



Bài báo nghiên cứu

NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ THUỐC PHÓNG XẠ ^{32}P -CHROMIC PHOSPHATE TRÊN Lò PHẢN ỨNG HẠT NHÂN ĐÀ LẠT ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Phạm Thành Minh*, Dương Văn Đông, Bùi Văn Cường,
Nguyễn Thanh Nhân, Đặng Hồ Hồng Quang, Nguyễn Thanh Bình, Lê Văn Thúc

Viện Nghiên cứu Hạt nhân, Đà Lạt, Việt Nam

*Tác giả liên hệ: Phạm Thành Minh – Email: phamthanhhminhnrldl@gmail.com

Ngày nhận bài: 02-3-2021; ngày nhận bài sửa: 16-3-2021; ngày duyệt đăng: 20-03-2021

TÓM TẮT

Thuốc phóng xạ dạng hạt keo ^{32}P -Chromic phosphate được tổng hợp tại Lò phản ứng Hạt nhân Đà Lạt bằng sử dụng phương pháp thống kê để nghiên cứu tối ưu hóa các thông số thí nghiệm tổng hợp và được kiểm chứng bằng kết quả nghiên cứu thực nghiệm. Hiệu suất tổng hợp và độ tinh khiết hóa phóng xạ được kiểm tra bằng phương pháp sắc ký giấy với hệ máy tự chụp Cyclone. Độ sạch hạt nhân được kiểm tra trên hệ phổ kế beta Aloka. Độ vô khuẩn thực hiện bằng phương pháp thử vô khuẩn. Nội độc tố vi khuẩn được thực hiện trên máy Endosafe-PTS 100 (Portable Test System, PTS). Kết quả đã tổng hợp được keo phóng xạ ^{32}P -Chromic phosphate đạt hiệu suất tổng hợp 87,67%, các chỉ tiêu về độ sạch hạt nhân 99,90%, độ tinh khiết hóa phóng xạ 99,50%, nội độc tố vi khuẩn 0,066 EU/ml/kg và sản phẩm đạt vô khuẩn. Như vậy, thuốc phóng xạ ^{32}P -Chromic phosphate đảm bảo được chất lượng theo các tiêu chuẩn của Dược điển Mỹ 35 trong ứng dụng điều trị ung thư.

Từ khóa: ^{32}P -Chromic phosphate; điều trị ung thư; lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt; thuốc phóng xạ

1. Giới thiệu

Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới, tỉ lệ tử vong trên thế giới do bệnh ung thư rất cao. Hằng năm, có khoảng 10 triệu trường hợp mắc ung thư và trên 8 triệu người chết do ung thư (Jemal et al., 2011). Ở Việt Nam, mỗi năm ước tính có khoảng 150.000 ca ung thư mới và trong đó có trên 50.000 ca tử vong (Iarc., 2012).

Thuốc phóng xạ ^{32}P -chromic phosphate ($\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$) được thương mại hóa và được FDA phê chuẩn. Thuốc phóng xạ $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$ dùng cho điều trị tràn dịch màng phổi, màng bụng do ung thư hoặc di căn từ các ung thư khác, điều trị ung thư tiền liệt tuyến, ung thư buồng trứng

Cite this article as: Phạm Thành Minh, Dương Văn Đông, Bùi Văn Cường, Nguyễn Thanh Nhân, Đặng Hồ Hồng Quang, Nguyễn Thanh Bình, & Lê Văn Thúc (2021). Study on preparation of ^{32}P -Chromic phosphate radiopharmaceutical in Dalat Nuclear Reactor for cancer treatment. *Ho Chi Minh City University of Education Journal of Science*, 18(3), 500-507.

(Zook et al., 2011). Tuy nhiên, thuốc phóng xạ này phải nhập ngoại với giá thành cao vượt quá khả năng chi trả của các bệnh nhân đặc biệt là bệnh nhân nghèo. Trong khi đó, đồng vị ^{32}P có thể được điều chế từ bia ^{32}S hoặc $^{31}\text{P}_2\text{O}_5$ có độ tinh khiết 99,99% ở Lò phản ứng Hạt nhân Đà Lạt (^{31}P là đồng vị có độ phổ biến trong tự nhiên là 100%) là nguyên liệu chính cho việc điều chế thuốc phóng xạ ^{32}P -chromic phosphate.

