

การผลิตและการควบคุมคุณภาพยาแก้มันตรังสี

ดร.ภญ. วันวิสาข์ คุณะวัฒนกุล
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

แนวคิดรวบยอด

ยาแก้มันตรังสีประกอบด้วยส่วนของนิวไคลด์แก้มันตรังสีและตัวพารังสี ซึ่งยาแก้มันตรังสีที่ใช้ในทางการแพทย์สามารถใช้ได้ทั้งในด้านการรักษาและการวินิจฉัยโรค นิวไคลด์แก้มันตรังสีสามารถปลดปล่อยอนุภาคอัลฟา อนุภาคเบต้า อนุภาคโพซิตรอน และรังสีแกมมา ในการตรวจวินิจฉัยนิยมใช้นิวไคลด์แก้มันตรังสีที่ปลดปล่อยรังสีแกมมา และอนุภาคโพซิตรอน ส่วนในการรักษานิยมใช้นิวไคลด์แก้มันตรังสีที่ปลดปล่อยอนุภาคเบต้า ส่วนนิวไคลด์แก้มันตรังสีที่ปลดปล่อยอนุภาคอัลฟามีการนำมาใช้ในการรักษาแต่ยังมีข้อจำกัดในการใช้อยู่

การเตรียมตัวรับยาแก้มันตรังสีทำได้โดยการนำนิวไคลด์แก้มันตรังสีมาติดฉลากลงบนตัวพารังสี ซึ่งทำได้หลายวิธี ได้แก่ Isotope exchange reaction, Introduction of a foreign label, การติดฉลากด้วย bifunctional chelating agent, Biosynthesis, Recoil labeling และ Excitation labeling ผู้เตรียมตัวรับควรได้รับการฝึกอบรมและต้องใช้อุปกรณ์ที่เหมาะสมในการเตรียมเพื่อป้องกันอันตรายจากนิวไคลด์แก้มันตรังสีในระหว่างกระบวนการผลิต เนื่องจากตัวรับยาแก้มันตรังสีส่วนใหญ่อยู่ในรูปแบบยาฉีด จึงต้องเตรียมให้ปราศจากเชื้อ ปราศจากสารที่ก่อให้เกิดไข้ และมีการควบคุมคุณภาพทางกายภาพ เช่น ลักษณะภายนอก, ขนาดอนุภาค, pH, tonicity, ความบริสุทธิ์ เป็นต้น นอกจากนี้ยังควรมีการศึกษาด้านความเป็นพิษเพื่อให้มีความปลอดภัยเมื่อมีการนำมาใช้ในมนุษย์

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

ทราบส่วนประกอบ กระบวนการผลิต และการควบคุมคุณภาพตัวรับยาแก้มันตรังสี

เนื้อหา

1. บทนำ

ยาแก้มันตรังสี (radiopharmaceuticals) คือ ยาที่มีองค์ประกอบของนิวไคลด์แก้มันตรังสี ที่ใช้ในการรักษา ตรวจวินิจฉัย ติดตามโรคหรืออาการแสดงของโรคในร่างกายมนุษย์ โดยอาจอยู่ในรูปนิวไคลด์แก้มันตรังสีเพียงชนิดเดียว หรือ เป็นตัวพารังสีที่ติดฉลากด้วยนิวไคลด์แก้มันตรังสี⁽¹⁾

ในปัจจุบัน มีการพัฒนาการนำนิวไคลด์แก้มันตรังสีมาติดฉลากกับตัวพารังสี ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์เป้าหมาย ซึ่งมักเป็นเซลล์มะเร็ง เช่นในมะเร็งกระดูกอ่อนระยะเริ่มต้น และ มะเร็งรังไข่ อาศัยกลไกการเกิดปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี (antigen-antibody reaction), การจับกันทางกายภาพ (physical trapping of particles), การจับกันของตัวพารังสีกับ receptor binding site, การขนส่งยาผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ โดยมีเป้าหมายหลักคือเพื่อให้สามารถตรวจวินิจฉัยหรือให้ผลการรักษาที่ต้องการเฉพาะกับเซลล์ที่เป็นเป้าหมายและความปลอดภัยต่อเซลล์ปกติอื่นๆ อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับระยะเวลาที่ยาแก้มันตรังสียังคงมี activity การ catabolism และ metabolism ของยาแก้มันตรังสีในร่างกายมนุษย์ และอัตราการกำจัดยาแก้มันตรังสีออกจากเซลล์ในร่างกาย เป็นต้น⁽²⁾

2. ลักษณะของยาแก้มันตรังสีที่ดี⁽³⁾

2.1 เตรียมได้ง่าย ราคาไม่แพง และสามารถเตรียมได้โดยหน่วยงานหรือสถานพยาบาลที่มีศักยภาพ

2.2 มีค่าครึ่งชีวิตที่เหมาะสม สามารถอยู่ในร่างกายเพื่อใช้ในการวินิจฉัยหรือรักษาโรคในระยะเวลาที่เหมาะสม และสลายตัวไปเมื่อกระบวนการวินิจฉัยหรือรักษาเสร็จสิ้นลง

2.3 หากใช้ในการรักษา ควรมีการสลายตัวปลดปล่อยอนุภาคอัลฟาหรือเบต้า แต่หากใช้ในการวินิจฉัยเมื่อสลายตัวควรให้รังสีแกมมา

2.4 มีความจำเพาะเจาะจงต่อเนื้อเยื่อเป้าหมาย (มี Target-to-Nontarget activity Ratio สูง) เพื่อลดอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับเนื้อเยื่อข้างเคียง

3. การสลายตัวของนิวไคลด์กัมมันตรังสี

นิวไคลด์กัมมันตรังสีมีนิวเคลียสหรือนิวไคลด์ที่อยู่ในสถานะที่ไม่เสถียร ดังนั้นนิวเคลียสจะเกิดการสลายตัวเปลี่ยนไปเป็นนิวเคลียสของธาตุใหม่พร้อมกับปลดปล่อยอนุภาคหรือพลังงานออกมา โดยระยะเวลาที่นิวไคลด์กัมมันตรังสีสลายตัวไปร้อยละ 50 ของนิวไคลด์กัมมันตรังสีเริ่มต้น เรียกว่า ค่าครึ่งชีวิตของนิวไคลด์กัมมันตรังสี (radioactive half-life, $t_{1/2}$)

ค่า $t_{1/2}$ สามารถนำมาใช้คำนวณค่า activity ของนิวไคลด์กัมมันตรังสีได้ดังสมการ

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

เมื่อ A_e คือ ค่า activity ณ เวลา t

A_0 คือ ค่า activity ณ เวลาเริ่มต้น

λ คือ ค่าคงที่ของการเสื่อมสลายของนิวไคลด์กัมมันตรังสี เป็นค่าเฉพาะตัวของนิวไคลด์กัมมันตรังสีแต่ละชนิด

สามารถคำนวณได้จาก $\lambda = \ln 2 / t_{1/2}$

หน่วยของ activity ของนิวไคลด์กัมมันตรังสีใช้บอกความแรงหรือปริมาณของรังสี คือ curie (Ci) มีค่าเท่ากับ 3.7×10^{10} nuclear transformation per second หรือมีหน่วยเป็น disintegration per second (dps) หรือ disintegration per minute (dpm) ในหน่วย SI โดย activity ของนิวไคลด์กัมมันตรังสีคือ อัตราการเสื่อมสลายของนิวไคลด์กัมมันตรังสีต่อเวลาเป็นวินาที เรียกว่า Becquerel (Bq) โดย

$$1 \text{ Bq} = 1 \text{ dps} = 2.703 \times 10^{-11} \text{ Ci}$$

เมื่อพิจารณาจากปริมาณรังสีที่ถูกดูดซับเข้าสู่เนื้อเยื่อเรียกว่า radiation dose มีหน่วยเป็น radiation absorbed dose (rad) โดยมีหน่วยสากลคือ Gray (Gy) ซึ่ง Gray คือปริมาณรังสีที่ทำให้เกิดการดูดกลืนพลังงาน 1 จูลเข้าสู่เนื้อเยื่อ 1 กิโลกรัม นั่นคือ $1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$

