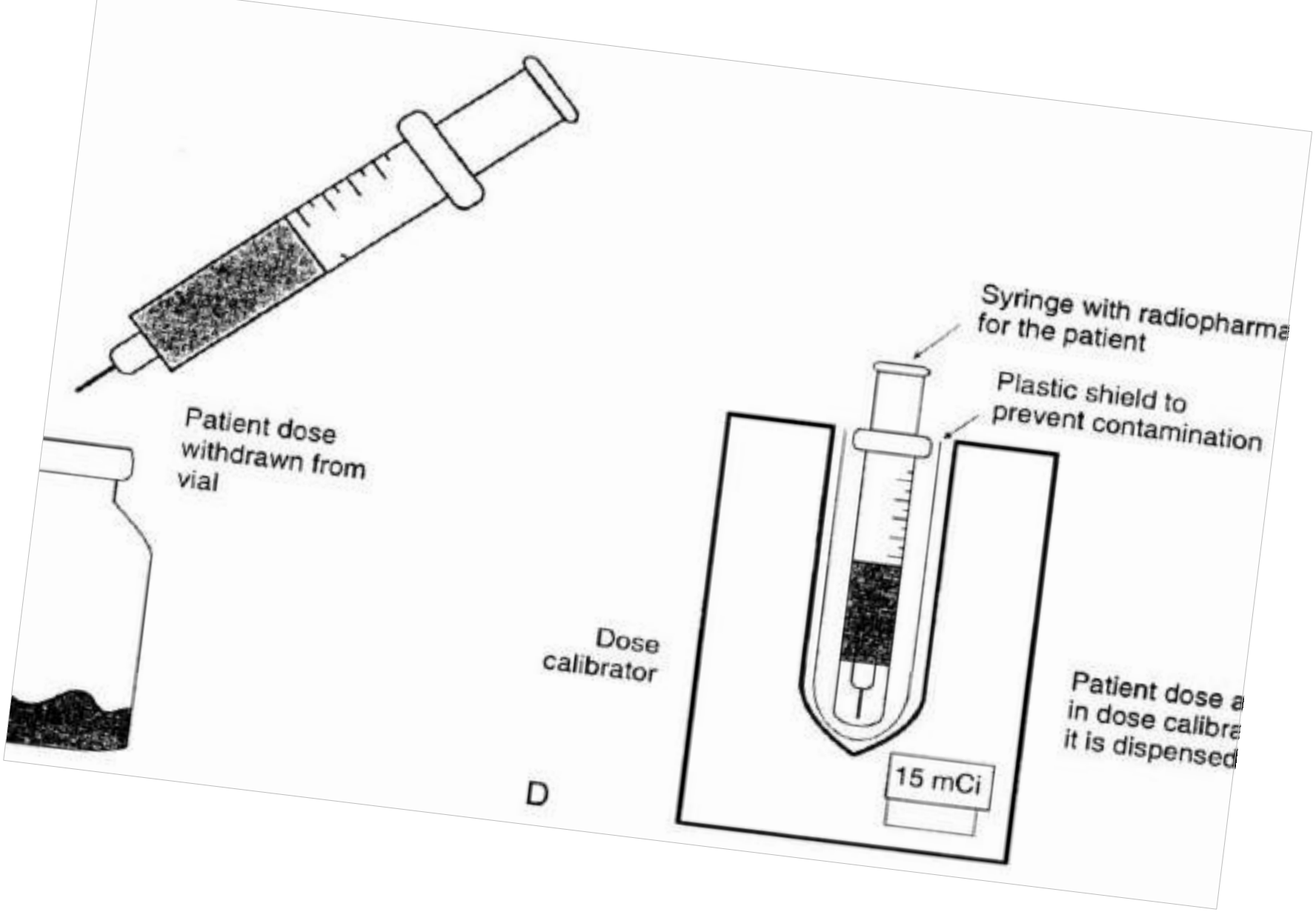


Fig. 1-1b C. the patient dose is withdrawn from the vial. D. Each dose is measured in dose calibrator before it is dispensed.

