

NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO MODULE TỔNG HỢP $^{18}\text{F-NaF}$ VÀ ĐIỀU CHẾ DƯỢC CHẤT PHÓNG XẠ $^{18}\text{F-NaF}$ TẠI TRUNG TÂM CHIẾU XẠ HÀ NỘI

TRẦN MẠNH THẮNG, MAI VĂN VINH, ĐÀM THỊ TÂM, NGUYỄN QUANG ANH, LÊ
THỊ THU HIỀN, NGUYỄN VĂN SỸ, NGUYỄN THANH HÙNG, ĐẶNG QUANG BẢO,
NGUYỄN XUÂN VỊNH

Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội- Viện Năng lượng Nguyên tử Việt Nam

Km12, Đường 32, Phường Minh Khai, Quận Bắc Từ Liêm, Hà Nội

Email: tmthangbk@yahoo.com

Tóm tắt: Mục đích của nghiên cứu này là chế tạo module tổng hợp $^{18}\text{F-NaF}$ và điều chế dược chất phóng xạ $^{18}\text{F-NaF}$ tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội. Dung dịch nước chứa đồng vị phóng xạ Fluorine -18 từ máy gia tốc KOTRONS 13 được cho đi qua cột trao đổi cation CM để loại bỏ tạp chất. Đồng vị Fluorine -18 bị bắt giữ trên cột trao đổi anion QMA. Sản phẩm $^{18}\text{F-NaF}$ được tạo ra bằng cách sử dụng dung dịch nước muối đẳng trương 0,9% giải hấp Fluorine -18. Module tổng hợp được nội địa hóa (phần cứng, phần mềm điều khiển,...) tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội. Thời gian tổng hợp khoảng 13 phút, hiệu suất tổng hợp đạt khoảng 90%. Chất lượng sản phẩm đạt độ tinh khiết hạt nhân > 99,5% và độ tinh khiết hóa phóng xạ > 95% theo tiêu chuẩn dược điển Mỹ (USP).

Từ khóa: $^{18}\text{F-NaF}$, KOTRON13, máy gia tốc Cyclotron, Dược chất phóng xạ, Module tổng hợp.

1. MỞ ĐẦU

Dược chất phóng xạ (DCPX) $^{18}\text{F-NaF}$ được chấp nhận bởi Cục Quản lý Thực phẩm, Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) từ năm 1972 như là thuốc xạ hình xương để xác định các khu vực thay đổi hoạt chất Osteogen (mô sụn hay mô mềm, cuối cùng sẽ hóa xương trong quá trình phát triển xương), các vị trí tổn thương ở xương đặc biệt là ung thư xương và ung thư di căn vào xương [1,2,3,4]. Các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng chụp hình $^{18}\text{F-NaF/PET}$ hoặc PET/CT có khả năng hỗ trợ trong quản lý, chăm sóc bệnh nhân ung thư - di căn xương. Cho đến nay, DCPX $^{18}\text{F-NaF}$ đã được FDA chấp thuận là hiệu quả và an toàn trong lĩnh vực xác định di căn xương và được sản xuất, phân phối để sử dụng lâm sàng trên người với liều dùng theo tiêu chuẩn dược phẩm[5]. Nhu cầu sử dụng cũng đang tăng lên hàng năm trên thế giới[6].

