

nằm viện cũng rút ngắn của nhóm gây tê thần kinh thẹn<sup>[3]</sup>.

#### Đánh giá mức độ hài lòng của bệnh nhân

Mức độ hài lòng của bệnh nhân nhóm gây tê chiếm 93,7 % rất hài lòng và hài lòng còn nhóm chứng chiếm 83,3% nhưng tỷ lệ rất hài lòng của nhóm gây tê chiếm 50% còn nhóm chứng chiếm 20%.

Mức độ bí tiểu nhóm gây tê thần kinh thẹn chỉ gặp 1 bệnh nhân bí tiểu còn nhóm chứng gặp 3 bệnh nhân và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với  $p = 0.029$ .

#### KẾT LUẬN

Giảm đau sau mổ tăng sinh môn có gây tê thần kinh thẹn dưới hướng dẫn của siêu âm làm giúp cho bệnh nhân đỡ đau sau mổ cả khi nghỉ ngơi và vận động. Điểm VAS vận động và nghỉ ngơi luôn thấp hơn 4 điểm nhóm gây tê thần kinh thẹn. Ít gặp tác dụng không mong muốn như bí tiểu, buồn nôn và mất ngủ.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. He, J., Zhang, L., Li, D. L., He, W. Y., Xiong, Q. M., Zheng, X. Q., Liao, M. J., & Wang, H. B. (2021). Ultrasound-Guided Pudendal Nerve Block Combined with Propofol Deep Sedation versus Spinal Anesthesia for Hemorrhoidectomy: A

Prospective Randomized Study. *Pain research & management*, 2021, 6644262.

2. Rouholamin S, Jabalameli M, Abedi M. The effect of preemptive pudendal nerve block on pain after anterior and posterior vaginal repair. *Adv Biomed Res* 2015;4:153

3. Mongelli, F., Lucchelli, M., La Regina, D., Christoforidis, D., Saporito, A., Vannelli, A., & Di Giuseppe, M. (2021). Ultrasound-Guided Pudendal Nerve Block in Patients Undergoing Open Hemorrhoidectomy: A Post-Hoc Cost-Effectiveness Analysis from a Double-Blind Randomized Controlled Trial. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 13. 299–306.

4. Yasser, H. N. & Almubarak, N. (2020) A Comparative Prospective Study between Caudal Epidural and Pudendal Nerve Block as a Choice of Anesthesia and Post-Operative Pain Relief in Perineal Surgeries. *SRP*, 11 (1), 149-158.

5. Alkhalidi, H. M., Salaita, W. M., Shabaneh, M. A., Al-Horut, M. I., Aldabbas, R. M., & Uraiqat, A. A. (2015). Postoperative Outcome Comparison Between Pudendal Nerve Block and Caudal Block After Lateral Open Internal Sphincterotomy. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 69(3), 187–189.

6. Gupta, A., & Bah, M. (2016). NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Current Pain and Headache Reports*, 20(11)

## NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ DƯỢC CHẤT PHÓNG XẠ <sup>18</sup>F-FLUOROTHYMININE TRÊN MODULE TỰ ĐỘNG ĐƯỢC PHÁT TRIỂN TRONG NƯỚC

BÙI THANH RIN<sup>1</sup>,  
NGUYỄN KHẮC THẮT<sup>1</sup>, TRẦN VĂN ĐIỆN<sup>1</sup>,  
TRƯƠNG THÀNH ĐẠT<sup>2</sup>, NGUYỄN ĐỨC TRUNG<sup>1</sup>,  
NGUYỄN VĂN DINH<sup>1</sup>, PHẠM TUẤN LINH<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Trung tâm Cyclotron, Bệnh viện TWQĐ 108  
<sup>2</sup>Bộ môn Điện tử Y sinh, Học viện Kỹ thuật Quân sự

#### TÓM TẮT

Dược chất phóng xạ 3'-deoxy-3'-<sup>18</sup>F-fluorothymidine (<sup>18</sup>F-FLT) được sử dụng trong chụp hình PET để chẩn đoán một số loại ung thư như ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đại trực tràng và ung thư não. Hiện nay, <sup>18</sup>F-FLT chưa được sản xuất và ứng dụng tại Việt Nam.

Mục tiêu nghiên cứu: thiết kế, chế tạo module tự động để điều chế <sup>18</sup>F-FLT, đánh giá chất lượng

của <sup>18</sup>F-FLT. Đối tượng và phương pháp: module được thiết kế, chế tạo gồm 2 phần là phần cứng và phần mềm. Phần cứng được thiết kế, lắp ráp đồng bộ với hệ thống máy gia tốc, phần mềm được viết trên ngôn ngữ lập trình điều chế <sup>18</sup>F-FLT. Chất lượng <sup>18</sup>F-FLT đánh giá theo Ph.Eur. 8.0.

Kết luận: đã xây dựng được quy trình điều chế DCPX <sup>18</sup>F-FLT tự động hoàn toàn trên module tự thiết cho hiệu suất điều chế <sup>18</sup>F-FLT đạt  $26,96 \pm 5,48\%$ . Chất lượng của <sup>18</sup>F-FLT đạt Ph.Eur. 8.0 với độ tinh khiết hóa phóng xạ  $99,18 \pm 0,72\%$  và độ tinh khiết hạt nhân  $> 99,9\%$ .

Từ khóa: Module, <sup>18</sup>F-FLT, PET, Ph.Eur.8.0.

