

ไอโซโทปรังสี กับ Nuclear Medicine (2) From Radioisotopes to Radiopharmaceuticals

จตุพล แสงสุริยัน

ศูนย์ไอโซโทปรังสี

สถาบันเทคโนโลยีนิวเคลียร์แห่งชาติ (องค์การมหาชน)

จากไอโซโทปมาเป็นยา (สารเภสัชรังสี หรือ radiopharmaceuticals) ได้อย่างไร ผู้คนส่วนใหญ่มักจะไม่ค่อยรู้จักยาประเภทนี้มากนัก แต่คนที่คุ้นเคยมากที่สุดก็คงจะเป็นผู้ป่วยที่มาพบแพทย์เพื่อตรวจ-รักษา กลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบต่อมไทรอยด์ที่หมอมักจะให้ดื่มน้ำแร่ เพื่อตรวจหรือรักษาอาการผิดปกติบางอย่างของระบบต่อมไทรอยด์ เช่น ตรวจ thyroid uptake หรือรักษาโรคต่อมไทรอยด์เป็นพิษ และน้ำแร่ที่หมอให้ดื่มนั้นแหละ ตัวตอนที่แท้จริงของเขาคือไอโซโทปรังสีไอโอดีน-131 (I-131) ในรูปของเกลือ sodium iodide (I-131) ในสารละลายของด่างเจือจาง เช่น sodium carbonate/sodium bicarbonate buffer มีความเป็นกรด-เบสประมาณ pH 8 ซึ่งเป็นสูตรยา (ยากิน) ง่ายที่สุด

จากตัวอย่างยาที่ดูเหมือนง่าย ๆ นี้ แตกกว่าจะมาเป็นยาดังนี้และยา radiopharmaceuticals ตัวอื่น ๆ ได้กลับไม่ได้เกิดขึ้นง่าย ๆ อย่างที่คิด นอกจากจะต้องมีกระบวนการผลิตที่ต้องมีทั้งส่วนที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางนิวเคลียร์ของสารตั้งต้นให้ได้ ไอโซโทปรังสีชนิดที่ต้องการ ไม่ว่าจะเป็นเครื่องปฏิกรณ์นิวเคลียร์ หรือเครื่องเร่งอนุภาคพลังงานสูงอย่างเครื่องไซโคลตรอน (cyclotron) ต้องมีอาคารสถานที่ผลิตที่ออกแบบเป็นพิเศษ พร้อมอุปกรณ์และเครื่องมือในกระบวนการผลิตครบสมบูรณ์ และที่สำคัญที่สุดก็คือความรู้ทางวิชาการและเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้อง รวมถึงประสบการณ์และความเชี่ยวชาญของบุคคลากร และเนื่องจากกิจกรรมประเภทนี้จะต้องเกี่ยวข้องกับความปลอดภัยทางด้านรังสีทั้งในส่วนของผู้ปฏิบัติงานเอง สังคมภายนอกและสภาวะแวดล้อมโดยรวม ซึ่งแต่ละประเทศก็จะต้องมีกฎหมายใช้บังคับเพื่อกำกับดูแลในลักษณะคล้ายคลึงกัน ยังไม่รวมกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยาที่ยังคงใช้บังคับกับยาทุกประเภท นี่คือนิสัยที่แตกต่างจากกิจการประเภทอื่น ๆ ทำให้กระบวนการผลิตยาประเภทนี้ต้องมีต้นทุนแฝงภายในสูงมากทีเดียว ผู้ที่จะมาทำไอโซโทปรังสีและยาพวกนี้ได้ หากไม่ใช่หน่วยงานของรัฐหรือได้รับการสนับสนุนอย่างแข็งขันจากรัฐก็ยากที่ดำเนินการได้เอง เอกชนรายใดที่คิดจะหากำไรจากการผลิตไอโซโทปรังสีและยา radiopharmaceuticals ขายเองก็คงจะเหนื่อยตั้งแต่เริ่มคิดแล้วละ แต่อย่างไรก็ตามในที่นี้เราจะดูเฉพาะประเด็นทางด้านวิชาการและเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้องในภาพรวม ๆ โดยสังเขปเท่านั้น

