เอกสารอ้างอิง

1. Sisson, J.C. et al. 1981. Scintigraphic localization of pheochromocytoma. N. Eng. J. Med. 305: 12-17.
2. Korn, N., et al. 1977. A radioiodinated bretylium analog as a potential agent for scanning the adrenal medulla. J. Nucl. Med. 18: 87-89.
3. Wieland, D.M., Swanson, D.P., Brown, L.E. and Beierwaltes, W.H. 1979. Imaging the adrenal medulla with an I-131 labeled antiadrenergic agent. J. Nucl. Med. 20: 155-158.
4. _____. 1980. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agent: adrenomedullary imaging with [^{131}I] iodobenzylguanidine. J.Nucl. Med. 21: 349-353.
5. _____. 1981. Imaging the primate adrenal medulla with [I-123] and [I-131] metaiodobenzylguanidine : concise communication. J. Nucl. Med. 22: 358-364.
6. Shapiro, B., Sisson, J.C. and Beierwaltes, W.H. 1982. Experience with the use of 131-I-metaiodobenzylguanidine for locating pheochromocytomas. In Nuclear Medicine and Biology, Vol. 2, Proceeding of the Third World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Aug. 29-Sep. 2, pp.1264-1268. Paris, France. Paris, Pergamon Press.
7. Wieland, D.M. Manger. T.J., Inbasekaran, M.N., Brown, L.E. and Wu, J. 1984. Adrenal medulla imaging agants: a structure-distribution relationship study of radiolabeled aralkylguanidines. J. Med. Chem. 27: 149-155.
8. Vetter, H., Fischer, M., Muller Reusing, R., Vetter, W. and Winterberg, B. 1983. ^{131}I-MIBG in the treatment of malignant pheochromocytomas. Lancet 2: 107.
9. Sisson, J.C., et al. 1984. Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. J. Nucl. Med. 24: 197-206.

10. McDougall, I.R. 1984. Malignant pheochromocytoma treated by I-131 MIBG J. Nucl. Med. 24 : 249-251.

11. Shapiro, B., et al. 1985. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: Experience in 400 cases. J. Nucl. Med. 26: 576-585.

12. McEwan, A.J., Shapiro, B., Sisson, J.C., Beierwaltes, W.H. and Ackery, D.M. 1985. Radio-iodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumors. Semin. Nucl. Med. 15: 132-153.

13. Beierwaltes, W.H. 1987. Application of [^{131}I] m-iodobenzylguanidine ([^{131}I]MIBG). Nucl. Med. Biol. 14: 183-189.

14. IAEA Technical Reports Series No. 128. 1971. Radioisotope production and quality control. International Atomic Energy Agency., Vienna. 965 pp.

15. Short, J.H., Biermacher, U., Dunnigan, D.A. and Leth, T.D. 1963. Sympathetic nervous system blocking agents. Derivatives of guanidine and related compounds. J. Med. Chem. 6: 275-283.

16. _____. 1967. Sympathetic nervous system blocking agents. III. Derivatives of benzylguanidine. J. Med. Chem. 10: 833-840.

17. Swanson, D.P., et al. 1981. Human absorbed dose calculations for iodine-131 and iodine-123 labelled MIBG: A potential myocardial and adrenal medulla imaging agent. In Proceeding of the Third International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, Health and Human Services Publication FDA 81-8116, pp. 213-224. Rockville, Maryland.

18. Mangner, T.J., Wu, J.L. and Wieland, D.M. 1982. Solid-phase radioiodination of aryl iodides. Facilitation by ammonium sulfate. J. Org. Chem. 47: 1484-1488.

19. Nakajo, M., et al. 1983. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[131] iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man. Evaluation by scintigraphy. J. Nucl. Med. 24: 672-682.

20. Heggli, D.E., Brorson, B.I. and Bremer, P.O. 1983. ^{131}I-3-iodobenzylguanidine (^{131}I-3-IBG) as a scintigraphic agent for the visualization of adrenal medulla tumors. Presented as a poster at the First European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals. March 27-30, Elsinore, Denmark.

21. Manger, T.J., Tobes, M.C., Wieland, D.M., Sisson, J.C. and Shapiro, B. 1986. Metabolism of iodine-131 metaiodobenzylguanidine in patients with metastatic pheochromocytoma. J. Nucl. Med. 27: 37-44.

