

Nghiên cứu nâng cấp quy trình tổng hợp dược chất phóng xạ ^{18}F -NaF quy mô sản xuất

Upgrading ^{18}F -NaF radiopharmaceutical synthesis to scale production

Nguyễn Khắc Thắt, Trần Văn Diện,
Bùi Thanh Rìn, Nguyễn Văn Đình,
Phạm Tuấn Linh, Nguyễn Trần Linh

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Điều chế DCPX ^{18}F -NaF ổn định ở quy mô sản xuất $1000 \pm 100\text{mCi/mẻ}$. **Đối tượng và phương pháp:** Đối tượng là DCPX ^{18}F -NaF, sử dụng quy trình hóa tổng hợp ^{18}F -NaF ở quy mô $1000 \pm 100\text{mCi}/15\text{ml}$; NaCl 0,9%: 15ml; bắn bia: Năng lượng: 18MeV, cường độ chùm tia 35 - 36,5 μA ; Thời gian bắn bia 30 phút; hóa phóng xạ: Thể tích NaCl 0,9%: 3ml; thể tích nước: 5ml; thời gian tổng hợp 15 phút; bổ sung 12ml NaCl 0,9% vào lọ sản phẩm cuối. Tiến hành khảo sát thời gian bắn bia phù hợp để tạo ra lượng ^{18}F -NaF ở quy mô $1000 \pm 100\text{mCi/mẻ}$ và thẩm định các thông số trọng yếu cho quy trình này. **Kết quả:** Hoạt độ phóng xạ của ^{18}F -NaF tạo ra tuyến tính với thời gian bắn bia từ 15 đến 30 phút và với 30 phút bắn bia là có thể tạo ra đủ $1000 \pm 100\text{mCi}$ F-NaF đáp ứng mục tiêu của nghiên cứu đề ra. Khảo sát các thông số trọng yếu và sản lượng ^{18}F -NaF thu được cho thấy quy trình tổng hợp quy mô $1000 \pm 100\text{mCi}$ ổn định. Sản phẩm của 3 mẻ liên tiếp đều đạt các chỉ tiêu chính theo Dược điển Mỹ 2020. **Kết luận:** Sử dụng công thức và các thông số kỹ thuật cho điều chế ^{18}F -NaF ở quy mô phòng thí nghiệm tại Trung tâm Cyclotron 30MeV, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và thời gian bắn bia 30 phút đảm bảo tổng hợp ^{18}F -NaF quy mô $1000 \pm 100\text{mCi/mẻ}$.

Từ khóa: ^{18}F -NaF, thông số tổng hợp trọng yếu, $1000 \pm 100\text{mCi/mẻ}$.

Summary

Objective: To modulate a stable ^{18}F -NaF at a production of $1000 \pm 100\text{mCi/batch}$. **Subject and method:** ^{18}F -NaF, using a synthetic chemical process ^{18}F -NaF at laboratory scale not exceeding 100mCi/batch . Synthesis formula: $1000 \pm 100\text{mCi}$ ^{18}F -NaF/15ml, NaCl 0.9%: 15ml; bombardment energy: 18MeV; Beam intensity 35 - 36.5 μA , 30 minutes of bombardment; radioactive chemistry: NaCl 0.9%: 3ml; Water: 5ml; Synthesis time 15 minutes; adding 12ml of 0.9% NaCl to the final product vial. Investigating the appropriate bombardment time to produce ^{18}F -NaF of $1000 \pm 100\text{mCi/batch}$ and verifying critical process parameters for this procedure. **Result:** The radioactivity of ^{18}F -NaF produced linear with a target shooting time of 15 to 30 minutes and with 30 minutes bombardment, it was possible to generate enough $1000 \pm 100\text{mCi}$ of ^{18}F -NaF to meet the goal of the study. Investigation of the critical parameters and the yield of ^{18}F -NaF obtained showed that the $1000 \pm 100\text{mCi}$ synthesis process was stable. Products of 3 consecutive batches met the main criteria according to the USP. **Conclusion:** Using the synthesis formula and

Ngày nhận bài: 2/2/2021, ngày chấp nhận đăng: 15/2/2021

Người phản hồi: Nguyễn Khắc Thắt, Email: baynguyen7273@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

specifications for the preparation of laboratory ^{18}F -NaF not exceeding 100mCi/batch on a 30MeV cyclotron at 108 Military Central Hospital and 30 minutes of bombardment can produce $1000 \pm 100\text{mCi}$ of ^{18}F -NaF.