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Khắc Thắt

Email: baynguyen7273@gmail.com

Ngày nhận: 10/6/2021

Ngày phản biện: 02/7/2021

Ngày duyệt bài: 13/7/2021

## SUMMARY

### SYNTHESIS OF $^{18}\text{F}$ -FLUOROTHYRIDINE RADIOPHARMACEUTICAL ON DOMESTIC HOME MADE AUTOMATIC MODULE

$3'$ -deoxy- $3'$ - $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine ( $^{18}\text{F}$ -FLT) radiopharmaceutical is used for PET to diagnose types of cancer such as breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, brain cancer. Currently,  $^{18}\text{F}$ -FLT has not been produced and applied in Viet Nam.

**Objective:** To design, fabricate automatic module for  $^{18}\text{F}$ -FLT preparation, evaluate the quality of  $^{18}\text{F}$ -FLT.

**Object and method:** the module is designed and manufactured, including of two parts: hardware and software. The hardware is made and assembled synchronously with the accelerator system, the software is built on the C# programming language to control and monitor the  $^{18}\text{F}$ -FLT preparation process. Quality of  $^{18}\text{F}$ -FLT must meet requirement in Ph.Eur. 8.0.

**Conclusions:** automatic preparation process  $^{18}\text{F}$ -FLT on self-designed module gives approximately synthesis yield of  $20 \pm 2.93\%$  with radiochemical purity  $> 99.18 \pm 0.72\%$  and nuclear purity  $> 99.9\%$ .

**Keywords:** Module,  $^{18}\text{F}$ -FLT, PET, Ph.Eur.8.0.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Kỹ thuật chụp hình cắt lớp phát bức xạ positron (PET) khi được kết hợp với kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính (CT) được gọi là PET/CT. Ngày nay, PET/CT là kỹ thuật hiện đại, cho kết quả chính xác do kết hợp giữa hình ảnh chức năng tế bào của PET và hình ảnh giải phẫu của CT. PET là kỹ thuật không xâm lấn, được sử dụng rộng rãi trong tiền lâm sàng và lâm sàng ở mức độ phân tử. PET/CT có giá trị cao trong chẩn đoán và đánh giá các giai đoạn ung thư, Alzheimer, tưới máu cơ tim cũng như lập kế hoạch xạ trị và hóa trị [1,2].

Trong các dược chất phóng xạ (DCPX) sử dụng cho PET thì  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) là DCPX phổ biến nhất. Nhưng kỹ thuật PET sử dụng  $^{18}\text{F}$ -FDG đôi khi gây dương tính giả với những tổ chức viêm hoặc vị trí mới phẫu thuật do  $^{18}\text{F}$ -FDG bị hấp thu cao tại những vị trí đó. Bên cạnh đó, những khối u hấp thu glucose thấp sẽ cho kết quả âm tính giả như các khối u ở hệ thần kinh trung ương, tim và bàng quang làm giảm độ chính xác của kỹ thuật PET [3]. Do đó, cần phát triển các DCPX khác ngoài  $^{18}\text{F}$ -FDG cho PET để định lượng cụ thể các quá trình trao đổi chất như tăng sinh tế bào, mật độ

và chức năng của thụ thể cũng như một số đặc điểm khác [4].  $3'$ -deoxy- $3'$ - $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine ( $^{18}\text{F}$ -FLT) là DCPX được sử dụng để ghi hình về sự tăng sinh tế bào [5]. Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy  $^{18}\text{F}$ -FLT là DCPX hứa hẹn để phát hiện và đánh giá đáp ứng điều trị trong một số loại ung thư như ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đại trực tràng và ung thư não [6] hoặc các rối loạn chuyển hóa khác như viêm khớp [7,8]. Điều chế DCPX cần phải có module tổng hợp tự động để thực hiện các bước vận chuyển dung môi, đáp ứng các điều kiện khắc khe về nhiệt độ, áp suất và thời gian cho mỗi phản ứng hóa phóng xạ. Trên thế giới có nhiều hãng như GE, Eckert & Ziegler, IBA... đã phát triển các module điều chế DCPX  $^{18}\text{F}$ -FLT với các quy trình tổng hợp, thời gian tổng hợp khác nhau nên cho hiệu suất tổng hợp cũng rất khác nhau. Hiện nay, ở Việt Nam, các trung tâm có PET/CT mới chỉ thực hiện chụp hình với DCPX  $^{18}\text{F}$ -FDG, ngoài ra có một vài tác giả đang nghiên cứu phát triển DCPX  $^{18}\text{F}$ -NaF cho kỹ thuật xạ hình xương  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT [9]. Các DCPX dán nhãn  $^{18}\text{F}$  có chu kỳ bán rã ngắn (110 phút) nên không thể nhập khẩu, vì vậy việc nghiên cứu, sản xuất trong nước để đáp ứng nhu cầu phát triển của ngành Y học Hạt Nhân là cần thiết và hiệu quả về kinh tế. Bài báo này trình bày kết quả điều chế  $^{18}\text{F}$ -FLT trên module tự động hoàn toàn được nhóm nghiên cứu Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 tự thiết kế, chế tạo và chất lượng sản phẩm cuối được đánh giá theo Dược điển châu Âu 2014 (Ph.Eur. 8.0).

## ĐỐI TƯỢNG, NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng:** Dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FLT.

