



บทที่ 1

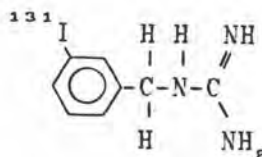
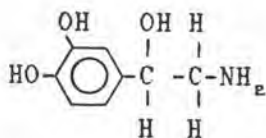
บทนำ

1.1 ความเป็นมาของปัญหา

ในปัจจุบันแม้ว่าการใช้เทคนิคการถ่ายภาพเอกซเรย์บางส่วนของร่างกายโดยใช้คอมพิวเตอร์ (computer tomography, CT) ในการตรวจหาตำแหน่งของความผิดปกติ เช่น เนื้องอกในอวัยวะต่างๆ จะเป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลาย แต่ในกรณีที่มีเนื้องอกนั้นมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเล็กมาก ๆ การวินิจฉัยโดยใช้ CT ไม่สามารถทำได้(1) จึงมีการพัฒนาใช้เทคนิคการถ่ายภาพอวัยวะด้วยรังสีซึ่งต้องอาศัยสารเภสัชรังสี (Radiopharmaceutical) โดยการฉีดเข้าไปในร่างกาย สารดังกล่าวจะกระจายไปสู่อวัยวะเป้าหมาย เมื่อใช้เครื่องมือถ่ายภาพอวัยวะเป้าหมายออกมา ก็จะทำให้สามารถวินิจฉัยโรคที่เกิดขึ้นกับอวัยวะนั้นได้ และถ้าฉีดสารนี้เข้าไปด้วยความเข้มข้นหรือปริมาณที่เหมาะสมก็จะสามารถหยุดยั้งหรือรักษาโรคที่เกิดขึ้นนั้นได้อีกด้วย

งานวิจัยนี้เป็นการประยุกต์เอาเทคนิคนิวเคลียร์มาใช้ในการเตรียมสารเภสัชรังสี โดยวิธีคิดค้นจากด้วยสารไอโซโทปรังสี โดยจะเตรียมสารประกอบคิดค้นจาก เมตา- (ไอโอดีน-131) ไอโอดobenซิลกัวนินีน (meta-[I-131] iodobenzylguanidine; I-131 MIBG) ซึ่งเป็นสารเภสัชรังสีที่ใช้วินิจฉัยและรักษาโรคเนื้องอกบริเวณต่อมหมวกไต (pheochromocytoma) ตามปกตินั้น การวินิจฉัยใช้วิธีการทางคลินิก โดยการศึกษาความผิดปกติของระดับฮอร์โมนที่ผลิตจากต่อมหมวกไตในพลาสมาหรือในปัสสาวะ โดยการวัดปริมาณของนอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) และเอพิเนฟริน (epinephrine) ในพลาสมา และนอร์เอพิเนฟริน เอพิเนฟริน นอร์เมตาเนฟริน (normetanephrine) และเมตาเนฟริน (metanephrine) ในปัสสาวะ ซึ่งวิธีการดังกล่าวค่อนข้างยุ่งยากและไม่สามารถทราบตำแหน่งที่แท้จริงของเนื้องอกได้ จนกระทั่งต่อมาในช่วงปี ค.ศ. 1977-1982 ได้มีการศึกษาทดลองจนค้นพบว่าสารเภสัชรังสี I-131 MIBG มีความเหมาะสมในการหาตำแหน่งของเนื้องอกบริเวณต่อมหมวกไตได้อย่างรวดเร็ว(2-7) ทั้งนี้เนื่องจาก I-131 MIBG มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับนอร์เอพิเนฟริน (รูปที่ 1) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ผลิตได้จากต่อมหมวกไต จึงมีกลไกการซึมผ่านสู่เนื้อเยื่อต่อมหมวกไตเหมือนกับสารพวกนิวโรทรานสมิตเตอร์ (neurotransmitter) หรือฮอร์โมน (1) นอกจากนี้ยังสามารถนำมาใช้วินิจฉัยและรักษาโรคเนื้องอก pheochromocytoma ทุกชนิด ไม่ว่าจะเนื้องอกที่เกิดขึ้นภายนอกต่อมหมวกไต (extraadrenal) หรือเนื้องอกชนิดร้ายแรง (malignant pheochromocytoma) ซึ่งการรักษาโดยใช้เคมีบำบัด และ teleradiotherapy

