

T. C.
BAŞBAKANLIK
ATOM ENERJİSİ KOMİSYONU

ÇEKMECE NÜKLEER ARAŞTIRMA VE EĞİTİM MERKEZİ

RAPOR NO: 158

BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ VE SİNTİGRAFİSİ İÇİN
Yb - 169 EDTA KOMPLEKSİNİN RADYOFARMASÖTİK
GELİŞTİRİLMESİ VE KONTROLU

G. Gülbaba , K. Özker , F. Tömek

1976

BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ VE SİNTİGRAFİSİ İÇİN
 ^{169}Yb -EDTA KOMPLEKSİNİN RADYOFARMASÖTİK
GELİŞTİRİLMESİ VE KONTROLU

G.GÜLBABA , K.ÖZKER , F.TÖMEK

1976

PREPARATION AND RADIOPHARMACEUTICAL CONTROL OF ^{169}Yb -EDTA :
AN AGENT FOR KIDNEY FUNCTION AND SCINTIGRAPHY

ABSTRACT:

^{169}Yb was produced by thermal neutron irradiation of Yb_2O_3 in 1 MW research reactor at Çekmece Nuclear Research Center. ^{169}Yb -EDTA complex was then prepared with a sodium salt of EDTA. Radionuclidic and radiochemical purities of the compound were determined by gamma spectral analysis and radiochromatography-electrophoresis following preparation. Ionic Yb(III) which accumulates at bone and liver was not observed on the radiochromatographic and electrophoretic analysis of the final compound. There was no separation of the label for two months of examination in order to determine stability of the compound.

In conclusion, the labeled compound has been prepared for use in the external scanning of kidney and determining the glomerular filtration rate. The label appears to be firmly bound so that the agent can be stored for a reasonably long period as 31 days half-life of ^{169}Yb permits. Administration of the compound is safe from the stand point of radiation dose since a 30 micro-Ci ^{169}Yb -EDTA for a glomerular filtration study delivers no more than 0.4 mrad whole-body and 5 mrad kidney dose.

BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ VE SİNTİGRAFİSİ İÇİN
 ^{169}Yb -EDTA KOMPLEKSİNİN RADYOFARMASÖTİK
GELİŞTİRİLMESİ VE KONTROLU

G.GÜLBABA , K.ÖZKER , F.TÖMEK

Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi
Radyoizotop Üretim Bölümü

GİRİŞ.-

^{169}Yb -EDTA (Etilen diamino tetra asetik asit) kompleksi özellikle dinamik böbrek gözlemlerinde önem kazanmakta olan bir radyofarmasötiktir.(1,2,3,4,5) ^{169}Yb , 31 gün yarı ömürlü , E.C. bozunması ile kararlı ^{169}Tm izotopuna dönüşen bir radyoizotoptur,(6) . ^{169}Yb 'un fiziksel özelliği, elde edilme kolaylığı ve hastaya daha az radyasyon vermesi (4) , böbrek sintigrafisinde önceden beri kullanılmakta olan ^{51}Cr , ^{58}Co ile yapılan DTPA ve EDTA komplekslerine tercih edilmesine sebep olmuştur. Örneğin glomerüler filtrasyon hızı tayininde 30 mikroCi'lik ^{169}Yb -EDTA zerki verimli bir gözlem için yeterli olmakla beraber bütün vücut için 0,3 - 0,4 mrad , böbrek için 5 mrad radyasyon dozuna sebep olmaktadır,(7). Glomerüler filtrasyon hızının tayini yoluyla böbrek fonksiyon testlerinde kullanılacak olan radyofarmasötiğin böbreklerden filtrasyon yoluyla atılması ve herhangi bir şekilde metabolizmaya girmemesi gerekmektedir.

Yiterbiyum , Lantanid gurubun en son üyesi olarak bu guruptaki diğer metaller gibi EDTA ile yüksek stabiliteli bir kompleks teşekkül ettirmektedir,(8,9,10,11,12). Yb-EDTA kompleksi vücuttan idrar yoluyla kısa bir zamanda atılmaktadır.

Bu araştırmada , Yiterbiyum oksit hedef maddesi kullanılarak ^{169}Yb , $^{169}\text{YbCl}_3$, $^{169}\text{Yb-EDTA}$ 'nın elde edilmesi anlatılmakta , radyonüklidik, radyokimyasal ve stabilite kontrollerinde bulunan değerler açıklanmaktadır.

DENEYSEL ÇALIŞMALAR.-

Hedef maddenin hazırlanması ve ışınlama:

Hedef madde olarak , 38,8 mgr Yb_2O_3 (Fluka % 99,9) kullanıldı. Kuartz ışınlama tüpüne konan hedef madde, ÇNAEM 'deki 1 MW 'lık TR-1 reaktöründe $0,63 \cdot 10^{13} \text{ n/cm}^2 \text{ san.}$ 'lik nötron akısında 7 saat ışınladı.

