

งานวิจัย

การผลิตสารเภสัชรังสีชนิด F-18 Florbetapir (F-18-AV-45) เพื่อเป็นสารเภสัชรังสีในการตรวจวินิจฉัยการสะสมของโปรตีนอะมัยลอยด์ในสมองสำหรับการตรวจผู้ป่วยสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์ในโรงพยาบาลศิริราช

F-18 Florbetapir (F-18-AV-45) radiotracer for production the detection of cerebral amyloid protein deposition in patient with dementia in Siriraj Hospital.

ทศพร ศิริประภา วท.ม. วิทยาศาสตร์รังสี*

ญาณี กาพกาญจน์ วท.บ. เคมี**

บัณฑิตา อรุณวิภาดา วท.บ. เคมี**

รศ.พญ.ชญัญลักษณ์ เชียรชญญกิจ พ.บ.**

*หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิตสาขาวิทยาศาสตร์รังสี บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิหารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

บทนำ: สารเภสัชรังสี ((E)-2-(2-(2-(2-[F-18]Fluoroethoxy) ethoxy)ethoxy)-5-(4 methylaminostyryl)pyridine) (F-18 Florbetapir) (หรือชื่อทางการค้าคือ Amyvid® จากบริษัท Eli Lilly) เป็นสารเภสัชรังสีที่ใช้สำหรับการตรวจวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) เนื่องจากสามารถตรวจหาปริมาณการสะสม Beta-amyloid ในสมองได้โดยอาศัยการตรวจเพทสแกน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการผลิตสารเภสัชรังสีชนิด F-18 Florbetapir โดยใช้เครื่องมือสังเคราะห์สารเภสัชรังสีแบบอัตโนมัติ (CFN-MPS200, Sumitomo heavy industries, Ltd.) ในศูนย์ไซโคลตรอนคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

วัสดุและวิธีการ: ทำการสังเคราะห์สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir โดยอิงตามวิธีการที่มีการตีพิมพ์เผยแพร่จากงานวิจัยก่อนหน้าและนำมาดัดแปลงสถานะต่างๆในการสังเคราะห์เพื่อให้เหมาะสม โดยเริ่มจากรับ F-18 จากเครื่องไซโคลตรอน จากนั้นนำมาจับกับสารตั้งต้นชนิด ((E)-2-(2-(2-(5-(4-(tert-butoxycarbonyl(methyl)amino)styryl)pyridin-2-yloxy)ethoxy)ethoxy)ethyl-4-methylbenzenesulphonate หรือ AV-105) ด้วยกระบวนการฟลูออรีเนชัน (Fluorination) โดยการแทนที่หมู่โทซิลเลท (-OTs) ที่เป็น leaving group จะได้สารมัธยันต์คือสารประกอบ AV-123 จากนั้นกำจัดหมู่บอชซิลิก (-Boc) ด้วยกระบวนการ de-protection หรือทำปฏิกิริยา Hydrolysis ด้วยกรดไฮโดรคลอริก, ปรับสมมูลความเป็นกรด-ด่างด้วยโซเดียมไฮดรอกไซด์และแยกสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ออกจากสารปนเปื้อนด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีเหลวความดันสูง (HPLC semi preparative)

ผลการทดลอง: สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ที่ได้จากการสังเคราะห์มีคุณภาพตามมาตรฐาน โดยมีความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีมากกว่า 95%, มีค่าความเป็นกรด-ด่างที่เหมาะสม, มีการปนเปื้อนจากสารเคมีในกระบวนการสังเคราะห์ประกอบด้วยเอทานอล, อะซิโตน ไทรน์และคริปโทฟอกอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด, มีความบริสุทธิ์ทางรังสีและระดับสารก่อกำเนิดหรือเอนโดทอกซินเป็นไปตามเกณฑ์มาตรฐาน โดยมีผลผลิตร้อยละ $25.0 \pm 2.7\%$ และใช้เวลาสังเคราะห์ทั้งหมด 90 นาที

สรุปผลการทดลอง: จากการศึกษาการผลิตสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ด้วยเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีแบบอัตโนมัติแบบ CFN-MPS200 นี้สามารถผลิต F-18 Florbetapir ที่มีคุณสมบัติเทียบเคียงกับสารต้นฉบับ มีความปลอดภัยสำหรับการใช้เป็นสารเภสัชรังสีเพื่อตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยสมองเสื่อมจากอัลไซเมอร์

คำสำคัญ: โรคอัลไซเมอร์, การสังเคราะห์สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir, โพรตีนอะมัยลอยด์ในสมอง, F-18-AV45

Abstract

Introduction: The ((E)-2-(2-(2-(2-[F-18]Fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)-5-(4-methylaminostyryl)pyridine) (F-18 Florbetapir) radiotracer (or Amyvid[®] from Eli Lilly, co. Ltd) is a radiopharmaceuticals used for diagnosis of Alzheimer's disease by detecting β amyloid deposition in the brain using PET scan. The aim of this study is to evaluate F-18 Florbetapir production using automated synthesizer facilities (CFN-MPS200, Sumitomo heavy industries, Ltd.) in Siriraj Cyclotron Centre, Faculty of Medicine Siriraj Hospital.