การผลิต primary isotopes

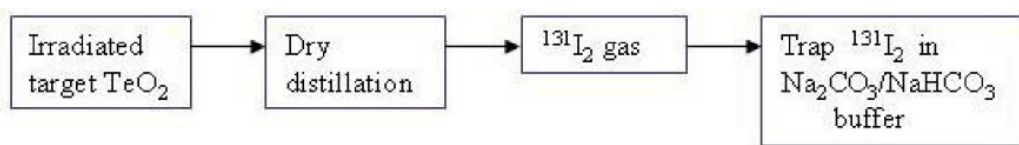
ก่อนที่จะได้ radiopharmaceuticals ของไอโซโทปรังสีแต่ละชนิดมาใช้ได้เราจะต้องผลิตไอโซโทปปฐมหรือ primary isotope ตัวนั้น ๆ ให้ได้คุณภาพตามที่ต้องการเสียก่อน จาก primary isotope 1 ชนิด เราอาจจะนำมาทำยา radiopharmaceuticals ได้นับสิบชนิดหรือมากกว่านั้นก็ได้ ลองมาดูเทคโนโลยีการผลิต primary isotope ที่ใช้กันมากในงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ (nuclear medicine) สัก 2 ชนิดก่อน

Iodine-131 (I-131)

I-131 เป็นไอโซโทปรังสีรุ่นแรก ๆ ของโลก nuclear medicine เลยกี่ว่าได้ I-131 เป็นที่รู้จักและถูกนำมาใช้ด้านการแพทย์ตั้งแต่ช่วงประมาณ ค.ศ. 1950 หลังจากนั้นก็ได้รับความสนใจและถูกนำมาใช้มากขึ้นเรื่อย ๆ ในหลากหลายรูปแบบ ดังที่เห็นในปัจจุบันเทคโนโลยีการผลิตก็ไม่ได้เปลี่ยนแปลงจากเดิม ๆ

มากนัก ยังคงใช้ nuclear reactor เป็นหลักที่เป็นแหล่งกำเนิด อนุภาค neutron ที่จะก่อให้เกิดปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงทางนิวเคลียร์ในสารตั้งต้น Tellurium dioxide ($^{130}\text{TeO}_2$ target) ดังแสดงในรูปที่ 1 และ ปฏิกิริยานิวเคลียร์ที่ 1

I-131 ที่ได้ก็ใช้ว่าจะนำออกมาใช้ได้เลย จากปฏิกิริยานิวเคลียร์แสดงให้เห็นว่าได้ I-131 ก็จริง แต่จะนำมาใช้ได้ก็ต่อเมื่อเรานำ irradiated target TeO_2 ที่มี I-131 ปนอยู่ด้วย มาแยกโดยกระบวนการผลิตในห้องปฏิบัติการภายในตู้ผลิตที่มีวัสดุกำบังรังสีสูง (Hot Cell) ได้อย่างดี เพื่อที่จะแยก I-131 ให้ได้ความบริสุทธิ์และคุณภาพได้ตามที่กำหนด โดยในปัจจุบันนี้เทคโนโลยีที่ใช้แยก I-131 บริสุทธิ์ จาก irradiated target TeO_2 ที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดคือเทคนิคการกลั่นแห้ง (dry distillation) ที่อุณหภูมิสูงประมาณ 800°C แล้วผ่านแก๊สไอโอดีน (iodine gas) ที่ได้ลงไปเบสอ่อน เช่น NaOH หรือ $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ buffer ซึ่ง I-131 จะถูกดักจับไว้อยู่ในรูปของเกลือ NaI ตามที่ต้องการ (รูปที่ 2-3)



