

## نقش گامااستی گرافی در ارزشیابی سیستم‌های دارورسانی (مقاله مروری)

دکتر ثریا شاه‌حسینی<sup>۱</sup>، دکتر داود بیگی<sup>۲</sup>، دکتر محمد افتخاری<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۲</sup> مؤسسه تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

گامااستی گرافی به طور وسیعی در بهبود و ارزشیابی سیستم‌های دارورسانی مخصوصاً سیستم‌های به کار رفته در دستگاه معده - روده‌ای و تنفس به کار می‌رود. در این تکنیک سیستم دارورسانی توسط یک رادیونوکلید ساینه کننده پرتو گاما نشان‌دار می‌شود. معمولاً رادیاب با تکنسیم <sup>99m</sup>Tc یا ایندیوم <sup>111</sup>In نشان‌دار شده و در داخل فرمولاسیون قرار می‌گیرد. در اشکال دارویی پیچیده‌تر مثل قرص‌های روکش‌دار روده ای معمولاً رادیاب غیر رادیواکتیو مثل اکسید ساماریوم <sup>152</sup>Sm یا اکسید اربوم <sup>170</sup>Er در داخل فرمولاسیون قرار گرفته و سپس فرآورده نهایی در رآکتور توسط نوترون‌ها بمباران می‌شود. گامااستی گرافی اطلاعات باارزشی در مورد جایگزینی، پراکندگی و حرکت فرآورده در داخل بدن فراهم می‌کند. اطلاعات حاصل از ارزشیابی سنتی گرافیک فرآورده‌های دارویی مرتباً در حال افزایش می‌باشد. اطلاعات حاصل را نمی‌توان از روش‌های دیگر به دست آورد.

**واژه‌های کلیدی:** سیستم‌های دارورسانی، گاما سنتی گرافی، فعال سازی نوترون، فارماکوستی گرافی.

### مقدمه

مواد مؤثره دارویی معمولاً مستقیماً به بیماران تجویز نمی‌شوند، بلکه به صورت اشکال دارویی مختلف مانند قرص، کپسول، شیاف، آئروسول و غیره مورد استفاده قرار می‌گیرند. با وجود رشد سریع و ظهور راه‌های جدید در تجویز سیستم‌های دارورسانی، هنوز قسمت اعظم عوامل درمانی به صورت خوراکی تجویز می‌شوند. بسیاری از اشکال دارویی خوراکی جوهری طراحی شده‌اند تا به سرعت در معده باز شوند. در هر حال تمایل زیادی برای سیستم‌های دارورسانی جدیدتر که دارو را به صورت کنترل شده آزاد کرده یا در محل‌های خاصی در دستگاه گوارش تحویل دهند، وجود دارد. سیستم‌های دارورسانی جدید نسبت به قرص‌ها و کپسول‌های معمولی پیچیده‌تر بوده و روش‌های جدیدی را برای ارزشیابی می‌طلبند (۱). داروهایی با ساختمان پیچیده مخصوصاً آنهایی که از

تکنولوژی DNA نوترکیبی به شکل پپتیدها و پروتئین‌های درمانی حاصل می‌شوند، نیاز به سیستم‌های جدید دارورسانی دارند. برای بعضی از این سیستم‌های دارورسانی، مطلوب این است که دارو سریع به داخل خون جذب شده و به همه بافت‌ها برسد. در حالی که بعضی دیگر از این سیستم‌ها باید دارو را در محل خاصی در بدن تحویل دهند، مثل داروهایی که در شیمی درمانی سرطان به کار می‌روند (۲). سیستم‌های جدید دارورسانی در *in vitro* با استفاده از روش‌های مختلف ارزشیابی می‌شوند، اما این سیستم‌ها باید در *in vivo* هم بررسی شوند. زیرا آزمایش‌های *in vitro* همیشه نمایانگر نتایج *in vivo* نیستند و آزاد شدن دارو و جایگزینی آن در بدن بر روی عملکرد بالینی آن اثر می‌گذارد. معمولاً در آزمایشات *in vivo* از مدل‌های حیوانی استفاده می‌شود. امروزه تمایل زیادی وجود دارد که سیستم‌های

را برای گامااستی‌گرافی دارند. تکنسیم  $^{99m}\text{Tc}$  با شیمی متنوع، انرژی ایده‌آل  $140\text{ keV}$ ، دز تابشی کم، نیمه عمر کوتاه ۶ ساعت، و دسترسی راحت از طریق ژنراتور  $^{99}\text{Mo}-^{99m}\text{Tc}$ ، مهمترین نوکلید فلزی می‌باشد که در مطالعات گامااستی‌گرافی به کار می‌رود. از نوکلیدهای فلزی دیگر می‌توان از ایندیوم-۱۱۱ و ایندیوم-۱۱۳ نام برد (۱). جهت تعیین سرنوشت دارو در بدن معمولاً امکان نشاندار کردن مولکول دارو با رادیو نوکلید مناسب وجود ندارد زیرا معمولاً مولکول‌های دارو از اتم‌های کربن، نیتروژن، اکسیژن، هیدروژن تشکیل شده‌اند و هیچکدام از این عناصر رادیوایزوتوپ مناسب برای مطالعات گامااستی‌گرافی ندارند. بنابراین به جای نشاندار کردن مولکول دارو باید رادیونوکلید مناسب را در داخل فرآورده‌های دارویی قرار داد (۲). بعد از انتخاب رادیو نوکلید، یک حامل (Carrier) مناسب باید انتخاب شود تا رادیونوکلید را در داخل فرآورده حمل کند. ترکیب رادیونوکلید و حامل، ردیاب نشاندار (Radiotracer) نامیده می‌شود. مطالعات دستگاه معده - روده (GIT) معمولاً نیاز به ردیاب‌هایی در فاز مایع و جامد دارند. تکنسیم  $^{99m}\text{Tc}$  به علت شیمی متنوع (درجات اکسیداسیونی متفاوت) به راحتی با عوامل شلات کننده مثل دی اتیلن تری آمین پنتا استیک اسید (DTPA) کمپلکس داده و آنها را نشاندار می‌کند. علاوه بر این کلونیدهایی مثل سولفورکلونید، سلول‌ها، عناصر خونی و ماکرومولکول‌های سلولزی هم به راحتی با  $^{99m}\text{Tc}$  نشاندار می‌شوند و به این ترتیب حامل‌های زیادی برای  $^{99m}\text{Tc}$  موجود می‌باشد و این عوامل همه باعث شده‌اند که  $^{99m}\text{Tc}$  بیشتر از بقیه در مطالعات گامااستی‌گرافی به کار رود (۱). نشاندار کردن فرآورده های دارویی به دو طریق صورت می‌گیرد (۲):

روش استاندارد (Standard labeling procedures): در این روش ردیاب رادیواکتیو که حاوی  $^{99m}\text{Tc}$ ،  $^{111}\text{In}$  یا رادیونوکلید مناسب دیگری می‌باشد، قبل از مصرف در داخل فرآورده نهایی قرار می‌گیرد.

