بررسی، مقایسه و ارزشیابی روش های مختلف کنترل کیفی و تعیین خلوص رادیوشیمیایی کیت های پپتیدی جدید ^{99m}Tc-EDDA-Tricine-HYNIC-Tyr^3-Octreotide و ^{99m}Tc-EDDA-Tricine-HYNIC-Tyr^3-Octreotate جهت تصویر برداری از تومورهای با رسپتور مثبت سوماتوستاتینی

دکتر مصطفی گندمکار (PhD)، دکتر رضا نجفی (PhD)

بخش رادیوایزوتوپ، مرکز تحقیقات هسته ای، سازمان انرژی اتمی ایران، تهران، ایران

(تاریخ دریافت: ۸۵/۳/۲۰ ، تاریخ اصلاح: ۸۵/۵/۵ ، تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۲۸)

چکیده

مقدمه: استفاده از پپتیدهای نشاندار در پزشکی هسته ای از اهمیت ویژه ای برخوردار است. آنالوگ های سوماتوستاتین نشاندار شده با رادیونوکلیدهای مختلف برای تشخیص و یا درمان تومورهای با رسپتور مثبت سوماتوستاتینی به طور گسترده ای در حال تحقیق و استفاده می باشند. نشان دارسازی آنالوگ های سوماتوستاتین با ^{99m}Tc به عنوان رادیونوکلید جایگزین ^{111}In نیازمند اجرای روش های کنترل کیفی مختلف جهت تعیین میزان نشان دارسازی و پایداری کمپلکس ایجاد شده جهت استفاده در کلینیک می باشد.

روش بررسی: جهت ارزیابی و مقایسه روش های مختلف تعیین خلوص رادیوشیمیایی، سه روش مختلف بررسی با یکدیگر مقایسه شده اند که شامل کروماتوگرافی مایع با کارآیی بالا (HPLC) ، کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و استخراج فاز جامد با ستون کوچک (Sep-Pak) می باشند.

یافته ها: هر سه روش کارآیی لازم برای تعیین خلوص رادیوشیمیایی کیت های پپتیدی ذکر شده را داشتند، اگرچه استفاده از HPLC دقیق تر و موثرتر از بقیه روش ها بود.

نتیجه گیری: استفاده از HPLC به عنوان دقیق ترین و کارا ترین روش جهت تعیین خلوص رادیوشیمیایی کیت های پپتیدی می باشد. استفاده از TLC یا Sep-Pak در صورت در دسترس نبودن HPLC در کلینیک های پزشکی هسته ای و پس از آموزش و به دست آوردن تجربه کافی برای ارزیابی کیت های پپتیدی پیشنهاد می شود.

واژه های کلیدی: تکنسیوم-۹۹m ، Tyr^3-Octreotide ، Tyr^3-Octreotate ، کنترل کیفی، خلوص رادیوشیمیایی

نویسنده مسئول: دکتر مصطفی گندمکار ، خیابان کارگر شمالی، سازمان انرژی اتمی ایران، مرکز تحقیقات هسته ای، بخش رادیوایزوتوپ
E-mail: msgandomkar@yahoo.com

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Monday, August 13, 2012

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Monday, August 13, 2012

مقدمه

سوماتوستاتین هورمون پپتیدی ۱٤ اسید آمینه ای می باشد که رسپتورهایش در تومورهای خاص بیان شده و پس از نشاندارسازی با رادیوایزوتوپ مناسب می تواند قابل استفاده جهت تشخیص و درمان تومورها باشد ولیکن به خاطر نیمه عمر کوتاهش در داخل بدن استفاده از آن امکان پذیر نمی باشد. امروزه استفاده از آنالوگ های سوماتوستاتین با اثری قوی تر و نیمه عمری طولانی تر جهت تصویر برداری و درمان تومورها به عنوان ابزار بالینی در انکولوژی پذیرفته شده اند (۱).

