تولید آزمایشگاهی و تصویربرداری اولیه رادیوداروی[^{18}F] ۶-تیا-۱۴-فلوئورو-هپتادکانوییک اسید ([^{18}F]FTHA) برای کارکرد میوکارد

امیررضا جلیلیان، مهدی اخلاقی ، فریبا سدادی، محمد میرزایی، علیرضا کریمیان،
مهربان پولادی، یوسف یاری کامرانی، صدیقه مرادخانی، نامی شادانپور

بخش سیکلوترون وپزشکی هسته ای، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته ای کرج، سازمان انرژی اتمی ایران، کرج، ایران

(تاریخ دریافت: ۸۵/٤/۹ ، تاریخ اصلاح: ۸۵/۵/۳ ، تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۱۹)

چکیده

مقدمه: در این مطالعه رادیوداروی[^{18}F] ٦-تیا-١٤-فلوئورو-هپتادکانوییک اسید و یا به اختصار [^{18}F]FTHA که یکی از مهمترین رادیوداروهای حاوی رادیوایزوتوپ پوزیترون دهنده فلوئور-۱۸ میباشد تهیه شده است.

روش بررسی: بررسی جهت تعیین بهترین دما برای فلوئورینه کردن و آبکافت، زمان و غلظت واکنشگرها به عمل آمد. در محیط بی آب استونیتریل و کریپتوفیکس ۲۲۲ و در دمای ۸۵-۹۰ درجه واکنش فلوئوریناسیون انجام شد. سپس در محیط قلیایی پتاس ۰/۲ مولار و در دمای ۹۵ درجه آبکافت انجام گردید و پس از کروماتوگرافی و اسیدی کردن، رادیودارو روی ستون فاز معکوس تغلیظ شد. ماده نهایی توسط روش های RTLC/HPLC تحت کنترل کیفی قرار گرفت و سرانجام توسط آلبومین ۵٪ فرموله و به موشهای صحرایی سالم نر تزریق گردید و آزمونهای پراکنش زیستی و تصویربرداری برروی آنها انجام گرفت.

یافته ها: مراحل کنترل کیفی محصول نشان داد که رادیوداروی تولید شده، دارای خصوصیات مناسب برای انجام اسکن رادیودارویی است. پس از نشاندارسازی مولکول دارویی و تأیید خلوص نسبی آن به روشهای کروماتوگرافی خالص سازی بیشتر آن بوسیله فاز معکوس جامد از محلول نهایی انجام شد و رادیودارو با درصد خلوص قابل قبول (بالای ۹۰ درصد) به دست آمد.جذب مناسب رادیو دارو در ١٤٠-١٦٠ دقیقه پس از تجویز در میوکارد مشاهده شد.

نتیجه گیری: رادیوداروی ^{18}FTHA در زمان ۳۰ دقیقه توسط یک روش نیمه خودکار با خلوص بالای ۹۰ درصد و اکتیویته ویژه مناسب تصویربرداری قابل تهیه میباشد. تهیه مقادیر بالای این رادیودارو برای مصارف انسانی امکانپذیر است.

واژه های کلیدی: رادیوداروها، فلوئور-۱۸، نگاره برداری براساس گسیل پوزیترون، میوکارد

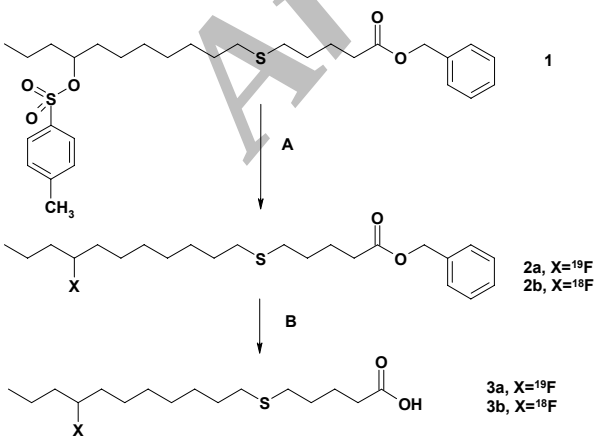
نویسنده مسئول: دکتر امیررضا جلیلیان، کرج، سازمان انرژی اتمی ایران، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته ای کرج، بخش سیکلوترون و پزشکی هسته ای، E-mail: ajalilian@nrcam.org