มักไม่ค่อยได้ผล รวมไปถึงจนถึงเนื้องอกชนิดร้ายแรงถึงขั้นแพร่กระจาย (malignant metastatic pheochromocytoma) บางชนิดด้วย(8-13)

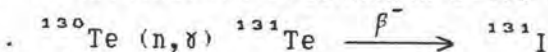


นอร์เอพิเนฟริน

I-131 MIBG

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของนอร์เอพิเนฟริน และ I-131 MIBG

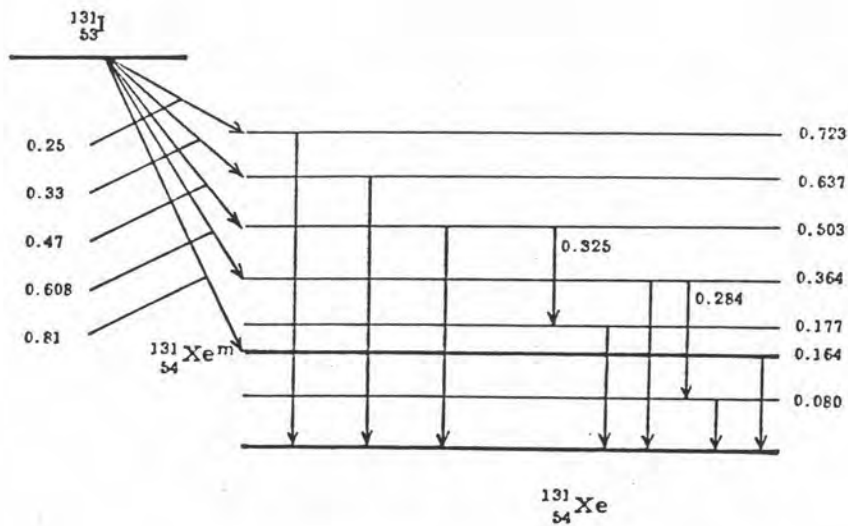
ปัจจุบันในประเทศไทยมีการใช้สารเภสัชรังสีในการวินิจฉัยโรคทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์กันอย่างแพร่หลายและบางส่วนสามารถผลิตขึ้นใช้เองได้ภายในประเทศ โดยเฉพาะสารเภสัชรังสีที่เตรียมจากไอโซโทปรังสีเทคนิคเนียม-99 เอ็ม (^{99m}Tc) และ ไอโอดีน-131 โดยสารไอโอดีน-131 ที่นำมาใช้ในงานวิจัยเตรียมสารประกอบติดฉลาก I-131 MIBG ผลิตได้จากปฏิกิริยา



¹³¹I มีค่าครึ่งชีวิต 8.04 วัน สลายตัวให้รังสีเบตาและแกมมาพลังงานต่าง ๆ ดังนี้

พลังงาน (MeV) ของรังสีเบตาและแกมมา :

beta (β^-)	0.25 (1.6%)	gamma	0.080 (5.0%)	IC(e_k/γ 1.7)
	0.33 (6.9%)		0.177 (0.2%)	
	0.47 (0.5%)		0.284 (5.0%)	
	0.608 (90.4%)		0.325 (0.2%)	
	0.81 (0.6%)		0.364 (85.5%)	
			0.503 (0.3%)	
			0.637 (6.9%)	
			0.723 (1.6%)	
			0.164 (0.6%) (e_k/γ 29)	
			via 11.8 d ¹³¹ Xe ^m	



รูปที่ 2 แผนภูมิการสลายตัวของไอโอดีน-131(14)

ไอโอดีน-131 (ผลิตโดยกองผลิตไอโซโทป สำนักงานพลังงานปรมาณูเพื่อสันติ) ที่นำมาใช้ มีคุณลักษณะดังนี้