Hiện nay, hai DCPX là $^{99m}\text{Tc-MDP}$ và $^{18}\text{F-NaF}$ đều đã được sử dụng trong chụp xạ hình xương bằng Gamma camera (SPECT) và PET/CT . DCPX $^{99m}\text{Tc-MDP}$ được sử dụng hầu hết ở các khoa y học hạt nhân do tính sẵn có của các máy phát xạ (Generator) tạo Tc-99m , chất mang MDP và các cơ sở y học hạt nhân đều có SPECT. Chụp xạ hình xương toàn thân sử dụng $^{99m}\text{Tc-MDP}$ là một trong những kỹ thuật phổ biến trong y học hạt nhân ở nhiều nước trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Tuy nhiên, khi so sánh xạ hình xương bằng $^{99m}\text{Tc-MDP}$ với $^{18}\text{F-NaF}$ cho thấy hình ảnh $^{18}\text{F-NaF-PET/CT}$ có độ tương phản, độ phân giải cao hơn, dễ dàng xác định chính xác vị trí tổn thương trên CT với cả tổn thương lành tính và ác tính, trợ giúp hữu hiệu hơn cho đánh giá đáp ứng với điều trị[7]. Ngoài ra, DCPX $^{18}\text{F-NaF}$ có nhiều ưu điểm hơn $^{99m}\text{Tc-MDP}$ như chu kỳ bán rã ngắn hơn ($T_{1/2}$ của $^{18}\text{F-NaF}$ là 109,8 phút) liều tiêm/ 1 bệnh nhân/1 lần chụp ít hơn (5-10 mCi/1 bệnh nhân) trong khi đó chu kỳ bán rã $^{99m}\text{Tc-MDP}$ là 6 giờ, liều tiêm 25-50 mCi, do vậy thời gian bài trừ ra ngoài cơ thể của Tc-99m sẽ lâu hơn; thời gian bệnh nhân chờ đợi từ khi tiêm DCPX tới thời điểm ghi hình và thời gian chụp hình được rút ngắn (đối với $^{18}\text{F-NaF}$ thời gian đợi chỉ khoảng 1 giờ và thời gian ghi hình khoảng 25 phút trong khi đối với $^{99m}\text{Tc-MDP}$ thời gian đợi từ 2 đến 4 giờ và thời gian ghi hình 60 phút).

Trong những năm gần đây, thế giới đang đứng trước nguy cơ thiếu hụt nguồn Tc-99m do nhiều lò hạt nhân đang chuẩn bị dừng hoạt động (chỉ một số ít lò phản ứng hạt nhân trên thế giới có thể sản xuất được Tc-99m)[8]. Bên cạnh đó, đồng vị Fluorine -18 có thời gian bán hủy 109,8 phút được sản xuất thường quy bằng các máy gia tốc Cyclotron. Tính đến thời điểm hiện tại năm 2019, Việt Nam có 7 máy gia tốc Cyclotron: 3 máy tại Hà Nội, 1 máy tại Đà Nẵng, 1 máy đang lắp đặt tại Kiên Giang và 2 máy tại TP. Hồ Chí Minh và 16 máy PET/CT. Do đó với sự phát triển và phổ biến của các máy Cyclotron, PET/CT trong những năm gần đây sẽ giúp cho việc ứng dụng DCPX ^{18}F -NaF ngày càng khả thi hơn; dần dần có thể thay thế được $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP trong chẩn đoán các bệnh lý xương khớp bằng chụp ^{18}F -NaF trên máy PET/CT.

Mục đích của nghiên cứu này là chế tạo được module tổng hợp ^{18}F -NaF và tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF tại Việt Nam.

2. NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên vật liệu chế tạo module tổng hợp ^{18}F -NaF

Module tổng hợp ^{18}F -NaF do Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội (CXHN) nghiên cứu, chế tạo (Hình 1) bao gồm phần cứng và phần mềm điều khiển tự động (được viết trên ngôn ngữ lập trình Labview). Phần cứng của module tổng hợp bao gồm: Máy tính điều khiển kết nối với module tổng hợp tự động bằng cáp usb. Kích thước module (cao x rộng x sâu: 400 x 300 x 285 mm). Module có 2 động cơ bước chuyển động tịnh tiến lên-xuống, 6 van điện 2 ngã, 6 van điện 3 ngã, 2 detector đo hoạt độ phóng xạ, đường ống Teflon, ống PEEK và các đầu cút nối theo tiêu chuẩn - thiết bị dùng trong y tế.