รูปที่ 2 แสดงขั้นตอนทางเคมีของกระบวนการแยก I-131 จาก irradiated target TeO_2



รูปที่ 3 แสดงอุปกรณ์ในกระบวนการแยกบริสุทธิ์ I-131 ด้วยเทคนิค Dry distillation

I-131 ที่ได้จะต้องผ่านการทดสอบคุณภาพทั้งทางด้าน chemical purity, radiochemical purity, radionuclides purity และด้านอื่นอีก เพื่อให้มั่นใจว่าได้คุณภาพตามมาตรฐานก่อนส่งให้ไปใช้งานต่อได้ I-131 ในขั้นตอนนี้เองที่เรียกว่า primary isotope ที่จะนำมาใช้ทันทีก็ได้ในรูปของสารละลาย (I-131 solution) และแคปซูล (I-131 capsule) สำหรับตรวจ-รักษาโรคที่เกี่ยวกับระบบต่อมไทรอยด์ แพทย์จะเรียกได้ว่า เพียงแต่ดวงแบ่งใส่ขวดหรือหยอดใส่ capsule ก็ส่งขายได้แล้ว หรือจะนำมาแปรรูปเป็น I-131 radiopharmaceuticals ชนิดต่าง ๆ โดยจะต้องนำมาผ่านขั้นตอนการเตรียมยาแต่ละชนิดไม่ว่าจะเป็น I-131 Hippuran, I-131 MIBG, I-131-Rituximab และอื่น ๆ อีกมากมาย ราคาขายก็จะแพงขึ้นมาอีกตามลำดับ

Technetium-99m (Tc-99m)

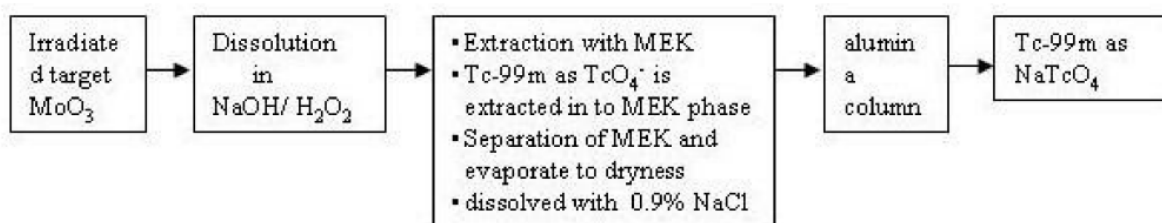
Technetium-99m เป็นไอโซโทปที่ถูกลำเลียงมาใช้ทาง nuclear medicine มากที่สุดในบรรดา medical isotope ทั้งหมด และเกือบทั้งหมดเป็นการใช้เพื่อการตรวจวินิจฉัย แต่จะใช้ความแรงรังสีต่อราย (case)

ครั้งละไม่มาก ประมาณ 5-20 mCi เท่านั้น การผลิต Tc-99m มีเทคโนโลยีที่ใช้กันอยู่ 2 แบบ คือ แบบดั้งเดิม เรียกว่าการสกัดด้วยของเหลว (solvent extraction) และแบบ Tc-generator

แบบ solvent extraction process

ขอตั้งชื่อว่าเป็นแบบดั้งเดิม หรือจะเรียกว่าแบบโบราณก็คงไม่ผิด เพราะว่าปัจจุบันนี้ไม่ค่อยมีใครผลิตด้วยเทคนิคแบบนี้กันแล้ว แบบดั้งเดิมนี้ Tc-99m จะผลิตด้วยวิธีการนำสารตั้งต้น molybdenum trioxide ($^{98}\text{Mo O}_3$) มาทำให้เกิดปฏิกิริยานิวเคลียร์ด้วยการ irradiate ด้วย neutron ใน nuclear reactor เพื่อให้เปลี่ยนเป็น Mo-99 ซึ่งจะสลายกัมมันตรังสีต่อมาให้ Tc-99m ตามลำดับ (ปฏิกิริยานิวเคลียร์ที่ 2)

