

Radiopharmaceuticals

IP1 PHARMACY GURU Teams

SCOPE

บทนำ

- ลักษณะของยาทั้งนั้นครึ่งสี่ที่ดี
- การสลายตัวของนิวไคลด์กัมมันตรังสี
- การผลิตยาทั้งนั้นครึ่งสี่
- การควบคุมคุณภาพยาทั้งนั้นครึ่งสี่

ตัวอย่างคำรับยาทั้งนั้นครึ่งสี่ที่ใช้ในทางเภสัชกรรม

1

บทนำ

2

การใช้ประโยชน์เทคโนโลยีนิวเคลียร์ทางการแพทย์

Diagnostic radiology

A low dose radiation is used to generate images of the inside of the body.

Radiotherapy

Radiotherapy is a cancer treatment that uses high doses of radiation to kill Cancer cells and reduce tumor size.

ไม่จัดเป็นยา แต่จัดเป็นเครื่องมือแพทย์

Nuclear medicine

Radiopharmaceuticals

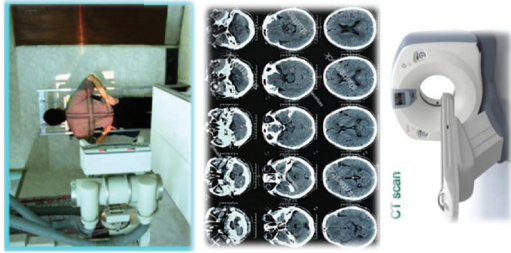
สารเภสัชรังสี = เภสัชภัณฑ์รังสี

จัดเป็นยา

Diagnostic radiology

A low dose radiation is used to generate images of the inside of the body.

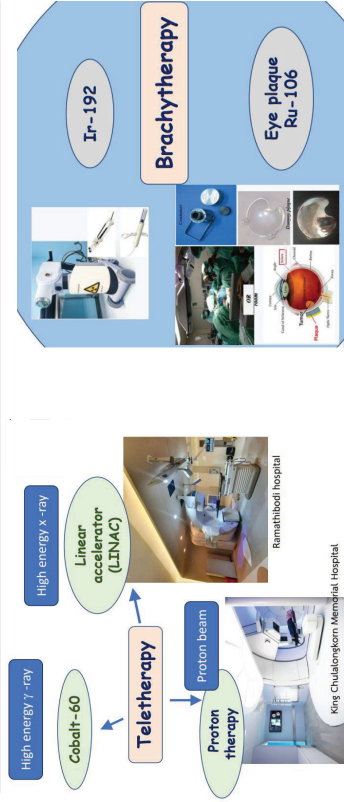
ด้านการรังสีก็คือ รังสี X



Radiotherapy

Radiotherapy is a cancer treatment that uses high doses of radiation to kill Cancer cells and reduce tumor size.

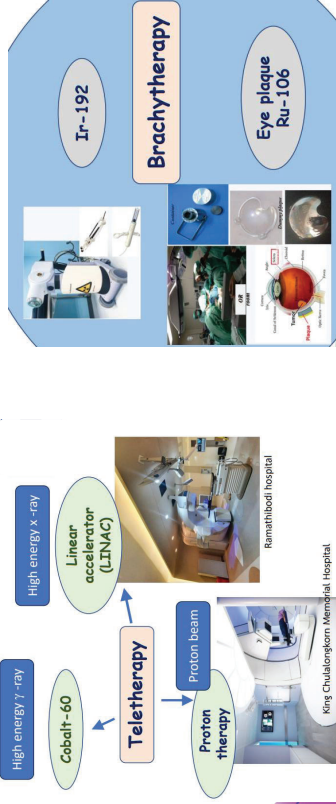
ด้านการรังสีก็คือ เครื่องมือ และ สารกัมมันตรังสี



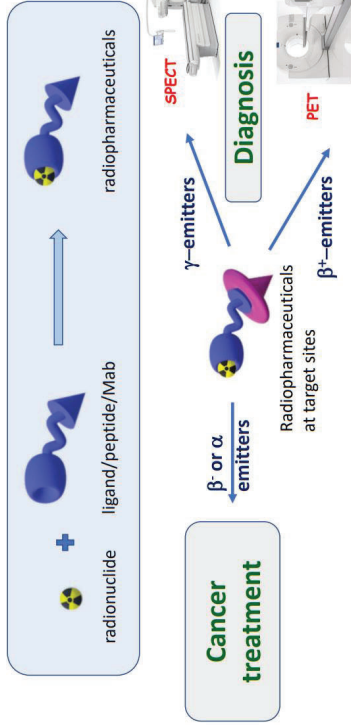
Radiotherapy

Radiotherapy is a cancer treatment that uses high doses of radiation to kill Cancer cells and reduce tumor size.

ด้านการรังสีก็คือ



Radiopharmaceuticals



SPECT = Single-Photon Emission Computed Tomography
PET = Positron Emission Tomography

ตัวอย่างเภสัชภัณฑ์รังสีในประเทศไทย

Radiopharmaceuticals for diagnosis

SPECT radiopharmaceuticals		PET radiopharmaceuticals	
^{99m} Tc-MDP	bone	¹⁸ F-FDG	tumors
^{99m} Tc-MIBI	heart	¹⁸ F-FDOFA	Parkinson's
^{99m} Tc-MAG3	kidney	⁶⁸ Ga-DOTATATE	Neuroendocrine tumor
^{99m} Tc-ECD	brain	⁶⁸ Ga-PSMA	Prostate cancer
^{99m} Tc-MAA	lung	¹¹ C-PIB	Alzheimer's
^{99m} Tc-Dextran	Lymphoscintigraphy	¹⁸ F-FES	Breast cancer
^{99m} Tc-hynic-TOC	Neuroendocrine tumor		
¹³¹ I-MIBG	neuroblastoma		
²⁰¹ TlCl	heart		

SPECT = Single-Photon Emission Computed Tomography

PET = Positron Emission Tomography

Radiopharmaceuticals for therapy

¹³¹ I-Nal	Thyroid cancer
¹³¹ I-MIBG	neuroblastoma
¹⁵³ Sm-EDTMP	Bone pain palliation
²²³ RaCl ₂	Bone metastasis
⁹⁰ Y-colloid	Knee arthritis
¹⁷⁷ Lu-PSMA	Prostate cancer
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	Neuroendocrine tumor

ลักษณะของยากัมมันตรังสีที่ 2

8

ลักษณะของยากัมมันตรังสีที่ 3

- 2.1 เตรียมได้ง่าย ราคาไม่แพง และสามารถเตรียมได้โดยหน่วยงานหรือสถานพยาบาลที่มีศักยภาพ
- 2.2 มีครึ่งชีวิตที่เหมาะสม สามารถอยู่ในร่างกายเพื่อใช้ในการวินิจฉัยหรือรักษาโรคในระยะเวลาที่เหมาะสม และสลายตัวไปเมื่อกระบวนการวินิจฉัยหรือรักษาเสร็จสิ้นลง
- 2.3 หากใช้ในการรักษา ควรมีการสลายตัวปลดปล่อยอนุภาคอัลฟาหรือเบตา แต่หากใช้ในการวินิจฉัยเมื่อสลายตัวควรให้รังสีแกมมา
- 2.4 มีความจำเพาะเจาะจงต่อเนื้อเป้าหมาย (มี Target-to-Nontarget activity Ratio สูง) เพื่อลดอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับเนื้อเยื่อข้างเคียง

การสลายตัวของนิวไคลด์กัมมันตรังสี

10

11

กัมมันตภาพ (ความแรงรังสี, activity, A)

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t}$$

ถ้า $t = T_{1/2}$ ดังนั้น $A_t = \frac{A_0}{2}$

แทนค่าในสมการ

$$\frac{A_0}{2} = A_0 e^{-\lambda T_{1/2}}$$

$$\ln \frac{1}{2} = \ln e^{-\lambda T_{1/2}}$$

$$\ln \frac{1}{2} = -\lambda T_{1/2}$$

$$\lambda = \frac{0.693}{T_{1/2}}$$

Ex. Tl-201 มี activity 5 mCi ($T_{1/2}$ 73 hr.)
จงคำนวณ activity ที่เหลือหลังจากผ่านไป 48 ชม.

$$\begin{aligned}\lambda &= \frac{0.693}{73} \\ A_t &= 5 e^{-0.693 \times 48 / 73} \\ &= 3.17 \text{ mCi}\end{aligned}$$

* ระยะเวลาของ $T_{1/2}$ ต้องเป็นหน่วยเดียวกัน

A_t คือ activity ณ เวลา t

A_0 คือ activity ณ เวลาต้น

λ คือ ค่าคงที่ของการสลายของนิวเคลียสในหน่วยวินาที

หน่วยของ activity ของนิวเคลียสในหน่วยวินาที คือ Becquerel (Bq) หรือ Curie (Ci) หรือ Gray (Gy) ซึ่ง Gray คือปริมาณรังสีที่ทำให้เกิดการดูดกลืนพลังงาน 1 จูลต่อเนื้อเยื่อ 1 กิโลกรัม

ระบบ SI หน่วยของ activity ของนิวเคลียสในหน่วยวินาที คือ อัตราการเปลี่ยนแปลงของนิวเคลียสในหน่วยวินาที

1 Bq = 1 dps = 2.703×10^{-11} Ci

เมื่อพิจารณาจากปริมาณรังสีที่ดูดซับเข้าสู่เนื้อเยื่อเรียกว่า radiation dose มีหน่วยเป็น radiation absorbed dose (rad) โดย 1 rads คือ Gray (Gy) ซึ่ง Gray คือปริมาณรังสีที่ทำให้เกิดการดูดกลืนพลังงาน 1 จูลต่อเนื้อเยื่อ 1 กิโลกรัม นั่นคือ 1 Gy = 100 rad

ตัวอย่างการเตรียม ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals

โจทย์ : ต้องการเตรียม ^{99m}Tc -MDP ที่มี radioconcentration 300 mCi/5 ml @ 9:30 u.

