

# การควบคุมคุณภาพสารไอโซโทปรังสีและสารเภสัชรังสี ที่ผลิตโดยศูนย์ไอโซโทปรังสี

สารไอโซโทปรังสีและสารเภสัชรังสีที่ผลิตโดยศูนย์ไอโซโทปรังสี ก่อนที่จะจัดส่งแก่ผู้บริโภคมust ต้องได้รับการควบคุมคุณภาพให้ได้ตรงตามมาตรฐานที่กำหนด เพื่อความปลอดภัยต่อผู้บริโภค ซึ่งแบ่งการควบคุมออกเป็น 2 ด้านใหญ่ ๆ คือ

1. การควบคุมคุณภาพทางเคมี ( Chemical quality control )
2. การควบคุมคุณภาพทางชีววิทยา ( Biological quality control )

## การควบคุมคุณภาพทางเคมี

เป็นการควบคุมคุณภาพสารไอโซโทปรังสีและสารเภสัชรังสีทางด้านเคมี ซึ่งมีรายละเอียดของวิธีการควบคุมดังนี้

1. **การทำ Chemical Test** เช่น. - การหา Metal Content โดยอาศัยวิธี Spot Test.  
- การเปรียบเทียบผลของสิ่งเจือปนกับสารมาตรฐานโดยอาศัยวิธี Colorlation เช่น. การทำให้ Aluminium เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Mordant blue R<sub>1</sub>

## 2. **การตรวจสอบความเป็นกรด-เบส ( Control of pH )**

เป็นการตรวจสอบว่า pH ของผลิตภัณฑ์ที่ได้ว่ามีค่าความเป็นกรด-เบสเท่าใด โดยอาศัย ;

- 2.1 pH - paper ที่มีช่วงแคบ ๆ นิยมนำมาวัดกับ Sample เทียบกับ Standard pH buffer ที่ทราบค่าแล้ว ( Standard pH buffer จะให้ reference color to upper and lower limit )
- 2.2 pH meter และ glass electrode  
เช่น - กรณีนี  $Tc^{99m}$  จะต้องมียุ่ pH อยู่ในช่วง 4.5-7.5  
- กรณีนี  $I^{131}$  จะต้องมียุ่ pH อยู่ในช่วง 8.0-10.0

### 3. การทดสอบความบริสุทธิ์ทางนิวไคลด์ ( Radionuclidic Purity )

Radionuclidic Purity ( RNP ) หมายถึง ความบริสุทธิ์ของนิวไคลด์ ที่อธิบายในรูปของอัตราส่วนระหว่างความแรงรังสีของนิวไคลด์ชนิดนั้น ๆ ต่อความแรงรังสีทั้งหมดที่เป็นต้นกำเนิด ซึ่งส่วนมากความบริสุทธิ์ของนิวไคลด์จะมีค่าแสดงในหน่วย %

เช่น	$Tc^{99m}$	จะต้องมี RNP of $Tc^{99m}$	>	99.99%
		other radionuclides	≤	0.01%
	$I^{131}$	จะต้องมี RNP of $I^{131}$	>	99.99%

no impurity is detected by gamma spectrometry

การทดสอบความบริสุทธิ์ของนิวไคลด์ จะทำการตรวจวัดโดยอาศัยหัววัด HPGe ร่วมกับ MCA ซึ่งจะให้ gamma Spectrum ที่พลังงานต่างๆที่เป็นคุณสมบัติเฉพาะของนิวไคลด์ชนิดนั้น ๆ เช่น.

$Tc^{99m}$	จะให้ gamma energy (89%)	=	0.141 MeV.
$I^{131}$	จะให้ gamma energy (82%)	=	0.364 MeV.