หลังจากนั้นจึงนำ irradiated target ที่มี Mo-99 ปนอยู่กับ molybdenum (98) trioxide มาแยกโดยกระบวนการทางเคมีด้วยเทคนิค solvent extraction (รูปที่ 4) โดยใช้ ตัวทำละลาย methyl ethyl ketone (MEK) เป็นตัวแยก Tc-99m ออกมา บางครั้งเราจึงมักจะเรียกเทคนิคการผลิตแบบนี้ว่า MEK extraction process และต้องทำภายใน Hot Cell เช่นกัน ได้ Tc-99m ในรูปของ sodium pertechnetate (NaTcO_4) ที่พร้อมใช้งานในรูปแบบต่าง ๆ ได้



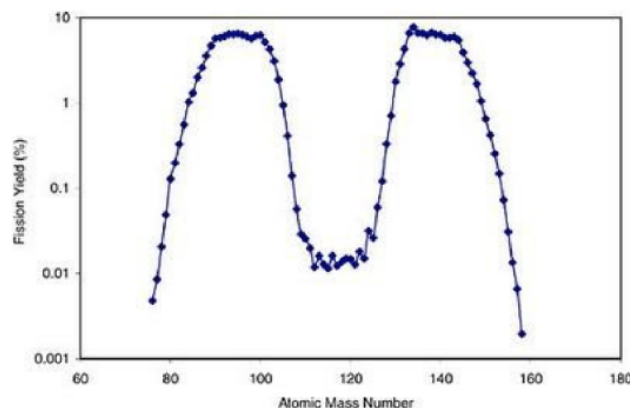
รูปที่ 4 แสดงกระบวนการทางเคมีในการผลิต Tc-99m แบบ solvent extraction process

แบบ Tc-generator

ด้วยเหตุที่ Tc-99m มีครึ่งชีวิตสั้นเพียง 6 ชั่วโมงและเทคนิคการผลิตแบบเดิมไม่เหมาะกับการใช้งานในหน่วยงาน nuclear medicine ที่ต้องการความสะดวก และทันกำหนดเวลาในขั้นตอนการแพทย์ที่ผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นตลอดเวลา ทำให้มีการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิต Tc-generator ออกมาสนองความต้องการได้อย่างเหมาะสมในราคาที่ไม่ว่าต่างจาก Tc-99m ที่ผลิตจากแบบเดิม ๆ หรือบางครั้งราคาเฉลี่ยต่อหน่วยอาจจะถูกกว่าด้วยซ้ำ Tc-generator มีกระบวนการผลิต 2 ขั้นตอนใหญ่ ๆ

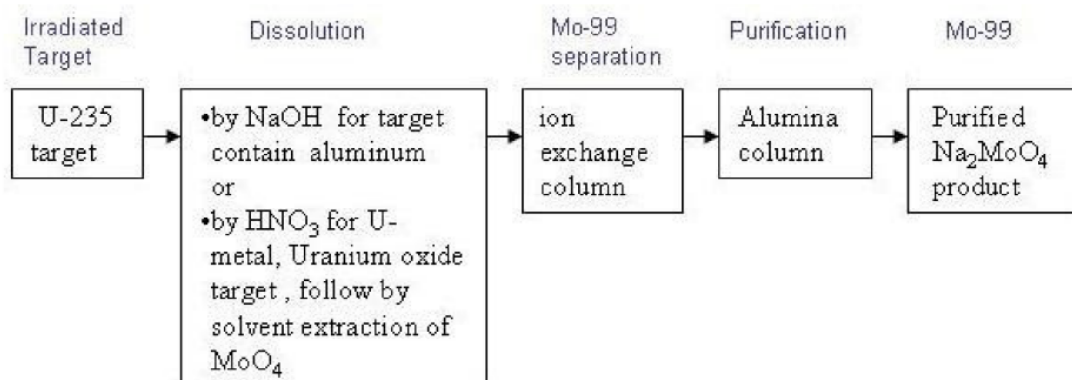
ขั้นที่ 1 ผลิต Mo-99 ชนิดกัมมันตภาพจำเพาะ (high specific activity)