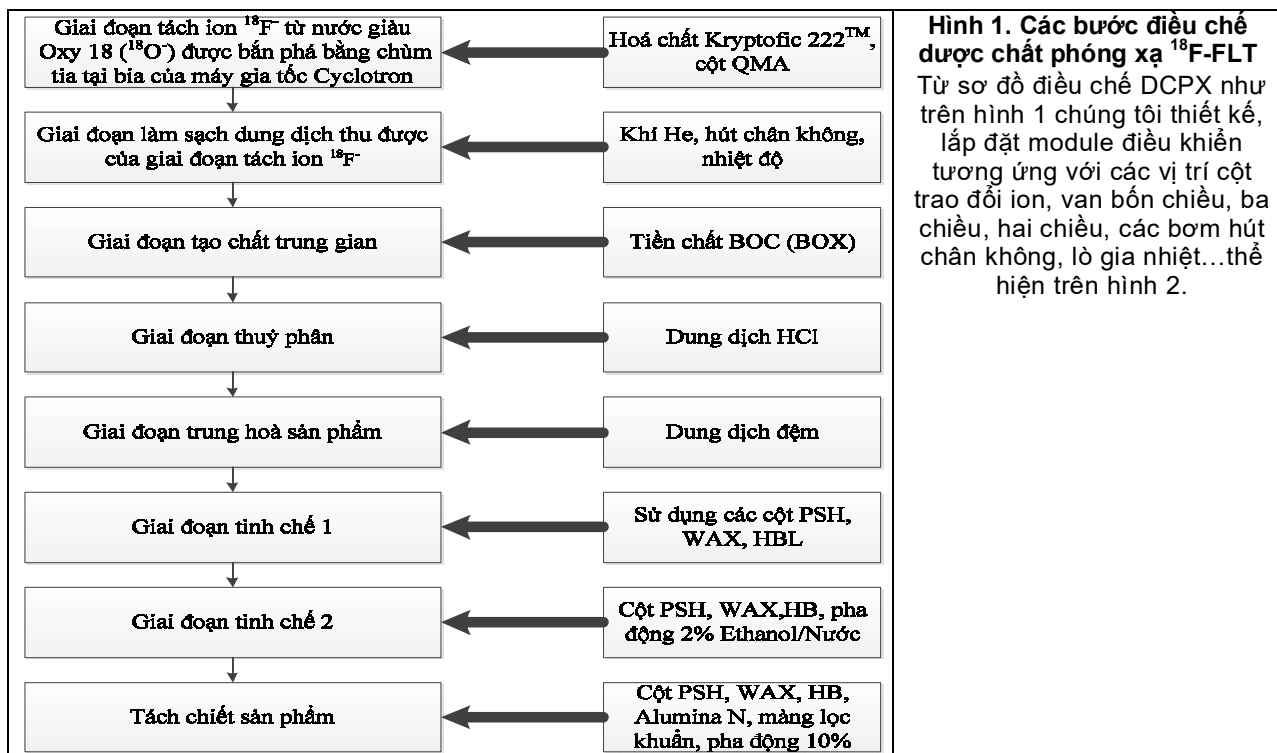
**2. Nguyên vật liệu, hóa chất:** Linh kiện điện tử được nhập khẩu từ Samyoung, Hàn Quốc. Kít tổng hợp, kít chia liều và bộ hóa chất tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FLT, hóa chất để kiểm nghiệm  $^{18}\text{F}$ -FLT, nước giàu oxy-18 do hãng ABX, Đức cung cấp. Khí heli, nitơ, hydro có độ tinh khiết 99,999% được cung cấp bởi ABX, Đức.

**3. Thiết bị chính:** Máy gia tốc vòng 30 MeV (IBA, Bỉ), hệ phân tích lỏng cao áp Agilent 1200 có gắn đầu đo phóng xạ NI(TI) nhập nháy (Mỹ), hệ phân tích khí Agilent 6850 (Mỹ).

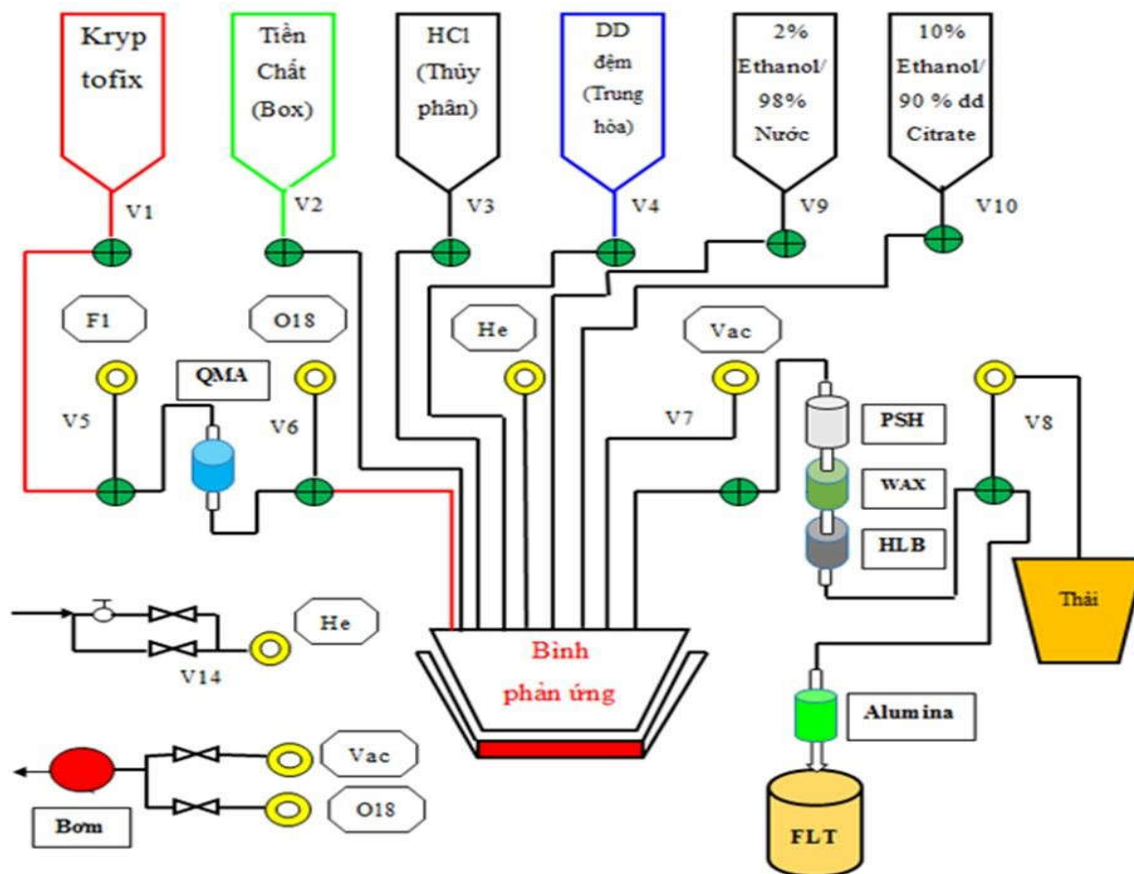
## PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Quy trình tổng hợp $^{18}\text{F}$ -FLT