สารละลายโซเดียมไอโอดีน-131 ในสารละลายคาร์บอนเนตบัฟเฟอร์ pH 7.5-9.0

ความบริสุทธิ์ทางเรดิโอไอโซโทป > 99.99% ^{131}I

ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี > 95% I^-

ความบริสุทธิ์ทางเคมี < 10 ppm Te

ไอโอดีน-131 นอกจากจะใช้ในการวินิจฉัยและรักษาโรคเกี่ยวกับต่อมไทรอยด์ในรูปของสารละลายโซเดียมไอโอดีน-131 (Na^{131}I) แล้ว ยังมีการนำไอโอดีน-131 มาใช้เตรียมสารประกอบชนิดต่าง ๆ เพื่อนำไปใช้วินิจฉัยโรคอื่น ๆ ตัวอย่างเช่น สารเภสัชรังสีไอโอดีน-131 ฮิปปูราน (^{131}I Hippuran) ซึ่งใช้วินิจฉัยเกี่ยวกับโรคไต

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษาและทดลองเตรียมสารเภสัชรังสี I^{131} MIBG เพื่อใช้ทางการแพทย์ในการวินิจฉัยและรักษาโรคเนื้องอกในต่อมหมวกไต

1.2.2 เพื่อควบคุมคุณภาพของสารเภสัชรังสี I^{131} MIBG ที่เตรียมได้ให้ได้มาตรฐานตามเภสัชตำรับ

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

1.3.1 ศึกษาและทดลองหาวิธีที่เหมาะสมในการสังเคราะห์สารประกอบ เมตา-ไอโอดobenซิลกัวนิดีนซิลเฟต (MIBG 0.5 H₂SO₄) และการติดฉลากสารประกอบ MIBG ด้วยไอโอดีน-131

1.3.2 เตรียมสารประกอบ I-131 MIBG ในรูปของยาฉีด แล้วควบคุมคุณภาพของยาฉีด ที่เตรียมได้ให้ได้มาตรฐานตามเภสัชตำรับ

1.3.3 ศึกษาการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีไปสู่อวัยวะเป้าหมาย (Biodistribution study) และเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากต่างประเทศ

1.3.4 ศึกษาอายุการใช้งานของสารเภสัชรังสี I-131 MIBG

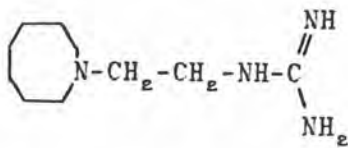
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1.4.1 สารเภสัชรังสี I-131 MIBG เป็นสารตัวใหม่ที่กำลังนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในทางการแพทย์ ในการวินิจฉัยและรักษาโรคเนื้องอกในต่อมหมวกไต ซึ่งต้องสั่งซื้อจากต่างประเทศและมีราคาแพง ดังนั้นการผลิตสารเภสัชรังสี I-131 MIBG ขึ้นใช้เองภายในประเทศจะช่วยทำให้การใช้งานสะดวกขึ้น และมีราคาถูกกว่าสั่งซื้อจากต่างประเทศ ซึ่งจะช่วยลดการนำเข้าเป็นการช่วยเหลือผู้มีรายได้น้อยที่จะได้รับการบำบัดรักษาโรคดังกล่าว

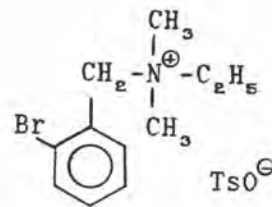
1.4.2 เทคนิคการผลิตสารเภสัชรังสี โดยวิธีติดฉลากด้วยสารไอโซโทปรังสีจากปฏิกิริยาแลกเปลี่ยนไอโซโทป สามารถนำไปพัฒนาสำหรับการผลิตสารเภสัชรังสีตัวอื่นต่อไป

1.5 เรื่องทั่วไปเกี่ยวกับการผลิตและการใช้สารเภสัชรังสีเพื่อวินิจฉัยและรักษาโรคเนื้องอกในต่อมหมวกไต

