

เลี้ยงหัวใจโดยการฉีดสารไอโซโทปรังสี (Nuclear imaging) เป็นต้น การตรวจโดยใช้เทคนิคทางนิวเคลียร์นี้จะให้ผลถูกต้องแม่นยำทั้งยังปลอดภัย เพราะไม่ต้องทำการผ่าตัดเพื่อสอดเครื่องมือเข้าไปในร่างกาย สารประกอบที่ใช้ในการถ่ายภาพหัวใจคือ $^{201}\text{TlCl}$ และสารประกอบเชิงซ้อนของเทคนิคนี้เทียม-99เอ็ม เช่น $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyrophosphate และ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexakis-methoxyisobutyl isonitrile ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) ในปัจจุบันพบว่าสารประกอบเหล่านี้ต่างก็มีข้อเสีย เช่น $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyrophosphate สามารถตรวจกล้ามเนื้อหัวใจที่ตายแล้วเท่านั้น ส่วน $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI จะใช้เวลาในการตรวจวินิจฉัยนาน สารประกอบเทคนิคนี้เทียมชนิดอื่นที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าสามารถติดตามการทำงานของหัวใจที่เริ่มมีอาการผิดปกติในระยะแรกจึงถูกพัฒนาขึ้น

งานวิจัยนี้เป็นการเตรียมสารประกอบเชิงซ้อน $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Teboroxime เพื่อใช้ในการศึกษาการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardium) เป็นการพัฒนาสารประกอบเชิงซ้อนของเทคนิคนี้เทียม-99เอ็ม ซึ่ง Teboroxime เป็นสารประกอบเชิงซ้อน Boronic acid Adduct of Technetium Dioxime (BATO) มีคุณสมบัติเป็นกลาง (neutral) ละลายได้ในไขมัน (Lipophilicity) มีเวลาในการขับออกจากกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial clearance time) ประมาณ 10-15 นาที (2,3,4) เมื่อเปรียบเทียบกับ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น cation ละลายได้ในไขมัน ใช้ในการศึกษาการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจเช่นเดียวกับ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Teboroxime แต่ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ใช้เวลาในการขับออกจากกล้ามเนื้อหัวใจมากกว่า 6 ชั่วโมง (4) ในการตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ แพทย์จะทำการฉีดสารแคะรอย 2 ครั้ง ครั้งแรกที่สภาวะ rest และครั้งที่ 2 ที่สภาวะ exercise เนื่องจากเวลาในการขับออกจากกล้ามเนื้อหัวใจของ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI มากกว่า 6 ชั่วโมง ดังนั้นในการฉีดในครั้งที่ 2 จำเป็นจะต้องรอเวลานานอย่างน้อย 6 ชั่วโมงจึงทำการฉีดได้ ในขณะที่ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Teboroxime มีการขับออกจากกล้ามเนื้อหัวใจได้อย่างรวดเร็ว ดังกล่าวมาแล้วข้างต้น จึงสามารถทำการฉีดครั้งที่ 2 ได้โดยที่ไม่จำเป็นต้องให้คนไข้รอเป็นเวลานาน เวลาที่ใช้ฉีดและถ่ายภาพทั้งสองสภาวะเพียง 1.5-2 ชั่วโมง (4) สารแคะรอยอีกตัวหนึ่งที่ใช้ถ่ายภาพกล้ามเนื้อหัวใจในปัจจุบัน คือ Thallium-201 (^{201}Tl) ซึ่งมีปัญหาเช่นเดียวกับ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI คือมีเวลาในการขจัดออกจากกล้ามเนื้อหัวใจนาน ดังนั้นเมื่อเปรียบเทียบเวลาทั้งหมดที่ใช้ในการฉีดและถ่ายภาพของสารแคะรอยทั้งสามตัวจะเห็นได้ว่า $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Teboroxime ใช้เวลาสั้นที่สุดและให้ภาพคมชัด ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำสารแคะรอยตัวนี้มาเพื่อวินิจฉัยอาการผิดปกติของหัวใจได้

