ราชวิทยาลัย จุฬาภรณ์

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

eISSN : 3027-7418 (Online)

Research article

# การสังเคราะห์และควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากแบบมุ่งเป้าด้วยรังสีแอลฟา (Targeted alpha therapy, TAT)

# (Radiosynthesis and quality control of [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 for prostate cancer patients by targeted alpha therapy,TAT)

***ณัฐพิมล บุญกาวิน*, ชนิสา โชติพานิช***

***Natphimol Boonkawin*, Chanisa Chotipanich***

*ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬาภรณ์*

*National cyclotron and PET centre, Chulabhorn Hospital*

*Corresponding author, e-mail : natphimol.boo@cra.ac.th

Received: 21 September 2022 ; Revised: 8 January 2024 ; Accepted: 14 January 2024

**บทคัดย่อ**

**วัตถุประสงค์:** แอนติเจนเมมเบรนจำเพาะต่อมลูกหมาก (Specific membrane antigen:PSMA ) เป็นไกลโคโปรตีนของเมมเบรนและมีการแสดงออกมากในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก การติดฉลากนิวไคลด์กัมมันตภาพรังสีแอคทิเนียม-225($^{225}$Ac) กับเปปไทด์ดังกล่าว ได้รับการยอมรับว่าเป็นสารเภสัชรังสีที่ดีในการใช้รักษาแบบมุ่งเป้าด้วยรังสีแอลฟา สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะแพร่กระจาย ในการศึกษานี้ จะเป็นการรายงานวิธีที่เหมาะสมในการติดฉลาก และควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ที่ให้ผลผลิตและความบริสุทธิ์ของทางเคมีรังสีสูง **วิธีการศึกษา:** การสังเคราะห์สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 เริ่มจากการผสมสารตั้งต้นเปปไทด์ PSMA 617 ในแอสคอร์เบตบัฟเฟอร์ กับ 225Ac โดยใช้อัตราส่วนความเข้มข้นของเปปไทด์ PSMA-617 และ $^{225}$Ac อยู่ระหว่าง 11:1-19.5:1 ให้ความร้อนแก่สารละลายผสมที่อุณหภูมิ 90 องศาเซลเซียลเป็นเวลา 30 นาที ทำการปรับสูตรตำรับยาสารเภสัชรังสี (formulation development) โดยสารละลายโซเดียมแอสคอร์เบต (Sodium ascorbate) ที่มีความเข้มข้น 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ในสารละลายน้ำเกลือ 0.9% และเอทานอล (9:1) ปริมาตร 10 มิลลิลิตร และกรองสารละลายผ่านเมมเบรนขนาด 0.22 ไมครอนเพื่อทำให้ปราศจากเชื้อ สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ที่ได้ต้องทำการทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพให้เป็นไปตามมาตรฐานตำรับยาก่อนที่จะนำไปฉีดให้กับผู้ป่วย **ผลการศึกษา:** การสังเคราะห์สารเภสัชรังสีจำนวน 14 ครั้ง ตามวิธีการข้างต้นให้ร้อยละผลได้ของสารเภสัชรังสีโดยเฉลี่ยมีค่าเท่ากับ 97.28±2.87 และมีค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี (Radiochemical Purity; RCP) โดยเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 96.88±1.30

**บทสรุป:** วิธีการสังเคราะห์สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ในการติดฉลากในขั้นตอนเดียวด้วยวิธีดังกล่าว ให้ผลผลิต(Yield) และค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี (RCP) สูง

**คำสำคัญ:** นิวไคลด์กัมมันตภาพรังสีแอคทิเนียม-225($^{225}$Ac), แอนติเจนเมมเบรนจำเพาะต่อมลูกหมาก (PSMA), ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี(Radiochemical Purity; RCP), การรักษาแบบมุ่งเป้าด้วยรังสีแอลฟา (Targeted alpha therapy), การติดฉลาก (labeling)

**Abstract**

**Background:** Specific membrane antigen (PSMA) is a highly expressed transmembrane glycoprotein in prostate cancer cells. The radiolabeling of actinium-225 ($^{225}$Ac) with such peptide is promising as a good radiotracer for use in targeted alpha therapy among patients with metastatic prostate cancer. In this study,



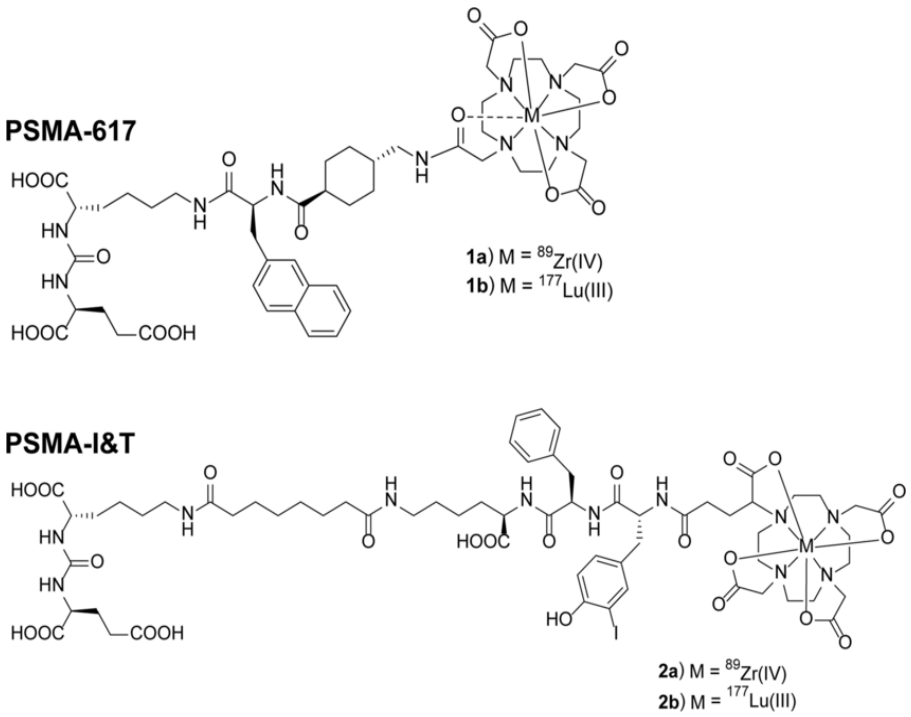
© Chulabhorn Royal Academy. Terms and conditions of Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY NC ND 4.0) apply

the appropriate methods for [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 labeling and quality control with high yield and radiochemical purity is reported. **Methods:** The radiolabeling of [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 was prepared by adding the PSMA-617 precursor in ascorbate buffer into the $^{225}$Ac solution vail. The ratio of the PSMA-617 peptide and $^{225}$Ac activity was optimized to 11.0-19.5:1. The mixed solution in reaction vail was heated at 90°C for 10 min. The labelled [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 solution was formulated by adding 0.1 mg/mL of sodium ascorbate in 0.9%NaCl and ethanol (9:1) 10 mL, then transferred through the 0.22 μm filter to the product vial. The quality control of sterile [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 was performed before patient administration. **Results:** The average radiosynthesis yield of [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 for 14 times by using the above method was 97.28%±2.87%, with the average radiochemical purity of 96.88%±1.30%. **Conclusion:** The one step of [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 radiolabeling process provides a high yield of synthesis and radiochemical purity (RCP).