Doğal Yb_2O_3 içinde , yiterbiyumun 7 izotopu'da bulunmaktadır. Reaktörde (n, γ) nükleer reaksiyonuyla yiterbiyum oksit içinde ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{177}Yb radyoizotopları meydana gelmektedir. Bu radyoizotoplarla ilgili fiziksel özellikler Tablo.1 de gösterilmektedir.

Radyoizotop	Yarı ömrü	Bozunma tipi	Hedef izotop	Bolluk	Etkin kesit
^{169}Yb	31 gün	α	^{168}Yb	% 0,14	$3 \cdot 10^4 \text{ b}$
^{175}Yb	4,19 gün	β^-	^{174}Yb	% 31,8	30 b
^{177}Yb	1,9 saat	β^-	^{176}Yb	% 12,7	8 b

Tablo.1 Yiterbiyum radyoizotoplarının fiziksel özellikleri.

$^{169}\text{YbCl}_3$ radyoaktif çözeltisinin elde edilmesi:

Işınlamanın tamamlanmasından sonra 24 saat beklenildi ve bu şekilde alüminyum ve ^{177}Yb 'den gelen radyasyonların sönmesi temin edildi.

Kuartz ışınlama tüpü laboratuvarında , sıcak hücrede açıldı. Hedef madde bir behere alınarak üzerine 1N HCl ilave edildi. Yiterbiyum oksit tamamen çözüldükten sonra beher ısıtılarak asit uçuruldu. Behere tekrar HCl ilave edildi ve ısıtılarak kurutuldu. Çökelti, 0,01 M HCl 'de çözülerek hacmi 10 ml 'ye tamamlandı. Böylece 2.10^{-2} M $^{169}\text{YbCl}_3$ çözeltisi elde edildi.

$^{169}\text{YbCl}_3$ radyoaktif çözeltisinin radyonüklidik kontrolü:

$^{169}\text{YbCl}_3$ çözeltisinden alınan numunenin , 3 X 3 inçlik NaI (Tl) kristalli gama sintilasyon spektrometresi (Philips PR-2210 , A/21) ile gama spektrumu alındı. Bu spektrumda (Şekil.1) ^{169}Yb 'un 0,063 MeV % 45 , 0,113 MeV % 18 , 0,131 MeV % 11 , 0,177 MeV % 22 , 0,198 MeV % 35 , 0,308 MeV % 10 luk enerjileri ve ^{175}Yb 'in 0,113 MeV , 0,282 MeV , 0,396 MeV lik gama enerjileri görülmektedir.

Spektrumda , başka enerjilere rastlanmaması $^{169}\text{YbCl}_3$ çözeltisinin radyonüklidik yönden saf olduğunu göstermektedir.

$^{169}\text{YbCl}_3$ radyoaktif çözeltisinin kağıt kromatografisi metodu ile radyokimyasal kontrolü:

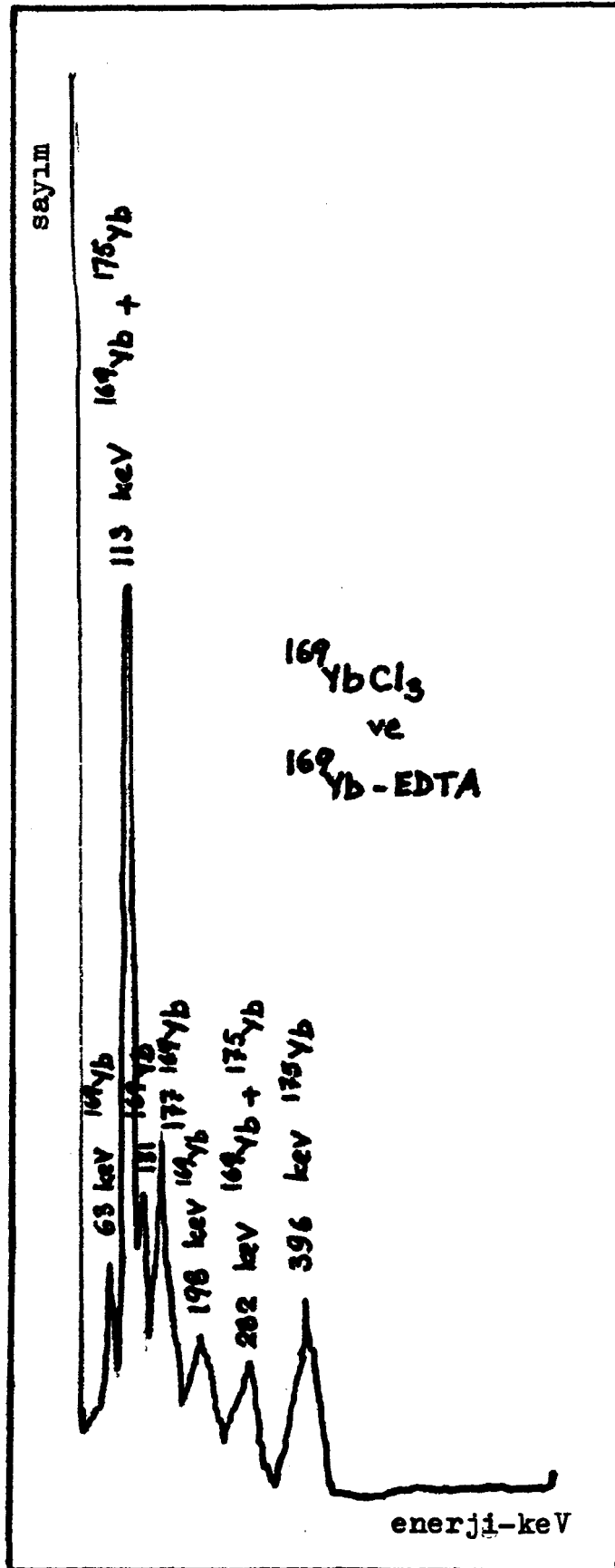
Yiterbiyumun kimyasal şekli hakkında kesin bilgi edinebilmek için bu kontrolü yapmak gerekmektedir.

