

การคิดจลาจเมตา-ไอโอโคเบนซิลกัวนิตินด้วยไอโอซีน-131 (ไอ-131 เอ็มไอบีจี)
เพื่อใช้วินิจฉัยต่อมหมวกไต



นางสาววันวิสา สุคนธ์ประดิษฐ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชานิวเคลียร์เทคโนโลยี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2534

ISBN 974-579-573-9

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

017930

117814562

LABELLING OF META-IODOBENZYLGUANIDINE WITH IODINE-131
(I-131 MIBG) FOR ADRENAL GLAND DIAGNOSIS

MISS WANWISA SUKONTPRADIT

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Engineering
Department of Nuclear Technology

Graduate School
Chulalongkorn University

1991

ISBN 974-579-573-9



หัวข้อวิทยานิพนธ์ การคิดฉากเมตา-ไฮโดคเบนซิลกัวนิตินด้วยไฮโอคีน-131 (ไฮ-131เอ็มไอบีจี)
เพื่อใช้วินิจฉัยต่อมหมวกไต

โดย นางสาววันวิสา สุกนธ์ประคิษฐ์

ภาควิชา นิวเคลียร์เทคโนโลยี

อาจารย์ที่ปรึกษา นายศักดา เจริญ

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม นายจตุพล แสงสุริยัน

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของ
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....
(ศาสตราจารย์ ดร. ถาวร วัชรากัย)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ชยากริต ศิริอุปถัมภ์)

.....
(นายศักดา เจริญ)

.....
(นายจตุพล แสงสุริยัน)

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ศิริวัฒนา บัญชรเทวกุล)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

วันวิสา สุคนธ์ประดิษฐ์ : การติดฉลากเมตา-ไอโอดobenซิลกัวนิตินด้วยไอโอดีน-131 (ไอ-131 เอ็มไอบีจี) เพื่อใช้วินิจฉัยต่อมหมวกไต (LABELLING OF META-IODOBENZYL GUANIDINE WITH IODINE-131(I-131 MIBG) FOR ADRENAL GLAND DIAGNOSIS)
อ.ที่ปรึกษา : นายศักดิ์ดา เจริญ อ.ที่ปรึกษาร่วม : นายจตุพล แสงสุริยัน, 85 หน้า.
ISBN 974-579-573-9

ศึกษาการติดฉลากเมตา-ไอโอดobenซิลกัวนิตินด้วยไอโอดีน-131 (ไอ-131 เอ็มไอบีจี) เพื่อใช้วินิจฉัยต่อมหมวกไต เอ็มไอบีจีสังเคราะห์จากปฏิกิริยาของเมตา-ไอโอดobenซิลามีนไฮโดรคลอไรด์ กับไซยานาไมด์ และติดฉลากด้วยไอโอดีน-131 โดยวิธีแลกเปลี่ยนไอโซโทปโดยใช้คอปเปอร์ (II) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้เปอร์เซ็นต์การติดฉลากประมาณ 98 % ความแรงรังสีจำเพาะ 1.5-2.0 มิลลิคูรีต่อ มิลลิกรัม และความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีมากกว่า 99 % การศึกษาการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีในหนู พบว่า มีการสะสมของรังสีสูงสุดที่ต่อมหมวกไตภายหลังจากการฉีด 1 วัน สารประกอบติดฉลากที่ได้มีเสถียรภาพดี สามารถเก็บได้นาน 7 วัน เมื่อเติม 1 % เบนซิลอัลกอฮอล์ และเก็บที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส



ภาควิชา นิวเคลียร์เทคโนโลยี
สาขาวิชา นิวเคลียร์เทคโนโลยี
ปีการศึกษา 2534

ลายมือชื่อนิสิต วันวิสา สุคนธ์ประดิษฐ์

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

WANWISA SUKONTPRADIT : LABELLING OF META-IODOBENZYL Guanidine WITH IODINE-131 (I-131 MIBG) FOR ADRENAL GLAND DIAGNOSIS. THESIS ADVISOR : SAKDA CHAROEN. THESIS COADVISOR : JATUPOL SANGSURIYAN. 85 PP. ISBN 974-579-573-9

Labelling of meta-iodobenzylguanidine with iodine-131 (I-131 MIBG) for adrenal gland diagnosis has been studied. The MIBG was synthesized from the reaction of meta-iodobenzylamine hydrochloride with cyanamide and labelled with iodine-131 by isotope exchange method using copper(II) as a catalyst. The percentage of labelling was about 98 % , with a specific activity of 1.5-2.0 mCi/mg. The radiochemical purity was found to be greater than 99 %. Biodistribution studies were performed on mice, the results showed great affinity for the adrenal gland uptake with highest radioactivity after 1 day of injection. The stability of the product with 1 % benzyl alcohol was 7 days upon storing at 4°C.

