

Anvendelse af tidsdomæne NMR i medicinalindustrien

Tidsdomæne kernemagnetisk resonans (TD NMR) tilbyder en bred vifte af hurtige, ikke-destruktive anvendelser til forskningslaboratorier og produktionsmiljøer inden for kvalitetskontrol.

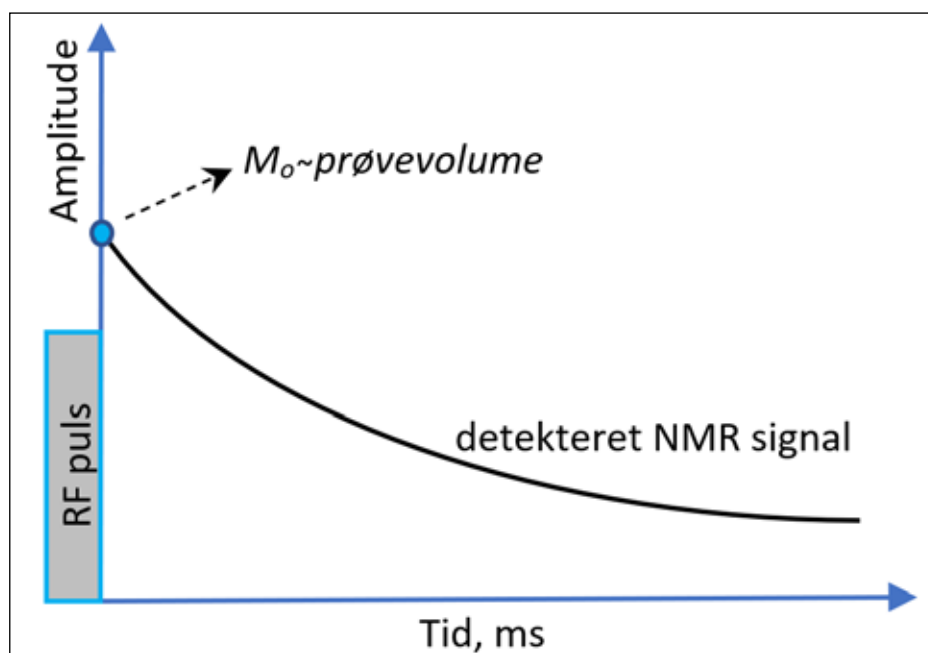
Af Emil Veliyulin,
Samsi Instruments

Tidsdomæne kernemagnetisk resonans (TD NMR) er en forenklet og væsentlig billigere version af de velkendte spektroskopiske instrumenter baseret på kernemagnetisk resonans. TD NMR finder mange anvendelser, hvor en hurtig, ikke-destruktiv og præcis måling ønskes. TD NMR er således blevet implementeret i forskellige forskningslaboratorier og industrielle sammenhænge inden for kvalitetskontrol af råvarer og slutprodukter, samt optimering af produktionen. Operatører uden særlig ekspertise kan udføre de fleste rutinetests takket være den høje grad af automatisering af moderne TD NMR-instrumenter.

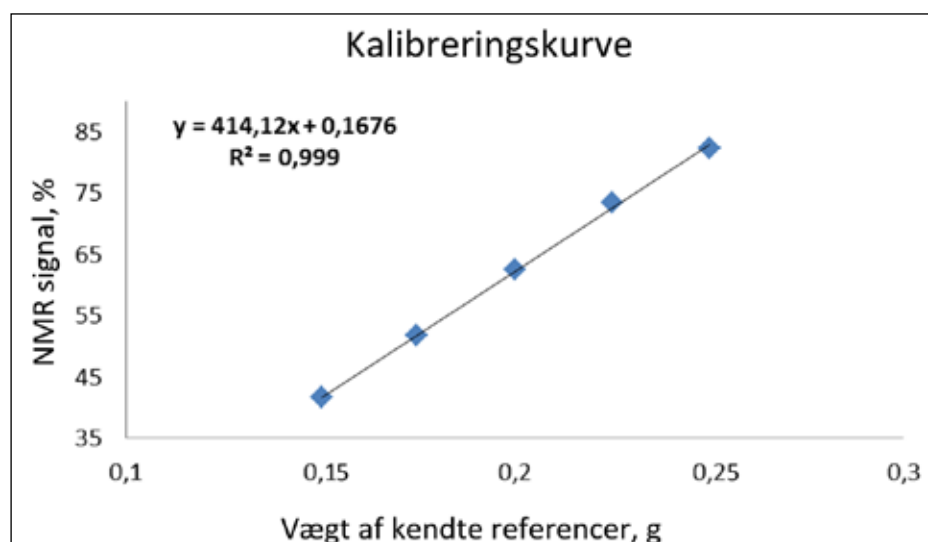
Håndtering af lægemidler

Medicinalindustrien har meget strenge kvalitets- og hygiejnekrav til fremstilling af mobil medicin. Sådanne lægemidler fremstilles af fuldautomatiske