Kullanılan kağıt ve çözeltiler:

Kağıt : Whatman 3MM

Çözücü : 0,025 M amonyum sülfat , aseton , % 10 luk
 NH_4OH (100 : 50 : 0,10) pH : 8,2

Süre : 5 saat



Şekil.1 $^{169}\text{YbCl}_3$ ve $^{169}\text{Yb-EDTA}$ 'nın
gama spektrumu.

Kromatografinin tamamlanmasından sonra , kurutulan kağıt şeritin , Nuclear Chicago Actigraph III radyokromatografi cihazında radyokromatogramı çizildi, (Şekil.2).

Bu kromatogramdan aşağıdaki sonuçlar bulundu.

Radyoizotopun radyokimyasal şekli: $^{169}\text{Yb(III)}, (^{169}\text{YbCl}_3)$
 Radyoizotopun R_F değeri : 0,0
 Saflığı bozucu madde : Yok
 Saflığı bozan maddenin R_F değeri : --

$^{169}\text{YbCl}_3$ radyoaktif çözeltisinin kağıt elektroforezi metodu ile radyokimyasal kontrolu:

Ytterbiyum klorür çözeltisinin radyokimyasal kontrolu bu kez elektroforez metodu ile tekrarlandı.

Kullanılan kağıt ve çözeltiler:

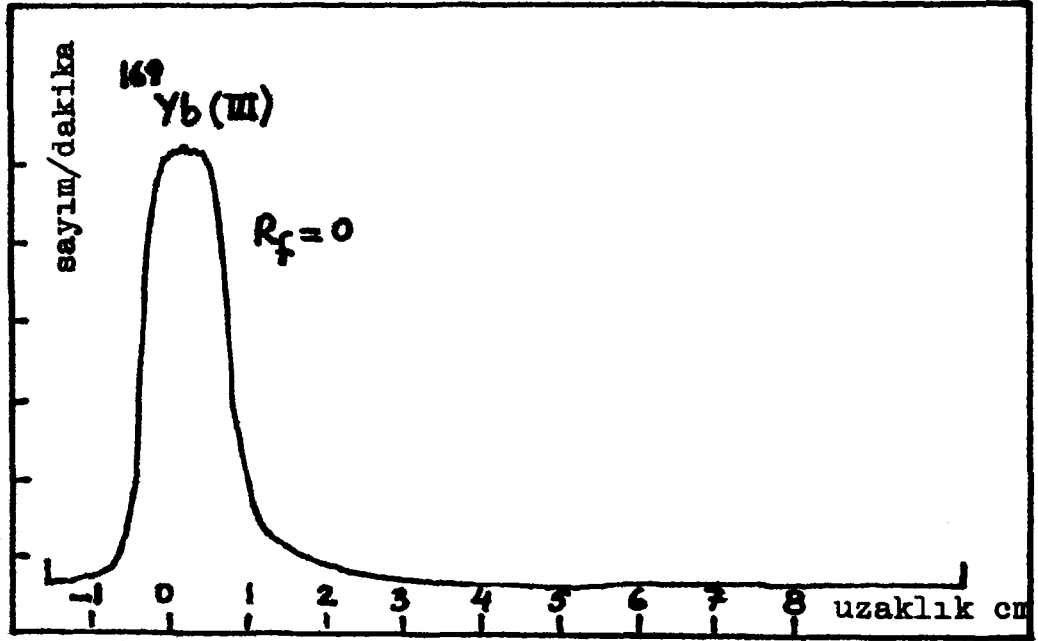
Kağıt : S.Schüll 2043 a
 Elektrolit : 0,01 M NaCl
 Süre : 1 saat
 Akım şiddeti : 1,1 mA/cm
 Potansiyel farkı : ~ 8 V/cm