^{111}In-DTPA-Octreotide به عنوان رادیوداروی انتخابی در این موارد، اگرچه در چند سال اخیر استفاده وسیع کلینیکی پیدا کرده، با این وجود محدودیت هایی خصوصا در ارتباط با در دسترس بودن آن، خصوصیات تصویر برداری و از همه مهم تر هزینه آن همچنان باقی مانده و به عنوان عامل محرکی برای تحقیق بر روی نشاندار کردن آنالوگ های سوماتوستاتین با رادیونوکلید های آلترناتیو دیگر از جمله تکنسیوم ۹۹m جهت سینتی گرافی (scintigraphy) در آمده است. نشان دار سازی آنالوگ های سوماتوستاتین با تکنسیوم۹۹ m شامل دو روش مستقیم و غیر مستقیم می باشد. روش مستقیم شامل احیاء باند دی سولفیدی با استفاده از عوامل احیاء کننده و ایجاد گروه های سولفیدریل جهت پیوند با تکنسیوم می باشد (۲). در روش غیر مستقیم از عوامل شلاته کننده دو منظوره مختلفی از جمله اکسیم ها، ترامین ها، آمینو تیول ها، و هیدرازینونیکوتینیک اسید استفاده می شود (۳). ما اخیرا تهیه رادیوداروی پپتیدی HYNIC-Tyr^3-Octreotide را با لیگاند های همراه EDDA و tricine گزارش کرده ایم که به عنوان آلترناتیو ^{111}In-DTPA-Octreotide برای سینتی گرافی تومورهای با منشاء نوروآندوکرینی شناخته می شود (۵و٤). در این مطالعه دو کیت پپتیدی مختلف از آنالوگ های سوماتوستاتین شامل HYNIC-TOC و HYNIC-TATE تهیه شد و از آنجایی که در مورد این رادیو داروها می بایست کنترل کیفیت از تمام جهات و مهمتر از همه، خلوص رادیوشیمیایی کیت نشان دار شده قبل از تزریق به مریض دقیقا مورد ارزیابی قرار گیرد، روش های مختلف ارزیابی خلوص رادیوشیمیایی با هدف به دست آوردن نتایج در کمترین زمان ممکن و با کمترین هزینه و نیرو که جهت استفاده معمولی و روزانه در مراکز پزشکی هسته ای مناسب باشد مورد بررسی قرار گرفته است. سه روش مختلف شامل کروماتوگرافی مایع با کارآیی بالا (HPLC)، کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و استخراج فاز جامد با ستون کوچک (Sep-Pak) با همدیگر مقایسه شده اند و در نهایت کارآیی هر روش مشخص شده است.

روش بررسی

HYNIC-peptide طبق رفرانس (٤) سنتز شد. مواد شیمیایی شامل ۲- بوتانون، سدیم سیترات، آمونیوم استات، متانول، تریسین، اتیلن دی آمینو دی استیک اسید و کلرور قلع از کارخانه Fluka تهیه شد. سدیم پرتکنتات از ژنراتور تهیه شده توسط سازمان انرژی اتمی ایران به دست آمد.

الف: تهیه کیت:

کنژوگه HYNIC-peptide در آب مقطر تهیه شد. تریسین و EDDA بطور جداگانه در آب مقطر حل گردید و نهایتا به همدیگر اضافه شدند. PH محلول نهایی بر روی ۷ تنظیم شده و محلول $SnCl_2.2H_2O$ در۰/۱ نرمال HCL تهیه شده و به آن اضافه گردید. نهایتا یک سی سی از محلول نهایی شامل ۵ میلی گرم EDDA ، ۱۵ میلی گرم تریسین، ٤۰ میکروگرم $SnCl_2.2H_2O$ در ویال جداگانه لئوفیلزه گردید و در دمای ۲۰- نگهداری شد.

ب: نشان دار سازی :

برای نشان دار سازی کیت لئوفیلیزه ابتدا آن را از فریز ۲۰- به دمای اتاق منتقل کرده و سپس نیم میلی لیتر

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Monday, August 13, 2012

سالین به کیت اضافه کرده و بعد از گذشت زمان ۵ دقیقه، محلول سدیم پرتکنتات با اکتیویته بین ۲۰-۱۵ میلی کوری در حجم نیم میلی لی‌تر را به کیت اضافه کرده و بلافاصله در دمای ۱۰۰ درجه به مدت ۱۰ دقیقه حرارت دادیم. سپس آن را در دمای محیط قرار داده تا سرد گردید. بعد از گذشت زمان ۱۰ دقیقه کیت نشان دار شده آماده برای بررسی خلوص رادیوشیمیایی بود.