Short และ Darby ได้ศึกษาสารประกอบประเภท bretylium และ guanethidine พบว่าสามารถใช้เป็น neuron-blocking agent สำหรับ adrenergic nerve ได้(15,16) ต่อมาได้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ benzylguanidine ขึ้นจากการรวมตัวระหว่าง benzyl group ของ bretylium กับ guanidine group ของ guanethidine (รูปที่ 3) ซึ่งเป็นการเริ่มต้นของการพัฒนาไปสู่การสังเคราะห์สารประกอบประเภท aralkyl guanidine ที่ใช้เป็นยาขัดขวางการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก (adrenergic neuron-blocking agent)



guanethidine



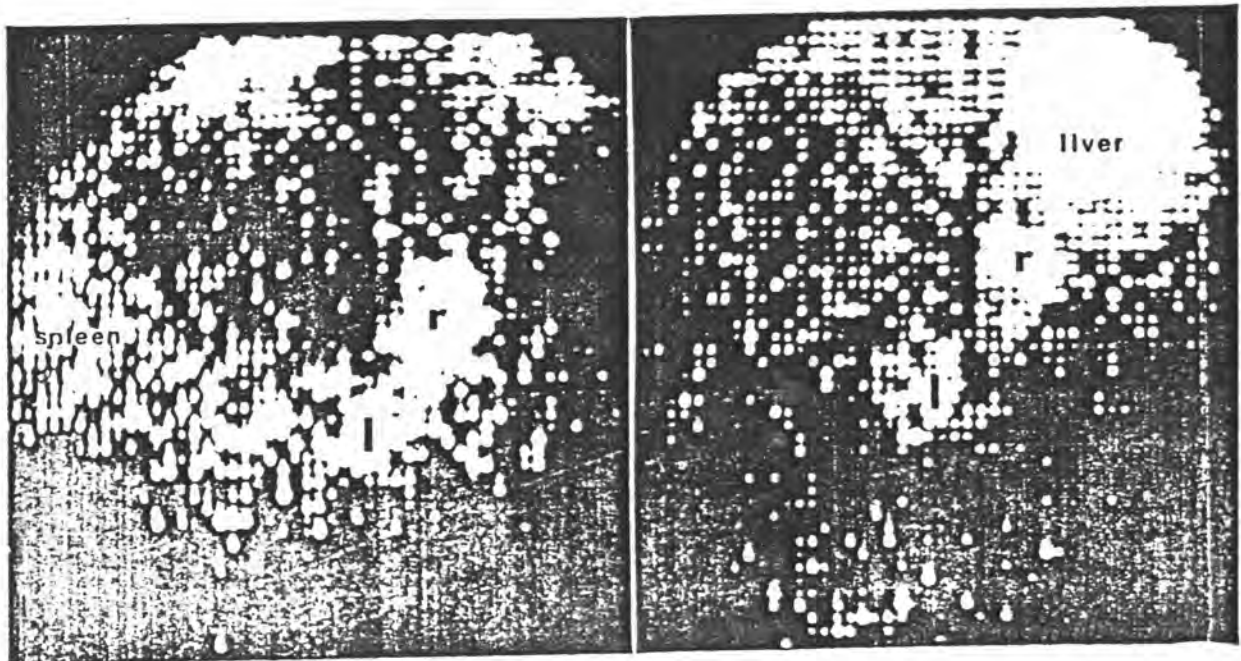
TsO = tosylate หรือ
p-toluenesulfonate

bretylum tosylate

รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างของ guanethidine และ bretylium tosylate

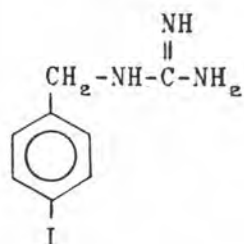
Korn และคณะ สังเคราะห์สารประกอบ radioiodinated bretylium analog (^{125}I -RIBA) พบว่า ortho isomer (^{125}I -o-RIBA) จะสะสมในกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardium) ขณะที่ para isomer (^{125}I -p-RIBA) มีการสะสมสูงสุดในต่อมหมวกไตชั้นใน (2) ซึ่งต่อมา Wieland และคณะ ยืนยันว่า RIBA ทั้งสองสะสมในต่อมหมวกไตชั้นใน แต่พบว่า ortho isomer จะมีการสะสมสูงกว่า para isomer (3)