^{99m}Tc - NaTcO_4 ที่ elute จาก generator ปริมาตร 5 mL มี radioconcentration 130 mCi/ml ที่ เวลา 7:00 u. ($T_{1/2}$ 6 h)

จาก ^{99m}Tc - NaTcO_4 eluate 130 mCi/ml @ 7:00 u.

$$\begin{aligned}\therefore \text{Radioconcentration ที่ 9:30 u.} \quad A &= A_0 e^{-\lambda t} \quad t = 2.5 \text{ h} \quad A_0 = 130 \text{ mCi/ml} \\ &= 130 e^{\frac{-0.693 \times 2.5}{6}} = 97.4 \text{ mCi/ml @ 9:30 u.}\end{aligned}$$

12

13

ตัวอย่างการเตรียม ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals

$$\text{ต้องการ } 300 \text{ mCi} \therefore \text{ต้องใช้ } ^{99m}\text{Tc-eluate} = \frac{300 \text{ mCi} \times \text{ml}}{97.4 \text{ ml}} = 3.1 \text{ ml}$$

ต้องการเตรียม ^{99m}Tc -MDP ปริมาตร 5 ml

$$\therefore \text{ต้องเติม } 0.9\% \text{ NaCl} = 5 - 3.1 \text{ ml} = 1.9 \text{ ml}$$

แล้วจึงนำ $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ ที่ dilute แล้วเติมลงใน MDP kit

Incubate at R.T. 15 min

QC : TLC

14

ตัวอย่างการเตรียม ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals

ต้องการเตรียม ^{99m}Tc -MDP ที่เตรียมได้เพื่อฉีดให้ผู้ป่วย 20 mCi @ 11:00 u.

^{99m}Tc -MDP 300 mCi/5ml @ 9:30 u.

$\therefore$ radioconcentration @ 9:30 u. = 60 mCi/ml

ที่เวลา 11:00 u. จะเหลือ radioconcentration =

$$A = 60 e^{-0.693 \times 1.5 \text{ h} / 6 \text{ h}} = 50.5 \text{ mCi/ml}$$

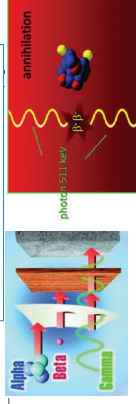
$$\text{ต้องการ dose } 20 \text{ mCi ต้องใช้ปริมาตร} = \frac{20 \text{ mCi}}{50.5 \text{ mCi/ml}}$$

$$= 0.4 \text{ ml}$$

15

รังสีชนิดต่าง ๆ

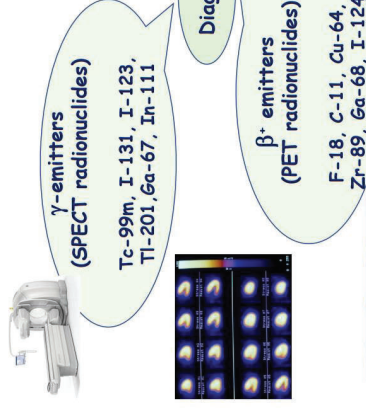
ชนิด	symbol	charge	Rest mass (kg)
alpha	α (${}^4_2\text{He}^{2+}$)	+2	6.64×10^{-27}
beta	β^-	-1	9.11×10^{-31}
positron	β^+	+1	9.11×10^{-31}
neutron	n	none	1.675×10^{-27}
proton	p	+1	1.673×10^{-27}
gamma	γ	none	none
x-ray	x	none	none



คุณสมบัติในการผ่านทะลุของรังสีต่าง ๆ

radiation	penetrating power	ionizing power
α	low	high
β	moderate	moderate
γ, X	high	low

Radionuclides



γ -emitters
(SPECT radionuclides)

Tc-99m, I-131, I-123,
Tl-201, Ga-67, In-111

Diagnosis

β^+ emitters
(PET radionuclides)

F-18, C-11, Cu-64,
Zr-89, Ga-68, I-124

Treatment

β^- emitters

I-131, Lu-177,
Sm-153, Y-90

α -emitters

Ra-223, Ac-225

4 การผลิตยาแก้มันตรังสี

การผลิตยาแก้มันตรังสี

Step 1 Radioisotope production (กระบวนการผลิตนิวไคลด์กัมมันตรังสี)	1.1 Reactor – produced = Neutron bombardment 1.2 Cyclotron-produced = Charge particle bombardment 1.3 Nuclear research reactor 1.3.1 Nuclear fission 1.3.2 (neutron , gamma) reaction 1.4 Radionuclide generator system
Step 2 Radiopharmaceutical production (การผลิตตำรับยาแก้มันตรังสี)	2.1 Isotope exchange reactions 2.2 Introduction of a foreign label 2.3 การติดแท็กด้วย bifunctional chelating agent 2.4 Biosynthesis 2.5 Recoil labeling 2.6 Excitation labeling
Step 3 การทำให้ปราศจากเชื้อ	3.1 Terminal sterilization 3.2 Filtration sterilization
Step 4 การเดินสารช่วยอื่นๆ	

Step 1 Radioisotope production

(กระบวนการผลิตนิวไคลด์กัมมันตรังสี)

1.1 Reactor – produced = Neutron bombardment

- เกิดจากการชนกันระหว่างสารตั้งต้นในการผลิตนิวไคลด์กัมมันตรังสี และ neutron โดยเครื่อง nuclear reactor
- การเตรียมด้วยวิธีนี้จะทำให้ได้นิวไคลด์กัมมันตรังสีชนิดเดิมที่มีนิวตรอนเพิ่มขึ้น 1 และไม่มีการเปลี่ยนแปลงโปรตอน

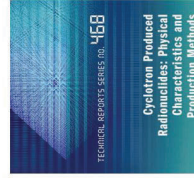
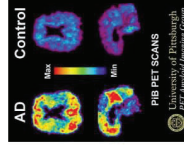
Isotope	T _{1/2}	reaction
^{99m} Tc	6 h	⁹⁸ Mo(n,γ) ⁹⁹ Mo → ^{99m} Tc
¹³¹ I	8 d	¹³⁰ Te(n,γ) ¹³¹ Te → ¹³¹ I
¹⁷⁷ Lu	7 d	¹⁷⁶ Yb(n,γ) ¹⁷⁷ Yb → ¹⁷⁷ Lu
¹⁵³ Sm	46 h	¹⁵² Sm(n,γ) ¹⁵³ Sm



20

Cyclotron in Thailand

- ศูนย์ใช้โคตรอนและเพสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์
- โรงพยาบาลวชิรพยาบาล
- ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- โรงพยาบาลศิริราชปิยมหาราชการุณย์
- คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์



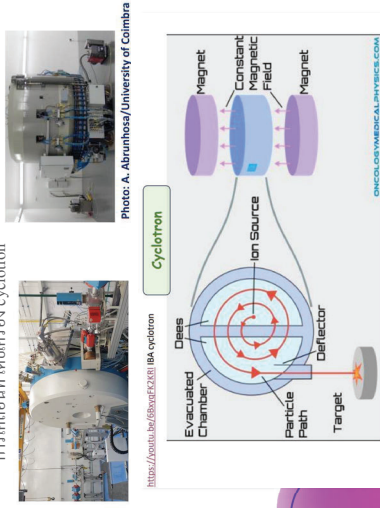
22

Step 1 Radioisotope production

(กระบวนการผลิตนิวไคลด์กัมมันตรังสี)