ج: ارزیابی خلوص رادیوشیمیایی :

۱- روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC)

دستگاه HPLC مدل JASCO 880-PU با دتکتور 87S-UV-VIS و گاما دتکتور مدل Raytest-Gabi همراه با ستون، Polygosil 250-40 mm^2 RP-C18, 5µm و سرعت حلال ۱ میلی لیتر در دقیقه و برنامه گرادیانتی صفر دقیقه ۵ درصد استونیتریل ، صفر تا ۵ دقیقه ۵ درصد استونیتریل ، ۵ تا ۲۵ دقیقه ۱۰۰ درصد استونیتریل ، ۲۷-۲۵ دقیقه ۱۰۰ درصد استونیتریل و ۳۰-۲۷ دقیقه ۵ درصد استونیتریل استفاده شد. میزان خلوص رادیوشیمیایی با توجه به اکتیویته شمارش شده و سطح زیر منحنی به دست آمده برای هر یک از پیک های مربوط به پپتید نشاندار و پیک های مربوط به تکنسیوم پرتکنتات و تکنسیوم کولیگاند آزاد اندازه گیری و تعیین گردید.

۲- روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC)

کروماتوگرافی لایه نازک بر روی نوارهای سیلیکاژل ۶۰ ساخت کارخانه مرک و با ابعاد ۱۰ سانتی متر در ۱ سانتی متر و با استفاده از ۳ سیستم حلال مختلف انجام شد. برای تعیین مقدار تکنسیوم پرتکنتات آزاد از حلال ۲- بوتانون استفاده شد که پرتکنتات آزاد در این سیستم حلال دارای Rf برابر ۱ بوده و پپتید نشان دار، تکنسیوم کلوئید و تکنسیوم کولیگاند آزاد همگی دارای Rf برابر صفر هستند. جهت تعیین پرتکنتات آزاد همراه با تکنسیوم کولیگاند آزاد که به پپتید باند نشده است از سیستم حلال ۰/۱ مولار سدیم سیترات و PH برابر ۵ استفاده گردید که پپتید نشاندار و تکنسیوم کلوئید دارای Rf برابر صفر و تکنسیوم پرتکنتات همراه با تکنسیوم کولیگاند آزاد وارد واکنش نشده دارای Rf برابر یک می باشند. برای تعیین مقدار تکنسیوم کلوئید ایجاد شده از سیستم حلال متانول و آمونیوم استات۱ مولار به نسبت ۱ به ۱ استفاده شد که در این سیستم تکنسیوم کلوئید دارای Rf برابر صفر و پپتید نشاندار، تکنسیوم پرتکنتات و تکنسیوم کولیگاند آزاد باند نشده به پپتید همگی دارای Rf برابر یک می باشند. برای لکه گذاری حدود ۲ میکرولیتر از کیت نشاندار شده را برداشته و به فاصله یک سانتی متری از پایین نوار لکه گذاری کرده و در داخل تانک کروماتوگرافی قرار می دهیم. زمانی که حلال تا یک سانتی متری بالای نوار سیلیکاژل حرکت کند صبر می کنیم. نوارهای سیلیکاژل را از حلال خارج کرده و پس از خشک شدن نوارها را به صورت یک سوم، دو سوم برش می دهیم به صورتیکه برای نوار حلال اول و دوم یک سوم بالایی و دو سوم پایینی و برای نوار حلال سوم یک سوم پایینی و دو سوم بالایی برش داده شد. قبل از شمارش نوارها را به صورت قطعات کوچک یک سانتی متری در آورده و سپس با گاما کانتر چاهکی شمارش شدند. برای تعیین خلوص رادیوشیمیایی، شمارش مربوط به ناخالصی نسبت به کل شمارش انجام شده بررسی گردید.

۳- روش استخراج فاز جامد با ستون کوچک و یا (Sep-Pak)

برای استخراج فاز جامد از ستون Sep-Pak C18 ساخت شرکت Waters استفاده شد. جهت آماده سازی ستون ابتدا ۱۰ میلی لیتر اتانول ۹۵٪ از ستون عبور داده شد و سپس ستون با ۱۰ میلی لیتر آب مقطر شسته شد. سرعت عبور حلال از ستون به نحوی بود که به صورت قطره قطره و در هر دقیقه ۵۰ قطره حلال از ستون عبور داده می شد. پس از آماده سازی ستون، نمونه پپتید نشاندار به میزان ۵۰ میکرولیتر بر روی ستون قرار داده