( other gamma energy : 0.080 , 0.284 , .639 , 0.724 MeV. )

### 4. การทดสอบความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี ( Radiochemical Purity )

Radiochemical Purity ( RCP ) หมายถึง ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีของนิวไคลด์ที่อยู่ในรูปแบบทางเคมีตามที่ต้องการ ซึ่งอธิบายในรูปของอัตราส่วนระหว่างความแรงรังสีของนิวไคลด์ที่อยู่ในรูปแบบทางเคมีตามที่ต้องการ ต่อความแรงรังสีทั้งหมดของนิวไคลด์ชนิดเดียวกันที่อยู่ในรูปแบบทางเคมีต่างๆกัน โดยทั่วไปความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีของนิวไคลด์จะมีค่าแสดงในหน่วย %

$$Tc^{99m} - MDP \text{ จะประกอบด้วย } 0.04 \% \text{ free } TcO_4^-$$
$$0.05 \% \text{ Hydrolyse reduced } Tc^{99m} \text{ ( H.R. )}$$
$$\therefore \% \text{ RCP of } Tc^{99m} - MDP = 99.91 \% \text{ ( } 100 - 0.04 - 0.05 \text{ )}$$

การตรวจสอบความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี โดยทั่วไปจะใช้ ;

1. Chromatographic separation method ได้แก่
    - Planar method. เช่น PC , TLC , ITLC
    - Electrophoresis. เช่น PE
  2. Column and Elution method เช่น gel filtration , HPLC
- วิธีที่ 1 มีข้อดีเหนือกว่าวิธีที่ 2 เนื่องจาก Chromatoplate หรือ

Electrophoretogram  
ต่าง ๆ กัน

สามารถนำมาตรวจสอบและคำนวณหาปริมาณโดยอาศัยเทคนิค

- เช่น - scanned  
- autoradiographed  
- cut into regions or strips and the radioactivity associated with each area measured under identical conditions

$$\% \text{ Component} = \frac{100(\text{Count ; for component})}{(\text{total counts})}$$

