หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

สารประกอบ MIBG 0.5 H_2SO_4 เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง m-iodobenzylamine hydrochloride กับ cyanamide โดยใช้อัตราส่วนโมล 1 : 1.5 อุณหภูมิ 100°C เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ได้เปอร์เซนต์ผลิตผลเฉลี่ย 42.6 % ส่วนการเตรียมโดยใช้ S-methylisothiourea แทน cyanamide พบว่าได้เปอร์เซนต์ผลิตผลน้อยกว่า 1 % และไม่สามารถแยกออกมาทำให้บริสุทธิ์ได้ สรุปว่า ไม่เหมาะสมที่จะเตรียมด้วยวิธีนี้

การติดฉลากสารประกอบ MIBG 0.5 H_2SO_4 ด้วยไอโอดีน-131 โดยปฏิกิริยาการแลกเปลี่ยนไอโซโทป พบว่าวิธีที่เหมาะสมคือ $CuSO_4$-$NH_4H_2PO_4$ ซึ่งใช้ Cu (II) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในปฏิกิริยาการแลกเปลี่ยน สภาวะที่เหมาะสมของปฏิกิริยาคือ โมล Cu(II) ต่อโมล MIBG 0.5 H_2SO_4 $20x10^{-3}$ pH 4-5 เวลา 2 ชั่วโมง วิธีนี้ได้เปอร์เซนต์การติดฉลากสูงถึง 98% สารเภสัชรังสี I-131 MIBG ที่เตรียมได้มีคุณลักษณะดังนี้

สภาพทางเคมี	: สารละลาย isotonic phosphate buffer pH 5-7 ปราศจากเชื้อและไพโรเจน
กัมมันตภาพจำเพาะ	: 1.5-2.0 mCi/mg
ความเข้มข้นของกัมมันตรังสี	: 0.5 mCi/ml
ความบริสุทธิ์ของเรดิโอนิวไคลด์	: > 99 % ^{131}I
ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี	: > 99 % I-131 MIBG

การศึกษาการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีในหนู พบว่า I-131 MIBG มีการสะสมสูงสุดบริเวณต่อมหมวกไต (ทำการ block การสะสมไอโอดีนของต่อมไทรอยด์ก่อนการฉีด) และมีการสะสมสูงสุดที่เวลา 1 วัน ภายหลังการฉีด ส่วนผลเปรียบเทียบการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีกับผลิตภัณฑ์จากต่างประเทศปรากฏว่าได้ผลแบบเดียวกัน คือ มีการสะสมที่ต่อมหมวกไตสูงสุดและแตกต่างจากอวัยวะใกล้เคียงมาก

การศึกษาอายุการใช้งานของสารเภสัชรังสีพบว่า สารประกอบติดฉลาก I-131 MIBG ในสารละลาย 1% v/v เบนซิลอัลกอฮอล์ ที่มีความเข้มข้นของกัมมันตรังสี 0.5 mCi/ml กัมมันตภาพจำเพาะ 2 mCi/mg เก็บที่อุณหภูมิ 4°C มีอายุการใช้งาน 7 วัน

จากผลการวิจัยที่กล่าวมาแล้วทั้งหมด สรุปได้ว่าสามารถเตรียมสารประกอบติดฉลาก I-131 MIBG ได้โดยวิธีการแลกเปลี่ยนไอโซโทป ซึ่งวิธีการที่ใช้ค่อนข้างสะดวก ไม่ยุ่งยากและใช้เวลาน้อย นอกจากนี้การศึกษาขั้นต้นของการกระจายตัวของสารเภสัชรังสี I-131 MIBG ไปสู่อวัยวะเป้าหมายยังให้ผลเป็นที่น่าพอใจ ซึ่งจะนำไปสู่การศึกษาอย่างละเอียดลึกซึ้งก่อนการนำสารเภสัชรังสี I-131 MIBG ไปใช้วินิจฉัยโรคเนื้องอกในต่อมหมวกไตสำหรับผู้ป่วยต่อไป