**Keywords:** Actinium-225($^{225}$Ac), Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA), Radiochemical Purity(RCP), Targeted alpha therapy(TAT), Labeling

## บทนำ (Introduction)

มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากมะเร็งในเพศชายมากเป็นอันดับสองในทุกเชื้อชาติ[1] แอนติเจนเมมเบรนจำเพาะต่อมลูกหมาก (PSMA) เป็นทรานส์เมมเบรนไกลโคโปรตีนชนิดที่ 2 ของกรดอะมิโน 750 ชนิด โดยในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากจะมีโปรตีนชนิดนี้สูงมาก ทำให้ลิแกนด์ PSMA สามารถจับอยู่ในเซลล์มะเร็งเหล่านั้นได้ในปริมาณที่สูง PSMA-ลิแกนด์ที่มี DOTA- และ DOTAGA-chelator ได้รับการพัฒนาเพื่อใช้ติดฉลากกับนิวไคลด์กัมมันตรังสีทั้งสำหรับการวินิจฉัยและการรักษา สำหรับการตรวจวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมากโดยเทคนิคเพท PSMA-ลิแกนด์สามารถติดฉลากด้วยนิวไคลด์กัมมันตรังสี เช่น แกลเลียม-68 (Ga-68) และฟลูออรีน-18 (F-18)ได้แก่สารเภสัชรังสี$^{68}$Ga-PSMA-11 และ$^{18}$F-PSMA-1007 เป็นต้น และการรักษา ลิแกนด์ PSMA สามารถติดฉลากด้วยนิวไคลด์กัมมันตรังสี เช่น ลูทิเซียม-177 (Lu-177) และแอกทิเนียม-225 (Ac-225) โดยลิแกนด์ที่ใช้คือ PSMA-617 และ PSMA-I&T เป็นต้น (รูปที่ 1) มีงานวิจัยหลายชิ้นที่ใช้ $^{177}$Lu-PSMA-617และ $^{177}$Lu-PSMA-I&T ในการบำบัดแสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพมากในการรักษาได้ดีไม่แตกต่างกัน โดยมีผลข้างเคียงเล็กน้อย[2,3]



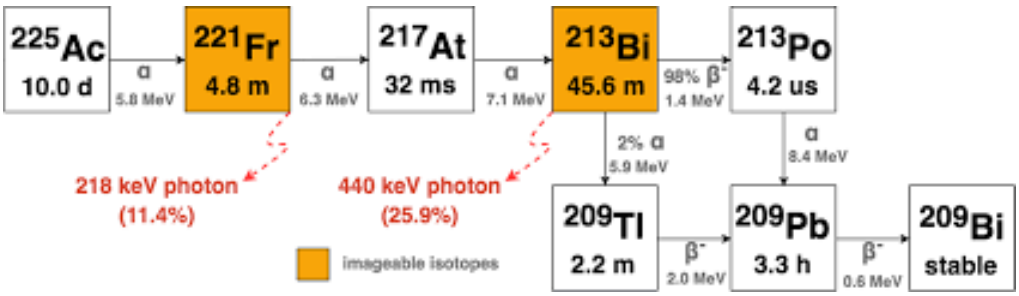

**รูปที่ 1** โครงสร้างทางเคมีของ PSMA-ลิแกนด์
ที่มา: https://www.researchgate.net/figure/Example-structures-of-PSMA-617-and-PSMA-I-T-complexed-with-LuLu-or-ZrZr_fig1_357240422

$^{177}$Lu-PSMA-617 เป็นสารเภสัชรังสีที่ถูกพัฒนาให้ใช้สำหรับรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก เนื่องจากเปปไทด์ PSMA-617 มีลิแกนด์ที่มีความจำเพาะเจาะจงกับเซลล์เนื้องอกและมีการดูดซึมที่ไตน้อย[4,5] สำหรับการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากได้ยืนยันว่า $^{177}$Lu-PSMA-617 มีการตอบสนองที่น่าเชื่อทั้งระดับแอนติเจนต่อมลูกหมากที่จำเพาะต่อต่อมลูกหมาก (PSA level) และการตรวจวินิจฉัยโรคทางรังสีวิทยา(Radiologic finding) อย่างไรก็ตาม มีจำนวนผู้ป่วยอยู่ไม่น้อยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารเภสัชรังสี $^{177}$Lu-PSMA-617 และถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีความสามารถในการทนต่อยาได้ดี การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเข้าไปยังไขกระดูกเป็นปัจจัยเสี่ยงสำหรับผลแทรกซ้อนทางโลหิตวิทย[7-10] จึงมีการใช้นิวไคลด์กัมมันตภาพรังสีที่ปล่อยอนุภาคแอลฟา (α) มาใช้ในการรักษามากขึ้นเพื่อลดความเป็นพิษต่อไขกระดูกเนื่องจากระยะในการทะลุทะลวงของอนุภาคแอลฟามีค่าน้อยกว่าอนุภาคเบต้า (0.04–0.06 mm)[6]

ปัจจุบันมีการรายงานผลทางพรีคลินิกและทางคลินิกที่ประสบความสำเร็จในการใช้นิวไคลด์กัมมันตภาพรังสีจากการปล่อยอนุภาคแอลฟา(α) ในการรักษาเนื้องอกต่างๆ เช่น บิสมัท-213 ($^{213}$Bi), แอคทีเนียม-225($^{225}$Ac) และเรเดียม-223($^{223}$Ra) เป็นต้น ซึ่งอนุภาคอัลฟา (α) สามารถทำให้ตัวกลางที่รังสีผ่านแตกตัวเป็นไอออนได้ดี [8-11] นิวเคลียสของอะตอมมีประจุไฟฟ้าเป็นบวกสอง ดังนั้นจึงส่งผลให้มีการแตกตัวเป็นไอออนที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นและการถ่ายโอนพลังงานเชิงเส้นช่วงสั้นสูงเท่ากับ 100 keV/μm (ปกติจะมีอำนาจทะลุทะลวง 50-100 μm ในเนื้อเยื่ออ่อน) การถ่ายเทพลังงานเชิงเส้นสูงนี้ ทำให้มีรูปแบบการรักษาที่ควบคุมได้อย่างแม่นยำซึ่งสามารถกำหนดเป้าหมายไปยังเซลล์มะเร็งที่เลือกได้ดี ด้วยคุณลักษณะเหล่านี้การใช้นิวไคลด์กัมมันตภาพรังสีที่ปล่อยอนุภาคอัลฟาจึงเหมาะสำหรับการรักษามะเร็ง[12,13]