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

فلوئور-۱۸ رادیو ایزوتوپی با نیمه عمر ۱۱۰ دقیقه میباشد که دارای پوزیترونهای مناسب از نظر انرژی برای مقاصد نگاره برداری بر اساس گسیل پوزیترون است و طی بمباران هدف آب غنی شده حاوی اکسیژن-۱۸ در سیکلوترون با انرژی ۱۸ مگاالکترون ولت بدست می آید. جهت بررسی میزان حیات سلولهای قلبی، اسیدهای چرب نشاندار با رادیوایزوتوپهای SPECT مثل ید-۱۲۳ تهیه و مورد استفاده قرار گرفته اند (۱) اما رادیوداروی نشاندار شده با فلوئور-۱۸ موسوم به [^{18}F]-فلوئوروتیاهپتادکانوئیک اسید یا به اختصار [^{18}F]FTHA نتایج بسیار بهتری را نشان داده است (۲). [^{18}F]FTHA یک ماده نشاندار مورد استفاده در کارکرد سلولهای میوکارد قلب می باشد که اختلالات عملکرد قلب مخصوصا پس از انفارکتوس تاثیر بالایی بر میزان تغذیه این سلولها از ماده اختصاصی مورد استفاده ماهیچه‌های قلب یعنی اسیدهای چرب دارد (٤و۳). ^{18}F-FTHA در مطالعات متابولیزم اسیدهای چرب در قلب انسان و بیماریهایی مثل نارسایی احتقانی قلب (Congestive Heart failure) و یا بیماریهای سیستمیک مثل دیابت در یک دهه اخیر مورد استفاده قرار گرفته است (٦ و۵). این رادیودارو از واکنش رادیوفلوئوریناسیون ماده پیش ساز موسوم به بنزیل ٦-تیا-١٤-توسیلوکسی-هپتادکانوآت (ترکیب ۱ شکل **۱**) حاصل می گردد (۷). ترکیب **۱** بوسیله F-۱۸ نشاندار می‌گردد و پس از هیدرولیز قلیایی و خالص سازی بروش کروماتوگرافی ستونی بواسطه حلالیت کم در محیط مایی در محلول ۵٪ آلبومین فرموله شده و تجویز می شود (۸). تهیه و کنترل کیفی این رادیودارو با توجه به پیچیدگی سنتز و نیمه عمر کوتاه و وابستگی به سیکلوترون بایستی با دقت و سرعت صورت گیرد. از دیرباز محرز گشته بود که عضله قلب و بعضا اسکلتی جهت تولید انرژی مورد نیاز برای اندرکنش اکتین- میوزین و نهایتا انقباض، از منابع اسیدهای چرب استفاده میکند و در صورت وقوع هرگونه سانحه قلبی و یا کم کاری این مصرف دچار مشکل میشود. با توجه به کاربردهای کم نظیر PET محققان برآن شدند تا روند سوخت و ساز قلب را با نشاندارسازی مشتقات اسید چرب به تصویر کشند. اولین ترکیبات از این دسته ترکیبات ساده خطی مانند فلوئورو آلکانوییک اسیدها بودند که بزودی مشخص شد بواسطه متابولیزم سریع و رهش یون فلوئورید ارزش تشخیصی بالایی ندارد ولی بهترین تعداد کربن در زنجیره بین ۱۷-۱۹ مشخص گردید. گام بعدی این بود که ترکیباتی طراحی شوند که قابلیت مهار آنزیمی سیکل سوخت و ساز اسید چرب را دارا باشند از این دسته ترکیبات شاخه دار و یا حاوی اتم گوگرد معرفی گردیدند و سرانجام مشخص گردید ترکیبات حاوی گوگرد اتری ارزش بیشتری دارند. نهایتا جایگاه قرارگیری اتم فلوئور نیز اثر مهارآنزیمی را تحت تاثیر دارد که مکان کربن ١٦مناسب شناخته شد. به این ترتیب در سال ۱۹۹۱ ترکیب [^{18}F]FTHA توسط Degrado و همکاران به جهان معرفی شد. [^{18}F]FTHA پس از ورود به سلول ماهیچه ای در میتوکندری وارد سیکل بتا-اکسیداسیون شده و سرانجام پس از مهار آنزیمی بدام می افتد و میتواند جهت تصویربرداری و حتی تعیین مقدار سلولهای فعال بکار رود (۹).