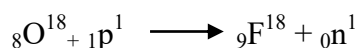
Hình 1: Module tổng hợp ^{18}F -NaF

2.2. Nguyên vật liệu tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF

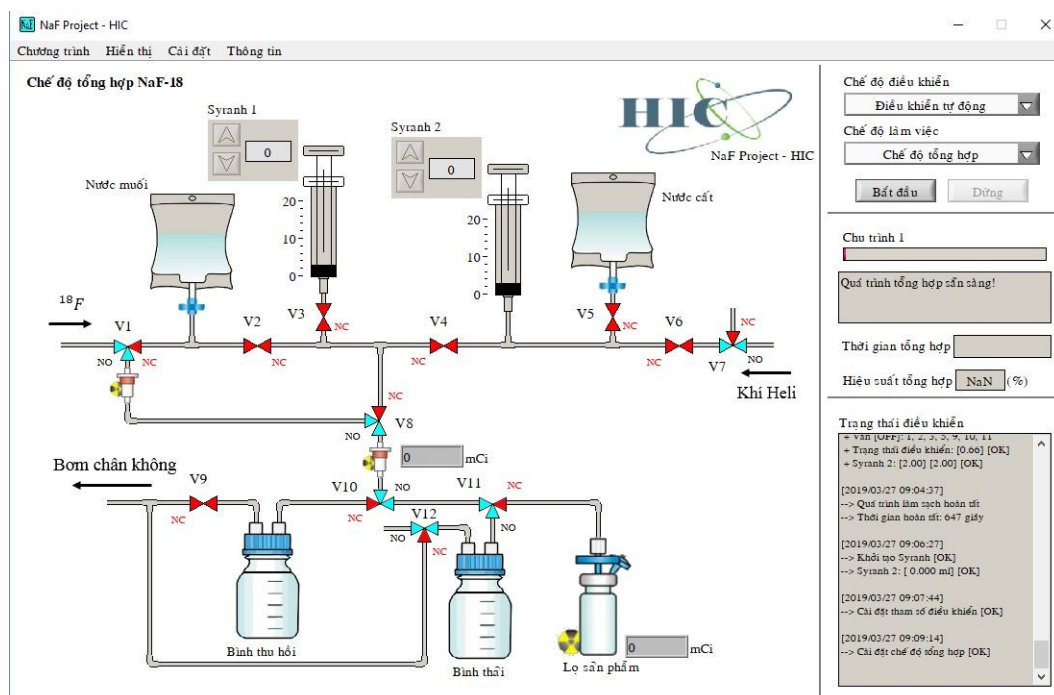
Nước giàu O-18 (H_2^{18}O) được sử dụng của hãng Rotem/Israel, có độ giàu O-18 >97%. Các cột trao đổi anion QMA (quaternary methyl ammonium) và cation CM (carboxymethyl) của hãng Waters/Mỹ. Cả hai cột được hoạt hóa trước khi sử dụng. Xyranh 20 mL có Luer của hãng BD Syringer. Ethanol, phin lọc khuẩn Mileyx-FG 0,2 μm của hãng Merck/Đức. Phin lọc vô khuẩn AEF 0,22 μm của hãng Pall/Anh). Nước cất pha tiêm và nước muối đẳng trương 0,9% của hãng Fresenius Kabi Bidiphar. Module tổng hợp được kết nối với đường khí Helium (Air liquid) 99,999% và bơm chân không.

2.3. Phương pháp tổng hợp

Nguyên liệu được nạp vào bia trên máy gia tốc KOTRONS 13 là nước H_2^{18}O giàu Oxygen-18 > 97%, Đồng vị phóng xạ Fluorine -18 được tạo ra bởi phản ứng (p,n).



Sau thời gian bắn bia, đồng vị phóng xạ (ĐVPX) Fluorine -18 được chuyển từ bia sang hotcell bằng khí He. Khi toàn bộ ĐVPX Fluorine -18 được chuyển sang hotcell, quá trình tổng hợp tự động được điều khiển bằng phần mềm NaF Project - HIC do nhóm nghiên cứu Trung tâm CXHN viết trên ngôn ngữ lập trình Labview (Hình 2).



Hình 2: Giao diện phần mềm NaF Project – HIC tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF

Thời gian tổng hợp khoảng 13 phút gồm các quá trình cơ bản sau:

Giai đoạn 1: Tách đồng vị Fluorine -18

Dung dịch nước chứa đồng vị Fluorine -18 trong bia của Cyclotron đầu tiên đi qua cột trao đổi cation CM để tách các tạp chất có chứa ion dương, sau đó dung dịch tiếp tục đi qua cột trao đổi anion QMA. Toàn bộ ĐVPX Fluorine -18 sẽ bị giữ lại trên cột QMA và dung dịch nước còn lại được chuyển sang lọ thu hồi. Đồng thời Xy ranh 2 hút 10 ml nước cất pha tiêm. Trong quá trình này van 5,9,10 sẽ được mở; các van khác ở chế độ đóng.

Giai đoạn 2: Rửa QMA

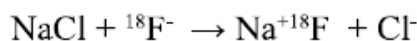
Cột QMA được rửa bằng 10 mL nước cất pha tiêm. Tất cả các tạp chất còn trong cột QMA sẽ được rửa và đi vào bình thải. Trong quá trình này van 4, 8 sẽ được mở; các van khác ở chế độ đóng.