5.2 ข้อเสนอแนะ

1. ในขั้นตอนการสังเคราะห์สารประกอบ MIBG 0.5 H_2SO_4 จากปฏิกิริยาระหว่าง m-iodobenzylamine hydrochloride กับ cyanamide พบว่า ได้เปอร์เซนต์ผลิตผลต่ำมาก และในบางปฏิกิริยาแม้ว่าจะเพิ่มโมลของ cyanamide ต่อโมลของ benzylamine ให้สูงขึ้นถึง 3 : 1 เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาก็ยังพบว่ามี benzylamine เหลือ ซึ่งแสดงว่าเกิดปฏิกิริยาไม่สมบูรณ์ ทั้งนี้อาจมีสาเหตุมาจาก 2 ประการ คือ ประการแรก เนื่องจาก benzylamine ที่ใช้อยู่ในรูปของเกลือ hydrochloride ซึ่งมีผลขัดขวางการเข้าทำปฏิกิริยาของ cyanamide กับหมู่ guanidine ทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ยาก จึงควรทำให้อยู่ในรูป free-base ก่อน ซึ่งอาจใช้วิธี neutralize HCl ด้วย NaOHก่อน(39) แล้วจึงแยก free-base ออกมาทำปฏิกิริยากับ cyanamide ซึ่งการทำให้ benzylamine อยู่ในรูปของ free-base นี้ อาจใช้ได้ผลดีกับการใช้ S-methylisothiourea แทน cyanamide ด้วยเช่นกัน(40) ประการที่สอง อาจมีสาเหตุมาจาก cyanamide ที่ใช้ทำปฏิกิริยา เนื่องจากเป็นสารที่ดูดความชื้นได้ง่ายมาก (very hygroscopic) และมีจุดหลอมเหลวต่ำ (44°C) เมื่อถูกความชื้นจะจับตัวเป็นก้อนแข็ง เนื่องจากเกิด polymerization(41) ดังนั้นควรเก็บรักษาในที่แห้งสนิทและมีอุณหภูมิต่ำ หรืออาจทำการ purify ก่อนใช้

2. ในขั้นตอนการติดฉลากประกอบ MIBG 0.5 H_2SO_4 ด้วยไอโอดีน-131 ไม่ควรใช้สารละลายโซเดียมไอโอไดด์ที่มีความเข้มข้นต่ำกว่า 25 mCi/ml เพราะอาจทำให้ปฏิกิริยาการแลกเปลี่ยนเกิดขึ้นไม่ดีพอ ทำให้เปอร์เซนต์การติดฉลากต่ำ ควรใช้สารละลายโซเดียมไอโอไดด์ที่มีความเข้มข้นอยู่ในช่วง 25-100 mCi/ml

3. ในการทดลองติดฉลากสารประกอบ MIBG 0.5 H_2SO_4 ด้วยไอโอดีน-131 ตามวิธีการต่างๆ นั้น วิธี Ascorbic acid-Cu(I) เป็นอีกวิธีหนึ่งที่น่าสนใจในการนำไปใช้เตรียมสารประกอบติดฉลาก สำหรับในการทดลองนี้ได้เปอร์เซนต์การติดฉลาก 57.6 % ซึ่งน้อยกว่าวิธีที่บันทึกไว้ในเอกสารตามวิธีของ Verbruggen ซึ่งได้เปอร์เซนต์การติดฉลากสูงถึง 99.9 %(22) ดังนั้นในการนำวิธีนี้ไปใช้

ควรมีการศึกษาถึงตัวแปรต่างๆ ที่มีผลต่อเปอร์เซนต์การติดฉลาก เช่น ปริมาณของสารละลายคอปเปอร์ (II) ไนเตรท ปริมาณของกรดแอสคอร์บิกที่ใช้ อุณหภูมิ และเวลาที่เหมาะสม เป็นต้น เพื่อให้ได้เปอร์เซนต์การติดฉลากที่สูงขึ้น

