

การเตรียมสารเภสัชรังสี ^{188}Re -HEDP และ ^{188}Re (V)-DMSA

สำหรับใช้ศึกษาประสิทธิภาพการบำบัดรักษาก่อนใช้โรคมะเร็ง

* จตุพล แสงสุริยัน¹ นิภาวรรณ ปริมาธิกุล² วิราณี ศรีเวียง² ทิพย์นันท์ งามประหยัด¹
บุญอุมา เขาวนฤทธิ¹ ภัทราภรณ์ ทองโสภะ¹ สุกัญญา ยาเสรีจ² และอรรักษ์ จันทะวงษ์²

¹ศูนย์ไอโซโทปรังสี ²กลุ่มวิจัยและพัฒนาชีวเคมี

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

บทคัดย่อ

ได้พัฒนาการเตรียมสารเภสัชรังสีของ ^{188}Re -188 ชนิดใหม่ 2 ชนิดคือ ^{188}Re -HEDP และ ^{188}Re (V)-DMSA ซึ่งเป็นยาสำหรับใช้บำบัดรักษาอาการปวดกระดูกที่เกิดจากการแพร่กระจายของโรคมะเร็งในผู้ป่วย ยาทั้งสองชนิดจะเตรียมจากสารประกอบสำเร็จรูป (lyophilized kit) เพื่อทำให้เกิดความสะดวกในการใช้งาน โดยได้ผ่านการตรวจสอบคุณภาพด้านต่าง ๆ ตามมาตรฐานสากลที่กำหนด สามารถเตรียมได้ด้วยเทคนิคง่าย ๆ โดยใช้ไอโซโทปรังสี ^{188}Re จาก $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -generator ให้เปอร์เซ็นต์การติดฉลากที่สูงเกิน 95% มีสมบัติปลอดภัย ไม่มีสารก่อกวน และสามารถเตรียมได้ในหน่วยงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ของโรงพยาบาลภายใน 1 ชั่วโมง จากการทดลองส่งยา ^{188}Re -HEDP ไปให้หน่วยงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์บางแห่งนำไปใช้รักษารักษาอาการปวดกระดูกกับผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลามมาที่กระดูก รายงานสรุปการรักษาในผู้ป่วยจำนวนไม่ต่ำกว่า 50 ราย พบว่าผลการรักษาได้ผลดี และไม่พบอาการแทรกซ้อนหรือผลกระทบต่อการสร้างเม็ดเลือดที่ร้ายแรงแต่อย่างใด แสดงให้เห็นว่าสารเภสัชรังสีชนิดใหม่นี้มีความเหมาะสม ปลอดภัย สะดวกต่อการนำมาใช้งานทางคลินิก และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ^{188}Re -HEDP ได้รับการพิสูจน์ในระดับคลินิกแล้วว่าเป็นสารเภสัชรังสีที่มีประสิทธิภาพต่อการบำบัดรักษาอาการปวดกระดูกในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

คำสำคัญ : ^{188}Re -HEDP ^{188}Re (V)-DMSA บรรเทาอาการปวดกระดูก การบำบัดรักษาด้วยสารเภสัชรังสี

Preparation of ^{188}Re -HEDP and ^{188}Re (v)-DMSA for Clinical Studies in

Treatment of Cancer Patients

* Jatupol SANGSURIYAN¹, Nipavan PORAMATIKUL², Wiranee SRIWIANG²,
Tipanan NGAMPAYAD¹, Bunuma JOWANARIDHI¹, Pattraporn TONGSOPA¹,
Sukanya YASET² and Auraruk CHANTHAWONG²

