

การพัฒนากระบวนการเตรียมและประกันคุณภาพของสารเภสัชรังสี เพื่อการใช้งานทางคลินิก

*จตุพล แสงสุริยัน¹ นิภาวรรณ ปรมาศกุล² โมฬีพัฒน์ แดงประเสริฐ¹ สุดคณิง พุ่มเข็ม¹ วิราณี ศรีเวียง²
และนภารัตน์ มินสาคร¹

¹ ศูนย์ไอโซโทปรังสี สถาบันเทคโนโลยีนิวเคลียร์แห่งชาติ (องค์การมหาชน)

9/9 ม.7 ต.ทรายมูล อ.องครักษ์ จ. นครนายก รหัสไปรษณีย์ 26120

โทรศัพท์ 0 3739 2901-6 โทรสาร 0 373 92913 E-mail: j_sangsuriyan@hotmail.com

² กลุ่มวิจัยและพัฒนานิวเคลียร์ สถาบันเทคโนโลยีนิวเคลียร์แห่งชาติ (องค์การมหาชน)

9/9 ม.7 ต.ทรายมูล อ.องครักษ์ จ. นครนายก รหัสไปรษณีย์ 26120

โทรศัพท์ 0 3739 2901-6 โทรสาร 0 373 92913 E-mail: pomnipa@yahoo.com

บทคัดย่อ

ทำการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตสารเภสัชรังสี ทั้งชนิดที่ผลิตอยู่เดิมและชนิดใหม่ รวมทั้งเริ่มนำระบบประกันคุณภาพมาใช้ในกระบวนการผลิต สำหรับผลิตภัณฑ์บางชนิดที่จะนำไปใช้ทางคลินิก ได้ใช้ methylene diphosphonate kit (MDP kit) เป็นต้นแบบของการพัฒนากระบวนการผลิตโดยเติมสารเพิ่มเนื้อและทำการปิดจุกภายใต้บรรยากาศ N₂ หลังขั้นตอนการทำแห้งด้วยวิธี lyophilization พบว่า MDP kit ที่ผลิตได้มีคุณภาพได้มาตรฐานมีอายุการเก็บรักษาไม่ต่ำกว่า 1 ปี สำหรับ ethylene cysteine kit (EC kit) และ ethylene cysteine dimer (ECD kit) ได้พัฒนาการเตรียมสารตั้งต้นใหม่และเมื่อนำมาผลิต kit ก็ได้คุณภาพตามที่ต้องการเช่นเดียวกัน และได้พัฒนากระบวนการผลิต ^{99m}Tc-Hynic tyrosine(3)octreotide (^{99m}Tc-Hynic TOC) ที่ใช้สำหรับตรวจวินิจฉัยเนื้องอกของระบบต่อมไร้ท่อได้สำเร็จเป็นชนิดแรก ทั้งในรูปของ Tc- kit และ unit dose รวมถึงได้เริ่มจัดทำระบบประกันคุณภาพที่เกี่ยวข้อง ซึ่งล่าสุดศูนย์ไอโซโทปรังสี โดยห้องปฏิบัติการผลิต unit dose และห้องปฏิบัติการผลิต Tc-kit ได้นำเทคโนโลยีการผลิตดังกล่าวมาใช้ในกระบวนการผลิตบริการให้กับโรงพยาบาลต่าง ๆ ทั้งในกรุงเทพฯ และต่างจังหวัดอยู่ในขณะนี้

คำสำคัญ : Hynic-TOC kit, EC kit, ECD kit, สารเภสัชรังสี

Development in the Preparation and the Quality Assurance of Radiopharmaceuticals for Clinical Uses

*Jatupol Sangsuriyan¹, Nipawan Paramatikul², Moleepan Daengprasert¹,
Sudkaneung Pumkem¹, Wiranee Sriwiang² and Naparat Minsakorn¹

¹ Radioisotope Center, Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization),

9/9 Mu 7, Tambon Sai Mun, Ongkharak, Nakhon Nayok 26120

E-mail: j_sangsuriyan@hotmail.com

² Research and Development, Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization),

9/9 Mu 7, Tambon Sai Mun, Ongkharak, Nakhon Nayok 26120

E-mail: pomnipa@yahoo.com

Abstract

Radiopharmaceutical preparation technologies and a specific quality assurance system were developed. The kit formulation and the processing of a MDP kit, were developed as a model. NaCl was added as a bulking agent and the kit was filled with N₂ -gas at a slightly negative pressure before stoppering. The product quality tests met all quality control requirements and at least 1 year shelf life was reported. An EC kit and an ECD kit were also developed from the synthesis of starting materials with successful results. ^{99m}Tc-Hynic TOC, a neuroendocrine diagnostic agent, was developed both in the form of kit formulation and unit dose preparation for patients. The quality assurance systems for the Hynic-TOC kit and the unit dose preparation were set up and the technologies were taken into implementation by Radioisotope Center, TINT, as routine services.