1.2 Cyclotron-produced = Charge particle bombardment

- เกิดจากการชนกันระหว่างสารตั้งต้นในการผลิตนิวไคลด์กัมมันตรังสี และอนุภาคที่ถูกเร่งความเร็วและเพิ่มพลังงานในการเคลื่อนที่โดยเครื่อง cyclotron



Isotope	T _{1/2}	nuclear reaction
F-18	110 m	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F
C-11	20 m	¹⁴ N(p,α) ¹¹ C
Tl-201	73 h	²⁰³ Tl(p,3n) ²⁰¹ Pb → ²⁰¹ Tl
Ga-68	68 m	⁶⁸ Zn(p,n) ⁶⁸ Ga
I-123	13.2 h	¹²⁴ Xe(p,pn) ¹²³ Xe → ¹²³ I
Ga-67	3.26 d	⁶⁸ Zn(p,2n) ⁶⁷ Ga

21

Step 1 Radioisotope production

(กระบวนการผลิตนิวไคลด์กัมมันตรังสี)

1.3 Nuclear research reactor

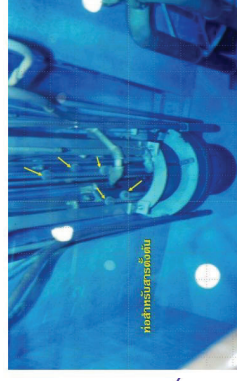
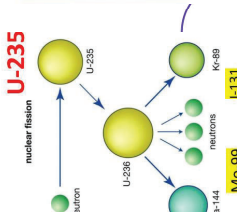
1.3.1 Nuclear fission

- การแบ่งตัวของ nucleus ของอะตอม อันเกิดเนื่องจากมี neutron รังสีชน ทำให้เกิดเป็น nucleus ที่แตก และมีการปลดปล่อยอนุภาครังสีออกมา
- นอกจากนี้ neutron ที่ได้จากปฏิกิริยาก็สามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องต่อไปได้ ปฏิกิริยาก็เกิดขึ้นในเครื่อง nuclear reactor

1.3.2 (neutron , gamma) reaction



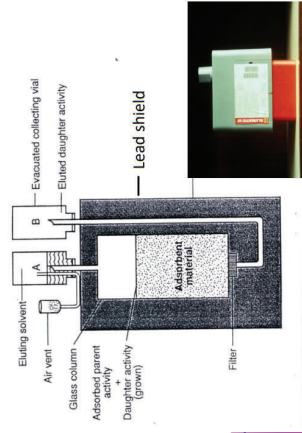
¹³⁰TeO
I-131 production
- dry distillation 770° C
- trap with carbonate buffer pH 9-10



23

Step 1 Radioisotope production (กระบวนการผลิตนิวไคลด์กัมมันตรังสี) 1.4 Radionuclide generator system

parent/daughter system



- ⁹⁹Mo / ^{99m}Tc generator
(66 h / 6 h)

- ⁶⁸Ge / ⁶⁸Ga generator
(271 d / 68 min)

parent

1. Reactor-produced radionuclide : Mo-99
2. Cyclotron-produced radionuclide : Ge-68

Radiopharmaceuticals without further reaction

Radiopharmaceuticals	Half-life	Mode of decay	production	use
[131I]NaI	8 d	γ, β^-	reactor	thyroid
[89Sr]SrCl ₂	50.6 d	β^-	reactor	Bone pain palliation
[201Tl]TlCl	73 h	γ	cyclotron	heart
[67Ga]Ga citrate	78.3 h	γ	cyclotron	lymphoma
[18F]NaF	110 min	β^+	cyclotron	bone

Radioisotopes commonly used in Nuclear medicine in Thailand

Isotope	Half-life	emission	production
Tc-99m	6 h	γ	Reactor/generator
I-131	8 d	γ, β^-	reactor
F-18	110 m	β^+	cyclotron
Sm-153	46 h	γ, β^-	reactor
Ga-68	68 m	β^+	Cyclotron/generator
Lu-177	6.7 d	γ, β	reactor

Step 2 Radiopharmaceutical production (การผลิตสารเภสัชกัมมันตรังสี)

2.1 Isotope exchange reactions

- การแทนที่อะตอมในโมเลกุลตัวพรีงส์โดยใช้
“isotope ของธาตุชนิดเดียวกันที่มีเลขอะตอมแตกต่างกัน”
- ทำให้คุณสมบัติทางชีวภาพและเคมีของกัมมันตรังสีที่ไม่แตกต่างจากคุณสมบัติของตัวพรีงส์
ยกตัวอย่างเช่น ¹²⁵I-triiodothyronine (T3), ¹²⁵I-Thyroxine (T4) เป็นต้น

Step 2 Radiopharmaceutical production (การผลิตสารเภสัชกัมมันตรังสี)

2.2 Introduction of a foreign label

- การนำนิวไคลด์กัมมันตรังสี ซึ่งไม่ได้เป็น isotope กับอะตอมใดๆ ในตัวพหุรังสี
- มาสร้างพันธะ covalent หรือ co-ordinate covalent กับตัวพหุรังสีซึ่งทราบคุณสมบัติทางชีวภาพ ตัวอย่างเช่น
- การติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสีลงบน chelating agent
- เช่น ^{99m}Tc ที่เชื่อมกับ DTPA หรือ glucelate, ^{99m}Tc -labeled albumin, $^{51\text{Cr}}$ -labeled red blood cells
- อย่างไรก็ตาม การติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสีอาจทำให้คุณสมบัติทางชีวภาพของตัวพหุรังสีเกิดการเปลี่ยนแปลง



28

Step 2 Radiopharmaceutical production (การผลิตสารเภสัชกัมมันตรังสี)

2.4 Biosynthesis

- คือการนำเชื้อจุลินทรีย์มาเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีนิวไคลด์กัมมันตรังสี
- จากนั้นเชื้อจุลินทรีย์จะสร้างสารจากการเมตาบอลิซึม
- ทำให้ได้สารที่มีการติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสี
- ตัวอย่างเช่น

การเติมนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่ต้องการลงในอาหารเลี้ยงเชื้อของ Streptomyces griseus ทำให้ได้ B_{12} ที่ติดฉลากด้วย ^{60}Co , ^{57}Co หรือ

การติดฉลาก ^{14}C ลงบนคาร์โบไฮเดรต โปรตีน หรือไขมัน



30

Step 2 Radiopharmaceutical production (การผลิตสารเภสัชกัมมันตรังสี)

2.3 การติดฉลากด้วย bifunctional chelating agent

- การนำ chelating agent มาทำปฏิกิริยากับ โมเลกุลขนาดใหญ่ (เช่น โปรตีน แอนติบอดี) และอีกด้านของ chelating agent ทำปฏิกิริยา chelation กับนิวไคลด์กัมมันตรังสี
- chelating agent ที่นำมาใช้เตรียมกัมมันตรังสีในลักษณะนี้เช่น DTPA, metallothionein, diamide dimercaptide (N2S2), hydrazinonicotinamide (HYNIC) และ Dithiosemicarbazone
- การเตรียมกัมมันตรังสีโดยใช้ bifunctional chelating agent นี้สามารถทำได้ 2 วิธี คือ
 1. ^{99m}Tc chelate method
 2. Indirect chelator-antibody method

คือการนำ ^{99m}Tc มาทำปฏิกิริยากับ chelating agent ก่อน จากนั้นจึงนำไปจับกับตัวพหุรังสีที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่

2. Indirect chelator-antibody method

คือการนำ chelating agent มาจับการตัวพหุรังสีซึ่งก็ใช้กับแอนติบอดี จากนั้นจึงนำไปจับกับนิวไคลด์กัมมันตรังสีวิธีนี้เหมาะใช้ในการติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสีลงบนแอนติบอดี เนื่องจากมีอนุภาคเชื่อมติดมาจับกับ chelating agent

อาจทำให้คุณสมบัติของแอนติบอดีเปลี่ยนแปลงจึงต้องทำการศึกษาคุณสมบัติของแอนติบอดีที่จับกับ chelating agent ก่อนแล้วจึงนำไปติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสี



29

Step 2 Radiopharmaceutical production (การผลิตสารเภสัชกัมมันตรังสี)

2.5 Recoil labeling

- เป็นวิธีที่ไม่เหมาะใช้ในการผลิตกัมมันตรังสีในปริมาณมาก
- อาศัยหลักการเกิดปฏิกิริยานิวเคลียร์ ทำให้เกิดการปลดปล่อยอนุภาคออกมา
- ซึ่งอนุภาคที่มีพลังงานสูงนี้สามารถเกิดพันธะกับ โมเลกุลของตัวพหุรังสีที่เป็นเป้าหมายได้
- วิธีนี้ ได้ร้อยละของผลผลิตต่ำและมี specific activity ต่ำ



31

Step 2 Radiopharmaceutical production (การผลิตสารเภสัชกัมมันตรังสี) 2.6 Excitation labeling