$^{225}$Ac ได้รับการพิจารณาว่าเป็นไอโซโทปที่ดีสำหรับการรักษาแบบเจาะจงเป้าหมายด้วยรังสีแอลฟา (Targeted alpha therapy, TAT) เนื่องจากมีครึ่งชีวิต 9.9 วันทำให้มีเวลาเพียงพอสำหรับการสะสมที่ตำแหน่งเนื้องอกและการปล่อยอนุภาคแอลฟาสี่ตัวในสายการสลายตัวของตัวไอโซโทปรังสี ($^{225}$Ac จะสลายตัวไปเป็นนิวไคลด์กัมมันตภาพรังสีที่เสถียรบิสมัท-209($^{209}$Bi) โดยปลดปล่อยให้อนุภาคแอลฟาสี่ตัวและเบตาสองครั้ง) ดังรูปที่ 2 ซึ่งส่งผลให้มีปริมาณยาที่มากขึ้นไปยังบริเวณที่เป็นเนื้องอก การใช้สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 มีผลลัพธ์การรักษาที่มีแนวโน้มดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากในระยะการแพร่กระจายของมะเร็งของผู้ป่วยไม่ตอบสนองของการรักษาด้วยสารเภสัชรังสี $^{177}$Lu-PSMA-617

ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬาภรณ์ ได้เล็งถึงประโยชน์ในการนำสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารเภสัชรังสี $^{177}$Lu-PSMA-617 เพื่อที่จะเพิ่มทางเลือกในการรักษาและทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยาวนานขึ้น ซึ่งทางศูนย์ไซโคลตรอนฯ ได้มีการสังเคราะห์สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 สำหรับให้บริการผู้ป่วยภายในและส่งออกไปยังโรงพยาบาลอื่นๆ การศึกษานี้จึงเป็นการรายงานโปรโตคอลที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการสังเคราะห์รังสีและการควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 เพื่อนำไปใช้ในการปฏิบัติทางคลินิก




**รูปที่ 2** สายการสลายตัวของนิวไคลด์กัมมันตภาพรังสีแอคทิเนียม-225
ที่มา: https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aa6a99/pdf.

Kratochwil และคณะ[13] ศึกษาการหาสารประกอบคีเลท (chelatint agent)ที่จะจับกับแอททิเนียมไอออน Ac(III) โดยจะต้องมีความเสถียรและควบคุมการปล่อยรังสีตัวลูกได้ การเริ่มต้นการศึกษามุ่งเน้นที่คีเลทที่เป็นพอลิเดนเตต มาโครไซคลิก (polydentate macrocyclic) ที่มีอยู่ทั่วไปเช่น1,4,7,10,tetraazacyclododecane-1,4,7,10 tetra acetic acid (DOTA), 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetrapropionic acid (DOTPA),และ 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetramethylene-phosphinic acid (DOTMP) เป็นต้น หรือลิแกนด์แบบอะไซคลิก เช่น DTPA เป็นต้น รวมถึงศึกษาการติดฉลาก $^{225}$Ac ด้วย PSMA-617 โดยการทำปฏิกิริยาระหว่างสารละลาย $^{225}$Ac ในบัฟเฟอร์ทริส 0.1 โมลาร์ และเปปไทด์ PSMA-617 ในปริมาณที่เหมาะสม และให้ความร้อน 95 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 นาทีโดยใช้เครื่องสังเคราะห์ไมโครเวฟ (Biotage Initiator) ค่าความบริสุทธิ์ทางรังสี (RCP±SD) ของสารเภสัชรังสีมีค่าเท่ากับร้อยละ 98.80 ± 0.8 จากการวิเคราะห์โดยใช้แผ่นกระดาษ ITLC

และกรดซิตริก 0.05 โมลาร์เป็นตัวทำละลาย

Davis และคณะ[14] ศึกษาการติดฉลาก $^{225}$Ac กับลิแกนด์ PEPA1, 4,7,10,13- pentaazacyclo-pentadecane-N, N', N", N"',N""-pentaacetic acid, $N_5O_5$, ethylenediaminetetraacetic acid, $N_2O_4$, and CHX-A"-DTPA (cyclohexyl-DTPA,$N_3O_5$) ให้ผลผลิต 80%–90% และจากข้อมูลในการศึกษาความคงตัวของการติดฉลากแสดงว่าการติดฉลาก $^{225}$Ac กับ CHX-A"-DTPA มีเสถียรภาพมากที่สุด

McDevitt และคณะ[15] ศึกษาความคงตัวของ $^{225}$Ac ในหลอดทดลองและประสิทธิภาพการติดฉลากกัมมันตภาพรังสีกับคีเลเตอร์ที่เป็นโพลิเดนเททหลายชนิดได้แก่ DTPA, DOTA, DOTPA ($N_4O_4$), 1,4,8,11-tetraazcyclotetradecane-1,4,8,11-tetraacetic $N_4O_4$, DOTMP ($N_4O_4$) และ1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,4,8,11-tetrapropionic Acid, $N_4O_4$ จากการทดสอบลิแกนด์ทั้ง 6 ตัวมีเพียง DOTA และ DOTMP เท่านั้นที่ติดฉลากกับ $^{225}$Ac หลังจากให้ความร้อน 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมงโดยได้ผลผลิตที่ร้อยละ 99 และ 78 ตามลำดับ ผลจากการทดสอบความคงตัวของสารประกอบ ซึ่งทำการทดลองในหลอดทดลอง พบว่าสารประกอบ $^{225}$Ac-DOTA มีเสถียรภาพในการติดฉลากมากกว่าร้อยละ 90 หลังจากผ่านไป 10 วัน ในขณะที่สารประกอบ $^{225}$Ac-DOTMP ไม่มีเสถียรภาพในการติดฉลาก มีการแยกตัวของ $^{225}$Ac จากลิแกนด์ DOTMP อย่างรวดเร็ว

Sathegec และคณะ[16] ใช้วิธีการสังเคราะห์และการควบคุมคุณภาพตามวิธีของ Kratochwil และคณะ[10] และทำการฉีด [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ให้แก่ผู้ป่วย

Thakral และคณะ[17] ทำการสังเคราะห์และการควบคุมคุณภาพ [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 เพื่อใช้ในหน่วยงาน โดยการผสมปริมาณสารตั้งต้น PSMA 617 ปริมาณ 50-150 ไมโครกรัมกับสารละลาย $^{225}$Ac โดยใช้อัตราส่วนแตกต่างกัน ให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 90 องศาเซลเซียส 25 นาที หลังจากนั้นทำให้บริสุทธิ์ด้วยการผ่าน c18 เพื่อไม่ให้ $^{225}$Ac ที่ไม่ติดฉลากออกมา เติมสารละลายน้ำเกลือ 0.9% เพื่อปรับปริมาตรและนำสารละลายที่ได้ไปทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพ หลังจากควบคุมคุณภาพก่อนที่จะฉีดให้แก่ผู้ป่วย