Material and method: F-18 Florbetapir production was optimized from the previously published methods and which was adapted and optimized from previously published methods. The activated fluoride (F-18) from cyclotron (HM-20S, Sumitomo Heavy Industries, Ltd., Tokyo, Japan) was combined to AV-105 precursor or ((E)-2-(2-(2-(5-(4-(tert-butoxycarbonyl(methyl)amino)styryl)pyridin-2-yloxy)ethoxy)ethoxy)ethyl-4-methylbenzenesulphonate) by substituting the tosylate leaving group (-OTs) in a fluorination step. Then, to remove the boxylic protecting group (-Boc) with de-protection process or hydrolysis by adding hydrochloric acid (HCl), adjust the pH with sodium hydroxide (NaOH) and purify a F-18 Florbetapir radiopharmaceuticals with HPLC semi-preparative.

Result: The properties of F-18 Florbetapir products from current synthesis method were according to the quality standard by means of radiochemical purity was greater than 95% with suitable pH range, all residual chemical contamination including ethanol, acetonitrile and kryptofix were within the acceptable criteria. The radionuclidic purity, pyrogen and endotoxin content met the standard criteria. The average automated synthesis yield was $25.0 \pm 2.7\%$ and total synthesis time was approximately by 90 minutes.

Conclusion: F-18 Florbetapir production using an automated module (CFN-MPS200) shows similar results as previously published methods. The synthesized radiotracer is safe for using in the diagnosis of Alzheimer's dementia.

Keyword: Alzheimer's disease, production of F-18 Florbetapir radiopharmaceuticals, protein amyloid in brain, F-18-AV45.

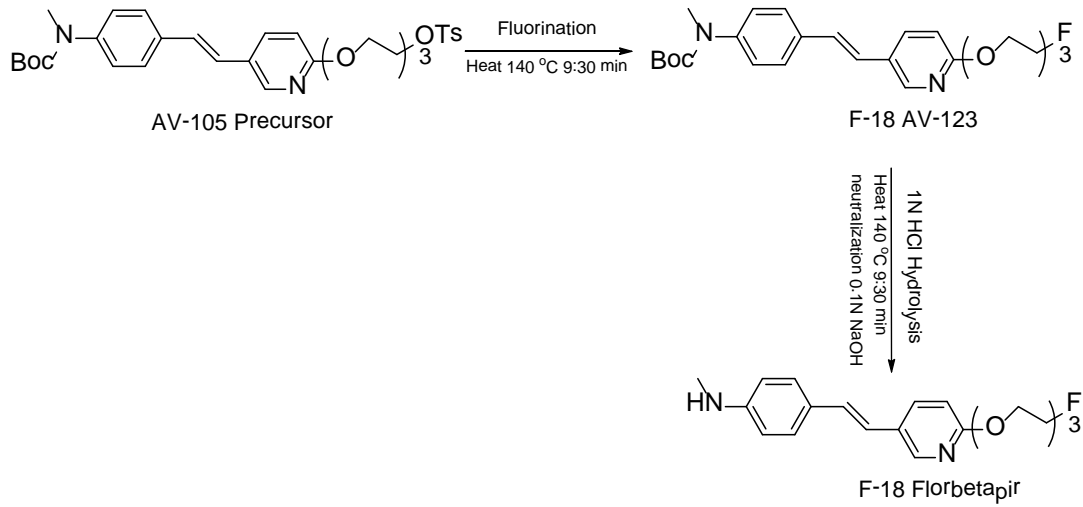
บทนำ

อุบัติการณ์ของโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะสมองเสื่อมในประเทศไทย [1] มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ครอบครัว [2] และจะเป็นปัญหาที่สำคัญของเศรษฐกิจ สังคมและการพัฒนาประเทศ [3] การวินิจฉัยภาวะนี้โดยอาศัยอาการและอาการแสดงทางคลินิก การทำแบบทดสอบระดับความสามารถสมอง ตลอดจนการตรวจภาพถ่ายรังสีสมองด้วย MRI หรือเพตสแกน ด้วย F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG) อาจยังมีความแม่นยำไม่เพียงพอ ดังนั้นการตรวจการสะสมของ Beta-amyloid ในสมองได้ตั้งแต่ในระยะแรกเริ่มจึงมีความสำคัญอย่างมากในแง่การวินิจฉัยโรค เพื่อวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยหรือป้องกันภาวะสมองเสื่อมในอนาคต [4]