- ระหว่างการสลายตัวของนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่ให้อนุภาคเบต้า
 - จะมีประจุที่มีพลังงานสูงหลุดออกมาและสามารถไปจับกับตัวพาร์สิ
 - ทำให้เกิดการติดลากนิวไคลด์กัมมันตรังสีได้ เช่น
- ในกระบวนการสลายตัวของ ^{77}Kr ได้เป็น ^{77}Br
- หากมีการเติมตัวพาร์สิลงใน ^{77}Kr จะได้ตัวพาร์สิที่มีการติดลาก ^{77}Br เป็นผลผลิต หรือ
- การเติมโปรตีนลงใน ^{123}Xe ทำให้ได้ ^{123}I -labeled protein เป็นผลผลิต
- วิธีการนี้ให้รายละเอียดต่ำ

32



ตารางที่ 1 วิธีการทั่วไปที่ใช้ในการผลิตสารเภสัชกัมมันตรังสี⁽³⁾

วิธีการผลิต	ตัวอย่างกัมมันตรังสี
Isotope exchange	^{123}I -labeled T3 และ T4
Introduction of a foreign label	^{14}C , ^{35}S และ ^3H -labeled compounds All $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiopharmaceutics ^{125}I -labeled proteins ^{125}I -labeled hormones ^{111}In -labeled cells ^{18}F -fluorodeoxyglucose ^{111}In -DTPA-albumin $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-antibody ^{75}Se -selenomethionine ^{57}Co -cyanocobalamin ^{14}C -labeled compounds ^3H -labeled compounds
Labeling with bifunctional chelating agent	Iodinated compounds ^{123}I -labeled compounds (มาจากการสลายตัวของ ^{123}Xe) ^{77}Br -labeled compounds (มาจากการสลายตัวของ ^{77}Kr)
Biosynthesis	
Recoil labeling	
Excitation labeling	

33

Step 3 การทำให้ปราศจากเชื้อ

- คำรับชกัมมันตรังสี มักอยู่ในรูปของยาฉีด
- สารช่วยที่เลือกใช้จะต้องเป็นไปตามที่ระบุใน monograph ของตัวรับนั้นๆ และต้องมีการทำให้ปราศจากเชื้อ
- โดยวิธีที่เลือกใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อขึ้นอยู่กับลักษณะและคุณสมบัติของตัวรับตัวทำลาย และสารช่วยที่เติมลงในตัวรับ ซึ่งหากเป็นไปได้ควรทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธี terminal sterilization ยกเว้นในกรณีที่มีข้อจำกัดในการทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธีดังกล่าว อาจเลือกใช้การกรองให้ปราศจากเชื้อแทน

การทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธี terminal sterilization

เป็นการทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้ไอน้ำที่อุณหภูมิ 121°C ความดัน 18 psi เป็นเวลา 15-20 นาที จัดเป็นวิธีทำให้ปราศจากเชื้อที่ดีที่สุด เหมาะสำหรับการรับที่มีความคงตัวความร้อน เช่น $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate, ^{111}In -DTPA, ^{67}Ga -galium citrate, ^{111}In -indium chloride ได้รับเหล่านี้อาจสามารถทนต่อการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแห้ง และทนต่อการฉายรังสีแกมมาด้วย แต่ไม่เหมาะกับการใช้กับตัวรับที่เป็นน้ำมันและไม่ทนความร้อน เช่น $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled preparation และ iodinated proteins เพราะโมเลกุลจะถูกทำลายขณะได้รับความร้อน, ไม่เหมาะกับการตัวรับที่มี $t_{1/2}$ สั้น เนื่องจากขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อใช้เวลาาน (ตัวอย่างเช่น ^{13}N และ ^{18}F)

34



Step 3 การทำให้ปราศจากเชื้อ

- คำรับชกัมมันตรังสี มักอยู่ในรูปของยาฉีด
- สารช่วยที่เลือกใช้จะต้องเป็นไปตามที่ระบุใน monograph ของตัวรับนั้นๆ และต้องมีการทำให้ปราศจากเชื้อ
- โดยวิธีที่เลือกใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อขึ้นอยู่กับลักษณะและคุณสมบัติของตัวรับตัวทำลาย และสารช่วยที่เติมลงในตัวรับ ซึ่งหากเป็นไปได้ควรทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธี terminal sterilization ยกเว้นในกรณีที่มีข้อจำกัดในการทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธีดังกล่าว อาจเลือกใช้การกรองให้ปราศจากเชื้อแทน

การทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง (filtration sterilization)

เป็นการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยเมมเบรนที่ทำจาก cellulose esters ที่มีรูพรุนขนาด $0.22\text{ }\mu\text{m}$ เป็นวิธีทำให้ปราศจากเชื้อที่ยอมรับใช้ทางเลือกสำหรับยาที่มีตัวรับที่มี $t_{1/2}$ สั้น และไม่ทนความร้อน ถ้าไม่มีปริมาณน้อยๆ สามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้โดยการติดชุดกรองไว้ที่ปลายกระบอกฉีดยา จากนั้น กรองและเก็บในภาชนะบรรจุที่ปราศจากเชื้อ

ตารางที่ 2 ระดับความเสี่ยงในการปนเปื้อนของการเตรียมตัวรับกัมมันตรังสี⁽⁴⁾

กัมมันตรังสี	ระดับความเสี่ยงในการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์
$^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl , ^{67}Ga	Low
Radiolabeled blood cells (erythrocytes)	Immediate-use
Radiolabeled blood cells (leukocytes)	High
^{32}P generator eluate	Immediate-use
Intervention drugs (e.g. Persantine, Sincalide, Adenosine)	Low

Intervention drug คือ ยาที่ใช้ร่วมกับกัมมันตรังสี เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของกัมมันตรังสี (เช่น ในกรณีรังสีหัวใจ) เพื่อตรวจสอบว่ายา

กัมมันตรังสีไปยังเซลล์ด้วยเป้าหมายที่ต้องการคือไม่ ควร เพื่อลดการรับรังสีซึ่งมีผลจากการรั่วของกัมมันตรังสี⁽⁴⁾

35



ยากัมมันตรังสีที่เตรียมได้จะบรรจุอยู่ในภาชนะปิดสนิทที่ปราศจากเชื้อ โดยแบ่งตามปริมาณบรรจุได้เป็น Single dose injection มักมีปริมาณบรรจุไม่เกิน 100 ml และ multiple dose injection มักมีปริมาณบรรจุไม่เกิน 30 ml ทั้ง single และ multiple dose injection จัดเป็น low risk CSPs ต้องผลิตในห้องที่มีระดับ ISO class 5 หรือ cleanroom ที่มี HEPA filter ที่มีฝุ่นในปริมาณต่ำ หรืออาจใช้ lead-lined, negative-pressure vertical airflow Compounding Aseptic Isolator (CAI) แทนได้ โดยอากาศที่ผ่าน isolator ต้องถูกกรองผ่าน HEPA filter เพื่อให้ได้อากาศที่มีความสะอาดเพียงพอ การใช้ isolator ทำให้ต้นทุนในการเตรียมสถานที่ผลิตยากัมมันตรังสีต่ำลงและยังมีประโยชน์ในด้านอื่นๆ อีก เช่น ผู้ปฏิบัติงานไม่ต้องสัมผัสกับพื้นที่ปฏิบัติงานโดยตรง ป้องกันการปนเปื้อนได้ง่ายกว่าเมื่อต้องเตรียมยาในปริมาณที่ไม่มากนัก และใช้พื้นที่น้อยกว่า cleanroom⁽⁶⁾

36



Step 4 การเติมสารช่วยอื่นๆ

สารช่วยอื่นๆ ที่เติมลงในตำรับเพื่อให้ได้รับมีความคงตัวดี เช่น ascorbic acid, gentisic acid, citrates และ acetates นิยมใช้เป็น stabilizer ของตำรับยากัมมันตรังสีที่ติดฉลากด้วย ^{99m}Tc หรือ gelatin ใช้เป็น stabilizer ในตำรับที่เป็นคอลลอยด์ แต่อาจก่อให้เกิดปัญหาความคงตัวต่อเชื้อลินทรียี้ได้ ดังนั้นในตำรับที่มีการเติม gelatin ต้องผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้ออย่างเหมาะสม pH ของตำรับมีผลต่อความคงตัวและฤทธิ์ของยากัมมันตรังสี ดังนั้นอาจพิจารณาการเติมกรด ต่าง หรือบัฟเฟอร์ที่เหมาะสมลงในตำรับ เช่น Tris buffer หรือ phosphate buffer นอกจากนี้ในบางตำรับที่สามารถเกิดการออกซิเดชัน เช่น radiiodine อาจจำเป็นต้องเติม reducing agent อื่นๆ เช่น sodium thiosulfate, sodium sulfite หรือ ascorbic acid ลงในตำรับด้วยเพื่อเพิ่มความคงตัว⁽³⁾