ในการศึกษานี้ ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬาภรณ์ จึงพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ โดยพัฒนาการติดฉลาก $^{225}$Ac ไม่มีตัวพา (Non-carrier added) กับเปปไทด์ PSMA-617 ให้เสร็จในขั้นตอนเดียว รวมถึงศึกษาวิธีการทดสอบเพื่อควบคุมคุณภาพของสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ก่อนที่จะฉีดให้แก่ผู้ป่วย

**วัสดุและวิธีการทดสอบ**

**การเตรียมสารเคมีและอุปกรณ์**

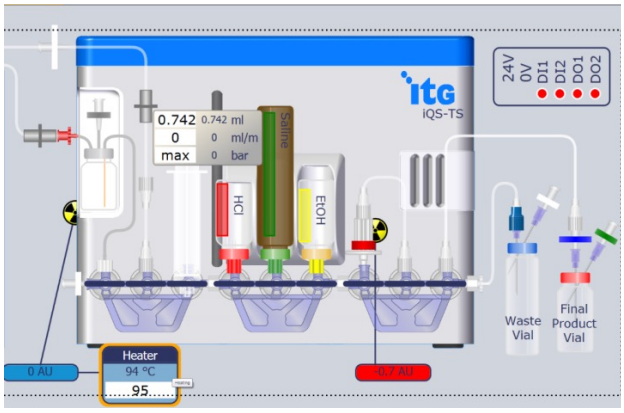
ละลายสารตั้งต้นเปปไทด์ PSMA 617(GMP grade,CMR, Russia) ปริมาณ 1 มิลลิกรัมด้วยน้ำบริสุทธิ์ 1 มิลลิลิตร ดึงสารละลายที่ได้ใส่ขวดแบ่งแล้วเก็บในตู้แช่แข็งอุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส

วัดความแรงรังสี ของสารละลาย $^{225}$Ac (Pharmaceutical grade,ITG GmbH,Italy) ในกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 โมลาร์บรรจุอยู่ในขวดแก้วขนาด 2 มิลลิลิตร โดยใช้เครื่องวัดปริมาณรังสี (Dose calibrator) รุ่น Capintec CRC® 55tR (Capintec,Inc.,USA) โดยสารละลาย $^{225}$Ac เป็นนิวไคลด์กัมมันตภาพรังสีที่ไม่มีตัวพา (non-carrier added) มีค่าแอคติวิตี้เฉพาะ (specific activity) มากกว่า 540 mCi/mg และค่าความบริสุทธิ์ทางไอโซโทปรังสี (radionuclidic purity) มากกว่าร้อยละ 99 สามารถนำไปติดฉลากกับตัวเปปไทด์ได้ง่ายในขั้นตอนเดียว ไม่ยุ่งยาก

เตรียมตัวทำละลายโซเดียมแอสคอร์เบส (Sodium Ascorbate) (TCI,Japan) ความเข้มข้น 0.1 โมลาร์ โดยละลายเกลือโซเดียมแอสคอร์เบส 99 มิลลิกรัมด้วยน้ำบริสุทธิ์ 5 มิลลิลิตร

เตรียมสารละลายโซเดียมซิเตรท(Sigma-Aldrich, Germany) ความเข้มข้น 0.1 โมลาร์ พีเอช 4.0 ซึ่งเป็นตัวเคลื่อนที่ในการหาความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี (Radiochemical purity;RCP) โดยใช้เทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟฟี (Thin layer chromatography; TLC) โดยละลายไตรโซเดียมซิเตรท 1.47 กรัมในน้ำบริสุทธิ์ 50 มิลลิลิตรแล้วปรับพีเอชด้วยกรดไฮโดรคลอริก(Sigma-Aldrich,Germany) และมีกระดาษซิลิกา (Instant thin layer chromatography Silica gel ,ITLC SG) (Merck,USA) เป็นตัวคงที่

ทำการควบคุมเครื่องทำความร้อน (Heater) ของเครื่องสังเคราะห์สารเภสัชรังสี iQS-TS (ITG GmbH,Italy) โดยใช้โปรแกรมในโหมด Manual เพื่อให้ได้ค่าอุณหภูมิที่ถูกต้อง และสามารถอ่านค่าอุณหภูมิได้จากหน้าจอในขั้นตอนการติดฉลากดังแสดงดังรูปที่ 3




**รูปที่ 3** จอแสดงผลการควบคุมอุณหภูมิของเครื่องทำความร้อน(Heater)

**การติดฉลากสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617**

การติดฉลากสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 เริ่มจากการละลายสารตั้งต้น PSMA-617 ปริมาณ 150 ไมโครกรัม/150 ไมโครลิตร ด้วยตัวทำละลายโซเดียมแอสคอร์เบส (Sodium Ascorbate) ความเข้มข้น 0.1 โมลาร์ 850 ไมโครลิตร แล้วทำการเติมสารละลายผสมที่ได้ลงในขวดที่บรรจุสาร $^{225}$Ac ที่อยู่ในรูปของสารละลาย 0.1 โมลาร์กรดไฮโดรคลอลิก เขย่าขวดให้สารละลายสารตั้งต้นและสารละลายกัมมันตรังสีผสมกัน แล้วนำใส่หลุมเครื่องทำความร้อน (Heater) ที่ได้ทำการตั้งค่าอุณหภูมิสำหรับการติดฉลากเป็น 95 องศาเซลเซียสก่อนแล้ว 5 นาที และ ทำปฏิกิริยาต่อเป็นเวลา 30 นาที เมื่อครบเวลานำขวดที่ทำปฏิกิริยาที่ได้ออกจากหลุมอุปกรณ์ที่ให้ความร้อน (Heater) ทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 นาที ทำการปรับสูตรตำรับยา(Formulation) สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ในการฉีดเข้าสู่ร่างกายด้วยสารละลายโซเดียมแอสคอร์เบต (Sodium ascorbate) ที่มีความเข้มข้น 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ในสารละลายน้ำเกลือ 0.9% และเอทานอล (9:1) ปริมาตร 10 มิลลิลิตร หลังจากนั้นกรองสารละลายที่ได้ทั้งหมดผ่านเมมเบรนขนาด 0.22 ไมครอนลงยังขวดปลอดเชื้อ (Sterile vial) ทำการแบ่งสารละลายเภสัชรังสีที่ได้เพื่อทำการควบคุมคุณภาพก่อนที่จะฉีดให้แก่ผู้ป่วย

**การควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617**

สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ที่ผลิตเสร็จเรียบร้อยแล้วจะต้องทำการควบคุมคุณภาพก่อนที่จะนำไปฉีดให้กับผู้ป่วย ดังนี้

*ลักษณะที่ปรากฏ (Appearance) และค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH)*

สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ที่สังเคราะห์ได้จะถูกตรวจสอบด้วยสายตาเพื่อดูลักษณะปรากฏของสารละลายและค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH)ทดสอบโดยใช้การกระดาษวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH paper)

ความบริสุทธิ์ของนิวไคลด์กัมมันตรังสี (Radionuclidic purity)

สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ที่สังเคราะห์ จะถูกนำไปการวัดค่าพลังงานของกัมมันตรังสีของกัมมันตรังสีตัวลูกของ $^{225}$Ac ที่แผ่รังสีแกมมาออกมาได้แก่นิวไคลด์กัมมันตภาพรังสีแฟรนเซียม-221($^{221}$Fr) และ $^{213}$Bi โดยการหยดสารละลายเภสัชรังสี 2 ไมโครลิตรลงบนแผ่นซิลิกาขนาดเล็ก แล้วนำไปวัดค่าโดยใช้เครื่องแกมมาสเปกโตรเมตรี (gamma spectrometry)

*การหาความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี (Radiochemical purity)*

หลังการสังเคราะห์สารเภสัชรังสี การหาความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีของสารเภสัชรังสีรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 โดยใช้ TLC ซึ่งทำได้โดยการหยดสารละลายสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ลงบนแผ่น ITLC-SG แล้วจุ่มลงในสารละลายเคลื่อนที่โซเดียมซิเตรทความเข้มข้น 0.1 โมลาร์ (0.1M sodium citrate pH 4.0) รอจนสารละลายเคลื่อนที่ไปถึงจุดสิ้นสุด (Solvent front) เอาแผ่น ITLC-SG ออกจากสารละลาย ทำให้แห้ง และนำไปหาค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี (Radiochemical purity) ด้วยเครื่องวัดรังสี TLC scanner (Eckert&Zigler) โดยเครื่องจะคำนวณค่า Retention factor (Rf) และ ร้อยละความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีออกมา ซึ่งค่า Rf คืออัตราส่วนของระยะทางจากจุดเริ่มต้นที่สารนั้นเคลื่อนที่ต่อระยะทางสูงสุดที่ตัวทำละลายเคลื่อนที่ (Solvent Front) และค่า Rf จะเป็นค่าเฉพาะตัวของสารแต่ละชนิด

การศึกษาความเสถียร (Stability studies)

สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ที่ผลิตได้จะเก็บไว้ในอุณหภูมิห้องและการหาความเสถียรจะทำโดยการใช้เทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟฟีฟี (Thin layer chromatography; TLC) ตามวิธีการที่กล่าวไว้ข้างต้น โดยหลังจากที่นำแผ่น ITLC-SG ออกจากตัวทำละลายเคลื่อนที่แล้ว ทำให้แห้ง ทิ้งไว้อย่างน้อย 1 ชั่วโมงเพื่อให้เกิดความสมดุลทางรังสีของ $^{225}$Ac (ค่าครึ่งชีวิต 9.9 วัน) และรังสีตัวลูก $^{221}$Fr (ค่าครึ่งชีวิต 4.8 นาที) แล้วนำไปสแกนค่าโดยให้เครื่อง TLC scanner เพื่อหาค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี (Radiochemical purity) ที่ 1, 4 และ 24 ชั่วโมง

ทดสอบความปลอดเชื้อและสารก่อเกิดไข้ (Sterility and apyrogencity)

การทดสอบความปลอดเชื้อจะทำการทดสอบโดยห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยา โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งทำภายในสภาวะที่ปลอดเชื้อ โดยสารตัวอย่างจะถูกเพาะเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อ tryptic soya broth และอบที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ทิ้งไว้เป็นเวลา 14 วันแล้วนำออกมาตรวจนับปริมาณเชื้อที่เกิดขึ้น ค่าสารก่อเกิดไข้ที่อยู่ในตัวอย่างหาได้จากการหยดตัวอย่าง 25 ไมโครลิตรลงบนใช้ชุด Pyrogen Plus Limulus amebocyte Lysate Kit (Charles River) ที่วางในเครื่อง PTS™cartridge reader แล้วทำการให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 15-20 นาที เครื่องจะทำการประมวลผลและอ่านค่าปริมาณสารที่ได้

**ผลการศึกษา**

**การเตรียมสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617**

การสังเคราะห์สารเภสัชรังสี $^{225}$Ac-PSMA-617 จำนวน 14 ครั้งโดยใช้อุณหภูมิสำหรับการติดฉลาก 90 องศาเป็นเวลา 30 นาทีและอัตราส่วนของความเข้มข้นของเปปไทด์ PSMA-617 และ 225Ac ให้อยู่ในช่วง11.0:1-19.5:1 ซึ่งให้ผลการผลิตที่สูงอยู่ในช่วงร้อยละ 96.58-99.74 และมีค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีร้อยละ 95.29-99.18 แสดงดังตาราง 1

**ตารางที่ 1** การสังเคราะห์สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617

| ครั้งที่ | ความแรงรังสี (เมกะแบ็กแรล;MBq) | ปริมาณสารตั้งต้น (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร;ug/ml) | อัตราส่วนความเข้มข้นของเปปไทด์ต่อ$^{225}$Ac (ug/ml: MBq) | ร้อยละผลผลิตที่ได้ (%yield) | ร้อยละความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี (%Purity) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10.10 | 150 | 14.8 | 98.51 | 95.29 |
| 2 | 13.60 | 150 | 11.0 | 98.76 | 97.93 |
| 3 | 12.84 | 250 | 19.5 | 96.88 | 99.18 |
| 4 | 10.51 | 150 | 14.3 | 94.86 | 98.82 |
| 5 | 17.89 | 300 | 16.8 | 95.92 | 96.51 |
| 6 | 19.70 | 300 | 15.2 | 99.64 | 96.70 |
| 7 | 9.93 | 150 | 15.1 | 97.38 | 95.85 |
| 8 | 8.76 | 150 | 17.1 | 97.26 | 95.06 |
| 9 | 11.59 | 150 | 12.9 | 99.74 | 97.88 |
| 10 | 10.81 | 150 | 13.9 | 96.58 | 96.75 |
| 11 | 20.80 | 300 | 14.4 | 99.52 | 96.21 |
| 12 | 12.46 | 150 | 12.0 | 98.96 | 96.39 |
| 13 | 22.40 | 300 | 13.4 | 99.10 | 98.11 |
| 14 | 11.13 | 200 | 18.0 | 88.77 | 95.62 |
| ค่าเฉลี่ย | | | 14.9 | 97.28 | 96.88 |
| ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) | | | 2.33 | 2.87 | 1.30 |

**การควบคุมคุณภาพ**

สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ที่ได้จะถูกนำมาทดสอบคุณภาพตามเกณฑ์มาตรฐานตำรับยาก่อนที่จะฉีดยาให้แก่ผู้ป่วย โดยเกณฑ์การยอมรับและผลการทดสอบแสดงดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** ผลการตรวจวิเคราะห์ (Certificate of analysis;COA) ของสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617