Quá trình điều chế  $^{18}\text{F}$ -FLT được thực hiện tự động hóa hoàn toàn theo các bước trong sơ đồ sau:



**Hình 1. Các bước điều chế dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FLT**  
 Từ sơ đồ điều chế DCPX như trên hình 1 chúng tôi thiết kế, lắp đặt module điều khiển tương ứng với các vị trí cột trao đổi ion, van bốn chiều, ba chiều, hai chiều, các bơm hút chân không, lò gia nhiệt... thể hiện trên hình 2.



**Hình 2. Sơ đồ quy trình điều chế tự động dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FLT**

Hoạt động của hệ thống được mô tả như sau:

**Bước 1-Tách anion  $^{18}\text{F}$ -fluorid:** Sau quá trình bắn phá bia nước giàu oxy-18 bằng proton trên cyclotron, sản phẩm thu được chứa anion  $^{18}\text{F}$ -fluorid được đưa đến bình chứa  $^{18}\text{F}$ -H<sub>2</sub>O, thiết bị sẽ thực hiện tách anion  $^{18}\text{F}$ -fluorid bằng 2 phân đoạn:

- Phân đoạn 1: Nước giàu oxy-18 sau khi qua cột QMA, anion  $^{18}\text{F}$ -fluorid được bắt giữ trên cột, phần còn lại đi vào lọ thu hồi.

- Phân đoạn 2: Dung dịch Cryptand (chứa Ktiptofix2.2.2) đi qua QMA vào bình phản ứng để tách anion  $^{18}\text{F}$ -fluorid.

**Bước 2-Làm khan:** Duy trì nhiệt độ bình phản ứng khoảng 95-100<sup>0</sup>C; Bật các bơm hút chân không; Sục khí heli vào bình phản ứng để đuổi hơi nước.

**Bước 3-Tạo chất trung gian:** Tạo chất trung gian bằng cách cho dung dịch tiền chất BOC-FLT vào bình phản ứng, duy trì nhiệt độ khoảng 100<sup>0</sup>C trong khoảng 5 phút.

**Bước 4-Thủy phân bằng HCl:** Dung dịch HCl được hút vào bình phản ứng, duy trì nhiệt độ ở còn 85<sup>0</sup>C trong 5 phút.

**Bước 5-Trung hòa bằng dung dịch đệm acetat:** Dung dịch đệm acetat đi vào bình phản ứng, duy trì nhiệt độ ở 50<sup>0</sup>C.

**Bước 6-Tinh chế sản phẩm:** Dung dịch trong bình phản ứng đi qua 3 cột tinh chế: PS-H<sup>+</sup>, WAX, HLB đến lọ thải. Tiếp theo cho 90 ml dung dịch 2% ethanol/nước vào bình phản ứng sau đó đi qua 3 cột tinh chế đến lọ thải. Cuối cùng cho 14 ml dung dịch 10% ethanol/nước đi qua 3 cột PS-H<sup>+</sup>, WAX, HLB sau đó qua cột Alumina và cuối cùng là qua màng lọc khuẩn kích thước lỗ xốp 0,22  $\mu\text{m}$  về lọ chứa sản phẩm  $^{18}\text{F}$ -FLT.

