

Nghiên cứu chế tạo thiết bị tổng hợp tự động dược chất phóng xạ ^{18}F -FDG dùng cho PET/CT

Vũ Thanh Quang^{1*}, Bùi Thanh Rin¹, Nguyễn Mạnh Cường²

¹Trung tâm Máy gia tốc 30MeV, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Học viện Kỹ thuật Quân sự

Ngày nhận bài 22/3/2016, ngày chuyển phản biện 25/3/2016, ngày nhận phản biện 20/4/2016, ngày chấp nhận đăng 23/5/2016

2-fluorine-2-deoxy-d-glucose (^{18}F -FDG) là dược chất phóng xạ được sử dụng cho kỹ thuật chụp hình cắt lớp bức xạ positron (Positron Emission Tomography/Computed Tomography - PET/CT). Hình ảnh PET/CT thu được cho phép chẩn đoán sớm các bệnh lý liên quan đến ung thư, tim mạch, thần kinh. Để phục vụ việc chẩn đoán sớm các bệnh lý nêu trên, nhóm tác giả đã tiến hành nghiên cứu thiết kế, chế tạo module tổng hợp tự động ^{18}F -FDG với các đặc tính: dễ tháo lắp, hoàn toàn tự động trong cả quá trình tổng hợp và tinh chế; sản phẩm cuối cùng đạt tiêu chuẩn thuốc tiêm theo Dược điển Anh 2005.

Từ khóa: ^{18}F -FDG, module, PET/CT, tổng hợp tự động.

Chỉ số phân loại 2.6

Manufacturing an automated module of synthesising ^{18}F -FDG radiopharmaceutical for PET/CT

Summary

2-fluorine-2-deoxy-d-glucose (^{18}F -FDG) is a radiopharmaceutical used for Positron Emission Tomography/Computed Tomography - PET/CT imaging. The obtained PET/CT imaging helps for early diagnosis of diseases related to cancer, cardiovascular, nervous. In this study, the authors have researched and constructed a full automatic ^{18}F -FDG synthesis module with characteristics as: easy setup, full automation during synthesis and purification, and the final product satisfying the standard of injection drugs under British Pharmacopoeia 2005.

Keywords: automated module, ^{18}F -FDG, PET/CT, synthesis.

Classification number 2.6

Đặt vấn đề

2-fluorine-2-deoxy-d-glucose (^{18}F -FDG) là dược chất phóng xạ được sử dụng cho kỹ thuật chụp hình cắt lớp bức xạ positron (Positron Emission Tomography - PET). Hình ảnh PET thu được cho phép chẩn đoán sớm các bệnh lý liên quan đến ung thư, tim mạch, thần kinh, giúp nâng cao khả năng cứu chữa người bệnh [1]. Quá trình sản xuất ^{18}F -FDG bao gồm các giai đoạn chính: chiếu xạ bia nước giàu oxygen-18 bằng chùm proton đã được gia tốc tạo ra ^{18}F ; tổng hợp ^{18}F -FDG từ tiền chất Manotriplate; kiểm nghiệm dược chất ^{18}F -FDG theo yêu cầu của Dược điển. Việc tổng hợp ^{18}F -FDG được thực hiện bởi các module điều khiển tự động. Mỗi hãng thiết kế, chế tạo một loại module riêng, khác nhau về phần cứng và phần mềm. Hiện tại, ở Việt Nam đang sử dụng các module tổng hợp của các hãng nước ngoài như: Synthera (IBA, Bỉ), GE MS TraceLab FX (GE, Mỹ), Explora (Siemens Healthcare), Synthera-KIRAMS (Hàn Quốc). Để sản xuất thường quy ^{18}F -FDG được thuận lợi, chủ động hơn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu thiết kế, chế tạo module tổng hợp tự động ^{18}F -FDG với các đặc tính: dễ tháo lắp, hoàn toàn tự động trong cả quá trình tổng hợp và tinh chế, hiệu suất cao, sản phẩm cuối cùng đạt tiêu chuẩn thuốc tiêm theo Dược điển Anh 2005.