ที่จำเป็นต้องเป็นชนิด high specific activity ก็ด้วยเหตุที่ต้องการให้ได้กัมมันตภาพ (activity) สูงมาก ๆ แต่มีมวลของเนื้อสารน้อย ๆ เพื่อให้สามารถทำเป็น Tc-generator ขนาดเล็ก ๆ ได้ ถ้าอยากทราบว่ามีน้อยขนาดไหนก็ขอให้ดูปริมาณการใช้ Mo-99 ของทุกประเทศทั่วโลกที่อยู่ประมาณ 12,000 Ci/สัปดาห์ (ณ เวลาที่ส่งถึงผู้ใช้) หากย้อนกลับไปที่ ณ วันที่แรกที่ผลิตเสร็จ ซึ่งจะย้อนกลับไปได้ประมาณ 6 วัน ปริมาณ Mo-99 จะอยู่ที่ 54,400 Ci (ข้อมูล NNSA/ANSTO 2007) คิดเป็นน้ำหนักเท่ากับ 0.11 g (หรือ 110 milligram) ก็ลองคิดว่า Tc-generator ขนาด 1 Ci จะมีมวลของ Mo-99 น้อยเพียงใด Tc-generator ขั้นตอนเริ่มแรกทีเดียวก็ต้องใช้ nuclear reactor เหมือนกัน แต่สารตั้งต้นหรือ target สำหรับนำไป irradiate จะไม่ใช่ molybdenum trioxide เหมือนแบบแรกแต่จะเป็น uranium-235 (U-235 ตัวเดียวกับที่นำมาทำแท่งเชื้อเพลิงนิวเคลียร์) ทั้งชนิด HEU หรือ LEU ในรูปแบบต่าง ๆ กันเช่น Uranium aluminide/aluminum-alloy dispersion หรือ Uranium aluminum alloy in aluminum-cladding หรือ U-metal foil และแบบ compacted UO₂ powder เป็นต้น หลังจากนั้นนำไป irradiate ใน nuclear reactor (ประมาณ 7 วัน) ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยานิวเคลียร์ให้ผลผลิตการแบ่งแยกนิวเคลียส (fission products) หลาย ๆ ตัวดังแสดงในสมการที่ 3 และรูปที่ 5

