

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ PHÓTPHO P-32 ĐỂ SẢN XUẤT TẮM ÁP
CHỮA CÁC BỆNH U MÁU, SẸO LỖI, DUNG DỊCH UỐNG
ĐỂ ĐIỀU TRỊ GIẢM ĐAU DI CĂN UNG THƯ XƯƠNG**

Đến toà soạn 16 - 6 - 2015

**Nguyễn Ngọc Tuấn, Dương Văn Đông, Mai phước Thọ, Đặng Hồng Thanh Quang,
Nguyễn Thị Hằng, Nguyễn Đình Lâm, Bùi Văn Cường**

SUMMARY

**STUDY ON PREPARATION OF P-32 TO PRODUCE APPLICATOR
FOR TREATMENT OF BLOCK TUMOR AND KELOID SCARS; SOLUTION P-32
IS TAKEN ORALLY RELIEVING PAIN OF BONE CANCER METASTASIS.**

During the period 2010-2014, study on preparation of P-32 to produce applicator for treatment of block tumor and keloid scars; solution P-32 is taken orally relieving pain of bone cancer metastasis has been carried out in Dalat Nuclear Research Institute.

The analytical results shown that the procedure of P-32 preparation by irradiation of P-31 (P_2O_5) target in Dalat Nuclear Research Reactor with power 500kW, neutron flux in neutron trap is $10^{13}n/cm^2.sec$ is better than that red phosphor due to it is not to be polluted other nuclides releasing gamma rays. P-32 solution is in form of Orthophosphate PO_4^{3-} ; the radiochemistry pure is higher 99% and the nuclide pure is 100%, it is to meet the standard of Vietnam Pharmacopoeia 2009.

1. MỞ ĐẦU

P-32 là đồng vị phóng xạ của phốt pho, phát bức xạ beta (1,71 MeV) với chu kỳ bán rã 14,3 ngày. Trong y học, P-32 được sử dụng để chữa các bệnh ngoài da như u máu, sẹo lồi; đặc biệt dung dịch P-32 dưới dạng tiêm hoặc uống được dùng để điều trị giảm đau di căn ung thư xương [1]. P-32 được điều chế bằng hai cách [1,2]:

- Cách thứ nhất: Chiếu xạ lưu huỳnh trong lò phản ứng hạt nhân theo phản ứng sau:

$^{32}S (n, p) ^{32}P$; sau đó P-32 được tách ra khỏi lưu huỳnh theo phương pháp chưng cất thăng hoa khô. Theo cách này, P-32 được tách ra dưới dạng dung dịch H_3PO_4 , sau đó chuyển thành Na_2HPO_4 dùng để tiêm điều trị giảm đau di căn ung thư xương.

- Cách thứ hai: Chiếu xạ phốtpho theo phản ứng $^{31}P (n, \gamma) ^{32}P$. Bia chiếu xạ P-31 có thể từ phốtpho đỏ hoặc P_2O_5 . P-32 tạo thành được sử dụng làm tấm áp để điều trị u máu

hoặc sẹo lồi, dung dịch P-32 được dùng để uống trong điều trị giảm đau di căn ung thư xương. Việc sử dụng bia P-31 bằng phốt pho đỏ không kiểm soát được độ sạch hóa học, thường gây bông da trong quá trình điều trị do trong phốtpho đỏ có lẫn một số tạp chất khi chiếu xạ phát bức xạ gamma. Dung lưu huỳnh làm bia để điều chế P-32 dưới dạng dung dịch tiêm cho hiệu suất thấp, quy trình tách phức tạp nên giá thành rất cao. Vì vậy, ngày nay, người ta thường dùng P_2O_5 để điều chế P-32; vừa dùng để sản xuất tấm áp vừa làm dung dịch uống.

Trong công trình nghiên cứu này, chúng tôi trình bày kết quả điều chế P-32 từ lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt để thực hiện hai mục tiêu trên.