Nội dung nghiên cứu

Nguyên lý tổng hợp ^{18}F -FDG bằng phương pháp ái nhân

Quá trình tổng hợp ^{18}F -FDG gồm 4 bước như sau:

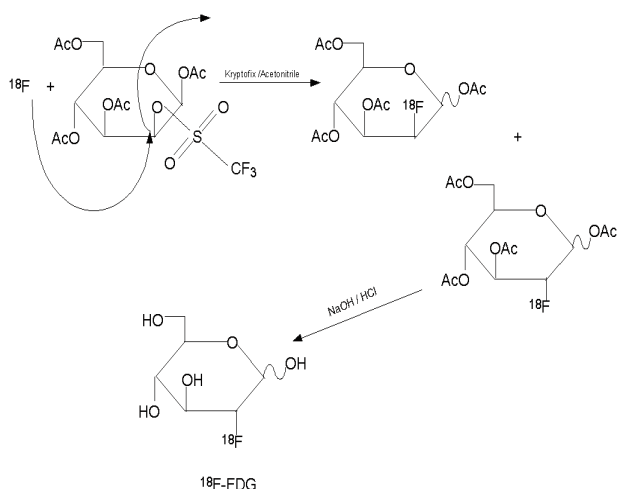
Bước 1: bắn bia nước giàu oxygen-18 bằng chùm proton đã được gia tốc để tạo ra ^{18}F theo phản ứng: $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$.

*Tác giả liên hệ: Tel: 0982931360

Bước 2: tách ^{18}F khỏi nước giàu oxygen-18 chưa phản ứng và các nhân kim loại phóng xạ khác nhờ cột trao đổi anion QMA (Quaternary Ammonium Anion). Tại đây, ^{18}F được giữ lại trên cột, H_2^{18}O và các cation đi tự do qua cột vào bình thu hồi. Sau đó, ^{18}F được rửa giải khỏi cột QMA bằng dung dịch acetonitrile + Kryptopix 2.2.2 + K_2CO_3 và được đưa vào bình phản ứng.

Bước 3: tổng hợp ^{18}F -FDG được thực hiện khi làm khan hóa dung dịch chứa $^{18}\text{F} + \text{H}_2^{18}\text{O} + \text{Kriptofix 2.2.2}$ bởi sự đun bay hơi acetonitrile và thổi khí He. Sau đó thêm tiền chất manotriflate và thủy phân nhóm acetyl của hợp chất trung gian. Trong giai đoạn này, nhân ^{18}F tấn công và thay thế nhóm triflate ở vị trí carbon số 2 của manotriflate không được bảo vệ bởi các nhóm acetyl như các vị trí 1, 3, 4, 6. Liên kết este của các nhóm acetyl tại các vị trí này dễ dàng bị bẻ gãy ở pH quá cao hoặc quá thấp khi sử dụng tác nhân thủy phân là NaOH hoặc HCl (hình 1). Tổng hợp ^{18}F -FDG theo phương pháp thể ái nhân từ tiền chất manotriflate.

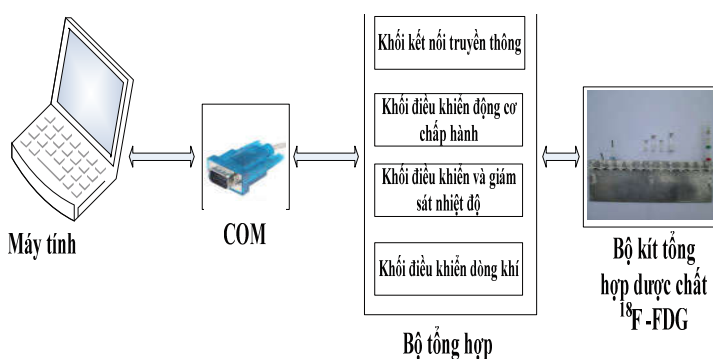
Bước 4: tinh chế ^{18}F -FDG là khâu cuối cùng quyết định chất lượng của sản phẩm. Khâu này được thực hiện bởi một dãy 3 cột trao đổi anion là SCX, alumina và C-18. Cột thứ nhất giữ lại NaOH dư, cột alumina giữ lại ^{18}F và cột C-18 giữ lại sản phẩm chứa nhóm acetyl chưa thủy phân. ^{18}F -FDG tinh khiết hóa học $\geq 95\%$ là sản phẩm cuối cùng. Hiệu suất của toàn bộ quá trình tổng hợp đạt 55-65%.



Hình 1: tổng hợp ^{18}F -FDG theo phương pháp thể ái nhân từ manotriflate [2]

Module tổng hợp tự động ^{18}F -FDG

Module tổng hợp tự động ^{18}F -FDG được trình bày ở hình 2.