เมื่อนิวไคลด์กัมมันตรังสีเกิดการสลายตัว จะก่อให้เกิดอนุภาคและรังสีได้ คือ อนุภาคอัลฟา อนุภาคเบต้า และรังสีแกมมา

1) อนุภาคอัลฟา (alpha particle) เป็นอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ ประกอบด้วย 2 proton และ 2 neutron ซึ่งเมื่อมีการสูญเสียพลังงาน ทำให้อนุภาคเคลื่อนที่ได้ช้าลงและเกิดการรับ electron กลายเป็น Helium อนุภาคอัลฟามีอนุภาคการทะลุทะลวงต่ำ (ไม่สามารถผ่านผิวหนัง หรือกระดาษได้) แต่มีอำนาจการทำลายล้างสูง โดยสามารถสร้างความเสียหายแก่ DNA ของบริเวณที่ได้รับอนุภาคอัลฟาได้

2) อนุภาคเบต้า (beta particle) อาจเป็นได้ทั้งอนุภาคที่มีประจุลบ (negatron) ซึ่งมีพลังงานจลน์สูง เคลื่อนที่ได้เร็ว สามารถนำมาใช้ในการรักษาได้ หรือ โพสิตรอน (positron) ซึ่งมี $t_{1/2}$ สั้น สามารถสลายตัวให้รังสีแกมมา จึงมักใช้ในการตรวจวินิจฉัยและติดตามการเปลี่ยนแปลงการทำงานของอวัยวะ

3) รังสีแกมมา (gamma ray) เกิดจากการสั่นสะเทือนทางแม่เหล็กไฟฟ้า คล้ายคลื่นแสง แต่รังสีแกมมาจะมีความยาวช่วงคลื่นที่สั้นกว่า มีพลังงานสูงและมีอำนาจการทะลุทะลวงสูง

ในการนำยาแก้มันตรังสีมาใช้ในทางการแพทย์ มีเป้าหมายคือให้ผู้ป่วยสัมผัสนิวไคลด์กัมมันตรังสีให้น้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น เช่นในการถ่ายภาพด้วยนิวไคลด์กัมมันตรังสี จะเลือกใช้นิวไคลด์กัมมันตรังสีที่ให้ radiation dose ต่ำๆ มี $t_{1/2}$ สั้น และมีการปลดปล่อยเฉพาะรังสีแกมมาเท่านั้น ตัวอย่างเช่น ^{99m}Tc มี $t_{1/2}$ 6 ชั่วโมงและให้รังสีแกมมาที่มีพลังงาน 140 keV ซึ่งเพียงพอสำหรับการถ่ายภาพด้วยรังสีแกมมา หรือในการรักษา ควรเลือกนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่สามารถปลดปล่อยอนุภาคเบต้าเมื่อมีการสะสมตัวอยู่ในอวัยวะเป้าหมาย เช่น ^{131}I ซึ่งสามารถถูกนำเข้าสู่ต่อมไทรอยด์และปลดปล่อยอนุภาคเบต้าเพื่อใช้ในการรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ เป็นต้น

4. การผลิตยาแก้มันตรังสี⁽⁴⁾

ในการผลิตยาแก้มันตรังสี ควรเป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต (GMP) และต้องมีการควบคุมคุณภาพอย่างเหมาะสม ในการผลิตยาแก้มันตรังสี ต้องใช้สารตั้งต้น (starting material หรือ precursor) ที่มีคุณภาพที่เหมาะสม จึงต้องมีการควบคุมคุณภาพของนิวไคลด์ตั้งต้น เช่น การหา radionuclidic purity อย่างไรก็ตาม ในตำรับยาแก้มันตรังสีประกอบด้วยนิวไคลด์กัมมันตรังสีในปริมาณเพียงเล็กน้อย ดังนั้นคุณสมบัติของตำรับมักขึ้นอยู่กับสารช่วยที่ใช้ในตำรับ ในตำรับอาจมีการเติมตัวพารังสีโดยอาจเติมได้ทั้งในระหว่างการเตรียมตำรับ หรือก่อนการนำส่งยาแก้มันตรังสีสู่ผู้ป่วย เพื่อให้สามารถนำส่งยาแก้มันตรังสีได้อย่างจำเพาะเจาะจง เพิ่มคุณสมบัติทางเคมี กายภาพ และชีวภาพของนิวไคลด์กัมมันตรังสีในตำรับ และตัวพารังสีที่เลือกใช้ต้องไม่ก่อให้เกิดพิษหรือผลเสียแก่ร่างกาย

4.1 กระบวนการผลิตนิวไคลด์กัมมันตรังสี⁽⁵⁾

4.1.1 Nuclear fission คือการแบ่งตัวของ nucleus ของอะตอม อันเกิดเนื่องจากมี neutron วิ่งเข้าชน ทำให้เกิดเป็น nucleus ที่เล็กลง และมีการปลดปล่อยอนุภาคหรือรังสีออกมา นอกจากนี้ neutron ที่ได้จากปฏิกิริยายังสามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องต่อไปได้ ปฏิกิริยานี้เกิดขึ้นในเครื่อง nuclear reactor ตัวอย่างนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่ได้จากกระบวนการนี้ได้แก่ ^{131}I , ^{99}Mo , ^{133}Xe ซึ่งเตรียมจากปฏิกิริยา fission ของ ^{235}U เป็นต้น การผลิตด้วยกรรมวิธีนี้ต้องมีการควบคุมดูแลอย่างดีเพื่อป้องกันการปนเปื้อนของนิวไคลด์กัมมันตรังสี

4.1.2 Charge particle bombardment เกิดจากการชนกันระหว่างสารตั้งต้นในการผลิตนิวไคลด์กัมมันตรังสี และอนุภาคที่ถูกเร่งความเร็วและเพิ่มพลังงานในการเคลื่อนที่โดยเครื่อง cyclotron ตัวอย่างนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่ผลิตโดยวิธีนี้ เช่น ^{57}Co , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O และ ^{18}F

4.1.3 Neutron bombardment เกิดจากการชนกันระหว่างสารตั้งต้นในการผลิตนิวไคลด์กัมมันตรังสี และ neutron โดยเครื่อง nuclear reactor การเตรียมด้วยวิธีนี้จะทำให้ได้นิวไคลด์กัมมันตรังสีชนิดเดิมที่มีนิวตรอนเพิ่มขึ้น 1 และไม่มีการเปลี่ยนแปลงโปรตอน เช่น $^{98}\text{Mo} (n, \gamma) ^{99}\text{Mo}$

4.1.4 Radionuclide generator system ตัวอย่างนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่ผลิตโดยใช้ generator เช่น ^{68}Ga , ^{81}Kr , ^{82}Rb , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{113}In ซึ่ง $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ได้รับความนิยมในการใช้เนื่องจากมีความสามารถในการนำมาใช้ถ่ายภาพรังสี มี physical half-life ที่เหมาะสม และสามารถจับกับสารอื่นๆ ได้หลายชนิด

4.2 การผลิตตำรับยาแก้มันตรังสี

ในตำรับยาแก้มันตรังสี มักประกอบด้วยยาแก้มันตรังสีและสารช่วยอื่นๆ ในตำรับ โดยยาแก้มันตรังสีประกอบด้วยส่วนที่เป็นนิวไคลด์กัมมันตรังสี (radionuclide) และสารที่เป็นตัวพารังสี ซึ่งอาจเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหรือไม่ก็ได้ เช่น โปรตีน แอนติบอดี คาร์โบไฮเดรต chelating agent เป็นต้น โดยนิวไคลด์กัมมันตรังสีจะถูกนำไปติดฉลากบนตัวพารังสีโดยวิธีต่างๆ ดังนี้

4.2.1 Isotope exchange reactions คือการแทนที่อะตอมในโมเลกุลตัวพารังสีโดยใช้ isotope ของธาตุชนิดเดียวกันที่มีเลขอะตอมแตกต่างกัน ทำให้คุณสมบัติทางชีวภาพและเคมีของยาแก้มันตรังสีที่ได้ไม่แตกต่างจากคุณสมบัติของตัวพารังสี ยกตัวอย่างเช่น ^{125}I -triiodothyronine (T3), ^{125}I -Thyroxine (T4) เป็นต้น