38



ถึงแม้ตำรับยากัมมันตรังสีที่อยู่ในรูปยาฉีดแบบ multiple dose container ไม่ได้มีข้อกำหนดในการเติมสารกันเสียโดยทั่วไป หากยากัมมันตรังสีมีอายุยา (shelf-life) มากกว่า 1 วันหากไม่เติมสารกันเสียจะต้องเตรียมให้อยู่ในรูปแบบ single dose container เท่านั้น หากอยู่ในรูป multiple dose container และไม่เติมสารกันเสียต้องใช้ภายใน 24 ชั่วโมงและการนำออกจากภาชนะบรรจุต้องเป็นไปตาม aseptic technique แต่หากมีการเติมสารกันเสียเมื่อเปิดใช้แล้วควรเก็บที่อุณหภูมิ 2-8°C และสามารถเก็บไว้ได้ไม่เกิน 7 วัน⁽⁴⁾ ดังสรุปในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การเติมสารกันเสียในตำรับยากัมมันตรังสี ⁽⁴⁾	ไม่เติมสารกันเสีย	เติมสารกันเสีย
ประเภทของตำรับยากัมมันตรังสี	✓	-
Single dose container	✓	✓
Multiple dose container	✓	✓
ใช้ภายใน 24 ชั่วโมง ด้วย Aseptic technique	✓	✓
เก็บไว้ได้ไม่เกิน 7 วัน	✓	✓

สารกันเสียที่ใช้ในตำรับยากัมมันตรังสี เช่น benzyl alcohol ซึ่งมักใช้ในความเข้มข้น 0.9% เนื่องจากหากใช้ในความเข้มข้นสูงอาจก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดตายตัว (vasodilation) ได้ ในบางตำรับอาจใช้ ethanol ในความเข้มข้น 2% เป็นสารกันเสีย (ยกเว้นในตำรับที่ไม่การติดฉลากด้วย ^{99m}Tc)⁽³⁾

37



5 การควบคุมคุณภาพยากัมมันตรังสี

39

การควบคุมคุณภาพกัมมันตรังสี

1. Physicochemical test

- 1.1 ลักษณะทางกายภาพของตัวรับ
- 1.2 pH และ Ionic strenght
- 1.3 Radioactivity purity
 - 1.3.1 Radionuclide purity
 - 1.3.2 Radiochemical purity
- 1.4 Chemical purity

2. Biological test

- 2.1 Sterility
- 2.2 Toxicity

40

การควบคุมคุณภาพกัมมันตรังสี

1. Physicochemical test

1.2 pH และ Ionic strenght

ตัวรับกัมมันตรังสีควรมี pH ที่เหมาะสม เพื่อให้มีความคงตัวและลดอาการข้างเคียงเมื่อได้รับยา โดยค่า pH ในอุดมคติของกัมมันตรังสีคือ pH 7.4 (มีค่าเท่ากับ pH ของเลือด) ถึงแม้ว่าในความเป็นจริงช่วง pH ที่เตรียมได้อาจเป็น 3-9 เพราะ เลือดมี buffer capacity สูงก็ตาม ค่า pH นี้สามารถวัดด้วย pH meter

กัมมันตรังสียังต้องมี ionic strength, tonicity และ osmolality ที่เหมาะสม เหมาะกับการบริหารยาในมนุษย์ การปรับ ionic strength สามารถทำได้โดยการเติมกรด ต่าง หรืออิเล็กโทรไลต์ที่เหมาะสมลงในตัวรับ

เนื่องจาก pH และ ionic strength เป็นปัจจัยสำคัญสำหรับความคงตัวของกัมมันตรังสี ดังนั้นในการเมิที่ ต้องมีการเลือกสารกัมมันตรังสีก่อนนำมาใช้ ควรมีการเลือกสารเจือจางที่เหมาะสม โดยควรเลือกใช้สารเจือจางชนิดเดียวกันที่ใช้เตรียมตัวรับกัมมันตรังสี เช่น ใช้น้ำกระสายยาที่ใช้เตรียมกัมมันตรังสีในการเจือจาง

42

การควบคุมคุณภาพกัมมันตรังสี

1. Physicochemical test

1.1 ลักษณะทางกายภาพของตัวรับ

1) ตัวรับกัมมันตรังสีที่เป็นสารละลาย ต้องไม่พบอนุภาคใดๆ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของสี หรือความใส หากมีการเปลี่ยนแปลงสีและความใสอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในตัวยวากัมมันตรังสี ซึ่งอาจส่งผลต่อคุณสมบัติทางชีวภาพต่อไปได้

2) ตัวรับกัมมันตรังสีที่เป็นคอลลอยด์ ขนาดอนุภาคควรมีความเหมาะสม สามารถตรวจสอบขนาดอนุภาคได้โดยการใช้อัลตร้าซาวด์หรือการวัดด้วยแสง

^{99m}Tc -sulfur colloid ปกติจะมีขนาด $0.1 - 1 \mu\text{m}$ ซึ่งขนาดจะแตกต่างกันในแต่ละรอบการผลิต สามารถวัดขนาดอนุภาคได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์ สามารถถูกกำจัดโดย reticuloendothelial cell ทำให้สามารถใช้ในการถ่ายภาพตับ ม้าม และ ไชเรซลูก เนื่องจากคอลลอยด์ดังกล่าวสามารถสะสมในอวัยวะเหล่านี้ได้เมื่อมีขนาดอนุภาคที่เหมาะสม แต่ถ้ามีขนาดใหญ่มากเกินไป จะไปสะสมอยู่ที่ปอด

^{99m}Tc -MAA (^{99m}Tc -albumin aggregated) เป็นอนุภาคขนาดใหญ่สามารถมองเห็นได้ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ ควรมีขนาดอนุภาคอยู่ระหว่าง $10-100 \mu\text{m}$ อนุภาคจะสามารถสะสมที่หลอดเลือดที่อุดตันในการถ่ายภาพปอดได้ แต่หากมีขนาดที่ใหญ่กว่า $150 \mu\text{m}$ ไม่ควรนำมาใช้เนื่องจากอนุภาคอาจจะไปอุดตันหลอดเลือดที่ปอด สามารถตรวจสอบขนาดของอนุภาคได้โดยการใช้อัลตร้าซาวด์หรือ hemocytometer under the light microscope ซึ่งสามารถใช้จำนวนอนุภาคได้ด้วย

41

การควบคุมคุณภาพกัมมันตรังสี

1. Physicochemical test

1.3 Radioactivity purity 1.3.1 Radionuclide purity

การตรวจหาความบริสุทธิ์ของนิวไคลด์กัมมันตรังสี สามารถทำได้โดยการมาจาก $t_{1/2}$ แต่เนื่องจาก หากมีสารปนเปื้อนหลายตัว เช่น นิวไคลด์กัมมันตรังสีที่มี $t_{1/2}$ สั้นถูกปนเปื้อนด้วยสารที่มี $t_{1/2}$ ยาว อาจมีการปล่อยรังสีออกมาหลาย

แบบซึ่งจะส่งผลให้ตรวจสอบได้ยาก ดังนั้นจะใช้วิธีปล่อยให้สารที่มี $t_{1/2}$ สั้นสลายตัวจนหมดแล้วจึงวัดรังสีที่ออกมาจากสารที่มี $t_{1/2}$ ยาว หรือตรวจหาความบริสุทธิ์ได้จากการปลดปล่อยกัมมันตรังสี (radiation emission) ตัวอย่างเช่น ถ้าเป็นนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่ปล่อยรังสีแกมมาออกมาจะสามารถตรวจวัดได้ด้วยเครื่อง NaI (TI) หรือ lithium-drifted germanium (Ge(Li)) detector ร่วมกับมีการใช้ multichannel analyzer หรือ ถ้าเป็นอนุภาคแบบตัวชี้วัดได้ยาก จะตรวจสอบได้ด้วยเครื่อง beta-spectrometer หรือ ใช้ liquid scintillation counter

ความบริสุทธิ์ของนิวไคลด์กัมมันตรังสีจึงสามารถคำนวณได้จากร้อยละของ activity ของนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่สนใจต่อ activity ทั้งหมด ดังสมการ

$$\text{Radionuclidic purity} = \frac{\text{Activity ของ radionuclide ที่สนใจ} \times 100}{\text{Activity ของ radionuclide ทั้งหมด}}$$

43

การควบคุมคุณภาพกัมมันตรังสี

1. Physicochemical test

1.3 Radioactivity purity

1.3.2 Radiochemical purity

Radiochemical purity เป็นความบริสุทธิ์ในแง่ของอนุสมมติทางเคมีของกัมมันตรังสี อาจเกิดได้จากผลของการเติมตัวทำละลายลงในตัวรับ การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ pH หรือแสง การเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันหรือรีดักชัน การเกิดปฏิกิริยาที่ไม่สมบูรณ์ หรือการเกิด radiolysis ตัวอย่างเช่น