## 2. Kiểm tra chất lượng $^{18}\text{F}$ -FLT

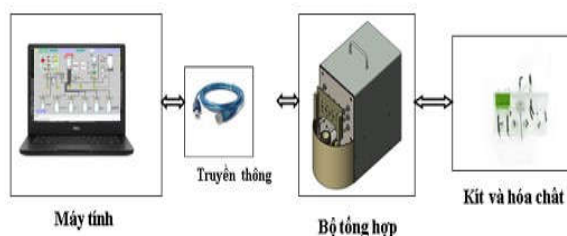
pH, chu kỳ bán rã phóng xạ, độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ, dung môi dư (acetonitril), ethanol, độ tinh khiết phóng xạ, độ tinh khiết hóa học (tetrabutylammonium, thymin, thymidin, stavudin, chlorothymidin), nội độc tố vi khuẩn và tiêu chuẩn vô trùng của  $^{18}\text{F}$ -FLT được đánh giá theo Dược điển Châu Âu 8.0 (2014). Cụ thể: pH được đo bằng thẻ đo pH 1-14 (Merck, Đức); Chu kỳ bán rã được tính toán trên phần mềm Gina Star (Raytest, Đức); Độ tinh khiết phóng xạ được xác định trên hệ gamma đa kênh gắn đầu dò Ge siêu tinh khiết (Canberra, Mỹ); Dư lượng ethanol và dung môi dư (acetonitril) được xác định bằng sắc ký khí (Agilent 6850, Mỹ), cột phân tích Agilent JW Sno. USE 169 (30 m  $\times$  0,53 mm; 1  $\mu\text{m}$ ), heli ở tốc độ dòng 3,0 ml/phút được sử dụng làm khí mang; Độ tinh khiết hóa

phóng xạ được thực hiện trên sắc ký lỏng cao áp (HPLC của Agilent 1200, Mỹ) gắn đầu đo UV (bước sóng 267 nm) và một đầu dò phóng xạ (Raytest, Đức), cột phân tích BDS HypersilC-18 (250  $\times$  4,6 mm; 5 $\mu\text{m}$ ), pha động là ethanol 10% trong nước với tốc độ dòng là 1,2 mL/phút; Độ tinh khiết hóa học (thymin, thymidin, stavudin và chlorothymidin) cũng được kiểm tra trên HPLC với cùng điều kiện như độ tinh khiết hóa phóng xạ; Riêng cation tetrabutylammonium thực hiện trên sắc ký bản mỏng (TLC, dung dịch chuẩn tetrabutylammonium bicarbonate 100 và 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (1 $\mu\text{L}$ ), đặt bản mỏng trong buồng chứa iod trong 4 phút, so sánh kích thước và cường độ của vết mẫu với 2 dung dịch chuẩn; Nội độc tố vi khuẩn được định lượng bằng phương pháp sắc ký động học LAL, sử dụng hệ thống PTS Endosafe® (Charles River, Mỹ); Kiểm tra vô trùng thực hiện bằng cấy trực tiếp vào môi trường phân hủy đậu nành-casein và môi trường thioglycolat dạng lỏng.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Thiết kế, chế tạo bộ tổng hợp $^{18}\text{F}$ -FLT

Từ sơ đồ quy trình điều chế tự động DCPX  $^{18}\text{F}$ -FLT (hình 2), trên cơ sở thiết kế của bộ kit tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FLT do hãng IBA thiết kế và ABX phân phối, chúng tôi thiết kế xây dựng sơ đồ khối của quy trình điều chế như hình 3. Mỗi thành phần của hệ thống được xây dựng nhằm thực hiện những chức năng riêng, cụ thể là:



Hình 3. Sơ đồ khối hệ thống tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FLT

Trên cơ sở sơ đồ khối chức năng, chúng tôi tiến hành đánh giá, lựa chọn công nghệ và linh kiện và thiết kế chi tiết gồm các hợp phần như sau:

Khối điều khiển trung tâm.

Lựa chọn và điều khiển van xoay.

Khối gia nhiệt và giám sát nhiệt độ.

Khối đo và phản hồi áp suất.

Bơm hút chân không.

Xây dựng chương trình phần mềm

Phần mềm điều khiển module điều chế  $^{18}\text{F}$ -FLT bao gồm 2 phần: phần Firmware được nạp vào vi xử lý Atmega 2560 và phần Software là

phần mềm điều khiển và giám sát trên máy tính dạng SCADA.

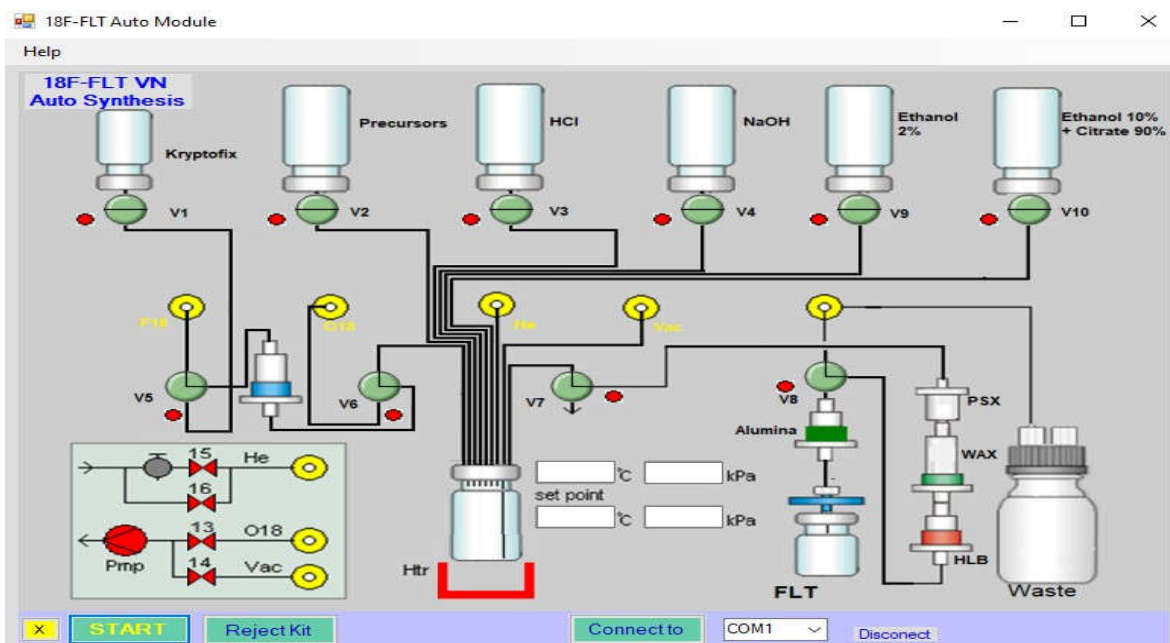
#### Phần mềm Firmware

Phần mềm Firmware được nhúng vào vi xử lý Mega2560 có nhiệm vụ nhận tín hiệu điều khiển từ máy tính và điều khiển toàn bộ hoạt động của module FLT. Phần Firmware được viết bằng ngôn ngữ Arduino bằng phần mềm Arduino 1.8.12.