Keywords: Hynic-TOC kit, EC kit, ECD kit, radiopharmaceuticals

1. บทนำ

จากความก้าวหน้าทางการแพทย์ในปัจจุบันนี้การตรวจวินิจฉัยอาการของโรคด้วยเทคนิคทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์มีความสำคัญเป็นอย่างมาก¹ เพราะหากตรวจพบความผิดปกติได้ในระยะเริ่มต้นและกำหนดบริเวณที่มีความผิดปกติได้ถูกต้องครบถ้วน และการตรวจวินิจฉัยพบอาการของโรคตั้งแต่เริ่มต้นทำให้การบำบัดรักษาทำได้ทันทั่วถึง จึงนำไปสู่การฟื้นฟูสุขภาพที่มีประสิทธิภาพโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายสูง จึงเป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตและอนามัยของประชาชนซึ่งเป็นนโยบายที่สำคัญของรัฐบาล กลุ่มวิจัยและพัฒนานิวเคลียร์ด้านการแพทย์และศูนย์ไอโซโทปรังสี ในฐานะหน่วยงานซึ่งรับผิดชอบด้านการวิจัยพัฒนาสารเภสัชรังสีจึงได้ทำการศึกษา วิจัย และพัฒนาการผลิตสารเภสัชรังสีสำหรับการใช้งานด้านเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โดยมุ่งเน้นพัฒนาการผลิตสารเภสัชรังสีที่มีคุณภาพได้ในราคาที่เหมาะสมเพื่อเพิ่มโอกาสให้แก่ผู้ป่วยที่เป็นประชาชนได้ทั่วไปได้เข้าถึงการตรวจรักษาหรือบริการที่เกี่ยวข้องได้มากขึ้น การดำเนินการดังกล่าวนอกจากที่จะมีเป้าหมายลดต้นทุนการผลิตแล้วยังมีจุดมุ่งหมายที่จะพัฒนาระบบการเตรียมและตรวจประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์ให้สอดคล้องตามมาตรฐานสากล เพื่อเป็นหลักประกันถึงคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารเภสัชรังสีที่ผลิตมาใช้งานซึ่งมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องอาศัยความรู้ ความสามารถและความเชี่ยวชาญของบุคลากร และเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพเพิ่มเติมจากที่มีอยู่

นอกจากนั้นแล้วทางหน่วยงานยังได้รับการร้องขอจากกลุ่มแพทย์ที่มีความต้องการใช้สารเภสัชรังสีชนิดใหม่ๆ ที่มีความเฉพาะเจาะจงและมีความไวในการตรวจวินิจฉัยเพิ่มมากขึ้น⁶ และพบว่าสารชีวโมเลกุลและเปปไทด์บางชนิด เช่น อนุพันธ์บางตัวของ somatostatin peptide มีศักยภาพสูงที่จะ

สามารถนำมาพัฒนาเป็นสารเภสัชรังสีที่ให้ความจำเพาะ มีความไว และความแม่นยำในการตรวจวินิจฉัยสูงมาก โดยมีผลต่ออวัยวะปกติน้อย² จากผลการวิจัยมีความเป็นไปได้สูงที่จะนำสารกลุ่มนี้มาใช้ประโยชน์ได้จริงในทางคลินิก คณะผู้วิจัยฯ จึงเพิ่มเติมแผนงานพัฒนาสารชีวโมเลกุลติดฉลากไอโซโทปรังสีที่ได้เคยทำการศึกษาวิจัยไปบ้างแล้วเช่น ^{99m}Tc-HYNIC-TOC , ⁹⁰Y-DOTA-TOC หรือ ⁹⁰Y-DOTA-TATE เป็นต้น มาพัฒนากระบวนการผลิตและเทคนิคการเตรียมเพื่อนำมาผลิตบริการแก่หน่วยงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ตอบสนองความต้องการภายในประเทศ

โครงการนี้ทางหน่วยงานได้ขอรับความสนับสนุนจากทบวงพลังงานปรมาณูระหว่างประเทศ (IAEA) ภายใต้โครงการความร่วมมือประจำปี 2549-2550 (IAEA Technical Co-operation Program 2005-2006) เรื่อง “Development of Radiopharmaceuticals for Clinical Uses in Thailand” รวมทั้งขอความร่วมมือหน่วยงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ของโรงพยาบาลในกรุงเทพมหานครบางแห่งทำหน้าที่ประเมินผลการใช้งานทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้าย