Elektroforezin tamamlanmasından sonra, kağıt şerit kurutuldu ve Nuclear Chicago Actigraph III cihazında elektroforetogram çizildi, (Şekil.3).

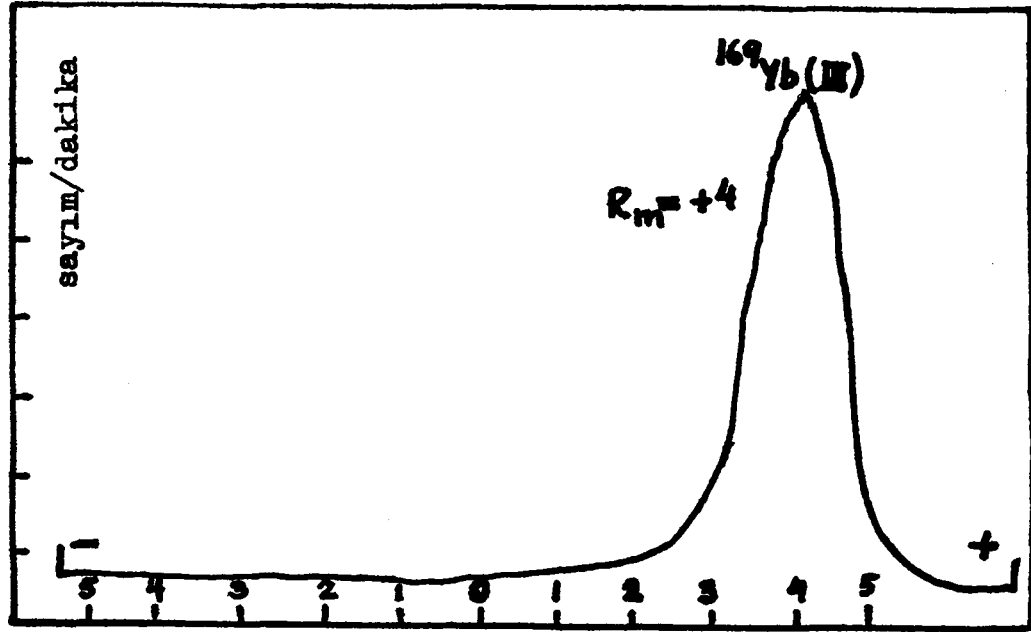
Bulunan sonuçlar aşağıdadır.

Radyoizotopun radyokimyasal şekli: $^{169}\text{Yb(III)}, (^{169}\text{YbCl}_3)$
 Radyoizotopun mobilite değeri R_m : + 4
 Saflığı bozan madde : Yok
 Saflığı bozan maddenin R_m değeri : --

Kağıt kromatografisi ve elektroforezi metodları ile yapılan kontroller, ytterbiyum klorür çözeltisinin radyokimyasal yönden de saf olduğunu kesinlikle ortaya koymaktadır.



Şekil.2 $^{169}\text{YbCl}_3$ radyoaktif çözeltisinin ,kağıt kromatografisi metodu ile çizilen radyokromatogramı.



Şekil.3 $^{169}\text{YbCl}_3$ radyoaktif çözeltisinin ,kağıt elektroforezi metodu ile çizilen radyoelektroforetogramı.

^{69}Yb -EDTA kompleksinin radyofarmasötik geliştirilmesi:

$2 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ EDTA (etilen diamin tetra asetik asit-
 $10\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Merck Art. 8418 Titriplex III)
 çözeltisi hazırlandı, stabilitesinin uzun süre devam etmesi
 için tamponlandı ve $^{169}\text{YbCl}_3$ 'ün $2 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ 'lık
 çözeltisi yardımı ile ^{169}Yb -EDTA kompleksi teşekkül ettirildi.
 kompleksin pH 'sı 6,5 olarak ölçüldü.

^{69}Yb -EDTA kompleksinin radyoaktivitesinin tayini:

Kompleksin radyoaktif konsantrasyonu $0,4 - 0,8 \text{ mCi/ml}$
 spesifik aktivitesinin $1 - 2,4 \text{ mCi/mgr}$ arasında olduğu
 farklı ışınlamalardan sonra hem ölçülerek hem de hesaplanarak
 tesbit edildi.

