

บทความวิจัย

การพัฒนาการสังเคราะห์สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -Sodium Fluoride ( $^{18}\text{F}$ -NaF)  
 เพื่อการกระจายตัวของมะเร็งที่ไปยังกระดูกในโรงพยาบาลศิริราช  
 Development of  $^{18}\text{F}$ - sodium fluoride ( $^{18}\text{F}$ -NaF) radiopharmaceutical synthesis  
 for bone metastases in Siriraj Hospital

บันทึกตา อรุณวิภาดา วท.บ.เคมี  
 ญาณี กาฬกาญจน์ วท.บ.เคมี

Received March 1, 2023; Revised April 28, 2023; Accepted May 12, 2023

บทคัดย่อ

ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาเกิดปัญหาการขาดแคลนไอโซโทปรังสีเทคนิคเนียม-99เอ็ม ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) และสารเคมีตั้งต้นสำหรับติดฉลาก  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Methylene diphosphonate ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP) ซึ่งเป็นสารเภสัชรังสีสำหรับการตรวจสแกนกระดูก เพื่อการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งที่ไปยังกระดูก

**วัตถุประสงค์** การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอขั้นตอนการสังเคราะห์สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -Sodium Fluoride ( $^{18}\text{F}$ -NaF) ด้วยเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีแบบอัตโนมัติ CFN-MPS200 และนำเสนอวิธีการควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF เพื่อเป็นสารเภสัชรังสีทางเลือกสำหรับการตรวจสแกนกระดูกในโรงพยาบาลศิริราช

**วิธีการ** สังเคราะห์สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF ด้วยเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีแบบอัตโนมัติ CFN-MPS200 (Sumitomo heavy industries, Ltd., Tokyo, Japan) โดยเริ่มจากรับฟลูออรีน-18 ( $^{18}\text{F}$ -18) จากเครื่องไซโคลตรอน และทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์ QMA (Quaternary Methyl Ammonium) จากนั้นทำการชะสารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF ไปยังขวดผลิตภัณฑ์ด้วยน้ำเกลือผ่านตัวกรองชนิด MCE (Mixed cellulose ester) หลังจากนั้นทำการทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสี

**ผลการทดลอง** สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF ที่ได้จากการสังเคราะห์ด้วยเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีอัตโนมัติแบบ CFN-MPS200 มีผลผลิตร้อยละ 100.25±3.75 ใช้เวลาในการสังเคราะห์ทั้งหมด 15 นาที มีความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีมากกว่า 95% และมีคุณภาพอยู่ในเกณฑ์การยอมรับตามเกณฑ์

**สรุปผล** จากการศึกษาการผลิตสารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF ด้วยเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีอัตโนมัติแบบ CFN-MPS200 ในศูนย์ไซโคลตรอนศิริราช มีคุณภาพอยู่ในเกณฑ์การยอมรับตามเกณฑ์ สามารถใช้เป็นสารเภสัชรังสีทางเลือกสำหรับการตรวจสแกนกระดูกในโรงพยาบาลศิริราชได้

**คำสำคัญ**  $^{18}\text{F}$ -NaF,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, การตรวจสแกนกระดูก, การแพร่กระจายของมะเร็งกระดูก, PET/CT

สาขาวิชาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิหารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

**Abstract**

In recent years, there has been a shortage of technetium-99m (Tc-99m) radioisotope and  $^{99m}\text{Tc}$ -Methylene diphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) labelling precursor, a radiopharmaceutical used for a bone scintigraphy to detect bone metastases of cancers

**Propose:** The purpose of this study is to present the synthesis of  $^{18}\text{F}$ -Sodium Fluoride ( $^{18}\text{F}$ -NaF) by the CFN-MPS200 automated synthesizer and to present the  $^{18}\text{F}$ -NaF quality control method as a radiopharmaceutical alternative for bone scans in Siriraj Hospital.