ภาควิชา นวัตกรรมเทคโนโลยี
สาขาวิชา นวัตกรรมเทคโนโลยี
ปีการศึกษา 2534

ลายมือชื่อนิติกร WANWISA SUKONTPRADIT
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา [Signature]
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม [Signature]



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลือเป็นอย่างดียิ่งของคุณศักดา เจริญ และคุณจตุพล แสงสุริยีน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านทั้งสองได้กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำและข้อคิดเห็นต่าง ๆ ของการวิจัยมาด้วยดีตลอด ผู้วิจัยขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ชยากริต ศิริอุปถัมภ์ หัวหน้าภาควิชาชีวเคมีและเทคโนโลยี ที่ได้กรุณาให้การสนับสนุนงานวิจัยนี้ ตลอดจนให้คำปรึกษาแนะนำ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.สุรัชย์ นิมจิรวัดณ์ แห่งภาควิชาเคมี มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำ และให้ความอนุเคราะห์ในการตรวจวัดสเปกตรัมด้วยเครื่อง IR, NMR และขอขอบพระคุณ กองวิชาการ สำนักงานพลังงานแห่งชาติ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการตรวจวิเคราะห์ธาตุ

ขอขอบพระคุณ ข้าราชการและเจ้าหน้าที่กองผลิตไอโซโทป สำนักงานพลังงานปรมาณูเพื่อสันติ ที่ได้ให้ความช่วยเหลือในด้านการทดลองทั้งหมดมาโดยตลอด และสุดท้าย ขอขอบพระคุณ บัณฑิตวิทยาลัย ที่ได้ให้ทุนอุดหนุนการวิจัยในครั้งนี้



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญตาราง	ญ
สารบัญภาพ	ฉ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฮ
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
1.3 ขอบเขตของการวิจัย	4
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	4
1.5 เรื่องทั่วไปเกี่ยวกับการผลิตและการใช้สารเภสัชรังสีเพื่อวินิจฉัยและ รักษาโรคเนื้องอกในต่อมหมวกไต	4
2 ทฤษฎี	12
2.1 ต่อมหมวกไต	12
2.1.1 หน้าที่ของต่อมหมวกไต	13
2.1.2 ความผิดปกติของต่อมหมวกไตชั้นใน	13
2.1.3 เนื้องอกในต่อมหมวกไต	14
2.1.4 การวินิจฉัยเนื้องอกในต่อมหมวกไตโดยวิธีทางคลินิก	15
2.1.5 การใช้ I-131 MIBG ในการวินิจฉัยเนื้องอกในต่อมหมวกไต	15
2.2 สารเภสัชรังสี	17
2.2.1 กลไกของการเคลื่อนที่ของสารเภสัชรังสีไปยังอวัยวะเป้าหมาย	17
2.2.2 การควบคุมคุณภาพของสารเภสัชรังสี	18