Keywords: ^{18}F -NaF, important synthesis factors, $1000 \pm 100\text{mCi/batch}$.

1. Đặt vấn đề

^{18}F -NaF là dược chất phóng xạ (DCPX) ngày càng được ưa chuộng cho xạ hình xương bằng kỹ thuật PET và PET-CT do có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với kỹ thuật xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP/SPECT.

^{18}F -NaF lần đầu tiên được Blau và cộng sự (CS) sử dụng từ những năm 1990 để chụp hình xương toàn thân, do dược chất phóng xạ (DCPX) này có khả năng hấp thu nhanh và tập trung cao ở xương sau khi tiêm và cho hình ảnh xạ hình xương có chất lượng cao [1]. Ngay từ năm 1972, ^{18}F -NaF đã được Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cho phép lưu hành và sử dụng. Tuy nhiên, do ^{18}F phát ra các photon bức xạ 511KeV có năng lượng cao trong khi kỹ thuật chụp hình PET khi đó còn chưa phát triển. Mặt khác, các DCPX gắn với $^{99\text{m}}\text{Tc}$, đặc biệt là $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylen diphosphonat (MDP) cũng như những tiến bộ của các máy chụp hình gamma camera thế hệ mới đã làm cho ^{18}F -NaF nhanh chóng bị thay thế [2]. Một lý do khác khiến ^{18}F -NaF không còn được ưa chuộng là do DCPX này có thời gian bán rã ngắn (110 phút) nên khó vận chuyển đi xa. Đến đầu thập niên 1990, với sự ra đời của máy chụp hình positron (PET), ^{18}F -florid được Phels và CS sử dụng trong chụp hình PET toàn thân [3], [4]. Thời gian gần đây, kỹ thuật chụp PET ngày càng phổ biến nhờ vào số lượng máy gia tốc vòng và máy PET tăng lên không ngừng ở các nước phát triển và cả những nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam đã làm cho ^{18}F -NaF ngày càng được ưa chuộng trở lại.

Trên thế giới, một số module được phát triển từ module tổng hợp ^{18}F -FDG để điều chế các DCPX khác trong đó có ^{18}F -NaF như module Synthera của hãng IBA, module TracerLab®MX_{FDG} của GE Healthcare ... Bên

cạnh đó nhiều tác giả cũng công bố kết quả nghiên cứu tổng hợp ^{18}F -NaF với module tự chế tạo có thời gian tổng hợp ngắn (khoảng 10 phút) và hiệu suất tổng hợp tới trên 95% [5], [6], [7]. Các Trung tâm Cyclotron ở Việt Nam mới chỉ sản xuất ^{18}F -FDG trong khi các bác sĩ y học hạt nhân và chuyên ngành ung thư mong muốn có thêm các DCPX khác ngoài ^{18}F -FDG nhằm phát triển các kỹ thuật chẩn đoán mới. Từ những kết quả nghiên cứu về xây dựng quy trình tổng hợp tự động quy mô phòng thí nghiệm không quá 100mCi/mẻ trên bộ kit và module tự thiết kế, chế tạo, chúng tôi tiến hành “Nghiên cứu nâng cấp quy trình tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF quy mô sản xuất” với mục tiêu: *Điều chế ^{18}F -NaF ổn định, đáp ứng yêu cầu của lâm sàng.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Nguyên vật liệu, trang thiết bị

Nguyên vật liệu

Kit tổng hợp gồm các van 3 chiều, các ống nhựa dẻo đường kính 1mm và cút nối bằng nhựa cứng của Bioscan, xilanh nhựa 5ml của Vinahankook.

Phần module tổng hợp gồm có 6 mô tơ loại 23KM - K722 - 07V (Thái Lan) điều khiển quá trình lên xuống của 2 xilanh và 4 van 3 chiều trong bộ kit tổng hợp, bảng điều khiển vi mạch.