เทคนิคการเตรียม Boronic acid adduct นี้ ยังมีความน่าสนใจศึกษา เพราะเป็นการสังเคราะห์โมเลกุลของสารเภสัชรังสีโดยใช้สารตั้งต้นโมเลกุลเล็กๆ ผสมกันเตรียมเป็นสารประกอบสำเร็จรูป เมื่อเติมเทคนิคนี้เทียมลงไป เทคนิคนี้เทียมจะทำตัวเป็นตัวแบบ (Template) ในการสังเคราะห์โมเลกุลที่ต้องการ ซึ่งต่างจากเทคนิคเดิมที่ต้องสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมายก่อน เช่น Diethylene triamine penta acetic acid (DTPA), Hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO), Methylene

diphosphonate (MDP), Methoxyisobutyl isonitrile (MIBI), ฯลฯ BATO เทคนิคนี้สามารถเปลี่ยนแปลงฟังก์ชันเนลกรูปบนสารประกอบโบรอน เพื่อให้ได้โมเลกุลแบบใหม่ที่มีความเหมาะสมในการนำไปใช้ในการตรวจวินิจฉัยอวัยวะอื่นๆ อีกมากมาย ที่ค้นพบแล้วในขณะนี้ เช่น สมองและหัวใจ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาและเตรียมสารประกอบสำเร็จรูปทีโบรอกซิม (Tebroxime)
2. เพื่อศึกษาและทดลองติดตามการประกอบสำเร็จรูปทีโบรอกซิมด้วย ^{99m}Tc รวมทั้งหาเสถียรภาพ ของสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมได้
3. เพื่อทดลองหาการกระจายตัวของสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Tebroxime ในสัตว์ทดลอง (Biodistribution study)

ขอบเขตการวิจัย

1. ศึกษาและหาวิธีการเตรียมสารประกอบสำเร็จรูปทีโบรอกซิม (Tebroxime)
2. ศึกษาและทดลองติดตามการประกอบสำเร็จรูปทีโบรอกซิมด้วย ^{99m}Tc
3. หาเสถียรภาพของสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Tebroxime
4. ศึกษาหาการกระจายตัวของสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Tebroxime ในสัตว์ทดลอง (Biodistribution study) เปรียบเทียบประเมินผลจากเอกสารอ้างอิง

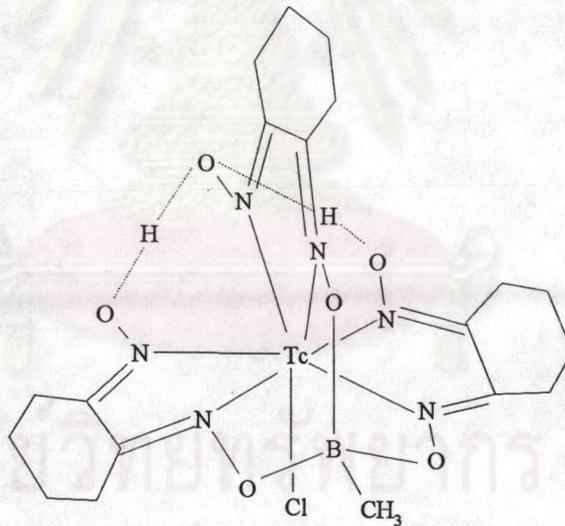
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เป็นแนวทางในการเตรียมสารประกอบสำเร็จรูป Tebroxime เพื่อใช้ทางการแพทย์ ในการวินิจฉัยความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ

2. เพื่อทดแทนการนำเข้าจากต่างประเทศ ถ้าสามารถเตรียมได้เองจะช่วยลดค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัย แพทย์จะได้ตรวจพบอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นได้ทันเวลาที่และทำการบำบัดรักษาได้ในระยะเริ่มต้น

สารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime

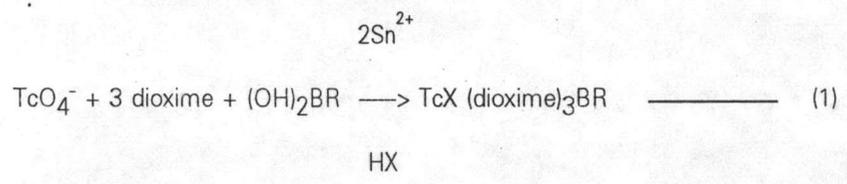
ทีโบรอกซิม (bis[1,cyclohexanedione dioximato(1)-O]-[1,2-cyclohexanesione dioxime(2)-O] methylboroto(2)-N,N',N'',N''',N'''' ,N''''',N'''''')-chlorotechnetium : $\text{TcCl}(\text{dioxime})_3\text{BR}$ จัดเป็นสารประกอบจำพวก Boronic acid Adducts of Technetium Dioxime (BATO) มีสูตรโครงสร้างของโมเลกุล ดังแสดงในรูปที่ 1