فعال‌سازی نوترون (Neutron activation): در این روش ردیاب غیر رادیواکتیو مثل اکسید ساماریوم  $^{152}\text{Sm}$  یا اکسیداریوم  $^{170}\text{Yb}$  به فرمولاسیون فرآورده دارویی اضافه شده و سپس محصول نهایی از طریق

جدید دارورسانی در هر جایی که امکان دارد در داوطلبان انسانی سالم یا بیمار موسوم به فاز یک بالینی مورد بررسی قرار گیرند، هر چند مطالعات کمی در این باره صورت گرفته است. مثلاً با وجود مطالعات زیاد در *in vitro* هنوز مدارک منتشر شده‌ای دال بر این که سیستم‌های Bioadhesive می‌توانند عبور روده‌ای را در انسان تغییر دهند، یا پلی‌ساکاریدها و پلیمرهای حساس به سیستم‌های اکسیداسیون و احیاء دارورسانی انتخابی به کولون دارند، در دسترس نمی‌باشد (۳). ارزشیابی سیستم های جدید دارورسانی در انسان نشان می‌دهد که آیا سیستم دارورسانی به طور صحیح در محل مورد نظر جایگزین می‌شود؟ آیا دارو بر طبق الگوی از قبل طراحی شده آزاد می‌شود؟ برای پاسخ به این سؤالات نمی‌توان فقط از مطالعات فارماکوکینتیک سود برد. زیرا نتایج حاصل از مطالعات فارماکوکینتیک فقط نمایانگر آزاد شدن دارو و نه مکانیسم‌های درگیر آن می‌باشد (۲ و ۱). یکی از بهترین روش‌ها برای بررسی سرنوشت سیستم دارورسانی در *in vivo* و در انسان روش گامااستی‌گرافی می‌باشد. گاما سستی‌گرافی به سؤالات پایه و اساسی در مورد سیستم‌های دارورسانی پاسخ می‌دهد: فرآورده دارویی در کجاست؟ چه کاری انجام می‌دهد؟ آیا سیستم توزیع، آزادسازی در تطابق با مکانیسم‌های طراحی شده می‌باشند یا نه؟ توزیع اشکال دارویی در داخل بدن (مثل جایگزینی سیستم آئروسول در داخل ریه‌ها)، پراکندگی اشکال دارویی (مثل سیستم پلت با آزادسازی کنترل شده در داخل معده)، زمان و محل باز شدن فرآورده دارویی، همه و همه توسط گامااستی‌گرافی بررسی می‌شوند (۲).

### گامااستی‌گرافی

در این تکنیک سیستم دارورسانی توسط بک رادیونوکلید ساع کننده پرتوهای گاما نشاندار می‌شود. پرتوهای گاما ساع شده از رادیونوکلید توسط کریستال های سدیم یداید موجود در دوربین گاما گرفته شده و توسط سایر اجزاء دوربین گاما به جریان الکتریکی، پالس و تصویر تبدیل می‌شوند (۲). انتخاب رادیو نوکلید مناسب در مطالعات سستی‌گرافی با در نظر گرفتن عواملی مثل انرژی تابش، نیمه عمر، میزان تابش ذره‌ای، هزینه و در دسترس بودن رادیونوکلید صورت می‌گیرد. معمولاً یون‌های نوکلید فلزی ویژگی‌های لازم

دیگر به دست آورد (۲). در این مقاله به بررسی نقش گاماستنی گرافی در ارزشیابی سیستم‌های دارورسانی در GIT و تنفس پرداخته می‌شود.

### اشکال دارویی خوراکی (Oral dosage forms)

با وجود رشد سریع و ظهور راه‌های جدید تجویز سیستم‌های داروسازی، هنوز قسمت اعظم عوامل درمانی به صورت خوراکی تجویز می‌شوند. معمولاً GIT برای جذب اغلب عوامل درمانی به علت هزینه کم و تجویز راحت ترجیح داده می‌شود. اغلب اشکال دارویی خوراکی را قرص‌ها و کپسول‌ها تشکیل می‌دهند که به نحوی طراحی شده‌اند که به سرعت در معده باز شوند. اخیراً تمایل زیادی برای سیستم‌های جدید دارورسانی وجود دارد. سیستم‌هایی که دارو را به صورت کنترل شده آزاد کرده و یا در محل خاصی در GIT تحویل می‌دهند تا پاسخ درمانی حداکثر شده و یا عوارض جانبی کاهش یابد. به عنوان مثال امروزه تلاش زیادی صورت می‌گیرد تا داروهای جدید مثل پپتیدها توسط یک سیستم دارورسانی مؤثر به طور خوراکی تجویز شوند. قسمت اعظم پلی پپتیدهایی که حفاظت نشده‌اند، در دستگاه گوارش تخریب می‌شوند. اما مقادیر کمی از پروتئین‌های رژیم غذایی از دستگاه گوارش جذب می‌شوند. حدس زده می‌شود که کولون مکان مناسبی برای جذب پپتیدها است. در نتیجه علاقه و تمایل زیادی وجود دارد که نه تنها سیستم‌های دارورسانی به کولون بهبود یابند بلکه تدابیر جدیدی اندیشیده شود تا جذب پپتیدها از کولون به حداکثر برسد (۳). سیستم‌های دارورسانی جدید نسبت به قرص‌ها و کپسول‌های معمولی پیچیده‌تر بوده و نیاز به روش‌های جدید ارزشیابی دارند. عملکرد اشکال دارویی خوراکی پیچیده‌تر باید در داخل GIT بررسی شود. گاماستنی گرافی روش غیر تهاجمی بوده که تحت شرایط فیزیولوژیک طبیعی اطلاعات لازم مثل زمان و محل باز شدن، پراکندگی در GIT، اثر غذا و بیماری، عبور از GIT، تخلیه معده و روده، و غیره را بر روی عملکرد *in vivo* سیستم دارورسانی فراهم می‌کند (۴) و (۲).

اولین تحقیقات گاماستنی گرافی شامل بررسی تداخل فرآورده دارویی در GIT و بررسی سرنوشت

بیماران نوترونی در رآکتور فعال می‌شود. سیستم‌های دارورسانی مختلف مثل قرص‌ها، فرآورده‌های آهسته رهش، فرآورده‌ها با آزادسازی کنترل شده، انماها (Enema)، شیاف‌ها، فرآورده‌های استنشاقی با دوز مشخص (Metered dose inhalers)، نیبولایزرها (Nebulisers)، قطره‌ها، اسپره‌های بینی و غیره توسط گاماستنی گرافی مورد ارزشیابی قرار می‌گیرند. گاماستنی گرافی اطلاعات با ارزشی در مورد جایگزینی (Deposition)، پراکندگی (Dispersion) و حرکت فرآورده دارویی (Movement) در داخل بدن فراهم می‌کند. کاربرد اصلی گاماستنی گرافی ارزشیابی سیستم‌های دارورسانی در دستگاه معده - روده (Gastrointestinal tract) و تنفس (Respiratory tract) می‌باشد اما در ارزشیابی سیستم‌های دارورسانی که از راه‌های دیگر مثل داخل چشم، واژینال و غیره تجویز می‌شوند هم به کار می‌رود. در مورد فرآورده‌های کاشتی طولانی‌الثر، گاماستنی گرافی در انسان به کار نمی‌رود و در این موارد مدل‌های حیوانی مناسب می‌باشند (۲).

روش گاماستنی گرافی نیز مانند سایر روش‌ها اشکالات و معایبی دارد. اشکالات آن مربوط به خواص فیزیکی رادیونوکلیدها، تجهیزات و یا توزیع رادیونوکلیدها در افراد می‌باشد. رادیوایزوتوپ‌های طبیعی، پرتوهای کیهانی و آلودگی تجهیزات از عواملی هستند که جذب زمینه را در گاماستنی گرافی بالا می‌برند و در تمام موارد جذب زمینه باید از جذب‌ها کم شود. نتایج دقیق مطالعات در دستگاه GIT نیاز به تصحیح واپاشی رادیواکتیو دارد. زیرا به طور طبیعی زمان تصویر برداری در GIT طولانی می‌باشد. قسمتی از پرتوهای گاما حاصل از رادیوایزوتوپ‌های بلعیده شده قبل از رسیدن به دوربین گاما پراکنده شده یا توسط بافت‌ها و استخوان جذب می‌شود و این باعث کم شدن شدت تابش ثبت شده می‌شود. بنابراین باید تصاویر نمای قدامی و خلفی در فواصل زمانی گرفته شده و میانگین شمارش‌ها حساب شود (۱). از مزایای گاماستنی گرافی این است که مقدار کمی از رادیونوکلید به کار می‌رود که معمولاً کمتر از مقداری است که جهت تشخیص در پزشکی استفاده می‌شود بنابراین روش سالمی می‌باشد. در ضمن اطلاعات حاصل از گاماستنی گرافی را نمی‌توان از روش‌های

است نیمه عمر رادیونوکلیدها در تهیه فرمولاسیون کافی نباشد. بنابراین از روش فعال‌سازی نوترون برای نشاندار کردن استفاده می‌شود (۶).