Các vật liệu khác: Khí nitrogen siêu sạch 99,999%, khí heli siêu sạch 99,999%, khí hydro siêu sạch 99,999%, nước giàu O-18 trên 97% của Taiyo, NaF chuẩn của ABX, NaOH cho phân tích của Merk, cột Carboxypac PA 10 (4mm x 250mm) của Dionex, cột trao đổi anion QMA của Water, cột trao đổi cation CM của Water.

Trang thiết bị chính: Máy gia tốc vòng 30MeV của IBA, hệ sắc ký lỏng cao áp agilent 1200 có gắn đầu đo phóng xạ NaI (TI) nhấp nháy

và phần mềm xử lý phổ gamma Ginastar của Raytest, hệ phân tích phổ gamma đa kênh gắn đầu đo phóng xạ Ge siêu tinh khiết và phần mềm Ginnie2000 của Canberra, hệ chuẩn liều phóng xạ Curimenter của Đức.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Xây dựng quy trình quy mô sản xuất

Sử dụng quy trình hóa tổng hợp ^{18}F -NaF ở kết quả nghiên cứu quy mô phòng thí nghiệm không quá 100mCi/mẻ gồm có các bước sau: (1) ^{18}F được vận chuyển qua cột trao đổi cation CM để bắt giữ một số tạp trong quá trình bắn bia, sau đó đi qua cột trao đổi anion QMA đã được hoạt hóa bằng dung dịch NaHCO_3 8,4%; (2) Nước cất pha tiêm được chuyển qua cột QMA để rửa các tạp chất tan trong nước, ^{18}F vẫn được giữ lại trong cột; (3) Dung dịch NaCl đẳng trương để rửa giải ^{18}F ; (4) Dung dịch ^{18}F NaF trong NaCl đẳng trương được lọc qua một màng lọc khuẩn cỡ 0,22 μm . (5) Kiểm nghiệm sản phẩm.

Các thông số sử dụng cho quy trình tổng hợp $1000 \pm 100\text{mCi } ^{18}\text{F}$ -NaF/mẻ như sau:

Công thức bào chế: ^{18}F -NaF: $1000 \pm 100\text{mCi}$; natri clorid 0,9%: 15ml.

Các thông số bắn bia: Năng lượng: 18MeV; Cường độ chùm tia 35 - 36,5 μA ; Thời gian bắn bia 30 phút.

Các thông số tổng hợp hóa phóng xạ: Thể tích natri clorid 0,9%: 3ml; Thể tích nước: 5ml; Thời gian tổng hợp 15 phút; bổ sung 12ml natri clorid 0,9% vào lọ sản phẩm cuối.

Tiến hành khảo sát thời gian bắn bia phù hợp để tạo ra lượng ^{18}F -NaF ở quy mô $1000 \pm 100\text{mCi}$ /mẻ và thẩm định các thông số trọng yếu cho quy trình này.

2.2.2. Thẩm định quy trình

a) Mục đích yêu cầu: Hướng dẫn tổng quát về thẩm định quy trình điều chế ^{18}F -NaF.

b) Phạm vi áp dụng: Quy trình điều chế ^{18}F -NaF.

c) Quy trình sản xuất và thẩm định các thông số trọng yếu.

Bảng 1. Công thức DCPX ^{18}F -NaF cho một mẻ quy mô sản xuất $1000 \pm 100\text{mCi}$

TT	Thành phần	Số lượng
1	^{18}F -NaF	$1000 \pm 100\text{mCi}$
2	Dung dịch NaCl 0,9%	15mL

Các thông số chính cho bắn bia: Năng lượng gia tốc chùm proton: 18MeV; thông số cường độ chùm tia: SA = 2131 ± 394 , SM = 1199 ± 512 , QA = 9941 ± 413 ; QB = 12224 ± 180 , QC = 12046 ± 420 , QD = 8461 ± 829 . Cường độ chùm tia: 35 đến 36,5 μA . Thời gian bắn bia: 30 phút.

Các thông số tổng hợp hóa phóng xạ: Thể tích NaCl 0,9% tham gia phản ứng: 3mL. Thể tích nước tinh khiết: 5mL; Thể tích NaCl 0,9% bổ sung lọ sản phẩm cuối: 12mL; Thời gian tổng hợp: 15 phút.