4.2.2 Introduction of a foreign label คือการนำนิวไคลด์กัมมันตรังสีซึ่งไม่ได้เป็น isotope กับอะตอมใดๆ ในตัวพารังสี มาสร้างพันธะ covalent หรือ co-ordinate covalent กับตัวพารังสีซึ่งทราบคุณสมบัติทางชีวภาพ ตัวอย่างเช่น การติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสีลงบน chelating agent (เช่น $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ที่จับกับ DTPA หรือ gluceptate), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled albumin, ^{51}Cr -labeled red blood cells อย่างไรก็ตาม การติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสีอาจทำให้คุณสมบัติทางชีวภาพของตัวพารังสีเกิดการเปลี่ยนแปลง

4.2.3 การติดฉลากด้วย bifunctional chelating agent คือการนำ chelating agent มาทำปฏิกิริยากับโมเลกุลขนาดใหญ่ (เช่น โปรตีน แอนติบอดี) และอีกด้านของ chelating agent ทำปฏิกิริยา chelation กับนิวไคลด์กัมมันตรังสี chelating agent ที่นำมาใช้เตรียมยาแก้มันตรังสีในลักษณะนี้เช่น DTPA, metallothionein, diamide dimercaptide (N_2S_2), hydrazinonicotinamide (HYNIC) และ dithiosemicarbazone การเตรียมยาแก้มันตรังสีโดยใช้ bifunctional chelating agent นี้สามารถทำได้ 2 วิธี คือ (i) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ chelate method คือการนำ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ มาทำปฏิกิริยากับ chelating agent ก่อน จากนั้นจึงนำไปจับกับตัวพารังสีที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ และ (ii) indirect chelator-antibody method คือการนำ chelating agent มาจับกับตัวพารังสีซึ่งมักใช้เป็นแอนติบอดี จากนั้นจึงนำไปจับกับนิวไคลด์กัมมันตรังสี วิธีนี้นิยมใช้ในการติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสีลงบนแอนติบอดี เนื่องจากเมื่อนำแอนติบอดีมาจับกับ chelating agent อาจทำให้คุณสมบัติของแอนติบอดีเปลี่ยนแปลงจึงต้องทำการศึกษาคุณสมบัติของแอนติบอดีที่จับกับ chelating agent ก่อนแล้วจึงนำไปติดฉลากด้วยนิวไคลด์กัมมันตรังสี

4.2.4 Biosynthesis คือการนำเชื้อจุลินทรีย์มาเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีนิวไคลด์กัมมันตรังสี จากนั้นเชื้อจุลินทรีย์จะสร้างสารจากการเมตาบอลิซึม ทำให้ได้สารที่มีการติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสี ตัวอย่างเช่น การเติมนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่ต้องการลงในอาหารเลี้ยงเชื้อของ *Streptomyces griseus* ทำให้ได้ B_{12} ที่ติดฉลากด้วย ^{60}Co , ^{57}Co หรือการติดฉลาก ^{14}C ลงบนคาร์โบไฮเดรต โปรตีน หรือไขมัน

4.2.5 Recoil labeling เป็นวิธีที่ไม่นิยมใช้ในการผลิตยาแก้มันตรังสีในปริมาณมากๆ อาศัยหลักการการเกิดปฏิกิริยานิวเคลียร์ทำให้มีการปลดปล่อยอนุภาคออกมา ซึ่งอนุภาคที่มีพลังงานสูงนี้สามารถเกิดพันธะกับโมเลกุลของตัวพารังสีที่เป็นเป้าหมายได้ วิธีนี้ได้ร้อยละของผลผลิตต่ำและมี specific activity ต่ำ

4.2.6 Excitation labeling ระหว่างการสลายตัวของนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่ให้อนุภาคเบต้า จะมีประจุที่มีพลังงานสูงหลุดออกมาและสามารถไปจับกับตัวพารังสี ทำให้เกิดการติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสีได้ เช่น ในกระบวนการสลายตัวของ ^{77}Kr ได้เป็น ^{77}Br หากมีการเติมตัวพารังสีลงใน ^{77}Kr จะได้ ตัวพารังสีที่มีการติดฉลาก ^{77}Br เป็นผลผลิต หรือการเติมโปรตีนลงใน ^{123}Xe ทำให้ได้ ^{123}I -labeled protein เป็นผลผลิต วิธีการนี้ให้ร้อยละผลผลิตต่ำ

ตัวอย่างยาแก้มันตรังสีที่ผลิตโดยวิธีต่างๆ แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 วิธีการทั่วไปที่ใช้ในการผลิตยาแก้มันตรังสี⁽³⁾

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

ในการผลิตยาแก้มันตรังสีควรพิจารณาปัจจัยต่างๆ ร่วมด้วย ได้แก่⁽³⁾

- ประสิทธิภาพของกระบวนการผลิต หรือร้อยละของผลผลิต
- นิวไคลด์กัมมันตรังสีที่เลือกใช้ต้องสามารถเกิดพันธะกับโมเลกุลหรืออะตอมของตัวพารังสีได้ เช่น diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) ซึ่งเป็น chelating agent สามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ ^{111}In ได้เป็น ^{111}In -DTPA ในขณะที่ ^{111}In ไม่เกิดพันธะกับ benzene จึงไม่สามารถใช้ benzene เป็นตัวพารังสีได้ หรือ ไอโอดีนสามารถจับกับหมู่ tyrosyl ในโปรตีน หรือ โปรทสามารถจับกับหมู่ sulfhydryl ของโปรตีน เป็นต้น
- สัดส่วนของนิวไคลด์กัมมันตรังสีและตัวพารังสีที่จะใช้ในการทำปฏิกิริยา เพื่อให้สามารถเกิดปฏิกิริยาได้อย่างสมบูรณ์
- ควรทราบลักษณะการเปลี่ยนแปลงของตัวพารังสีที่เกิดขึ้นเมื่อผ่านกระบวนการติดฉลาก (เช่นในตัวพารังสีที่เป็นโปรตีน อาจมีการเปลี่ยนแปลงเมื่อได้รับความร้อน การเปลี่ยนแปลงค่า pH เป็นต้น)
- ขนาดของโมเลกุลของยาแก้มันตรังสีควรมีขนาดเหมาะสม เนื่องจากมีผลต่อการนำส่งไปยังอวัยวะเป้าหมายเช่นหากมีมวลโมเลกุลมากกว่า 60000 Da จะไม่ถูกกรองผ่าน glomeruli ในไต
- ผลของ isotope ที่เลือกใช้ซึ่งอาจมีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพและชีวภาพของตัวรับ
- มี specific activity (activity ต่อ 1 กรัมของตัวพารังสีที่ติดฉลากแล้ว) ที่เหมาะสม โดยทั่วไปต้องการให้มี specific activity สูงๆ แต่หากมีมากเกินไปจะทำให้เกิด radiolysis ได้มาก
- การเกิด radiolysis อันเนื่องมาจากนิวไคลด์กัมมันตรังสีปลดปล่อยรังสีออกมามีผลทำให้สารที่ติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสีเสื่อมสลาย (autoradiolysis) หรือรังสีที่ถูกปลดปล่อยกระตุ้นให้เกิดอนุมูลอิสระในตัวทำละลายซึ่งทำลายพันธะระหว่างนิวไคลด์กัมมันตรังสีและตัวพา (indirect radiolysis) ซึ่งกรณีหลังนี้สามารถป้องกันได้โดยการปรับ pH ให้เป็น

กลาง นิวไคลด์กัมมันตรังสีที่มี $t_{1/2}$ ยาวหรือให้รังสีที่มีพลังงานมากจะมีโอกาสเกิด radiolysis ได้มาก ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดสารปนเปื้อนมากขึ้นได้

9) สามารถทำให้ยากัมมันตรังสีบริสุทธิ์ มีสารปนเปื้อนในปริมาณน้อยที่สุด และการวิเคราะห์หาปริมาณปนเปื้อนมาจากกระบวนการผลิตได้