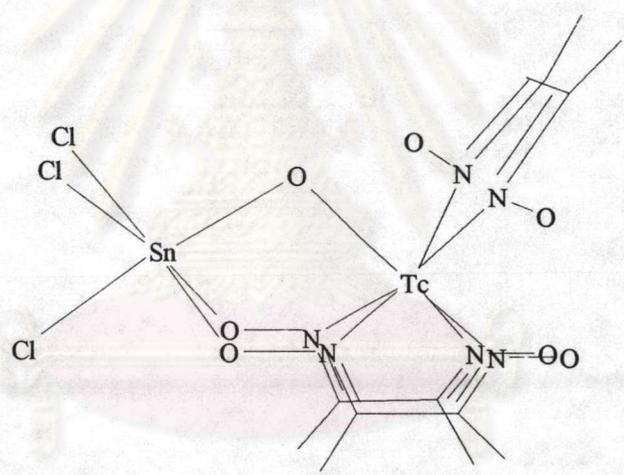
รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ Teboroxime (6)

การเตรียมสารประกอบ BATO สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยา Template synthesis (6,7,8) โดยอาศัย metal ion เป็นแบบในการจับยึดสารอินทรีย์ตัวเล็กๆ ให้อยู่ในตำแหน่งที่ต้องการ แล้วจึงเร่งให้เกิดพันธะเคมีระหว่างโมเลกุลเล็กๆ เหล่านั้น สารประกอบโมเลกุลใหม่ที่ได้จะมีความบริสุทธิ์สูงและมีโครงสร้างตามที่ต้องการทุกประการ

สารประกอบ BATO สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยา Template synthesis ดังต่อไปนี้
คือ

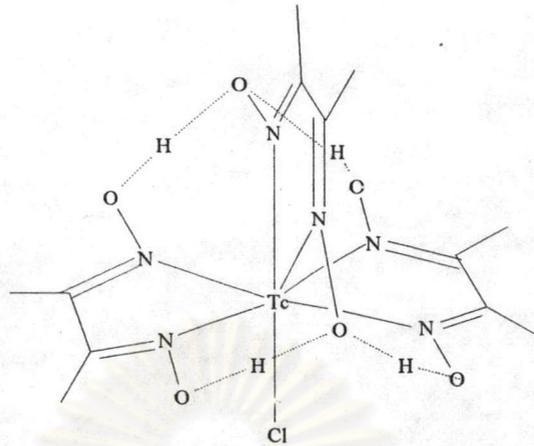


ปฏิกิริยาที่ 1 มีหลายขั้นตอน เกิด intermediates 2 ตัว คือ $\text{Tc}(\text{dioxime})_3$ $(\mu(\text{OH}))\text{SnCl}_3$ และ $\text{TcCl}(\text{dioxime})_3$ โดยที่ $\text{Tc}(\text{dioxime})_3(\mu(\text{OH}))\text{SnCl}_3$ เป็นสารประกอบ Tin capped ซึ่ง dioxime อาจเป็น dimethyl glyoxime ; (DMG) หรือ 1,2 cyclohexanedione dioxime ; (CDO)



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของ $\text{Tc}(\text{dioxime})_3(\mu(\text{OH}))\text{SnCl}_3$ (6)