Et TD NMR-instrument kan udføre en række eksperimenter, som giver forskellig og supplerende information om det undersøgte materiale. Dette opnås ved at udføre specifikke såkaldte NMR-pulssekvenser, såsom "Free Induction Decay" (FID), "Hahn-echo", CPMG, "solid echo" og andre. Valget af NMR-pulssekvens afhænger ikke kun af den type information, der kræves, men også i høj grad af prøvernes fysiske og kemiske egenskaber. Tilstedeværelsen af faste og flydende faser, deres mobilitet, stivhed og "levetiden" af NMR-signalet er blandt de vigtigste parametre, der skal tages i betragtning.



Figur 1. Detekteret NMR-signal efter eksitation af prøven med en radiofrekvenspuls. Amplituden M_0 ved tid=0 er direkte proportional med prøvevolume.



Figur 2. Kalibreringskurve.



Figur 3. Forskellige typer af beholdere til flydende lægemidler, som kan bruges til præcis måling af volume ved hjælp af TD NMR.

linjer i kemisk rene produktionsfaciliteter med størst mulig reduktion af interferens med mennesker og minimal manuel håndtering af produktet. Oftest er lægemidlet hermetisk forseglet i en glasampul eller i en glasbeholder med en korkprop. Nøjagtig kontrol over mængden af lægemiddel i hver ampul er en af de vigtige parametre i kvalitetskontrollen, og det udstyr, der automatisk fylder væsken, bør kontrolleres og om nødvendigt kalibreres med korte intervaller for at undgå afvigelser fra det specificerede volumen.

Målinger til bestemmelse af volume

Når et NMR-rør med en prøve placeres i et permanent magnetfelt i NMR-instrumentet, er alle brintatomer i prøven "polariseret". For at udføre et simpelt NMR-eksperiment sendes en impuls i form af en radiofrekvens, der vipper alle polariserede brintatomer i prøven ud af ligevægt. Derefter vil prøven vende tilbage til ligevægt ved at afgive den ekstra energi, der kom fra radiofrekvensimpulsen, og dette vil inducere vekselstrøm i spolen, som detekteres i form af et dæmpningssignal (figur 1). Hvert brintatom i prøven bidrager til dette detekterede NMR-signal, og derfor vil amplituden M_0 (figur 1) på tidspunktet = 0 være direkte proportional med

” For at udføre et simpelt NMR-eksperiment sendes en impuls i form af en radiofrekvens, der vipper alle polariserede brintatomer i prøven ud af ligevægt

mængden af væske i prøven. Dette kan for eksempel danne grundlag for en ultrahurt og nøjagtig måling af fyldningsvolumen af lægemidlet i ampuller og andre beholdere.

I denne analyse måles i praksis kun de første 20-30 punkter, så tæt på begyndelsen af kurven som muligt for at udligne dem og dermed forbedre nøjagtigheden (blå cirkel i figur 1). Metoden skal først kalibreres mod nogle få (cirka fem-syv) prøver med en præcis og kendt vægt af væsken. En typisk standardkurve er vist i figur 2, hvor Y-aksen repræsenterer det målte NMR-signal, og X-aksen

er vægten af fem referenceprøver. En brugervenlig kalibreringsrutine er integreret i alle TD NMR-instrumenter og kan nemt udføres af personale uden særlig kompetence på få minutter. Selve analysen af en ukendt prøve tager typisk 15-30 sekunder, og måletiden kan forkortes yderligere ved særlige behov (for eksempel i et fuldautomatisk online målesystem).