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Monday, August 13, 2012

شد. برای خارج شدن ناخالصی های آب دوست شامل تکنسیوم پرتکنتات و تکنسیوم کولیگاند آزاد، ستون را با ۱۰ میلی لیتر آب مقطر شستشو می دهیم و حلال را جمع آوری می کنیم. جهت خارج شدن پپتید نشاندار شده، ستون را با ۱۰ میلی لیتر اتانول ۹۵٪ شستشو داده و محلول خارج شده جمع آوری شد. تکنسیوم کلوئید با شستشو بوسیله هیچ کدام از حلال های فوق خارج نمی شود و در داخل ستون باقی می ماند. نهایتا اکتیویته محلول جمع آوری شده حاصل از هر یک از شستشوهای ستون و اکتیویته باقی مانده در ستون بوسیله گاما کانتر چاهکی شمارش گردید. خلوص رادیوشیمیایی پپتید نشاندار شده با محاسبه درصد اکتیویته موجود در فاز اتانولی نسبت به اکتیویته فاز آبی و اکتیویته باقی مانده در ستون محاسبه گردید.

یافته ها

نتایج کنترل رادیوشیمیایی برای ۱۰ عدد کیت شامل ۵ عدد HYNIC-TOC و ۵ عدد HYNIC-TATE که با سه روش فوق مورد بررسی قرار گرفته، در جدول ۱ آمده است.

در HPLC زمان بازداری برای HYNIC-TOC و HYNIC-TATE به ترتیب برابر۱۸/۳ و ۱۸ دقیقه بود و تکنسیوم پرتکنتات و تکنسیوم کولیگاند آزاد در زمان ۵ دقیقه از ستون خارج شدند (شکل ۱). خلوص رادیو شیمیایی با محاسبه سطح زیر منحنی در مورد پپتید نشاندار نسبت به سطح زیر منحنی مربوط به ناخالصی ها محاسبه گردید. نتایج خلوص رادیوشیمیایی به دست آمده از HPLC دارای محدوده ای بین ۹۷٪-۹۱٪ بود (جدول ۱). در TLC برای سیستم حلال سدیم سیترات۰/۱ مولار pH برابر ۵ (نوار ۱، شکل ۲)، Rf برای تکنسیوم پرتکنتات و تکنسیوم کولیگاند آزاد برابر ۱ و برای پپتید نشاندار و تکنسیوم کلوئید برابر صفر بود. در سیستم ۲ – بوتانون (نوار ۲، شکل ۲)، تکنسیوم پرتکنتات دارای Rf برابر ۱ بود و پپتید نشاندار و تکنسیوم کولیگاند آزاد دارای Rf برابر صفر بود. برای سیستم متانول / آمونیوم استات ۱ مولار به نسبت ۱ به ۱، Rf برای تکنسیوم کلوئید برابر صفر و برای پپتید نشاندار، تکنسیوم پرتکنتات و تکنسیوم کولیگاند آزاد برابر ۱ می باشد (نوار ۳، شکل ۲).