2. THỰC NGHIỆM VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Thiết bị, dụng cụ và hóa chất.

2.1.1. Thiết bị:

- Lò phản ứng hạt nhân có công suất 500kW, thông lượng neutron tại bẫy neutron là $2.10^{13}n/cm^2.sec$.
- Máy đo hoạt độ phóng xạ liều cao Capintec của Mỹ, dải đo từ 0,001-80.000mCi
- Máy đo hoạt độ phóng xạ, CR- 127, Capintec và ISOMED 2000, Mỹ
- Hệ phổ kế gamma đa kênh, độ phân giải tại đỉnh năng lượng 1332keV của Co-60 là 1,9keV
- Hệ sắc ký giấy và hệ sắc ký quét tự động **CYCLONE PLUS PHOSPHOR SCANNER**

2.1.2. Dụng cụ

- Container nhôm hình trụ; độ dài: 23,6cm; đường kính trong: 2,2cm; đường kính ngoài: 2,6cm

- Ampule thạch anh có đường kính trong: 0,6cm; đường kính ngoài: 0,8cm, dài 2,5cm
- Các loại cốc thủy tinh chịu nhiệt: 50mL, 100 mL, 250mL; bình định mức 50mL, 100mL; pipete, micropipet đều của Cộng hòa Liên bang Đức.

2.1.3. Hóa chất

Các hóa chất sử dụng đều thuộc loại tinh khiết phân tích.

- P_2O_5 có độ sạch hóa học là 99,99% của hãng Sigma-Aldrich, Mỹ.
- Axit HCl đặc của hãng Merck, Cộng hòa Liên bang Đức
- NaOH của hãng Merck, Cộng hòa Liên bang Đức
- Các hóa chất khác phục vụ cho quá trình xử lý mẫu sau chiếu xạ.
- Nhựa trao đổi ion Dowex 50W-X4 dạng cation

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Chuẩn bị bia chiếu xạ:

- Cân 10g P_2O_5 (tương đương 4,3g phốtpho) cho vào ampoule thạch anh hàn kín; sau đó cho ampule vào container nhôm.
- Chiếu xạ tại vị trí bẫy neutron có thông lượng $2 \times 10^{13}n/cm^2s$
- Thời gian chiếu 108giờ
- Thời gian làm nguội tối thiểu 36 giờ

2.2.2. Điều chế dung dịch $Na_2H^{32}PO_4$ [1,2]

Sau 2 ngày kể từ khi dừng lò, mẫu được vận chuyển đến box sản xuất, vận container nhôm để lấy ampule chứa bia; dùng dụng cụ chuyên dụng cắt ampule chứa mẫu, chuyển mẫu vào cốc thủy tinh chịu nhiệt có dung tích 100mL và hòa tan bằng 40 ml HCl 0,1 N đã đun nóng. Sau khi để nguội, cho thêm 8 ml H_2O_2 30%. Đun hồi lưu hỗn hợp trên bếp nhiệt trong vòng 3 giờ. Làm

nguội, lấy sản phẩm ra, lọc qua lọc xốp thủy tinh G-3 và dội qua cột trao đổi cation Dowex 50W-X4 để loại bỏ các cation tạp chất kim loại. Sau đó, đo hoạt độ phóng xạ của P-32 từ dung dịch tạo thành. Dùng dung dịch NaOH 1M để đưa dung dịch về môi trường pH=6-8, dung dịch ở dạng Na_2HPO_4 , môi trường này thích hợp sử dụng theo đường uống trong điều trị giảm đau di căn ung thư xương.

2.2.3. Chế tạo tấm áp P-32: Trong trường hợp làm tấm áp, bia chiếu xạ P_2O_5 sau khi được hòa tan bằng HCl 0,1 N, để nguội mẫu, kiểm tra hoạt độ phóng xạ. Sau đó, lấy một thể tích nhất định, thấm đều trên các mẫu giấy thấm có kích thước khác nhau. Các mẫu giấy thấm sau đó được sấy khô bằng đèn hồng ngoại và được ép nhựa điện tử để bảo đảm phẳng và kín. Các tấm áp được đóng gói trong các hộp Plexi hoặc bằng gỗ có độ dày bảo đảm che chắn được tia beta. Phụ thuộc vào kích thước của u máu và sọ lõi mà bác sĩ sẽ chỉ định liều sử dụng và thời gian áp vào u máu hay sọ lõi như thế nào cho phù hợp. Trong trường hợp này, việc kiểm tra tấm áp quan trọng nhất là kiểm tra xem hoạt độ P-32 có phân bố đều trên mặt tấm áp và trong đó có lẫn hạt nhân phát bức xạ gamma gây bỏng cho bệnh nhân trong quá trình điều trị hay không.