Giai đoạn 3: Làm khô QMA.

Sau khi cột QMA được rửa bằng nước cần được làm khô bằng khí Helium (99,999%) để chuẩn bị cho quá trình tổng hợp. Trong quá trình này van 4, 6, 8 sẽ được mở; các van khác ở chế độ đóng.

Giai đoạn 4: Phản ứng trao đổi ion

Xy ranh 1 hút 10 mL dung dịch nước muối đẳng trương 0,9% sau đó đẩy dung dịch qua cột QMA có chứa đồng vị Fluorine -18. Tại đây phản ứng trao đổi ion giữa NaCl và đồng vị Fluorine -18 xảy ra như sau:



Toàn bộ dung dịch sau phản ứng đi qua phin lọc vô khuẩn AEF 0,22 µm vào lọ sản phẩm. Trong quá trình này van 4, 6, 8, 11 sẽ được mở; các van khác ở chế độ đóng.

Giai đoạn 5: Thu hồi sản phẩm

Khí Helium thổi toàn bộ dung dịch còn sót lại trên cột QMA và trong đường ống qua phin lọc vô khuẩn AEF 0,22 µm vào lọ chứa sản phẩm. Sản phẩm cuối cùng thu được là DCPX ¹⁸F-NaF (lọ thủy tinh trong suốt, vô trùng có nút cao su, nắp nhôm).

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Khảo sát độ ổn định của module tổng hợp

Toàn bộ quá trình chế tạo module tổng hợp và hoàn thiện các công đoạn, nhóm nghiên cứu đã chạy thử nghiệm không phóng xạ (cold test) 500 lần để kiểm tra độ ổn định của máy, các kết quả được trình bày trong Bảng 1.

STT	Kiểm tra độ ổn định	Số lần chạy thử	Kết quả
1	Motor bước	500	Chạy ổn định
2	Thể tích sản phẩm cuối cùng	500	10±0.2 (mL)
3	Van điện 2 chiều	500	Hoạt động tốt
4	Van điện 3 chiều	500	Hoạt động tốt
5	Các đầu nối đường ống với van điện	500	Không bị rò rỉ
6	Đường ống trong module	500	Không bị hỏng

Bảng 1: Độ ổn định của module tổng hợp trong cold test

Từ Bảng 1 cho thấy Module tổng hợp ¹⁸F-NaF hoạt động ổn định trong suốt quá trình chạy cold test.

3.2. Kết quả hiệu chuẩn cho hệ đo phóng xạ

Sau khi lắp ráp hoàn thiện module tổng hợp, hệ đầu dò được đặt đúng tại vị trí cột QMA và lọ sản phẩm cuối.

- Hiệu chuẩn cho hệ đo phóng xạ tại vị trí cột QMA

Đồng vị Fluorine -18 được đưa vào cột QMA và được bắt giữ lại, xác định mốc thời gian ghi nhận số đếm từ đầu đo tại cột QMA: T_0 (0 giây), ghi các số đếm tương ứng với các mốc thời gian: (số đếm được hiển thị trên phạm màn điều khiển module tổng hợp): A_0 đến A_n . Tại mốc thời gian T_n sử dụng giếng đo xác định hoạt độ của cột QMA: N_n (Ci). Sử dụng công thức tính hoạt độ phân rã phóng xạ xác định hoạt độ của cột QMA tại các mốc thời gian: T_0 đến T_{12} được các hoạt độ N_0 đến N_{12} (Ci)