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
2.3 การเตรียมสารประกอบติดฉลาก	22
2.3.1 การสังเคราะห์ทางเคมี	22
2.3.2 การสังเคราะห์ทางชีวเคมี	23
2.3.3 recoil labelling	24
2.3.4 ปฏิริยาแลกเปลี่ยนไอโซโทป	24
2.4 จลนศาสตร์ของปฏิริยาแลกเปลี่ยนไอโซโทป	26
2.5 กลไกของปฏิริยาแลกเปลี่ยนไอโซโทป	27
2.5.1 กระบวนการรวมตัว	27
2.5.2 กระบวนการแตกตัว	28
3 อุปกรณ์และวิธีดำเนินการวิจัย	31
3.1 การสังเคราะห์สารประกอบเมตา-ไอโอโดเบนซิลกัวนีนีนซัลเฟต	31
3.2 การติดฉลากสารประกอบ MIBG 0.5 H ₂ SO ₄ ด้วยไอโอดีน-131	34
3.3 การเตรียมสารประกอบติดฉลาก I-131 MIBG ด้วยวิธี CuSO ₄ -NH ₄ H ₂ PO ₄	42
3.4 การเตรียมสารประกอบติดฉลาก I-131 MIBG ในรูปของยาฉีด	44
3.5 การควบคุมคุณภาพของสารเภสัชรังสี I-131 MIBG	45
3.6 การศึกษาการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีไปสู่อวัยวะเป้าหมาย	47
3.7 การศึกษาอายุการใช้งานของสารเภสัชรังสี I-131 MIBG	50
4 ผลการวิจัย	51
4.1 ผลการสังเคราะห์สารประกอบ MIBG 0.5 H ₂ SO ₄	51
4.2 ผลการหาเปอร์เซ็นต์การติดฉลากของสารประกอบ I-131 MIBG ที่เตรียมโดยวิธีต่าง ๆ	55
4.3 ผลการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อเปอร์เซ็นต์การติดฉลากโดยวิธี CuSO ₄ -NH ₄ H ₂ PO ₄	58
4.4 ผลการควบคุมคุณภาพของสารเภสัชรังสี I-131 MIBG	62
4.5 ผลการศึกษาการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีไปสู่อวัยวะเป้าหมาย	64

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.6 ผลการศึกษาการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีที่อวัยวะต่าง ๆ ภายหลัง การฉีด	67
4.7 ผลเปรียบเทียบการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีที่ผลิตขึ้นได้กับผลิตภัณฑ์ จากต่างประเทศ	71
4.8 ผลการศึกษาอายุการใช้งานของสารเภสัชรังสี I-131 MIBG	72
5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	75
5.1 สรุปผลการวิจัย	75
5.2 ข้อเสนอแนะ	76
เอกสารอ้างอิง	78
ภาคผนวก	82
ประวัติผู้เขียน	85

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1 % kg dose/g และ human absorbed dose ของแต่ละอวัยวะ	10
2 คุณสมบัติของ I-131 MIBG ที่นำมาใช้ฉีดเปรียบเทียบ	49
3 ผลการสังเคราะห์สารประกอบ MIBG 0.5 H ₂ SO ₄	52
4 ค่า wave number ของ MIBG 0.5 H ₂ SO ₄ ที่ได้จาก IR สเปกตรัม	53
5 ค่า chemical shift ของ MIBG 0.5 H ₂ SO ₄ ที่ได้จาก NMR สเปกตรัม	54
6 ผลการวิเคราะห์ธาตุ C, H, N	55
7 เปอร์เซนต์การติดฉลากของสารประกอบ I-131 MIBG ที่ได้จากการทดลอง โดยวิธีต่าง ๆ	55
8 ตัวอย่างผลการแยกของ I-131 MIBG, IO ₃ ⁻ และ I ⁻ โดยวิธี เปเปอร์อิเล็กโตรโฟเรซิส	56
9 ผลของโมล Cu(II) ต่อโมล MIBG 0.5 H ₂ SO ₄ ที่มีต่อเปอร์เซนต์การติดฉลาก	59
10 ผลของเวลาของปฏิกิริยาที่มีต่อเปอร์เซนต์การติดฉลาก	60
11 ผลของ pH ของปฏิกิริยาที่มีต่อเปอร์เซนต์การติดฉลาก	61
12 ผลการหาเปอร์เซนต์ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีโดยวิธีเปเปอร์อิเล็กโตรโฟเรซิส	63
13 ผลการกระจายตัวของ I-131 MIBG ในหนูภายหลังการฉีด 1 วัน	65
14 ผลการกระจายตัวของ I-131 MIBG ในหนูภายหลังการฉีดที่ระยะเวลาต่าง ๆ	68
15 ผลเปรียบเทียบระหว่างการสะสมของ I-131 MIBG ที่ว่างภายในกับการสะสมที่ ต่อมหมวกไต	70
16 ผลเปรียบเทียบการกระจายตัวของ I-131 MIBG ในหนู ภายหลังการฉีด 1 วัน ระหว่าง I-131 MIBG ของ ARI กับ I-131 MIBG ที่ผลิตขึ้นได้	71
17 เสถียรภาพของ I-131 MIBG	73