**فعال‌سازی نوترون:** در این روش یک ایزوتوپ پایدار مثل  $^{152}\text{Sm}$  یا  $^{170}\text{Er}$  به صورت اکسید در حد کم در داخل فرمولاسیون قرار گرفته و سپس فرآورده در رآکتور توسط نوترون‌ها بمباران می‌شود و ایزوتوپ پایدار به ایزوتوپ ساطع‌کننده گاما  $^{153}\text{Sm}$  و  $^{171}\text{Er}$  تبدیل می‌شود. نوکلیدهای  $^{152}\text{Sm}$  و  $^{170}\text{Er}$  سطح مقطع بزرگی در جذب نوترون داشته و در اشکال غنی شده به صورت اکسید تهیه می‌شوند تا خلوص رادیونوکلیدی فرآورده نهایی بهبود یابد. روش فعال‌سازی نوترون از کار با مواد رادیواکتیو در طی تهیه سیستم دارورسانی جلوگیری کرده و فرآورده تحت شرایط عادی تهیه می‌شود، خطر تابش به حداقل رسیده، کیفیت حفظ شده و سیستم‌های دارورسانی پیچیده‌تر هم به راحتی با کارایی بالا نشاندار می‌شوند (۱). چون از ایزوتوپ پایدار در تهیه فرآورده استفاده می‌شود، محدودیت زمانی واپاشی رادیواکتیو وجود ندارد. اکسیدهای ساماریوم و اربیم از GIT جذب نمی‌شوند و بعد از بمباران نوترونی به ترتیب به  $^{103}$  (308 keV, 296 keV, 7.5 hr) و  $^{153}\text{Sm}$  (keV, 47hr) و  $^{171}\text{Er}$  با نیمه عمر و انرژی‌های گاما مناسب تبدیل می‌شوند. بهتر است یک تابش آزمایشی بر روی شکل دارویی استاندارد قبل از قرار دادن ردیاب در داخل آن انجام داد تا مطمئن شد که بمباران نوترونی بر روی فرآورده اثری ندارد و ناخالصی‌های رادیواکتیو تولید نمی‌شوند. معمولاً سدیم -۲۴ از ناخالصی‌هایی است که در صورت استفاده از ملح سدیم دارو یا سایر اجزاء فرمولاسیون در اثر بمباران نوترونی حاصل می‌شود. اگر فاصله زمانی بین بمباران فرآورده و مصرف آن افزایش یابد، فعالیت سدیم - ۲۴ به علت نیمه عمر کوتاه‌تر (۱۵ ساعت) در مقایسه با ساماریوم-۱۵۳ به حد معقولی کاهش می‌یابد (۷-۵).

### فارماکوستنتی گرافی (Pharmacoscintigraphy)

برای حصول نتایج بهتر در مطالعات سیستم‌های دارورسانی، گامااستنتی گرافی همراه با مطالعات فارماکوکینتیک به کار برده می‌شود. ترکیب

سیستم دارورسانی خوراکی بوده است. عبور فرآورده دارویی از GIT در طراحی منطقی سیستم دارورسانی خوراکی اهمیت زیادی دارد (۱). گامااستنتی گرافی مخصوصاً در ارزشیابی سیستم‌های دارورسانی اختصاصی کولون بسیار مفید است. سیستم‌های دارورسانی GIT مثل: فرآورده‌های روکش دار روده‌ای (Enteric-coated)، آهسته رهش (Sustained release)، آزادسازی تأخیری (Delayed release form)، Bioadhesives، و غیره هم توسط گامااستنتی گرافی ارزشیابی می‌شوند (۴ و ۲). اشکال دارویی خوراکی به دو روش نشاندار می‌شوند:

**روش استاندارد:** ردیاب رادیواکتیو در داخل فرمولاسیون داروی خوراکی قرار گرفته و عبور فرآورده از GIT بررسی می‌شود. به طور کلی ردیابی باید استفاده شود که از معده یا روده جذب نشود. نیمه عمر رادیونوکلید نیز مهم است. مطالعات مربوط به تخلیه معده و عبور از روده کوچک ۱۰ ساعت وقت نیاز دارد. در این موارد  $^{99m}\text{Tc}$  رادیونوکلید مناسب است. در مطالعاتی که زمان طولانی‌تری نیاز دارند، مثل بررسی عبور فرآورده به طور کامل از شکم یا وقتی تصویربرداری نیاز به زمانی بیش از ۲ روز دارد ایندیوم -۱۱۱ رادیونوکلید انتخابی می‌باشد (۵).

ردیاب رادیواکتیو معمولاً یا کمپلکس غیر قابل جذبی از رادیونوکلیدها است مثل  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ،  $^{111}\text{In-DTPA}$  و یا رزین تعویض یونی است که با رادیونوکلید مناسب نشاندار شده است، در بسیاری از موارد اضافه کردن رزین نشاندار ترجیح داده می‌شود زیرا رزین همراه فرآورده باقیمانده و محل فرآورده در *in vivo* مشخص می‌شود (۱).

در روش‌های استاندارد نشاندار کردن، ردیاب رادیواکتیو باید در مراحل آخر به فرمولاسیون اضافه شود تا خطر آلودگی رادیواکتیو به پرتودهی تابش به حداقل برسد. بسیاری از مراحل ساخت باید جوری برنامه‌ریزی شوند که کار با ردیاب رادیواکتیو به حداقل برسد. زیرا در بعضی موارد تابش حاصل از رادیونوکلید به طور معنی‌داری بر روی رفتار شکل دارویی اثر می‌گذارد. سیستم‌های دارورسانی پیچیده‌تر زمان طولانی‌تر، تجهیزات بیشتر، و مقادیر بیشتری از ردیاب رادیواکتیو نیاز دارند که خطر آلودگی و پرتودهی تابش افزایش می‌یابد. در عین حال ممکن

مثل  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  نشاندار می‌شوند. برای بررسی سوسپانسیون‌ها باید فاز ذره‌ای را با اضافه کردن رزین نشاندار شده با اندازه ذرات مناسب با اضافه کردن کلونید نشاندار با  $^{99m}\text{Tc}$  نشاندار کرد (۵).