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ อิสระ และ hydrolyzed ^{99m}Tc ในการผลิต ^{99m}Tc -labeled complexes

^{131}I -iodide อิสระในการผลิต ^{131}I -labeled proteins

$^{51}\text{Cr}^{3+}$ ในสารละลายของ ^{51}Cr -sodium chromate

สารปนเปื้อนสามารถวิเคราะห์ได้ด้วยวิธีวิเคราะห์ต่างๆ เช่น solvent extraction, ion exchange, paper หรือ gel หรือ thin-layer chromatography และ electrophoresis

44

การควบคุมคุณภาพกัมมันตรังสี

2. Biological test

2.1 Sterility

การทดสอบความปราศจากเชื้อ (sterility test) ต้องทำโดยใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ ใน sterile laminar-flow hood โดยผู้ปฏิบัติงานต้องผ่านการฝึกฝนอบรมมาแล้วเป็นอย่างดี

วิธีการทดสอบความปราศจากเชื้อ USP 32 ระบุให้ให้ตัวอย่างกัมมันตรังสี (ให้ใช้ปริมาณอย่างน้อยเทียบเท่ากับ dose ที่ใช้จริง) เติมน้ำในอาหารเลี้ยงเชื้อและนำมาบ่มที่สภาวะ 30-35°C (อาหารเลี้ยงเชื้อ fluid thioglycollate medium) และ ที่ 20-25°C (soybean-casein digest medium) เป็นเวลา 14 วัน หากพบการเจริญเติบโตของเชื้อจะถือว่าไม่ผ่านการทดสอบ

นอกจากนี้ยังสามารถทดสอบความปราศจากเชื้อได้โดยการศึกษากาเบตาบลิสมของ ^{14}C -glucose โดยเชื้อจุลินทรีย์ในกัมมันตรังสี ทำให้ได้โดยเติมตัวอย่างกัมมันตรังสีลงในอาหารเลี้ยงเชื้อ trypticase soy broth culture ที่มี ^{14}C -glucose และนำไปบ่มและวัดปริมาณ (radioassay) ของ $^{14}\text{CO}_2$ ที่เกิดขึ้นเนื่องมาจากการเมตาบอลิซึมของเชื้อจุลินทรีย์ การวิเคราะห์นี้ทำใน gas ionization chamber และสามารถตรวจได้ทั้งจุลินทรีย์ที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน ข้อดีของวิธีนี้ คือ ใช้ระยะเวลาสั้นเพียง 3-24 ชั่วโมง จึงเหมาะกับการกัมมันตรังสีที่มี $t_{1/2}$ สั้น เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี

ของ USP

45

การควบคุมคุณภาพกัมมันตรังสี

1. Physicochemical test

1.4 Chemical purity

Chemical impurity เป็นการปนเปื้อนด้วยสารอื่นๆ ที่ไม่ใช่นิวไคลด์กัมมันตรังสี หากมีการปนเปื้อนจะมีผลรบกวนผลการวินิจฉัยโรคเมื่อใช้นิวไคลด์กัมมันตรังสี หรือ เมื่อใช้ในการรักษา อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้ การปนเปื้อนทางเคมีนี้เกิดจากการสลายตัวของสารที่ใช้ทั้งก่อนและหลังการติดฉลากด้วยนิวไคลด์กัมมันตรังสี หรือเกิดจากการปนเปื้อนลงไปในตัวรับโดยไม่ตั้งใจ ในขณะที่การติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสี หรือมีสารอื่นปนเปื้อนในขณะที่เตรียม ตัวอย่าง chemical impurity เช่น aluminum ที่ปนเปื้อนมาใน ^{99m}Tc ที่เตรียมได้ หรือ globulin ที่ปนเปื้อนมาในน้ำที่ทำการใช้ albumin สามารถทำให้ยากกัมมันตรังสีปราศจากการปนเปื้อนทางเคมีได้โดยวิธีการต่างๆ เช่น precipitation, solvent extraction, ion exchange หรือ distillation

46

การควบคุมคุณภาพกัมมันตรังสี

2. Biological test

2.1 Sterility

นอกจากการปราศจากเชื้อแล้ว ยากัมมันตรังสียังต้องปราศจากสารที่ก่อให้เกิดไข้ (pyrogen) ซึ่งมีวิธีการทดสอบดังนี้

1) USP rabbit test (USP 32)

ทดสอบปฏิกิริยาการเกิดไข้ของกระต่ายหลังได้รับยา 3 ชั่วโมง ทำได้โดยใช้กระต่ายที่มีน้ำหนักตัวไม่น้อยกว่า 1.5 กิโลกรัม 3 ตัว ในการทดลองในสภาวะที่มีการควบคุมอุณหภูมิของสิ่งแวดล้อม ให้ยากัมมันตรังสีในขนาดเดียวกับในมนุษย์ (คิดจากน้ำหนักตัว) หรือให้มากกว่า 3-10 เท่าเพื่อทดสอบด้านความปลอดภัย สัตว์เข้าเส้นเลือดดำที่กระดูกสันหลังด้วยอุณหภูมิร่างกายทางทวารหนักเป็นเวลา 1, 2, 3 ชั่วโมง ถ้าแต่ละตัว มีอุณหภูมิร่างกายเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 0.6°C หรือผลรวมอุณหภูมิร่างกายที่เพิ่มขึ้นของกระต่ายทั้ง 3 ตัวมีค่าน้อยกว่า 1.4°C ถือว่าปราศจาก pyrogen แต่ถ้าหากผลการทดลองไม่เป็นไปตามที่กล่าวข้างต้น ให้เพิ่มกระต่ายอีก 3 ตัว ต้องมีกระต่ายไม่เกิน 3 ตัวใน 8 ตัว ที่มีอุณหภูมิร่างกายเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.6°C และผลรวมของอุณหภูมิร่างกายของกระต่ายทั้ง 8 ตัวต้องเพิ่มขึ้นไม่เกิน 3.7°C จึงจะถือว่าปราศจาก pyrogen

47

การควบคุมคุณภาพกัมมันตรังสี

2. Biological test

2.1 Sterility

2) Bacterial endotoxin test

ทดสอบโดยใช้หลักการเกิดเจลของ limulus amoebocyte lysate (LAL) โดย pyrogen ในสภาวะที่มี Ca^{2+} ปฏิกิริยานี้จะเกิดขึ้นภายในเวลา 15-60 นาที โดยรายงานเป็น endotoxin unit (EU) การทดสอบต้องใช้อย่างกัมมันตรังสีในขนาดสูงสุดที่คนจะได้รับ ข้อกำหนดของ endotoxin limit ในยา กัมมันตรังสีสำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดคือ 0.5 EU/kg และข้อกำหนดของยา กัมมันตรังสีสำหรับฉีดทางอื่นๆ คือ $\frac{1.75}{V}$ EU/ml เมื่อ V คือ ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในหน่วยมิลลิลิตร ณ วันที่ยานั้นออก

ในการทดสอบด้วย LAL ต้องคำนึงถึงปัจจัยที่อาจมีผลต่อการทดสอบ ได้แก่ alcohol สามารถทำให้เกิดการตกตะกอนของ lysate ได้, ดำริที่ที่มีปริมาณโปรตีนสูงอาจเกิดเป็นเจลได้แต่ไม่มี endotoxin ก่อนทดสอบควรนำมาเจือจางก่อน, ถ้าในดำรินี้มี metal chelates เช่น chelates ของ ^{99m}Tc และ ^{111}In อาจไปจับ Ca^{2+} ทำให้ผลการทดสอบไม่เกิดเป็นเจล ดังนั้นก่อนทดสอบต้องมีการเติม Ca^{2+} ก่อน

48



การควบคุมคุณภาพกัมมันตรังสี

2. Biological test

2.2 Toxicity

เนื่องจากในยา กัมมันตรังสีประกอบด้วยส่วนที่เป็นยา (pharmaceuticals) หรือตัวพาส์ และ นิวไคลด์กัมมันตรังสี (radionuclides) โดยส่วนของนิวไคลด์กัมมันตรังสีนั้น มีความเป็นพิษต่ำเนื่องจากใส่ในปริมาณน้อย ดังนั้นส่วนที่มักก่อให้เกิดพิษจึงเป็นส่วนที่เป็นยาหรือตัวพาส์ พิษที่เกิดขึ้น อาจแบ่งเป็นแบบเฉียบพลันหรือแบบเรื้อรัง โดยก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่ออวัยวะต่างๆ ทั้งทางกายภาพและพิษวิทยา ดังนั้นสิ่งต้องศึกษาการเกิดพิษ โดยทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง ซึ่งสัตว์ทดลองที่เลือกใช้มีหลายชนิดเช่น หนู (mice, rats) กระต่าย สุนัข เป็นต้น สัตว์เหล่านี้จะได้รับการฉีดยากัมมันตรังสีเข้าไปในขนาดต่างๆ เป็นเวลา 2-6 สัปดาห์ จากนั้นสัตว์ทดลองจะถูกผ่าเพื่อนำอวัยวะต่างๆ มาตรวจสอบดูการเปลี่ยนแปลงทางพิษวิทยา