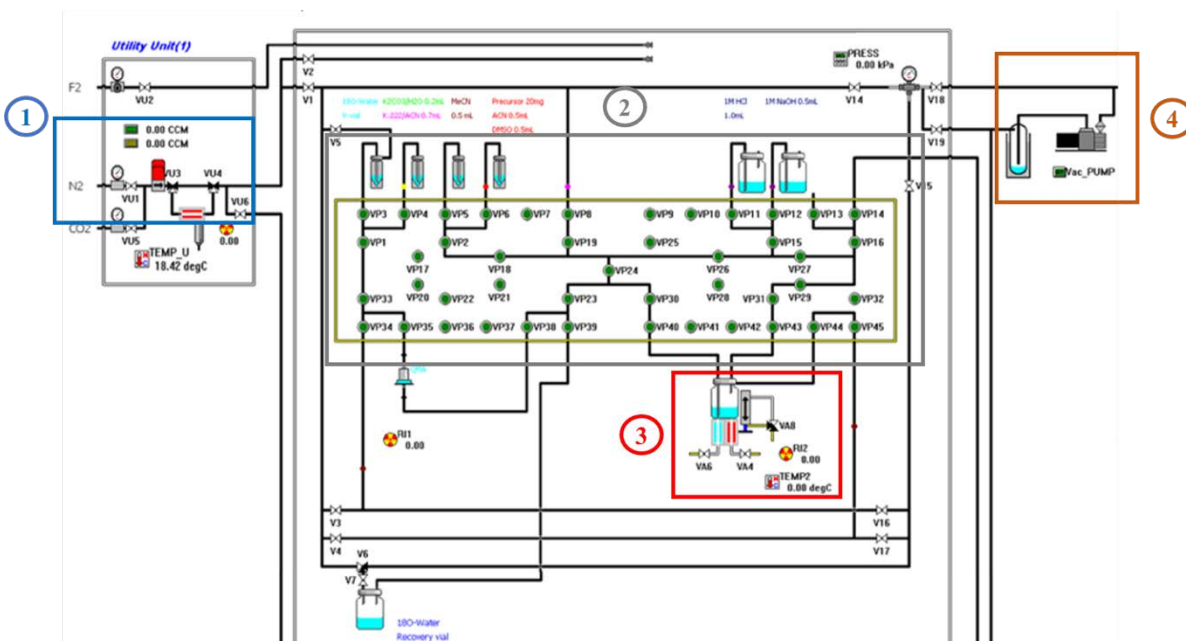
ปัจจุบันมีการใช้สารเภสัชรังสีในการตรวจหาปริมาณการสะสม Beta-amyloid ในสมองโดยอาศัยการตรวจเพตสแกนหลายชนิด ได้แก่ F-18 Florbetapir, C-11 Pittsburgh (PiB), F-18 Flutemetamol, F-18 Florbetaben และ F-18 NAV4694 [4-11] แต่อย่างไรก็ตาม F-18 Florbetapir เป็นสารเภสัชรังสีชนิดแรกที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ตรวจหาการสะสมของโปรตีนในสมองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา U.S. FDA. (The United States Food and Drug Administration) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 และเป็นสารเภสัชรังสีที่นิยมใช้อย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีคุณสมบัติทางด้านเภสัชจลศาสตร์ที่ดี มีผลข้างเคียงต่ำ มีความเหมาะสมสำหรับการตรวจด้วยเทคนิคเพตสแกน

วัสดุและวิธีการ (Material and method)

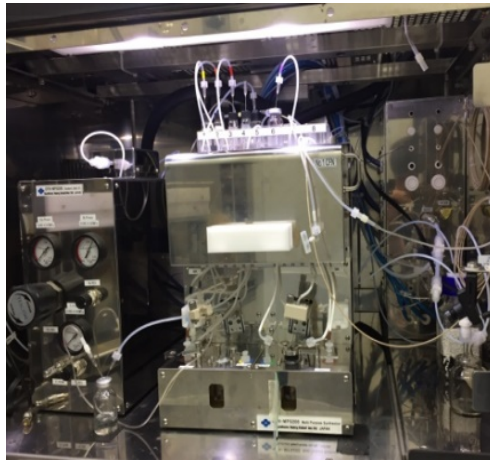
กระบวนการสังเคราะห์สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir เริ่มจากผลิตไอโซโทปรังสีฟลูออรีน-18 (F-18) จากเครื่องไซโคลตรอน โมเดล HM-20S (Sumitomo Heavy Industries, Ltd., Tokyo, Japan) ในการผลิตฟลูออรีน-18 จะใช้การเร่งอนุภาคโปรตอนพลังงาน 20 MeV และใช้ beam current ประมาณ 50-100 μ A ใช้ ออกซิเจน-18 สมรรถนะสูง (O-18) เป็นสารตั้งต้นจำนวน 3.5 กรัม จากนั้นฟลูออรีน-18 จะถูกส่งไปที่ target recovery vial ในเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีชนิด CFN-MPS200 ฟลูออรีน-18 จะถูกทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์ Sep-Pak Accel Plus QMA cartridge โดยมีคริปโทฟิล 222 เป็นตัวชะฟลูออรีน-18 ออกจากคอลัมน์ QMA จากนั้นทำการติดฉลากฟลูออรีน-18 กับสารตั้งต้น AV-105 ซึ่งได้รับการสนับสนุนสารตั้งต้น AV-105 จากศาสตราจารย์ Juri Gelovani จากสถาบัน Karmanos Cancer Institute, Wayne State University, Michigan, USA ซึ่งเป็นเครือข่ายร่วมวิจัยกับคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โดยการสังเคราะห์สารตั้งต้นดังกล่าวเป็นไปตามมาตรฐาน GMP โดยอาศัยข้อมูลจากงานวิจัยของ Benedum และคณะ [12] จากนั้นทำปฏิกิริยา Hydrolysis ด้วยกรดไฮโดรคลอริกและปรับความสมดุลความเป็นกรด-ด่างของสารเภสัชรังสีด้วยโซเดียมไฮดรอกไซด์ โดยทำการสังเคราะห์ตามขั้นตอนงานวิจัยของ Cheng-Hsiang Yao และคณะ [13] และนำมาปรับ (เวลา, อุณหภูมิ) ให้มีความเหมาะสมเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการผลิตสูงที่สุด ปฏิกิริยาเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir แสดงดังภาพที่ 1 ปฏิกิริยาและเครื่องมือที่ใช้การสังเคราะห์สารเภสัชรังสีแสดงดังภาพที่ 2 และ 3