شکل ۱- روش تهیه ترکیب [^{18}F]-فلوئوروتیاهپتادکانوئیک اسید 3b

Archive of SID
www.SID.ir

لزوم ادامه تحقیقات تولید و کنترل کیفی پرتو داروهای حاوی رادیوایزوتوپ فلوئور-۱۸(۱۰)، ما را برآن داشت که به مطالعه رادیوداروی دیگر حاوی این رادیوایزوتوپ در تشخیص کارکرد میوکارد یعنی رادیوداروی [^{18}F] ٦-تیا-١٤-فلوئورو-هپتادکانوییک اسید بپردازیم.

روش بررسی

کلیه مواد شیمیایی از کمپانی Aldrich تهیه شدند. ماده اولیه مورد استفاده در نشاندار سازی ترکیب ۱ از شرکت شیمیایی ABX آلمان تهیه گردید. کروماتوگرافی روی لایه نازک مواد غیر نشاندار، با استفاده از لایه سیلیکاژل روی پایه آلومینیومی (مدل F 1500/LS 254, 20 × 20 cm, TLC Ready Foils Schleicher & Schuell) صورت گرفت. اکتیویته ویژه ماده نشاندار با استفاده از منحنی استاندارد حاصل از ماده سرد روی کروماتوگرام محاسبه شد. بمبارش پروتونی توسط دستگاه سیکلوترون ۳۰ مگاالکترون ولتی واقع در مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی کرج انجام شد. حلالهای آلی شامل اتیل استات، هگزان مورد استفاده در مطالعه از نوع بی آب و خالص بود. کروماتوگرافی با کارکرد عالی برای سنجش کیفیت و اکتیویته اختصاصی رادیودارو سیستم Shimadzu LC-10AT مجهز به دو نوع آشکارساز یعنی flow scintillation analyzer (Packard-150 TR) و نوع UV-visible (Shimadzu) در ۲۵٤ نانومتر بود. رادیوکروماتوگرافی روی یک موتور متحرک مجهز به یک آشکارساز ژرمانیم فوق خالص مدل (GC1020-7500 SL) با استفاده از لایه های سیلیکاژل روی پایه آلومینیوم صورت گرفت. کلیه شمارشها با استناد به پیک۵۱۱ کیلوالکترون ولت انجام شد. آب غنی شده با اکسیژن-۱۸ از شرکت Cortec فرانسه با درجه غنای بالای ۹۵ درصد تهیه شد.

سنتز ٦-تیا-١٤-فلوئورو- هپتادکانوییک اسید بعنوان ماده استاندارد شاهد: ماده بنزیل ٦-تیا-١٤-توسیلوکسی- هپتادکانوآت در مجاورت kryptofix$_{222}$/KF در حلال استونیتریل واکنش داده شده و فلوئور به ملکول اسید چرب متصل شد. واکنش توسط کروماتوگرافی روی لایه نازک با فاز متحرک اتیل استات:هگزان (۱:۳) کنترل شد سپس ماده حاصل توسط کروماتوگرافی روی لایه نازک فرآوری تخلیص شد تا ماده بنزیل ٦-تیا-١٤-فلوئورو-هپتادکانوآت 2a اطمینان حاصل شود. سپس 2a در مرحله دیگر در مجاورت محلول پتاس ۰/۲ نرمال واکنش داده شده تا ماده فلوئورو اسید چرب حاصل شد واکنش توسط کروماتوگرافی روی لایه نازک با فاز متحرک فوق کنترل شد سپس ماده حاصل توسط کروماتوگرافی روی لایه نازک فرآوری تخلیص شد تا تشکیل ماده ٦-تیا-١٤-فلوئورو-هپتادکانوییک اسید بعنوان ماده شاهد در کنترل کیفی و HPLC واکنشهای رادیوشیمیایی اطمینان حاصل شود. مشخصات کروماتوگرافی لایه نازک ترکیبات فوق در فاز متحرک اتیل استات:هگزان (۱:۳) در جدول زیر خلاصه شده اند.