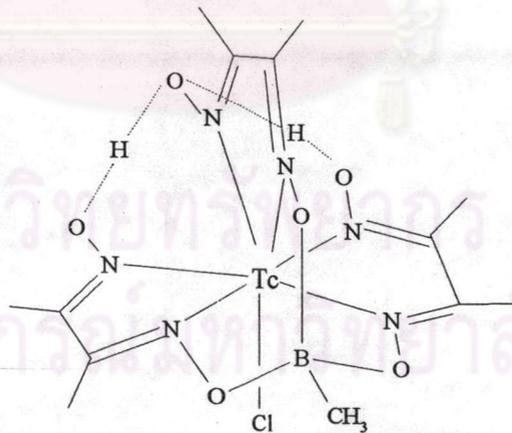
รูปที่ 2 แสดงสูตรโครงสร้างของสารประกอบ Tin capped ซึ่งเตรียมได้ครั้งแรกโดย Duntsch (9) ในที่นี้ dioxime คือ DMG ต่อมา Libson (10) ได้เตรียมสารประกอบ Tin-capped เช่นเดียวกัน แต่เปลี่ยนหมู่ dioxime จาก DMG เป็น 1,2- cyclohexanedione dioxime; (CDU) เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง TcO_4^- ทำปฏิกิริยากัน dioxime ที่มากเกินไป และ chlorostannous acid



รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างของ $TcCl(dioxime)_3$ (6)

รูปที่ 3 แสดงสูตรโครงสร้างของ $TcCl(dioxime)_3$ ในที่นี้ dioxime คือ DMG ซึ่งเป็น intermediate ตัวที่ 2 เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของ Tc(III)

ปฏิกิริยาที่ 1 $Tc(dioxime)_3(\mu(OH))SnCl_3$ จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วแล้วเปลี่ยนเป็นสารประกอบเชิงซ้อน Tc(III) คือ $TcCl(dioxime)_3$ จากนั้นจึงทำปฏิกิริยากับ boronic acid $[(OH)_2B-R, R=alkyl, aryl, OH]$ ได้สารประกอบเชิงซ้อน BATO คือ $TcCl(dioxime)_3BR$



รูปที่ 4 สูตรโครงสร้างของ $TcCl(dioxime)_3BR$ (6)

รูปที่ 4 แสดงสูตรโครงสร้างของสารประกอบ BATO ตัวหนึ่ง ซึ่ง dioxime คือ DMG และ R คือ CH_3

ต่อมา Nunn, AD. และคณะ (11) ได้สังเคราะห์และพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารประกอบเชิงซ้อน $TcX(dioxime)_3BR$ เมื่อ $X=Cl$ หรือ Br , $dioxime=cyclohexanedione dioxime$ หรือ $dimethylglyoxime$ และ $R=CH_3$ หรือ $n-C_4H_9$ ซึ่งเป็นสารประกอบเชิงซ้อนพวก monocapped boronic acid adduct of technetium tris(dioxime) การสังเคราะห์ทำโดยการรีดิวซ์ TcO_4^- หรือ $(TcOCl_4)^-$ หรือ $(TcX_6)^-$ ด้วย stannous ion (Sn^{2+}) ในสารละลายที่มีลิแกนด์อยู่ด้วย และพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารประกอบเชิงซ้อน $TcBr(CDO)BC_4H_9$, $TcBr(DMG)_3BC_4H_9$ และ $TcBr(CDO)_3BC_4H_9$ ที่ได้โดย NMR, IR และ X-ray diffraction

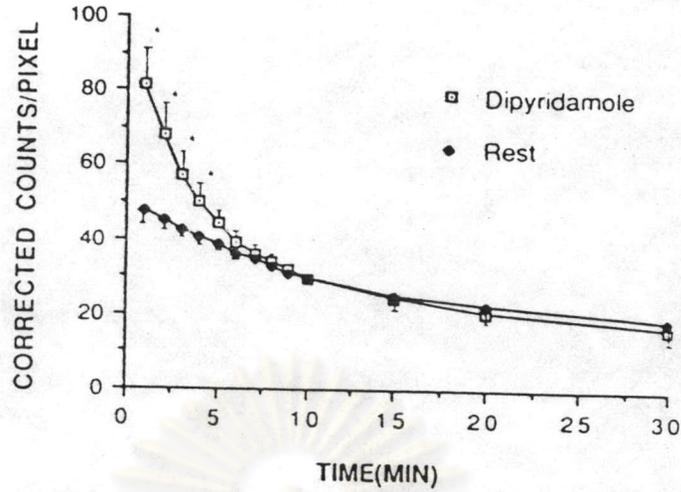
Narra, R.K. และคณะ (12) ได้ทำการทดลองติดตามการประกอบสำเร็จรูปที่โบรอกซิมด้วย ^{99m}Tc เพื่อถ่ายภาพกล้ามเนื้อหัวใจเปรียบเทียบกับ ^{201}Tl โดยทดลองฉีดสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime และ ^{201}Tl ในสัตว์ทดลอง พบว่ามีการสะสมของ ^{99m}Tc -Teboroxime และ ^{201}Tl ในหัวใจหนู 3.44% และ 3.03% หลังการฉีด 1 นาทีตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า ^{99m}Tc -Teboroxime มีการสะสมที่หัวใจสูงกว่า ^{201}Tl และเมื่อฉีดสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime ในสุนัขที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด พบว่าเมื่อทำการถ่ายภาพหลังการฉีด 10 นาที ด้วย SPECT สามารถตรวจพบบริเวณที่เป็นกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้อย่างชัดเจน และจากข้อมูลการศึกษาการกระจายตัวของสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime ในหนู พบว่าประมาณ 80% ของความแรงรังสีในตอนเริ่มต้นจะถูกขับออกจากร่างกายภายใน 24 ชั่วโมงหลังการฉีด โดยทางปัสสาวะและอุจจาระ นอกจากนี้ยังคำนวณหาค่า absorbed radiation dose ที่อวัยวะต่างได้ดังตารางที่ 1.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 แสดง Absorbed radiation dose ที่อวัยวะต่างๆ ในคน