Bảng 2. Các thông số trọng yếu cần thẩm định

Giai đoạn	Thông số thẩm định	Phương pháp	Giới hạn cho phép
Bắn bia H_2^{18}O và vận chuyển nguyên liệu sau bắn bia vào module tổng hợp	- Vận chuyển nước giàu oxy-18 sau bắn bia sang module tổng hợp	Thực nghiệm	Tỷ lệ ra/vào > 99%

Tổng hợp HPX và tinh chế sản phẩm	- Độ kín của kit tổng hợp - Độ tinh khiết hóa phóng xạ của sản phẩm cuối - Độ thông của đường truyền từ module sang hotcell chia liều	Thực nghiệm	Không rò rỉ > 95% Thể tích vận chuyển đạt > 99%
Chia liều phóng xạ	Ra vào công ten nơ	Thực nghiệm	Phải đạt yêu cầu
	Nội độc tố của sản phẩm cuối	Thực nghiệm	Phải đạt yêu cầu
	Vô khuẩn sản phẩm cuối	Thực nghiệm	Phải vô khuẩn

Mẫu thử

Do đặc điểm điều chế ^{18}F -NaF cũng giống như các DCPX đánh dấu với $[^{18}\text{F}]$ cho PET khác, mỗi mẻ sản xuất chỉ có một lọ tổng chứa sản phẩm cuối và có thể tích là 15mL nên việc lựa chọn mẫu sẽ tùy thuộc vào từng bước của từng giai đoạn, có bước chỉ có thể thử định 1 mẫu/1 mẻ và có bước có thể thực hiện nhiều hơn.

3. Kết quả

3.1. Khảo sát mối liên quan thời gian bắn bia và hoạt độ phóng xạ ^{18}F -NaF tạo ra

Trong điều chế ^{18}F -NaF, $[^{18}\text{F}]$ đóng vai trò như một nguyên liệu đầu vào chính trong quá trình tổng hợp DCPX này. Nếu không tính đến

các yếu tố khách quan như sự cố hệ thống, sự cố cung cấp điện, nước và các lỗi do thao tác kỹ thuật gây ra, với hiệu suất của quy trình ổn định, về lý thuyết khi điều chỉnh cường độ chùm tia ổn định, tăng thời gian bắn bia sẽ làm tăng dòng tích hợp và lượng $[^{18}\text{F}]$ sẽ tăng lên và đồng thời cũng tăng sản lượng ^{18}F -NaF tạo ra.

Trong thí nghiệm này, chúng tôi sử dụng công thức điều chế, các thông số kỹ thuật và quy trình điều chế đã được khảo sát ở quy mô phòng thí nghiệm để tiến hành khảo sát cường độ dòng tích hợp ($\mu\text{A/h}$), thời gian bắn bia và hoạt độ phóng xạ của sản phẩm ^{18}F -NaF tạo ra. Kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

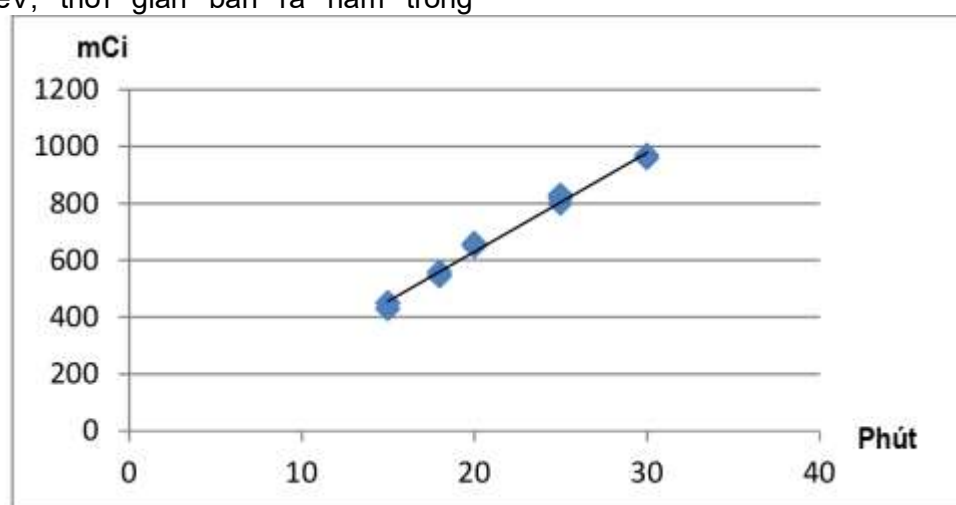
Bảng 3. Ảnh hưởng của thời gian bắn bia lên sản lượng ^{18}F -NaF sau khi kết thúc tổng hợp (end of synthesis - EOS)