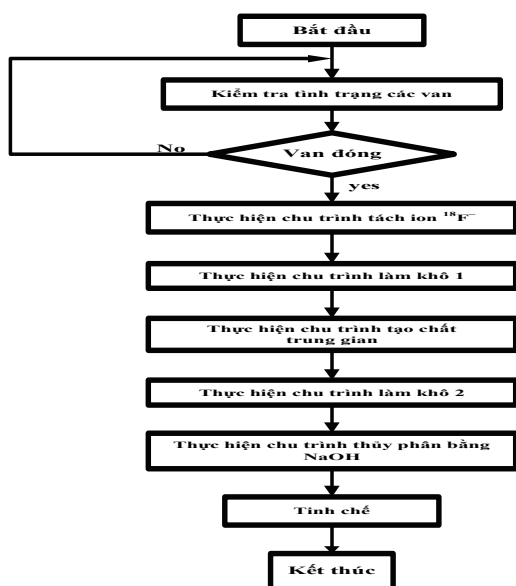


Hình 2: sơ đồ khối thiết bị tổng hợp tự động ^{18}F -FDG

Theo đó máy tính được cài đặt phần mềm lập trình bằng công cụ Labview điều khiển bộ tổng hợp thông qua chuẩn truyền thông RS232-COM [3]. Bộ tổng hợp bao gồm các mạch truyền thông với máy tính, các mạch điều khiển các động cơ chấp hành để đóng - mở các van, điều khiển các bơm hút chân không, các mạch điều khiển và giám sát nhiệt độ của quá trình phản ứng, mạch điều khiển các dòng khí He, khí nén. Bộ kit dùng trong tổng hợp ^{18}F -FDG được thiết kế chuyên biệt, thành phần chủ yếu là ống nhựa PE, các van 2, 3 chiều, màng lọc 0,22 μm và Sep-Pak® Light Accell Plus QMA cartridge, cột sắc ký SCX, Al_2O_3 , và C18. Bộ kit được vô trùng và dùng một lần để đảm bảo cho sản phẩm cuối cùng đạt các tiêu chuẩn của thuốc tiêm. Các hóa chất dùng cho tổng hợp ^{18}F -FDG gồm: nước giàu oxy H_2^{18}O , tiền chất mannose triflate (1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethanesulfonyl-beta-D-mannopyranose), Kryptofix^(R) 2.2.2 (aminopolyether), acetonitrile, ethanol, dung dịch sodium bicarbonate, dung dịch NaOH 1N, nước cất..., tất cả các hóa chất đều đạt độ tinh khiết cho sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), khí He 999999, H_2 và khí nén.

Kết quả và thảo luận

Việc tổng hợp ^{18}F -FDG được thực hiện trên module chế tạo theo sơ đồ hình 4 và điều khiển tự động theo sơ đồ thuật toán hình 3.



Hình 3: lưu đồ thuật toán điều khiển tổng hợp tự động ^{18}F -FDG

Lưu đồ thuật toán điều khiển module tổng hợp ^{18}F -FDG

Hình 3 cho thấy, khi bắt đầu vào hoạt động, hệ thống sẽ kiểm tra tình trạng các van, các van có đóng đúng vị trí hay không. Van đóng không đúng sẽ thực hiện kiểm tra lại. Van đóng đúng sẽ thực hiện các chu trình tiếp theo. Các chu trình sẽ thực hiện tuần tự và trong một thời gian nhất định.

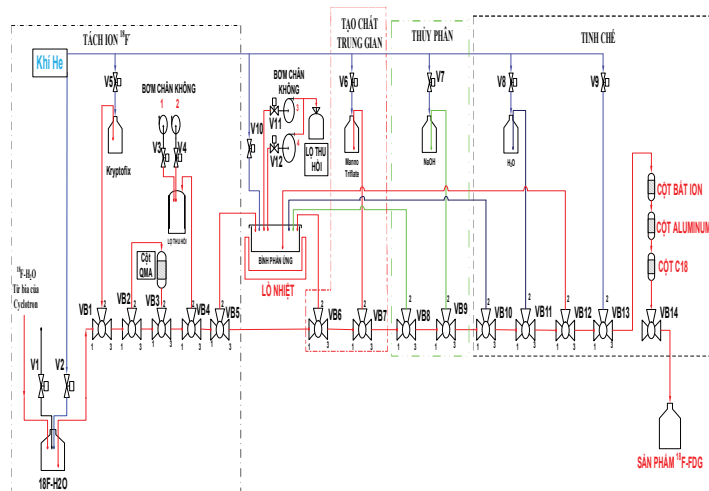
Quá trình điều khiển tổng hợp tự động ^{18}F -FDG

Hình 4 là sơ đồ cấu tạo module tổng hợp tự động ^{18}F -FDG gồm 4 khối nối tiếp, thực hiện 6 bước theo thuật toán điều khiển quá trình tổng hợp.