2. วัสดุอุปกรณ์

เครื่องมืออุปกรณ์ส่วนใหญ่จะมีใช้งานอยู่แล้ว บางส่วนได้จัดหาหรือจัดทำขึ้นใหม่หรือได้รับความช่วยเหลือจาก IAEA สารเคมีจะเป็นชนิด AR-Grade ซึ่งจากแหล่งจำหน่ายทั่วไป สารเปปไทด์ชนิดต่าง ๆ จะสั่งซื้อจากผู้ผลิตโดยตรง (Pi Chem, Austria) ไอโซโทปรังสี Tc-99m ได้จาก Tc-generator (GMS) Y-90 ผลิตจาก Sr-90/Y-90 generator

3. วิธีการ

การดำเนินการวิจัยพัฒนาเพื่อบรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าวได้แบ่งกระบวนการหลัก ๆ ออกเป็น 4 ด้าน คือ การพัฒนาศักยภาพของบุคลากร การปรับปรุงห้องปฏิบัติการและจัดหาเครื่องมือที่จำเป็น การพัฒนากระบวนการผลิตสารเภสัชรังสี การพัฒนาสารชีวโมเลกุลติดฉลากไอโซโทปรังสีชนิดใหม่ และระบบประกันคุณภาพที่เกี่ยวข้อง

3.1 การพัฒนากระบวนการผลิตเภสัชรังสี (Tc-kit)

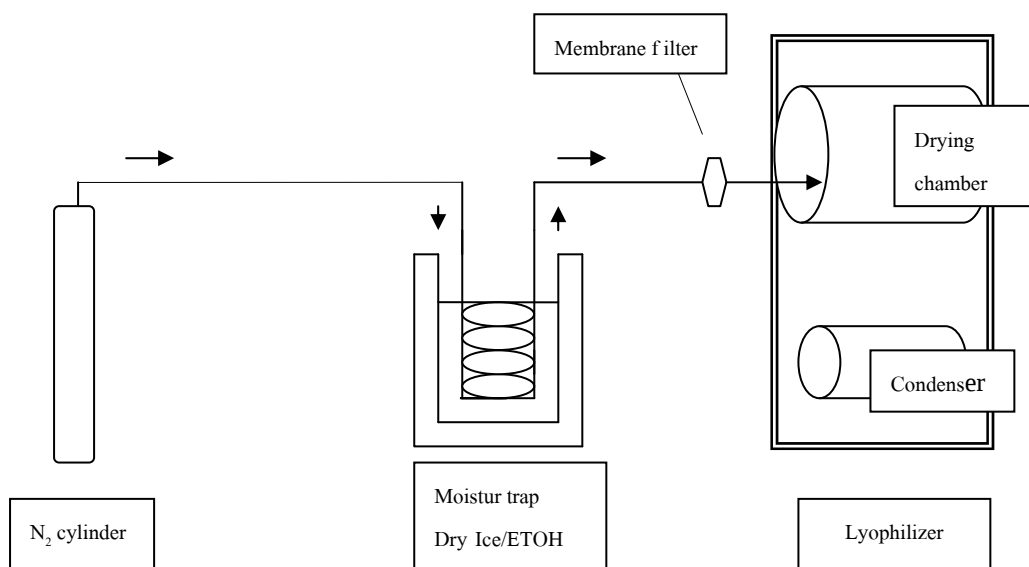
ได้เลือกกระบวนการผลิต MDP kit เป็นต้นแบบ (model) ในการพัฒนา ส่วน kit สำหรับสารเภสัชรังสีของ Tc-99m 3 ชนิดใหม่ที่กำลังมีแนวโน้มความต้องการใช้งานเพิ่มขึ้นมากในระยะ 3-4 ปีมานี้ ได้แก่ EC kit, ECD kit และ MIBI kit^{3,7,8} ซึ่งมีปัญหาที่แตกต่างออกไปได้แยกการดำเนินการพัฒนาการผลิต EC kit, ECD kit และ MIBI kit ไว้อีกส่วนหนึ่ง โดยตั้งเป้าหมายการพัฒนา EC kit และ ECD kit ให้สำเร็จภายในปี 2550 ส่วน MIBI kit จะดำเนินการเฉพาะการเตรียมสารตั้งต้นเท่านั้น

3.1.1 การพัฒนาการผลิต MDP kit

ได้ดำเนินการปัญหาที่เกิดขึ้นจากข้อมูลผลการวิเคราะห์ของฝ่ายควบคุมคุณภาพ หลังจากนั้นทีมงานวิจัยจึงประชุมกลุ่มย่อยสรุปหาสาเหตุและวิธีการที่ดีที่สุดในการแก้ปัญหา