TT	Mẫu	Cường độ dòng (μA)	T (phút)	Dòng tích hợp (μAh)	Hoạt độ ^{18}F -NaF (EOS) (mCi)
1.	X30-1	35,0	30	22,2	960
2.	X30-2	36,0	30	21,0	960
3.	X30-3	36,0	30	22,0	970
4.	X25-1	36,5	25	20,5	820
5.	X25-2	35,0	25	19,0	800
6.	X25-3	36,0	25	20,0	830
7.	X20-1	35,5	20	17,0	660
8.	X20-2	35,6	20	16,0	650
9.	X20-3	36,0	20	19,0	655
10.	X18-1	36,5	18	13,5	550
11.	X18-2	36,0	18	12,0	560

12.	X18-3	36,5	18	18,0	545
13.	X15-1	35,0	15	10,0	430
14.	X15-2	35,0	15	10,5	450
15.	X15-3	36,0	15	10,0	450

Tất cả các mẻ sản phẩm đều cho hiệu suất tổng hợp hiệu chỉnh về thời điểm kết thúc bắn bia là trên 90%. 15 mẫu đều được kiểm tra một số chỉ tiêu chất lượng chính và cho kết quả bao gồm phổ gamma thu được có đỉnh chính có năng lượng 511keV, thời gian bán rã nằm trong

khoảng 105 đến 115 phút, độ tinh khiết hoá phóng xạ (HPX) > 95% và độ tinh khiết hạt nhân > 99,9%. Mỗi quan hệ tuyến tính giữa thời gian bắn bia, cường độ dòng tích hợp và HĐPX của sản phẩm ^{18}F -NaF được thể hiện trong Hình 1.



Hình 1. Mối quan hệ giữa thời gian bắn bia và hoạt độ phóng xạ ^{18}F -NaF (EOS)

Bảng 3 và Hình 1 cho thấy khi sử dụng năng lượng gia tốc chùm proton là 18MeV, cường độ chùm tia trong khoảng từ 35 đến 36,5μA, hoạt độ phóng xạ của ^{18}F -NaF tăng tuyến tính với thời gian bắn bia từ 15 đến 30 phút với hệ số tương quan $R^2 = 0,99$.

3.2. Thẩm định quy trình điều chế DCPX ^{18}F -NaF tại Trung tâm Cyclotron, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

3.2.1. Thẩm định một số thông số trọng yếu

Kết quả thẩm định một số thông số trọng yếu trên 3 mẻ DCPX ^{18}F -NaF như sau:

Bảng 4. Tóm tắt dữ liệu thực nghiệm về các thông số trọng yếu

Giai đoạn	Thông số	Yêu cầu	Kết quả
Bắn bia nước giàu oxy-18 và vận chuyển nguyên liệu sau bắn bia vào module tổng hợp	Vận chuyển nước giàu oxy-18 sau bắn bia sang module tổng hợp	Tỷ lệ vận chuyển > 99%	Đạt
Tổng hợp hoá phóng xạ (HPX) và tinh chế sản phẩm	Độ kín của kit tổng hợp	Phải đạt yêu cầu	Đạt
	Độ tinh khiết hóa phóng xạ sản phẩm cuối	> 95%	Đạt

	Độ thông của đường truyền từ module sang hotcell chia liều	Tỷ lệ vận chuyển đạt > 99%	Đạt
Chia liều phóng xạ	Ra vào công ten nơ	Phải đạt yêu cầu	Đạt
	Nội độc tố của sản phẩm cuối	Phải đạt yêu cầu	Đạt
	Vô khuẩn sản phẩm cuối	Phải vô khuẩn	Đạt