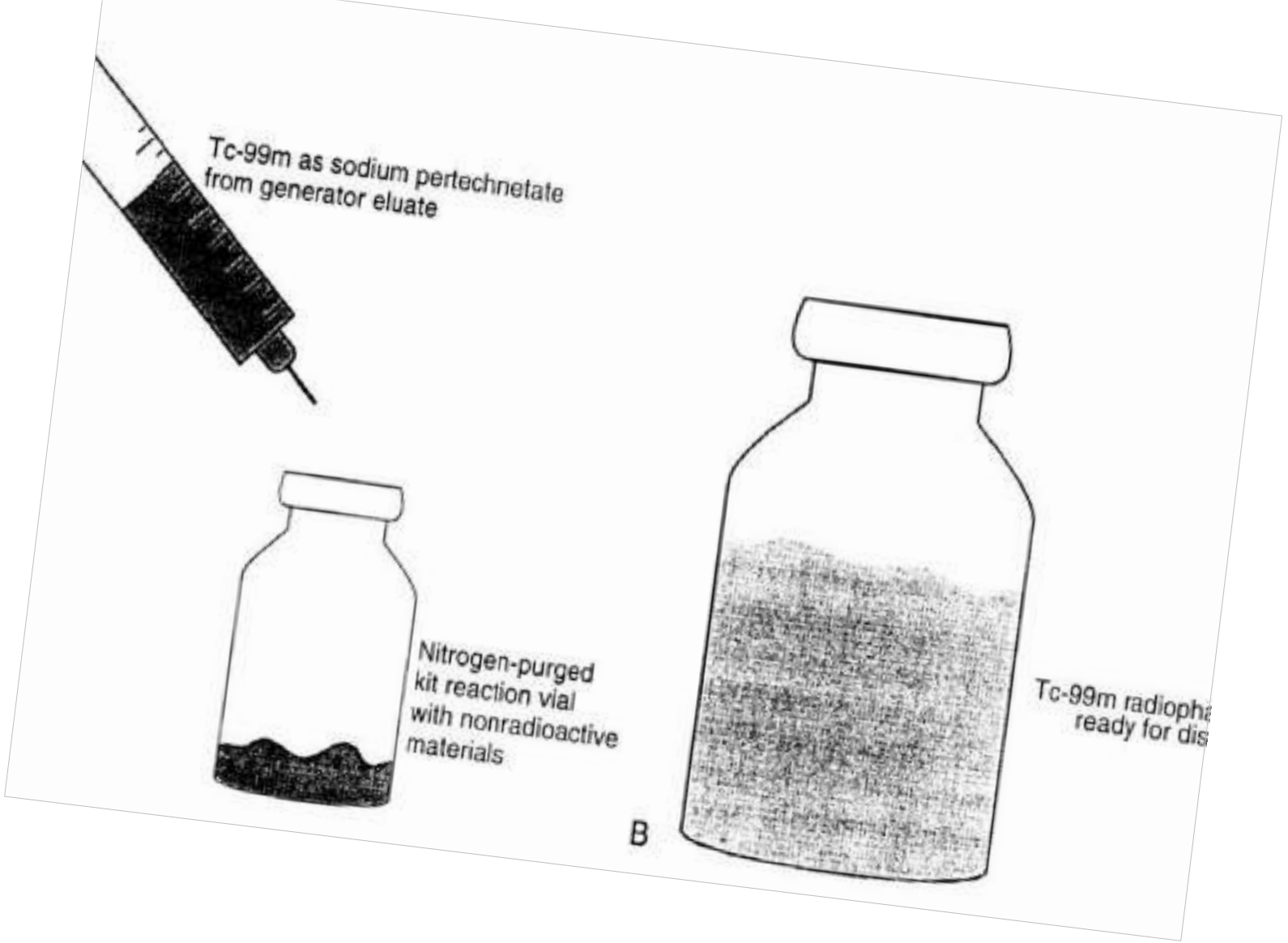


Fig.1-1a.preparation of Tc-99m radiopharmaceuticals. A. Tc-99m as sodium pertecnetate is added to the reaction vial. B. Tc-99m raiopharmaceutical is ready for dispensing