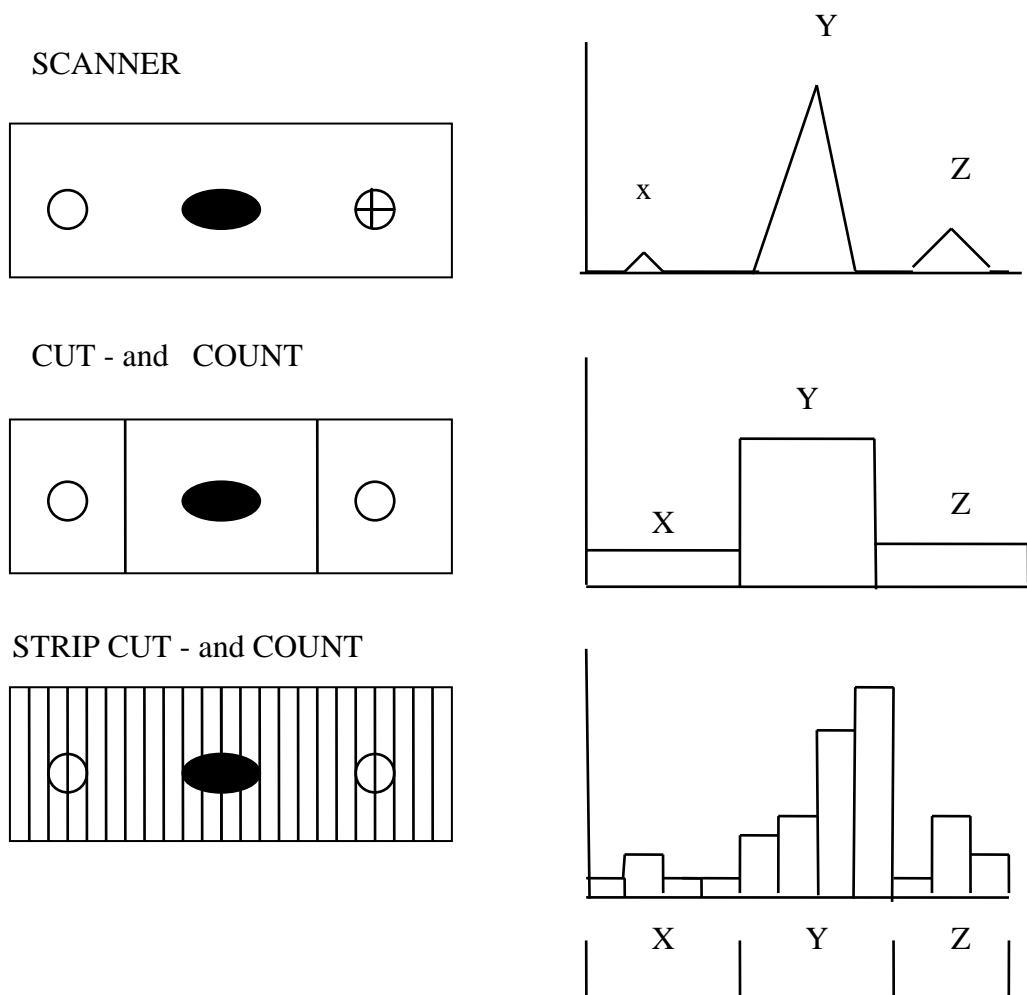
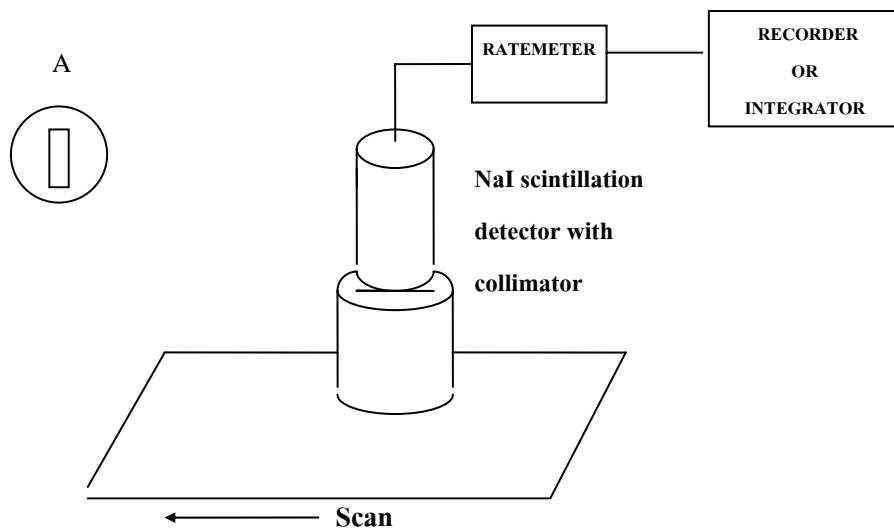
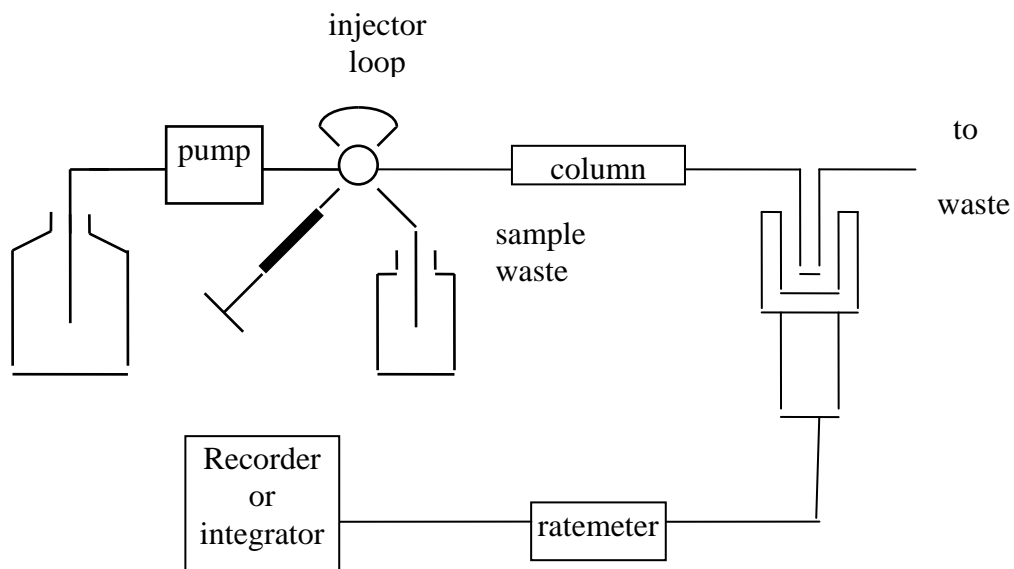