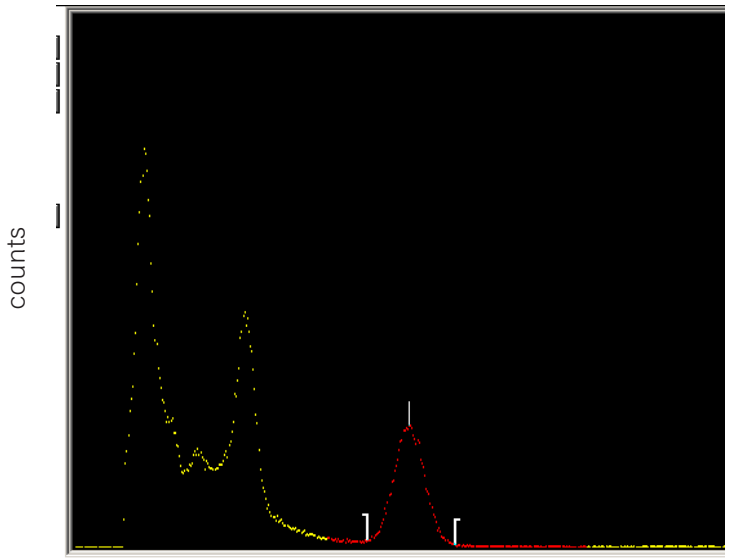
| Test | Test method | Acceptance criteria | Sample reading | Status (Pass/Fail) |
|---|---|---|---|---|
| **pH** | pH meter | 4.5 to 8.0 | *5.5* | Pass |
| **Appearance** | Visual inspection | Colorless and Clear | Colorless and Clear | Pass |
| **Radiochemical Purity** | TLC | $^{225}$Ac-PSMA-617 ≥ 95% | *99.52 %* | Pass |
| **Radiochemical Identity** | TLC | *$R_f$(Product)* = 0.2 - 0.4<br>*$R_f$ ($^{225}$Ac-free)=0.8-0.9* | *$R_f$(Product) = 0.22*<br>*$R_f$ ($^{225}$Ac-free)= 0.87* | Pass |
| **Radionuclidic Identity** | Well Counter | Main peak<br>Fr: 218 keV ± 5%<br>Bi: 440 keV± 5% | Fr: *220 keV*<br>Bi: *425 keV* | Pass |
| **Membrane filter Integrity** | Bubble point | > 45 psi | *55 psi* | Pass |
| **BET** | Endosafe-PTS | <25 EU/mL | *<10.0 EU/mL* | Pass |
| **Sterility** | Contracted individual laboratory | Sterile | *Sterile* | Pass |

ลักษณะสีและค่าความเป็นกรด-ด่าง (Appearance and pH)

ทุกการติดฉลากเปปไทด์ PSMA 617 กับ $^{225}$Ac ผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ได้เป็นของเหลวที่มีลักษณะใสไม่มีสี และมีค่าความเป็นกรด-ด่างอยู่ระหว่าง 4.5-8.5

ความบริสุทธิ์ของนิวไคลด์กัมมันตรังสี (Radionuclidic purity)

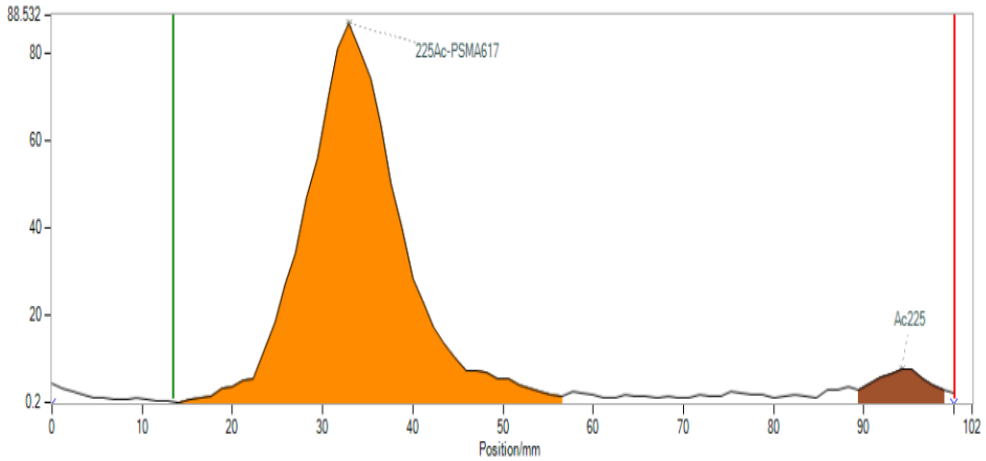
ค่าพลังงานของนิวไคลด์กัมมันตภาพรังสีตัวลูกของ 225Ac ที่แผ่รังสีแกมมาออกมา ได้แก่ $^{221}$Fr และ $^{213}$Bi ให้ค่าพลังงานแกมม่าที่ 218± 5.0% (207-229) keV และ 444±5.0%(421-466) keV ตามลำดับ แสดงดังรูปที่ 4




**รูปที่ 4** ค่าพลังงานของกัมมันตรังสีตัวลูกของ $^{225}$Ac ที่วัดโดยเครื่องแกมมาสเปกโตรเมตรี (gamma spectrometry): ก) ค่าพลังงานรังสีแกมมาของ $^{221}$Fr ข) ค่าพลังงานรังสีแกมมาของ $^{213}$Bi

การวิเคราห์หาค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี (Radiochemical purity)

จากวิธีการวิเคราะห์โดยใช้เทคนิค TLC พบว่าสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 จะถูกยึดไว้ที่จุดตรงที่ทำการหยดสารตัวอย่าง โดยมีค่า Rf อยู่ระหว่าง 0.2-0.4 ขณะที่ $^{225}$Ac ที่ไม่ถูกติดฉลากจะเคลื่อนที่ไปยังจุดสิ้นสุด (Solvent front) ของแผ่น ITLC-SG และมีค่า Rf ระหว่าง 0.8-1.0 แสดงดังรูปที่ 5 การผลิตสารเภสัชรังสี $^{225}$Ac-PSMA-617 14 ครั้งมีค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีร้อยละ 95.29-99.18 ซึ่งผ่านเกณฑ์ของเภสัชตำรับที่ระบุร้อยละความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีที่ผลิตได้จะต้องมีค่ามากกว่าร้อยละ 95