10) การละลาย ตำรับยากัมมันตรังสีมักอยู่ในรูปแบบยาฉีดจึงมักใช้น้ำหรือสารละลายที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบเป็นตัวทำละลายโดยต้องปรับ pH, tonicity และ osmolality ให้มีค่าเหมาะสมกับร่างกาย ยากัมมันตรังสีบางชนิดที่มีความสามารถละลายในไขมันได้ดี จะสามารถซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าไปสะสมในอวัยวะได้ดี เช่น ^{111}In -oxine ละลายได้ดีในไขมันจึงมักใช้ติดฉลากกับตัวพารังสีประเภท leukocyte หรือ platelet อย่างไรก็ตาม การแตกตัว และการจับกับโปรตีนจะมีผลต่อการละลายในไขมันของยากัมมันตรังสี

11) ยากัมมันตรังสีที่ได้ควรมีความคงตัวทั้งในขณะเก็บรักษา และเมื่อบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย ดังนั้นในการผลิตยากัมมันตรังสีต้องมีการศึกษาหาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อความคงตัว เช่น อุณหภูมิ pH แสง เป็นต้น และศึกษากระบวนการต่างๆ ของร่างกายที่อาจทำให้ยาไม่คงตัว เช่น การเกิด dehalogenation ของยากัมมันตรังสีที่มีไอโอดีนเป็นนิวไคลด์กัมมันตรังสี ทำให้ไอโอดีนอิสระมากเกินไป หรือ ยากัมมันตรังสีที่มีตัวพารังสีเป็นสารกลุ่มโปรตีนและ dye สามารถเสื่อมสลายเมื่อได้รับความร้อนดังนั้นควรเก็บในที่อุณหภูมิต่ำ เช่น ในตู้เย็น แสงอาจกระตุ้นให้เกิดการทำลายพันธะระหว่างนิวไคลด์กัมมันตรังสีและตัวพารังสี ดังนั้นในตำรับที่แสงมีผลต่อความคงตัวควรเก็บให้พ้นแสง สำหรับตำรับที่ไม่มีตัวพารังสีอาจป้องกันการดูดซับที่ผนังภาชนะบรรจุได้โดยการใช้ silicon-coated vial

12) ยากัมมันตรังสีอาจถูกดูดซับอยู่ที่ผนังด้านในของภาชนะบรรจุได้หากเป็นตำรับที่ปราศจากการเติมตัวพารังสี (carrier-free หรือ no-carrier-added (NCA)) ดังนั้นควรพัฒนาเทคนิคการผลิตเพื่อให้ได้ร้อยละผลผลิตที่มากพอ

13) อายุยากัมมันตรังสี (shelf-life) มักกำหนดให้มีค่าประมาณ 1 ใน 3 ของค่า $t_{1/2}$ และมีค่าได้มากที่สุดไม่เกิน 6 เดือน

14) การจับกับพลาสมาโปรตีนซึ่งมีผลต่อการกระจายตัวของยาไปตามอวัยวะต่างๆ และการกำจัดยา พลาสมาโปรตีนหลายชนิดสามารถจับกับยากัมมันตรังสีได้ เช่น albumin, globulin และ transferrin โดยความแข็งแรงของการจับกันระหว่างยากัมมันตรังสีและโปรตีนขึ้นอยู่กับประจุของโปรตีน โครงสร้าง (configuration) ของโปรตีน และประจุของยากัมมันตรังสี ยากัมมันตรังสีที่มีตัวพารังสีเป็น chelating agent สามารถเกิดการแลกเปลี่ยนนิวไคลด์กัมมันตรังสีกับโปรตีนได้ เช่น ^{111}In -chelate เกิดการแลกเปลี่ยนนิวไคลด์กัมมันตรังสีกับ transferrin กลายเป็น ^{111}In -transferrin ได้

4.3 การทำให้ปราศจากเชื้อ

ตำรับยากัมมันตรังสี มักอยู่ในรูปของยาฉีด สารช่วยที่เลือกใช้จะต้องเป็นไปตามที่ระบุใน monograph ของตำรับนั้นๆ และต้องมีการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยวิธีที่เลือกใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อขึ้นอยู่กับลักษณะและคุณสมบัติของตำรับตัวทำละลาย และสารช่วยที่เติมลงในตำรับ ซึ่งหากเป็นไปได้ควรทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธี terminal sterilization ยกเว้นในกรณีที่มีข้อจำกัดในการทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธีดังกล่าว อาจเลือกใช้การกรองให้ปราศจากเชื้อแทน

4.3.1 การทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธี terminal sterilization

เป็นการทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้ไอน้ำที่อุณหภูมิ 121°C ความดัน 18 psi เป็นเวลา 15-20 นาที จัดเป็นวิธีทำให้ปราศจากเชื้อที่ดีที่สุด เหมาะสำหรับตำรับที่มีความคงตัวต่อความร้อน เช่น $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate, ^{111}In -DTPA, ^{67}Ga -gallium citrate, ^{111}In -indium chloride ตำรับเหล่านี้ยังสามารถทนต่อการทำให้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อนแห้ง และทนต่อการฉายรังสีแกมมาด้วย แต่ไม่เหมาะกับ ตำรับที่เป็นน้ำมันและไม่ทนความร้อน เช่น $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled preparation และ iodinated proteins เพราะโมเลกุลจะถูกทำลายขณะโดนความร้อน, ไม่เหมาะกับตำรับที่มี $t_{1/2}$ สั้น เนื่องจากขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อใช้เวลานาน (ตัวอย่างเช่น ^{13}N และ ^{18}F)

4.3.2 การทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง (filtration sterilization)

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

อย่างไรก็ตามต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อที่เลือกใช้เสมอ USP จึงมีการกำหนดมาตรฐานในการควบคุมคุณภาพอยู่ใน general chapter <797> Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations (CSPs) โดยมีการระบุระดับความเสี่ยงในการปนเปื้อนเชื้อของการเตรียมตำรับยากัมมันตรังสีไว้ดังนี้

ตารางที่ 2 ระดับความเสี่ยงในการปนเปื้อนของการเตรียมตำรับยาแก้มันตรังสี⁽⁶⁾

ยาแก้มันตรังสี	ระดับความเสี่ยงในการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์
^{99m} Tc, ²⁰¹ Tl, ⁶⁷ Ga	Low
Radiolabeled blood cells (erythrocytes)	Immediate-use
Radiolabeled blood cells (leukocytes)	High
⁸² Rb generator eluate	Immediate-use
Intervention drugs (eg. Persantine, Sinacalide, Adenosine)	low

Intervention drug คือ ยาที่ใช้ร่วมกันกับยาแก้มันตรังสี เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาแก้มันตรังสี (เช่น ในการวินิจฉัยโรค) เพื่อตรวจสอบว่ายาแก้มันตรังสีไปยังเซลล์หรืออวัยวะเป้าหมายที่ต้องการหรือไม่ หรือ เพื่อลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากการได้รับยาแก้มันตรังสี⁽²⁾

ยาแก้มันตรังสีที่เตรียมได้จะบรรจุอยู่ในภาชนะปิดสนิทที่ปราศจากเชื้อ โดยแบ่งตามปริมาตรบรรจุได้เป็น Single dose injection มักมีปริมาตรบรรจุไม่เกิน 100 ml และ multiple dose injection มักมีปริมาตรบรรจุไม่เกิน 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 ทำให้ต้นทุนในการเตรียมสถานที่ผลิตยาแก้มันตรังสีต่ำลงและยังมีประโยชน์ในด้านอื่นๆ อีก เช่น ผู้ปฏิบัติงานไม่ต้องสัมผัสกับพื้นที่ปฏิบัติงานโดยตรง ป้องกันการปนเปื้อนได้ง่ายกว่าเมื่อต้องเตรียมยาในปริมาณที่ไม่มากนัก และใช้พื้นที่น้อยกว่า cleanroom⁽⁶⁾

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

ตารางที่ 3 การเติมสารกันเสียในตำรับยาแก้มันตรังสี⁽⁴⁾

ประเภทของตำรับยาแก้มันตรังสี	ไม่เติมสารกันเสีย	เติมสารกันเสีย
Single dose container	✓	-
Multiple dose container	✓	✓
	ใช้ภายใน 24 ชั่วโมง ด้วย Aseptic technique	เก็บที่ 2-8°C เก็บไว้ได้ไม่เกิน 7 วัน