$$N_t = N_0 e^{-\lambda T_n}$$

N_t là hoạt độ tại thời điểm T

N_n là giá trị hoạt độ đo tại giếng khi $t=T_n$

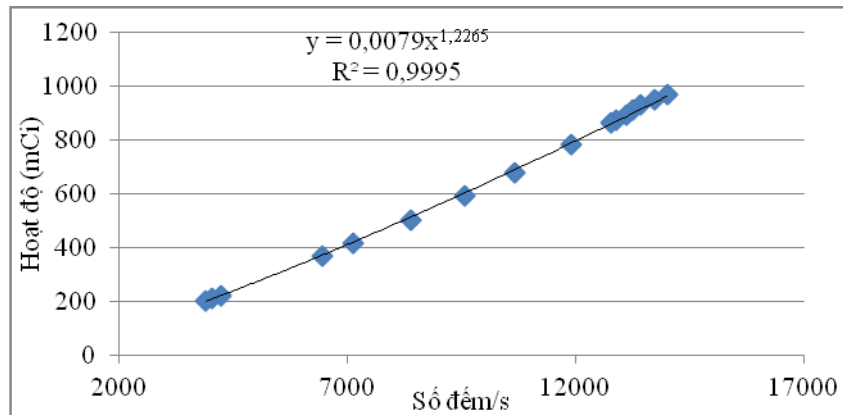
λ là một hằng số phân rã

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$

$T_{1/2}$ là chu kỳ phân rã của F^{18} . (109.77 phút)

Sử dụng phần mềm Microsoft Office hồi quy ra hàm tương quan giữa hoạt độ (N_0 đến N_n) và số đếm ghi nhận của đầu dò tại vị trí QMA (A_0 đến A_n).

Kết quả khảo sát được hiển thị trên hình :



Hình 3: Đồ thị hồi quy hàm chuẩn cho hệ đo tại QMA

Hàm tương quan giữa hoạt độ và số đếm của hệ đo tại cột QMA là:

$$Y = 0.0079X^{1.2265}$$

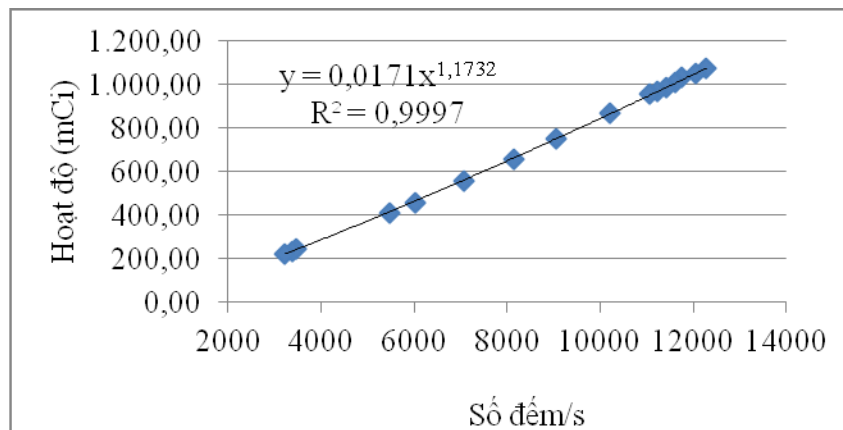
Y: Giá trị hoạt độ (mCi)

X: Số đếm của đầu đo (s^{-1})

- **Hiệu chuẩn cho hệ đo phóng xạ tại vị trí lọ sản phẩm $^{18}F-NaF$**

Đồng vị Fluorine -18 được đẩy trực tiếp vào vị trí lọ sản phẩm, xác định số đếm tương ứng với các mốc thời gian tương tự như với cột QMA, đưa lọ sản phẩm vào giếng đo hoạt độ tại điểm cuối. Tính toán hoạt độ tương ứng với các mốc thời gian dựa theo hoạt độ đo tại giếng tại thời điểm cuối. Sử dụng phần mềm Microsoft Office hồi quy hàm tương quan giữa hoạt độ và số đếm cho đầu dò tại vị trí lọ sản phẩm tương tự như với vị trí cột QMA

Kết quả khảo sát được hiển thị trên hình:



Hình 4: Đồ thị hồi quy hàm chuẩn cho hệ đo tại vị trí sản phẩm

Hàm tương quan giữa hoạt độ và số đếm của hệ đo tại lọ sản phẩm là:

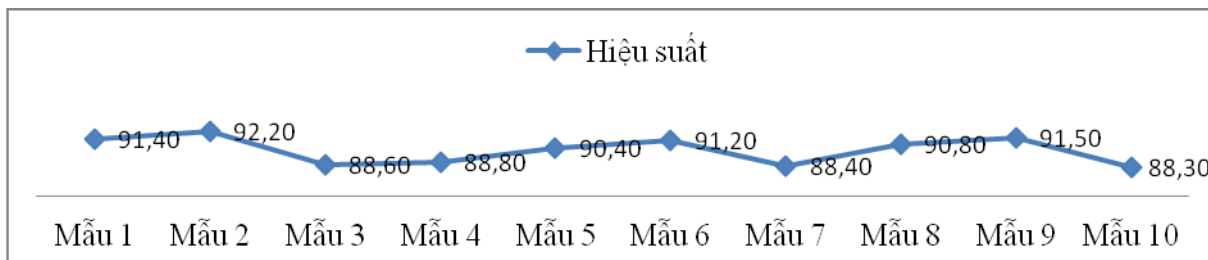
$$Y = 0.0171X^{1.1732}$$

Y: Giá trị hoạt độ (mCi)