ขั้นตอนที่ 1 การปรับสูตรส่วนผสมของ kit (Kit Formulation) ด้วยการเติมสารเพิ่มเนื้อ (bulking agent) ใน kit content เพื่อเป็นการเพิ่มโครงสร้างเนื้อสาร (Solid Matrix) ให้ Active ingredient กระจายตัวยึดเกาะได้ดีขณะเกิดกระบวนการทำให้แห้งด้วยวิธีการ Lyophilization และเมื่อต้องการนำมาใช้งานก็จะสามารถละลายได้ในทันทีที่เติมน้ำเกลือหรือ $^{99}\text{TcO}_4^-$ ซึ่งจากการศึกษาจากข้อมูลทางวิชาการและการขอคำปรึกษากับผู้เชี่ยวชาญ IAEA มีความเห็นตรงกันให้ใช้ NaCl ในปริมาณน้อยเติมลงใน kit แต่ละขวดในปริมาณ 4.5 mg หรือ 9 mg จากนั้นจึงทดสอบคุณภาพทางเคมีรังสีทางชีววิทยา และทดสอบ Biodistribution study ในสัตว์ทดลอง

ขั้นตอนที่ 2 ปรับปรุงเทคนิคการผลิตจากเดิมทำการปิดจุกยางในสถานะสุญญากาศเปลี่ยนเป็นการปิดจุกยางภายใต้บรรยากาศ inert gas ซึ่งได้เลือกใช้ N_2 -gas (Sterile) โดยการปรับความดันของ N_2 ภายในขวดให้เป็น Negative Pressure เล็กน้อยเท่านั้น ซึ่งในการดำเนินการดังกล่าวจำเป็นต้องใช้ High purity, anhydrous N_2 gas และชุด membrane filter สำหรับกรอง N_2 gas ให้ปราศจากเชื้อที่อาจปะปนก่อนปล่อยเข้าสู่ Drying chamber ของเครื่องทำแห้งก่อนทำการปิดจุกยาง แต่เนื่องจากไนโตรเจนที่ใช้งานอยู่จะบรรจุในถัง Cylinder ภายใต้ความดันสูงซึ่งมักจะมี Moisture ปนอยู่เสมอ จึงต้องจัดทำชุดกักน้ำ (Moisture trap) ใน N_2 gas ก่อนจ่ายเข้าสู่เครื่องทำแห้ง ดังแสดงในรูปที่ 1 หลังจากนั้นจึงติดตามผลการทดสอบคุณภาพของผลผลิตเป็นระยะ ๆ



รูปที่ 1 แสดงอุปกรณ์ การเดินท่อ N_2 -gas, Moisture trap และ Membrane filter

3.1.2 การปรับปรุงพัฒนาการผลิต EC kit และ ECD kit

EC kit เป็นสารประกอบสำเร็จรูปสำหรับเตรียมเป็นสารเภสัชรังสี $^{99m}\text{Tc-EC}$ ใช้สำหรับตรวจวินิจฉัยและศึกษา Kidney function study ส่วน ECD kit เป็นสารประกอบสำเร็จรูปสำหรับเตรียมเป็นสารเภสัชรังสี $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ใช้ตรวจวินิจฉัย Brain Perfusion Study^{6,7} ทั้ง 2 นี้มีปัญหาการผลิตที่เป็นประเด็นสำคัญ คือ ปัญหาการเตรียมสารตั้งต้น ซึ่งการปรับปรุงพัฒนาจะเน้นไปที่การสังเคราะห์สารตั้งต้น ตั้งแต่การทบทวนวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี การคัดเลือกคุณภาพและผู้ผลิต/ขายสารเคมี การให้ความสำคัญกับทักษะฝีมือนักเคมีผู้ปฏิบัติงาน โดยการดูแลและให้คำปรึกษาแนะนำอย่างใกล้ชิดทุกขั้นตอน เนื่องจาก kit ทั้ง 2 นี้ใช้สารตั้งต้นที่มีกระบวนการสังเคราะห์ที่ต่อเนื่องกัน เมื่อสังเคราะห์สาร EC ได้ปริมาณและคุณภาพดีก็จะส่งผลให้การสังเคราะห์สาร ECD ในลำดับขั้นต่อมาได้ผลผลิตที่มีคุณภาพดีไปด้วย และได้ดำเนินการปรับปรุงพัฒนา ทำการสังเคราะห์ จากสารเคมีตั้งต้น ทดลองผลิต EC kit และ ECD kit แล้วจึงทดสอบคุณภาพด้านต่าง ๆ ทางเคมีรังสี ทางชีววิทยา และทดสอบในสัตว์ทดลอง