HYNIC-TOC	%HPLC	%TLC	%Sep-Pak
۱	۹۴	۸۹	۸۵
۲	۹۷	۹۲	۷۰
۳	۹۳	۸۴	۹۰
۴	۹۱	۷۵	۸۶
۵	۹۵	۹۰	۹۰

HYNIC-TATE	%HPLC	%TLC	%Sep-Pak
۱	۹۳	۸۵	۸۰
۲	۹۵	۹۰	۸۵
۳	۹۱	۹۱	۹۰
۴	۹۱	۹۲	۷۰
۵	۹۵	۷۵	۸۳

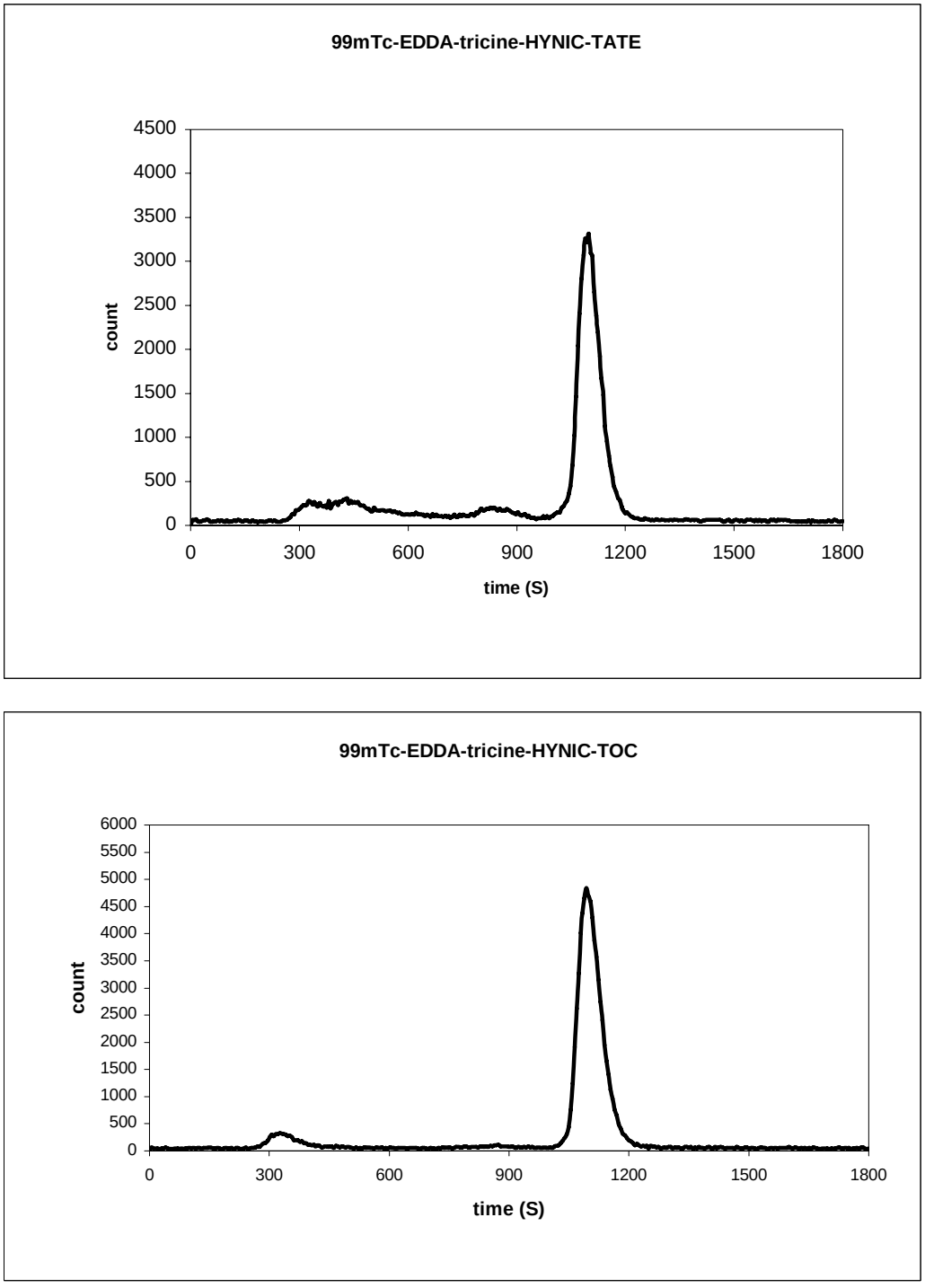
جدول ۱ – نتایج کنترل رادیوشیمیایی برای کیت های پپتیدی HYNIC-TOC و HYNIC-TATE بررسی شده با روش های HPLC ، TLC و Sep-Pak

پس از تهیه برش های لازم بصورت یک سوم و دو سوم و شمارش اکتیویته هر قسمت، میزان خلوص رادیوشیمیایی با محاسبه طبق روش زیر به دست آمد:

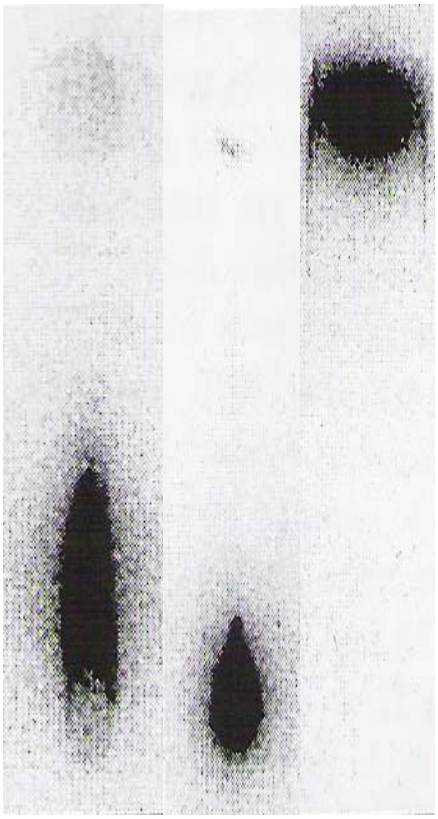
درصد تکنسیوم کلوئید = (شمارش یک سوم نوار سوم تقسیم بر مجموع شمارش دو سوم و یک سوم نوار سوم) ضربدر صد.