3.2.2. Thẩm định độ ổn định của ^{18}F -NaF sản xuất ở quy mô khoảng $1000 \pm 100\text{mCi/mẻ}$

Trong các nghiên cứu trước, chúng tôi đã đánh giá độ ổn định của DCPX ^{18}F -NaF trong vòng 8 giờ, kết quả thu được như trong Bảng 6. Để đánh giá độ ổn định của DCPX ^{18}F -NaF quy mô khoảng $1000 \pm 100\text{mCi/mẻ}$, chúng tôi kiểm tra một số chỉ tiêu chất lượng tại những thời điểm khác nhau trong vòng 8 giờ kể từ khi kết thúc tổng hợp ở điều kiện nhiệt độ phòng từ 20 - 25°C. Nghiên cứu trên 3 mẻ kết quả thu được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5. Đánh giá độ ổn định của DCPX ^{18}F -NaF ở quy mô sản xuất

Test	USP 2020	EOS	8 giờ	8 giờ (lọ ngược)
Cảm quan	Không màu, trong suốt, không hạt	Đạt	Đạt	Đạt
pH	4,5-8,5	Đạt	Đạt	Đạt
Độ tinh khiết HPX (%)	$\geq 95\%$	Đạt	Đạt	Đạt
$T_{1/2}$	105 – 115'	Đạt	Đạt	Đạt
Nội độc tố	$< 17,5 \text{ IU/V}$	Đạt	Đạt	Đạt

Sản phẩm ^{18}F -NaF sau khi tổng hợp 8 giờ ở quy mô $1000 \pm 100\text{mCi/mẻ}$ không cho thấy có sự thay đổi về màu sắc, dung dịch vẫn trong suốt và không màu. pH của sản phẩm thay đổi không đáng kể, sau sản xuất là $7,5 \pm 0,5$ và sau 8 giờ là $7,50 \pm 0,75$. Thời gian bán rã của sản phẩm trong giới hạn cho phép từ 105 - 115 phút. Sau 8 giờ, nội độc tố vi khuẩn của sản phẩm đều dưới giới hạn cho phép. Một chỉ tiêu quan trọng là độ tinh khiết hóa phóng xạ tại các thời điểm sau tổng hợp và sau 8 giờ đều cho kết quả trên 95%. Kết quả trong Bảng 5 cho thấy các chỉ tiêu chính của ^{18}F -NaF không thay đổi sau 8 giờ và nút cao su không có ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm.

4. Bàn luận

DCPX ^{18}F -NaF sau khi điều chế theo công thức và quy trình thu được ở quy mô phòng thí nghiệm có hiệu suất tổng hợp hóa phóng xạ trên 90% và ổn định trong vòng 8 giờ ở điều kiện môi trường bình thường. Trong tổng hợp hóa phóng xạ, khi các điều kiện tổng hợp được xác định ổn định, sản lượng sản phẩm tạo ra chủ yếu phụ thuộc vào lượng hạt nhân phóng xạ tham gia vào phản ứng hóa phóng xạ. Điều này có nghĩa là sản lượng sẽ phụ thuộc vào thời gian bắn bia. Với mỗi một đồng vị phóng xạ sẽ cần một thời gian bắn nhất định để đạt được sản lượng cần mong muốn mà không bị lãng phí năng lượng và nguyên vật liệu. Trong điều kiện nhất định và có thể đáp ứng đủ nhu cầu của các máy PET/CT hiện có ở khu vực Hà nội, nghiên cứu này thực hiện khảo sát thời gian bắn bia để tạo ra lượng

^{18}F -NaF có hoạt độ $1000 \pm 100\text{mCi}$ trong một mẻ.