¹Radioisotope Center, ²Research and Development,

Thailand Institute of Nuclear Technology (Public Organization),

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

Phone: 0 3739 2901-6, Fax: 0 373 92913, E-mail: j_sangsuriyan@hotmail.com

Abstract

Preparation techniques and the labeling protocols of two new therapeutic radiopharmaceuticals for bone pain palliation, $^{188}\text{Re(V)}\text{-DMSA}$ and $^{188}\text{Re-HEDP}$, were developed. The agents were prepared from lyophilized kit and subsequently labeled with Re-188, freshly eluted from $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -generator, prior to use. The radiopharmaceuticals were tested for quality control before delivering to nuclear medicine centers. Both $^{188}\text{Re(V)}\text{-DMSA}$ and $^{188}\text{Re-HEDP}$ were sterile, non-pyrogenic and could be compounded onsite with a high labeling yield of greater than 95%. The preparations for patient dose, including QC, was completed within 1 hour and one of these agents, $^{188}\text{Re-HEDP}$ (30-66 mCi/dose), were delivered to some nuclear medicine centers for treatment of bone pain in more than 50 patients with bone metastasis. The initial results of pain relief improvement were reported without severe side effects or hematopoietic toxicity. This preliminary data indicated that these agents are practical for clinical application and especially $^{188}\text{Re-HEDP}$ has been proven to be a safe and effective therapeutic radiopharmaceutical for metastatic bone pain.

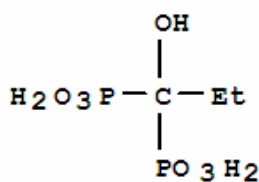
Keywords: $^{188}\text{Re-HEDP}$, $^{188}\text{Re(V)}\text{-DMSA}$, bone pain palliation, radionuclide therapy

บทนำ

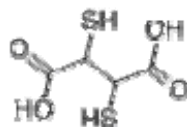
อาการปวดกระดูกเนื่องจากการแพร่กระจายของโรคมะเร็งมาที่กระดูกมักจะพบได้เสมอในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม และชนิดของโรคที่พบบ่อยได้แก่ โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม มะเร็งโพรงจมูก มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งไทรอยด์ มะเร็งช่องท้อง เป็นต้น ซึ่งผู้ป่วยจะต้องได้รับยาบรรเทาอาการปวดตลอดเวลา ทั้งนี้ เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นในระหว่างกระบวนการบำบัดรักษาทางการแพทย์ ยาที่แพทย์ให้กับผู้ป่วยเพื่อบรรเทาอาการปวดดังกล่าว มีทั้งยาที่มีผลทางระบบประสาทเช่น มอร์ฟีน ซึ่งมีผลระงับปวดชั่วคราวระยะเวลานั้น ๆ รวมทั้งไม่อาจใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน ๆ ได้ และอีกประเภทหนึ่งคือยาที่มีผลยับยั้งและทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรง ซึ่งมีทั้งยารักษารโรคมะเร็งทั่ว ๆ ไป (chemotherapy) และรวมถึงยาเภสัชรังสี (therapeutic radiopharmaceuticals) ชนิดต่าง ๆ เช่น P-32 (orthophosphate), Sr-89 (strontium chloride), Sm-153 (EDTMP) และ Re-186 (HEDP) และ Re-188 (HEDP, DMSA) ในระยะหลัง ๆ มา นี้ ยาเภสัชรังสีเริ่มได้รับการยอมรับมาใช้ในวงการแพทย์มากขึ้น เช่น สารเภสัชรังสีของ Rhenium-188 บางชนิดได้รับการพัฒนาให้มีคุณภาพและมีประสิทธิภาพมากขึ้น ลดผลข้างเคียงที่กระทบต่อผู้ป่วยให้น้อยที่สุดในระดับที่เป็นที่ยอมรับได้ รวมทั้งลดระยะเวลาที่ต้องใช้ยาซ้ำให้นานขึ้น ตัวอย่างของยาเภสัชรังสีกลุ่มนี้ได้แก่ Re-188 HEDP (Rhenium-188 hydroxyethylenediphosphonate) และ Re-188(V)DMSA (rhenium -188 dimercaptosuccinic acid) (รูปที่ 2) เป็นสารเภสัชรังสีที่ใช้ไอโซโทปรังสีของ Re-188 (รูปที่ 1) ซึ่งเป็นไอโซโทปรังสีที่มีครึ่งชีวิตสั้น (16.9 h) ให้รังสีบีตาพลังงานสูง (β_{max}^+ 2.12 MeV) มีประสิทธิภาพใน