Wieland และคณะ สังเคราะห์สารประกอบ ortho- และ para-iodobenzylguanidine sulfate ตามวิธีของ Short และ Darby โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่าง iodobenzylamine กับ 2-methyl-2-thiopseudourea sulfate และสังเคราะห์สารประกอบ meta-iodobenzylguanidine sulfate โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่าง meta-iodobenzylamine hydrochloride กับ cyanamide แล้วเปลี่ยน guanidine hydrochloride ที่ได้ให้อยู่ในรูปของ bicarbonate และ sulfate ตามลำดับ จากนั้นจึงนำ guanidine ทั้ง 3 ไอโซเมอร์มาติดฉลากด้วย ^{125}I และ ^{131}I โดยวิธี radioiodide exchange แล้วศึกษาการกระจายของตัวยาไปสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ในสุนัข พบว่ามีการสะสมของยาบริเวณต่อมหมวกไตชั้นในมากที่สุดรองจากต่อมไทรอยด์ (4) (รูปที่ 4)

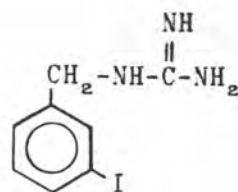


รูปที่ 4 ภาพถ่ายต่อมหมวกไตชั้นในของสุนัขที่เวลา 3 วัน (ซ้าย) และ 5 วัน (ขวา)
ภายหลังการฉีด para - [131 I] iodobenzylguanidine

Wieland และคณะ ได้ศึกษาการกระจายตัวของ I-123 MIBG, I-131 MIBG และ I-131 PIBG ไปสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ในสุนัขและลิง พบว่าทั้งสุนัขและลิงมีการสะสมของยาบริเวณต่อมหมวกไตชั้นในมากที่สุด และภาพถ่ายต่อมหมวกไตชั้นในของสุนัขที่ฉีดด้วย I-131 MIBG จะให้ภาพที่ตีและชัดเจนกว่า I-131 PIBG ซึ่ง Wieland และคณะ สรุปว่า ผลดังกล่าวอาจเนื่องมาจาก MIBG มีความเสถียรต่อ deiodination ภายในร่างกายได้ดีกว่า PIBG(5)