درصد تکنسیوم پرتکنتات و تکنسیوم کولیگاند آزاد = (شمارش یک سوم نوار اول تقسیم بر مجموع شمارش دو سوم و یک سوم نوار اول) ضربدر صد.

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Monday, August 13, 2012



شکل ۱- رادیو کروماتوگرام مربوط به کنترل رادیوشیمیایی کیت های پپتیدی HYNIC-TOC و HYNIC-TATE به دست آمده با روش HPLC و دتکتور رادیواکتیو



شکل ۲- بررسی خلوص رادیوشیمیایی کیت های پپتیدی با روش TLC در سیستم های حلال مختلف

درصد خلوص رادیوشیمیایی برای پپتید نشاندار = صد منهای (درصد تکنسیوم کلوئید بعلاوه درصد تکنسیوم پرتکنتات و تکنسیوم کولیگاند آزاد).

نتایج خلوص رادیوشیمیایی به دست آمده از TLC دارای محدوده ای بین ۹۲٪-۷۵٪ بود (جدول ۱).

در روش استخراج فاز جامد با ستون کوچک و یا (Sep-Pak) برای تعیین خلوص رادیوشیمیایی از روش زیر استفاده شد:

درصد تکنسیوم کلوئید، تکنسیوم پرتکنتات و تکنسیوم کولیگاند آزاد = [(اکتیویته فاز آبی بعلاوه اکتیویته خود ستون) تقسیم بر (اکتیویته فاز آبی بعلاوه اکتیویته باقی مانده در خود ستون بعلاوه اکتیویته فاز الکلی)] ضربدر صد.

درصد خلوص رادیوشیمیایی برای پپتید نشاندار = صد منهای (درصد تکنسیوم کلوئید، تکنسیوم پرتکنتات و تکنسیوم کولیگاند آزاد).

نتایج خلوص رادیوشیمیایی به دست آمده از Sep-Pak دارای محدوده ای بین ۹۰٪-۷۰٪ بود (جدول ۱).

بحث و نتیجه گیری

حداقل خلوص رادیوشیمیایی که برای کیت های پپتیدی HYNIC-TOC و HYNIC-TATE می توان در نظر گرفت برابر ۹۰٪ می باشد. تعیین این حداقل بر اساس مقداری است که در بروشور کیت های پپتیدی موجود در بازار از جمله Octreoscan® ذکر شده است. استفاده از HPLC در تحقیق و توسعه کیت های رادیودارویی از اهمیت ویژه و کارآیی بالایی برخوردار است. جهت تهیه کنژوگه، خالص سازی، تعیین خصوصیات و همچنین تعیین بهترین شرایط برای نشاندارسازی و تهیه کیت لئوفیلیزه استفاده از HPLC به عنوان روش استاندارد شناخته می شود. با استفاده از HPLC می توان به طور دقیق به ناخالصی های موجود در واکنش پی برد و به خوبی تکنسیوم پرتکنتات و تکنسیوم کولیگاند آزاد را از پپتید نشاندار جداسازی کرد، ولیکن یکی از معایب آن ماندن تکنسیوم کلوئید در داخل ستون می باشد که در نتیجه خلوص رادیوشیمیایی بیشتر از آنچه که واقعی می باشد نشان داده می شود. با این وجود، از آنجایی که مقدار تکنسیوم کلوئید اندازه گیری شده توسط روش TLC بسیار پایین می باشد هنوز HPLC به عنوان بهترین روش جهت تعیین دقیق ناخالصی ها و انجام کنترل کیفی می باشد. از آنجایی که استفاده از HPLC نیاز به وسایل و امکانات زیاد و همچنین مهارت بالا جهت انجام کار دارد لذا نمی توان از آن به عنوان انتخاب اول جهت کنترل رادیوشیمیایی کیت های پپتیدی در بیمارستان ها و کلینیک های پزشکی استفاده کرد.