ภาพ 1 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ดัดแปลงจากงานวิจัยของ Cheng-Hsiang Yao และคณะ จากวารสาร Applied Radiation and Isotopes ปี 2010 หน้าที่ 2295



ภาพ 2 ไดอะแกรมที่ใช้การสังเคราะห์สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir



ภาพ 3 เครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir

ในระบบการสังเคราะห์สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir สามารถแบ่งออกเป็น 4 ส่วนดังนี้ ส่วนที่ 1 เป็นระบบแก๊สไนโตรเจน ทำหน้าที่เป็นแก๊สตัวพาของสาร ส่วนที่ 2 เป็นระบบควบคุมทิศทางการไหลของสาร ส่วนที่ 3 คือขวดที่ใช้ทำปฏิกิริยาเคมี ส่วนที่ 4 เป็นระบบปั๊ม ทำหน้าที่ช่วยในการเคลื่อนที่ของสารจากที่หนึ่งไปยังที่หนึ่ง โดยในกระบวนการสังเคราะห์สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir มีขั้นตอนต่างๆ ดังนี้

1. แยกฟลูออรีน-18 (F-18) จาก ออกซิเจน-18 (O-18) โดยการ ใช้ QMA คอลัมน์ (Quaternary ammonium anion exchange column)
2. ใช้ Kryptofix 222 ชะฟลูออรีน-18 ออกจาก QMA คอลัมน์
3. ขจัดอะซิโตรไนโตรที่ใช้เป็นตัวทำละลาย โดยการให้ความร้อน
4. แทนที่หมู่ -OTs ที่เป็น leaving group ด้วยฟลูออรีน-18 โดยการทำให้ปฏิกิริยา Fluorination ระหว่างสารตั้งต้น AV-105

5. กำจัดหมู่ -Boc ด้วยกระบวนการ de-protection หรือทำปฏิกิริยา Hydrolysis ด้วยกรดไฮโดรคลอริก

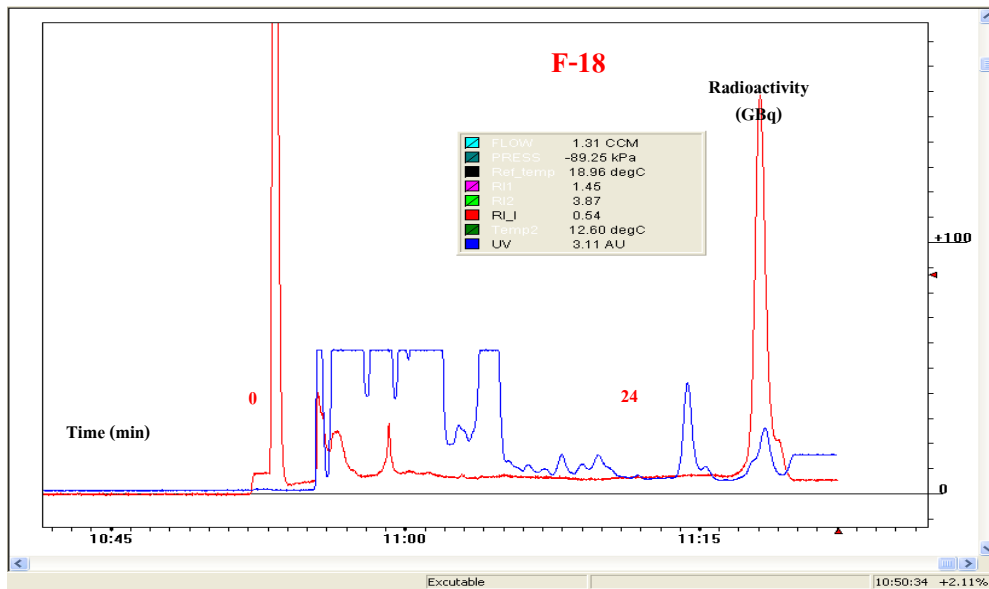
6. ปรับความสมดุลความเป็นกรด-ด่างของสารเภสัชรังสีด้วยโซเดียมไฮดรอกไซด์

การผลิตสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir จะใช้เครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีแบบ CFN-MPS200 จำนวน 2 เครื่อง ซึ่งควบคุมระบบการทำงานต่างๆด้วยซอฟต์แวร์ CUPID (Sumitomo Heavy Industries, Ltd., Tokyo, Japan) โดยเครื่องสังเคราะห์เครื่องแรกจะใช้สำหรับกระบวนการการสังเคราะห์สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir และเครื่องสังเคราะห์เครื่องที่สองจะใช้สำหรับทำสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ให้บริสุทธิ์ ตัวเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสี CFN-MPS200 จะทำหน้าที่ควบคุมการไหลของสารเคมีที่ใช้ทำปฏิกิริยา ได้แก่ 1. ฟลูออรีน-18 (F-18) 2. คริปโทฟิก 222 (Kryptofix 222) 3. อะซิโตรไนโตร 4. AV-105 Precursor 5. กรดไฮโดรคลอริก 6. โซเดียมไฮดรอกไซด์ มีระบบควบคุมกระบวนการทำความร้อนในการทำปฏิกิริยา ใน