22. Verbruggen, R.F. 1987. Fast high-yield labelling and quality control of [I-123] and [I-131] MIBG. Appl. Radiat. Isot. 38: 303-304.

23. Hradilek, P. 1989. Preparation of m-[^{131}I] iodobenzylguanidine. Interregional Training Course on Medern Aspects in Radiopharmacy. Aug. 21 to Sep. 15, Prague, Czechoslovak.

24. สุเทพ จันทร์ผ่อง และนงเยาว์ จันทร์ผ่อง. 2522. คู่มือกายวิภาคศาสตร์. เล่ม 1: มหากายวิภาคศาสตร์. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพมหานคร: มังคลการพิมพ์.

25. จำลอง ชูโต. 2524. การพยาบาลผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของต่อมไร้ท่อทางอายุศาสตร์. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์อักษรไทย.

26. สาโรจน์ ปรปักษ์ขาม, สุนทร ตัณฑนันทน์ และชาลิต ปรียาสมบัติ. 2514. Endrocrinology. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์อักษรสัมพันธ์.

27. Turner, C.D. and Bagnara, J.T. 1971. General Endocrinology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders.

28. Balaban, A.T., Galateanu, I., Georgescu, G. and Simionescu, L. 1986. Labelled compounds and radiopharmaceuticals applied in Nuclear Medicine. New York: John Wiley & Sons.

29. สมบัติ บุญญประภา. 2529. เวชศาสตร์นิวเคลียร์. หน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทย์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.

30. Phan, T. and Wasnich, R. 1981. Practical nuclear pharmacy. 2nd ed. Hawaii: Banyan Enterprises.

31. มหาวิทยาลัยมหิดล. คณะเภสัชศาสตร์. 2528. ยาเตรียมปราศจากเชื้อ. การอบรมวิชาการด้านเภสัชอุตสาหกรรมครั้งที่ 2. 27-29 มีนาคม. กรุงเทพมหานคร: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล.

32. Tubis, M. and Wolf, W. 1976. Radiopharmacy. New York: John Wiley & Sons.

33. ศลักษณ์ ทรรพนันทน์. 2527. เคมีนิวเคลียร์. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์-มหาวิทยาลัย.

34. Duncan, J.F. and Cook, G.B. 1968. Exchange reactions. In Isotope in chemistry, pp. 73-96. Oxford: Clarendon press.

35. Elias, H. and Riess, R. 1968. Kinetics of the radiation induced isotopic exchange between iodobenzene and iodine. In E.J. Hart(ed.), Radiation chemistry. vol. 2: Gases, solids, organic liquids, pp. 544. Washington, D.C.: American Chemical Society.

36. Block, R.J., Durrum, E.L. and Zweig, G. 1958. Paper chromatography and paper electrophoresis. 2nd ed. New York: Academic press.

37. Pitt-Rivers, R. and Schwartz, H.L. 1969. Iodoaminoacids and related compounds. In I. Smith(ed.), Chromatographic and electrophoretic techniques. vol. 1: chromatography, 3rd. ed. pp. 224-242. London: Pitman press.

38. วิชัย ริ้วตระกูล, โกศัลย์ คูสำราญ, พิเชษฐ์ วิริยะจิตรา, สุรชัย นิมจิรวัฒน์ และ อภิชาติ สุขสำราญ. 2526. การประยุกต์สเปกโตรสโคปีในเคมีอินทรีย์. กรุงเทพมหานคร: น่าอักษรการพิมพ์.

39. Lee, H., et al. 1986. Development of a kit-form anolog of metaiodobenzylguanidine. J. Nucl. Med. 27: 256-267.

40. Fielden, R., Green, A.L. and Willey, G.L. 1965. Adrenergic neurone blocking activity of some aralkylguanidines. Brit. J. Pharmacol. 24: 395-407.

41. Parrin, D.D. and Armarego, W.L.F. 1988. Purification of laboratory chemicals. 3rd ed. Oxford: Pergamon press.

42. Lynn, M.D., et al. 1984. Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by m-[^{123}I] iodobenzylguanidine: concise communication. J. Nucl. Med. 25: 436-440.