การทำลายเซลล์มะเร็ง ในขณะที่เดียวกันก็ให้รังสีแกมมา 155 KeV สามารถติดตามและประเมินผลการได้รับรังสีของคนไข้ได้ในเวลาเดียวกัน และยังสามารถเพิ่ม dose ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยได้สะดวก ไม่ก่อให้เกิดปัญหาเรื่องการจัดการ radioactive waste และ ที่สำคัญ เป็นไอโซโทปรังสีที่นำมาใช้ได้ ในรูปของ W-188/Re-188 generator (รูปที่ 3) เช่นเดียวกับ Tc-generator แต่มีอายุใช้งานได้นานถึง 5-6 เดือน สามารถใช้งานได้ทุกวันใน 1-2 เดือนแรก และทุก ๆ 2-3 วันในระยะหลังจากนั้น ระดับความแรงรังสีมีตั้งแต่ประมาณ 250 mCi ถึง 1 Ci ตามความต้องการ

Re-188 HEDP (rhenium hydroxyethylenediphosphonate) และ Re-188(V)DMSA (rhenium dimercaptosuccinic acid) ได้ถูกพัฒนามาใช้งานทางการแพทย์โดยทีมวิจัยคณะต่าง ๆ ในต่างประเทศมาระยะหนึ่งแล้ว^[2-4,10] และบางคณะก็เริ่มนำมาทดสอบใช้งานทางคลินิกไปแล้ว^[5-8] สำหรับประเทศไทยได้มีการศึกษาพัฒนาสารเภสัชรังสี Re-188 HEDP เป็นครั้งแรก โดยทีมวิจัยของวิราณีและคณะ^[11] ในงานวิจัยพัฒนาฯ ครั้งนี้คณะผู้วิจัยได้รายงานการพัฒนาการเตรียมสารเภสัชรังสีของ Re-188 ทั้ง 2 ชนิด คือ Re-188 HEDP และ Re-188(V)DMSA ให้สามารถเตรียมยาใช้งานด้วยเทคนิคง่าย ๆ โดยศูนย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์หรือในห้อง Lab เตรียมยาในโรงพยาบาลได้สะดวก ให้ได้ยาเภสัชรังสีที่มีคุณภาพและมีประสิทธิภาพสูงไม่ด้อยไปกว่ายาที่สั่งนำเข้าจากต่างประเทศที่มีราคาแพงมาก

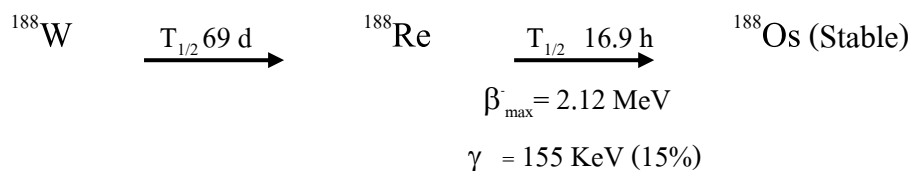


(a) HEDP



(b) DMSA

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ 1-hydroxyethylidene diphosphonic acid (HEDP) (a) และ dimercaptosuccinic acid (DMSA) (b)



รูปที่ 2 Decay scheme for ${}^{188}\text{W}$ และ ${}^{188}\text{Re}$



รูปที่ 3 W-188/Re-188 generator HEDP kit และ DMSA(V) kit

วัสดุอุปกรณ์

HEDP เป็นผลิตภัณฑ์ของ Fluka Chemical, DMSA (V) kit เป็นผลิตภัณฑ์ของ ศูนย์ไอโซโทปรังสี สทน. W-188/Re-188 generator เป็นผลิตภัณฑ์ของ Polatom, Poland และสารเคมีส่วนใหญ่เป็นชนิด AR-Grade ซื้อมาจากบริษัทผู้แทนจำหน่ายทั่วไป เช่น Sigma, Aldrich, Fluka และ Merck