### ارزشیابی پلت ناپروکسن با روش روده‌ای (Entric Coated) توسط فارماکوستنتی گرافی

مهمترین عارضه جانبی گزارش شده با مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) مانند ناپروکسن عوارض گوارشی مثل تهوع یا خونریزی می‌باشد (۱۰). علت اولیه عارضه اثر مستقیم NSAIDs بر روی مخاط معده می‌باشد (۱۱). فرآورده‌های روکش دار روده‌ای جوری طراحی شده‌اند که از تماس مستقیم بین دارو و بافت مخاطی معده جلوگیری کنند و عوارض گوارشی آن را کاهش دهند. اشکال دارویی روکش دار روده‌ای با پلیمر پوشانده می‌شوند. به طوری که در pH اسیدی معده تغییری نمی‌کنند اما به سرعت وقتی وارد روده کوچک و pH بالاتر شدند، حل می‌شوند. ارزشیابی فارماکوستنتی گرافی مانند نگاه مستقیم به سرنوشت و تمامیت سیستم دارورسانی در *in vivo* می‌باشد و امکان بررسی عبور GIT، باز شدن قرص و جذب دارو را فراهم می‌کند. فارماکوستنتی گرافی مخصوصاً در مورد فرآورده‌های روکش دار روده‌ای که محل باز شدن آنها در GIT اهمیت زیادی دارد، به کار می‌رود (۲). در روش‌های معمول، ردیاب رادیواکتیو در مراحل آخر به فرآورده دارویی اضافه می‌شود تا از خطرات کار با مواد رادیواکتیو کاسته شود. از آنجایی که تهیه فرآورده‌های روکش دار روده‌ای نیاز به تجهیزات بیشتر و مراحل کاری بیشتری دارند، برای کاهش خطرات تابش و آلودگی رادیواکتیو، بهترین روش فعال‌سازی نوترون است. اکسیدهای ساماریوم و اربیوم از GIT جذب نشده و بعد از بمباران نوترونی تبدیل به ساماریوم - ۱۵۳ و اربیوم - ۱۷۱ با نیمه عمر و انرژی گاما مناسب می‌شوند (۱۲).

هدف از تحقیق زیر مطالعه فارماکوستنتی گرافی عبور فرآورده پلت روکش دار روده‌ای ناپروکسن از GIT و ویژگی‌های باز شدن آن در GIT می‌باشد (۷ و ۸).

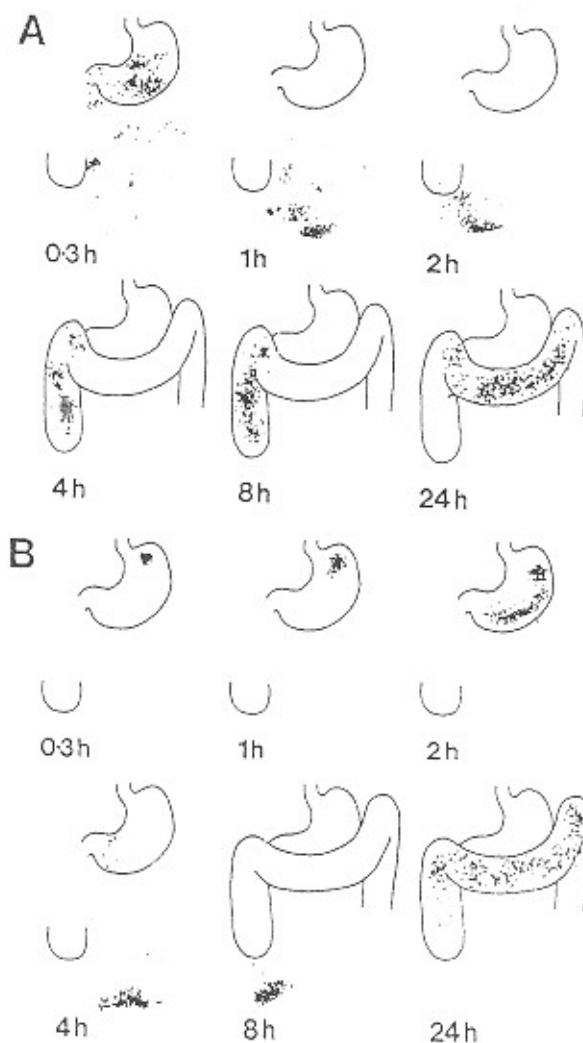
گامااستنتی گرافی و مطالعات فارماکوکیتیک، فارماکوستنتی گرافی نامیده می‌شود. فارماکوستنتی گرافی در ارزشیابی سیستم‌های دارورسانی خوراکی، استنشاقی و غیره به کار می‌رود و اطلاعات با ارزشی از عبور و آزاد شدن فرآورده خوراکی، جذب دارو و جایگزینی دارو در راه‌های هوایی و غیره فراهم می‌کند.

### نشاندار کردن قرص‌ها و کپسول‌ها

ذرات رزین تعویض یونی با قطر ۲-۱ میلی‌متر با یون‌های پرتکتات  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  یا ایندیوم  $^{111}\text{In}^{3+}$  نشاندار می‌شوند. آمبرلیت (Amberlit IRA-410) رزین مناسبی است که با پرتکتات نشاندار می‌شود. شربتی از رزین در سالین تهیه شده و محلول سدیم پرتکتات به آن اضافه می‌شود. رزین در آن در حرارت  $80^\circ\text{C}$  خشک می‌شود. برای نشاندار کردن با ایندیوم، محلول ایندیوم کلراید به شربت رزین در محلول رفیق اسید کلریدریک اضافه می‌شود. رزین نشاندار شده با ذرات دارو مخلوط شده و در درون کپسول قرار می‌گیرد، یا پودر رزین نشاندار شده با اکسپان‌های قرص قبل از پرس شدن (Compress) مخلوط می‌شود و به این ترتیب قرص‌ها یا کپسول‌های نشاندار حاصل می‌شود. آزمایشات استاندارد در *in vitro* باید صورت گیرند تا مشخص شود که پودر رزین بر روی خواص فیزیکی قرص‌ها اثری ندارد. قرص یا کپسول نشاندار شده به داوطلبان انسانی تجویز شده و سپس توسط دوربین گاما در زمان‌های مشخص تصاویری از نماهای مختلف از GIT گرفته می‌شود و اطلاعاتی از زمان و مکان آزاد شدن دارو، میزان پخش، سرعت عبور از GIT و غیره مشخص می‌شود. اگر فرآورده دارویی نشاندار شده با یک لیوان نوشیدنی نشاندار (حاوی ردیاب رادیواکتیو) مصرف شود، آناتومی دستگاه GIT و محل شکل دارویی دست نخورده هم تعیین می‌شود. در چنین مواردی فرآورده دارویی با  $^{111}\text{In}$  نشاندار شده و نوشیدنی حاوی  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  خواهد بود (۹ و ۸ و ۵). در گامااستنتی گرافی وجود شکل دارویی در معده و تخلیه بعدی آن از معده به خوبی مشخص می‌شود. ورود اولیه فرآورده و امکان ارزشیابی عبور آن از روده کوچک ممکن می‌باشد (۱). فرآورده دارویی خوراکی مایع به راحتی با اضافه کردن شلات غیر قابل جذب

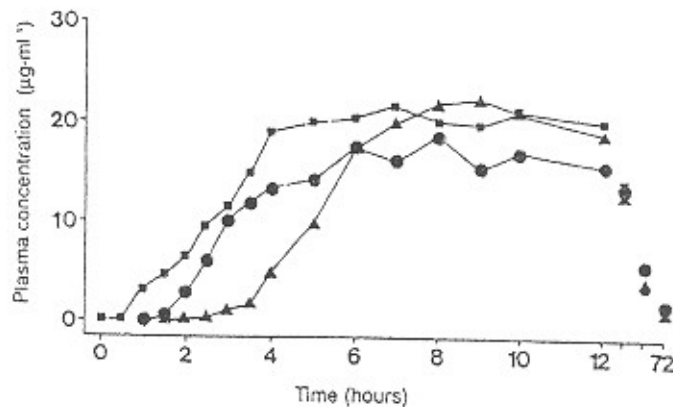
قرص را در دو زمان مختلف مصرف کردند. یکی بعد از مصرف صبحانه سبک و دیگری قبل از صبحانه. به عنوان شاهد، پلت‌های بدون روکش و ردیاب اکتیو هم قبل و بعد از مصرف صبحانه به داوطلبان داده شد. جهت مشخص کردن آناتومی دستگاه GIT از داوطلبان خواسته شد تا کپسول را با یک لیوان نوشیدنی حاوی  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  مصرف کنند. در فواصل زمانی مشخص توسط دوربین گاما تصاویری از نماهای مختلف دستگاه GIT گرفته شد. جهت مطالعات فارماکوکینتیک، در زمان‌های مشخص نمونه‌های خونی هم گرفته شد (۲ و ۱).