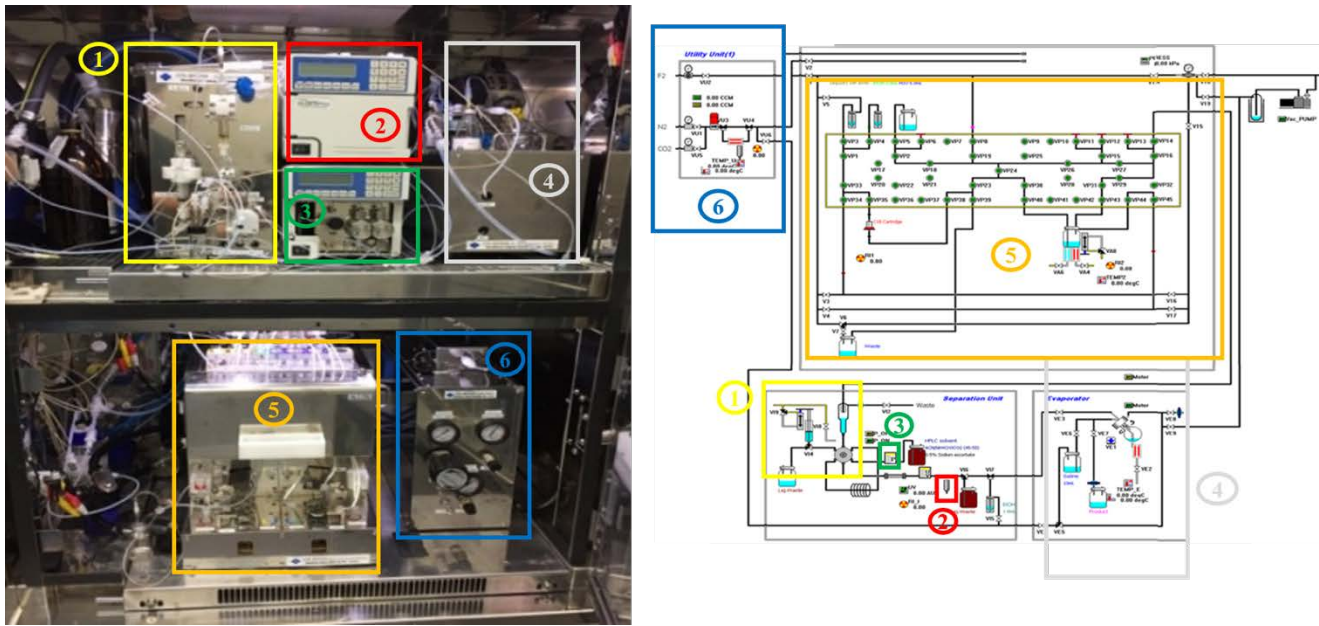
ระบบการสังเคราะห์สารเภสัชรังสีแบบอัตโนมัติจะทำงานร่วมกับเครื่องมืออื่นๆนอกเหนือจากตัวเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสี เช่น ป้อนสุญญากาศ, หัววัด, UV visible หัววัดรังสีและระบบแยกสารแบบโครมาโทกราฟีเหลวความดันสูง High Performance Liquid Chromatography system (HPLC semi preparative, (Zorbax Eclipse XDB-C18, 5 μ m, 9.4 \times 250 mm; Agilent Technologies, California, United States)

กระบวนการทำสารเภสัชรังสีให้บริสุทธิ์จะเริ่มจากการแยกสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ด้วยเครื่อง HPLC Semi preparative (ชนิด Eclipse XDB-C18; Agilent Technologies, California, United States) โดยใช้ Mobile phase คือ อะซิโตนไทร์และแอมโมเนียมอะซิเตท pH 4.5 อัตราส่วน (45:55) ด้วยอัตราการไหล (Flow rate) 4 มล./นาที สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir จะเริ่มถูกชะออกมาที่เวลา 24 นาที แสดงดังภาพ 4 จึงเริ่มเลือกเก็บเฉพาะสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir แล้ว

ปรับสมดุลด้วยน้ำปราศจากไอออน (Deionized water, DI) จากนั้นจะใช้เครื่องสังเคราะห์ CFN-MPS200 เครื่องที่ 2 ทำสารเภสัชรังสีให้บริสุทธิ์ด้วย C18 Sep-Pak cartridge (Phenomenex C18 Security Guard Cartridge, 10 \times 10 mm, Agilent Technologies, California, United States) แล้วชะสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ที่จับอยู่ที่ C18 Sep-Pak cartridge ด้วยเอทานอล จากนั้นให้ความร้อนเพื่อระเหยเอทานอลออกแล้วปรับสมดุลสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ด้วย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ โดยขั้นตอนสุดท้ายจะทำการกรองสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ด้วยฟิลเตอร์ชนิด PVDF (Merck Millipore Ltd., Tullagreen, Carrigtwohill Co. Cork, Ireland) ขนาด 0.22 ไมโครเมตรเพื่อให้สารเภสัชรังสีปราศจากเชื้อและสิ่งปลอมปนอื่นๆที่มีขนาดอนุภาคมากกว่า 0.22 ไมโครเมตร ก่อนนำไปแบ่งให้ผู้ป่วย ไดอะแกรมและเครื่องมือที่ใช้การทำสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ให้บริสุทธิ์แสดงดังภาพ 5