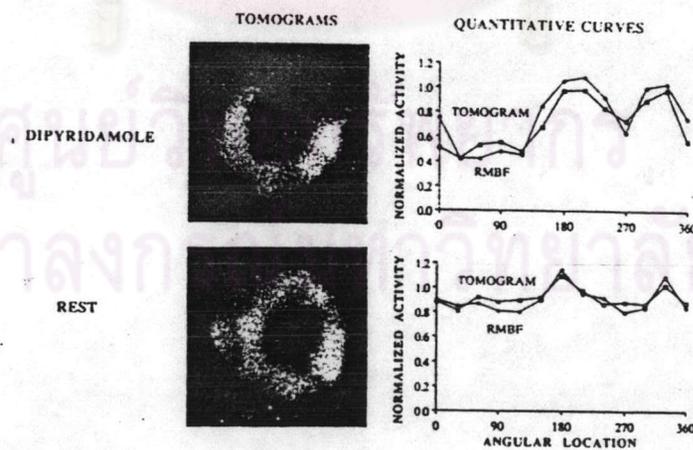
อวัยวะ	Absorbed radiation dose (mrad/mCi injection)
หัวใจ	13.0
ปอด	9.8
สมอง	2.7
ตับ	57.0
กระเพาะ	32.0
ลำไส้เล็ก	170.0
ลำไส้ใหญ่	160.0
กระเพาะปัสสาวะ	18.0
ม้าม	19.0
ไต	49.0
ไทรอยด์	12.0
กระดูก	9.3
อันทะ	29.0
รังไข่	51.0
ตา	12.0
อวัยวะอื่นๆ	15.0

Li, QS. และคณะ (13) ทำการศึกษาเกี่ยวกับการถ่ายภาพกล้ามเนื้อหัวใจด้วยสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime ที่สภาวะ rest และสภาวะ exercine โดยฉีด Dipyridamole ก่อนเพื่อเร่งอัตราการสูบฉีดโลหิตของหัวใจ เนื่องจากสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime มีการขจัดออกจากกล้ามเนื้อหัวใจอย่างรวดเร็ว การถ่ายภาพด้วยกล้องแบบระนาบเดียว (planar) จะให้ภาพของกล้ามเนื้อหัวใจที่ดีในตอนแรก แต่หลังจาก 15 นาที สารเกาะรอยจะถูกขับออกจากหัวใจจึงทำให้ความแรงรังสีที่กล้ามเนื้อหัวใจลดลง และไปสะสม (uptake) ที่ตับ อัตราส่วนความแรงรังสีที่หัวใจต่อความแรงรังสีที่ตับ (heart/liver) หลังฉีดสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime 1 และ 15 นาที เท่ากับ 1.35 และ 0.53 ตามลำดับ