^{69}Yb -EDTA kompleksinin radyofarmasötik kontrolü:

Kompleksin radyokimyasal safsızlığı olup olmadığı ,
 varsa bu safsızlığın ne şekilde değiştiğini tesbit edebilmek
 için kağıt kromatografisi metodu ile kontrol yapıldı.

Kullanılan kağıt ve çözeltiler:

Kağıt : Whatman 3MM

Çözücü : $0,025 \text{ M}$ amonyum sülfat,aseton, % 10 luk
 NH_4OH (100 : 50 : 0,10) pH : 8,2

Süre : 5 saat

Kromatografinin tamamlanıp kağıt şeritin kurutulmasından
 sonra Actigraph III cihazında kromatogram çizildi, (Şekil.4).

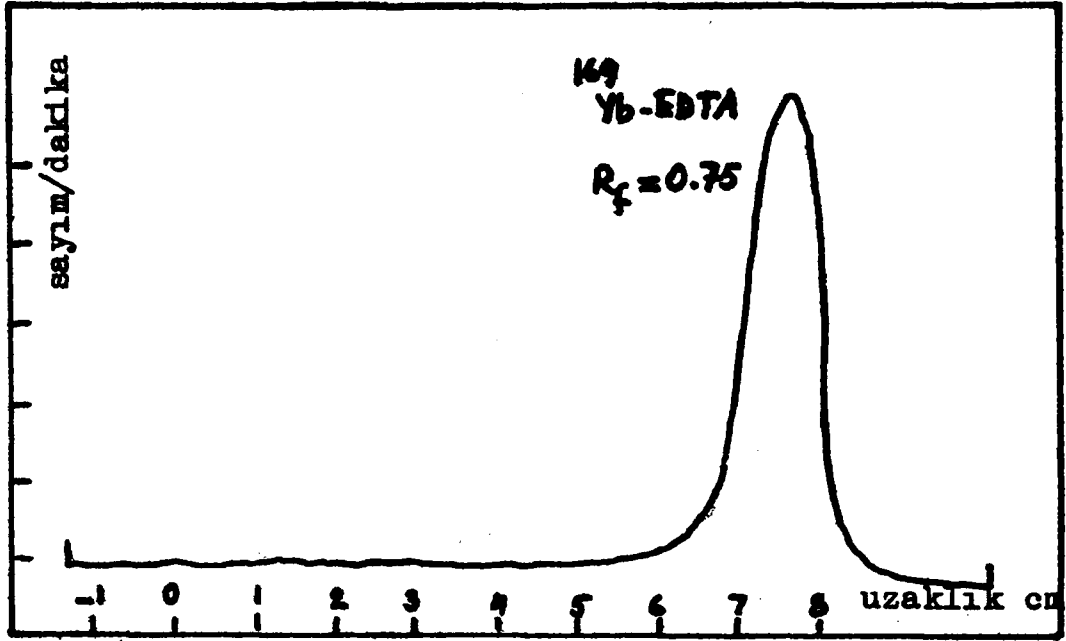
Radyokromatogramdan aşağıdaki sonuçlar hesaplandı.