كيمياء التكنيشيوم :

عندما نأخذ الرشاحة الحاوية على التكنيشيوم من المولد تكون على شكل بيرتيكنيتات الصوديوم ، وتكون درجة التأكسد أو تكافؤ التكميشيوم هو 7+. ولكن التكنيشيوم بهذا التكافؤ لا يتفاعل فنحتاج إلي إرجاعه بإضافة القصدير كما سبق وذكرنا.فإذاً في معظم الحالات يكون الإرجاع باستعمال شاردة القصدير. هناك استثناء وهو حالة العروويد الكبريتي الذي يحضر بالتسخين.

Dr.N.Hamdash
Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

كما هي الحال في العناصر الانتقالية في الجدول الدوري، فإن التكنيشيوم يشكل معقدات فيها المعدن معطي. هذا يعني أن هناك مركبات تتشكل من الارتباط بين معدن لديه عوز بالالكترونات وذرات أو مجموعات وظيفية قادرة على التبرع بزوج الكتروني.

Activate Windows
Settings to activate Windows.
Dr.N.Hamadeh

تسمى المركبات التي تشكل المعقد مع المعدن اللجين. قد تحوي هذه المركبات مجموعة وظيفية واحدة معطية وتسمى (monodentate) أو مجموعتين (bidentate) أو أكثر (polydentate).

نسمي، في هذه المعقدات، المركب الذي تبرع بالزوج الالكتروني عامل التمخلب (chelating agent) والمعدن الذي في المركز نسميه المتمخلب (chelates)