Figure 1: Simple system for paper chromatography

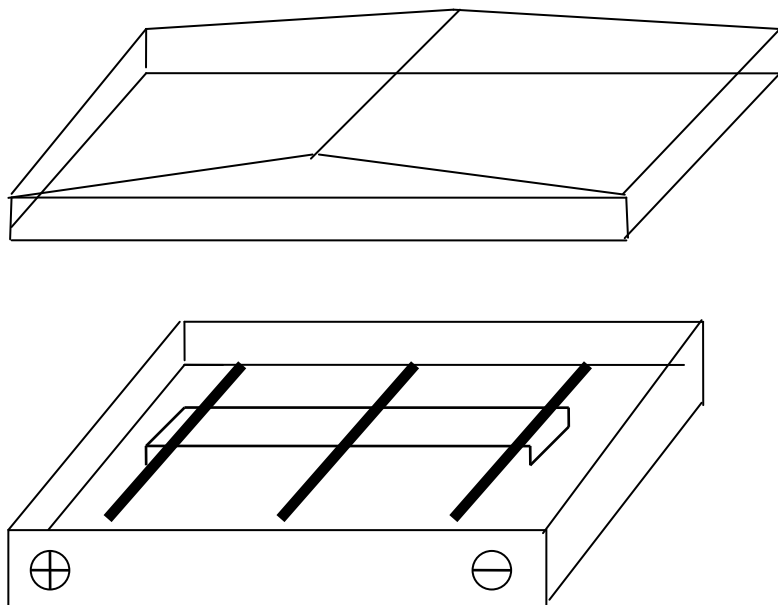


**Figure 2: Diagram of a simple radiochromatogram scanner**

**In set A shows the underside of the lead collimator and the 1 X 15 mm slit**



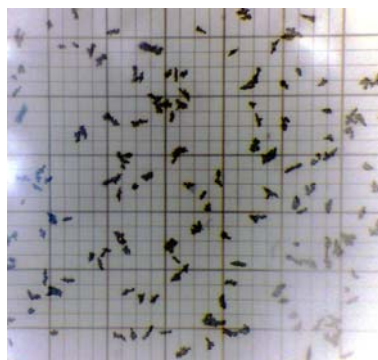
**Figure 3: Schematic diagram of HPLC system for radiopharmaceuticals (UV detectors)**



**Figure 4. Sample system for electrophoresis.**

## 5. การตรวจสอบ Particle

การตรวจสอบหาจำนวนและขนาดของ particle ( no. and size of particles )  
 ทำได้โดยการหยด sample ลงบน Standard haemocytometer chamber และสังเกตดูขนาดของ  
 particle ด้วยกล้องจุลทัศน์ แล้วคำนวณหาจำนวน Particle โดยการนับจำนวน Particle  
 ทั้งหมดที่อยู่ในบริเวณของ Standard haemocytometer chamber แล้วคูณด้วย appropriate factor  
 ก็จะได้ no. of particles/cm<sup>3</sup>



**Figure 5. Particle of Tc<sup>99m</sup>-MAA on standard haemocytometer**

## การควบคุมคุณภาพทางชีววิทยา

เป็นการควบคุมคุณภาพสารไอโซโทปรังสีและสารเภสัชรังสีทางด้านชีววิทยา ซึ่งมีวิธีการควบคุมดังนี้