วิธีการ

1 วิธีการเตรียมสารเภสัชรังสี Re-188 HEDP

1.1 เตรียม HEDP kit (Formulation of HEDP kit)

เตรียม HEDP kit ตามวิธีการของวิราณีและคณะ^[1] การเตรียมจะดำเนินการในห้องปฏิบัติการคลีนรูม การปฏิบัติงานต่าง ๆ เป็นไปตามหลักเกณฑ์ของ GMP วิธีการโดยสรุปคือเตรียมสารละลายในน้ำกลั่นยาฉีด (SWI) ปริมาตร 200 ml โดยให้ความเข้มข้นของสารต่าง ๆ ต่อปริมาตร 1 มิลลิลิตร ดังนี้ 1-hydroxyethylidene diphosphonic acid (HEDP) 15 mg gentisic acid (GA) 4 mg และ NH_4ReO_4 0.05mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 3 mg (ละลาย $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ด้วย conc. HCl) ปรับ pH สารละลายให้ได้เท่ากับ pH 1.0 แล้วทำให้ปราศจากเชื้อด้วยการกรองด้วย millipore filter ($0.22 \mu\text{m}$) พร้อมแบ่งตวงใส่ขวด sterile vial ขวดละ 1 ml ปิดจุกยาง และนำไปทำให้แห้งด้วยกระบวนการ freeze drying ซึ่งจะทำได้ HEDP Kit ที่พร้อมนำมาติดฉลากกับ Re-188 และจะมีการตรวจสอบคุณภาพของ HEDP Kit ด้านต่าง ๆ ทั้ง biological QC และ radiochemical QC เป็นระยะ ๆ หลังจากวันผลิตเป็นเวลา 6 เดือนถึง 1 ปี

นอกจากนั้นแล้วยังต้องเตรียมสารละลายของ 0.5M sodium acetate pH 12 และ 1N hydrochloric acid สำหรับนำมาใช้ปรับ pH ขณะเตรียมยา แบ่งดวงสารละลายบรรจุในขวด sterile vial ขวดละ 1 ml ปิดจุกยางและฝาอะลูมิเนียมแคป ทำให้ปลอดเชื้อโดยวิธีการ autoclave

1.2 เตรียมสารเภสัชรังสี Re-188 HEDP และทดสอบคุณภาพ

เตรียมสารไอโซโทปรังสี $^{188}\text{ReO}_4^-$ จาก W-188/Re-188 generator ตามวิธีการที่ผู้ผลิตแนะนำ แล้วปรับความเข้มข้นรังสีให้ได้ตามที่ต้องการ (30-60 mCi/ml) เติม $^{188}\text{ReO}_4^-$ 1-3 ml ลงในขวด HEDP kit ตรวจสอบ pH ของสารละลายให้ได้ pH 1.0 ถ้าสูงกว่าให้ปรับด้วย 1N HCl แล้วจึงนำไปให้ความร้อนใน water bath 100°C เป็นเวลา 15 นาที แล้วนำออกมาทิ้งให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง 5-10 นาที ปรับ pH อีกครั้งด้วย 0.5 M sodium acetate pH 12 ให้ได้ pH 5.5-6.0 เมื่อนำมาผ่านการทดสอบคุณภาพแล้วสามารถนำไปใช้ได้ทันที

ทดสอบคุณภาพ Re-188 HEDP ด้วยโครมาโทกราฟี 2 ระบบ

ระบบ 1; ITLC-SG/ solvent acetone $R_f_{\text{Free ReO}_4^-} = 1.0$ $R_f_{\text{Re-188 HEDP}} = 0.0-0.1$ และ $R_f_{\text{Re-RH}} = 0.0-0.1$

ระบบ 2; ITLC-SG/solvent 0.9%NaCl $R_f_{\text{Free ReO}_4^-} = 1.0$ $R_f_{\text{Re-188 HEDP}} = 1.0$ และ $R_f_{\text{Re-RH}} = 0.0-0.1$