X: Số đếm của đầu đo (s^{-1})

3.3. Hiệu suất của module tổng hợp tự động DCPX ^{18}F -NaF

Chương trình tổng hợp ^{18}F -NaF được viết bằng ngôn ngữ lập trình Labview, các thông số kỹ thuật cài đặt sẵn, quá trình tổng hợp chạy theo chế độ tự động trong buồng tổng hợp (hotcell) đảm bảo an toàn phóng xạ.



Hình 5: Hiệu suất tổng hợp của 10 mẫu DCPX ^{18}F -NaF

Hiệu suất tổng hợp trung bình trung bình: 90,16% (thấp nhất khoảng 88,3% và cao nhất khoảng 91,4%).

3.4. Chất lượng DCPX ^{18}F -NaF

Cảm quan

Sản phẩm ^{18}F -NaF quan sát qua kính chì cho dung dịch không màu, trong suốt đạt yêu cầu so với dược điển Mỹ (USP38)[9].

Độ pH

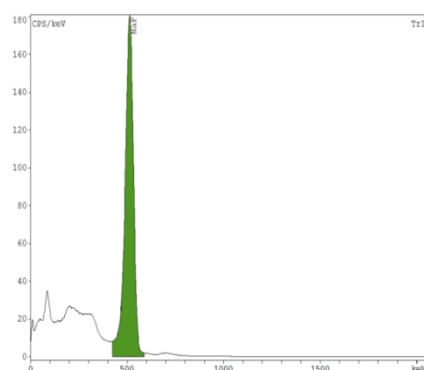
Sử dụng giấy đo pH cho thấy pH của DCPX ^{18}F -NaF có giá trị 7 nằm trong giá trị 4,5-8,5. Đây là giá trị phù hợp với tiêu chuẩn Dược điển Mỹ(USP38)[9].

Xác định độ tinh khiết hạt nhân

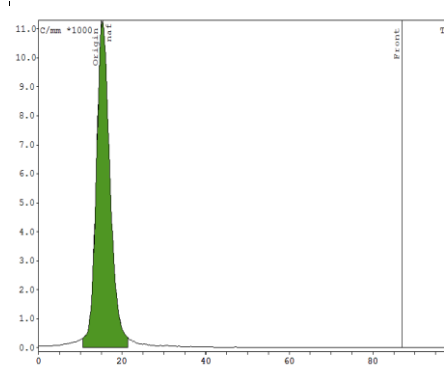
Thiết bị phân tích đa kênh Mucha (Multi Channel Analyzer) hãng Raytest sử dụng phần mềm Gina xác định độ sạch hạt nhân phóng xạ cho thấy chỉ có duy nhất một đỉnh của ĐVPX Fluorine -18 có phổ Gama tại vị trí 511 keV (Hình 6). Giá trị này phù hợp với tiêu chuẩn Dược điển Mỹ(USP38) >99.5%.

Xác định độ tinh khiết hóa phóng xạ

Thiết bị Radio-TLC (Radio Thin layer Chromography) hãng Raytest kiểm tra độ sạch hóa phóng xạ, mẫu được chấm lên trên bản mỏng Silicagel, pha động acetonitrile : nước (95:5). Độ sạch DCPX ^{18}F -NaF đạt > 95% (Hình 7). Giá trị này phù hợp với tiêu chuẩn Dược điển Mỹ(USP38)> 95%.