ภาคผนวก

ก. วิธีทดสอบความปราศจากเชื้อ (Sterility test) (30)

เป็นการตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย, fungi และยีสต์ โดยการเพาะเชื้อใน standard media ตามวิธีของ USP xx ใช้ media 2 ชนิดได้แก่

1. Fluid thioglycolate medium ซึ่งใช้เพาะเชื้อแบคทีเรียชนิด anaerobic และ aerobic

2. Soybean-casein digest medium ซึ่งใช้เพาะเชื้อแบคทีเรียชนิด aerobic และ fungi

โดยใช้ปริมาตรของสารที่ต้องการตรวจสอบ และ medium ดังนี้

Volume of radiopharmaceutical (ml)	Minimum test volume of radiopharmaceutical (ml)	Minimum volume of medium (ml)
< 10	1	15
10-50	5	40
> 50	10	80

นำไป incubate ที่อุณหภูมิ 37°C และ 25°C สำหรับ Fluid thioglycolate medium และ Soybean-casein digest medium ตามลำดับ โดย incubate เป็นเวลา 14 วัน ถ้าไม่มีเชื้อเกิดขึ้นแสดงว่าผลิตภัณฑ์นั้นปราศจากเชื้อ

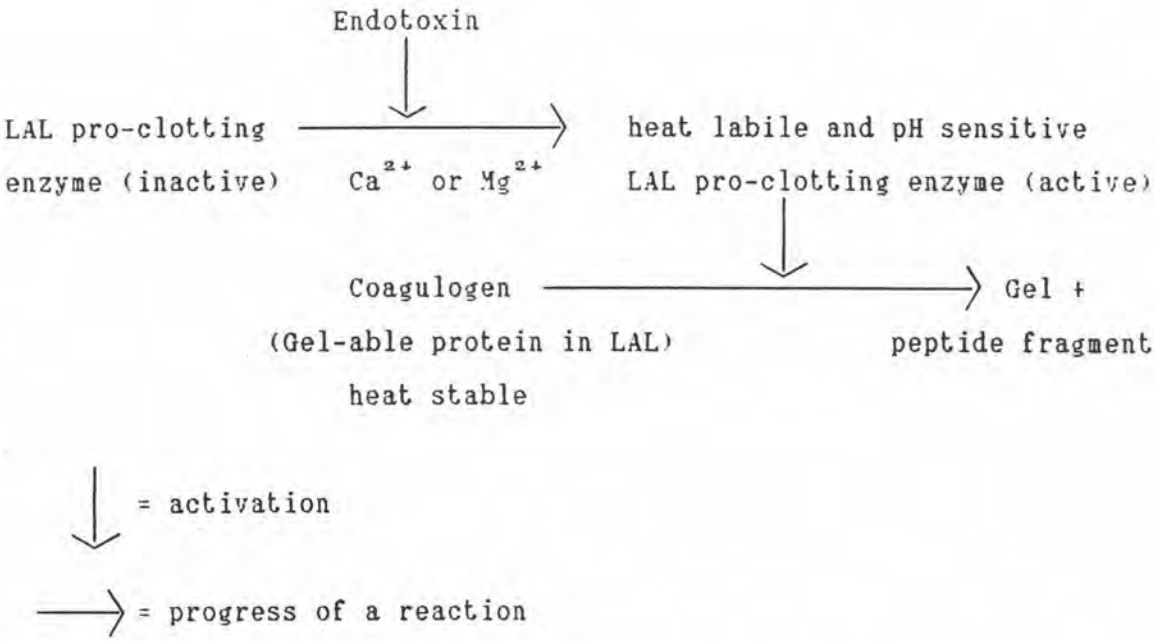
ข. วิธีทดสอบไพโรเจน (endotoxin) โดยวิธี LAL (31)

Limulus Lysate หรือ Limulus Amoebocyte Lysate (LAL) สกัดได้จาก amoebocyte ของแมงดาทะเลที่มีชื่อว่า Limulus polyphemus แมงดาทะเลชนิดนี้จะพบที่ฝั่งทะเลตะวันออกของอเมริกาเหนือเท่านั้น

ปฏิกิริยาชีวเคมีของการทดสอบโดยใช้ Limulus amoebocyte lysate

ปฏิกิริยาระหว่าง Limulus และ endotoxin เป็นปฏิกิริยา enzymatic reaction สารที่จะเป็นตัวทำให้ Limulus เกิดเป็น gel ได้แก่ proclotting enzymes, clottable protein (coagulogen) และ divalent cation (Ca^{2+}) ทั้ง 3 ตัวนี้ จะพบอยู่ใน Limulus อยู่แล้ว ปฏิกิริยานี้จะเกิดขึ้นเมื่อมี endotoxin ซึ่งก็คือ Lipopolysaccharide ของ gram negative bacteria