3. KẾT QUẢ VÀ BIỂU LUẬN

3.1. Tính toán hoạt độ P-32 điều chế được.

3.1.1. Tính toán hoạt độ theo lý thuyết.

Hoạt độ phóng xạ của P-32 tạo thành theo phản ứng $^{31}\text{P}(n,\gamma)^{32}\text{P}$ được tính theo phương trình[3]:

$$A_1(\tau) = \frac{6.023 \cdot 10^{23} \cdot \phi \cdot \sigma_{ac} \cdot G \cdot g}{100 \cdot M} \left[1 - e^{-\frac{0.693}{T_1} \tau} \right]$$

Trong đó:

- A_1 : Hoạt độ phóng xạ của đồng vị cần xác định

- Φ : Là thông lượng neutron tại vị trí chiếu mẫu ($\Phi = 2 \times 10^{13} \text{ n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ - Thông lượng của lò Đà Lạt)

- σ_{ac} : Tiết diện bắt neutron (barn): 0,1723 barn ($0,1723 \times 10^{-24} \text{ cm}^2$)

- G: Độ phổ biến đồng vị (%): 100

- g: Khối lượng mẫu chiếu (g) $1 \mu\text{g} = 10^{-6} \text{ gram}$

- M: Khối lượng nguyên tử (g) của đồng vị cần điều chế: 30,97

- T_1 : Thời gian bán rã (ngày) của đồng vị tạo thành: 14,28 ngày

- t: Thời gian chiếu: 108 giờ

- $6,023 \times 10^{23}$: Số Avogadro

Từ công thức trên dễ dàng tính được hoạt độ của P-32 tạo thành từ P-31 là 351mCi/g.

3.1.2. Kết quả tính toán hoạt độ P-32 theo thực nghiệm

Hoạt độ phóng xạ của P-32 được đo trên máy đo hoạt độ ISOMED 2000 là 510mCi tại thời điểm 36 giờ làm nguội, hệ số phân rã là 0,908. Như vậy, hoạt độ tại thời điểm dừng lò là 560mCi và tính ra hoạt độ riêng là 130mCi/g. So với hoạt độ lý thuyết là 351mCi/g, hoạt độ thực chỉ đạt được 37% hoạt độ tính theo lý thuyết. Điều này có thể được giải thích do tiết diện bắt neutron của P-31 chỉ là 0,1723barn, thấp hơn nhiều so với tiết diện bắt neutron của $^{130}\text{Te}(n,\gamma)^{131}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{I} + \beta^-$ ($\sigma_{ac}=4,7\text{barn}$) để điều chế I-131 nên khi chiếu xạ đồng thời 2 loại bia trên, xác suất bắt neutron của bia P-31 bị ảnh hưởng. Mặt khác, số liệu thực nghiệm đo

đặc về thông lượng neutron nhiệt tại vị trí bẫy neutron của lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt trung bình vào khoản $1,62.10^{13} \text{n/cm}^2.\text{s}$, có nghĩa là dao động trong miền từ $2,3.10^{13} - 0,94.10^{13} \text{n/cm}^2.\text{s}$; trong khi tính theo lý thuyết lại sử dụng thông lượng $2.10^{13} \text{n/cm}^2.\text{s}$. Do đó, kết quả thực nghiệm về hoạt độ P-32 sản xuất được thấp hơn nhiều, chỉ đạt 37% là có thể chấp nhận được.

3.1.3. Kết quả kiểm tra độ sạch hóa phóng xạ P-32

1. Kiểm tra độ sạch hóa phóng xạ dung dịch P-32

Độ sạch hóa phóng xạ là tỉ số phần trăm giữa hoạt độ phóng xạ của một đồng vị phóng xạ mà ta quan tâm so với tổng hoạt độ phóng xạ của hạt nhân đó có mặt trong sản phẩm.

Quy trình kiểm tra bằng sắc ký giấy như sau: Dung dịch P-32 có thể tồn tại ở ba dạng:

- Orthophosphate với giá trị Rf tương ứng là 0.64 - 0.70
- Pyrophosphate với giá trị Rf tương ứng là 0.35 - 0.38
- Metaphosphate với giá trị Rf tương ứng là 0.0 - 0.22