3.1.3 การปรับปรุงพัฒนาการเตรียมสารตั้งต้น MIBI

MIBI kit มีปัญหาการผลิตคล้ายกับ EC kit และ ECD kit คือปัญหาการสังเคราะห์สารตั้งต้น แต่ในกรณีการผลิต MIBI มีขั้นตอนการสังเคราะห์ทางเคมีที่ยากและซับซ้อนมากกว่าหลายเท่า นอกจากนั้นแล้ว สารเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์เริ่มต้นขั้นแรก (step 1) ผู้ขายได้เลิกผลิตไปแล้ว ทำให้ต้องใช้สารเคมีเก่าที่เคยซื้อเก็บไว้นานแล้วมาทำให้บริสุทธิ์ โดยการกลั่นที่ความดันต่ำ และดำเนินการสังเคราะห์ตามวิธีการที่ทีมงานวิจัยได้เคยพัฒนาร่วมกับนักวิจัยภายนอกสถาบันมาแล้ว แต่เนื่องจากงานในส่วนนี้ จำเป็นต้องใช้นักเคมีฝีมือดีและค่อนข้างจะใช้เวลาในการดำเนินการมาก ประกอบกับทีมงานวิจัยมีบุคลากรอยู่จำกัด จึงได้ตั้งเป้าหมายความสำเร็จไว้ประมาณ 50-70%

3.2 พัฒนาสารชีวโมเลกุลติดฉลากไอโซโทปรังสีชนิดใหม่ และระบบประกันคุณภาพ

3.2.1 พัฒนาสารชีวโมเลกุลติดฉลากไอโซโทปรังสีชนิดใหม่

ได้ตกลงเลือกที่จะพัฒนาเภสัชรังสีที่เริ่มเป็นที่รู้จักและเริ่มมีความต้องการใช้ในวงการแพทย์ ด้านเวชศาสตร์นิวเคลียร์ภายในประเทศ^{4,5} 3 ชนิด คือ $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ $^{90}\text{Y-DOTA-TOC}$ และ $^{90}\text{Y-DOTA-TATE}$ โดยพัฒนาการผลิต Instant kit สำหรับใช้เตรียมสารเภสัชรังสี $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ แล้วจึงทดสอบคุณภาพ ทดลองเตรียมสารเภสัชรังสี $^{90}\text{Y-DOTA-TOC}$ และ $^{90}\text{Y-DOTA-TATE}$ และทดสอบคุณภาพ ทดลองผลิตสารเภสัชรังสี $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ ในรูปของ Unit Dose เพื่อส่งไปทดลองใช้งานทางคลินิก

3.2.2 การพัฒนาระบบประกันคุณภาพ

ดำเนินการเฉพาะส่วนของการพัฒนาสารเภสัชรังสีชนิดใหม่เพื่อใช้ทดสอบทางการแพทย์เท่านั้น
ได้ดำเนินการ จัดทำเอกสาร Documentation ต่าง ๆ ตรวจสอบคุณภาพของเพปไทด์ Hynic-Tyr (3)-
Octreotide ทุก ๆ 6 เดือนขณะเก็บในตู้แช่ -30 °C ตรวจสอบคุณภาพของ เภสัชภัณฑ์สำเร็จรูป
EDDA/Tricine ตรวจสอบ/เฝ้าระวัง ร้อยละของการติดฉลากของผลิตภัณฑ์ทุกครั้งที่ทำการติดฉลาก
หรือผลิตส่งบริการ ตรวจสอบประเมินความสะอาดของห้องปฏิบัติการคลีนรูม ตรวจสอบ HEPA Filter
Leak Test, ตรวจสอบ Room pressure , Temperature, Humidity , ตรวจสอบ Air Flow/ No. of Air
Change ตรวจสอบวัด Air Flow และ Cleanliness Class ของตู้ปฏิบัติการปลอดเชื้อเตรียมยา (Biological
Safety Cabinet)