Radyofarmasötiğin radyokimyasal şekli: ^{169}Yb -EDTA kompleksi

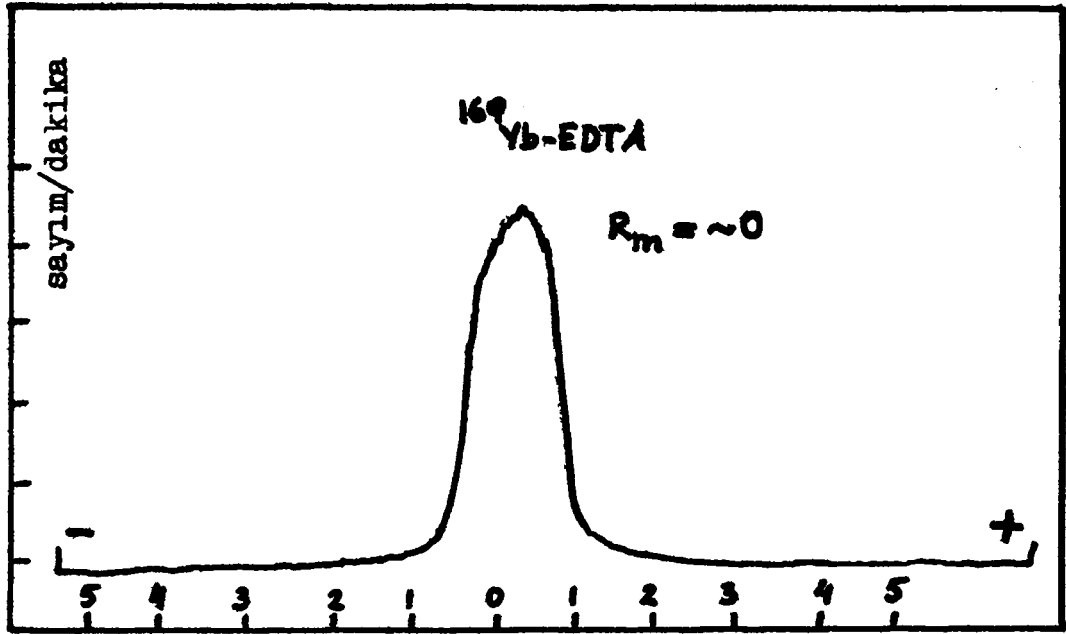
Radyofarmasötiğin R_f değeri : 0,75

Safılığı bozucu madde : Yok

Safılığı bozucu maddenin R_f değeri : --



Şekil.4 $^{169}\text{Yb-EDTA}$ kompleksinin , kağıt kromatografisi metodu ile çizilen radyokromatogramı.



Şekil.5 $^{169}\text{Yb-EDTA}$ kompleksinin, kağıt elektroforezi metodu ile çizilen radyoelektroforetogramı.

Yterbiyum klorür çözeltisinin radyokimyasal kontrolunda olduğu gibi ^{169}Yb -EDTA kompleksinde kağıt elektroforezi metodu ile kontrolu bir kez daha yapıldı.

Kullanılan kağıt ve çözeltiler:

Kağıt : S.Schüll 2043 a
 Elektrolit : 0,01 M NaCl
 Süre : 1 saat
 Akım şiddeti : 1,1 mA/cm
 Potansiyel farkı: ~ 8 V/cm

Kağıt kurutulduktan sonra , Actigraph III cihazında elektroforetogram çizildi, (Şekil.5).

Sonuçlar aşağıda gösterilmiştir.

Radyofarmasötiğin radyokimyasal şekli: ^{169}Yb -EDTA kompleksi

Radyofarmasötiğin mobilite değeri R_m : ~ 0

Saflığı bozan madde : Yok

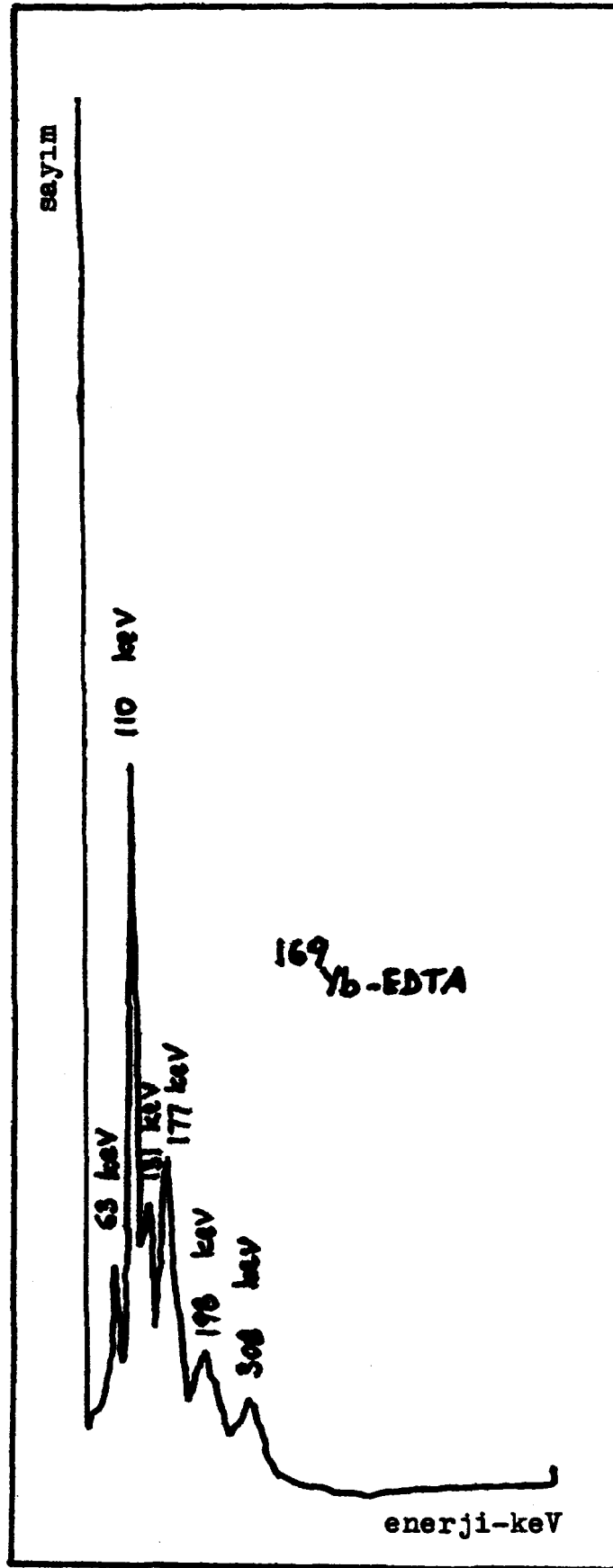
Saflığı bozan maddenin R_m değeri : --

Hem kromatografi , hem de elektroforez metodları ile yapılan kontroller ^{169}Yb -EDTA kompleksinin saf olduğunu kesinlikle ortaya koymaktadır.