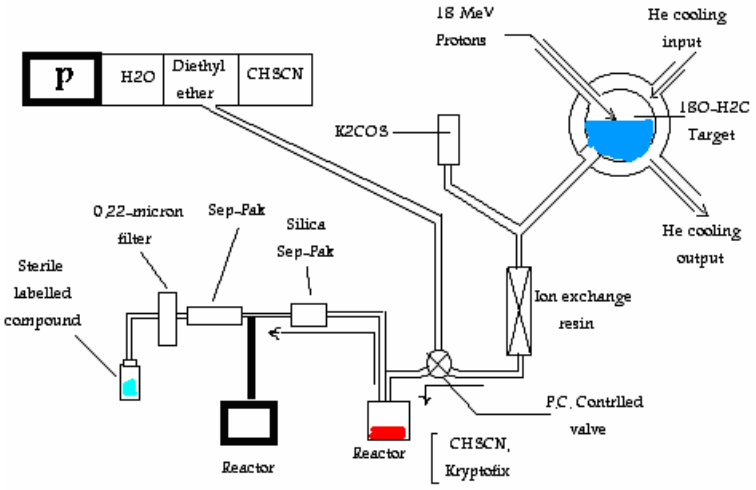
ماده شیمیایی	۱	۲a	۳a
R_f	۰/٦	۰/۸	۰/۳۵

تهیه فلوئور-۱۸: با بمباران پروتونهای ۱۸ MeV روی هدف مایع حاوی آب غنی شده حاوی اکسیژن-۱۸ (^{18}O-H_2O, 97% Cortec) به مجموع ۵ میکروآمپر ساعت یون فلوئورید برای هر تولید حاصل میشود. با توجه به شرایط موجود، مناسبترین انرژی برای پرتابه پروتون در تولید فلوئور-۱۸ در مورد سیستم ما حدود18 MeV است که با شدت حدود ۱۲ آمپر انجام میشود که با توجه به سطح مقطع لایه هدف و قطر آن و با در نظرگرفتن واکنشهای رقیب و انرژی سیکلوترون تعیین گردیده است.

یافته ها

نشاندارسازی: در یک سیستم نیمه اتوماتیک (شکل ۲) و با بهره گیری از نرم افزار موجود برای تولید FDG با اندکی تغییرات انجام شده بهینه سازیهای متفاوتی برای حصول بهترین نتایج به عمل آمد:

Archive of SID
www.SID.ir



شکل۲- شمای ساده سیستم نیمه اتوماتیک تولید رادیوداروی [18F]FTHA در این مطالعه

بهینه سازی واکنش فلوئوریناسیون:

اثر آب: از آنجا که [18 F]-FTHA دارای گروه پوشیده اسیدی برای حفاظت استری میباشد و از طرفی فلوئوریناسیون بشدت به آب موجود در محیط حساس است، بهترین روش استفاده از حلالهای خشک و ظروف اتوکلاو شده میباشد. استفاده از استونیتریل تقطیر شده برروی کلرید کلسیم بسیار رهگشا بود.

اثر دما: افزایش دمای واکنش فلوئوریناسیون تا ۵۰ درجه سانتیگراد باعث هیچ نوع واکنش استخلافی نمیشود از ۵۵ تا ۷۰ درجه سانتیگراد تغییری جزیی در بازده مشاهده شد. حرارت دادن بیش از ۸۵ درجه سانتیگراد منجر به تولید محصول نشاندار می شود که بدون شک ماده مورد نظر بود ولی از نظر بازده مشکلاتی وجود داشت. هرچه فلوئوریناسیون ناقص تر باشد ماده اولیه بیشتری دست نخورده باقی میماند و نهایتا بدون آنکه از نظر شیمیایی آنچنان قابل تفکیک باشند در مرحله آخر هیدرولیز شده و مانند اسید چرب نهایی وارد آزمون میشود. با توجه به این که در دمای بالاتر از۱۲۰ درجه سانتیگراد بازده باز هم افت نمود، ۹۰ درجه سانتیگراد بعنوان دمای مناسب انتخاب شد.