**Method:** The  $^{18}\text{F}$ -NaF was produced using the CFN-MPS200 automated synthesizer (Sumitomo heavy industries, Ltd., Tokyo, Japan). The activated  $^{18}\text{F}$ -fluorine (F-18) from the HM-20S cyclotron (Sumitomo heavy industries, Ltd., Tokyo, Japan) and purified by the QMA (Quaternary Methyl Ammonium) column. The  $^{18}\text{F}$ -NaF was eluted into the vial with a normal saline through the MCE (mixed cellulose ester) filter. Then, tests are performed to control the quality of the  $^{18}\text{F}$ -NaF radiopharmaceutical.

**Result:** The yield of  $^{18}\text{F}$ -NaF used with the CFN-MPS200 automated synthesizer was  $100.25 \pm 3.75$ , the total synthesis time was 15 minutes, the radiochemical purity was greater than 95% and the quality was in accordance with the pharmacopeia acceptance criteria.

**Conclusion:** The  $^{18}\text{F}$ -NaF used with the CFN-MPS200 automatic synthesizer in the Siriraj Cyclotron Centre. The quality was within the acceptance criteria of the pharmacopeia. It may be used as a radiopharmaceutical alternative for bone scans in Siriraj Hospital..

**Keywords:**  $^{18}\text{F}$ -NaF,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, bone scan, bone metastasis of cancers, PET/CT

**บทนำ**

โรคมะเร็งนับเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญและเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตอันดับหนึ่งของประเทศต่างๆ ทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย จากสถิติของกระทรวงสาธารณสุขในปี พ.ศ.2564 พบว่าสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ ได้แก่ โรคมะเร็งทุกชนิด โรคหลอดเลือดในสมอง ปอดอักเสบและโรคหัวใจขาดเลือด โดยกลุ่มโรคมะเร็งมีอัตราการเสียชีวิตประมาณ 83,795 คนต่อปีต่อประชากร 100,000 คน(1) ซึ่งสาเหตุที่สำคัญของผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งเกิดจากการแพร่กระจายของมะเร็ง (Cancer metastasis) ไปยังอวัยวะสำคัญ เช่น

ปอด ตับ กระดูก และสมอง(2) เมื่อเซลล์มะเร็งแพร่กระจายไปยังกระดูกอาจทำให้เกิดปัญหาต่างๆ มากมาย เช่น ความเจ็บปวด กระดูกหัก ระดับแคลเซียมในเลือดสูง หรือเหตุการณ์ที่ร้ายแรงกว่านั้น มะเร็งเกือบทั้งหมดสามารถแพร่กระจายไปยังกระดูกได้ แต่มะเร็งที่มักแพร่กระจายไปยังกระดูก ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งผิวหนัง มะเร็งรังไข่ และมะเร็งต่อมไทรอยด์ นอกจากนี้บริเวณที่เกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งมาที่กระดูกที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ กระดูกสันหลัง กระดูกเชิงกราน กระดูกต้นขา กระดูกต้นแขน ซี่โครง และกระดูกกะโหลกศีรษะตามลำดับ (3)

ปัจจุบันมีการใช้สารเภสัชรังสีชนิด  $^{99m}\text{Tc}$ -Methylene diphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) ในการตรวจสแกนกระดูก เพื่อดูการกระจายตัวของเซลล์มะเร็งที่ไปยังกระดูก ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาเกิดปัญหาการขาดแคลนไอโซโทปรังสีเทคนิเชียม-99เอ็ม ( $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ ) และสารเคมีตั้งต้นสำหรับติดฉลาก  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP ทางผู้วิจัยได้เล็งเห็นถึงปัญหานี้จึงมีแนวคิดที่จะนำเสนอขั้นตอนการสังเคราะห์สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF ด้วยเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีแบบอัตโนมัติ CFN-MPS200 (Sumitomo heavy industries, Ltd., Japan) และวิธีการควบคุมคุณภาพ (4-6,8) ซึ่งสารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (The United State Food and Drug Administration) ในปีพ.ศ. 2515 (6-8) เพื่อเป็นสารเภสัชรังสีทางเลือกสำหรับการตรวจสแกนกระดูกในโรงพยาบาลศิริราช