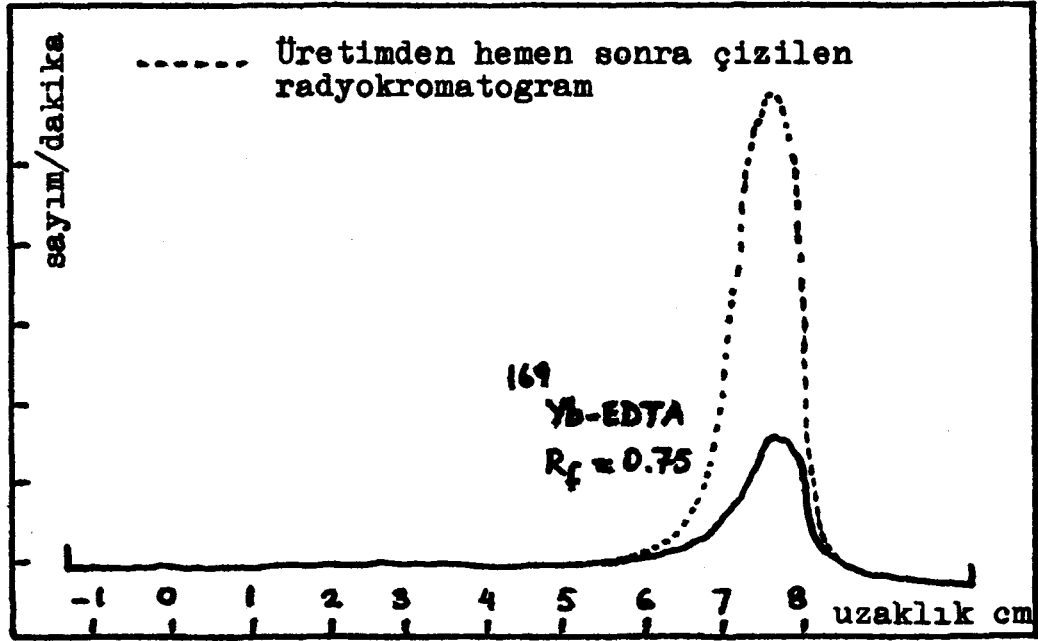
SONUÇ.-

Radyofarmasötik kontroller sonucunda içinde kesinlikle $^{169}\text{YbCl}_3$ bulunmadığı belirlenen ^{169}Yb -EDTA kompleksi , böbrek sintigrafisinde kullanılmaya hazır üstün vasıflı bir radyoaktif ilaçtır. Kompleksin radyokimyasal safsızlığı olabilecek tek iyon Yb(III) iyonudur. Bu iyon ($^{169}\text{Yb}^{3+}$) vücutta kemik ve karaciğerde toplanmakta ve organizmanın daha fazla radyasyon dozu almasına sebep olmaktadır. Radyofarmasötik geliştirme sırasında bu safsızlık sınırı bulunmuş ve safsızlığın ortaya çıkmasına imkan verilmemiştir.