สารกันเสียที่ใช้ในตำรับยาแก้มันตรังสี เช่น benzyl alcohol ซึ่งมักใช้ในความเข้มข้น 0.9% เนื่องจากหากใช้ในความเข้มข้นสูงอาจก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดขยายตัว (vasodilation) ได้ ในบางตำรับอาจใช้ ethanol ในความเข้มข้น 2% เป็นสารกันเสีย (ยกเว้นในตำรับที่มีการติดฉลากด้วย ^{99m}Tc)⁽³⁾

4.4 การเติมสารช่วยอื่นๆ

สารช่วยอื่นๆ ที่เติมลงในตำรับเพื่อให้ตำรับมีความคงตัวดี เช่น ascorbic acid, gentisic acid, citrates และ acetates นิยมใช้เป็น stabilizer ของตำรับยาแก้มันตรังสีที่ติดฉลากด้วย ^{99m}Tc หรือ gelatin ใช้เป็น stabilizer ในตำรับที่เป็นคอลลอยด์ แต่อาจก่อให้เกิดปัญหาความคงตัวต่อเชื้อจุลินทรีย์ได้ ดังนั้นในตำรับที่มีการเติม gelatin ต้องผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้ออย่างเหมาะสม pH ของตำรับมีผลต่อความคงตัวและฤทธิ์ของยาแก้มันตรังสีดังนั้นอาจพิจารณาการเติมกรด ต่าง หรือบัฟเฟอร์ที่เหมาะสมลงในตำรับ เช่น Tris buffer หรือ phosphate buffer นอกจากนี้ในบางตำรับที่สามารถเกิดการออกซิเดชัน เช่น radioiodine อาจจำเป็นต้องเติม reducing agent อื่นๆ เช่น sodium thiosulfate, sodium sulfite หรือ ascorbic acid ลงในตำรับด้วยเพื่อเพิ่มความคงตัว⁽³⁾

5. การควบคุมคุณภาพยาแก้มันตรังสี

เพื่อให้มั่นใจว่าในการผลิตตำรับยาแก้มันตรังสีแต่ละครั้งจะมีปริมาณและคุณภาพของนิวไคลด์แก้มันตรังสีตามที่กำหนด จะต้องมีการตรวจสอบคุณภาพของตำรับทั้งในแง่ของส่วนประกอบและความบริสุทธิ์ ในกรณีที่ยาแก้มันตรังสีมี $t_{1/2}$ สั้น เช่น ยาแก้มันตรังสีที่ใช้ใน Positron emission tomography (PET) จะนำมาตรวจสอบคุณภาพได้ค่อนข้างยาก ดังนั้นในการเตรียมจึงต้องควบคุมกระบวนการผลิตเป็นอย่างดี

การควบคุมคุณภาพของยาแก้มันตรังสีแบ่งเป็น 2 ด้าน⁽³⁾ ได้แก่

5.1 Physicochemical test

5.1.1 ลักษณะทางกายภาพของตำรับ

1) ตำรับยาแก้มันตรังสีที่เป็นสารละลาย ต้องไม่พบอนุภาคใดๆ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของสี หรือความใส หากมีการเปลี่ยนแปลงสีและความใสอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในตำรับยาแก้มันตรังสี ซึ่งอาจส่งผลต่อคุณสมบัติทางชีวภาพต่อไปได้

2) ตำรับยาแก้มันตรังสีที่เป็นคอลลอยด์ ขนาดอนุภาคควรมีความเหมาะสม สามารถตรวจสอบขนาดอนุภาคได้โดยการใช้กล้องจุลทรรศน์ตัวอย่างเช่น

^{99m}Tc -sulfur colloid ปกติจะมีขนาด 0.1 – 1 μm ซึ่งขนาดจะแตกต่างกันในแต่ละรอบการผลิต สามารถวัดขนาดอนุภาคได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์ สามารถถูกกำจัดโดย reticuloendothelial cell ทำให้สามารถใช้ในการถ่ายภาพตับ ม้าม และ ไชระตุก เนื่องจากคอลลอยด์ดังกล่าวสามารถสะสมในอวัยวะเหล่านี้ได้เมื่อมีขนาดอนุภาคที่เหมาะสม แต่ถ้ามีขนาดใหญ่เกินไป จะไปสะสมอยู่ที่ปอด

^{99m}Tc -MAA (^{99m}Tc -albumin aggregated) เป็นอนุภาคขนาดใหญ่สามารถมองเห็นได้ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ ควรจะมีขนาดอนุภาคอยู่ระหว่าง 10-100 μm อนุภาคจะสามารถสะสมที่หลอดเลือดที่ปอดใช้ในการถ่ายภาพปอดได้ แต่หากมีขนาดที่ใหญ่กว่า 150 μm ไม่ควรนำมาใช้เนื่องจากอนุภาคอาจจะไปอุดตันหลอดเลือดที่ปอด สามารถตรวจสอบขนาดของอนุภาคได้โดยการใช้ hemocytometer under the light microscope ซึ่งสามารถขึ้นับจำนวนอนุภาคได้ด้วย

5.1.2 pH และ ionic strength

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

ยาแก้มันตรังสียังต้องมี ionic strength, tonicity และ osmolality ที่เหมาะสม เหมาะกับการบริหารยาในมนุษย์ การปรับ ionic strength สามารถทำได้โดยการเติมกรด ต่าง หรืออิเล็กโทรไลต์ที่เหมาะสมลงในตำรับ

เนื่องจาก pH และ ionic strength เป็นปัจจัยสำคัญสำหรับความคงตัวของยาแก้มันตรังสี ดังนั้นในกรณีที่ ต้องมีการเจือจางยาแก้มันตรังสีก่อนนำมาใช้ ควรมีการเลือกสารเจือจางที่เหมาะสม โดยควรเลือกใช้สารเจือจางชนิดเดียวกับที่ใช้เตรียมตำรับยาแก้มันตรังสี เช่น ใช้น้ำกระสายยาที่ใช้เตรียมยาแก้มันตรังสีในการเจือจาง

5.1.3 Radioactive purity

ความบริสุทธิ์ มีทั้งในส่วนของสารที่มีคุณสมบัติเป็นนิวไคลด์แก้มันตรังสี (radioactive purity) และส่วนที่เป็นสารอื่นๆ (chemical purity) สารปนเปื้อนที่เกิดขึ้นมีผลทำให้ ต้องเพิ่มขนาดยาที่ใช้ในการรักษา และรบกวนการวินิจฉัยด้วยยาแก้มันตรังสี เช่นการถ่ายภาพอวัยวะหรือการตรวจหาโรคจากการถ่ายภาพจากนิวไคลด์แก้มันตรังสี

ความบริสุทธิ์ของยาแก้มันตรังสี มี 2 ด้าน คือ

1) Radionuclide purity

Radionuclide purity เป็นความบริสุทธิ์ในแง่ของนิวไคลด์แก้มันตรังสี ที่อยู่ในตำรับยาแก้มันตรังสี การปนเปื้อนโดยนิวไคลด์แก้มันตรังสีเกิดจากปฏิกิริยาการเตรียมนิวไคลด์แก้มันตรังสี เช่นเกิด isotope ของนิวไคลด์แก้มันตรังสี ขึ้นในระหว่างปฏิกิริยานิวเคลียร์หรือเกิดระหว่างการ fission ใน reactor ตัวอย่างเช่น ^{99}Mo ที่ปนเปื้อนในการเตรียมตำรับที่ติดฉลากด้วย ^{99m}Tc หรือ iodine isotope ที่เกิดขึ้นในการเตรียมตำรับที่ติดฉลากด้วย ^{131}I เป็นต้น จะเห็นว่า นิวไคลด์แก้มันตรังสีที่ปนเปื้อน อาจเป็นธาตุเดียวกัน หรือต่างธาตุกับนิวไคลด์แก้มันตรังสีที่ต้องการก็ได้