Hình 6: Phổ gamma đa kênh của DCPX ^{18}F -NaF



Hình 7: Phổ TLC của DCPX ^{18}F -NaF

4. KẾT LUẬN

Module tổng hợp ^{18}F -NaF đã được chế tạo và chạy thử nghiệm thành công tại Trung tâm CXHN. Thời gian tổng hợp ~ 13 phút cho hiệu suất tổng hợp đạt ~ 90%. Chất lượng sản phẩm đạt độ tinh khiết hạt nhân > 99.9% và độ tinh khiết hóa phóng xạ > 95% thỏa mãn tiêu chuẩn dược điển Mỹ (USP). Trong thời gian tới, DCPX ^{18}F -NaF sẽ được tiếp tục thử nghiệm tiền lâm sàng và ghi hình trên máy PET/CT.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mark S. Jacobson, Raymond A. Steichen, and And Patrick J. Peller, "PET Radiochemistry and Radiopharmacy", *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*: pp. 19-30, 2012.
2. Johannes Czernin, Nagichettiar Satyamurthy, and And Christiaan Schiepers, "Molecular Mechanisms of Bone ^{18}F -NaF Deposition", *NUCLEAR MEDICINE*, 51: pp. 1826-1829, 2010.
3. Marina Bicalho Silveira, Marcella Araugio Soares, Eduardo Sarmento Valente, Samira Soares Waquil, Andréa Vidal Ferreira², Raquel Gouvêa Dos Santos, and Juliana Batista Da Silva, "Synthesis, quality control and dosimetry of the radiopharmaceutical ^{18}F -sodium fluoride produced at the Center for Development of Nuclear Technology - CDTN", *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46: pp. 563-569, 2010.
4. Rajeev Kumar Msc Nucl Med, Rajendra G Sonkawade Phd, Madhavi Tripathi Md, Punit Sharma Md, Priyanka Gupta Msc, Praveen Kumar Msc, Anil K Pandey Phd, Chandrasekhar Bal Md, Nishikant Avinash Damle Md, and Gurupad Bandopadhyaya Phd, "Production of the PET bone agent ^{18}F -fluoride ion, simultaneously with ^{18}F -FDG by single run of the medical cyclotron with minimal radiotion exposure-A novel technique", *Hell J Nucl Med* 2014, 17(2): pp. 106-110, 2014.
5. SNM Guideline for Sodium ^{18}F -Fluoride PET/CT Bone Scans.
6. Brian G.Hockley and Peterj.H.Scott, "An automated method for preparation of [^{18}F] sodium fluoride for injection, USP to address the technetium-99m isotope shortage", *Applied Radiation and Isotopes*, 68: pp. 117-119, 2010.
7. Carl K. Hoh, Randall A. Hawkins, magnus Dahlbom, John A. Glaspy, Leanne L. Seeger, Yong Choi, Christiaan W. Schiepers, Sung-cheng Huang, Nagichettiar Satyamurthy, Jorge R. Barrio, and Michael e. Phelps, "Whole body skeletal imaging with [^{18}F]Fluoride ion and PET". *Journal of Computer Assisted Tomography* Vol. 17, No.1, 1993.
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487240/>
9. USP U.S.Pharmacopeial Convention, 2015.

RESEARCH ON MANUFACTURE OF ^{18}F -NaF SYNTHESIS MODULE AND PREPARATION OF ^{18}F -NaF RADIOPHARMACEUTICALS AT HANOI IRRADIATION CENTER

TRAN MANH THANG, MAI VAN VINH, DAM THI TAM, NGUYEN QUANG ANH, LE
THI THU HIEN, NGUYEN VAN SY, NGUYEN THANH HUNG, DANG QUANG BAO,
NGUYEN XUAN VINH

Hanoi Irradiation Center. Km12, Road 32, Minh Khai, Tu Liem North, Hanoi.

Email: tmthangbk@yahoo.com

Summary: The aim of this study is to manufacture an ^{18}F -NaF synthesis module and to synthesize ^{18}F -NaF radiopharmaceutical at Hanoi Irradiation Center. The Fluorine -18 isotope from Cyclotron KOTRONS 13 is transferred to the module and radioactive impurities absorbed by cation exchange CM cartridge, and then the $^{18}\text{F}^-$ is trapped by QMA cartridge. Finally, formulating ^{18}F -NaF radiopharmaceutical by using saline (NaCl 0,9%) to elute the Fluorine -18 isotope in QMA cartridge. Synthesis module is made in Hanoi Irradiation Center - Vietnam (hardware, software, etc). The time of the synthesis process is about 13 mins, the radiochemical yield achieved ~ 90%. The radiochemical purity exceeded 95% and the Radionuclidic purity exceeded 99,5% to demand requirements of the United States Pharmacopoeia (USP) criteria.

Keywords: ^{18}F -NaF, KOTRON13, Cyclotron, radiopharmaceutical, synthesis module.