En konstant og veldefineret prøvetemperatur er vigtig for at opnå den højeste nøjagtighed med NMR-teknikken. Derfor er det en fordel at have temperaturstyring i både produktionslokalet og i selve NMR-magneten. Det er vigtigt at understrege, at TD NMR-teknikken kan udføre denne analyse på alle typer væskelignende prøver, hvor hverken form, farve, konsistens eller sammensætning har betydning for resultatet. Lægemidler kan analyseres i de fleste typer beholdere, som for eksempel sprøjter, hætteglas, flasker, ampuller osv. (figur 3). Målingen er uafhængig af typen, størrelsen og formen af prøvebeholderen, gummiprop eller plastik brugt i beholderen, aluminiumshætte og/eller metalnål placeret ovenpå (for eksempel krympede hætteglas) eller inde i beholderen (for eksempel sprøjter).

Billedannende målinger

Magnetic Resonance Imaging (MRI) er en meget nyttig og vigtig NMR-teknik til medicinsk billedannelse. Konventionel NMR (både spektroskopisk NMR og TD NMR) analyserer altid hele prøven, dvs. alle hydrogen eller andre NMR-aktive atomer i prøven bidrager lige meget til det observerede NMR-signal. Med andre ord har almindelig NMR ikke rumlig opløsning til at skelne mellem og visualisere forskellige strukturer og inhomogeniteter i prøven. I modsætning til NMR har MRI evnen til at præsentere NMR-signaler i form af et digitalt billede, hvor hver pixel i billedet indeholder information om NMR-egenskaberne i netop dette punkt af det objekt, der undersøges. Medicinsk billeddiagnostik handler om at skabe tværsnitsbilleder af interesseområder med den ønskede kontrast og kvalitet, der kan hjælpe læger med bedre at forstå misdannelser og sygdomme og komme med mere effektive behandlingsstrategier for hver enkelt patient.

Da MR er harmløs og kan udføres ikke-invasivt, er denne teknik ideel til opfølgning og kontrol af behandlingsforløbet. Blandt de vigtigste NMR-egenskaber, som har stor betydning for den observerede kontrast i MR-billeder, er mængden af aktive atomer i en

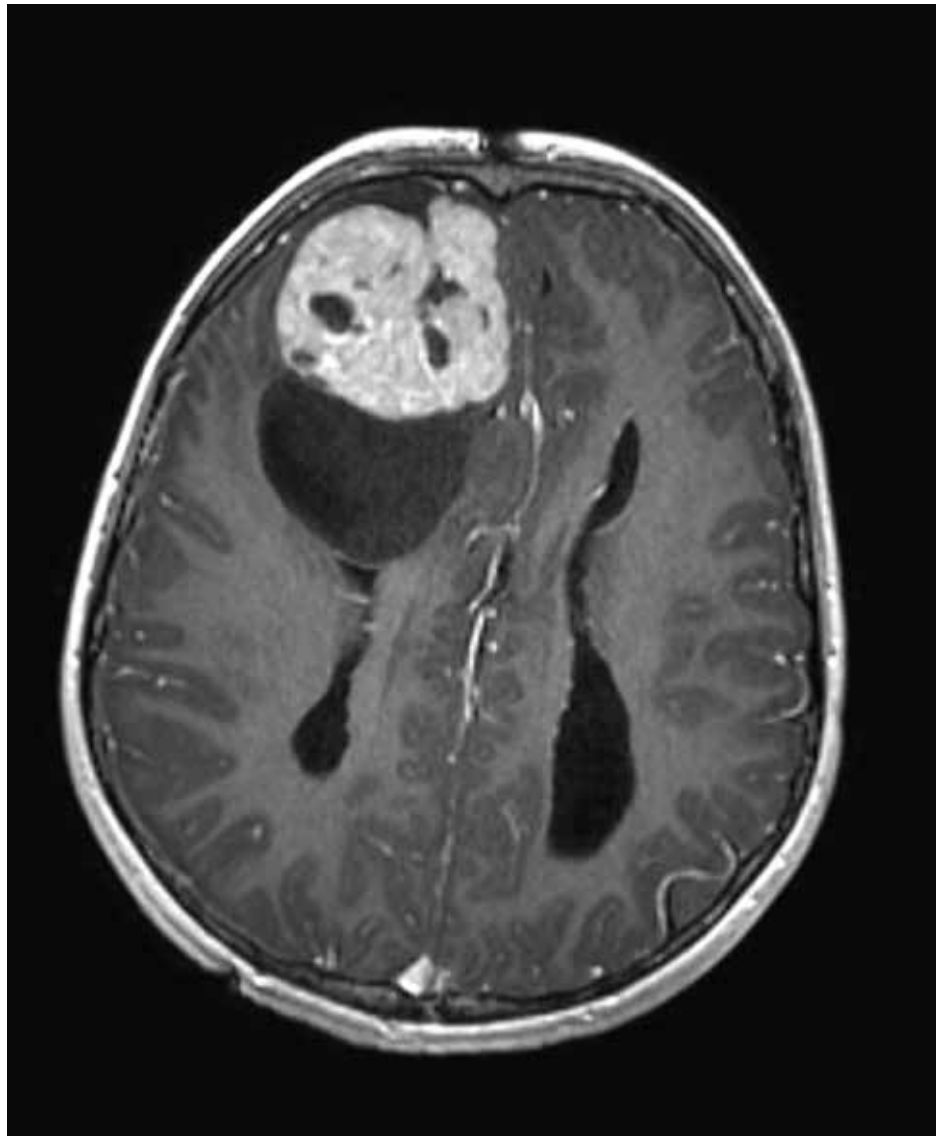
given pixel (såkaldt protondensitet) og NMR-relaksation. Den målte intensitet af NMR-signalet er normalt en kompleks kombination af disse parametre, og læger kan ofte opnå væsentlig bedre kontrast mellem forskellige strukturer og organer i et MR-billede ved at optimere MR-måleparametre samt ved at injicere et såkaldt MR-kontrastmiddel i patientens blodbane før MR-undersøgelsen. Dette fører til hurtigere NMR-relaksation i blodkar og væv med høj vaskularitet (for eksempel tumørvæv) end i normalt væv og dermed øget kontrast i MR-billeder. Et typisk eksempel er vist i figur 4, der viser et MR-billede af hjernen taget med et intravenøst kontrastmiddel, hvor en stor hjernetumor lyser op på grund af injiceret kontrastmiddel. Alle kontrastmidler vil efter kort tid blive udskilt af kroppen gennem urinen, uden at det påvirker kroppen på nogen skadelig måde.