ภาพ 4 กราฟ HPLC semi-preparative แสดงการทำสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ให้บริสุทธิ์ โดยเวลาที่ 0 นาทีเป็นเวลาเริ่มฉีดสารเข้าเครื่อง HPLC จากนั้นจะพบ peak activity ของสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ที่เวลา 24 นาที



ภาพ 5 ระบบทำสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ให้บริสุทธิ์และไดอะแกรมที่ใช้สำหรับทำสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ให้บริสุทธิ์

ในระบบการทำสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ให้บริสุทธิ์สามารถแบ่งออกเป็น 6 ส่วนดังนี้

ส่วนที่ 1 เป็นระบบฉีดสารเภสัชรังสี ทำหน้าที่นำสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir เข้าสู่ระบบสารเภสัชรังสี

ให้บริสุทธิ์

ส่วนที่ 2 คือระบบหัววัดซึ่งประกอบด้วยหัววัดรังสีและหัววัดการดูดกลืนแสงที่อยู่ในช่วงอัลตราไวโอเลต

และวิลบีต

ส่วนที่ 3 คือระบบปั๊ม ทำหน้าที่ควบคุมอัตราการไหลของสาร

ส่วนที่ 4 คือระบบปรับสภาวะของสารให้อยู่ในสภาวะที่เหมาะสม

ส่วนที่ 5 เป็นระบบควบคุมทิศทางการไหลของสาร

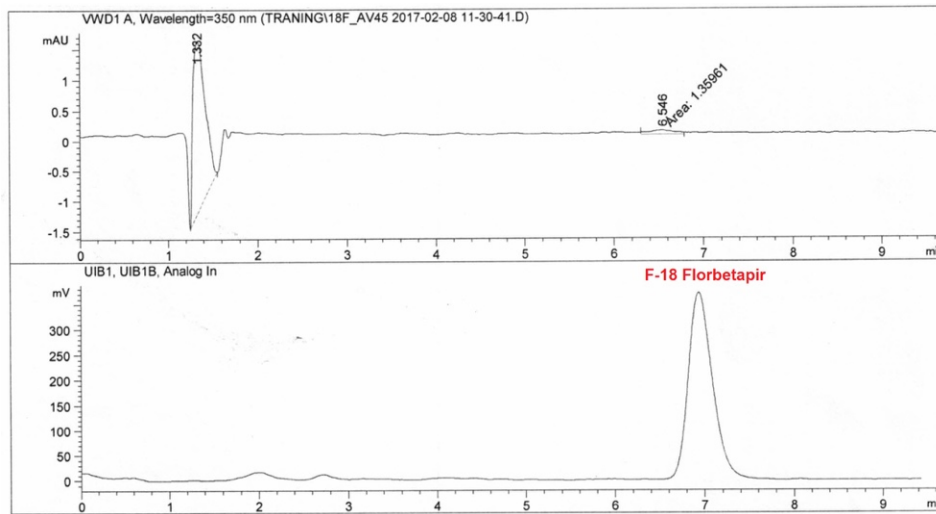
ส่วนที่ 6 เป็นระบบแก๊สไนโตรเจน ทำหน้าที่เป็นแก๊สตัวพาของสาร

ผลการศึกษา

สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ที่ได้จากการสังเคราะห์มีความบริสุทธิ์ทางเคมีมากกว่า 95% แสดงในภาพ 6 ใช้เวลาสังเคราะห์ทั้งหมด 90 นาที มีผลผลิตร้อยละ 25.0 ± 2.7 และมีคุณภาพที่เหมาะสมแก่การใช้กับผู้ป่วยโดยผ่านข้อกำหนดการควบคุมคุณภาพ ประกอบด้วย การทดสอบค่าความเป็นกรด-ด่าง ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี ความบริสุทธิ์ทางรังสีและความปลอดภัยไอโซโทป แสดงดังตารางที่ 1

ตาราง 1 แสดงวิธีการและเกณฑ์ที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir

Parameter	Specification of F-18 AV45 synthesis (mean±SD from 19 productions) [13]	Specification of our In-house radiosynthesis of F-18 Florbetapir (mean±SD from 7 productions)
Synthesis time	104 ± 7 min	90 ± 5 min
Appearance	Clear, colorless liquid; no suspended particle	Colorless and clear; no suspended particle
pH value	6 to 7	6.540
Radionuclide Identity	109.3±31.2 min	109.8 min
Radionuclide purity	≥99%	≥99%
Radiochemical purity	RCP≥95.3 ± 2.2%	≥95 ± 4.5%
Radiochemical yield (EOS)	25.4 ± 7.7%	25.0 ± 2.7%
Specific activity (EOS)	470 ± 135 TBq/mmol ACN: 7±50 ppm	360 ± 157 TBq/mmol ACN: 17±14 ppm
Residual Solvents	EtOH: 5% (v/v) DMSO: 32±14 ppm	EtOH: 4.4% (v/v) DMSO: 62±27 ppm
Pyrogenicity (Endotoxin)	<1 EU/ml	<1 EU/ml
Sterility	sterile	sterile
Radionuclidic Identity	511 Kev	511 Kev