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Monday, August 13, 2012

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Monday, August 13, 2012

در حالت کلی جهت تعیین خلوص رادیوشیمیایی روزانه استفاده از TLC و Sep-Pak راحت تر و مناسب تر به نظر می رسد. اگرچه آنالیز رادیوداروها با استفاده از TLC در واقع روش سریع و صحیحی است ولیکن دارای قدرت جداسازی ضعیفی است و فقط در مورد ترکیباتی که دارای Rf صفر و یک می باشند قابل بررسی است. برای بررسی کنترل کیفی معمولی و روزانه کیت های پپتیدی با TLC استفاده از سیستم حلال سدیم سیترات ۰/۱ مولار با pH برابر ۵ و سیستم متانول / آمونیوم استات ۱ مولار به نسبت ۱ به ۱ کافی است. با استفاده از سیستم ۲ – بوتانون، تکنسیوم پرتکنتات و تکنسیوم کولیگاند آزاد از همدیگر جدا شده و در واقع می توان مقدار تکنسیوم پرتکنتات را مشخص کرد. خشک کردن نوارهای TLC قبل از شمارش و تهیه برش دقیق بصورت یک سوم و دو سوم خصوصا در مورد سیستم حلال سدیم سیترات۰/۱ مولار با pH برابر۵ از جمله نکات مهمی می باشند که دقیقا می بایست رعایت شوند.

از Sep-Pak می توان به عنوان آلترناتیو TLC در کاربرد روزانه نام برد. با استفاده از Sep-Pak می توان به جداسازی سریع و ساده دست یافت ولیکن بر اثر فعال سازی نامناسب و یا سرعت شستشوی زیاد به علت ایجاد ناخالصی، جواب های نادرست حاصل می گردد.

با توجه به موارد بررسی شده می توان نتیجه گیری کرد که اگرچه با سه روش ذکر شده می توان میزان خلوص رادیوشیمیایی کیت پپتیدی نشاندار را در حد قابل قبولی تعیین کرد، ولیکن استفاده از HPLC به علت داشتن دقت بسیار بالاتر به عنوان روش برتر و موثرتر پیشنهاد می گردد. از TLC یا Sep-Pak در مواردی که از کیتی با درصد نشاندارسازی مشخص که قبلا با HPLC تعیین و تایید شده است، استفاده می گردد بطوریکه پس از به دست آوردن مهارت لازم و کافی جهت کار با TLC و Sep-Pak در صورت در دسترس نبودن HPLC به عنوان روش های بعدی پیشنهاد می گردد.

منابع

1. Virgolin I, Angelberger P, Li S, Yang Q, Kurtaran A, Aderer M, et al; In vitro and in vivo studies of three radiolabelled somatostatin analogues: ^{123}I-Octreotide, ^{123}I-Tyr^{3}-Oct and ^{111}In-DTPA-Phe-1-Oct. Eur J Nucl Med 1996; 23: 1388-1399
2. Gandomkar M, Najafi R, Sadat Ebrahimi SE, Shafiee A, Babaei MH, et al; Direct labeling of octreotide with ^{99m}Tc: effect of different concentration of reducing agents and amount of sodium pertechnetate on radiolabelling efficiency. Appl Radiat Isotopes 2003; 58: 361-364
3. Maecke HR and Behe M; New octreotide derivatives labeled with technetium-99m [abstract]. J Nucl Med 1996; 37: Suppl 29P.

٤. گندم کار، مصطفی. نجفی، رضا. سادات ابراهیمی، سید اسماعیل. شفیعی، عباس. بابائی، محمد حسین. سنتز، نشان دار کردن، فرمولاسیون و کنترل کیفی رادیوداروی پپتیدی ^{99m}Tc-Tricine-HYNIC-Tyr^{3}-Octreotide جهت تصویر برداری از تومورهای با رسپتور مثبت سوماتوستاتینی. مجله پزشکی هسته ای ایران: شماره ۱۹؛ زمستان ۸۱ ؛ صفحه ۲۸-۲۳

۵. گندم کار، مصطفی. نجفی، رضا. سادات ابراهیمی، سید اسماعیل. بابائی، محمد حسین. تهیه، فرمولاسیون و کنترل کیفی کیت یک مرحله ای ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC به عنوان رادیوداروی پپتیدی جدید جهت تصویر برداری از تومورهای با رسپتور مثبت سوماتوستاتینی. مجله پزشکی هسته ای ایران: شماره ۲۲؛ تابستان ۸۳ ؛ صفحه ۲۷-۲۱