Thuật toán PID được sử dụng để thực hiện quá trình điều khiển nhiệt độ thông qua việc so sánh giá trị đặt và giá trị nhiệt độ phản hồi về từ đó đưa ra được bộ tham số PID.

Phần mềm điều khiển và giám sát  $^{18}\text{F-FLT}$  VN

Phần mềm điều khiển giám sát ( $^{18}\text{F-FLT}$  VN) được thiết kế bằng ngôn ngữ C#. Phần mềm có khả năng mô hình hóa một cách trực quan toàn bộ các thành phần của module điều khiển. Các van, cột, lọ hóa chất và sơ đồ kết nối được thể hiện chi tiết. Trong quá trình hoạt động vị trí các van được hiển thị để người dùng có thể theo dõi các bước hoạt động của module. Các giá trị đặt đầu vào và giá trị thực của nhiệt độ và độ ẩm cũng được hiển thị trên phần mềm điều khiển.



Hình 4. Giao diện phần mềm

- Vận hành module
- + Cắm nguồn Adapter 24V, bật công tắc nguồn phía sau module.
- + Kết nối dây USB từ module lên máy tính.
- + Khởi động phần mềm  $^{18}\text{F-FLTVN}$  trên máy tính: Chọn cổng COM để kết nối tới module, nhấn nút Connect to, nếu kết nối hoàn thành, nút sẽ chuyển sang Disconnect và status chuyển sang Communication is Ready... đồng thời hai nút START và Reject kit cũng như các điều khiển van được cho phép.

Để thực hiện chạy tự động, cần kiểm tra kỹ kết nối các dây theo sơ đồ trên giao diện phần mềm. Vị trí các van trước khi chạy tự động phải ở trạng thái đóng.

Sau khi hoàn tất kiểm tra thiết bị, nối dây dung dịch tới các lọ sản phẩm, thu hồi, hóa chất và dung dịch hóa chất đầu vào.

Trên phần mềm, nhấn START để bắt đầu quá trình chạy tự động (lúc này nút sẽ chuyển sang STOP) hệ thống sẽ chạy hết toàn bộ chu trình tổng hợp  $^{18}\text{F-FLT}$  đã lập trình.

Kiểm tra độ ổn định và chính xác của module

- Thực hiện trên 50 lần chạy mẫu không phóng xạ cho thấy module đạt được yêu cầu đặt ra với hiệu suất vận chuyển dung môi, hóa chất > 99%.

- Hệ thống chạy ổn định, quy trình được thực hiện theo đúng thuật toán đề ra.

- Các cơ cấu chấp hành được thiết kế chắc chắn, không có sự rò rỉ ra bên ngoài.

Thử nghiệm tổng hợp  $^{18}\text{F-FLT}$

Thử nghiệm tổng hợp 5 mẻ  $^{18}\text{F-FLT}$  phóng xạ trên module của nhóm nghiên cứu thiết kế, chế tạo thu được kết quả trong bảng 1 như sau:

Bảng 1. Hiệu suất điều chế <sup>18</sup>F-FLT

| TT         | Lô        | HĐPX (mCi/EOS) | HĐPX đầu vào (mCi/EOB) | HĐPX đầu vào (mCi/EOS) | Hiệu suất (mCi/EOB) |
|------------|-----------|----------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| 1          | FLT060421 | 204,54         | 917,22                 | 668,89                 | 22,3%               |
| 2          | FLT090421 | 155,78         | 759,90                 | 554,16                 | 20,5%               |
| 3          | FLT140421 | 120,11         | 504,66                 | 368,03                 | 23,8%               |
| 4          | FLT260421 | 197,41         | 664,68                 | 484,72                 | 29,7%               |
| 5          | FLT280421 | 165,30         | 580,00                 | 422,97                 | 28,5%               |
| Trung bình |           | 168,63 ± 34,09 | 685,29 ± 160,85        | 499,75 ± 117,30        | 24,96 ± 3,98        |

(HĐPX: Hoạt độ phóng xạ; EOS: end of synthesis: kết thúc tổng hợp; EOB: end of bombardment:

Kết thúc bắn bia)

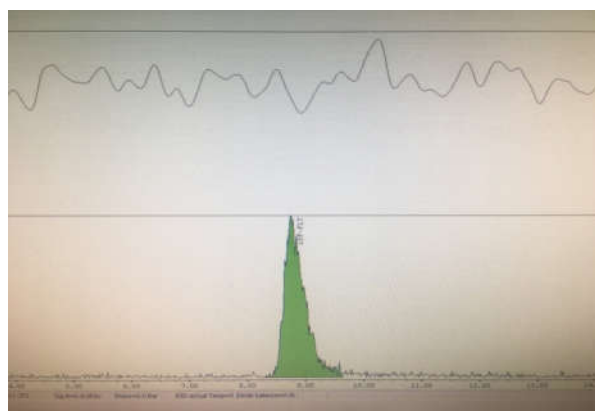
Kết quả thu được cho thấy hiệu suất điều chế <sup>18</sup>F-FLT khi hiệu chỉnh về thời gian kết thúc bắn bia giữa các mẻ chênh nhau khá lớn từ 20,50% đến 29,7% và không tỷ lệ với nguyên liệu <sup>18</sup>F-fluorid đầu vào.