ภาพ 6 แสดงกราฟ HPLC สำหรับสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir

โครมาโทแกรม (Chromatogram) ในภาพ 7 เป็นสัญญาณจากหัววัดสัญญาณแบบ UV-visible และ Radiodetector แสดงสารประกอบเชิงเดี่ยวของสารต่างๆ ซึ่งในแต่ละสารจะมีระยะเวลาที่อยู่ในคอลัมน์ (Retention time, RT) เป็นเวลาเฉพาะตัว โดยสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ที่สังเคราะห์ได้จะปรากฏในนาที่ที่ 7 ในการวิเคราะห์ผลจะนำพื้นที่ใต้พีค (Peak) ของแต่ละสารมาคำนวณผลเปรียบเทียบกับกราฟมาตรฐาน (Calibration curve) ก็จะสามารถแปลผลปริมาณและความบริสุทธิ์ทางเคมีของสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ได้

เมื่อนำสารเภสัชรังสีที่ทำการผลิตได้ผ่านคุณสมบัติตามเกณฑ์มาตรฐานไปใช้ในการตรวจเพทสแกนในอาสาสมัครวิจัย พบว่าในผู้สูงอายุปกติที่ไม่มีอาการของภาวะสมองเสื่อมให้ภาพการตรวจเป็นผลลบ และในผู้ป่วยสมองเสื่อมจากอัลไซเมอร์ให้ภาพการตรวจเป็นผลบวกดังแสดงในภาพ 7

วิจารณ์ (Discussion)

ในการผลิตสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir สำหรับการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์ในโรงพยาบาลศิริราชมีผลผลิตร้อยละ 25 ± 2.7 ซึ่งค่อนข้างต่ำกว่าที่มีการตีพิมพ์มาก่อนหน้า [13] ทั้งนี้อาจเนื่องจากความแตกต่างในด้านอุณหภูมิและความชื้นที่ใช้ทำปฏิกิริยา ซึ่งทางทีมวิจัยยังคงมีการพัฒนาต่อไปเพื่อหากระบวนการผลิตที่จะสามารถเพิ่มร้อยละผลผลิตให้สูงขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม ณ ปัจจุบันการผลิตสารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir แต่ละครั้งสามารถใช้กับผู้ป่วยได้สูงสุดประมาณ 3-4 รายต่อวันซึ่งพอกับการตรวจวินิจฉัยในแต่ละวัน

ในส่วนของ Specific activity พบว่าผลของเรามีค่า 360 ± 157 TBq/mmol ซึ่งต่ำกว่าที่ได้มีรายงานก่อนหน้า [13] ซึ่งเกิดจากสภาวะต่างๆในการทำปฏิกิริยายังไม่เหมาะสม และพบว่ามี residual solvents ของ Acetonitrile (ACN) และ Dimethyl sulfoxide (DMSO)

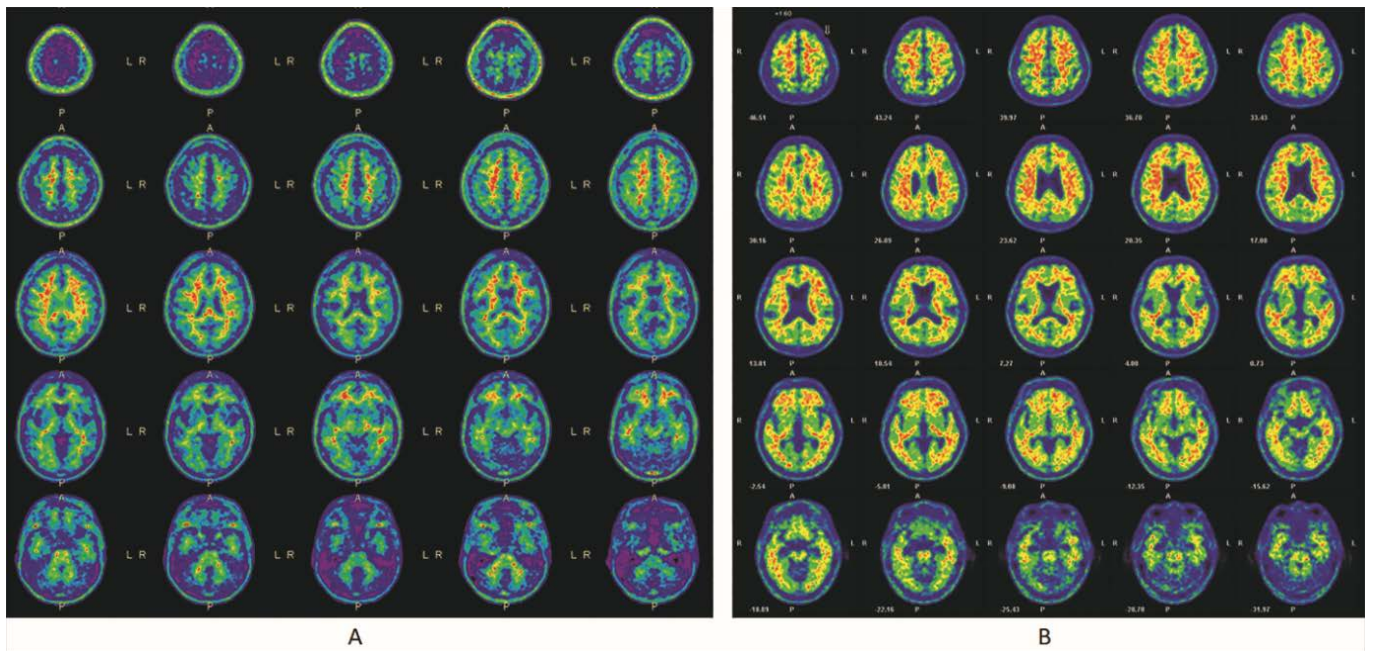
ที่มากกว่ารายงานก่อนหน้า [13] ซึ่งเกิดจากอุณหภูมิและเวลาในขั้นตอนการระเหย solvents ยังไม่เหมาะสม แต่ไม่เกินเกณฑ์มาตรฐาน (ACN: ≤410 ppm, DMSO: <5000 ppm) และไม่ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย โดยทางทีมมีการวางแผนที่จะปรับปรุงโดยการทดลองปรับสภาวะต่างๆในการทำปฏิกิริยาให้เหมาะสมต่อไป