4. ผลการทดลองและวิจารณ์

4.1 การพัฒนากระบวนการผลิตสารเภสัชรังสี

MDP kit หลังการพัฒนากระบวนการผลิต MDP kit ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพดีเป็นที่น่า
พอใจดังตัวอย่างแสดงในรูปที่ 2 การเพิ่มเนื้อสารโดยการเติม NaCl 4.5 mg หรือ 9 mg ช่วยให้
โครงสร้างของเนื้อตัวยาในขวดเกาะตัวเป็น cake ที่สวยงามตามที่ต้องการ และหลังจากการทดสอบ
คุณภาพพบว่าไม่มีปัญหาเรื่องคุณภาพแต่อย่างใดสามารถเก็บ kit ไว้ได้นานถึง 1 ปี และได้ผ่านการ
ทดสอบคุณภาพด้านต่างๆ Labeling efficiency (with ^{99m}Tc) > 90 % as ^{99m}Tc -MDP in vitro stability
> 6 hr at RT ไม่พบปัญหาใด ๆ เกี่ยวกับ Sterility & Pyrogen Toxicity และ Biodistribution test

EC kit และ ECD kit จากการสังเคราะห์สารตั้งต้น EC ทั้งหมด 9 ครั้ง ได้สารตั้งต้น EC
บริสุทธิ์ 6.30-16.86 g/ครั้ง (Yield 10.44-13.33%) ทดสอบ mp. 245.0-253.3 °C และได้เลือก batch ที่มี
ความบริสุทธิ์สูง (mp. 251-253 °C) มาใช้งานต่อไป การสังเคราะห์สารตั้งต้น ECD จำนวน 3 ครั้ง ได้
ผลผลิต 2 ครั้ง ปริมาณ 2.88 g (yield 23.7%, mp 198.3 °C) และ 2.32 g (yield 24.0%, mp 198.0 °C)

- ผลการทดลองผลิต EC kit จำนวน 10 batch การทดสอบคุณภาพของ EC kit ที่ดำเนินการ
พัฒนาสำเร็จแล้ว ทดสอบคุณภาพ Labeling efficiency (with ^{99m}Tc) 97.2 % in vitro stability 4 hr at
RT ผ่านการทดสอบ Sterility & Pyrogen Toxicity และ Biodistribution test

- ผลการทดสอบคุณภาพของ ECD kit ที่ดำเนินการพัฒนาสำเร็จแล้วจำนวน 8 batch ได้ผ่าน
การทดสอบคุณภาพ Labeling efficiency (with ^{99m}Tc) 91.23 % in vitro stability 4 hr at RT ผ่านการ
ทดสอบ Sterility & Pyrogen Toxicity และ Biodistribution test

ผลการสังเคราะห์ MIBI (2-methoxy isobutyl isonitrile)

ได้ทำการทดลองสังเคราะห์ MIBI ตามขั้นตอนต่าง ๆ ไปได้ประมาณ 50 % ตามเป้าหมายที่ตั้งไว้ ได้สังเคราะห์ถึงขั้นที่ 2 (2-methoxy acetone cyanohydrin) ไปแล้ว จำนวน 7 batch และจะได้ส่งมอบงานส่วนที่เหลือให้เจ้าหน้าที่ของศูนย์ไอโซโทปรังสีต่อไป

4.2 พัฒนาระบบชีวโมเลกุลติดฉลากไอโซโทปรังสีชนิดใหม่และการพัฒนาระบบประกันคุณภาพ

ได้พัฒนา Formulation protocol สำหรับการผลิต Instant kit (Lyophilized kit) สำหรับเตรียม ^{99m}Tc -Hynic-Tyr⁽³⁾Octreotide ประกอบด้วย Vial 1 EDDA/Tricine, Vial 2 phosphate buffer Vial 3 Hynic-TOC peptide (Frozen) นอกจากนั้นแล้ว ยังได้จัดทำวิธีเตรียม (Labeling Protocol) ติดฉลาก Instant kit กับ Tc-^{99m} สำหรับเตรียมเป็นสารเภสัชรังสี $^{99m}\text{Tc-Tyr}^3\text{-Octreotide}$ และวิธีทดสอบคุณภาพด้านต่าง ๆ ของผลผลิตก่อนที่จะนำไปใช้งาน

ผลการทดสอบคุณภาพ สามารถเตรียมสารเภสัชรังสี $^{99m}\text{Tc-Hynic-Tyr}^{(3)}\text{Octreotide}$ ได้สำเร็จทั้งนี้ เตรียมจากเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูป EDDA/Tricine โดยสารเภสัชรังสีที่เตรียมได้มีความปลอดภัยปราศจากสารก่อไข่ มีความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี (radiochemical purity) เกิน 95% มีความคงตัว (*In vitro* stability) นานกว่า 6 ชั่วโมง และมีอัตราส่วนของการสะสมที่อวัยวะเป้าหมายต่ออวัยวะแวดล้อมสูง