### 1. Sterility Testing

Sterility หมายถึง การปลอดเชื้อ ( เช่น แบคทีเรีย , ฟังไจ , ยีสต์ ) ซึ่งเชื้อต่างๆ เหล่านี้ สามารถตรวจสอบหาเชื้อได้จาก standard culture media โดย Media ที่ใช้ได้แก่

1. Fluid thioglycollate media (FTM) ใช้เพาะเชื้อแบคทีเรีย ชนิด aerobic , facultative และ anaerobic
2. Soybean Casein Digest Medium (SCDM) ใช้เพาะเชื้อแบคทีเรียชนิด aerobic และ fungi

การตรวจสอบหาเชื้อทำได้โดยนำ Sample ที่ต้องการตรวจสอบหาเชื้อมาเพาะเชื้อใน media ทั้ง 2 ชนิดดังกล่าวข้างต้น แล้วนำมา Incubate อย่างน้อย 7-14 วัน ที่อุณหภูมิ 37 °C สำหรับ FTM และที่อุณหภูมิ 25 °C สำหรับ SCDM ถ้าไม่มีการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียในแต่ละ media บ่งชี้ว่า Sample ปลอดเชื้อ ( Sterility ; -ve )

### 2. Pyrogen Testing

Pyrogens หมายถึง bacteria , yeasts , fungi and their by-product ซึ่งเป็นสาเหตุของการเป็นไข้เมื่อฉีดเข้าเส้น นอกนั้นยังรวมถึง gram-negative bacterial cell wall ซึ่งผลิต endotoxins ที่จัดเป็นชนิดหนึ่งของ pyrogens

Limulus amaebocyte lysate ( LAL ) Test เป็นการตรวจสอบ pyrogens ที่ใช้สำหรับยาฉีดวิธีหนึ่งที่ทำได้ง่ายและสะดวก โดยมีรายละเอียดการทำดังนี้

Limulus amaebocyte lysate ( LAL ) Test : ถ้ามี bacterial endotoxin ปนเปื้อน พบว่า LAL จะเกิดเจลขุ่น ( opaque gel ) ภายใต้อุณหภูมิ 37 °C และที่ pH ~ 6.0 - 7.5

Tube	Negative Control	Positive Control	Internal Positive	Test
LAL	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml
Endotoxin				
Regular conc.	-	0.1 ml	-	-
Double conc.	-	-	0.05 ml	-
Pyrogen free water	0.1 ml	-	-	-
Test	-	-	0.05 ml	0.1ml

**หมายเหตุ:** ทดสอบ LAL Test : โดยการเขย่า Tube เบบบ ๗ และ incubate ที่ 37 °C , 1 ชั่วโมง

แล้วหมุน Tube เป็นมุม 180 °C พบว่า

Negative control tube → ไม่เกิดเจลขุ่น

Positive control tube → เกิดเจลขุ่น

### 3. Animal biodistribution studies

เป็นการศึกษาการกระจายตัวของยาฉีดในสัตว์ทดลอง ซึ่งยาฉีดแต่ละชนิดจะมีอวัยวะเป้าหมายโดยเฉพาะ ( target organ ) เช่น MDP จะใช้ติดตามกับ Tc<sup>99m</sup> โดยมีอวัยวะเป้าหมายคือ กระดูก ( bone ) เป็นต้น

สัตว์ทดลองที่นำมาทดสอบ ได้แก่ หนู mice หรือ rat หลังจากได้รับการฉีดยาฉีดแล้ว นำอวัยวะของสัตว์นั้น ๆ มาวัด activity โดยอาศัย Well type NaI ( TI ) detector แล้วคำนวณผลการกระจายตัวเป็น % Uptake

$$\% \text{ Uptake Recovered} = \frac{\% \text{ Injected Dose in organ} \times 100}{\% \text{ Injected Dose in total}}$$