## วิธีการศึกษา

### 1. การสังเคราะห์สารเภสัชรังสีชนิด $^{18}\text{F}$ -NaF

การสังเคราะห์สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF สามารถสังเคราะห์ได้จากเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีอัตโนมัติแบบ CFN-MPS200 (Sumitomo heavy industries, Ltd., Tokyo, Japan) โดยเริ่มจากผลิตไอโซโทปรังสีฟลูออรีน-18 จากเครื่องไซโคลตรอนรุ่น HM-20S (Sumitomo heavy industries, Ltd., Tokyo, Japan) โดยการเร่งอนุภาคโปรตอนให้ได้พลังงาน 20 MeV และทำปฏิกิริยานิวเคลียร์กับออกซิเจน-18 ดังสมการนี้  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  ซึ่งจะเปลี่ยนออกซิเจน-18 เป็นฟลูออรีน-18 จากนั้นจะถูกส่งไปที่ขวด Target recovery ในเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีอัตโนมัติแบบ CFN-MPS200 และถูกทำให้บริสุทธิ์ด้วย คอลัมน์ Sep-Pak® Plus Light

QMA โดยใช้น้ำปราศจากเชื้อ ปริมาตร 10.0 มิลลิลิตร หลังจากนั้นชะสารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF ด้วยน้ำเกลือ ปริมาตร 10.0 มิลลิลิตร ไปยังขวดผลิตภัณฑ์ผ่านการกรองด้วยตัวกรองชนิด MCE ขนาด 0.22 ไมโครเมตร เพื่อให้สารผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ และสิ่งเจือปนก่อนนำไปใช้ในผู้ป่วย เครื่องมือและไดอะแกรมที่ใช้ในการสังเคราะห์สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF แสดงดังภาพที่ 1 และ 2 ซึ่งใช้เวลาในการสังเคราะห์ทั้งหมด 15 นาที

### 2. การควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสีชนิด $^{18}\text{F}$ -NaF

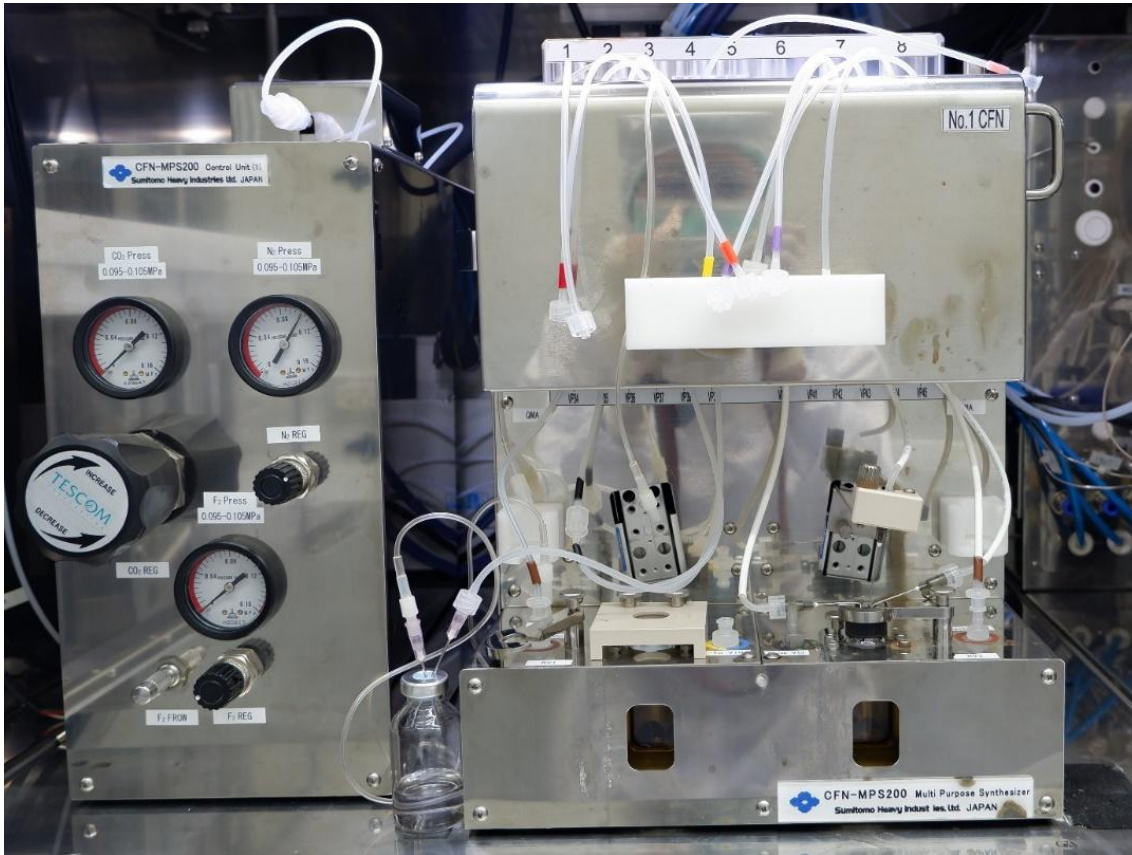
การควบคุมคุณภาพของสารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF มีเกณฑ์การยอมรับเป็นไปตามเภสัชตำรับของประเทศอังกฤษ (British Pharmacopeia หรือ BP) และงานวิจัยของ Nandy และคณะ [4] โดยมีการทดสอบต่างๆ ดังนี้