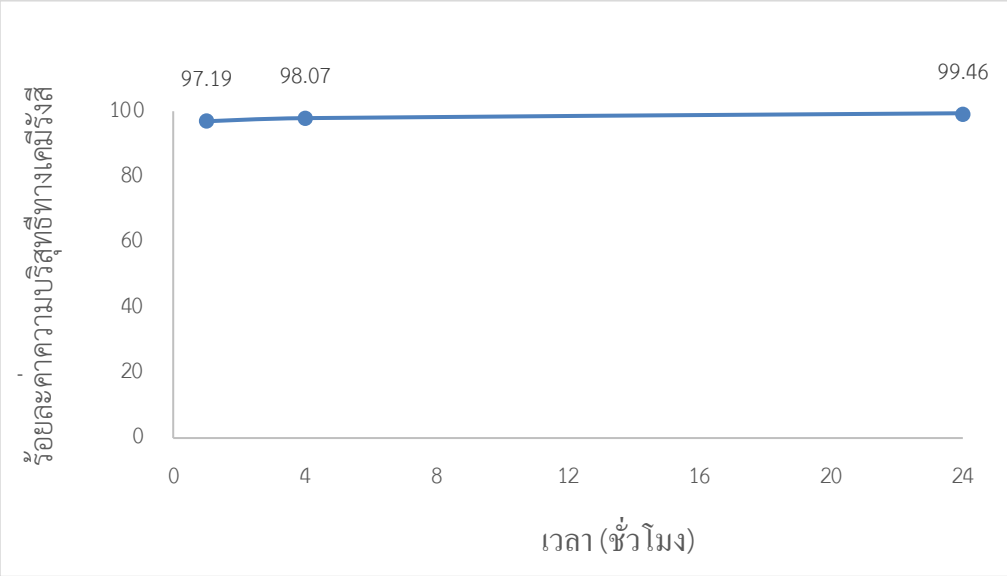



**รูปที่ 5** โครมาโทแกรมของสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 โดยใช้เทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟฟี

จากรูปจะปรากฏพีคของ $^{225}$Ac ที่ไม่ถูกติดฉลากปรากฏอยู่ซึ่งมีค่าน้อยกว่าร้อยละ 5 ของค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี ซึ่งผ่านเกณฑ์การยอบรับสำหรับฉีดให้แก่ผู้ป่วยได้ สำหรับผู้ที่จะศึกษาต่อไปในอนาคต สามารถเพิ่มขั้นตอนการทำให้สารเภสัชรังสีให้บริสุทธิ์เพื่อกำจัดพีคที่เกิดขึ้นออกได้

3.2.4 การศึกษาความเสถียรของสารเภสัชรังสี (Stability studies)

ค่าความเสถียรของสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 มีค่าเท่ากับ 24 ชั่วโมงหลังที่ผลิตเสร็จ โดยค่าเฉลี่ยค่าความบริสุทธิทางเคมีรังสีเท่ากับร้อยละ 99.46 ± 1.0 แสดงดังรูปที่ 6




**รูปที่ 6** กราฟแสดงค่าความบริสุทธิทางเคมีของสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ที่ชั่วโมงที่ 1, 4 และ 24 ชั่วโมง

ความปลอดเชื้อและหาปริมาณสารที่ก่อให้เกิดไข้ (Sterility and pyrogenicity) สารเภสัชรังสีที่ติดฉลากได้รับการพิสูจน์แล้วว่าปราศจากสารที่ก่อให้เกิดไข้โดยมีระดับเอนโดทอกซินของแบคทีเรียในตัวอย่างทั้งหมดน้อยกว่า 10 EU/มล.และตัวอย่างทั้งหมดมีความปลอดเชื้อ ซึ่งมีความเหมาะสมสำหรับที่จะฉีดให้กับผู้ป่วย

**อภิปรายผล (Discussion)**

ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬาภรณ์ ได้ทำการพัฒนาการติดฉลาก $^{225}$Ac กับเปปไทด์ PSMA-617 ให้เสร็จในขั้นตอนเดียว เนื่องจาก $^{225}$Ac ที่ใช้เป็นนิวไคลด์กัมมันตภาพรังสีที่ไม่มีตัวพา (Non-carrier added) สามารถติดฉลากได้ในขั้นตอนเดียว ไม่ต้องผ่านกระบวนการที่ยุ่งยาก โดยหากใช้ $^{225}$Ac ที่มีตัวพา(Carrier added) จะต้องเพิ่มขั้นตอนในการกำจัดเอาตัวพาออกและหากไม่สามารถกำจัดตัวพาออกไปได้ สารเภสัชรังสีที่ผลิตได้จะมีความบริสุทธิ์ทางรังสีที่ไม่เป็นไปตามเกณฑ์ของเภสัชตำรับ เมื่อนำไปฉีดให้แก่ผู้ป่วยก็จะก่อให้เกิดอันตรายในระยะยาวได้ ทั้งนี้ยังเป็นการเพิ่มระยะเวลาที่ใช้ในการผลิตมากขึ้นด้วย ซึ่งการศึกษานี้เป็นการสังเคราะห์โดยการให้ความร้อนที่ 90 องศาเซลเซียสแก่สารละลายผสมเปปไทด์ PSMA-617 ในตัวทำละลายโซเดียมแอสคอแบท(Sodium ascorbate) กับ $^{225}$Ac ในกรดไฮโดรคลอลิก 0.1 โมลาร์เป็นเวลา 30 นาที โดยใช้อัตราส่วนความเข้มข้นของเปปไทด์ PSMA-617 และ 225Ac อยู่ระหว่าง 10:1-20:1 ซึ่งสามารถผลิต $^{225}$Ac-PSMA-617 ได้อย่างเพียงพอ ให้ผลผลิตร้อยละ 96.58-99.74 และมีค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีสูง (ร้อยละ 95-99) ซึ่งถ้าหากใช้อัตราส่วนที่น้อยกว่าที่ศึกษาปริมาณของเปปไทด์จะมีปริมาณน้อยจะทำให้ได้ผลการผลิตต่ำและค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีต่ำ และหากใช้อัตราส่วนที่มากกว่าที่ศึกษาจะเป็นการใช้ปริมาณของเปปไทด์ที่มากเกินจำเป็นทำให้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย

การสังเคราะห์สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ในการศึกษานี้ จึงเป็นวิธีที่ทำได้ง่าย ไม่ซับซ้อนและรวดเร็ว เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการติดฉลากหาได้ง่าย ไม่มีราคาแพง แต่ทั้งนี้การควบคุมอุณหภูมิขณะทำการติดฉลากเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อผลการผลิตสารเภสัชรังสี หากมีการควบคุมอุณหภูมิตลอดการผลิตไม่ถูกต้องและไม่คงที่ ซึ่งจะให้การจับตัวของลิแกนด์ PSMA-617 กับ $^{225}$Ac ได้ไม่ดี จึงทำให้ผลการผลิตที่ได้ต่ำ (Low yield) ไม่เพียงพอกับปริมาณที่จะฉีดให้กับผู้ป่วย ทั้งนี้อาจจะส่งผลให้ค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีของ [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ที่ผลิตได้ต่ำ มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 95 ซึ่งไม่ผ่านเกณฑ์ของเภสัชตำรับ ทำให้ไม่สามารถฉีดให้กับผู้ป่วยได้ ทางศูนย์ไซโคลตรอนฯ จึงใช้เครื่องทำความร้อนจากเครื่องสังเคราะห์ iQS-TS ซึ่งสามารถตั้งอุณหภูมิที่ต้องการและมีเซ็นเซอร์วัดค่าอุณหภูมิอัตโนมัติได้ถูกต้องแม่นยำ เพื่อลดการผิดพลาดจากการอ่านค่าอุณหภูมิจากเทอร์มิเตอร์หากมีการใช้เครื่อง