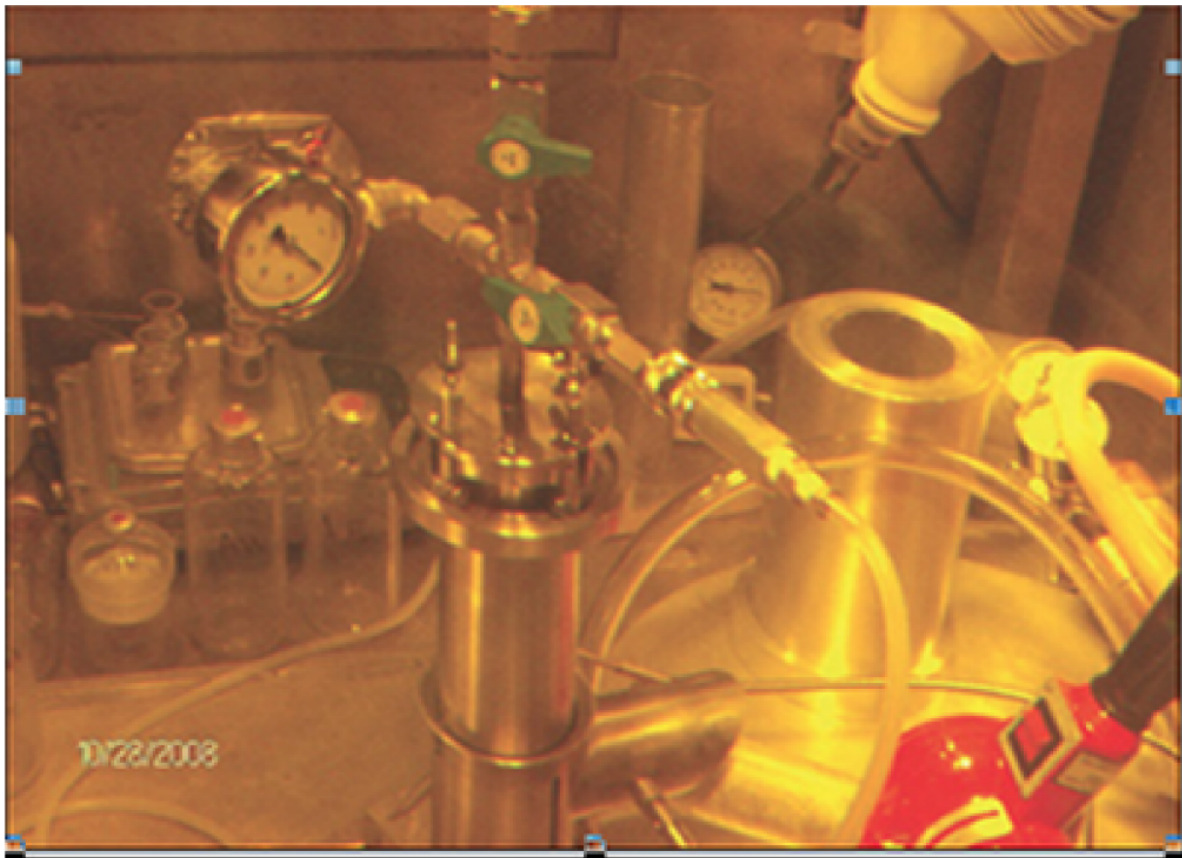


รูปที่ 5 แสดง Fission yield ของ fission products ที่มีมวลขนาดต่าง ๆ กัน

รูปที่ 5 แสดง Fission yield ของ fission products ที่มีมวลขนาดต่าง ๆ กัน (Data from Joint Evaluated Fission and Fusion File, Incident-neutron data, <http://www-nds.iaea.org/exfor/endlf00.htm>, October 2, 2006;)



รูปที่ 6 แผนผังกระบวนการผลิต Mo-99 จากสารตั้งต้น U-235



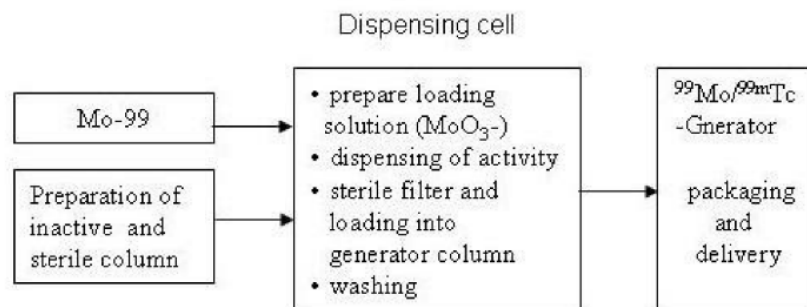
รูปที่ 7 อุปกรณ์ในกระบวนการผลิต Mo-99 ภายใน hot cell

ขั้นที่ 2 ผลิต Tc-generator

ขั้นที่ 2 นี้อาจจะผลิตในที่เดียวกัน หรืออยู่คนละที่ หรือคนละประเทศกับสถานที่ผลิตขั้นที่ 1 ก็ได้ เนื่องจาก Mo-99 จากขั้นที่ 1 สามารถบรรจุในภาชนะสำหรับขนส่งโดยเฉพาะ (กันรังสีสูงได้ดี) ส่งไปผลิตต่อที่ไหนก็ได้แต่จะต้องมีระบบขนส่งที่มีประสิทธิภาพและรวดเร็ว เพราะ Mo-99 มีครึ่งชีวิต 66 ชั่วโมง ($T_{1/2} = 66 \text{ h}$) การผลิต Tc-generator ในปัจจุบันจะใช้เทคโนโลยี chromatographic alumina column เกือบทั้งหมด เนื่องจาก Tc-99m จะต้องถูกนำมาใช้เป็น radiopharmaceuticals ทำให้กระบวนการผลิต Tc-generator จะต้องดำเนินการให้เป็นไปตามมาตรฐานที่เกี่ยวข้องโดยเฉพาะอย่างยิ่งคือมาตรฐาน GMP