**ลักษณะทางกายภาพ (Appearance)** ทำการตรวจสอบสารเภสัชรังสีด้วยสายตา (Visual inspection) ผ่านฉากกั้นตะกั่วที่มีกระจก

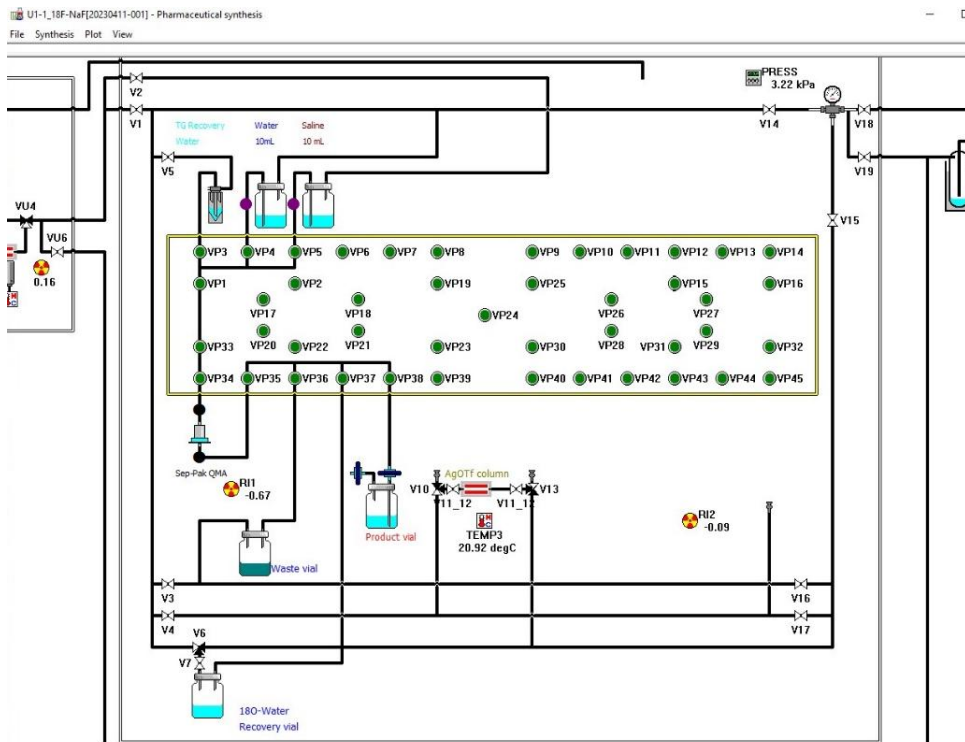
**ความเป็นกรด-ด่าง (pH)** ทำการวัดค่า pH ด้วยเครื่องวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง หรือใช้กระดาษลิตมัสที่ผ่านการตรวจสอบด้วยเครื่องวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง

**เอกลักษณ์ทางรังสี (Radionuclidic identity)** ทำการหาค่าครึ่งชีวิต (Half life) ของไอโซโทปรังสี โดยบันทึกค่าความแรงของกัมมันตรังสีด้วยโดสคาไลเบรเตอร์ (CRC-55tR, Capintec, United States) ที่เวลาเริ่มต้น ( $A_0$ ) ที่ 10 นาที แล้วทำการบันทึกค่าความแรงของกัมมันตรังสีที่เวลา 10 นาที ( $A_{10}$ ) คำนวณหาค่าครึ่งชีวิตจากค่าที่วัดได้ตามสูตร

$$T_{1/2} = 0.693t / [2.03 \cdot (\text{Log } A_0 - \text{Log } A_{10})]$$



ภาพ 1 เครื่องมือที่ใช้ในการสังเคราะห์สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF



ภาพ 2 ไลออะแกรมที่ใช้ในการสังเคราะห์สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF

**เอกลักษณ์และความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี** (Radiochemical identity and purity) ทำการทดสอบด้วยวิธีโครมาโตกราฟีแบบเยื่อบาง (Thin Layer Chromatography หรือ TLC) และโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography หรือ HPLC)

การทดสอบวิธี HPLC ด้วยเครื่อง HPLC (Agilent 1260) ที่เชื่อมต่อกับตัวตรวจวัดการดูดกลืนแสงของสารตัวอย่าง (UV-VIS detector) ที่ความยาวคลื่น 220 นาโนเมตรและหัววัดรังสี (US-300, Raytest, Germany) โดยเฟสคงที่คือ Anion exchange column (Shim - pack IC - A3, 5  $\mu$ m, 4.6 $\times$ 150 mm; Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) และเฟสเคลื่อนที่คือ 25 mM Ammonium acetate อัตราการไหล (Flow rate) 1 มิลลิลิตรต่อนาที

**สารก่อไข้หรือเอนโดทอกซินจากแบคทีเรีย** (Bacterial Endotoxin) ทำการทดสอบหาปริมาณเชื้อไฟโรเจนซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดอาการไข้จากยาฉีด โดยอาศัยการเกิด

สี (Chromogenic technique) ด้วยเครื่อง Endosafe PTS (Charles River Laboratories International, United States)