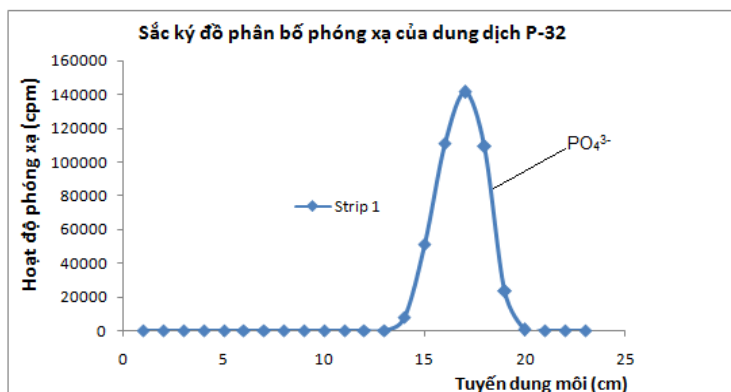
Trong đó, dạng Orthophosphate là dạng mong muốn và cần loại bỏ hai dạng Pyrophosphate và Metaphosphate dựa trên quy trình điều chế đã nêu.

Kết quả kiểm tra bằng phương pháp sắc ký giấy được trình bày trong bảng 1 và trong hình 1.

Bảng 1. Kết quả đo hoạt độ phóng xạ $^{32}\text{PO}_4^{3-}$ trên băng sắc ký giấy

Phông	Cm	Hoạt độ phóng xạ (cpm)	Cm	Hoạt độ phóng xạ (cpm)
123	1	83	12	145
83	2	100	13	154
109	3	175	14	7879
108	4	169	15	51383
77	5	158	16	111008
Trung bình: 100 cpm	6	75	17	141371
	7	145	18	109067
	8	75	19	23263
	9	108	20	432
	10	108	21	154
	11	100	22	218
			23	138

Cm: Tuyến dung môi (cm); cpm: Hoạt độ phóng xạ (xung/phút).

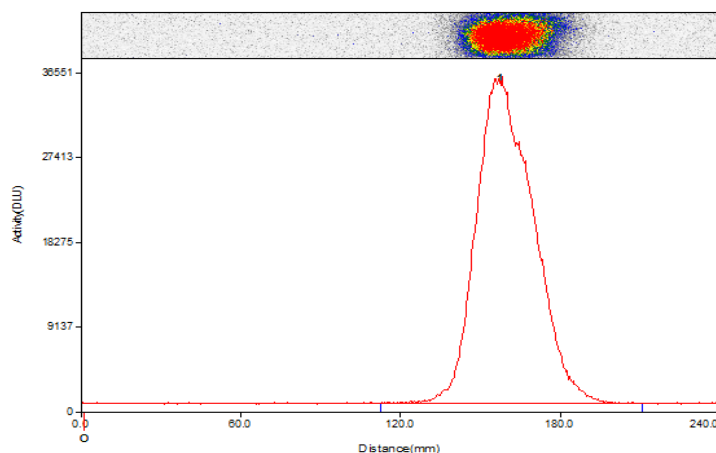


Hình 1. Sắc đồ sắc ký giấy dung dịch $H_3^{32}PO_4$

Từ kết quả ở bảng 1 và hình 1 cho thấy P-32 nằm ở dạng orthophotphat $^{32}PO_4^{3-}$ tại vị trí $R_f = 0.6-0.7$ và đạt hiệu suất 99%.

Kết quả kiểm tra độ sạch hóa phóng xạ được thực hiện trên máy **CYCLONE**

PLUS PHOSPHOR SCANNER (quét tự động), 08:30, ngày 26 tháng 8 năm 2014. Số liệu được chỉ ra trên hình 2.



Hình 2. Kết quả kiểm tra độ sạch hóa phóng xạ dung dịch P-32.

Bảng 2. Kết quả đo hoạt độ phóng xạ $^{32}PO_4^{3-}$ bằng **CYCLONE PLUS PHOSPHOR SCANNER**

File : KCS P-32 L 0230814-17H Acquired : 8/26/2014 8:40:33 AM
Owner : Hang Subject : KCS P-32 L 0230814-17H

Lane #1						
Background SubtractionRegions = 517.28: DLU /mm2						
ID	RF	Area(mm2)	Gross DLU	Background Subtract	Net DLU	Net % Sum
1 - Prof	0.7	2,333.6	11,505,060.0	1,207,150.4	10,297,909.6	100.0
1-b - Prof		2.0	1,039.1			
Lane		5,694.1	13,245,620.6	2,945,446.9	10,300,173.7	
UnRes		3,360.4	1,740,560.7	1,738,296.5	2,264.1	