การตรวจหาความบริสุทธิ์ของนิวไคลด์แก้มันตรังสี สามารถทำได้โดยพิจารณาจาก $t_{1/2}$ แต่เนื่องจาก หากมีสารปนเปื้อนหลายตัว เช่นนิวไคลด์แก้มันตรังสีที่มี $t_{1/2}$ สั้นถูกปนเปื้อนด้วยสารที่มี $t_{1/2}$ ยาว อาจมีการปล่อยรังสีออกมาหลาย

แบบซึ่งจะส่งผลให้ตรวจสอบได้ยาก ดังนั้นจะใช้วิธีปล่อยให้สารที่มี $t_{1/2}$ สั้นสลายตัวจนหมดแล้วจึงวัดรังสีที่ออกมาจากสารที่มี $t_{1/2}$ ยาว หรือตรวจหาความบริสุทธิ์ได้จากการปลดปล่อยกัมมันตรังสี (radiation emission) ตัวอย่างเช่น ถ้านิวไคลด์กัมมันตรังสีนั้นปล่อยรังสีแกมมาออกมาจะสามารถตรวจวัดได้ด้วยเครื่อง NaI (Tl) หรือ lithium-drifted germanium [Ge(Li)] detector ร่วมกับการใช้ multichannel analyzer หรือ ถ้าเป็นอนุภาคเบต้าซึ่งวัดได้ยาก จะตรวจสอบได้ด้วยเครื่อง beta-spectrometer หรือ ใช้ liquid scintillation counter

ความบริสุทธิ์ของนิวไคลด์กัมมันตรังสีตั้งต้นสามารถคำนวณได้จากร้อยละของ activity ของนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่สนใจต่อ activity ทั้งหมด ดังสมการ

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

Radioassay เป็นการวัด activity ของ ยา กัมมันตรังสี ซึ่งควรวัดตั้งแต่มีก่อนจ่ายยา และก่อนบริหารยาให้กับผู้ป่วย สามารถวัดได้โดยใช้อุปกรณ์ชื่อ radionuclide dose calibrator



รูปที่ 1 Radionuclide dose calibrator Biodex model Atomlab 500⁽³⁾

2) Radiochemical purity

Radiochemical purity เป็นความบริสุทธิ์ในแง่ของคุณสมบัติทางเคมีของยา กัมมันตรังสี อาจเกิดได้จากผลของการเติมตัวทำละลายลงในตำรับ 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

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

5.1.4 Chemical purity

Chemical impurity เป็นการปนเปื้อนด้วยสารอื่นๆ ที่ไม่ใช่ นิวไคลด์กัมมันตรังสี หากมีการปนเปื้อนจะมีผลรบกวนผลการวินิจฉัยโรคเมื่อใช้นิวไคลด์กัมมันตรังสี หรือ เมื่อใช้ในการรักษา อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้ การปนเปื้อนทางเคมีนี้เกิดจากการสลายตัวของสารที่ใช้ทั้งก่อนและหลังการติดฉลากด้วยนิวไคลด์กัมมันตรังสี หรือเกิดจากการปนเปื้อนลงไปในตำรับโดยไม่ตั้งใจในขณะการติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตรังสี หรือมีสารอื่นปนเปื้อนในขณะที่เตรียม ตัวอย่าง chemical impurity เช่น aluminum ที่ปนเปื้อนมาใน ^{99m}Tc ที่เตรียมได้ หรือ globulin ที่ปนเปื้อนมาในตำรับที่มีการใช้ albumin สามารถทำให้ยา กัมมันตรังสีปราศจากการปนเปื้อนทางเคมีได้โดยวิธีการต่างๆ เช่น precipitation, solvent extraction, ion exchange หรือ distillation

5.2 Biological test

5.2.1 Sterility

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

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

นอกจากนี้ยังสามารถทดสอบความปราศจากเชื้อได้โดยการศึกษาการเมตาบอลิซึมของ ^{14}C -glucose โดยเชื้อจุลินทรีย์ในยากัมมันตรังสี ทำได้โดยเติมตัวอย่างยากัมมันตรังสีลงในอาหารเลี้ยงเชื้อ trypticase soy broth culture ที่มี ^{14}C -glucose และนำไปบ่มและวัดปริมาณ (radioassay) ของ $^{14}\text{CO}_2$ ที่เกิดขึ้นอันเนื่องมาจากการเมตาบอลิซึมของเชื้อจุลินทรีย์ การวิเคราะห์นั้นทำใน gas ionization chamber และสามารถตรวจพบได้ทั้งจุลินทรีย์ที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน ข้อดีของวิธีนี้ คือ ใช้ระยะเวลาสั้นเพียง 3-24 ชั่วโมง จึงเหมาะกับการยากัมมันตรังสีที่มี $t_{1/2}$ สั้น เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีของ USP

นอกจากการปราศจากเชื้อแล้ว ยากัมมันตรังสียังต้องปราศจากสารที่ก่อให้เกิดไข้ (pyrogen) ซึ่งมีวิธีการทดสอบดังนี้

1) USP rabbit test (USP 32)

ทดสอบปฏิกิริยาการเกิดไข้ของกระต่ายหลังได้รับยาไปเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ทำได้โดยใช้กระต่ายที่มีน้ำหนักตัวไม่น้อยกว่า 1.5 กิโลกรัม 3 ตัว ในการทดลองในสภาวะที่มีการควบคุมอุณหภูมิของสิ่งแวดล้อม ให้ยากัมมันตรังสีในขนาดเดียวกับในมนุษย์ (คิดจากน้ำหนักตัว) หรือให้มากกว่า 3-10 เท่าเพื่อทดสอบด้านความปลอดภัย ฉีดเข้าเส้นเลือดดำที่หูกระต่ายแล้ววัดอุณหภูมิร่างกายทางทวารหนักที่เวลา 1, 2, 3 ชั่วโมง ถ้าแต่ละตัว มีอุณหภูมิร่างกายเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 0.6°C หรือผลรวมอุณหภูมิร่างกายที่เพิ่มขึ้นของกระต่ายทั้ง 3 ตัวมีค่าน้อยกว่า 1.4°C ถือว่าปราศจาก pyrogen แต่ถ้าหากผลการทดลองไม่เป็นไปตามที่กล่าวข้างต้น ให้เพิ่มกระต่ายอีก 5 ตัว ต้องมีกระต่ายไม่เกิน 3 ตัวใน 8 ตัว ที่มีอุณหภูมิร่างกายเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.6°C และผลรวมของอุณหภูมิร่างกายของกระต่ายทั้ง 8 ตัวต้องเพิ่มขึ้นไม่เกิน 3.7°C จึงจะถือว่าปราศจาก pyrogen

2) Bacterial endotoxin test

ทดสอบโดยใช้หลักการเกิดเจลของ limulus amebocyte lysate (LAL) โดย pyrogen ในสภาวะที่มี Ca^{2+} ปฏิกิริยานี้จะเกิดขึ้นภายในเวลา 15-60 นาที โดยรายงานเป็น endotoxin unit (EU) การทดสอบต้องใช้ยากัมมันตรังสีในขนาดสูงสุดที่คนจะได้รับ ข้อกำหนดของ endotoxin limit ในยากัมมันตรังสีสำหรับฉีดเข้าทางไขสันหลังคือ 0.5 EU/kg และข้อกำหนดของยากัมมันตรังสีสำหรับฉีดทางอื่นๆ คือ $\frac{175}{V}$ EU/ml เมื่อ V คือ ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในหน่วยมิลลิกรัม ณ วันที่ยาหมดอายุ