ผลการทดลองเตรียมสารเภสัชรังสี $^{90}\text{Y-DOTA-TOC}$ และ $^{90}\text{Y-DOTA-TATE}$ และทดสอบคุณภาพ ในการทดลองต้องใช้ไอโซโทปรังสี Y-90 (Yttrium-90) ซึ่งทีมงานวิจัยได้ทดลองเตรียมขึ้นใช้เองในรูปของ $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ -Generator ขนาดเล็ก แล้วมาผ่านกระบวนการทางเคมีให้อยู่ในรูปของ $^{90}\text{YCl}_3$ และบางครั้งใช้ Y-90 ที่ได้รับความอนุเคราะห์จากหน่วยงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ รพ.รามาริบัติ (พญ. วนิดา) ซึ่งเป็น Y-90 ที่สั่งนำเข้าจากต่างประเทศและเหลือจากการใช้งาน แต่ผลการทดลองติดฉลาก Y-90 ที่ได้จากทั้ง 2 แหล่งกับ DOTA-TOC หรือ DOTA-TATE ยังไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร ซึ่งงานที่ดำเนินการนี้ จะเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการพัฒนาต่อไปในอนาคต

ผลการทดลองผลิตสารเภสัชรังสี $^{99m}\text{Tc-Hynic-Tyr}^{(3)}\text{Octreotide}$ เพื่อส่งไปทดลองใช้งานทางคลินิกได้ ดำเนินการเตรียมยาในห้องปฏิบัติการคลินิก เตรียมสารเภสัชรังสี $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ ตรวจสอบคุณภาพ บรรจุหีบห่อ และจัดส่งไปให้แพทย์ที่หน่วยงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ให้ทันตามกำหนดเวลาที่ต้องการ ได้ส่งไปใช้งานทางคลินิกที่เวชศาสตร์นิวเคลียร์ ศิริราชพยาบาล และเวชศาสตร์นิวเคลียร์ รพ.รามาริบัติ ในช่วง 1 เม.ย. 2550 - 30 ก.ย. 2550 จำนวน 8 ครั้ง (8 dose) และหลังจากนั้นก็ยังคงส่งให้ศูนย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์ของโรงพยาบาลอื่น ๆ ในกรุงเทพทดลองใช้อีกหลายแห่ง

ผลการพัฒนาระบบประกันคุณภาพดำเนินการเฉพาะสารเภสัชรังสีเพื่อใช้ทดสอบทางการแพทย์ โดยได้จัดทำ PRODUCTION RECORD for EDDA/Tricine kit, Phosphate Buffer

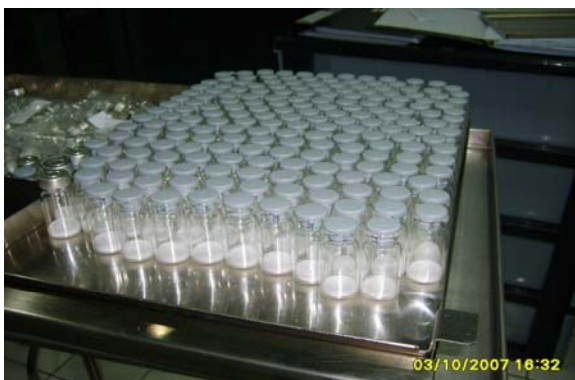
ประกอบด้วยหัวข้อต่าง ๆ เช่น Weighing, Material Preparation, Buffer Preparation Procedure, Sterilization and Quality Control จัดทำ BATCH PROCESSING RECORD และ DISPENSING RECORD สำหรับการเตรียม ^{99m}Tc -HYNIC-TOC ประกอบด้วยหัวข้อต่าง ๆ เช่น Material Preparation Record, Tool Preparation Record, Room and Equipment Cleaning Record, Manufacturing Process (Labelling of ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, Sep-Pak Purification, Dispensing of the patient dose and Quality Control by Sep-Pak cartridge, ITLC and HPLC) and Result

- การประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ทั้งในส่วนของการเพปไทด์ Hynic-Tyr⁽³⁾-Octreotide เกสซ์ภัณฑ์สำเร็จรูป EDDA/ Tricine kit และเกสซ์ภัณฑ์ ^{99m}Tc -Hynic-Tyr(3)-Octreotide ไม่พบปัญหาคุณภาพหรือประสิทธิภาพของสารเกสซ์ภัณฑ์แต่อย่างใด

- การตรวจประเมินความสะอาดของห้องปฏิบัติการคลินิกใน ปี 2550 ได้ทำการตรวจประเมินระบบห้องปฏิบัติการคลินิกสำหรับเตรียมสารเกสซ์ภัณฑ์ของ Tc- 99m ไปแล้ว 2 ครั้ง (27 / 02 / 2550 และ 12 / 09 / 2550) ทั้ง 2 ครั้ง เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