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.
Dr.N.Hamadeh

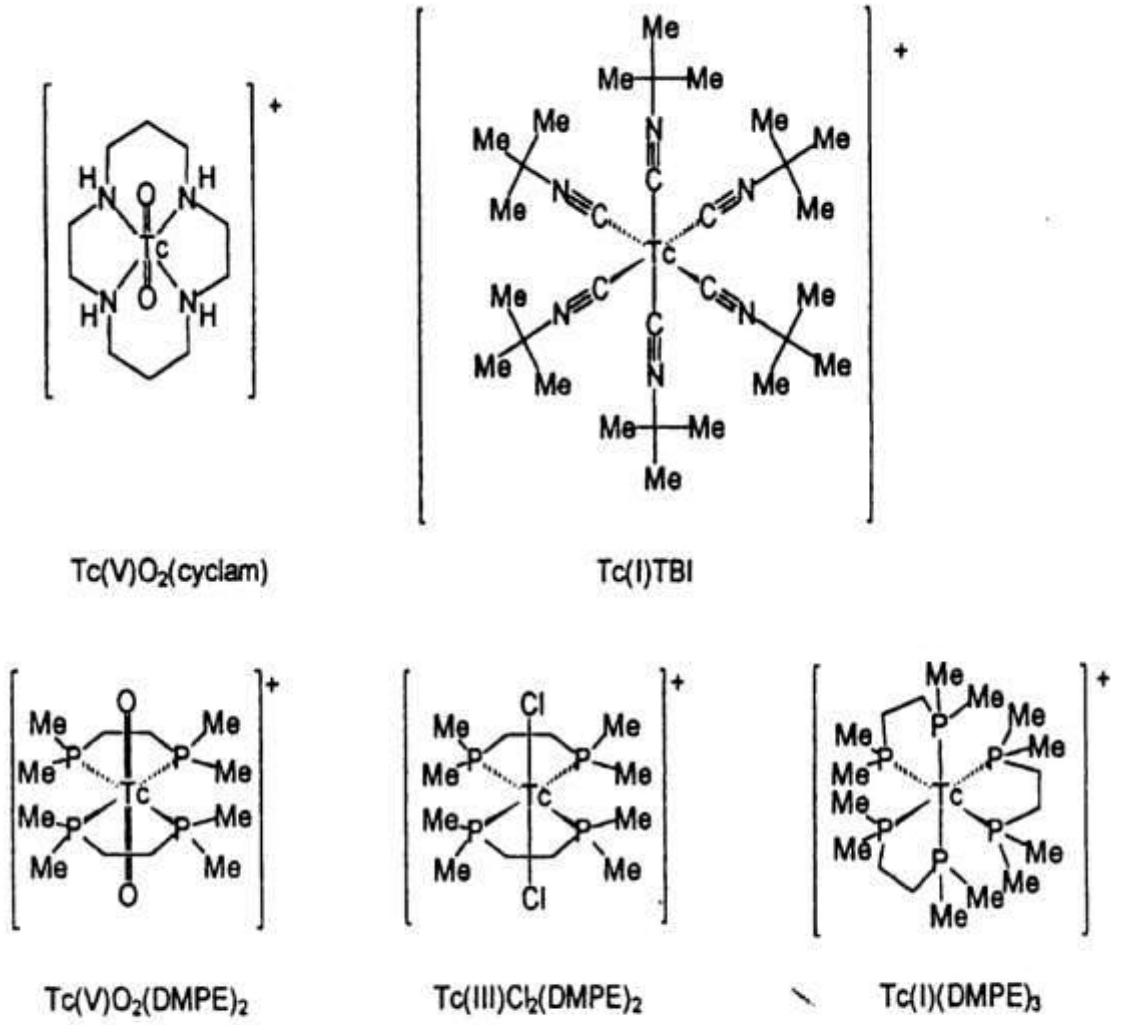


Figure 1. The structures of technetium complexes of cyclam, DMPE, and t-butylisonitrile.

درجات الأكسدة (Oxidation States)

1- للتكنيشيوم كمعدن انتقالي عدة درجات أكسدة أو تكافؤات تتراوح ما بين 1- و 7+ . وعندما نحصل على التكنيشيوم من المولد كما ذكرنا سابقاً بشكل بيرتكنيتات الصوديوم (TcO_4^-) تكون درجة الأكسدة 7+ وهي أعلى درجة أكسدة للنكميشيوم وبهذه الدرجة من الأكسدة لا يرتبط ولا يشكل أي معقد وبالتالي يحتاج إلى عامل مرجع لتخفيض درجة الأكسدة. وأهم العوامل المرجعة المستعملة هي شاردة القصدير.

أكثر درجات الأكسدة شيوعاً في معقدات التكنيشيوم هي : 1+ و 3+ و 5+

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.
Dr.N.Hamadeh

تتحدد درجة الأكسدة التي يأخذها التكنيشيوم بعدة عوامل : نوع اللجين، و نوع العامل المرجع، ودرجة الحموضة الـ pH. درجة أكسدة التكنيشيوم في المعقدات (الأدوية المشعة) إما غير معروفة أو ما تزال خاضعة للجدل. جرى التعرف على درجة الأكسدة في بعض المعقدات بعد دراسات عديدة ومكلفة وجهد كبير مما دعى العلماء إلى التوقف عن هذا البحث. وعدد من الأدوية المشعة الموسومة بالتكنيشيوم هي معقدات تمخلبية فيها روابط معقدة على موقعين أو أكثر على اللجين.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.
Dr.N.Hamadeh

عندما نتحدث عن التكنيشيوم في الأدوية المشعة فهو النظير المشع ^{99m}Tc بالذات لأن التكنيشيوم والذي اشتق اسمه من كلمة technot باللاتيني والتي تعني صنعي لأن في البداية كان يظن أن هذا العنصر لا يوجد في الطبيعة. ولهذا العنصر 21 نظير تتراوح من Tc-90 إلى Tc-110 وكلها مشعة.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

ثباتية المعقد Complex Stability

يمكن دراسة ثباتية المعقدات من أحدى ناحيتين الترموديناميكية أو الحركية . الثباتية الترموديناميكية هي التوازن بين شاردة المعدن الحرة والمرتبطة في المعقد داخل المحلول. ويعتبر ثابت التوازن مقياساً للثباتية الترموديناميكية. بينما الناحية الحركية فهي معدل تفكك المعقد. وليس هناك علاقة مباشرة بين هذين العاملين.