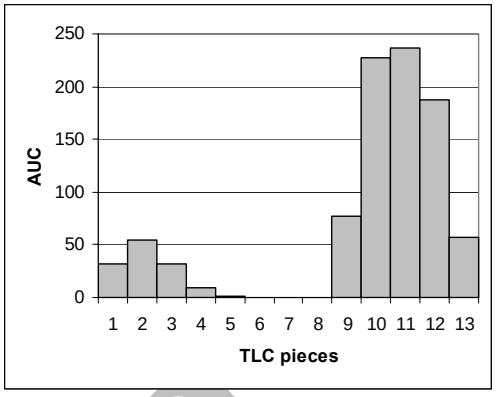
اثر زمان: در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد (دمای بهینه)، در ۱۰ دقیقه اول بازده رادیوشیمیایی بسیار عالی به دست آمد و پس از آن، تغییر محسوسی ایجاد نشد. بنابراین با توجه به کافی بودن نیمه عمر رادیوایزوتوپ فلوئور-۱۸ (حدود ۲ ساعت)، این زمان کاملاً قابل قبول است.

بهینه سازی واکنش هیدرولیز: واکنش هیدرولیز بسیار مهم تلقی میشود چرا که در صورت عدم هیدرولیز درست، ماده استری اولیه بجای حرکت در خون و ورود به سلولهای عضله به سلولهای کبد تمایل پیدا میکنند و از آنجاییکه خود اسیدهای چرب نیز میل اندکی به ورود به کبد دارند در مجموع اکتیویته زیادی وارد کبد شده و ضمن پرتودهی بالای ناخواسته به بیمار از ایجاد تصاویر خوب نیز جلوگیری می کند. در دمای ۹۰-۹۵ درجه برای ۵ دقیقه همچنان ۲۰ درصد از استر هیدرولیز نشده میماند در صورتیکه زمان به حدود ۸ الی ۱۰ دقیقه افزایش یابد محصول بهتری بدست می آید.

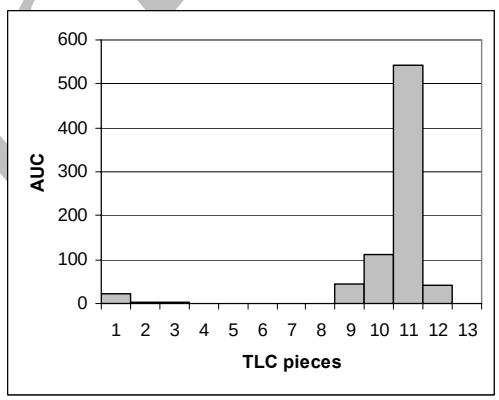
کنترل کیفی رادیوداروی نشاندار[18F]FTHA:

کروماتوگرافی هسته ای روی لایه نازک: خلوص رادیوشیمیایی [18F]-FTHA به دست آمده، به روش کروماتوگرافی روی لایه نازک سیلیکاژل انجام شد. شکل های ۳ و٤ رادیوکروماتوگرام محلول حاصل از واکنش را قبل و بعد از استفاده از ستون C_{18} نشان می دهند.