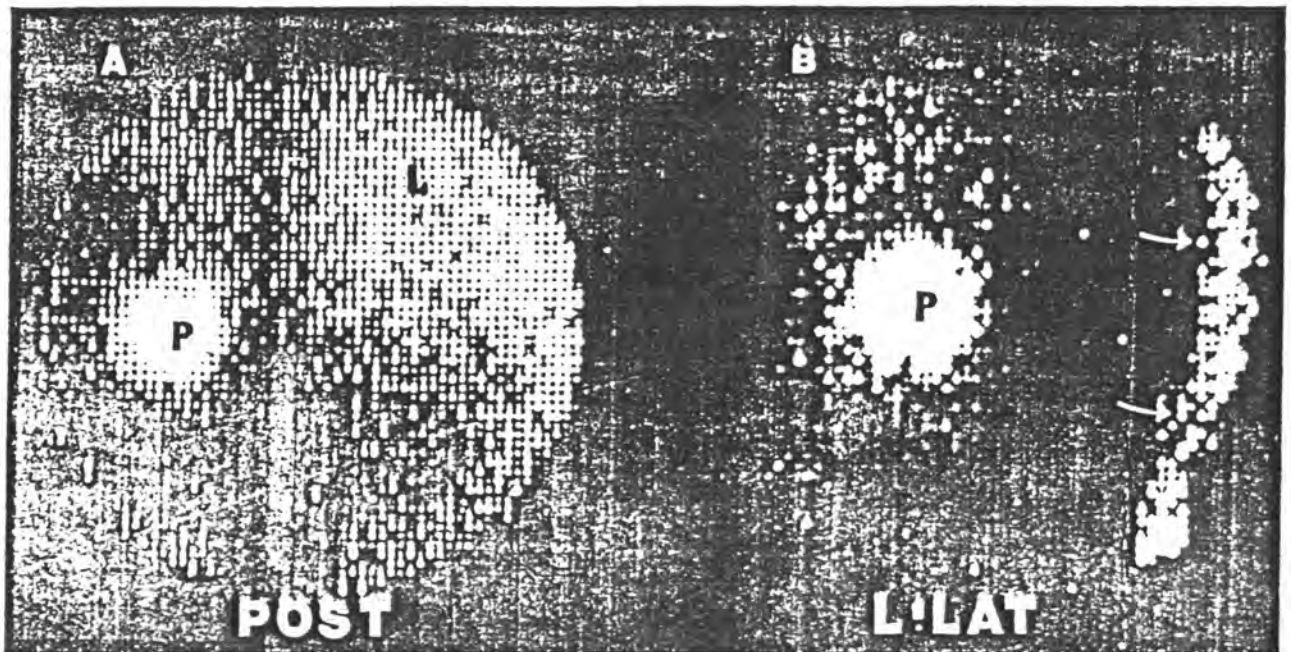
PIBG



MIBG

รูปที่ 5 สูตรโครงสร้างของ para-iodobenzylguanidine (PIBG) และ meta-iodobenzylguanidine (MIBG)

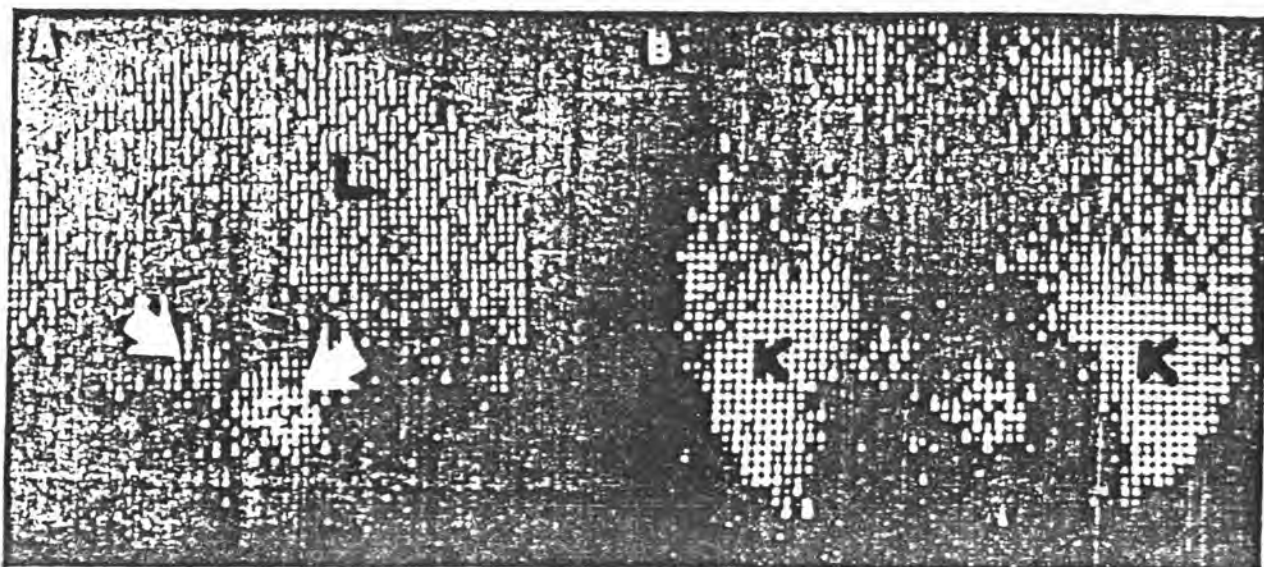
Sisson และคณะ ได้ศึกษาการใช้สารเภสัชรังสี I-131 MIBG ในการถ่ายภาพเนื้องอก pheochromocytoma ในต่อมหมวกไต เปรียบเทียบกับการใช้ computer tomography (CT) โดยทดลองกับคนไข้ 8 คนที่มีต่อมหมวกไตทำงานผิดปกติ เนื่องจากมีเนื้องอกบริเวณต่อมหมวกไตขนาดต่าง ๆ กัน พบว่าการใช้ I-131 MIBG สามารถถ่ายภาพเนื้องอกบริเวณต่อมหมวกไตที่มีขนาดตั้งแต่ 0.2 ถึง 65 กรัม ได้ (รูปที่ 6) ในขณะที่การใช้ CT ไม่สามารถถ่ายภาพเนื้องอกที่มีขนาดเล็ก เช่น น้อยกว่า 7.4 กรัม ได้ซึ่ง Sisson และคณะ สรุปว่า I-131 MIBG เป็นสารเภสัชรังสีที่ใช้วินิจฉัยเนื้องอก pheochromocytoma ที่เกิดขึ้นทั้งในและนอกต่อมหมวกไตได้(1)