پلت‌هایی با قطر  $1/2-1/8$  mm با روکش روده‌ای که در pH کمتر از ۶٫۵ نامحلول است، تهیه شدند. پلت‌ها حاوی اکسید ساماریوم  $^{152}\text{Sm}$  می‌باشند. پلت‌ها در رآکتور توسط نوترون بمباران شدند. ۳ روز بعد از بمباران پلت‌ها در داخل کپسول‌ها قرار گرفته و به داوطلبان انسانی تجویز شدند. فاصله زمانی ۳ روز برای کاهش اکتیویته سدیم  $^{24}\text{Na}$  تولید شده در رآکتور می‌باشد. مطالعات *in vitro* نشان دادند که نه اضافه کردن ساماریوم اکسید و نه فعال‌سازی نوترون بر روی عملکرد محصول یا پایداری آن اثری ندارد (۷ و ۲ و ۱). ۸ انسان سالم برای مطالعه انتخاب شدند. هر نفر ۲



شکل ۱- عبور پلت های ناپروکسن نشاندار شده با  $^{152}\text{Sm}$  از GIT تحت شرایط گرسنه (A) و سیر (B) در یک فرد





شکل ۲- میانه غلظت‌های پلاسمائی ناپروکسن بعد از تجویز دز، (▲) فرآورده بدون روکش، (●) فرآورده روکش دار روده ای تجویز در حالت سیر، (●) فرآورده روکش دار روده ای تجویز در حالت گرسنه، (●) فرآورده روکش دار روده ای تجویز در حالت سیر

می‌گیرد. زمان اقامت در روده کوچک قبل از باز شدن قرص مستقل از غذا بوده اما بین افراد و در یک فرد تغییرات زیادی را نشان می‌دهد (۲). مطالعه فارماکوستی گرافی نشان داد که عبور دارو از GIT، باز شدن و جذب آن در *in vivo* با پیش‌بینی‌هایی که در مورد قرص روکش‌دار روده‌ای شده است، مطابقت دارد. غذا باعث تأخیر در عبور GIT شده اما تغییرات بین فردی هم زیاد است. روش نشان‌دار کردن یا فعال‌سازی نوترون باعث شد که پلت‌ها تحت شرایط عادی تهیه شوند و خطر تابش کاهش یابد (۲).

#### مطالعه فارماکوستی گرافی فرآورده پالس

**ریلیز کاپتوپریل از GIT و جذب سیستمیک آن**  
کاپتوپریل وقفه دهنده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) بوده که به طور خوراکی مصرف شده و از پروکسیمال روده کوچک جذب می‌شود. در افراد سالم و گرسنه جذب تقریباً ۷۰٪ بوده اما فراهمی زیستی به مقدار ۲۵ تا ۵۰ درصد با غذا کاهش می‌یابد. تهیه فرآورده دارویی خوراکی از کاپتوپریل که یک بار در روز تجویز شود، اهمیت زیادی دارد. اگر دارو فقط از پروکسیمال روده کوچک جذب شود، در این صورت هر نوع سیستم با آزادسازی کنترل شده که در زمان‌های طولانی‌تر وارد قسمت دیستال کولون می‌شود، جذب ناچیزی خواهد داشت. تحقیق حاضر

#### نتایج: عبور پلت‌ها از GIT توسط

گامااستی گرافی بررسی شد. عبور پلت‌های نشان‌دار شده که به هر فرد تحت شرایط سیر و گرسنه تجویز شدند، در شکل ۱ و میانه غلظت‌های پلاسمایی در شکل ۲ نشان داده شده است. از شکل ۲ مشخص است که غلظت ناپروکسن ابتدا از پلت‌های بدون روکش، سپس پلت روکش‌دار که در حالت گرسنه تجویز شده است و در آخر از پلت روکش‌دار که در حال سیر مصرف شده است، بالا می‌رود (۱). موقعی که پلت بعد از صبحانه تجویز شود، تخلیه معدی آن به تأخیر می‌افتد اما عبور پلت‌های روکش‌دار از روده کوچک در حالت سیر و گرسنه یکسان است. شروع جذب دارو از پلت بدون روکش سریع‌تر و از پلت‌هایی که بعد از صبحانه مصرف شدند، آهسته‌تر بوده است. مقدار کل داروی جذب شده تحت اثر روکش و یا سیر و گرسنه بودن قرار نمی‌گیرد (۱). در حالت گرسنه پلت‌ها زمان کمتری را نسبت به حالت سیر در معده باقی می‌مانند. گامااستی گرافی نشان داد که همه قرص‌ها در روده کوچک باز شدند. نتایج حاصل از فارماکوکینتیک با اطلاعات سنتی گرافی همخوانی داشت (۲). در حالت گرسنه جذب سریع‌تر اتفاق می‌افتد و اگر پلت بلافاصله بعد از غذا تجویز شود، مدت طولانی در معده مانده و شروع زمان باز شدن قرص تحت کنترل زمان تخلیه معده قرار

دارد. یکی از راههای تجویز سیستم دارورسانی به طور سیستمیک، تجویز رکتال می‌باشد. در بیماری که مشکل بلع دارند یا برای جلوگیری از عوارض ناخواسته دارو در GIT مثل تهوع دارو از راه رکتال تجویز می‌شود. مخصوصاً داروهایی که در عبور اول در کبد به مقدار زیاد متابولیزه می‌شوند، بهتر است از راه رکتال تجویز شوند تا دارو به مقدار کافی به جریان سیستمیک وارد شود (۲). قسمت اعظم فرآورده‌ای که از طریق انما مصرف می‌شود در ۱ تا ۲ ساعت اول تجویز پخش می‌شود. پراکندگی معمولاً در مدت ۴ ساعت کامل می‌شود به همین دلیل  $^{99m}\text{Tc}$  رادیونوکلید مناسب در این مطالعات می‌باشد. محلول‌های انما به راحتی با اضافه کردن  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA نشاندار می‌شوند. تجویز محلول‌های انما مشکل است. انماهای کف برای مریض مناسب‌تر هستند. در مورد انماهای کفی باید مطمئن شد که ردیاب رادیواکتیو به طور یکنواخت در کف پخش شده و اضافه کردن ردیاب بر روی پایداری محصول اثری ندارد (۲و۵). پخش محلول‌های انما نشاندار شده با  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA و پراکندگی محلول در رکتوم، سیگنویید کولون و روده بزرگ در داوطلبان سالم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که ۲ ساعت بعد از تجویز پراکندگی متوقف می‌شود (۲). میزانی که انمای کف پخش می‌شود مانند محلول‌های انما به مقدار داروی به کار برده شده بستگی دارد. کف با حجم کم در رکتوم و سیگنویید کولون باقی می‌ماند. در حالی که فرآورده‌های حجم‌تر پخش بیشتری را نشان می‌دهند (۲).