ในเชิงปริมาณ การหาค่าความเป็นพิษของยา กัมมันตรังสีจะรายงานเป็นค่า $\text{LD}_{50/60}$ ซึ่งคือ ขนาดยาที่ทำให้มีการตายร้อยละ 50 ภายใน 60 วัน การทดสอบจะทำได้โดยการให้สัตว์ทดลองกินปริมาณมาก แบ่งเป็นกลุ่มๆ แต่ละกลุ่มจะได้รับยา กัมมันตรังสีที่มีความเข้มข้นแตกต่างกัน เพื่อหาความเข้มข้นที่ทำให้มีสัตว์ตายร้อยละ 50 โดยจะประเมินในวันที่ 60 ของการทดลอง และทำการทดลองอย่างน้อย 2 สายพันธุ์ จากการทดลองนี้จะทำให้ได้ safety factor อย่างรัดกุม ผลจากการทดลองในสัตว์คนละสายพันธุ์ จะแตกต่างจากผลที่ปรากฏในมนุษย์ ดังนั้นสิ่งที่ยังต้องมีความระมัดระวังในการใช้มนุษย์ปัจจุบันนี้ยังมีการศึกษาใน cell culture หรือใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยในการสร้างโมเดลจำลองผลการทดลองในสัตว์



ตัวอย่าง CoA

Certificate of Analysis

^{67}Ga -PSMA

Batch No.	LUP 0207003
Manufacturing date	04/02/24
Expiry date	04/02/24 (11:00)

The undersigned hereby certifies the following data to be true specification of the obtained results of facts and assays

Description	Specifications	Results
1. Appearance	Clear solutions solution	Conforms
2. pH	4.0 – 8.0	5.3
3. Radioisotope identification	1400 sec 67.74 minutes	63 minutes
Major photopeak at 0.511 MeV		Conforms
4. Radiochemical purity	$\geq 95.0\%$ as ^{67}Ga -PSMA	99.9
5. Radiochemical identification	19, 0.8-1.0 as ^{67}Ga -PSMA	0.9
6. Bacterial endotoxin test	< 30 EU/ml (maximum volume = 5 mL)	< 0.125 EU/mL
7. Filter integrity (bubble point test)	≥ 50 psi	Conforms

Packaging and storage Preserve in well-closed container at room temperature.

50



ตัวอย่างตำรับยากัมมันตรังสีที่ใช้ ในทางเภสัชกรรม

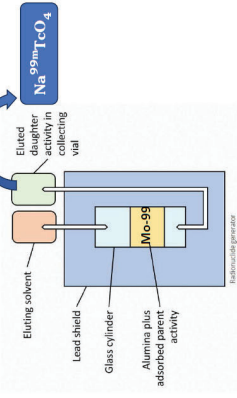
6

51

Technetium-99m

Half-life 6.02 h

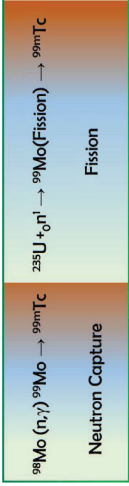
Emission γ 140 keV



eluate = $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$

Labeling with cold kit

QC and release for patients



Strontium-89 chloride (^{89}Sr)

มีค่า $t_{1/2}$ ประมาณ 51 วัน มีรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เพื่อใช้ในการปล่อยอนุภาคเบต้าออกมา มีลักษณะคล้ายกับแคลเซียม ดังนั้นจึงสามารถสะสมในเนื้อกระดูกได้โดยเฉพาะบริเวณกระดูกที่มีรอยโรค ดังนั้นจึงใช้ใน primary bone tumors และ metastasis bone lesions เนื่องจากมีผลต่อไขกระดูก จึงต้องระวังในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 60,000 และมีเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 2,400

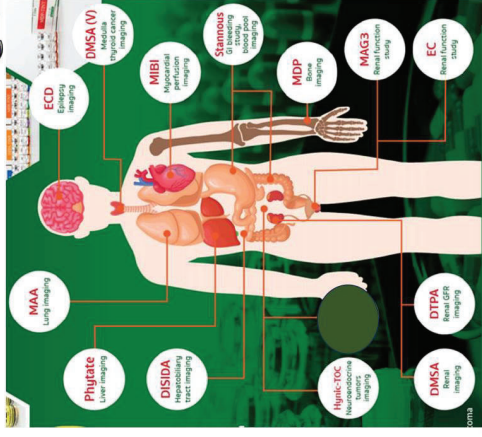
Yttrium-90 (^{90}Y)

มีค่า $t_{1/2}$ ประมาณ 64.2 ชั่วโมง (หรือ 2.68 วัน) เป็น trivalent radioactive metal ที่ปล่อยอนุภาคเบต้า มีอำนาจทะลุทะลวงต่ำแต่มีอำนาจการทำลายเนื้อเยื่อ ดังนั้นผู้เตรียมต้องปฏิบัติงานด้วยความระมัดระวังและมีอุปกรณ์ป้องกันที่เหมาะสม คำรับ ^{90}Y อยู่ในรูปแบบยาฉีดปราศจากเชื้อและ pyrogen ใช้ใน radioimmunotherapy (RIT) ในการรักษา solid large tumor, lymphomas และ pain palliative involving soft tissue ^{90}Y เมื่อสลายตัวจะกลายเป็น zirconium-90 ตัวอย่างระบบน้ำสัง ^{90}Y คือ Therasphere

Thallous-201 chloride (^{201}Tl)

มีค่า $t_{1/2}$ ประมาณ 73.1 ชั่วโมง สลายตัวกลายเป็น mercury-201 คำรับ ^{201}Tl อยู่ในรูปแบบละลายปราศจากเชื้อปราศจาก pyrogen และมีความเป็น isotonic ใช้ในการถ่ายภาพเพื่อศึกษาการไหลเวียนเลือดที่หัวใจ เนื่องจากสามารถเข้าสู่กล้ามเนื้อหัวใจได้อย่างรวดเร็ว หากมีสภาวะหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) จะพบว่ามีการกักตุนยาที่กล้ามเนื้อหัวใจ แต่หาไม่พบ ^{201}Tl แสดงให้เห็นว่าไม่มีการไหลเวียนของเลือดที่หัวใจในบริเวณนั้นๆ ซึ่งสื่อถึงการกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction)

Radiopharmaceutical cold kits for Technetium-99m



Gallium-67 citrate (^{67}Ga)

มีค่า $t_{1/2}$ ประมาณ 78 ชั่วโมง มีลักษณะคล้าย ferric ion (Fe^{3+}) ดังนั้นร่างกายในผู้ป่วยที่มี ferric ion มาก ^{67}Ga จะถูกขับออกจากร่างกายได้มาก ^{67}Ga เป็นสารละลายปราศจากเชื้อและ pyrogen ใช้ในการถ่ายภาพอวัยวะในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น Hodgkin disease, lymphomas, bronchogenic carcinoma โดยจะฉีดเข้าไปในร่างกายประมาณ 6-120 ชั่วโมงจึงทำการถ่ายภาพ ใช้ระบุตำแหน่งรอยโรคที่เกิดจากการอักเสบ เช่น ใน sarcoidosis, abscesses, pyelonephritis ใช้วินิจฉัยและติดตามผลของ *Pneumocystis carinii* pneumonia ในผู้ป่วย AIDS เนื่องจากในผู้ป่วยมีการดื่ม benzyl alcohol เป็น สารกันเสีย อาจทำให้เกิดการแพ้ได้

Indium-111 chloride (^{111}In)

มีค่า $t_{1/2}$ ยาวนาน สามารถใช้ในการถ่ายภาพอวัยวะต่างๆ ได้หลังจากได้รับยาไป 10-14 วัน ไม่ปลดปล่อยอนุภาคเบต้าจึงสามารถใช้ในการถ่ายภาพได้ มักนำไปติดฉลากกับ MAB ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน ^{111}In -MAB ที่คงตัวในร่างกายตัวอย่างเช่น

Capromab pentetide (ProstaScint) คือ ^{111}In -MAB ที่สามารถจับกับ prostate cancer และส่วนที่มีการแพร่กระจาย (metastases) ได้ ทำให้ใช้ในการตรวจวินิจฉัยการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง

britumonab tixetan (Zevalin) คือ ^{111}In -MAB ผสมกับ ^{90}Y -MAB ใช้ในการรักษา refractory low-grade follicular หรือ transformed B-cell non-Hodgkin lymphoma ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อ rituximab แล้ว