รูปที่ 6 scintigram ของต่อมหมวกไตในคนไข้ภายหลังการฉีด I-131 MIBG 1 วัน
ซึ่งมีเนื้ออกหนัก 24 กรัม ที่ต่อมหมวกไตข้างซ้าย

ภาพ A เป็นรูปถ่ายด้านหลัง (posterior view) ซึ่งแสดง pheochromocytoma (P)
และตำแหน่งของตับ (L)

ภาพ B เป็นรูปถ่ายด้านข้างซ้าย (left lateral view) ซึ่งลูกศรชี้ตำแหน่งของสารรังสี
บริเวณด้านหลังของคนไข้



รูปที่ 7 ภาพถ่ายด้านหลังของคนไข้ แสดงต่อมหมวกไตภายหลังการฉีด I-131 MIBG 2 วัน
 ภาพ A แสดง pheochromocytoma (ลูกศรชี้) ที่บริเวณต่อมหมวกไตและแสดงตำแหน่ง
 ของตับ (L)

ภาพ B แสดงตำแหน่งของไต (K) ซึ่งได้จากการฉีด Tc-99m pentetic acid เพื่อ
 ยืนยันตำแหน่งของต่อมหมวกไตในภาพ A

Swanson และคณะ ได้ศึกษาการกระจายตัวของ I-131 MIBG ในหนู, สุนัขและลิง แล้วหาเวลาที่อวัยวะต่าง ๆ มีการสะสมของ I-131 MIBG สูงสุด ในรูปของ % kg dose/g จากผลการทดลองทั้งหมดนำมาคำนวณหา human absorbed dose ที่อวัยวะต่าง ๆ จะได้รับจาก I-131 MIBG ซึ่งแสดงในตารางที่ 1 พบว่า อวัยวะที่มี absorbed dose สูงสุด คือ ต่อมหมวกไตชั้นใน(17)

ตารางที่ 1 แสดง % kg dose/g และ human absorbed dose ของแต่ละอวัยวะ

อวัยวะ	Maximum uptake (time) % kg dose/g *	Estimated Human Dosimetry (rads/mCi)
ต่อมไทรอยด์	3.40 (24 h)	35
ต่อมหมวกไตชั้นใน	13.60 (48 h)	100
หัวใจ	0.50 (0.5 h)	0.7
ตับ	0.36 (0.5 h)	0.4
ม้าม	0.30 (0.5 h)	1.6
รังไข่	0.14 (2 h)	1.0
ทวาร่างกาย	-	0.1

$$* \% \text{ kg dose /g} = \frac{\mu\text{Ci in organ /g} \times \text{kg body wt.} \times 100}{\mu\text{Ci dose}}$$