شیاف‌ها را از طریق وارد کردن ردیاب نشاندار در داخل پایه مذاب قبل از قالب‌گیری نشاندار می‌کنند (۱۵و۱۶). پودر رزین تعویض یونی نشاندار با  $^{99m}\text{Tc}$  یا  $^{111}\text{In}$  برای تقلید ذرات داروی پخش شده در شیاف به کار می‌رود.  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA و یا هیدروکسی متیل دی‌فسفونات نشاندار با  $^{99m}\text{Tc}$  برای داروهای محلول در آب به کار می‌روند. فاز روغنی شیاف را از طریق اضافه کردن اسید چرب نشاندار با  $^{123}\text{I}$  نشاندار می‌کنند. ترکیبی از ذرات نشاندار با  $^{111}\text{In}$  و چربی نشاندار با  $^{123}\text{I}$  همزمان هر دو فاز شیاف را در گاماستی‌گرافی نشان می‌دهند (۵). به طور کلی میزان پراکندگی داروهایی که از طریق رکتال تجویز می‌شوند

نشان خواهد داد که آیا کاپتوپریل از کولون انسا جذب می‌شود یا نه؟ در این مطالعه یک سیستم دارورسانی جدید به نام Pulsatile یا Pulsincap به کار گرفته شد (۱). سیستم Pulsatile از یک کیسول تشکیل شده است که بدنه آن غیر قابل نفوذ است. دارو در داخل کیسول قرار می‌گیرد. درپوش کیسول هیدروژل است. در محیط مایه، درپوش هیدراته شده و باد می‌کند و در زمانی که از روی ابعاد درپوش مشخص می‌شود، از جای خود خارج شده و اجازه می‌دهد که محتویات کیسول آزاد شوند (۳). در این مطالعه پالس ۵ ساعته بر اساس مطالعات قبلی انتخاب شد. سیستم دارورسانی Pulsatile حاوی ۲۵ mg کاپتوپریل و ۵ mg معادل 1MBq کمپلکس  $^{111}\text{In}$ -DTPA بود. کیسول‌ها به ۸ داوطلب در حالت گرسنه تجویز شدند. آزمایشات شاهد با استفاده از فرص‌های کاپتوپریل با آزادسازی معمولی صورت گرفت. مطالعات فارماکوکینتیک توسط اندازه‌گیری سطح خونی کاپتوپریل در داوطلبان انجام شد. در ۶ نفر از داوطلبان قبل از این که دارو آزاد شود، سیستم دارورسانی به کولون رسید. معدل زمان ورودی به کولون ۲۳۵ دقیقه بود. مقادیر آزادسازی سیستم در *in vivo* از ۲۴۶ تا ۳۸۹ دقیقه (میانگین ۳۲۶/۵ و میانه ۳۲۷/۵ دقیقه) متغیر بود. نتایج حاصل با نتایج ثبت شده در *in vitro* هماهنگی داشت که نشان‌دهنده کارایی سیستم همراه با گاماستی‌گرافی در بررسی جذب دارو در قسمت‌های مختلف GIT می‌باشد. سطوح خونی کاپتوپریل آزاد با آنچه از سیستم دارورسانی Pulsatile انتظار می‌رود، همخوانی داشت. فقط در ۳ نفر از ۸ داوطلب مقدار کاپتوپریل در خون قابل اندازه‌گیری بود. مطالعه نشان داد که کاپتوپریل به اندازه کافی از ایلئوم انتهایی جذب می‌شود. البته نه در همه افراد (۱۳). ناپایداری دارو و متابولیسم احتمالی آن توسط میکروفلورا کولون (clonic microflora) مسئول تغییرات مشاهده شده است (۱).

## اشکال دارویی رکتال

هدف اصلی ارزشیابی فرآورده‌های رکتال تعیین میزان پخش دارو و مدت زمانی که دارو در رکتال باقی می‌ماند، می‌باشد. مثلاً کورتیکواستروئیدها به صورت انما (Enema) در درمان موضعی روده بزرگ به کار می‌روند و پخش آن در محل مورد نظر اهمیت زیادی



استاندارد مناسب، هم درصد دز جایگزین شده در ریه‌ها و هم مقداری که در نواحی مرکزی، میانی، و اطراف ریه جایگزین شده‌اند با استفاده از تصاویر Plannar ریه‌ها حاصل می‌شود (۱۷). با استفاده از  $^{81m}\text{Kr}$  به راحتی می‌توان تهویه ربوی و جایگزینی ناحیه‌ای دارو را در ریه‌ها تعیین کرد (۲). گاماستتی گرافی اطلاعات با ارزشی دربارهٔ محل‌هایی که دارو جایگزین می‌شود، فراهم می‌کند. از آنجایی که امکان نشاندار کردن مولکول دارو با رادیونوکلید مناسب مشکل است و احتمال این که ردیاب نشاندار همراه با دارو به دنبال تجویز در ریه بماند کم است. بنابراین اغلب مطالعات به نحوی طراحی می‌شوند که نسبت دز جایگزین شده در ریه و الگوی جایگزینی ناحیه‌ای دارو را در ریه نشان دهند. علاوه بر فرمولاسیون فرآورده دارویی، خود سیستم دارورسانی هم توسط گاماستتی گرافی ارزشیابی می‌شود (۱۸). گاماستتی گرافی نقش مهمی در پیشرفت سیستم‌های دارورسانی پیشرفته‌تر دارد (۱۹ و ۵).

### ارزشیابی سیستم‌های نبیولایزر

نبیولایزرها به طور وسیعی برای تولید آنروسل محلول‌های دارویی به کار می‌روند. آنروسل از طریق اولتراسونیک یا عبور جریان هوا از داخل نبیولایزر ایجاد می‌شود. محلول  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  به طور معمول به عنوان ردیاب جهت تعیین جایگزینی دارو در ریه‌ها با استفاده از نبیولایزرها به کار می‌رود. بعد از استنشاق، رادیو دارو بلعیده شده و از GIT عبور کرده یا از ریه‌ها جذب شده و از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود. ردیاب‌های ذره‌ای مثل سرم آلبومین کلونیدال یا تین کلونید نشاندار شده با  $^{99m}\text{Tc}$  هم می‌توانند به عنوان ردیاب اضافه شوند که نمایانگر سوسپانسیون دارو بوده و به آرامی از ریه‌ها پاک می‌شوند (۵). داروی نبیولایزر شده همراه با محلول  $^{99m}\text{Tc}$  در داخل مخزن نبیولایزر مخلوط شده و هر دو در اسپری قرار می‌گیرند و به این ترتیب به طور همزمان جایگزینی و کارآیی سیستم بررسی می‌شود و می‌توان اطلاعاتی دربارهٔ محل گیرنده برای بعضی از داروهایی که به طور استنشاقی به کار می‌روند، فراهم کرد (۲۰). با بررسی جایگزینی آنروسل از نبیولایزرها توسط گاماستتی گرافی اطلاعات باارزشی در مورد مناسب‌ترین

وایسته به حجم می‌باشد. شیاف‌ها و انماها با حجم کم محدود به رکتوم و سیگموئید کولون می‌باشند. در حالی که حجم بیشتر باعث پنخش کلی در سراسر قسمت نزولی کولون می‌شود (۲).

### سیستم‌های دارورسانی به ریه‌ها

گاماستتی گرافی اطلاعات باارزشی از سیستم‌های دارورسانی در ریه به دست آورده که امکان فراهم کردن آن از روش‌های دیگر مشکل و در مواردی غیر ممکن می‌باشد. الگوی جایگزینی در دستگاه تنفسی و حلق و دهان، کارآیی داروهای استنشاقی را تعیین می‌کند. دارو باید به اندازه کافی به محل مورد نظر برسد تا درمان به طور موفقیت‌آمیز صورت گیرد. در بعضی موارد مثل منبسط کننده‌های برونش که به طور استنشاقی مصرف می‌شوند، مقدار داروی جایگزین شده در ریه‌ها مهم است. در حالی که در موارد دیگر بیهینه کردن سیستم دارورسانی به نحوی که دارو به محل خاصی در ریه‌ها برسد، اهمیت دارد. مثلاً در مورد کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، به علت عوارض جانبی موضعی و سیستمیک باید جایگزینی را در حلق و دهان کاهش داد (۲). سه نوع سیستم دارورسانی در فرآورده‌های استنشاقی به کار می‌روند:

۱- نبیولایزر Nebuliser

۲- دم یار تحت فشار با دوز مشخص PMDI = Pressurised metered dose inhaler

۳- دم یار پودر دارویی PDI = Powder drug inhaler

در صورتی که سیستم‌ها به خوبی نشاندار شوند، به راحتی توسط گاماستتی گرافی بررسی می‌شوند (۶ و ۲).