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

5.2.2 Toxicity

เนื่องจากในยากัมมันตรังสีจะประกอบด้วยส่วนที่เป็นยา (pharmaceuticals) หรือตัวพารังสี และ นิวไคลด์กัมมันตรังสี (radionuclides) โดยส่วนของนิวไคลด์กัมมันตรังสีนั้น มีความเป็นพิษต่ำเนื่องจากใส่ในปริมาณน้อย ดังนั้นส่วนที่มักก่อให้เกิดพิษจึงเป็นส่วนที่เป็นยาหรือตัวพารังสี พิษที่เกิดขึ้น อาจแบ่งเป็นแบบเฉียบพลันหรือแบบเรื้อรัง โดยก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่ออวัยวะต่างๆ ทั้งทางกายวิภาคและพยาธิวิทยา ดังนั้นจึงต้องศึกษาการเกิดพิษ โดยทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง ซึ่งสัตว์ทดลองที่เลือกใช้มีหลายชนิดเช่น หนู (mice, rats) กระต่าย สุนัข เป็นต้น สัตว์เหล่านี้จะได้รับยากัมมันตรังสีเข้าไปในขนาดต่างๆ เป็นเวลา 2-6 สัปดาห์ จากนั้นสัตว์ทดลองจะถูกฆ่าผ่าเพื่อนำอวัยวะต่างๆ มาตรวจสอบดูการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยา

ในเชิงปริมาณ การหาค่าความเป็นพิษของยากัมมันตรังสีจะรายงานเป็นค่า $LD_{50/60}$ ซึ่งคือ ขนาดยาที่ทำให้มีการตายร้อยละ 50 ภายใน 60 วัน การทดสอบจะทำได้โดยใช้สัตว์ทดลองจำนวนมาก แบ่งเป็นกลุ่มๆ แต่ละกลุ่มจะได้รับยากัมมันตรังสีที่ความเข้มข้นแตกต่างกัน เพื่อหาความเข้มข้นที่ทำให้มีสัตว์ตายร้อยละ 50 โดยจะประเมินในวันที่ 60 ของการทดลอง และทำการทดลองอย่างน้อย 2 สายพันธุ์ จากการทดลองนี้จะทำให้ได้ safety factor อย่างไรก็ตาม ผลจากการทดลองในสัตว์แต่ละสายพันธุ์ จะแตกต่างจากผลที่ปรากฏในมนุษย์ ดังนั้นจึงยังต้องมีความระมัดระวังในการใช้ในมนุษย์ ปัจจุบันนิยมทำการศึกษาใน cell culture หรือใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยในการสร้างโมเดลจำลองแทนการทดลองในสัตว์

6. ตัวอย่างตำรับยากัมมันตรังสีที่ใช้ในทางเภสัชกรรม⁽²⁾

6.1 Technetium-99M (^{99m}Tc)

มีค่า $t_{1/2}$ สั้น (ประมาณ 6 ชั่วโมง) ดังนั้นจึงสามารถให้ในปริมาณมากได้ เพราะยาจะถูกกำจัดได้รวดเร็ว สามารถปลดปล่อยรังสีแกมมาเมื่อนำมาใช้ในการถ่ายภาพรังสีจึงให้ภาพที่ชัดเจน (การปลดปล่อยรังสีแกมมา มีอำนาจทะลุทะลวงสูง ผู้เตรียมหรือผู้ปฏิบัติงานต้องระมัดระวังและป้องกันไม่ให้ได้รับรังสี) ไม่ปลดปล่อยอนุภาคเบต้า ตัวอย่างเช่น

^{99m}Tc -MAB เกิดจากการนำ ^{99m}Tc มาใช้ติดฉลาก monoclonal antibody (MAB) ข้อดีคือ หาง่าย ทำในการถ่ายภาพรังสีได้ชัด แต่เตรียมได้ยาก

^{99m}Tc -sulfur colloid สามารถถูกจับโดย Kupffer cell ได้ ดังนั้นใช้ศึกษา reticuloendothelial system (RES), ท่อน้ำเหลือง และต่อมน้ำเหลืองได้ ใช้ฉีดเข้าชั้นผิวหนัง (intradermal) หรือใต้ผิวหนัง (subcutaneous) แต่มักจะเจ็บ ดังนั้นจะมีการให้ร่วมกับ lidocaine

6.2 Strontium-89 chloride (^{89}Sr)

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

6.3 Yttrium-90 (^{90}Y)

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

ใน Therasphere ประกอบด้วย microsphere แก้วขนาด 20-30 μm (ซึ่งมีขนาดใกล้เคียงกับเม็ดเลือดแดง) microsphere นี้เตรียมโดยการนำ ^{89}Y ผสมกับเนื้อแก้ว หลังจากนั้นทำการยิง neutron เข้าไป (neutron bombardment) ทำให้ได้ ^{90}Y ภายใน microsphere แก้วดังกล่าว ซึ่งทำให้เกิดการรั่วไหลหรือเมตาบอลิซึมของ ^{90}Y เมื่อนำมาใช้ในการรักษา ^{90}Y จะปล่อยรังสีแกมมาออกมาในระยะทาง 2.5 mm หรือไม่เกิน 1 cm ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะอื่นๆ ได้น้อย⁽²⁾



รูปที่ 2 Therasphere เป็นอุปกรณ์สำหรับนำส่ง ^{90}Y ไปยังตับ โดยฉีดผ่านเส้นเลือดแดงใหญ่ที่ขาใต้แม้ผู้ป่วยจะยังมีสติอยู่ อุปกรณ์นี้จะเข้าไปที่เส้นเลือดแดงของตับ ใช้ในผู้ป่วยที่เป็น hepatocellular carcinoma ที่ผ่าตัดไม่ได้⁽³⁾

6.4 Thallous-201 chloride (^{201}Tl)

มีค่า $t_{1/2}$ ประมาณ 73.1 ชั่วโมง สลายตัวกลายเป็น mercury-201 ดำรับ ^{201}Tl อยู่ในรูปสารละลายปราศจากเชื้อปราศจาก pyrogen และมีความเป็น isotonic ใช้ในการถ่ายภาพเพื่อศึกษาการไหลเวียนเลือดที่หัวใจเนื่องจากสามารถเข้าสู่กล้ามเนื้อหัวใจได้อย่างรวดเร็ว หากมีภาวะหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) จะพบว่าการกำจัดยาที่กล้ามเนื้อหัวใจช้าลง แต่หากไม่พบ ^{201}Tl เลยแสดงให้เห็นว่าไม่มีการไหลเวียนของเลือดที่หัวใจในบริเวณนั้นๆ ซึ่งสื่อถึงภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction)

6.5 Gallium-67 citrate (^{67}Ga)

มีค่า $t_{1/2}$ ประมาณ 78 ชั่วโมง มีลักษณะคล้าย ferric ion (Fe^{3+}) ดังนั้นถ้าภายในร่างกายมี 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 เนื่องจากในตำรับมีการเติม benzyl alcohol เป็น สารกันเสีย อาจทำให้เกิดการแพ้ได้

6.6 Indium-111 chloride (^{111}In)

มีค่า $t_{1/2}$ ยาวนาน สามารถใช้ในการถ่ายภาพอวัยวะต่างๆ ได้หลังจากได้รับยาไป 10-14 วัน ไม่ปลดปล่อยอนุภาคเบต้าจึงสามารถให้ในขนาดสูงๆ ได้ มักนำไปติดฉลากกับ MAB ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน ^{111}In -MAB ที่คงตัวในร่างกาย ตัวอย่างเช่น

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

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

6.7 Sodium iodide-123 (^{123}I)

อยู่ในรูปแบบแคปซูลสำหรับรับประทาน ให้รังสีแกมมา ใช้ในการถ่ายภาพเพื่อดูการทำงานของต่อมไทรอยด์ มี $t_{1/2}$ ในต่อมไทรอยด์ 13 ชั่วโมง (ในการถ่ายภาพรังสีของต่อมไทรอยด์จะนิยมใช้ ^{123}I มากกว่า ^{131}I เพราะ ^{123}I สามารถใช้ในขนาดต่ำๆ และให้ภาพถ่ายรังสีคุณภาพดี)

อย่างไรก็ตาม การใช้ยาบางชนิด เช่น Corticosteroid, Benzodiazepine, วิตามิน, ยาขับเสมหะ, ยาแก้ไอ, ตำรับยาใช้ภายนอกที่มี iodide เป็นส่วนประกอบ (เช่น clioquinol, betadine) รวมกับ ^{123}I มีผลลดการนำ ^{123}I เข้าต่อมไทรอยด์ จึงควรงดการใช้ยาดังกล่าวเป็นเวลา 2-4 สัปดาห์ก่อนเริ่มให้ ^{123}I