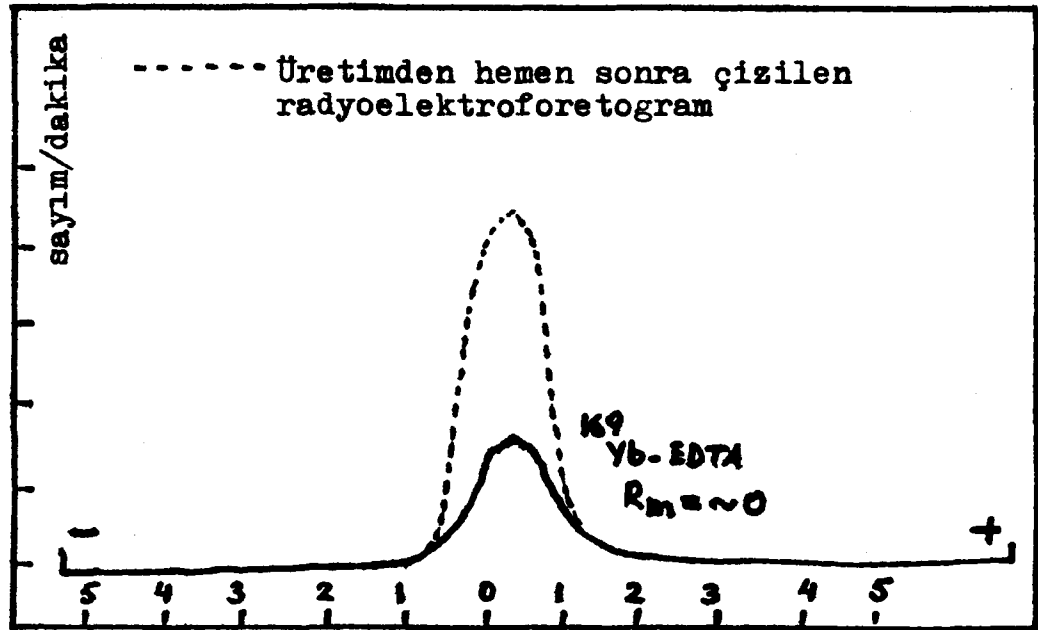
Kompleksin stabilitesini saptamak için, üretimden yaklaşık iki ay sonra radyonüklidik ve radyokimyasal



Şekil.6 $^{169}\text{Yb-EDTA}$ kompleksinin
 üretimden iki ay sonra
 çizilen gama spektrumu.



Şekil.7 $^{169}\text{Yb-EDTA}$ kompleksinin, üretimden iki ay sonra kağıt kromatografisi metodu ile çizilen radyokromatogramı.



Şekil.8 $^{169}\text{Yb-EDTA}$ kompleksinin, üretimden iki ay sonra kağıt elektroforezi metodu ile çizilen radyoelektroforetogramı.

kontrollar (hem kağıt kromatografisi hem de kağıt elektroforezi metodu ile) yapılmıştır. Radyonüklidik kontrolde (Şekil.6) ^{175}Yb radyonüklidine ait 0,113 MeV , 0,282 MeV , 0,396 MeV 'lik gama enerjilerine rastlanmamış, yalnızca ^{169}Yb 'un gama enerjileri görülmüştür. İki aylık süre içinde 4,19 gün yarı ömürlü ^{175}Yb radyonüklidinin tamamen bozunmuş olacağı doğal bir sonuçtur.

Radyokimyasal kontrollardan sonra çizilen radyokromatogram (Şekil.7) ve elektroforetogramda (Şekil.8) yalnızca $^{169}\text{Yb-EDTA}$ 'nın bulunması , kompleksin iki aylık sürede bozulmadığını ve stabilite yönünden mükemmel olduğunu göstermektedir.

TEŞEKKÜR.-

Eczacıbaşı Bilimsel Araştırma ve Ödül Fonu Yönetim Kuruluna , bu araştırmada kullanılan kimyasal maddeleri temin ettiği ve bizleri desteklediği için teşekkürlerimizi sunarız.

REFERANSLAR.-

1. D.L.GILDAY.,R.C.REBA.,F.HOSAIN.,R.LONGO.,H.N.WAGNER., Radiology , 93 , 1969 , 1129.
2. F.HOSAIN.,R.C.REBA.,H.N.WAGNER., Radiology , 93 , 1969,1135.
3. R.E.O'MARA.,J.G.McAFEE.,G.SUBRAMANYAN., J.Nucl.Med., 10 , 1969 , 49.
4. Gy.MOLNAR.,I.PAL.,M.STÜTZEL.,L.JAKY., Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine., IAEA Vienna , 1971 , 359.
5. L.PÖYHÖNEN.,H.HOLLI., Medical Radioisotope Scintigraphy., IAEA Monte Carlo , 1973 , 273.
6. C.M.LEDERER.,J.M.HOLLANDER.,I.PERLMAN., Table of Isotopes., John Wiley , New York , 1967.
7. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION., Recommendations. Hlth.Phys. , 3 , 1960 , 233.
8. J.MINK.,S.Y.CHOWDHARY.,G.VEGH., Radiochem.Radioanal.Letters, 9 , 1972 , 295.

9. J.L.HOARD.,BYUNGKOOK LEE.,M.D.LIND., J.Am.Chem.Soc., 87, 1965 , 1612.
10. T.MOELLER.,D.P.MARTIB.,L.C.THOMPSON.,R.FREISTEL.,W.J. RANDALL., Chem.Rev., 65 , 1965 , 1.
11. S.Y.CHOWDHARY.,A.JASZ., Radiochem.Radioanal.Letters, 8 , 1971 , 225.
12. A.KOVACH., New Developments in Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds. IAEA and WHO , Copenhagen , 1973.