در سیستم‌های دارورسانی استنشاقی تعیین الگوی جایگزینی بر اساس روش‌های تئوری مشکل بوده و نتایج خیلی قابل اعتماد نمی‌باشد. مطالعات فارماکوکینتیک هم در بررسی سیستم‌های دارورسانی به کار می‌روند اما به تنهایی جایگزینی دارو را در ریه با دقت نشان نمی‌دهد. روش‌های فارماکوکینتیک نمی‌توانند الگوی جایگزینی دارو را در ریه تعیین کنند. از بین سه سیستم دارورسانی در ریه، ارزشیابی نبیولایزرها راحت‌تر از بقیه می‌باشد. مثل جایگزینی محلول  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  که با استفاده از روش‌های

وسیله در شرایط خاص ریوی فراهم می‌شود (۲۱ و ۵).

دارو می‌باشد (۲۵ و ۵).

## ارزشیابی PMDI

PMDI برای تجویز دزهای مشخصی از آنروسل به کار می‌رود. MDI حاوی کانستر با دریچه قابل تنظیم بوده که با ۱۰۰ تا ۲۰۰ دز دارو پر می‌شود. دارو معمولاً در شکل پودر، در مخلوط گاز حامل حاوی سورفکتانت سوسپانسیون می‌شود (۵). ذرات دارو با  $^{99m}\text{Tc}$  نشاندار شده و سپس جایگزینی دارو از MDI بررسی می‌شود (۲۲). یک روش نشاندار کردن که در مورد اغلب مواد دارویی قابل انجام است، شامل جذب سطحی پرتکتانت بر روی ذرات دارو می‌باشد. سدیم پرتکتانت از محلول سالیین به داخل حلال آلی مثل بوتانول استخراج شده و به کانستر خالی MDI اضافه می‌شود. حلال تبخیر شده و مقدار ۱-۲ GBq پرتکتانت در جدار داخلی کانستر به جای می‌ماند. کانستر نشان‌دار شده همراه با کانستر حاوی فرآورده دارویی در نیروزن مایع خنک می‌شود. بلافاصله بعد از خروج از ازت مایع دریچه تنظیم از روی کانستر حاوی دارو برداشته می‌شود و محتویات آن وارد کانستر نشان‌دار شده می‌شود. با قراردادن کانستر در حمام اولتراسونیک به مدت ۱۰ دقیقه نشاندار شدن کامل می‌شود. نشاندار کردن نباید بر روی توزیع اندازه ذرات در فرآورده اثر داشته و توزیع ردیاب نشاندار نمایانگر توزیع دارو باشد (۵). جایگزینی ذرات دارو در ریه از سیستم MDI در فردی با تکنیک خوب استنشاق معمولاً ۲۰-۱۰ درصد می‌باشد. بعد از تجویز، ردیاب نشاندار به سرعت از دارو جدا شده و از ریه‌ها جذب می‌شود. بنابراین بلافاصله بعد از تجویز دز باید تصویربرداری صورت گیرد. گاز حامل MDI را هم می‌توان با رادیوداروهای محلول  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO نشاندار کرد (۲۳ و ۵). گازهای حامل کلروفلور کربن (CFC) توسط هیدروفلور و آلکان‌ها (HFA) جایجا شده‌اند (۲۴). ترکیباتی مثل بکلومتازون دی‌پروپیونات که در CFC نامحلول هستند، در HFAs محلول می‌باشند. گامااستی گرافی وسیله بالارزشی در تعیین اثر فرآورده‌ها بر روی جایگزینی

## جایگزینی ریوی سدیم کروموجلیکات

### از MDI

سدیم کروموجلیکات به صورت استنشاقی توسط MDI در پروفیلاکسی آسم به کار می‌رود. فقط دارویی که در ریه‌ها جایگزین شده است، اثر درمانی دارد. هدف از مطالعه حاضر این است که آیا اضافه کردن لوله ۱۰ cm به قسمت دهانی اینهالر جایگزینی ریوی دارو را افزایش می‌دهد یا نه؟ و در ضمن اثر سرعت استنشاق بر روی جایگزینی بررسی شود. با قرار دادن لوله به قسمت دهانی اینهالر از مریض درخواست می‌شود که از لوله نفس بکشد. MDI ها مقدار ۱ mg سدیم کروموجلیکات نشاندار شده با  $^{99m}\text{Tc}$  را در هر دز وارد ریه مریض می‌کنند. ۱۰ داوطلب سالم یک دز واحد را در سه نوبت مختلف به صورت زیر مصرف کردند.

MDI معمولی با سرعت 25 L/min

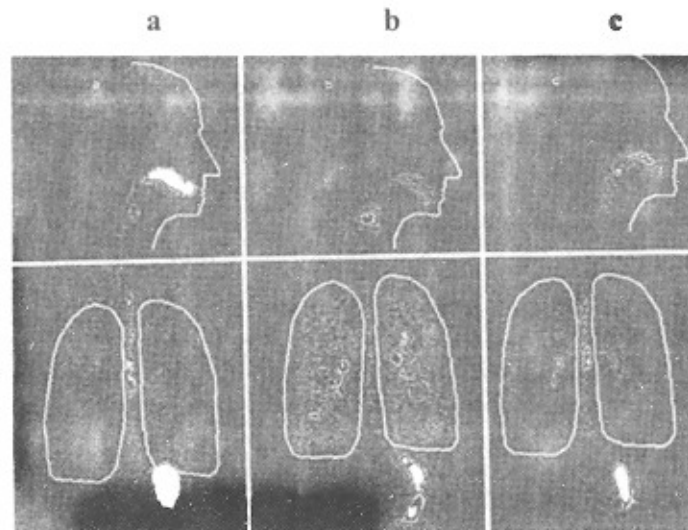
MDI به اضافه لوله ۱۰ cm و سرعت 25 L/min

MDI به اضافه لوله ۱۰ cm و سرعت 100 L/min

به داوطلبان آموزش داده شد که نفس عمیق بکشند و در انتها نفس خود را ۱۰ ثانیه نگه دارند. بین فعال کردن اینهالرو استنشاق توسط داوطلب هماهنگی بود (۲).

## نتایج

الگوی جایگزینی دارو در یک نفر در شکل ۳ مشخص شده است. با استفاده از MDI معمولی به طور متوسط ۱۱٪ دوز در ریه‌ها جایگزین شد و این مقدار با استنشاق‌های آهسته و سریع از طریق لوله جانبی به ترتیب به ۱۶/۱ و ۱۳/۲ درصد افزایش یافت. در استنشاق سریع، دارو بیشتر در مرکز ریه جایگزین می‌شود. مطالعه نشان‌دهنده اهمیت سیستم دارورسانی در جایگزینی مناسب دارو به محل خاص در ریه می‌باشد (۲).