Từ các kết quả thu được ta nhận thấy cả hai phương pháp phân tích đều cho số liệu tương tự nên có thể khẳng định P-32 hoàn toàn nằm ở dạng orthophotphat $^{32}\text{PO}_4^{3-}$

Như vậy, nếu hoạt độ phóng xạ ban đầu là 100% thì độ sạch hóa phóng xạ nhận được đạt >99,0%, đáp ứng được tiêu chí của được điển Việt Nam và Hoa kỳ; độ sạch hóa phóng xạ $\geq 99\%$ [4,5]

Nhận xét: Nếu chiếu 4,3 gam photpho ($10\text{g P}_2\text{O}_5$) trên lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt trong thời gian 108 giờ, sau 36 giờ kể từ khi dùng lò sẽ thu được 510mCi dung dịch P-32 dưới dạng Na_2HPO_4 và nếu người bệnh cần một liều 7-10mCi cho một lần điều trị giảm đau di căn ung thư xương thì hoạt độ phóng xạ nhận được đủ cung cấp cho khoảng 51 bệnh nhân. Lượng photpho đưa vào cơ thể cho một liều điều trị là:

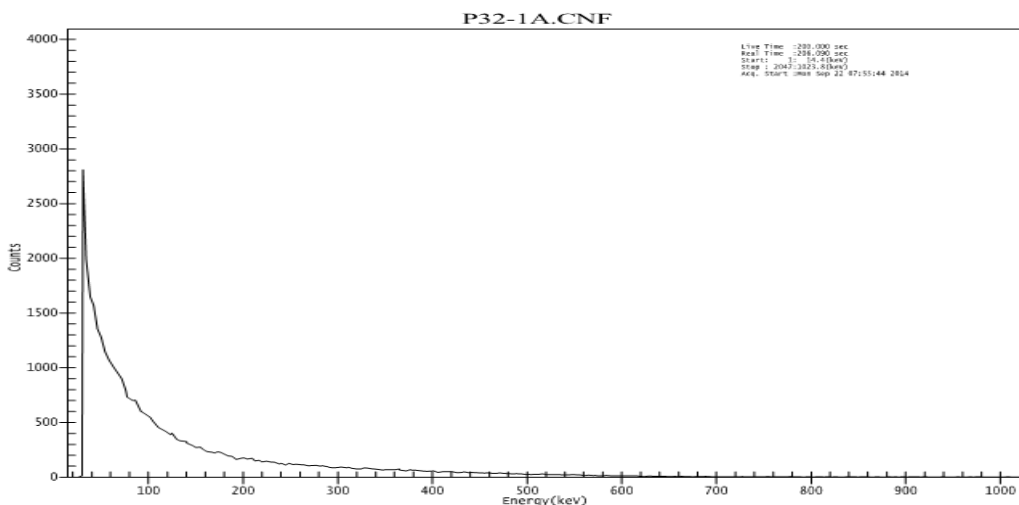
$$4,3\text{g}: 51 \text{ liều} = 0,084\text{g} = 84\text{mg}/\text{liều}$$

Trung bình trong cơ thể người chứa khoảng gần 1 kg photpho và khoảng ba phần tư số

đó nằm trong xương và răng dưới dạng apatit. Một người lớn ăn uống đầy đủ tiêu thụ và bài tiết ra khoảng 1-3 g photpho trong ngày ở dạng photphat [1]. Như vậy, tổng số photpho đưa vào cơ thể là không đáng kể so với nhu cầu photpho hàng ngày.

3.1.4. Kết quả kiểm tra độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ dung dịch P-32.

Độ sạch hạt nhân được kiểm tra bằng cách pha loãng dung dịch sản phẩm, sau đó dùng micropipet lấy 2-5 μl (ước tính pha loãng sao cho hoạt độ tối đa $10^7\text{cpm}/\mu\text{l}$); Dùng hệ phổ kế gamma đa kênh, có độ phân giải 1,9keV tại đỉnh năng lượng 1332 keV của Co-60 để kiểm tra độ sạch hạt nhân phóng xạ, lấy giá trị trung bình của 3 mẫu. Kết quả được chỉ ra ở hình 3.



Hình 3. Phổ gamma của P-32 đo trên hệ phổ kế đa kênh

Từ kết quả ghi nhận được có thể kết luận trong dung dịch P-32 hoàn toàn không có bất kỳ hạt nhân nào nhiễm bẩn phát bức xạ gamma.

(xem tiếp tr. 19)