يتأثر تفكك المعقد بالبيئة الموجود فيها. لايمكن استقراء معطيات ثباتية المركب في الزجاج على الكائن الحي. من المعروف أن ثباتية المعقدات أي الأدوية المشعة الموسومة بالتكنيشيوم يؤثر على تطبيقاتها.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

يتفاعل الأوكسجين الزائد مع شاردة القصدير مما يخفض القوة الإرجاعية للعامل المرجع في المحضر و ينتج عن ذلك تواجد لشاردة البيرتكنيتات غير المرغوب فيها في المحضر النهائي. وهناك مشكلة أقل شيوعا من ذلك وهي الحلمأة الإشعاعية بعد تحضير الطافم والتي ينتج عنها أيضاً شاردة البيرتكنيتات الحرة وقد ينتج أيضاً التكنيشيوم المرجع المحلمأ وكلاهما يعتبر الشوائب الرئيسية في هذه المحضرات.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

وتتوضح هذه الظاهرة في حالة استعمال كمية كبيرة من التكنيشيوم الإشعاعي. يصمم الطاقم على أن تكون قارورة التفاعل فيه مجهزة لعدة جرعات. ينعكس أي تغيير في المعقد علي تموضعه في الجسم وبالتالي التطبيق الخاص به. من الضروري لمعظم الأدوية المشعة الموسومة بالتكنيشيوم ألا يحصل أي انفصال للجين عن النظير المشع خلال الفترة الزمنية اللازمة لإجراء عملية التصوير كاملة .

نعطي الثباتية في الزجاج فكرة عن عمر المحضر على الرف والذي يتأثر أيضاً بنصف العمر الإشعاعي للتكنيشيوم (6 hours) .

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

مكونات الطاقم البارد للتكنيشيوم

عندما نذكر مكونات الطاقم البارد فالمقصود بها هو اللجين المختار وجميع السواغات اللازمة غير المشعة. فإذاً أول وأهم المكونات هو اللجين المختار حسب صفاته البيولوجية والكيميائية للإجراء المطلوب. وسنذكر فيما يلي بقية المكونات:

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

Dr.N.Hamaideh

العامل المرجع Reducing Agent

يستعمل طيف من العوامل المرجعة. ولكن العوامل المرجعة المختلفة تؤثر على درجة الأكسدة للتكنيشيوم ، لذا تعطي نمط مختلف من المعقد، وبالتالي تطبيق مختلف . والعامل المرجع الأكثر استعمالاً هو شاردة القصدير.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

مضاد الأكسدة Antioxident

تكمن المشكلة الرئيسية عند تحضير الطاقم للاستعمال في أكسدة التكنيشيوم وتحوله إلى درجات أكسدة مختلفة على الأغلب غير مرغوب فيها. وهذا يؤدي إلى عدم ثبات للمعقد في الزجاج. أهم مصدر للأكسدة هو عند سحب جرعة من القارورة متعددة الجرعات يدخل الهواء ليحل محل السائل المزاح لذا يضاف مضادات الأكسدة لاستهلاك الأوكسجين الداخل أو الزائد. أشهر مضادات الأكسدة المستعملة حمض الأسكوربي (Vir C).

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

الوقاء Buffer

ذكرنا سابقاً من العوامل المؤثرة على درجة الأكسدة للتكنيشيوم درجة الحموضة. لذلك هناك العديد من الأمثلة والأدلة التي تشير إلى أن النقاوة الكيميائية الإشعاعية تعتمد على درجة الحموضة الـ pH. لذا يستعمل وقاء لتثبيت درجة الحموضة المناسبة ومن أشهر الوقاءات المستعملة الوقاء الفوسفاتي.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

مكونات أخرى Miscellaneous

هناك مكونات متفرقة لا تستعمل مع أي لجين وفي كل طاقم ولكن تستعمل حسب الحاجة وحسب طبيعة المعقد. وتصنف كالآتي مسرعات ومحفزات وعوامل مثبتة ومواد مالئة.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