ในส่วนที่เป็นเทคโนโลยีการผลิตก็ไม่ค่อยจะซับซ้อนมากนัก (รูปที่ 8) เริ่มจากการเตรียม alumina column ตามขนาดและชนิด alumina ที่กำหนด ปรับสภาพทางเคมีของ alumina ให้พร้อมที่จะนำมาใช้งาน บรรจุ column พร้อมติดตั้งอุปกรณ์ประกอบ ผ่านกระบวนการปลดเชื้อ แล้วส่งเข้าตู้ผลิต ส่วน Mo-99 ที่เตรียมไว้จะนำมาปรับสภาพทางเคมีเช่นกัน ผ่านขั้นตอนการปลดเชื้อและดวงแบ่งตามขนาด

activity ที่ต้องการพร้อมที่จะปล่อยเข้าสู่ alumina column ขณะที่ผ่านสารละลาย NaMoO_3 เข้าไปใน column ตัว alumina ใน column จะเป็นตัวจับ Mo-99 เอาไว้เกือบทั้งหมด



รูปที่ 8 ผังกระบวนการผลิต Tc-generator

Mo-99 บางส่วนที่เหลือสามารถล้างออกไปได้ด้วยน้ำเกลือ 0.9% NaCl ประมาณ 100 ml.ก็จะล้างได้หมด จากนั้นบรรจุลงในกระปุกตะกั่วและกล่องบรรจุพร้อมที่จะส่งไปใช้งาน (รูปที่ 9) ตัว Mo-99 จะสลายด้วย $T_{1/2}$ 66 h ให้ Tc-99m ในรูปของ NaTcO_4 สามารถใช้งานได้ไม่ต่ำกว่า 7 วัน



^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator

รูปที่ 10 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ –Generator และอุปกรณ์ พร้อมใช้งาน

NaTcO_4 สามารถถูกชะออกมาจาก generator column ได้ง่าย ๆ ด้วยน้ำเกลือ 0.9% NaCl ด้วยวิธีการใช้ pump หรือใช้ vacuum vial ดูดออกมา ตามที่เราคุ้นเคยกันดีอยู่แล้ว Tc-generator ที่ผลิตเสร็จแล้ว จะต้องผ่านการตรวจสอบคุณภาพด้านต่าง ๆ ตามที่กำหนดเสียก่อนจึงจะสามารถส่งไปให้หน่วยงาน nuclear medicine ใช้งานได้ ซึ่งสามารถใช้ได้ทั้งในรูปแบบเดิมคือ NaTcO_4 หรือนำมาเตรียมเป็น Tc-radiopharmaceutical ชนิดต่าง ๆ เช่น $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Phytate, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DISIDA หรือชนิดที่มีราคาแพงๆ อย่าง $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC และ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD

สุดท้ายเราก็จะได้ไอโซโทป (isotope) มาเตรียมเป็นยา radiopharmaceuticals ชนิดต่าง ๆ ที่มีคุณภาพ ได้มาตรฐานมาใช้งานใน nuclear medicine สำหรับตรวจวินิจฉัย หรือใช้เพื่อการบำบัดรักษาโรคต่าง ๆ ได้มากมาย ประเทศไทยมีการใช้ isotope ทั้ง 2 ชนิดนี้ในรูป radiopharmaceuticals มากที่สุด คิดเป็นปริมาณการใช้น่าจะเกิน 90 % ของบรรดา medical isotope ทั้งหมดที่มีใช้ในประเทศ

Reference

1. Medical Isotope Production without Highly Enriched Uranium; The National Academies Press, <http://www.nap.edu/>
2. J.A. Osso Jr. et.al., Country report of 1ST RCM meeting IAEA- CRP on Development of Radiopharmaceuticals Based on ^{188}Re and ^{90}Y for Radionuclide Therapy, 30 June-4 July 2008. Wasaw, Poland
3. Irving Kaplan; Nuclear Physics, Second Edition, Addison-Wesley Publishing, INC. London. 1964