นำ ITLC ทั้ง 2 ชุดมานับวัดรังสีด้วย TLC-scanner (GITA Raytest) แล้วคำนวณค่า radiochemical purity

2. การเตรียมสารเภสัชรังสี Re-188 (V) DMSA และทดสอบคุณภาพ

เตรียมสารไอโซโทปรังสี ReO_4^- จาก W-188/Re-188 generator ตามวิธีการที่ผู้ผลิตแนะนำ แล้วปรับความเข้มข้นรังสีให้ได้ตามที่ต้องการ (20-30 mCi/ml) เพื่อที่จะนำมาใช้สำหรับเตรียม Re-188 DMSA โดยใช้ DMSA(V) kit โดยพัฒนาคัดแปลงตามวิธีการของ P.J. Blower^[9] สรุปวิธีการดังนี้

ก่อนเตรียมยาให้เตรียมสารละลาย $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / 0.1N HCl และ 7% NaHCO_3 / SWI ทำให้ปราศจากเชื้อด้วยวิธี millipore filtration พร้อมแบ่งดวงบรรจุในขวด sterile vial ขวดละ 1 ml

เตรียม Re-188(V) DMSA โดยเติม 500 μg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ และ $^{188}\text{ReO}_4^-$ 1-3 ml ลงในขวด DMSA(V) kit เขย่าเล็กน้อย แล้วนำไปให้ความร้อนที่ 100°C ใน water bath เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นทิ้งให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง แล้วเติม 0.1 ml 7% NaHCO_3 จากนั้นจึงดูดสารละลายในขวดทั้งหมดไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย QMA column, anion exchange (QMA Sep-Pak®, Waters) ล้าง Free ReO_4^- ด้วย 0.5 M NaOAc pH 4.4 และชะ Re-188(V) DMSA ด้วย 7% NaHCO_3 pH 8.0 พร้อมทั้งกรองให้ปราศจากเชื้อด้วย millipore filter (0.22 μm) ก็สามารถนำไปใช้งานได้เมื่อผ่านการตรวจสอบคุณภาพ

การตรวจสอบคุณภาพการติดฉลากด้วยวิธีโครมาโทกราฟี 2 ระบบ

ระบบ 1 ; whateman No.1 / MEK (methyl ethyl ketone)

$$Rf_{\text{Free ReO}_4^-} = 1.0 \quad Rf_{\text{Re-188(V)DMSA}} = 0.0 \quad Rf_{\text{Re-RH}} = 0.0$$

ระบบ 2 ; TLC silica gel 60 / n-butanol : Acetic acid : H₂O (3:2:3)

$$Rf_{\text{Free ReO}_4^-} = 0.8-1.0 \quad Rf_{\text{Re-188(V)DMSA}} = 0.4-0.6 \quad Rf_{\text{Re-RH}} = 0.0$$

นำ ITLC ทั้ง 2 ชุดมานับวัดรังสีด้วย TLC-scanner (GITA Raytest) แล้วคำนวณค่า radiochemical purity

3. การใช้งานทางคลินิกและประเมินผลการใช้งานกับผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลาม

ทางคณะผู้วิจัยได้ให้ความร่วมมือกับแพทย์ของหน่วยงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ของโรงพยาบาลต่าง ๆ ที่มีความต้องการใช้ยาสำหรับบำบัดรักษาผู้ป่วยเนื่องจากโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ในการดำเนินการดังกล่าวทางห้องปฏิบัติการของ สทท. โดยคณะทีมวิจัยฯ จะเป็นผู้เตรียมยาให้โดยไม่คิดค่าใช้จ่ายใด ๆ ยาจะส่งให้กับศูนย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์ ทั้งในรูปแบบของยาพร้อมใช้ (ready to use) สำหรับโรงพยาบาลในกรุงเทพ และแบบ kit พร้อมสารไอโซโทปรังสี $^{188}\text{ReO}_4^-$ สำหรับโรงพยาบาลที่อยู่ในต่างจังหวัด สามารถเตรียมยาที่ห้อง Lab ของ ศูนย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์ (on site compounding) ได้เอง ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับยาเภสัชรังสีในอัตรา 1.1 mCi/นน.ตัว 1 kg โดยเฉลี่ยประมาณ 50-60 mCi/dose ต่อราย ยาเภสัชรังสีที่ใช้เกือบทั้งหมดจะเป็น Re-188 HEDP นอกนั้นมีเพียง 2-3 รายเท่านั้นที่ใช้ Re-188 (V) DMSA หลังจากนั้นก็จะประสานงานกับแพทย์หรือเจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบ เพื่อให้ช่วยประเมินผลการรักษา