Bước 1: thực hiện chu trình tách ion ^{18}F -

^{18}F được tạo thành từ phản ứng $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ sẽ được đẩy vào bình chứa $^{18}\text{F}\text{-H}_2\text{O}$. Dung dịch này được đẩy qua cột QMA khi: các van V1, V2 đóng; van VB1 nối thông vị trí 1 với 3; van VB2 nối thông vị trí 1 với 2; van VB3 nối thông vị trí 2 với 3; van VB4 nối thông vị trí 1 với 2; van V3, V4 mở. Dòng khí He được đưa qua van V2 để đẩy dung dịch trong bình chứa $^{18}\text{F}\text{-H}_2\text{O}$, đồng thời bơm hút chân không 1 và 2 được bật để tạo ra dòng đi qua cột QMA. Nước giàu oxygen-18 sau khi qua cột QMA sẽ được chứa ở lọ thu hồi. Rửa giải ion $^{18}\text{F}^-$ từ cột QMA đưa vào bình phản ứng khi: các van V1, V2 đóng, bơm hút chân không 1 và 2 được tắt; van VB1 nối thông vị trí 2 với 3; van VB2 nối thông vị

trí 1 với 2; van VB3 nối thông vị trí 2 với 3; van VB4 nối thông vị trí 1 với 3; van VB5 nối thông vị trí 1 với 2; van V5 được mở để dòng khí He đẩy dung dịch kryptofix đi vào QMA tới bình phản ứng, đồng thời bơm hút chân không 3 và 4 tại bình phản ứng được bật để cân bằng áp suất trong bình phản ứng.



Hình 4: sơ đồ cấu tạo thiết bị tổng hợp tự động ^{18}F -FDG

Bước 2: thực hiện chu trình làm khan hóa 1

Bật bếp đốt nóng bình phản ứng, duy trì nhiệt độ khoảng $95 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Sục khí He vào bình phản ứng bằng cách mở van V9, van VB13 nối thông vị trí 1 với 2, van VB12 nối thông vị trí 2 với 3; van V11 và V12 mở, đồng thời bật bơm hút khí. Thời gian của bước này là $12 \pm 0,1$ phút.

Bước 3: thực hiện chu trình tạo chất trung gian bằng phản ứng thể ái nhân

Tạo chất trung gian bằng cách cho dung dịch mannose triflate vào bình phản ứng. Van V6 mở, van VB6 nối thông vị trí 2 với 3, van VB7 nối thông vị trí 1 với 2 để dòng khí He đẩy dung dịch vào bình phản ứng, đồng thời bật bơm hút chân không 3 và 4, mở các van V11 và V12. Sau khi dung dịch đã vào hết bình phản ứng van V6 đóng, VB6, VB7 đóng về vị trí cách ly với bình phản ứng. Bình phản ứng được duy trì nhiệt độ khoảng $85 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Thời gian của bước này khoảng $3 \pm 0,1$ phút.

Bước 4: thực hiện chu trình làm khan hóa 2

Tiến hành sục khí He qua van V9 mở, van VB12 nối thông vị trí 2 với 3, van VB13 nối thông vị trí 1 với 2, van V11 và V12 mở, đồng thời bật bơm hút chân

không 3 và 4. Nhiệt độ bình phản ứng được duy trì khoảng $75 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Thời gian cần cho bước này khoảng $5 \pm 0,1$ phút.

Bước 5: thực hiện chu trình thủy phân bằng NaOH

Cho dung dịch NaOH vào bình phản ứng bằng cách mở van V7, V11 và đẩy dung dịch bằng khí He. Khi dung dịch đã vào bình phản ứng van V7, van VB8 nối thông vị trí 2 với 3, van VB9 nối thông vị trí 1 với 2, van V11 và V12 mở, đồng thời bật bơm hút chân không 3 và 4. Mở van V9, van VB12 nối thông vị trí 2 và 3, van VB13 nối thông vị trí 1 và 2 để sục khí He trộn đều dung dịch. Nhiệt độ duy trì tại bình phản ứng khoảng $50 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Thời gian của bước này khoảng $4 \pm 0,1$ phút.