4. ในขั้นตอนการศึกษาการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีไปยังอวัยวะเป้าหมายในสัตว์ทดลอง ถ้าเป็นไปได้ควรทดลองกับสัตว์ใหญ่ เช่น สุนัขหรือลิง เนื่องจากอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะต่อมหมวกไต ซึ่งเป็นอวัยวะเป้าหมาย มีขนาดใหญ่กว่าในสัตว์ขนาดเล็กเช่น หนู ซึ่งจะทำให้ผลการศึกษาการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีเห็นชัดเจน และมีความคลาดเคลื่อนน้อยกว่า นอกจากนี้ควรมีการ block การสะสมไอโอดีนของต่อมไทรอยด์ซึ่งเป็น critical organ ก่อนการฉีด โดยให้สัตว์ทดลองทาน Lugol's solution หรือสารละลายโปแตสเซียมไอโอไดด์อิ่มตัวเป็นเวลา 24 ชั่วโมงก่อนการฉีด เพื่อให้ได้ข้อมูลการกระจายตัวที่ถูกต้อง ส่วนผลการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีไปยังต่อมหมวกไตในการทดลองครั้งนี้อาจเห็นไม่ชัดเจนมากนัก เนื่องจากจากการศึกษาของ Nakajo และคณะ(19) พบว่า ต่อมหมวกไตปกติมีการสะสม I-131 MIBG น้อยกว่าต่อมหมวกไตที่มีเนื้องอก pheochromocytoma ดังนั้นสารเภสัชรังสี I-131 MIBG จึงใช้ได้ดีในการถ่ายภาพต่อมหมวกไตที่ผิดปกติเนื่องจากมีเนื้องอก pheochromocytoma

5. ในการวินิจฉัยต่อมหมวกไตด้วยสารประกอบติดฉลาก I-131 MIBG อาจใช้ I-123 แทน I-131ได้ แต่มีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน ข้อดีของการใช้ I-123 MIBG คือ I-123 มีครึ่งชีวิตสั้นกว่า I-131 (I-123 มีครึ่งชีวิต 13 ชั่วโมง ส่วน I-131 มีครึ่งชีวิต 8 วัน) ปราศจากรังสีเบตา และมีพลังงานของรังสีแกมมาเพียง 159 keV ทำให้การถ่ายภาพด้วย gamma-camera มีประสิทธิภาพสูงกว่าพลังงาน 364 keV ของ I-131 ถึงเกือบ 4 เท่า จึงสามารถถ่ายภาพต่อมหมวกไตปกติได้ดีกว่า I-131 MIBG(42) ข้อเสียคือ การถ่ายภาพต่อมหมวกไตหลังจาก 48 ชั่วโมง จะเห็นไม่ชัดเจนเนื่องจาก I-123 มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ในขณะที่ I-131 MIBG สามารถใช้ถ่ายภาพได้ถึง 72 ชั่วโมงภายหลังการฉีด นอกจากนี้ I-123 ยังมีราคาแพงกว่า I-131 มาก เนื่องจากต้องอาศัย cyclotron ในการผลิต และที่สำคัญคือ ในขณะนี้ประเทศไทยยังไม่สามารถผลิต I-123 ขึ้นใช้เองได้ ต้องสั่งซื้อจากต่างประเทศ ซึ่งจะทำให้ต้นทุนการผลิต I-123 MIBG สูงกว่า I-131 MIBG มาก

6. การศึกษาการกระจายตัวของ I-131 MIBG ในการวิจัยครั้งนี้ เป็นเพียงการศึกษาขั้นต้นเท่านั้น ในการนำ I-131 MIBG ไปใช้วินิจฉัยต่อมหมวกไตในผู้ป่วย จะต้องมีการศึกษากันอย่างละเอียดลึกซึ้ง เช่น ปริมาณ dose ที่ใช้ , specific activity ที่เหมาะสม และระยะเวลาภายหลังการฉีดที่จะให้ภาพถ่ายที่ชัดเจนที่สุดเป็นต้น ตลอดจนการศึกษาเพื่อที่จะนำ I-131 MIBG ไปใช้บำบัดรักษาผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกต่อมหมวกไตต่อไป