Khi nâng cấp quy trình tổng hợp ^{18}F -NaF từ quy mô phòng thí nghiệm lên quy mô sản xuất $1000 \pm 100\text{mCi}/\text{mẻ}$, chúng tôi vẫn sử dụng cùng một công thức bào chế tự động với thời gian tổng hợp cố định là 15 phút. Trong các yếu tố ảnh hưởng tới hiệu suất tổng hợp thì thời gian tổng hợp có nhiều ảnh hưởng nhất. Thời gian tổng hợp phụ thuộc vào thời gian vận chuyển hóa chất, dung môi và thời gian làm sạch đường ống. Thời gian tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF cũng như các DCPX cho PET khác càng ngắn càng tốt do liên quan đến thời gian bán rã của các DCPX này đa số rất ngắn (Các DCPX đánh dấu với ^{11}C : 20 phút, Các DCPX đánh dấu với ^{18}F : 110 phút). Với ^{18}F -NaF, đa số các module có tổng thời gian tổng hợp chỉ trong vòng 10 phút [5, 8, 9, 10], cá biệt module của Hàn Quốc thời gian này chỉ có 6 phút [Jun Hyung Park] và cho hiệu suất tổng hợp cao trên 90%. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, thời gian tổng hợp phụ thuộc vào cấu tạo của kit tổng hợp, thiết kế của module tổng hợp cũng như tỷ lệ sử dụng dung môi hóa chất và tốc độ vận chuyển dung môi. Qua khảo sát các yếu tố trên chúng tôi cố định thời gian tổng hợp ^{18}F -NaF là 15 phút, cao gấp 1,5 lần so với đa số các qui trình tổng hợp khác trên thế giới, do vậy hiệu suất tổng hợp cũng thấp hơn. Điều này hoàn toàn phù hợp với lý thuyết vì do ảnh hưởng của phân rã của đồng vị F-18 ($T_{1/2} = 110$ phút).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng hoạt độ phóng xạ của ^{18}F -NaF tạo ra tỷ lệ tuyến tính với thời gian bắn bia. Tuy nhiên, chúng tôi mới chỉ khảo sát thời gian bắn bia từ 15 phút đến 30 phút. Trong các nghiên cứu tiếp theo, chúng tôi sẽ khảo sát với thời gian bắn bia dài hơn để đánh giá được khả năng tổng hợp tối đa một mẻ ^{18}F -NaF trên bộ kit và module do nhóm nghiên cứu tự phát triển.

5. Kết luận

Sử dụng công thức bào chế và các thông số kỹ thuật cho điều chế ^{18}F -NaF ở quy mô phòng thí nghiệm trên máy gia tốc 30MeV, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 với thời gian bắn bia trong vòng 30 phút là đảm bảo cho quá trình tổng hợp ^{18}F -NaF ở quy mô sản xuất $1000 \pm 100\text{mCi}$ ^{18}F -NaF.

Tài liệu tham khảo

1. Blau M, Ganatra R, Bender MA (1972) ^{18}F -fluoride for bone imaging. *Semin Nucl Med* 2: 31-37.
2. Davis MA, Jones AG (1976) *Comparison of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled phosphate and phosphonate agents for skeletal imaging*. *Semin Nucl Med* 6: 19-31.
3. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC et al (1992) *Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET*. *J Nucl Med* 33: 633-642.
4. Hoh CK, Hawkins RA, Dahlbom M et al (1993) *Whole body skeletal imaging with $[^{18}\text{F}]$ fluoride ion and PET*. *J Comput Assist Tomogr* 17: 34-41.
5. Marina Bicalho Silveira, Marcella Araugio Soares et al (2010) *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(3): 563-569.
6. Gameiro C et al (2012) *Routine production in a GMP environment of multiple ^{18}F -radiopharmaceuticals on a disposable-based fully automated platform*. *ESRR 2012 April 26th-29th Nantes/France POSTER NUMBER:PP20*. <http://www.iba-worldwide.com>
7. Rajeev Kumar et al (2014) *Production of the PET bone agent ^{18}F -fluoride ion, simultaneously with ^{18}F -FDG by a single run of the medical cyclotron with minimal radiation exposure-a novel technique*. *Hell J Nucl Med* 17(2): 106-110.
8. Tran Manh Thang et al (2019) *Preparation of ^{18}F -NaF radiopharmaceuticals using home-*

- made automatic synthesis module at Hanoi Irradiation Center. Nuclear science and technology* 9(1): 41-51.
9. Ferguson D et al (2011) *Measurement of long lived radioactive impurities retained in the disposable cassettes on the Tracerlab MX system during the production of [18F]FDG.* Appl. Radiat. Isotopes doi:10.1016/j.apradiso.2011.05.028
10. Nandy SK, Rajan MGR and Soni PS (2007) *Production of sterile [F-18]NaF for skeletal PET imaging.* BARG 281: 16-23.