ผลการทดลองและวิจารณ์

1. ผลการเตรียมสารเภสัชรังสี Re-188 HEDP และ Re-188 (V) DMSA

ผลการตรวจสอบคุณภาพสารเภสัชรังสี Re-188 HEDP ที่เตรียมจาก HEDP kit โดยใช้ Re-188 จาก W-188/Re-188 Generator พบว่า ทั้ง kit และสารเภสัชรังสี มีคุณภาพเป็นไปตามเกณฑ์มาตรฐานสากล ผ่านการทดสอบมาตรฐานทางชีววิทยา (sterility, pyrogen, toxicity tests) จากผลการเตรียมสารเภสัชรังสี Re-188 HEDP ให้เปอร์เซ็นต์ radiochemical purity ที่สูงมากกว่า 95% (n=50) และยังคงมี *in vitro* stability ที่ดีไม่ต่ำกว่า 4 ชั่วโมงหลังเตรียมยา และจากการทดลองเก็บ HEDP kit ที่ผลิต lot เดียวกันนี้ในตู้เย็นที่ 4 °C พบว่าสามารถเก็บไว้ได้นานถึง 1 ปีโดยยังคงมีร้อยละการติดฉลากที่สูงเกิน 90%

ผลการเตรียมสารเภสัชรังสี Re-188(V)DMSA พบว่าหลังผ่านขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์ด้วย QMA column มีเปอร์เซ็นต์ความบริสุทธิ์ทาง radiochemical purity สูงมากกว่า 97% (n=20) และจากการทดสอบคุณภาพทางด้านทางชีววิทยา (sterility, pyrogen, toxicity tests) ก็ผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานเช่นเดียวกัน

2. ผลการใช้งานทางคลินิกและการประเมินผลการใช้งานกับผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลาม

จากรายงานสรุปการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามที่มีสาเหตุมาจากโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ได้แก่ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมไทรอยด์ มะเร็งช่องท้อง เป็นต้น จำนวนไม่ต่ำกว่า 56 ราย ซึ่งเป็นผู้ชาย 15 รายและผู้หญิง 41 ราย ที่มีอายุอยู่ในช่วง 21-78 ปี หลังจากได้รับยาผู้ป่วยสามารถเดินทางกลับบ้านได้ทันที ผลการรักษาให้ผลดีเช่นเดียวกับยาเภสัชรังสีที่ใช้อยู่เดิม เช่น $^{89}\text{SrCl}$ หรือ $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ หรือให้ผลดีกว่าในรายงานผู้ป่วยบางราย โดยผลจากการตรวจร่างกายและผลจากภาพถ่ายรังสีกระดูกแบบทั่วทั้งตัว (bone scan) ดีขึ้น ซึ่งผลการรักษาต่อครั้ง สามารถอยู่ได้นานประมาณ 3 เดือน และไม่พบอาการแทรกซ้อนหรือผลกระทบต่อการสร้างเม็ดเลือดที่ร้ายแรงแต่อย่างใด