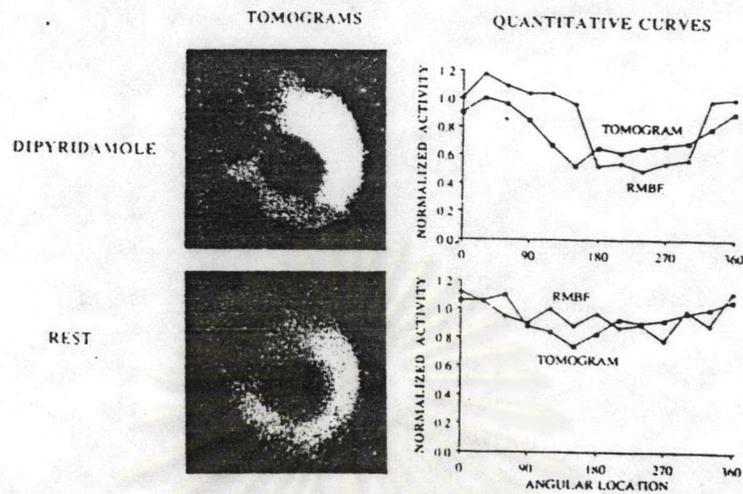


รูปที่ 5 กราฟระหว่างเวลา-ความแรงรังสีที่สะสมที่กล้ามเนื้อหัวใจโดยการฉีดสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime ที่สภาวะ rest และหลังการใช้ Dipyridamole (13)

รูปที่ 5 เป็นกราฟแสดงการสะสมของสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime ที่กล้ามเนื้อหัวใจในระยะเริ่มต้นมีค่าสูง โดยที่การใช้ Dipyridamole ก่อนเพื่อเร่งอัตราการสูบฉีดโลหิตของหัวใจ จะมีการสะสมของสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime สูงกว่าที่สภาวะ rest แต่ที่นาทีที่ 7 กราฟทั้งสองเส้นเกือบทับกัน และเนื่องจากมีการขจัดออกจากกล้ามเนื้อหัวใจสูงภาพถ่ายของกล้ามเนื้อหัวใจที่เวลาก่อน 12 นาทีแรกจะให้ภาพที่มีคุณภาพดี



รูปที่ 6 ภาพกล้ามเนื้อหัวใจของสุนัขที่เป็นโรค anterior descending coronary artery stenosis โดยใช้ สารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime ที่สภาวะ rest และหลังการใช้ Dipyridamole (13)



รูปที่ 7 ภาพถ่ายกัลามเนื้อหัวใจของสุนัขที่เป็นโรค circumflex coronary artery stenosis โดยใช้สารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime ที่สภาวะ rest และหลังการใช้ Dipyridamole (13)

Serafini, A.N. และคณะ (14) ได้ทำการเปรียบเทียบภาพถ่ายกัลามเนื้อหัวใจที่ได้จากการใช้สารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime และ ^{201}Tl ในคนไข้ 17 รายที่สงสัยหรือทราบว่าเป็นโรค Coronary Artery Disease (CAD) โดยทำการถ่ายภาพด้วยกล้องถ่ายภาพ SPECT แบบหัววัดเดี่ยว ทำการศึกษาในระยะเวลา 2 สัปดาห์ เปรียบเทียบสารทั้งสองชนิดในคนไข้แต่ละราย ให้ผลสอดคล้องกัน 16 ราย และให้ผลขัดแย้งกันเพียง 1 ราย การใช้สารทั้งสองบ่งชี้ว่าเป็นกัลามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือไม่ ภาพที่ได้จากสารทั้งสองไม่มีความแตกต่างกันมากนัก แต่ในการบ่งชี้ว่าเป็นกัลามเนื้อหัวใจตาย และ กัลามเนื้อหัวใจขาดเลือด / กัลามเนื้อหัวใจตาย โดยใช้สารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime และ ^{201}Tl ให้ความแตกต่างอย่างชัดเจน การใช้ SPECT ในการถ่ายภาพหัวใจด้วยสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime เป็นวิธีที่มีประโยชน์ทางการแพทย์เพื่อใช้ในการตรวจ Coronary artery disease เวลาที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยคนไข้แต่ละรายจะสั้นกว่า ^{201}Tl เวลาเฉลี่ยการตรวจวินิจฉัยด้วยสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -Teboroxime โดยเฉลี่ยอยู่ในช่วงเวลา 2.5 ชั่วโมง ในขณะที่ ^{201}Tl ใช้เวลาถึง 4 ชั่วโมง