Mangner, Wu และ Wieland ศึกษาเทคนิคการติดฉลากสารประกอบ aryl iodide แต่ละประเภท ได้แก่ aralkyl amines, guanidines, carboxylic acid และ amino acid ด้วย ^{125}I โดยวิธี Solid-phase exchange พบว่าได้ผลิตผลทางเคมีรังสี (radiochemical yield) มากกว่า 70% และสามารถทำให้มีกัมมันตภาพจำเพาะ (specific activity) สูงถึง 100 คูรี/มิลลิโมล(18)

Nakajo และคณะ ศึกษาและเปรียบเทียบการกระจายตัวของยาไปสู่ต่อมหมวกไต ระหว่างคนที่ต่อมหมวกไตปกติและผิดปกติ พบว่าต่อมหมวกไตปกติจะมีการสะสม I-131 MIBG เพียง 2% ภายหลังจากฉีด 24 ชั่วโมง และ 16% ภายหลังจากฉีด 48 ชั่วโมง ในขณะที่ต่อมหมวกไตที่ผิดปกติจะมีการสะสม I-131 MIBG ใกล้เคียงกันในช่วง 24 ถึง 72 ชั่วโมง(19)

Heggli, Brorson และ Bremer ทดลองติดฉลาก MIBG ด้วย ^{131}I โดยการแลกเปลี่ยนไอโซโทปโดยใช้ Cu(II)SO_4 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา แล้วศึกษาการกระจายตัวของยาในหนู พบว่ามีการสะสมของยาบริเวณต่อมหมวกไตสูงสุด และเปอร์เซ็นต์การสะสมต่อกรัมเนื้อเยื่อบริเวณต่อมหมวกไตจะเพิ่มขึ้นจาก 10.4 % ภายหลังการฉีด 1 ชั่วโมง เป็น 430 % ภายหลังการฉีด 3 วัน ในขณะที่อวัยวะอื่นส่วนใหญ่การสะสมของรังสีจะลดลงตามเวลาภายหลังการฉีด 1 ชั่วโมง (20)

Mangner และคณะ ศึกษาเมตาบอลิซึมของ I-131 MIBG ในคนไข้ที่มีเนื้องอก pheochromocytoma ในต่อมหมวกไต พบว่าสำหรับ diagnostic dose จะพบ I-131 MIBG ในปัสสาวะ 40-50 % ของปริมาณที่ฉีดเข้าไปภายหลังการฉีด 24 ชั่วโมง และ 70-90 % ภายหลังการฉีด 4 วัน จากการวิเคราะห์องค์ประกอบที่คาดว่าจะเกิดจากเมตาบอลิซึมของ I-131 MIBG ในปัสสาวะ โดย HPLC พบว่ามี I-131 MIBG เป็นองค์ประกอบหลักถึง 75-90% ส่วนองค์ประกอบอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ I-131 m-iodohippuric acid, I-131 iodide และ I-131 m-iodobenzoic acid ซึ่งพบในปริมาณเพียงเล็กน้อยเท่านั้น จากการศึกษาสรุปได้ว่า I-131 MIBG เป็นสารเภสัชรังสีที่ถูกขับออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็วและมีเสถียรภาพสูง (21)

Verbruggen ศึกษาวิธีติดฉลาก MIBG ด้วย ^{125}I และ ^{131}I โดยปฏิกิริยาแลกเปลี่ยนไอโซโทปโดยใช้ Cu(I) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าวิธีนี้ได้เปอร์เซ็นต์การติดฉลากสูงกว่า 99.9% นอกจากนี้ยังทดลองใช้สารที่เป็นตัวจับอนุมูลสารประกอบ (radical) ซึ่งเกิดจากการสลายตัวด้วยรังสี (radiolysis) ได้แก่ benzyl alcohol และ parahydroxybenzoic acid เพื่อยืดอายุการใช้งานของตัวยา (22)

Hradilek ทดลองเตรียม I-131 MIBG โดยปฏิกิริยาแลกเปลี่ยนไอโซโทปโดยใช้ Pd^{2+} เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าวิธีนี้ได้เปอร์เซ็นต์การติดฉลากสูงถึง 90% (23)