Archive of SID
www.SID.ir

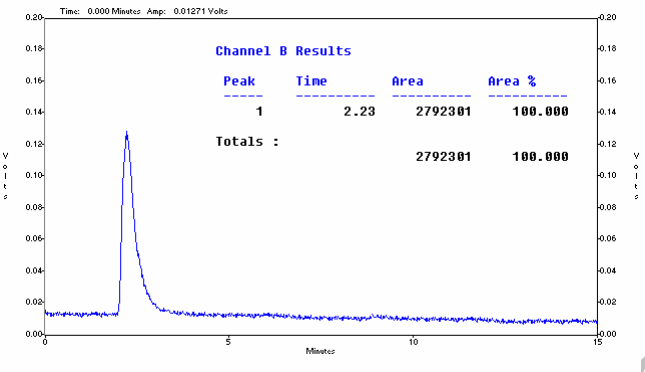


شکل ۳- رادیوکروماتوگرام محلول نشاندار شده قبل از عبور از C_{18} Sep-Pak

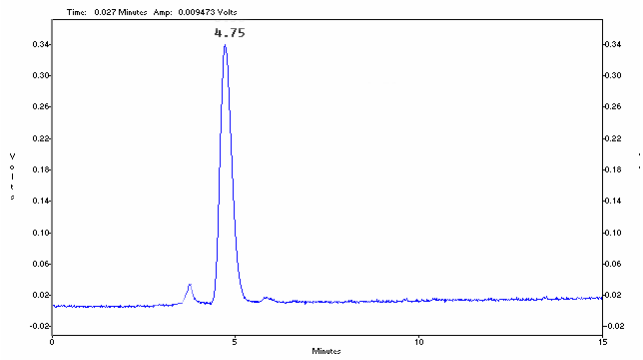


شکل ٤- رادیوکروماتوگرام محلول رادیودارو پس از عبور از C_{18} Sep-Pak در شرایط بهینه

کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی: با توجه به لزوم انجام کنترلهای بیشتر برروی رادیودارو و لزوم افزایش دقت خلوص محصول از روش HPLC کمک گرفته شد. به واسطه عدم قطبیت اکثر مواد درگیر در نشاندارسازی از ستون کربن-۱۸ کمک گرفته شد. ستون C_{18} کروماسیل ۱۰۰ دارای ذرات ۵ میکرونی با ابعاد ۲۵۰ در ٤/٦ میلیمتر ساخت شرکت Inchrom آلمان با حلال ۹۵ درصد متانول:٤/۸ درصد آب و ۰/۲ درصد اسید استیک با سرعت حلال ۱ میلی لیتر در دقیقه با استفاده از حسگر فرا بنفش با طول موج ۲٥٤ نانومتر و همچنین آشکارساز سوسوزن هسته ای بکاررفت. بواسطه قطبیت نسبی یون فلوئورید و حلالیت آن در آب پس از تزریق بسرعت از ستون خارج گردید و توسط حسگر هسته ای سوسوزن شناسایی گردید این پیک در ۲/۲۳ دقیقه قرائت شد. شکل ۵ نمایی از این رادیوپیک را نشان میدهد. محلول حاصل از نشاندار سازی پس از هیدرولیز با شرایط فوق تحت بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که اسید چرب مورد نظر در زمانی دیرتر از یون فلوئورید خارج شود که منطقی بنظر می رسد (شکل ٦).



شکل ۵- کروماتوگرامHPLC یون فلوئورید مورد استفاده در نشاندار سازی

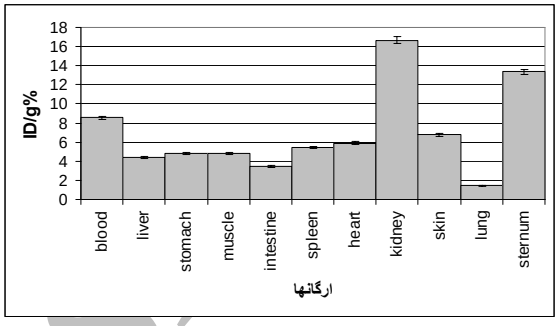


شکل ٦- کروماتوگرام حسگر هسته ای محلول نهایی رادیودارو

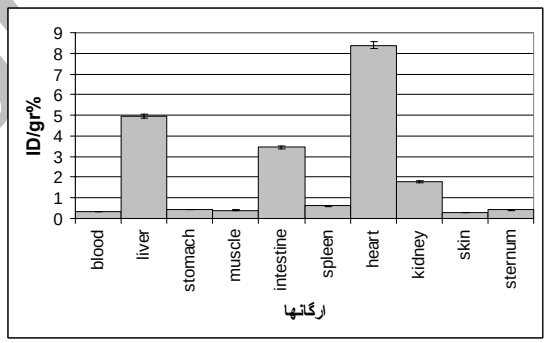
تجویز رادیودارو به موشهای صحرایی نر برای مطالعات پراکندگی بافتی: ٥۰ تا ۱۰۰ میکرولیتر از محلول رادیواکتیو نهایی با اکتیویته حدود ۱۰-۱٥ میکروکوری از ناحیه ورید دم به موش‌های صحرایی تزریق شد. گروههای ۳ تایی موشها در فواصل زمانی ۱ و ۲ ساعت قربانی شدند و پس از اندازه‌گیری دقیق وزن هر بافت و اکتیویته موجود در آن توسط یک سیستم دستگاه

www.SID.ir

اسپکروسکوپی گامای دارای ژرمانیم با خلوص خیلی بالا اندازه گیری شدند ، اکتیویته اشباعی در بافتهای اصلی بصورت درصد نسبت سطح زیر منحنی پیک ۵۱۱ کیلوالکترون ولت در هرگرم بافت محاسبه گردیدند (شکل ۸ و ۷).