สรุป

จากการพัฒนาการเตรียมสารเภสัชรังสีของ Re-188 ชนิดใหม่ 2 ชนิดคือ $^{188}\text{Re-HEDP}$ และ $^{188}\text{Re(V)-DMSA}$ สำหรับใช้เป็นยาบำบัดรักษาอาการปวดกระดูกที่เกิดจากการแพร่กระจายของโรคมะเร็งในผู้ป่วย โดยเตรียมยาทั้งสองชนิดจากสารประกอบสำเร็จรูป (HEDP kit, DMSA kit) และ W-188/Re-188 generator ทั้ง 2 ชนิดมีความสะดวกต่อการใช้งาน สามารถเตรียมได้ด้วยเทคนิคง่าย ๆ เสรีภายใน 1 ชั่วโมง รวมทั้งการทดสอบคุณภาพที่จำเป็น ให้ได้สารเภสัชรังสี $^{188}\text{Re-HEDP}$ และ $^{188}\text{Re(V)-DMSA}$ ที่มีคุณภาพสูงตามมาตรฐาน สามารถนำไปใช้งานทางคลินิกได้อย่างปลอดภัยและโดยเฉพาะอย่างยิ่ง $^{188}\text{Re-HEDP}$ สามารถใช้ในการบำบัดรักษาอาการปวดกระดูกในผู้ป่วยโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยใคร่ขอขอบพระคุณ พญ.ชนิสรา โชติพานิช หน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ รพ.รามธิบดี คุณสุรินทร์ อวดำรง หน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ศูนย์มะเร็งลพบุรี พญ.กฤษณา รอยศรี คุณขจรเกียรติ ศรีชาเชษฐ์ หน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ รพ.ศรีนครินทร์ ขอนแก่น พญ.วิมล ชินกุลกิจนิวัฒน์ คุณปิ่นจุฬา เจริญสุข หน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ รพ.สุราษฎร์ธานี ที่กรุณาสนับสนุนข้อมูล และ เจ้าหน้าที่ศูนย์ไอโซโทปรังสีทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือต่าง ๆ ในโครงการวิจัยฯ

เอกสารอ้างอิง

1. วิราณี ศรีเวียงและคณะ, การพัฒนา¹⁸⁸Rhenium- HEDP เพื่อใช้เป็นยาบรรเทาอาการปวดกระดูกจากการแพร่กระจายของมะเร็ง, การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี นวเคลียร์ครั้งที่ 10, 16-17 สิงหาคม 2550.
2. Blower,P.J., Lam,A.S.K., et.al., 1998. Pentavalent Rhenium-188 Dimercaptosuccinic Acid for Targeted Radiotherapy: Synthesis and Preliminary Animal and Human Studies. Eur J Nucl Med. 613-621.
3. Hsieh BT, Hsieh JF, Tsai SC, et al., 1999. Comparison of various rhenium-188-labeled diphosphonates for the treatment of bone metastases. Nucl Med & Biol. 26, 973-6.
4. Joao Osso,Barbara Marczewski and Carla Dias., 2007. The Effects of Using Re-carrier Durin & Optimization of Re-188 HEDP. J Nucl Med. 48.
5. K. Liepe, J. Kropp, R. Runge, and J. Kotzerke., 2003. Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases. Br J Cancer. 89(4), 625–629.
6. Lambert, Biekea, de Klerk, John M.H.b., 2006. Clinical applications of ¹⁸⁸Re-labelled radiopharmaceuticals for radionuclide therapy. Nuclear Medicine Communications. 27(3), 223-229.
7. Liepe K, Hliscs R, Kropp J, et al., 2003. Dosimetry of ¹⁸⁸Re-hydroxyethylidene diphosphonate in human prostate cancer skeletal metastases. J Nucl Med. 44, 953-60.
8. Palmedo H, Guhike S, Bender H, et al., 2000. Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases. Eur J Nucl Med. 27, 123-30.
9. P.J. Blower, A.G. Kettle, M.J. O'Doherty, A.J. Coakley and F.F. Knapp Jr., 2000. ^{99m}Tc(V)DMSA quantitatively predicts ¹⁸⁸Re(V)DMSA distribution in patients with prostate cancer metastatic to bone. Eur J Nucl Med. 27, 1405-1409.
10. Stefan Gohlke, S. Scheithauer et.al., 2004. ¹⁸⁸Re(V)-DMSA :In-vitro and in-vivo Studies on The Individual Stereo Isomers. Radiochemica Acta.Vol 92, 277-283.