6.8 Sodium iodide-131 (^{131}I)

เป็นสารละลายที่สามารถระเหยได้ อาจเตรียมเป็นแคปซูลหรือสารละลายสำหรับรับประทาน ใช้ในการศึกษาการทำงานของต่อมไทรอยด์ มีค่า $t_{1/2}$ 8 วัน สามารถปลดปล่อยอนุภาคเบต้าได้ดังนั้นจึงทำลายเนื้อเยื่อต่อมไทรอยด์ได้ ปลดปล่อยรังสีแกมมาได้เพียงเล็กน้อยจึงทำให้การถ่ายภาพรังสีได้ภาพที่ไม่ชัดเจนนัก ตัวอย่างเช่น

^{131}I -MAB (Tositumomab) มีความจำเพาะกับ CD20 จึงใช้ใน CD20-positive follicular non-Hodgkin lymphoma ได้

^{131}I -mIBG (metaiodobenzyl guanidine) มีโครงสร้างคล้าย norepinephrine สามารถเข้าไปยัง adrenergic neuron ใช้ลดอาการปวดจาก neuroblastoma

ตัวอย่างยาที่มียาต้านมะเร็งใช้ในการวินิจฉัยและรักษาแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ตัวอย่างยาแก้มันตรงสรีที่ใช้ในทางเภสัชกรรม และข้อบ่งใช้⁽²⁾

ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	ข้อบ่งใช้
¹¹¹ In oxyquinoline	Indium-111 Oxine	Radiolabel autologous leukocytes and platelets
¹¹¹ In capromab pendetide	ProstaScint	Monoclonal antibody for imaging prostate cancer
¹¹¹ In pentetreotide	OctreoScan	Imaging of neuroendocrine tumors
¹²³ I, sodium iodide	—	Thyroid imaging and uptake
¹³¹ I, sodium iodide	—	Thyroid imaging, uptake, therapy
¹³¹ I tositumomab	Bexxar	Treatment of non-Hodgkin lymphoma
¹³¹ I-mIBG	—	Treatment of neuroendocrine tumors
^{99m} Tc exametazime	Ceretec	Cerebral perfusion, radiolabeling autologous leukocytes
^{99m} Tc macroaggregated	Pulmonite	Pulmonary perfusion albumin
^{99m} Tc mebrofenin	Choletec	Hepatobiliary imaging
^{99m} Tc medronate (MDP)	—	Bone imaging
^{99m} Tc mertiatide	Technescan	MAG3 Renal imaging
^{99m} Tc oxidronate (HDP)	OctreoScan	HDP Bone imaging
^{99m} Tc pentetate (DTPA)	Techneplex, Technescan DTPA	Renal imaging and function studies; radioaerosol ventilation imaging
^{99m} Tc pertechnetate	—	Imaging of thyroid, salivary glands, ectopic gastric mucosa, parathyroid glands, dacryocystography, cystography
^{99m} Tc red blood cells	Ultratag	Imaging of gastrointestinal bleeding, cardiac chambers, cardiac first-pass, gated equilibrium imaging
^{99m} Tc sestamibi	Cardiolite, Miraluma	Imaging of myocardial perfusion, breast tumor
^{99m} Tc sulfur colloid		Imaging of reticuloendothelial system, bone marrow, gastric emptying, gastrointestinal bleeding, lymphoscintigraphy, arthrograms
^{99m} Tc tetrofosmin	Myoview	Myocardial perfusion imaging
²⁰¹ Tl	—	Myocardial perfusion imaging, parathyroid and tumor imaging
¹³³ Xe	Dupont Xenon, Mallinckrodt Xenon, GE Healthcare Xenon	Pulmonary ventilation imaging
⁹⁰ Y microspheres	TheraSphere	Therapy for biopsy-proven, unresectable hepatocellular carcinoma
⁹⁰ Y ibitumomab tiuxetan	Zevalin	Non-Hodgkin lymphoma
¹⁵³ Sm-lexidronam (EDTMP)	Quadramet	Palliation of bone pain of skeletal metastases
¹⁶⁶ Ho-DOTMP	—	Bone cancer therapy
¹⁸⁶ Re-HEDP	—	Bone cancer therapy

6.9 ยาแก้มันตรังสีสำหรับใช้ใน Positron emission tomography (PET)

Positron emission tomography (PET) คือการถ่ายภาพรังสีโดยอาศัยนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่สามารถปลดปล่อยอนุภาคโพซิตรอนเพื่อการทำงาน ขนาด ตำแหน่งของอวัยวะ การเมตาบอลิซึม การไหลเวียนของเลือด การศึกษาด้วย PET จะใช้ตัวติดตาม (tracer) ซึ่งเป็นสารชีวโมเลกุลที่ติดฉลากด้วยนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่สามารถปลดปล่อยอนุภาคโพซิตรอนได้ นิวไคลด์กัมมันตรังสีดังกล่าวอาจมีค่าครึ่งชีวิตสั้น เช่น ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O และ ^{18}F ยาแก้มันตรังสีที่ติดฉลากด้วยสารเหล่านี้สามารถให้ในปริมาณสูงได้ ส่วนในนิวไคลด์กัมมันตรังสีที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว เช่น ^{89}Zr ($t_{1/2}$ 78.1 ชั่วโมง), ^{76}Br ($t_{1/2}$ 61.1 ชั่วโมง), ^{124}I ($t_{1/2}$ 4.15 วัน) และ ^{64}Cu ($t_{1/2}$ 12.8 ชั่วโมง) ถูกนำมาศึกษาและพัฒนาโดยนำไปติดฉลากกับ MAB เพื่อใช้ในการตรวจหาการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ตัวอย่างของยาแก้มันตรังสีที่ใช้ใน PET แสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ตัวอย่างยาแก้มันตรังสีที่ใช้ใน Positron emission tomography^(2,7)

ยาแก้มันตรังสี	การนำไปใช้
$[^{15}\text{O}]$ -oxygen	Cerebral oxygen extraction, metabolism
$[^{15}\text{O}]$ -carbon monoxide	Cerebral blood volume
	Myocardial blood volume
$[^{15}\text{O}]$ -water	Cerebral blood flow
	Myocardial blood flow
$[^{13}\text{N}]$ -ammonia	Myocardial blood flow
$[^{11}\text{C}]$ -acetate	Myocardial metabolism
$[^{11}\text{C}]$ -choline	Prostate and brain tumour
$[^{11}\text{C}]$ -N-methyl spiperone	Dopamine receptor binding
$[^{18}\text{F}]$ -choline	Prostate cancer and bone metastase
$[^{18}\text{F}]$ -fluorodeoxyglucose	Cerebral glucose metabolism
	Myocardial glucose metabolism
	Tumor glucose metabolism
$[^{82}\text{Rb}]$ -Rb ⁺	Myocardial blood flow

บทสรุป

ตำรับยาแก้มันตรังสีประกอบด้วยส่วนของนิวไคลด์กัมมันตรังสีและตัวพารังสี ซึ่งในการผลิตนั้นต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต ผู้ผลิตควรได้รับการฝึกอบรมเพื่อป้องกันอันตรายที่เกิดขึ้นจากนิวไคลด์กัมมันตรังสี นอกจากนี้ยังต้องมีการควบคุมคุณภาพตำรับยาแก้มันตรังสีโดยวิธีที่เหมาะสม เพื่อให้ได้ตำรับที่ดีและมีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยหรือรักษาโรคตามต้องการ

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ร่างคู่มือหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาแก้มันตรังสี, 2555.
2. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 8th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Saha GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. 6th ed. London: Springer; 2010.
4. WHO. Radiopharmaceuticals final text for addition to The International Pharmacopoeia. 2008.
5. Malvi R, Bajpai R, Jain S. A review on therapeutic approach of radiopharmaceutical in health care system. IJPBA 2012; 3(3): 487-92.
6. Alessi AM. Nuclear medicine blog [Internet]. New York: Shirley; 2013 Nov 26 [cited 2015 Sep 18]. Available from: <http://www.biodex.com/nuclear-medicine/blog/usp-requirements-radiopharmaceuticals>.
7. Qaim SM. Nuclear data for medical radionuclides. J Radioanal Nucl Chem 2015; 305: 233-45.