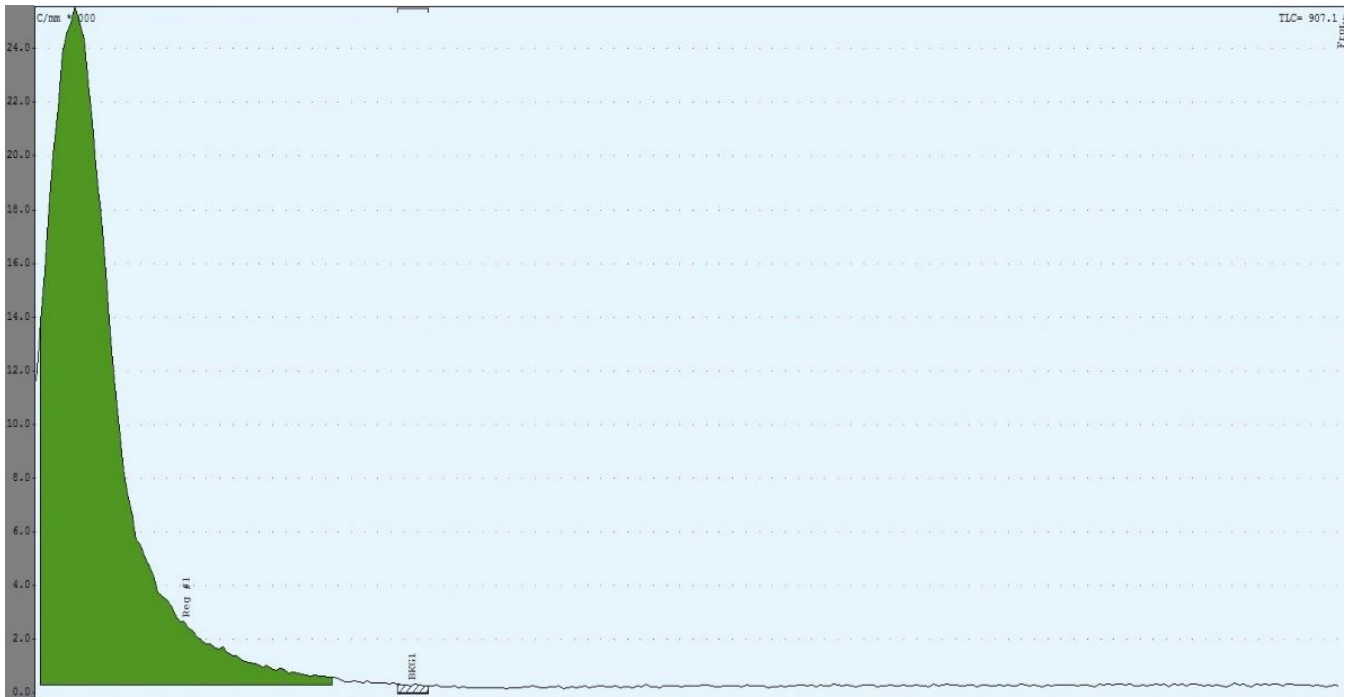
**ความบริสุทธิ์ทางรังสี** (Radionuclidic purity) ทำการวัดค่าพลังงานของไอโซโทปรังสีด้วยเครื่อง Gamma spectrometer (Multichannel Analyzer, Canberra, United States)