TD NMR som redskab i udvikling af kontrastmidler

Et typisk kontrastmiddel er en væske, der indeholder paramagnetiske partikler af gadolinium (Gd). Brugen af ekstremt giftigt tungmetal Gd i MRI-kontrastmidler gør udviklingen, design og produk-

Bench-top TD NMR-instrumenter har flere fordele:

- Hurtig analyse (sekunder)
- Ingen prøvebehandling
- Mulighed for fuldautomatisk implementering
- Kan producere meget specifik og detaljeret information på forskellige niveauer til brug i R&D
- Ikke-invasiv og ikke-destruktiv for prøven
- Ikke-forurenende for miljøet - bruger ingen kemiske opløsningsmidler, sikkert for operatøren
- Nemt at bruge, kan udføres rutinemæssigt af personale uden særlig ekspertise
- Lineære og stabile over tid kalibreringer, derfor kræves der kun få kalibreringstests
- Lave vedligeholdelsesomkostninger
- Det samme instrument kan bruges til forskellige applikationer
- Brugerdefinerbare applikationer, evne til at skræddersy og udvikle egne applikationer.



Figur 4. MRI med intravenøs kontrast viser en stor hjernesvulst på højre side. Svulsten lyser op på grund af injiceret kontrastmiddel. Gentryk med tilladelse fra Dr. Robert Schubert, Radiopaedia.org, rID: 14088.

Da MR er harmløs og kan udføres ikke-invasivt, er denne teknik ideel til opfølgning og kontrol af behandlingsforløbet

tionen af moderne kontrastmidler til en ekstremt kompliceret teknologisk proces. Hver Gd-partikel skal indkapsles i et bærer-molekyle (chelateringsmiddel), der forhindrer toksiciteten af gadolinium, mens kontrastegenskaberne bibehol-

des. For at opnå den ønskede kontrast i MR-billeder er det vigtigt, at kontrastmidlet ændrer NMR-relaksationstider på en velkontrolleret måde. Samtidig er MR-scannere meget dyre, og MR-tid er værdifuld. Et meget enklere og billigere TD NMR-instrument som alternativ kan derfor være nyttigt. Det er muligt at bruge TD NMR til udvikling, test og kvalitetskontrol af MR-kontrastmidler. Da NMR-relaksationstiden er en funktion af magnetens styrke, er det vigtigt, at TD NMR-instrumentet har den tilsvarende magnetiske feltstyrke som MR-scanneren. I praksis anvendes normalt TD NMR-instrumenter med 20, 40 og 60 MHz protonresonansfrekvenser, der dækker behovene for kommercielle MRI-systemer.

E-mail:
Emil Veliyulin: emil@samsi.no