شکل ۳- الگوی جایگزینی سدیم کروموجلایکات نشاندار با  $^{99m}\text{Tc}$  در داوطلب سالم (a) MDI معمول با سرعت کم (b) MDI به اضافه لوله با سرعت کم (c) MDI به اضافه لوله با سرعت زیاد

پیتیدها مناسب هستند. فارماکوستی گرافی در بررسی سیستم‌های دارورسانی ریوی به کار می‌رود (۲).

### نتیجه

گامااستی گرافی نقش تثبیت شده‌ای در بهبود و انتخاب سیستم دارورسانی دارد. گامااستی گرافی روش غیر تهاجمی بوده که تحت شرایط فیزیولوژیک نرمال عمل می‌کند. اگر چه امکان نشاندار کردن مولکول دارو با رادیونوکلید مناسب معمولاً وجود ندارد اما می‌توان رادیاب نشاندار را در داخل فرآورده دارویی قرار داده تا محل جایگزینی، سرعت پراکندگی، و زمان عبور فرآورده بررسی شود. از آنجایی که فرآورده‌ها در طی بررسی در یک جا جمع می‌شوند، مقدار کمی رادیونوکلید به کار می‌رود و معمولاً کمتر از مقداری است که جهت تشخیص در پزشکی به کار می‌رود. اطلاعات حاصل از گامااستی گرافی را نمی‌توان از روش‌های دیگر به دست آورد (۲).

### نشاندار کردن پودرهای خشک استنشاقی (DPI)

به علت مشکلات استفاده از PMDI و گاز حامل کلروفلوروکربن، توجه زیادی معطوف به بهبود سیستم‌های دارورسانی پودر خشک در ریه شده است. سیستم‌های فوق حاوی پودر دارو به تنهایی بوده یا پودر دارو مخلوط با ماده حامل (معمولاً لاکتوز) می‌باشد. اینها لره‌های پودر محرک‌های تنفسی هستند و در اثر عمل دم پودر در داخل جریان هوا آزاد می‌شود. گامااستی گرافی برای تعیین جایگزینی پودر در ریه صورت گرفته است.  $^{99m}\text{Tc}$  در حلالی که دارو در آن نامحلول است، بر روی ذرات دارو اضافه می‌شود و به این ترتیب ذرات دارو نشاندار می‌شوند. در صورتی که فرآورده حاوی حامل است، قبل از نشاندار کردن، دارو و حامل باید مخلوط شوند (۲).

ریه‌ها سطح تماس زیادی را برای جذب دارو به داخل جریان سیستمیک فراهم می‌کنند که بسیار باارزش می‌باشد و بخصوص برای دارورسانی پروتئین‌ها و

### منابع

- 1) Wilding IR, Coupe AJ, Davis SS, The role of  $\gamma$ -scintigraphy in oral drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2001; 46: 103-124.
- 2) Davis SS, Hardy JG, Newman SP, Wilding IR, Gamma Scintigraphy in the evaluation of pharmaceutical dosage forms. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1992; 19: 971-986.
- 3) Swarbrick J, Bjoylan JC, *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 1999; Vol 18, Suppl 1, Marcel Dekker, Inc. 287-308.
- 4) Krishnaiah YSR, Satyanarayana S, Ramaprasad YV, In vitro evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and  $^{99m}\text{Tc}$ -Sulphur colloid as tracers in colonic drug delivery systems using Gamma scintigraphy in volunteers. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2002; 5(1): 24-28.
- 5) Hardy JG, Radiolabelling of pharmaceutical dosage forms. In: *Textbook of radiopharmacy. Theory and Practice*. Sampson C, Third edition. Gordon and Breach Science publishers. 1999; 483-489.
- 6) Awang MB, Hardy JG, Davis SS, Pimm MV, Parry SJ, Wilding IR, Evaluation of  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA for radiolabelling of pharmaceutical dosage forms by neutron activation. *Nucl Med Biol* 1994; 21(7): 905-909.
- 7) Hardy JG, Lamont GL, Evans DF, Haga AK and Gamst ON, Evaluation of an enteric coated naproxen pellet formulation. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 1991; 5: 69-75.
- 8) Wilding IR, Hardy JG, Maccari M, Ravelli V and Davis SS, Scintigraphic and pharmacokinetic assessment of a multiparticulate sustained release formulation of diltiazem. *International Journal of Pharmaceutics*. 1991; 76: 133-143.
- 9) Hardy JG, Healey JNC and Reynolds JR, Evaluation of an enteric coated delayed release 5-aminosalicylic acid tablet in patient with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 1987a; 1: 273-280.
- 10) Haslock I, Review of NSAIDs induced upper gastrointestinal morbidity and mortality. In: Cheli R (ed) *RSM. Int Cong Symp Ser* 1989; 147: 3-10.
- 11) Caruso I, Porro GB, Gastroscopic evaluation of anti-inflammatory agents. *Br J Med* 1980; 280: 75-78.
- 12) Digenis GA, Sandefer EP, Parr A, Beihn RM, McClain C, Scheinthal BM, et al, Gastrointestinal behavior of orally administered radiolabeled erythromycin pellets in man as determined by gammascintigraphy. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 621-631.
- 13) Wilding IR, Davis SS, Bakhshae M, Sparrous RA, Brennan J, gastrointestinal transit and systemic absorption of captopril from a pulse-release formulation. *Pharm Res* 1992; 9: 654-657.
- 14) Jay M, Beihn RM, Digenis GA, Deland FH, Caldwell L, Mlodozeiec AR, Disposition of radiolabelled suppositories in humans. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 266-268.
- 15) Hardy GJ, Feely LC, Wood E, Davis SS, The application of gammascintigraphy for the evaluation of the relative spreading of suppository bases in rectal hard gelatin capsules. *Int J Pharm* 1987; 38: 103-108.
- 16) Moren F, Aerosol dosage forms and formulations. In: Moren F, Newhouse MT, Dolovich MB, *Aerosols in medicine:*

- Principle, Diagnosis and Therapy. Elsevier, Amsterdam. 1985; 261-287.
- 17) Newman SP, Woodman G, Clarke SW, Deposition of curbenicillin aerosols in cystic fibrosis: effects of nebuliser system and breathing pattern. *Thorax* 1988a; 43: 318-322.
- 18) Newman SP, Aerosol generators and delivery systems. *Respiratory Care* 1991; 36: 939-951.
- 19) Farr SJ, Rowe AM, Rubsamen R and Taylor G, Aerosol deposition in the human lung following administration from a microprocessor controlled pressurised metered dose inhaler. *Thorax* 1995; 50: 639-644.
- 20) Dashe CK, Ponto RA, Ganapes CM, Drage CW, Kronenberg RS, The distribution of nebulised isoproterenol and its effects on regional ventilation and perfusion. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 293-300.
- 21) Thomas SHL, Odoherly MJ, Page CJ, Nunan TO, Bateman NT, Which apparatus for inhaled pentamidine? A comparison of pulmonary deposition via eight nebulisers. *European Respiratory J* 1991; 4: 616-622.
- 22) Farr SJ, The physico-chemical basis of radiolabelling metered dose inhalers with <sup>99m</sup>Tc. *Journal of Aerosol Medicine* 1996; 9(1): S27-S36.
- 23) Ashworth HL, Wilson CG, Sims EE, Wohon PK, Hardy JG, Delivery of propellant soluble drug from a metered dose inhaler. *Thorax* 1991; 46: 245-247.
- 24) Noakes TJ, CFCs, Their replacement and the ozone layer. *Journal of Aerosol medicine* 1995; 8(1): S3-S7.
- 25) Leach C, Enhanced drug delivery through reformulating MDIs with HFA propellants drug deposition and its effect on pre clinical and clinical programs. In: *Respiratory drug delivery*. Dalby RN., Byron PR., Farr SJ (editors). Buffalo Grove, Inter Pharm Press 1996; 133-144.