### ผลการศึกษา

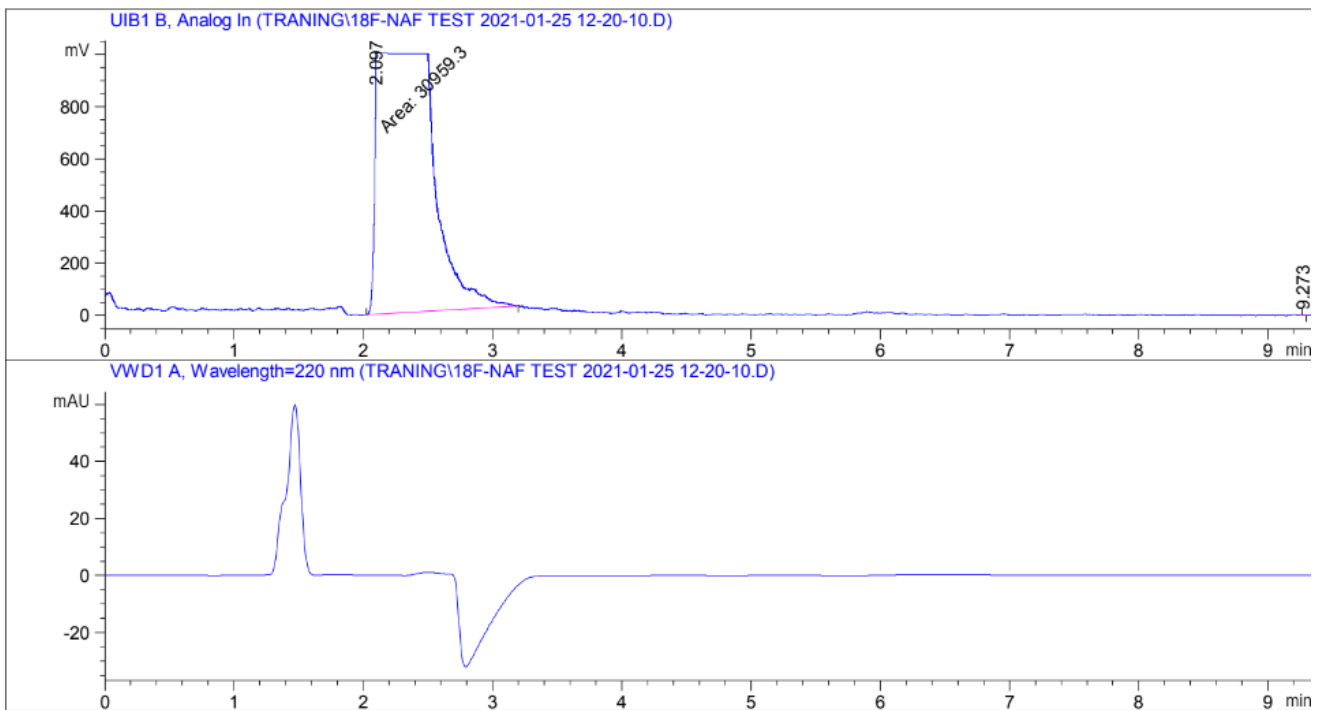
สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF ที่สังเคราะห์ด้วยเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีอัตโนมัติแบบ CFN-MPS200 มีผลผลิตร้อยละ  $100.25\pm 3.75$  ใช้เวลาในการสังเคราะห์ทั้งหมด 15 นาที มีคุณภาพอยู่ในเกณฑ์การยอมรับตามเกณฑ์ตำรับ แสดงดังตารางที่ 1 และมีความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีมากกว่า 95% แสดงดังภาพที่ 3 และ 4

ตาราง 1 วิธีการและเกณฑ์ที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF

Parameter	Test method	Acceptance Criteria	Results (mean $\pm$ SD from 5 productions)
Appearance	Visual inspection	Clear and colorless or slightly yellow	Clear and colorless
pH	pH paper/ pH meter	4.5 - 8.5	6.250 $\pm$ 0.186
Radionuclidic identity	Half-life measurement	105-115 min	108.7 $\pm$ 1.3 min
Radiochemical identity	TLC	$R_f = 0.0 - 0.12$	0.095 $\pm$ 0.005
Radiochemical purity	HPLC	$RCP \geq 95.0\%$	$\geq 99.99\pm 0.01\%$
	TLC	$RCP \geq 95.0\%$	100%
Bacterial Endotoxin	Pyrogen test	$\leq 175 \text{ EU/V}_{\text{max}}$	$\leq 0.500 \text{ EU/mL}$
Sterility	Post-release	Negative (post-release)	Sterile
Radionuclidic purity	Gamma spectroscopy	Photo peak energy = 511 KeV	511 KeV
		Yield $\geq 99.9\%$ (post-release)	$\geq 99.9\%$



ภาพ 3 กราฟ TLC ของสารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF



ภาพ 4 กราฟ HPLC ของสารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F}$ -NaF

## วิจารณ์

สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F-NaF}$  ที่ได้จากการสังเคราะห์ด้วยเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีอัตโนมัติแบบ CFN-MPS200 มีผลผลิตร้อยละ  $100.25 \pm 3.75$  ซึ่งสูงกว่าในงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่สังเคราะห์สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F-NaF}$  ด้วยเครื่อง TracerLab® MX<sub>FDG</sub> (GE Healthcare) [8] โดยมีผลผลิตร้อยละ  $87.3 \pm 6.1\%$  ทั้งนี้อาจเนื่องจากความแตกต่างของเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ ซึ่งอุปกรณ์ที่ทางผู้วิจัยใช้จะเป็นชุดอุปกรณ์สำหรับผลิตสารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F-NaF}$  โดยเฉพาะ

ในการควบคุมคุณภาพของสารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F-NaF}$  ที่ผลิตได้มีความใกล้เคียงกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ [5,6,8] โดยมีลักษณะทางกายภาพ ความเป็นกรด-ด่าง ค่าครึ่งชีวิต สารก่อกำเนิด ความปราศจากเชื้อ ความบริสุทธิ์ทางรังสีและทางเคมีรังสี ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์มาตรฐานเภสัชตำรับของประเทศอังกฤษ (British Pharmacopeia หรือ BP) และงานวิจัยของ Nandy และคณะ [4]

## สรุปผลการศึกษา

สารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F-NaF}$  ที่ได้จากการสังเคราะห์ด้วยเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสีอัตโนมัติแบบ CFN-MPS200 Multipurpose ในศูนย์ไซโคลตรอนศิริราช มีคุณภาพเป็นไปตามเกณฑ์การยอมรับตามมาตรฐานของเภสัชตำรับ สามารถใช้เป็นสารเภสัชรังสีทางเลือกสำหรับการตรวจสแกนกระดูกในโรงพยาบาลศิริราชได้

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รศ.พญ.ฉัญญลักษณ์ เชียรชัยญุกิจ ที่ได้ให้การสนับสนุนวัสดุและอุปกรณ์ที่

ใช้ในการผลิตและควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสีชนิด  $^{18}\text{F-NaF}$  และขอขอบพระคุณ รศ.พญ. เบญจมาภรณ์ เขียวหวาน, รศ.ดร. ชูฉวี ชีระโทริ และเจ้าหน้าที่ศูนย์ไซโคลตรอนศิริราชทุกท่าน ที่ได้ให้การสนับสนุนให้บุคลากรได้มีการพัฒนาคุณภาพของงานโดยการทำงานวิจัยและให้คำปรึกษาในการทำงานวิจัยในครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

## เอกสารอ้างอิง

1. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2564 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2564 [เข้าถึงเมื่อ 20 กุมภาพันธ์ 2566]. เข้าถึงได้จาก: <https://spd.moph.go.th/wp-content/uploads/2022/11/Hstatistic64.pdf>
2. CHULA CANCER [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์; 2566 [เข้าถึงเมื่อ 20 กุมภาพันธ์ 2566]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.chulacancer.net/patient-list-page.php?id=238>
3. The American Cancer Society [Internet]. Kennesaw: [publisher unknown]; 2023 [updated 2023 Mar 10; cited 2023 Feb 20]. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/advanced-cancer/bone-metastases.html>
4. Nandy SK, Rajan MGR, Soni PS, et al. Production of sterile [ $^{18}\text{F}$ ] NaF for skeletal PET imaging. Indian J Nucl Med 2007; 281: 16-23.

5. Mihon M, Tuta C, Lavric V. Quality control and stability study of the sodium fluoride injection [ $^{18}\text{F}$ ] NaF. *Farmacia*. 2015; 63(5): 765-769.
6. Kumar R, Sonkawade RG, Tripathi M, et al. Production of the PET bone agent  $^{18}\text{F}$ -fluoride ion, simultaneously with  $^{18}\text{F}$ -FDG by a single run of the medical cyclotron with minimal radiation exposure-A novel technique. *Hell J Nucl Med* 2014; 17(2): 106-110.
7. Ahuja K, Sotoudeh H, Galgano SJ, et al.  $^{18}\text{F}$ -Sodium Fluoride PET: History, technical feasibility, mechanism of action, normal biodistribution, and diagnostic performance in bone metastasis detection compared with other imaging modalities. *J Nucl Med Technol* 2020;48(1): 9-16.
8. Silveira MB, Soares MA, Valente ES, et al. Synthesis, quality control and dosimetry of the radiopharmaceutical  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride produced at the center for development of nuclear technology – CDTN. *Braz J Pharm Sci* 2010; 46: 563-569.