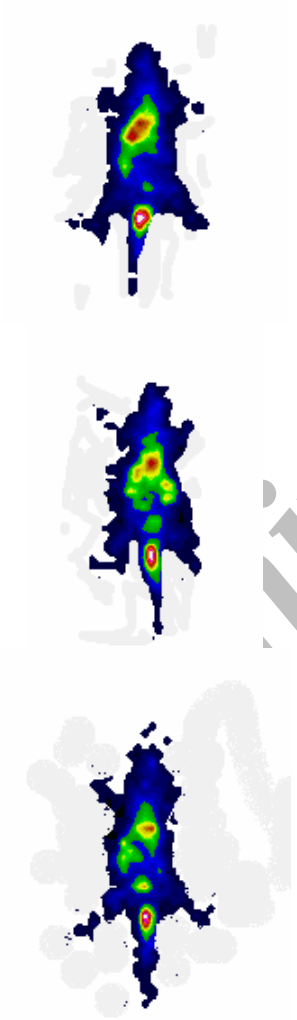
شکل ۷- پراکنش زیستی رادیوداروی [^{18}F]-FTHA در موش صحرایی در ساعت اول پس از تزریق



شکل ۸- پراکنش زیستی رادیوداروی [^{18}F]-FTHA در موش صحرایی در ساعت دوم پس از تزریق

مطالعات تصویربرداری در موش صحرایی سالم نر

یک موش صحرایی نر سالم ۳۵۰ گرمی توسط ۵۰ میکروکوری رادیوداروی حل شده در ۵۰ میکرولیتر آلبومین ۵٪ تحت تجویز از راه ورید دمی قرار گرفت و در فواصل زمانی ۱-۳ ساعت مورد تصویربرداری اولیه با دوربین گامای Dual head مجهز به سیستم همزمانی (coincidence) قرار گرفت. شکل ۹ نمایی از یک اسکن اولیه coincidence در موش صحرایی را نشان می‌دهد. با بررسی مراحل جذب و پراکنش رادیوداروی در پیکره موش و مقایسه آن با داده‌های پراکنش بافتی، اندیسهای مناسبی برای تعیین بهترین زمان اسکن حاصل شد. بهترین ساعت عکسبرداری بین ۲ تا ۳ ساعت تعیین گردیده است (میانگین ۱۴۰ دقیقه). همانطور که در تصاویر مشاهده می شود (شکل ۹) تا ۲ ساعت پس از تجویز جذب غیر اختصاصی در کبد و سیستم گوارشی وجود دارد. جالب توجه اینکه زمان تصویر برداری ۱۵۰ دقیقه در مطالعات انسانی تایید گردیده است (۶). بواسطه کشسانی نسبی محلول آلبومینی رادیوداروی، تزریق در ورید باریک دم موش با کمی انفیلتراسیون همراه است و جذب بالای دم بواسطه محل تزریق است.



شکل ۹- تصویر coincidence حاصل از تجویز رادیوداروی [^{18}F]-FTHA (۵۰ میکروکوری رادیوداروی حل شده در آلبومین ۵ درصد) در موش صحرایی در ساعات ۱و۲و۳ پس از تزریق بترتیب از بالا به پایین