ทำความร้อนแบบที่ไม่มีเซ็นเซอร์วัด

สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ที่ผลิตได้จะต้องผ่านการความคุมคุณภาพให้เป็นไปตามเกณฑ์ของเภสัชตำรับก่อนที่จะนำไปฉีดให้กับผู้ป่วย เทคนิคการวิเคราะห์ TLC ถูกนำมาใช้ในการหาค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี ใช้สารละลายโซเดียมซิเตรตเข้มข้น 0.1 โมลาร์ เป็นเฟสเคลื่อนที่และแถบ ITLC เป็นเฟสคงที่ ซึ่งเป็นเทคนิคที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมยาฉีดให้แก่ผู้ป่วย สามารถใช้แค่ระบบเดียวก็เพียงพอในการแยกสารที่สนใจออกจากสารละลายผสมและสามารถทำการควบคุมคุณภาพได้อย่างรวดเร็ว โดยผลการควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ที่ผลิตได้ผ่านเกณฑ์ข้อกำหนดมาตรฐานเภสัชตำรับ

เนื่องจากการสลายตัวของ $^{225}$Ac และเพื่อป้องกันความเสี่ยงใด ๆ ที่อาจเกิดขึ้น ควรฉีดสารเภสัชรังสีโดยเร็วที่สุดหลังจากการควบคุมคุณภาพ อย่างไรก็ตามจากการหาค่าความคงตัวของเปปไทด์ที่ติดฉลากรังสีแล้วพบว่าสามารถฉีดได้หลังจากที่ผลิตเสร็จแล้วมากถึง 24 ชั่วโมง สารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 ทุกการผลิตมีความปลอดเชื้อและไม่มีสารก่อให้เกิดไข้ แสดงให้เห็นว่าเป็นสารเภสัชรังสีที่เหมาะสมสำหรับฉีดให้แก่ผู้ป่วย

## บทสรุป (Conclusion)

การติดฉลากเปปไทด์กับ $^{225}$Ac แบบขั้นตอนเดียวโดยใช้โซเดียมแอสคอร์เบส (Sodium Ascorbate) เป็นตัวทำละลายและให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 90 องศาเซลเซียส 30 นาที ให้ผลการผลิตที่เหมาะสมมากกว่าร้อยละ 96 และให้ค่าความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีมากกว่าร้อยละ 95

วิธีการศึกษาในงานวิจัยนี้ จะใช้ในการสังเคราะห์และควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสี $^{225}$Ac-PSMA-617 สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก ของศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬาภรณ์ รวมถึงการส่งออกไปยังโรงพยาบาลต่างๆ

## เอกสารอ้างอิง


1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, *et al*. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356-387.
2. Hooijman EL, Chalashkan Y, Ling SW, Kakyargilet FE, Segbers M, Brycgertseufer F, et al. Development of [$^{225}$Ac]Ac-PSMA-I&T for Targeted Alpha Therapy According to GMP Guidelines for Treatment of mCRPC. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):715.
3. Ling SW, Blois Ed, Hooijman E, Veldt Avd, Brabander. Advances in $^{177}$Lu-PSMA and $^{225}$Ac-PSMA Radionuclide Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):2166.
4. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U. Preclinical evaluation of a tailormade DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2015;56:914–920.
5. Benešová M, Bauder-Wüst U, Schäfer M. Linker modification strategies to control the prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeting and pharmacokinetic properties of DOTA-conjugated PSMA inhibitors. *J Med Chem*. 2016;59:1761–1775.
6. Plachta KA, Graves SA, Buatti JM. Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Theranostics for Treatment of Oligometastatic Prostate Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22(22), 12095.
7. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C. Dosimetry for $^{177}$Lu-DKFZ-PSMA617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:42–51.
8. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, *et al*. $^{225}$Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostatecancer. *J Nucl Med.* 2016;57:1941-1944.
9. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, Mier W, Apostolidis C, Boll R, *et al*. $^{213}$Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: A first-in-human

experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41: 2106-2119.
10. Dauer LT, Williamson MJ, Humm J, Donoghue JO, Ghani R, Awadallah R, *et al*. Radiation Safety Considerations for the use of 223RaCl2 De in Men with castration – Resistant prostate cancer. *Health Phys*. 2014;106:494-504.
11. Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with 225Actinium and 213Bismuth. *Curr Radiopharm*. 2018;11:200-208.
12. Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, Morris MJ Lewis JS. α-Emitters for radiotherapy: From basic radiochemistry to clinical studies – Part 1. *J Nucl Med*. 2018;59:878-884.
13. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Hohenfellner M, Giesel FL, Haberkorn U, *et al*. Targeted α-therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617: Swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. *J Nucl Med*. 2018;59:795-802.
14. Davis IA, Glowienka KA, Boll RA, Deal KA, Brechbiel MW, Stabin M, *et al*. Comparison of 225actinium chelates: Tissue distribution and radiotoxicity. *Nucl Med Biol*. 1999;26:581-589.
15. McDevitt MR, Ma D, Simon J, Frank RK, Scheinberg DA. Design and synthesis of 225Ac radioimmunopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot*. 2002;57:841-847.
16. Sathege M, Bruchertseifer F, Knoesen O, Reyneke F, Lawal I, Lengana T, *et al*. 225Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: A pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:129-138.
17. Thakral P, Simecek J, Marx S, Kumari J, Pant V, Sen IB. In-House Preparation and Quality Control of Ac-225 Prostate-Specific Membrane Antigen-617 for the Targeted Alpha Therapy of Castration-Resistant Prostate Carcinoma. *Indian J Nucl Med*. 2021;36(2):114-119.

## การอ้างอิง

ณัฐพิมล บุญกาวิน และชนิสา โชติพานิช.การสังเคราะห์และควบคุมคุณภาพสารเภสัชรังสี [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากแบบมุ่งเป้าด้วยรังสีแอลฟา (Targeted alpha therapy, TAT). *วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์*. 2567;6(1) : 1-10. https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/ 259389

Boonkawin N., Chotipanich C Radiosynthesis and quality control of [$^{225}$Ac]AcPSMA-617 for prostate cancer patients by targeted alpha therapy,TAT . *J Chulabhorn Royal Acad*. 2024;6(1): 1-10. https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/259389

## Online Access

https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/259389