5. สรุปและข้อเสนอแนะ

ได้ดำเนินการโครงการการพัฒนากระบวนการเตรียมและประกันคุณภาพของสารเกสซ์ภัณฑ์เพื่อการใช้งานทางคลินิก 2548 ซึ่งเป็นโครงการเชิงบูรณาการ ได้ประสบความสำเร็จตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้เกือบทั้งหมด ทั้งด้านการพัฒนาบุคลากร การพัฒนาโครงสร้างพื้นฐานทั้งส่วนของห้องปฏิบัติการและเครื่องมืออุปกรณ์ และการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตสารเกสซ์ภัณฑ์ชนิดต่าง ๆ ทั้งชนิดที่ใช้งานอยู่แล้วและชนิดใหม่ ๆ รวมทั้งการริเริ่มนำระบบประกันคุณภาพเข้ามาใช้ในระบบการผลิตเพื่อยกระดับมาตรฐานผลิตภัณฑ์ให้เป็นที่ยอมรับตามเกณฑ์มาตรฐานสากล และขณะนี้ศูนย์ไอโซโทปรังสีได้นำเทคโนโลยีดังกล่าวมาใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์ชนิดต่าง ๆ รวมทั้งผลิตภัณฑ์ใหม่ ๆ อย่างเช่น ^{99m}Tc -Hynic-Tyr⁽³⁾-Octreotide ทั้งในรูปแบบ Tc-kit และ Unit Dose (รูปที่ 2 และรูปที่ 3)



รูปที่ 2 ผลิตภัณฑ์ MDP kit
หลังการปรับปรุงพัฒนากระบวนการผลิต

รูปที่ 3 ^{99m}Tc -Hynic-TOC (Unit Dose)
พร้อมส่งไปใช้งาน

6. กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยพัฒนานี้ได้รับสนับสนุนส่วนหนึ่งจาก IAEA ด้านทุนฝึกอบรม/ดูงานผู้เชี่ยวชาญและเครื่องมืออุปกรณ์ และผู้ร่วมวิจัยฯ ขอขอบพระคุณหน่วยงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ รพ.ศิริราช รพ.รามาธิบดี และโรงพยาบาลอื่น ๆ ในการให้ข้อมูลผลการใช้งานสารเภสัชรังสี การสนับสนุนสารรังสี ^{90}Y และเจ้าหน้าที่ศูนย์ไอโซโทปรังสีทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือในการดำเนินงานต่าง ๆ

7. เอกสารอ้างอิง

1. จิราภรณ์ โตเจริญชัย และภาวนา ภูสุวรรณ เทคโนโลยีทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ พิมพ์ครั้งที่ 2 กรุงเทพมหานคร สำนักพิมพ์ พี.เอ.ลิฟวิ่ง, 2545.
2. A. Otte, E.Jermann, M.Behe. et al, DOTATOC: a powerful new tool for receptor mediated radionuclide therapy, Eur J Nucl Med (1997) 24:792-795.
3. Laohawilai,-S.; Sangsuriyan,-J.; Poramatikul,-N. et al, Synthesis, Preparation and Quality Control of ^{99m}Tc -ECD. Proceedings of the 7th Nuclear Science and Technology Conference Dec (1998) 666p.
4. Marion de jong, Willium H. Bakker, Eric P. Krenning. et al, Yttrium-90 and indium-111 labelling, receptor binding and biodistribution of $[\text{DOTA}^0, \text{D-Phe}^1, \text{Tyr}^3]\text{octreotide}$, a promising somatostatin analogue for radionuclide therapy. Eur J Nucl Med (1997) 24:368-371.
5. Marta Cremonesi, Mahila Ferrari, Stefania Zoboli. et al, Biokinetic and dosimetry in patients administered with ^{111}In -DOTA-Tyr³-octreotide: implications for internal radiotherapy with ^{90}Y -DOTATOC. Eur J Nucl Med (1999) 26:877-886.
6. Peters AM, The Use of Nuclear Medicine in Infections, The British Journal of Radiology, 71(1998): 252-261.

7. Thongyoi,-C.; Sangsuriyan,-J.; Poramatikul,-N. et al, Preperation of ^{99m}Tc -methoxy isobutyl isonitrile. Proceedings of the 4th Nuclear Science and Technology Conference 1992. 613p. p.42-53.
8. Thongyoi,-C.; Sangsuriyan,-J.; Poramatikul,-N. et al, Study of optimum conditions for preparation of ^{99m}Tc - methoxy isobutyl isonitrile (MIBI). Proceedings of the 5th Nuclear Science and Technology Conference Nov 1994. 514 p. p.A25-A35.