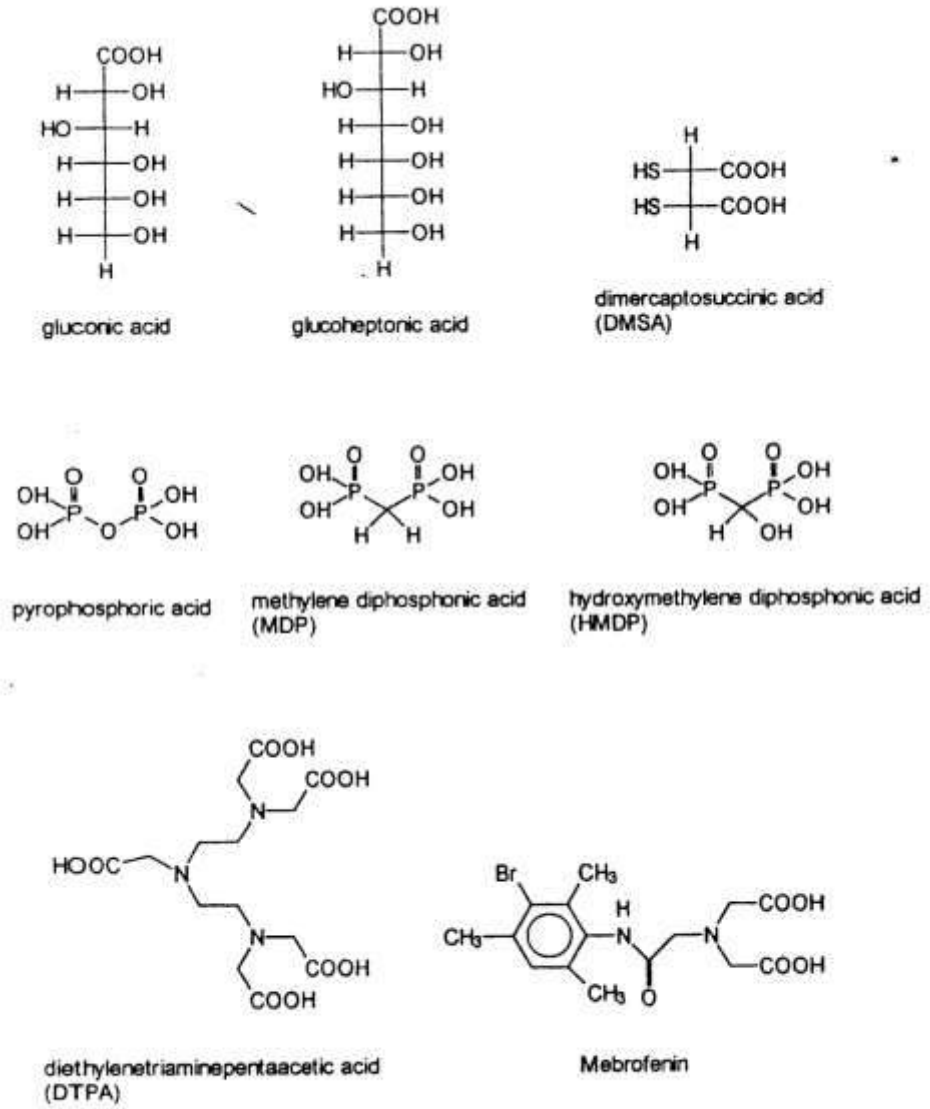


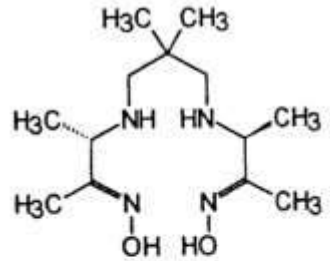
Figure 2. Structures of ligands in kits developed prior to 1980.