Archive of SID
www.SID.ir

بحث و نتیجه گیری

مراحل کنترل کیفی محصول نشان داد که رادیوداروی تولید شده، دارای خصوصیات مناسب برای انجام اسکن رادیودارویی است. پس از نشاندارسازی مولکول دارویی و تأیید خلوص نسبی آن به روشهای کروماتوگرافی خالص سازی بیشتر آن بوسیله فاز معکوس جامد از محلول نهایی انجام شد و رادیودارو با درصد خلوص قابل قبول (بالای ۹۰ درصد) به دست آمد. رادیوداروی حاصل پس از عبور از صافی میکروبی ۰/۲۲ میکرون، قابل تجویز به بیمار است و با اکتیویته ویژه مناسب تصویربرداری در آینده قابل ارسال به مراکز احتمالی درخواست کننده رادیودارو خواهد بود. زمان بهینه برای عکسبرداری حدود ۱۴۰ دقیقه پس از تزریق میباشد. مجموع مراحل نشاندارسازی و فرمولاسیون رادیودارو در حدود ۳۰ دقیقه به طول انجامید. با توجه به کاربرد گسترده رادیوداروهای PET و رویکرد متخصصین کشور به خرید و استفاده از دوربینهای PET میتوان رادیوداروی فوق را به عنوان مورد مناسبی برای انجام تحقیقات آینده در پزشکی هسته ای در نظر گرفت.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از کلیه همکاران بخش سیکلوترون و پزشکی هسته ای، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته ای کرج تقدیر و تشکر می نمایند. از آقای سعید دانشوری بخاطر همکاری در انجام آزمونهای حیوانی کمال تشکر داریم. این پژوهش بر اساس پروژه مصوب سازمان انرژی اتمی با کد ۴/۲/۲/۷ مصوب سال ۱۳۷۹ انجام گرفت.

منابع

1. Luthy P. Assessment of myocardial metabolism with iodine-123 heptadecanoic acid: effect of decreased fatty acid oxidation on deiodination J Nucl Med. 1988; 29:1088-95.
2. Takala TO, Nuutila P,Pulkki K, Oikonen V, Gronroos T, Savunen T, Vahasilta T, et al. 14(R,S)-[18F]Fluoro-6-thia-heptadecanoic acid as a tracer of free fatty acid uptake and oxidation in myocardium and skeletal muscle. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002; 29:1617-22
3. Inubushi M, Wu JC, Gambhir SS, Sundaresan G, Satyamurthy N, Namavari M, Yee S, Barrio JR, Stout D, Chatziioannou AF, Wu L, Schelbert HR. Positron-Emission Tomography Reporter Gene Expression Imaging in Rat Myocardium. Circulation 2003; 107: 326-332.
4. Chandler MP. Increased nonoxidative glycolysis despite continued fatty acid uptake during demand-induced myocardial ischemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002; 282:H1871-8.
5. Turpeinen AK, Takala TO, Nuutila P, Axelin T, Luotolahti M, Haaparanta M, Bergman J, Hämäläinen H, Iida H, Mäki M, Uusitupa MIJ, Knuuti J. dysfunctional but viable myocardium Fatty acid uptake is preserved in chronically Impaired Free Fatty Acid Uptake in Skeletal Muscle But Not in Myocardium in Patients With Impaired Glucose Tolerance. Diabetes 1999; 48:1245-1250.
6. Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ, Stone CK. Myocardial Free Fatty Acid and Glucose Use After Carvedilol Treatment in Patients With Congestive Heart Failure. Circulation 2001; 103:2441-2446.
7. DeGrado TR. Synthesisof14(R,S)-[^{18}F]fluoro-6-thia-hepadecanoicacid (FTHA). J Labelled Compd.& Radiopharm. 1991; 24: 995-889.
8. DeGrado TR, Coenen H, Stocklin G. 14(R,S)-[^{18}F]fluoro-6-thiahepta decanoic acid (FTHA): evaluationin mouse of a new probe of myocardial utilization of long chain fatty acids. J Nucl Med. 1991; 32:1888–1896.
9. Takala TO, Nuutila P, Katoh C, Luotolahti M, Bergman J, Mäki M, Oikonen V, Ruotsalainen U, Grönroos T, Haaparanta M, Kapanen J, Knuuti J. Stimulation Myocardial blood flow, oxygen consumption, and fatty acid uptake in endurance athletes during insulin. AJP - Endo 1999; 277:585-590.
10. Jalilian AR, Mirzaii M, Rowshanfarzad P, Ensaf M, Moradkhani S, Karimian A, Rafiei H. Production, formulation, quality control, biodistribution and Imaging Properties of [^{18}F]-NaF in Normal rats for PET applications, Iran. J Nucl Med. 2004; 21:49-62.

Archive of SID
www.SID.ir