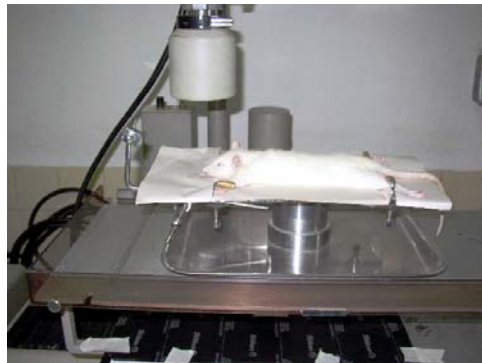
แยกสัตว์ทดลองที่ได้รับการฉีดออกมา 1 ตัว เพื่อนำมา scan โดยใช้เครื่อง Berthold scanner แล้วสังเกตผลว่ายาฉีดนั้นไปยังอวัยวะเป้าหมายหรือไม่



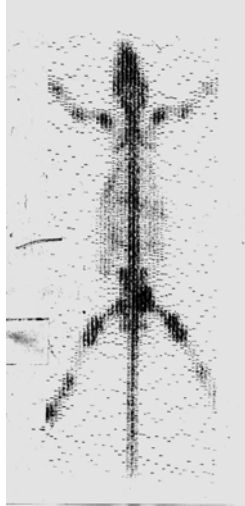
**Figure 6. Injection of  $Tc^{99m}$ -MDP ( 500  $\mu$ Ci/ 0.1 ml ) in vein of rat**



**Figure 7. Dissect and separate of rat organs after injection.**



**Figure 8. Scan rat after injection by Berthold TLC ScannerII .**



**Figure 9. Tc<sup>99m</sup> - MDP bone scan of rat after injection 1 hr.**

#### **4. Toxicity Test**

การทดสอบความเป็นพิษ โดยการฉีดยาเข้าเส้นในหนู mice จำนวน 5 ตัว ( หนู mice น้ำหนัก 17-22 g ) โดยการละลายสารที่จะฉีดใน 0.5 ml of water หรือ 0.9% NaCl เวลาในการฉีดอยู่ในช่วง 15-30 วินาที

พบว่า ถ้าสารผ่านการทดสอบความเป็นพิษ จะต้องไม่มีหนู mice ตายภายใน 24 ชั่วโมง แต่ถ้าพบว่ามี หนูตายอย่างน้อย 1 ตัว ให้ทำการทดสอบอีกครั้ง ( Repeat the test ) และสารนั้นจะผ่านการทดสอบก็ต่อเมื่อไม่มีหนูในกลุ่มที่ 2 ตายภายในเวลาที่กำหนด

**หมายเหตุ:** ปริมาณสารที่นำมาฉีดในหนู mice ( Injection dose ) เทียบอัตราส่วนน้ำหนัก กับ ดน 70 กิโลกรัม

**สรุป :** สารไอโซโทปรังสีและสารเภสัชรังสี ที่ผลิตโดยศูนย์ไอโซโทปรังสี เมื่อได้รับการตรวจสอบคุณภาพทั้งทางเคมีและชีววิทยา และพบว่าให้ผลตรงตามมาตรฐานที่กำหนดเรียบร้อยแล้ว ทางฝ่ายควบคุมคุณภาพจะออกใบ Certificate รับรองผล และแจ้งผลไปยังฝ่ายประกันคุณภาพเพื่อรับรองผล หลังจากนั้นฝ่ายบริการ จะจัดจำหน่ายสารดังกล่าวให้แก่ผู้บริโภคต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Charles B. Sampon. Quality Control of Radiopharmaceuticals edited by A.E.Theobald. Textbook of Radiopharmacy. Theory and Practice. หน้า 115-146.
2. European Pharmacopeia. 1980. Abnormal Toxicity . หน้า V.2.1.5
3. Trent Phan , Richad Warnich . Radionuclidic Purity , Radiochemical Purity , Sterility , Pyrogen Testing. Practical Nuclear Pharmacy. หน้า 11-19.
4. U.S.Pharmacopeia XXII (U.S.P.Convention,Rockville,Maryland,1990)