<sup>18</sup>F-FLT được đánh giá chất lượng theo tiêu chuẩn của Dược điển Châu Âu 2014 và đều đạt yêu cầu. Kết quả được thể hiện trong bảng 2. Kết quả cho thấy độ tinh khiết hóa phóng xạ đều trên 95% (trên phổ HPLC chủ yếu là pic của <sup>18</sup>F-FLT – hình 6), độ tinh khiết hạt nhân trên 99,9% (Trên phổ gamma chủ yếu là đỉnh năng lượng 511 keV, đỉnh đặc trưng của đồng vị phóng xạ <sup>18</sup>F). Các tạp chất hóa học đều nhỏ hơn rất nhiều so với yêu cầu. Riêng acetonitril không thấy xuất hiện trên phổ GC.

Bảng 2. Chất lượng <sup>18</sup>F-FLT

| Các chỉ tiêu                            | Giới hạn cho phép       | Kết quả                |
|---|-------------------------|------------------------|
| pH                                      | 4,5-8,5                 | 6,5 ± 0,5              |
| Chu kỳ bán rã                           | 105 – 115 phút          | 107,8 ± 0,3            |
| Phổ gamma                               | Xuất hiện đỉnh 511 keV  | Xuất hiện đỉnh 511 keV |
| Tinh khiết hạt nhân phóng xạ            | > 99,9%                 | > 99,9%                |
| Tinh khiết hoá phóng xạ                 | > 95%                   | 99,18 ± 0,72           |
| Acetonitril (%V/V)                      | < 0,04                  | -                      |
| Ethanol (% V/V)                         | < 10% (178 mg/mL)       | 6,15 ± 1,38 mg/mL      |
| Tetrabutylamoniun (µg/mL)               | 2,6 mg/V (< 185 µg/mL)  | < 45,00                |
| Thymin, thymidin, clorothymidin (µg/mL) | < 0,1 mg/V (< 7 µg/mL)  | < 0,60                 |
| Stavudin (µg/mL)                        | < 0,1 mg/V (< 7 µg/mL)  | < 0,05                 |
| Fluorothymidin (µg/mL)                  | < 0,1 mg/V (< 7 µg/mL)  | < 0,70                 |
| Endotoxin (EU/V/mL)                     | < 175 EU/V (12,5 EU/mL) | < 5                    |

(V là thể tích tối đa một lần tiêm, 14 mL)



Hình 5. Hình ảnh phổ hóa phóng xạ của sản phẩm

## BÀN LUẬN

Module điều chế DCPX <sup>18</sup>F-FLT được thiết kế chế tạo trong nước, tích hợp bộ kit nhập khẩu do IBA thiết kế. Bộ kit tổng hợp gồm các đường ống kết nối với nhau thông qua các van xoay 2, 3 và 4 chiều, bình phản ứng, các lọ chứa hóa chất và vị trí lắp các cột trao đổi ion cho quá trình tinh chế. Bộ kit của IBA thiết kế tinh vi và được bố trí theo không gian 3 chiều để tiết kiệm không gian và tối ưu quá trình vận chuyển hóa chất, dung môi. Bộ kit của các hãng như GE, Eckert & Ziegler có cấu tạo đơn giản hơn, được thiết kế theo chiều ngang và kết nối với nhau bằng các van 3 chiều do vậy khá cồng kềnh. Về nguyên tắc bộ kit có cấu tạo đơn giản thì module điều khiển cũng đơn giản theo.

Trong chế tạo module điều chế DCPX thì việc điều khiển các điều kiện như gia nhiệt, áp suất, thời gian phản ứng đã được thử nghiệm và tối ưu cho từng phản ứng vì nồng độ của đồng vị phóng xạ tham gia phản ứng chỉ cỡ nanomol. Trong công đoạn tinh chế sản phẩm, tốc độ vận chuyển hỗn hợp phản ứng, dung môi rửa tạp và dung môi rửa giải sản phẩm khi đi qua các cột trao đổi ion cũng đã được tính toán và thực nghiệm tìm ra tốc độ tối ưu.

Trong nghiên cứu này hiệu suất tổng hợp <sup>18</sup>F-FLT dao động nhiều từ 20,5% đến 33,8%

cũng giống như nhiều tác giả trên thế giới công bố vì quá trình điều chế  $^{18}\text{F}$ -FLT phải trải qua nhiều phản ứng, có nhiều tạp chất trung gian do vậy việc tinh chế gặp nhiều khó khăn. Thời gian tổng hợp và tinh chế dài tới 50 phút trong khi đó tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG chỉ mất 20 phút,  $^{18}\text{F}$ -NaF chỉ 10-15 phút do vậy hiệu suất tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FLT cũng thấp hơn so với các DCPX này ( $^{18}\text{F}$ -FDG: 60-70%;  $^{18}\text{F}$ -NaF > 90%).