กลไกของปฏิกิริยา gelation นี้เชื่อว่า เกิดจากการที่ proclotting enzyme ถูก activate ด้วย Ca^{2+} และ endotoxin แล้ว activated proclotting enzyme จะไป hydrolyse coagulogen ตามรอยต่อออกไปเป็น polypeptide subumits (ดูรูปที่ 24)



รูปที่ 24 แผนภาพแสดงปฏิกิริยา gelation ระหว่าง LAL กับ endotoxin

สารเคมี

- Lyophilized LAL (Gelmark™) sensitivity 0.125 Eu/ml
- E.coli endotoxin ซึ่งใช้เป็น control standard endotoxin หรือ USP Reference Standard endotoxin ความเข้มข้น 70 Eu/ml
- Sterile water for injection (SWFI)

วัสดุอุปกรณ์

- หลอดทดลองขนาด 10 x 75 มม. พร้อมฝาเกลียว ปราศจากเชื้อและไพโรเจน
- ปิเปตขนาด 1.0 ml, 5.0 ml และ 10.0 ml ปราศจากเชื้อและไพโรเจน
- เครื่องเขย่าหลอด (Vortex mixer)
- Incubator (water bath) สามารถปรับอุณหภูมิ 37°C ± 0.5°C

วิธีเตรียมสารละลาย

เตรียม positive control โดยละลาย endotoxin control ตามที่กำหนดไว้บนฉลากด้วย SWFI เขย่าสารละลายบน vortex mixer 5 นาที แล้วเจือจางสารละลาย endotoxin ด้วย SWFI ให้ได้ความเข้มข้น 1 Eu/ml เขย่าสารละลายด้วย vortex mixer 2 นาที ก่อนเตรียม dilution ต่อไป โดยเริ่มจาก 1 Eu/ml แล้วเจือจางลงครั้งละเท่าตัวจนกระทั่งได้ความเข้มข้น 0.125 Eu/ml

วิธีทดลอง

ปิเปตสารละลายที่จะทดสอบ 0.2 ml ลงในหลอดทดลองขนาด 10 x 75 มม. ที่บรรจุ LAL ความเข้มข้น 0.125 Eu/ml เขย่าหลอดเบา ๆ แล้ว incubate ใน water bath ที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง โดยไม่รบกวน เมื่อครบเวลาดูผลโดยยกขึ้นทำมุม 180 องศา

ทำ positive และ negative control test โดยใช้สารละลาย endotoxin ความเข้มข้น 0.125 Eu/ml และ SWFI ปริมาตร 0.2 ml ตามลำดับ

ผลการทดลอง

ผล (+) ve หมายถึง การเกิด firm gel เมื่อหมุนหลอดทดลองไป 180 องศา

ผล (-) ve หมายถึง ไม่เกิด gel ทั้งหมด หรือเกิดเพียงสารละลายข้นขึ้นและไม่คงตัวเมื่อเอียงหลอด 180 องศา ควรสังเกตด้วยว่า ถ้าระดับ endotoxin ต่ำกว่า sensitivity ต่ำสุดที่ตรวจพบได้ (0.125 Eu/ml) อาจเกิด flocculation, granulation หรือความหนืดเพิ่มขึ้น ผลแบบนี้ถือว่าเป็น (-) ve

การทดสอบ LAL จะเชื่อถือได้ เมื่อเกิด firm gel ใน positive control หลัง incubate 1 ชั่วโมง และไม่เกิด gel ใน negative control

ประวัติผู้เขียน

นางสาววันวิสา สุคนธ์ประดิษฐ์ เกิดวันที่ 26 พฤษภาคม 2507 ที่กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาเคมี จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร ปีการศึกษา 2528 และเข้าศึกษาต่อที่ภาควิชานิวเคลียร์เทคโนโลยี คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี พ.ศ.2531 ปัจจุบันรับราชการในตำแหน่งนักวิทยาศาสตร์นิวเคลียร์ กองผลิตไอโซโทป สำนักงานพลังงานปรมาณูเพื่อสันติ กระทรวงวิทยาศาสตร์เทคโนโลยีและการพลังงาน