Iodine-131

¹³¹Iodine-111 chloride (¹¹¹In) มีค่า $t_{1/2}$ ยาวนาน สามารถใช้ในการถ่ายภาพอวัยวะต่างๆ ได้หลังจากได้รับยาไป 10-14 วัน ไม่ปลดปล่อยอนุภาคเบต้าจึงสามารถให้ในขนาดสูงๆ ได้ มักไม่เกิดผลจากกับ MAB ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน ¹¹¹In-MAB ที่คงตัวในร่างกายตัวอย่างเช่น

Capromab pendetide (ProstaScint) คือ ¹¹¹In-MAB ที่สามารถจับกับ prostate cancer และส่วนที่มีการแพร่กระจาย (metastases) ได้ ทำให้ใช้ในการตรวจวินิจฉัยการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) คือ ⁹⁰Y-MAB ใช้ในการรักษา refractory low-grade follicular หรือ transformed B-cell non-Hodgkin lymphoma ในผู้ป่วยที่ติดต่อกับ rituximab แล้ว

Sodium iodide-123

อยู่ในรูปแบบแคปซูลสำหรับรับประทาน ให้รังสีแกมมา ใช้ในการถ่ายภาพเพื่อการทำนายต่อมไทรอยด์ มี $t_{1/2}$ ในต่อมไทรอยด์ 13 ชั่วโมง (ในการถ่ายภาพรังสีของต่อมไทรอยด์นิยมใช้ ¹²³I มากกว่า ¹³¹I เพราะ ¹²³I สามารถใช้ในเวลาต่างๆ และให้ภาพถ่ายรังสีคุณภาพดี)

อย่างไรก็ตาม การใช้บางชนิด เช่น Corticosteroid, Benzodiazepine, วิตามิน, ยาขับเสมหะ, ยาแก้ไอ, ตำรับยาที่ใช้ไอโอดีนที่มี iodide เป็นส่วนประกอบ (เช่น cloquinol, betadine) รวมกับ ¹²³I ไม่ลดการนำ ¹²³I เข้าต่อมไทรอยด์ จึงควรการใช้ยาดังกล่าวเป็นเวลา 2-4 สัปดาห์ก่อนเริ่มให้ ¹²³I

Iodine-131

ตั้งแต่ พ.ศ.2495 ที่ สว สิริราช



¹³¹I-Nal

- capsule
- solution

Thyroid

- diagnosis (10-100 μ Ci)
- therapy (1-200 mCi)
- 1-30 mCi hyperthyroidism
- 100-200 mCi thyroid cancer

¹³¹I-MIBG

- diagnosis (1 mCi)
- therapy (30-200 mCi)

Neuroblastoma

Dose > 30 mCi → admit 2-3 วัน

56

Fluorine-18

ตั้งแต่ พ.ศ.2548

¹⁸ F-FDG	cancer
¹⁸ F-FDOPA	Parkinson's
¹⁸ F-FMISO	Tumor hypoxia
¹⁸ F-FES	Breast cancer



Production : cyclotron

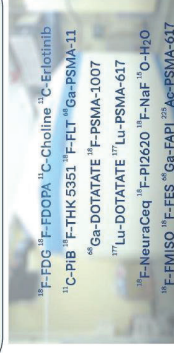


¹⁸O enriched water (H_2^{18}O) (>95%)

Half-life 110 m

Emission → diagnosis (PET scan)

- β^+ (photon 511 keV)



¹⁸F-FDG ¹⁸F-FDOPA ¹⁸C-Choline ¹⁸C-Erlotinib

¹⁸C-PIB ¹⁸F-TMK 5351 ¹⁸F-FLT ¹⁸Ga-PSMA-11

⁶⁸Ga-DOTATATE ¹⁸F-PSMA-1007

¹⁷⁷Lu-DOTATATE ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

¹⁸F-NeuraCept ¹⁸F-PI2620 ¹⁸F-NaF ¹⁸O-H₂O

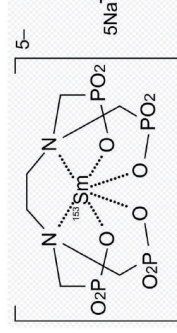
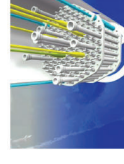
¹⁸F-FMISO ¹⁸F-FES ¹⁸Ga-FAP ¹⁸Ga-PSMA-617

<https://chulabornhospital.cra.ac.th/Medical>

58

Samarium-153

¹⁵³Sm-EDTMP Bone pain palliation



EDTMP = Ethylene Diamine TetraMethylene Phosphonate

Production : reactor



enriched ¹⁵²Sm₂O₃

(26.7% → 97.2%)

Half-life 46.3 h

Emission

- γ 103 keV

- β^- 808 keV

59

Gallium-68

^{68}Ga -DOTATATE	Neuroendocrine tumor
^{68}Ga -PSMA	Prostate cancer



Production

- $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator
- $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$: cyclotron

Half-life 68 m

Emission $\rightarrow$ diagnosis (PET scan)

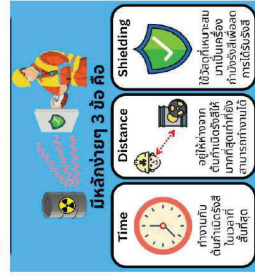
$-\beta^+$ (photon 511 keV)

60

การปฏิบัติงานกับเภสัชภัณฑ์อย่างปลอดภัย

ALARA = As Low As Reasonably Achievable

การปฏิบัติงานให้บรรลุเป้าหมาย โดยได้รับรังสีน้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้



<https://med.egat.co.th/index.php/component/ospagebuilder/?view=page&id=101>

62

Lutetium-177

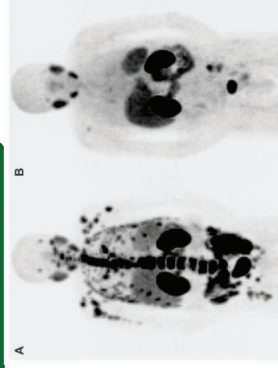


Figure 1. Bone scan ^{67}Ga -PSMA-PET/CT with diffuse bone marrow involvement, soft-tissue infiltration of the left iliac muscle and bulky liver lymph node metastases. (A) excellent treatment response after 6 cycles of ^{177}Lu -PSMA-417 with cumulative 44.2 GBq of treatment activity. (B) Radioligand Therapy with ^{177}Lu -PSMA-417 in Patients with Diffuse Bone Marrow Involvement: Safety and Efficacy Results.

Production : reactor

- $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$
- $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$

Half-life 6.7 d

Emission

$-\gamma$ 113, 208 keV

$-\beta^-$ 497 keV

^{177}Lu -PSMA Prostate cancer

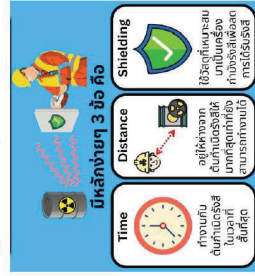
^{177}Lu -DOTATATE Neuroendocrine tumor

61

การปฏิบัติงานกับเภสัชภัณฑ์อย่างปลอดภัย

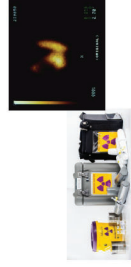
ALARA = As Low As Reasonably Achievable

การปฏิบัติงานให้บรรลุเป้าหมาย โดยได้รับรังสีน้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้

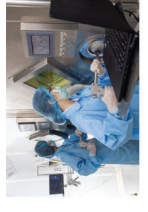


<https://med.egat.co.th/index.php/component/ospagebuilder/?view=page&id=101>

62



สามารถเข้าถึงสิ่งที่ สทน. ให้บริการในปัจจุบัน



Ready-to-use RPs	Application
Na^{131}I capsule for therapy	Hyperthyroidism and Thyroid Cancer
Na^{131}I capsule for diagnosis	Hyperthyroidism and Thyroid Cancer
^{131}I -MIBG for therapy	Neuroblastoma
^{131}I -MIBG for diagnosis	Neuroblastoma
^{68}Ga -PSMA	Diagnosis of prostate cancer
^{68}Ga -DOTATATE	Diagnosis of neuroendocrine tumor
^{177}Lu -DOTATATE	Treatment of neuroendocrine tumor
^{177}Lu -PSMA	Treatment of prostate cancer
^{153}Sm -EDTMP	Bone pain palliation

63



Thank You

Ref. 1.Webinar 7/2025 Radiopharmaceuticals ; TIPA
2.บทควาณการวิจัยและการพัฒนาเภสัชภัณฑ์