Trong các chỉ tiêu chất lượng  $^{18}\text{F}$ -FLT đáng chú ý nồng độ ethanol trong sản phẩm cuối khá cao, tuy nhiên vẫn trong giới hạn cho phép. So sánh với các công thức điều chế  $^{18}\text{F}$ -FLT thường có nồng độ ethanol trong sản phẩm cuối lên tới 10% [10]. Ethanol là dung môi dùng để tách  $^{18}\text{F}$ -FLT ra khỏi cột trao đổi trong khâu tinh chế sản phẩm. Theo Hội nghị quốc tế về hài hòa hóa học [11], nồng độ của ethanol nên dưới 0,5% vì nó là dung môi loại 3, trừ khi được chứng minh an toàn trong trường hợp cụ thể. Tuy nhiên, các loại thuốc bán trên thị trường như paricalcitol, có thể chứa tới 20% ethanol [12]. Thuốc phóng xạ như  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazol và  $^{18}\text{F}$ -fluoroethyltyrosin cũng chứa một nồng độ cao của ethanol (tương ứng lên đến 10% và 20%) trong sản phẩm cuối [13]. Về lý thuyết, các DCPX nên chứa hàm lượng ethanol càng thấp càng tốt để giảm nguy cơ tan máu. Một lý do khác là trẻ em, phụ nữ mang thai và cho con bú, những người có bệnh gan do nghiện rượu hoặc động kinh, có thể gặp một số tác dụng độc hại do tiêm nồng độ ethanol cao hơn [14], tuy nhiên thể tích  $^{18}\text{F}$ -FLT cho một lần tiêm khá nhỏ chỉ 1-2 mL nên nồng độ ethanol sẽ không ảnh hưởng đáng kể đến các rủi ro này. Trong một nghiên cứu khác, nhóm nghiên cứu cũng đã đánh giá độc tính của  $^{18}\text{F}$ -FLT với liều gấp 100 lần quy đổi từ liều trên người cho thấy  $^{18}\text{F}$ -FLT không gây độc với mức liều như vậy.

#### KẾT LUẬN

Nhóm nghiên cứu đã xây dựng thành công quy trình điều chế DCPX  $^{18}\text{F}$ -FLT tự động hoàn toàn trên module tự thiết kế và chế tạo ở trong nước tích hợp đồng bộ với bộ kit tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FLT của hãng IBA thiết kế và đã thực hiện điều chế thành công 5 mẻ  $^{18}\text{F}$ -FLT với hiệu suất tổng hợp đạt  $26,96 \pm 5,48\%$  sau khi hiệu chỉnh về thời gian kết thúc bán rã. Các mẻ thuốc đều đạt tiêu chuẩn của Dược điển châu Âu 2014 với độ tinh khiết hóa phóng xạ  $99,18 \pm 0,72\%$  và độ tinh khiết hạt nhân > 99,9%.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antonini, A. and Isaias, I. U. (2008). Single photon-emission computed tomography imaging in

early parkinson's disease. *Expert review of neurotherapeutics*, 8(12):1853–1864.

2. Berman, D. S., Hachamovitch, R., Kiat, H., Cohen, I., Cabico, J. A., Wang, F. P., Friedman, J. D., Germano, G., Van Train, K., and Diamond, G. A. (1995). Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 26(3):639–647.

3. Kostakoglu, L., Agress, H. and Goldsmith, S.J. (2003) Clinical Role of FDG PET in Evaluation of Cancer Patients. *Radiographics*, 23, 315-340.

4. Lee, Y. (2010) Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging. *The Open Nuclear Medicine Journal*, 2, 178-185.

5. Grierson, J.R. and Shields, A.F. (2000) Radiosynthesis of 3'-Deoxy-3'-[(18)F]Fluorothymidine: [(18)F]FLT for Imaging of Cellular Proliferation in Vivo. *Nuclear Medicine and Biology*, 27, 143-156.

6. Been, L.B., Suurmeijer, A.J., Cobben, D.C., Jager, P.L., Hoekstra, H.J. and Elsinga, P.H. (2004) [18F]FLT-PET in Oncology: Current Status and Opportunities. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31, 1659-1672.

7. Fuchs, K., et al. (2013) In Vivo Imaging of Cell Proliferation Enables the Detection of the Extent of Experimental Rheumatoid Arthritis by 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine and Small-Animal PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 54, 151-158.

8. Wilson, I.K., Chatterjee, S. and Wolf, W. (1991) Synthesis of 3'-Fluoro-3'-Deoxythymidine and Studies of Its 18F-Radiolabeling, as a Tracer for the Non-Invasive Monitoring of the Biodistribution of Drugs against AIDS. *Journal of Fluorine Chemistry*, 55, 283-289.

9. Nguyễn Khắc Thát, Hà Ngọc Khoán (2015), "Nghiên cứu chế tạo mô đun tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -NaF", Tạp chí Y Dược học lâm sàng 108, Vol.10 - No 5/2015.

10. Tang, G., Tang, X., Wena, F., Wang, M. and Lic, B. (2010) A Facile and Rapid Automated Synthesis of 3'-Deoxy-3'-[18F]Fluorothymidine. *Applied Radiation and Isotopes*, 68, 1734-1739.

11. ICH (2013) The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

12. Strickley, R.G. (2004) Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations. *Pharmaceutical Research*, 21, 201-230.

13. Scott, P.J.H. and Hockley, B.G. (2012) Radiochemical Syntheses, Volume 1: Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography. John Wiley and Sons, Hoboken.

14. Serdons, K., Verbruggen, A. and Bormans, G. (2008) The Presence of Ethanol in Radiopharmaceutical Injections. *Journal of Nuclear Medicine*, 49, 2071.