Bước 6: tinh chế sản phẩm cuối cùng

Đây là bước lấy sản phẩm ^{18}F -FDG từ bình phản ứng. Mở van V8, van VB10 nối thông vị trí 2 với 3, van VB11 nối thông vị trí 1 với 2 để dòng khí He đẩy nước tinh khiết vào bình phản ứng, đồng thời bật bơm hút chân không 3 và 4. Khi nước tinh khiết đã vào hết trong bình phản ứng thì đóng van V8, van VB11 và VB12 chuyển về vị trí cách ly với bình phản ứng, tắt bơm hút chân không 3 và 4. Sau đó, van VB12 mở nối thông vị trí 2 với 3, van VB13 mở nối thông vị trí 1 với 3. Van V10 mở cho dòng khí He vào bình phản ứng để đẩy dung dịch trong bình phản ứng qua các cột tinh chế. Sản phẩm sau khi đi qua các cột tinh chế là ^{18}F -FDG tinh khiết.

Đặc tính của thiết bị và chất lượng sản phẩm ^{18}F -FDG

Module này đã được thử nghiệm và cho kết quả ổn định như sau: tổng thời gian tổng hợp $28 \pm 0,1$ phút; hiệu suất tổng hợp $55 \pm 5\%$. Sản phẩm ^{18}F -FDG được kiểm nghiệm thỏa mãn yêu cầu của Dược điển Anh 2005 như sau:

Độ tinh khiết hóa phóng xạ được thực hiện trên HPLC, peak chính trên phổ phóng xạ của mẫu ^{18}F -FDG có thời gian lưu tương ứng với ^{18}F -FDG chuẩn và có hoạt độ phóng xạ chiếm 97,2% liên quan tới đỉnh ^{18}F . Độ tinh khiết hạt nhân được đo trên phổ kế gamma. Thời gian bán rã được đo bằng máy Curimenter 4, kết quả trung bình trên mẫu là 108,7 phút, các tiêu chí này đều đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn của Dược điển Anh 2005.

Bảng 1: kết quả kiểm nghiệm mẫu ^{18}F -FDG

Test	Tiêu chuẩn của Dược điển Anh 2005	Kết quả trung bình
Cảm quan	Dung dịch trong suốt, không màu	Dung dịch trong suốt, không màu
pH	5-8,5	$7,5 \pm 0,5$
Nhận diện hạt nhân phóng xạ	511 keV và có thể 1022 keV	511 ± 5 keV
Độ tinh khiết hóa phóng xạ	$\geq 95,0\%$	$97,2 \pm 0,6\%$
Độ tinh khiết nhân phóng xạ ($T_{1/2}$) ^B	$105' \div 115'$	$108,7 \pm 0,9$ phút
Độ tinh khiết nhân phóng xạ ^A	$\geq 95\%$	$\geq 98,3\%$
Độ vô khuẩn	Vô khuẩn	Vô khuẩn
Kryptofix 222	Âm tính	Âm tính
Dư lượng dung môi ethanol dư	≤ 5 mg/ml	$0,685$ mg/ml $\pm 5\%$

Kết luận

Module tổng hợp tự động ^{18}F -FDG được thiết kế, chế tạo dựa trên nguyên lý tổng hợp ^{18}F -FDG theo phương pháp ái nhân. Module bao gồm phần mềm được lập trình bằng công cụ Labview điều khiển phần cứng qua chuẩn truyền thông RS232-COM. Phần cứng gồm hộp module chứa bo mạch điều khiển truyền thông, động cơ, nhiệt độ và khí nén. Bộ kit được thiết kế 1 hàng gồm các phần tử nối tiếp nhau, thực hiện lần lượt các lệnh điều khiển quá trình tổng hợp ^{18}F -FDG. Kết quả thực nghiệm chỉ ra rằng, module dễ lắp đặt, thao tác, hoạt động ổn định; các lệnh điều khiển dòng lỏng, khí nén, nhiệt độ được thực hiện chính xác. Sai số điều khiển nhiệt độ là $\pm 0,5^\circ\text{C}$; sai số thời gian lưu là $\pm 0,1$ phút; thời gian tổng hợp 1 mẻ ^{18}F -FDG là $28 \pm 0,1$ phút; hiệu suất tổng hợp $55 \pm 5\%$ đã căn chỉnh bán rã. Sản phẩm ^{18}F -FDG đạt các tiêu chuẩn kiểm nghiệm của Dược điển Anh 2005.

Tài liệu tham khảo

[1] R.L. Wahl (2002), *Principles of cancer imaging with fluorodeoxyglucose*. In: R.L. Wahl and J.W. Buchanan, Editors, Principles and Practice of Positron Emission Tomography, Williams & Wilkins, Lippincott.

[2] S. Yu (2006), *Review of ^{18}F -FDG Synthesis and Quality Control*, Biomed Imaging Interv J.

[3] Lab VIEW Basics II Course Manual. Apeul solestis