Table 1. ^{99m}Tc-Radiopharmaceuticals Developed Prior to 1980 and Their Applications

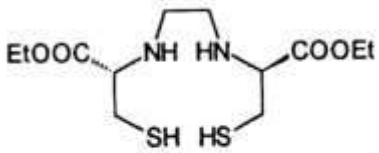
Renal imaging:	Gluconate, glucoheptonate, DMSA
Renal function:	DTPA
Hepatic function:	N-substituted derivatives of iminodiacetic acid (HIDA, EHIDA, PIPIDA, DISIDA)
Bone abnormalities:	Pyrophosphate, EHDP, MDP, HMDP, DPD
Labelling of red cells:	Pyrophosphate, MDP
Labelled particles	
Liver imaging:	Tin colloid, sulphur colloid, antimony sulphide colloid, phytate
Lung perfusion:	macroaggregated albumin (MAA), Albumin microspheres
Blood pool imaging:	Human serum albumin (HSA)

Table 1.2 Technetium-99m radiopharmaceuticals

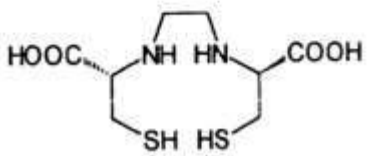
Agent	Application
Tc-99m sodium pertechnetate	Meckel's diverticulum detection, salivary and thyroid gland scintigraphy
Tc-99m sulfur colloid (filtered)	Lymphoscintigraphy
Tc-99m sulfur colloid	Liver/spleen scintigraphy, bone marrow scintigraphy
Tc-99m pyrophosphate	Acute myocardial infarction detection
Tc-99m diphosphonate	Skeletal scintigraphy
Tc-99m macroaggregated albumin (MAA)	Pulmonary perfusion scintigraphy, liver intra-arterial perfusion scintigraphy
Tc-99m red blood cells	Radionuclide ventriculography, gastrointestinal bleeding, hepatic hemangioma
Tc-99m diethylenetriamine-pentaacetic acid (DTPA)	Renal scintigraphy, lung ventilation (aerosol), glomerular filtration rate
Tc-99m mercaptoacetyltriglycine (MAG_3)	Renal dynamic scintigraphy
Tc-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA)	Renal cortical scintigraphy
Tc-99m iminodiacetic acid (HIDA) derivatives	Hepatobiliary scintigraphy
Tc-99m sestamibi (Cardiolite, Miraluma)	Myocardial perfusion scintigraphy, breast imaging
Tc-99m tetrofosmin (Myoview)	Myocardial perfusion scintigraphy
Tc-99m teboroxime (CardioTec)	Myocardial perfusion scintigraphy
Tc-99m exametazime (HMPAO)	Cerebral perfusion scintigraphy, white blood cell labeling
Tc-99m bicisate (ECD)	Cerebral perfusion scintigraphy
Tc-99m arcitumomab (CEA)	Monoclonal antibody for colorectal cancer evaluation
Tc-99m apcitide (AcuTect)	Acute venous thrombosis imaging
Tc-99m depreotide (NeoTect)	Tumor imaging
Tc-99m fanolesomab (NeutroSpec)	Infection imaging



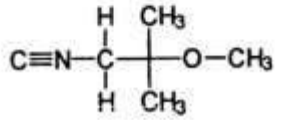
d,l-HM-PAO



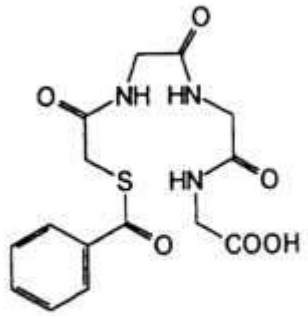
L,L-ECD



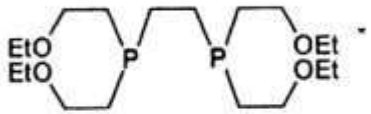
L,L-EC



MIBI



MAG_3
(S-benzoyl protected, Betiatide)



Tetrofosmin

Figure 3. Structures of some ligands in kits developed since 1980.