ในเรื่องคุณภาพของสารเภสัชรังสีที่ผลิตได้มีความใกล้เคียงกันกับงานวิจัยของ Cheng-Hsiang Yao และคณะคือ มีลักษณะทางกายภาพ, ความเป็นกรด-ด่าง, ค่าครึ่งชีวิต, ความบริสุทธิ์ของไอโซโทปรังสี, ความบริสุทธิ์ทางเคมี, ร้อยละผลผลิต, สารก่อให้เกิดขึ้น และ

ความปราศจากเชื้อ (sterility) และเป็นไปตามเกณฑ์มาตรฐานของ GMP [13]

สรุป (Conclusion)

สารเภสัชรังสี F-18 Florbetapir ที่ผลิตได้ด้วยเครื่องมือและอุปกรณ์ของศูนย์ไซโคลตรอนศิริราชมีความเหมาะสมและปลอดภัยต่อผู้ป่วย สามารถใช้เป็นสารเภสัชรังสีเพื่อตรวจการสะสมของโปรตีนอะมัยลอยด์ในสมองด้วยเพทสแกนเพื่อประกอบการวินิจฉัยผู้ป่วยสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์ได้



ภาพ 7 ภาพการตรวจเพทสแกนในอาสาสมัคร โครงการวิจัย โดยภาพทางด้านซ้ายเป็นการตรวจที่ให้ผลลบในผู้ป่วยสูงอายุปกติและภาพทางด้านขวาเป็นการตรวจที่ให้ผลบวกในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ [14]

เอกสารอ้างอิง (Reference)

- [1] Senanarong V, Harnphadungkit K, Pongvarin N, Vannasaeng S, Chongwisal S, Chakorn T, et al. The Dementia and Disability Project in Thai Elderly: rational, design, methodology and early results. *BMC Neurology* 2013; 13: p.3.
- [2] Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–17.
- [3] Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54(11 Suppl 5): S10-5.
- [4] Villemagne VL, Dore V, Bourgeat P, Burnham SC, Laws S, Salvado O, et al. A β -amyloid and Tau- imaging in dementia. *Semin Nucl Med* 2017; 47: 75-88.
- [5] Mallik A, DrZezga A, Minoshima S. Clinical amyloid imaging. *Semin Nucl Med* 2017; 47: 31-43.
- [6] Yeo JM, Waddell B, Khan Z, Pal S. A systematic review and meta-analysis of 18F-labeled amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 1: 5-13.
- [7] Morris E, Chalkidou A, Hammers A, Peacock J, Summers J, Keevil S. Diagnostic accuracy of 18F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 374-385.
- [8] Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Therneau TM, Lowe VJ, Knopman DS , et al. Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 205-216.
- [9] Rowe CC, Villemagne VL. Brain amyloid imaging. *J. Nucl. Med.* 2011; 52: 1733–1740.
- [10] Schilling LP, Zimmer ER, Shin M, Leuzy A, Pascoal TA, Benedet AL, et al. Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. *Dement Neuropsychol* 2016; 10: 79-90.
- [11] Villemagne VL. Amyloid imaging: Past, present and future perspectives. *Ageing Research Reviews* 2016; 30: 95–106.
- [12] Zhang W, Oya S, Kung MP, Hou C, Maier DL, Kung HF. [18F] polyethyleneglycol stilbenes as PET imaging agents targeting A β aggregates in the brain. *Nucl Med Bio* 2005; 32: 799–809.
- [13] Yao CH, Lin KJ, Weng CC, Hsiao IT, Ting YS, Yen TC, et al. GMP-compliant Automated Synthesis of [(18)f]av-45 (Florbetapir F 18) for Imaging Beta-Amyloid Plaques in Human Brain, *Appl. Radiat. Isot* 2010; 12: 2293-2297.
- [14] Thientunyakit T, Sethanandha C, Muangpaisan W, Chawalparit O, Arunrungvichian K,

Siriprapa T, et al. Implementation of [^{18}F]-labeled amyloid brain PET imaging biomarker in the diagnostic of Alzheimer's diseases: first-hand experience in Thailand. Nucl Med Commun 2018; 39:186-192.