สารบัญภาพ

รูปที่	หน้า
1 สูตรโครงสร้างของนอร์เอพิเนเฟรินและ I-131 MIBG	2
2 แผนภูมิการสลายตัวของไอโอดีน-131	3
3 สูตรโครงสร้างของ guanethidine และ bretylium tosylate	5
4 ภาพถ่ายต่อมหมวกไตชั้นในของสุนัขที่เวลา 3 วัน และ 5 วัน ภายหลังจากฉีด para-[I-131] iodobenzylguanidine	6
5 สูตรโครงสร้างของ para-iodobenzylguanidine (PIBG) และ meta-iodobenzylguanidine (MIBG)	7
6 scintigram ของต่อมหมวกไตในคนไข้ภายหลังจากฉีด I-131 MIBG 1 วัน ซึ่งมีเนื้ออกหนัก 24 กรัม ที่ต่อมหมวกไตข้างซ้าย	8
7 ภาพถ่ายด้านหลังของคนไข้ แสดงต่อมหมวกไตภายหลังจากฉีด I-131 MIBG 2 วัน	9
8 ตำแหน่งของต่อมหมวกไต	12
9 การเจริญเปลี่ยนแปลงภายในเอมบริโอของ adrenergic cell และ เนื้ออกของมัน ..	14
10 Biosynthesis และ metabolism ของ catecholamine	15
11 แผนภาพแสดงกลไกแบบรวมตัวของปฏิกิริยาการแลกเปลี่ยนระหว่างเมทิลไอโอดัด กับไอโอดัดไอออน	28
12 การหาเปอร์เซ็นต์การติดฉลากโดยวิธีเปเปอร์อิเล็กโตรโฟเรซิส	41
13 IR สเปคตรัมของสารประกอบ MIBG 0.5 H ₂ SO ₄	53
14 NMR สเปคตรัมของสารประกอบ MIBG 0.5 H ₂ SO ₄	54
15 ตัวอย่างผลการแยก I-131 MIBG, IO ₃ ⁻ และ I ⁻ โดยวิธีเปเปอร์อิเล็กโตรโฟเรซิส ..	57
16 ผลของโอมล Cu(II) ต่อโอมล MIBG 0.5 H ₂ SO ₄ ที่มีต่อเปอร์เซ็นต์การติดฉลาก	59
17 ผลของเวลาของปฏิกิริยาที่มีต่อเปอร์เซ็นต์การติดฉลาก	60
18 ผลของ pH ของปฏิกิริยาที่มีต่อเปอร์เซ็นต์การติดฉลาก	61
19 ผลการหาความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีโดยวิธีเปเปอร์อิเล็กโตรโฟเรซิส	64
20 ผลการกระจายตัวของ I-131 MIBG ในหนูภายหลังจากฉีด 1 วัน	66
21 ผลการกระจายตัวของ I-131 MIBG ในหนูภายหลังจากฉีด ที่ระยะเวลาต่าง ๆ	69

สารบัญภาพ (ต่อ)

รูปที่	หน้า
22	ผลเปรียบเทียบการสะสมของ I-131 MIBG ระหว่างการสะสมทั่วร่างกายกับที่ ต่อมหมวกไตภายหลังการฉีดที่ระยะเวลาต่าง ๆ 70
23	เสถียรภาพของ I-131 MIBG 74
24	แผนภาพแสดงปฏิกิริยา gelation ระหว่าง LAL กับ endotoxin 83

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

°C	=	degree celcius
cm	=	centimeter
cpm	=	count per minute
cps	=	count per second
g	=	gram
hr	=	hour
keV	=	kiloelectronvolt
kg	=	kilogram
m	=	meta
M	=	molar
mCi	=	millicurie
mEq	=	milliequivalent
MeV	=	megaelectronvolt
mg	=	milligram
ml	=	milliliter
mmol	=	millimole
n	=	neutron
N	=	normal
o	=	ortho
p	=	para
ppm	=	part per million
μCi	=	microcurie
μl	=	microliter
α	=	alpha
β ⁻	=	beta
γ	=	gamma
%	=	percent
>	=	มากกว่า

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

- < = น้อยกว่า
 \leq = น้อยกว่าหรือเท่ากับ
 \nless = ไม่น้อยกว่า