Trong lĩnh vực Y học hạt nhân, nhiều đồng vị phóng xạ được sử dụng trong chẩn đoán và điều trị ung thư như ^{131}I , ^{32}P , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Saha, 2017). Trong đó, ^{32}P được sử dụng trong việc xác định các khối u ác tính và điều trị áp sát vì tế bào ung thư có xu hướng tích tụ phosphate hơn tế bào bình thường và ^{32}P có thể được đưa vào từ bên ngoài cơ thể để xác định vị trí của tiềm ẩn các khối u ác tính (Saha, 2017).

Tại Việt Nam, hiện nay đã có nhiều công trình nghiên cứu về thuốc phóng xạ nhưng chưa thấy tài liệu nào công bố công trình nghiên cứu liên quan đến việc điều chế thuốc phóng xạ $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$. Để theo kịp sự phát triển của nền y học hiện đại trên thế giới, một số nhà khoa học trong nước trên lĩnh vực này cũng đang từng bước tìm tòi và nghiên cứu. Hơn nữa, hiện nay ở Việt Nam đã có nhiều tiến bộ trong điều trị ung thư, đã mang lại cơ hội điều trị tốt hơn cho người bệnh, giúp người bệnh tiếp cận với những tiến bộ điều trị ung thư trên thế giới. Bên cạnh đó, việc nghiên cứu và điều chế các thuốc phóng xạ trong nước đang được quan tâm phát triển nhằm đáp ứng được nhu cầu sử dụng các kĩ thuật mới, mang lại hiệu quả điều trị cao và giảm chi phí đáng kể cho bệnh nhân. Công việc này đã và đang được định hướng phát triển nhiều năm qua tại Viện Nghiên cứu Hạt nhân Đà Lạt thông qua các đề tài, dự án các cấp cũng như các chương trình hợp tác quốc tế đóng góp nhiều sản phẩm thuốc phóng xạ cho y học hạt nhân trong nước.

Mục tiêu của bài báo là nghiên cứu điều chế thuốc phóng xạ ^{32}P -Chromic phosphate trên Lò phản ứng Hạt nhân Đà Lạt nhằm mục đích điều trị các ung thư như ung thư tràn dịch màng phổi, phúc mạc ác tính, ung thư buồng trứng, ung thư tiền liệt tuyến... để góp phần nội địa hóa sản phẩm, chủ động được nguồn cung cấp, hạ giá thành sản phẩm đáp ứng kịp thời nhu cầu điều trị của người bệnh một cách tích cực và hiệu quả.

2. Hóa chất, thiết bị và phương pháp nghiên cứu

2.1. Hóa chất, thiết bị

Tất cả các hóa chất được sử dụng trong nghiên cứu này bao gồm CrO_3 99,9%, Na_2SO_3 99,9%, P_2O_5 99,9%, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$ 99,9%, NH_4OH 25%, Gelatin, HNO_3 68%, HCl 36,5%, NaOH 98% được mua từ Merck (Đức). Tất cả các hóa chất khác đã được sử dụng không cần tinh chế. Lò phản ứng Hạt nhân Đà Lạt công suất 500 kW.

2.2. Phương pháp tổng hợp thuốc phóng xạ ^{32}P -Chromic phosphate

Cho 6 mL dung dịch H_2CrO_4 có nồng độ 0,45 mM và 3,5 mL dung dịch $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ có nồng độ 0,48 mM (tương ứng hoạt độ phóng xạ là 20 mCi/mL) cho vào hệ chưng cất. Mở nước cấp cho sinh hàn, bật bếp đun và hệ khuấy từ với tốc độ khuấy 120 vòng/phút, đồng

thời mở van khí cho dòng khí đi qua dung dịch. Khi nhiệt độ 80-100°C, cho thêm 6,5 mL H₂O cất hai lần pha tiệt, 0,5 mL dung dịch gelatin 2% và 1 mL Na₂SO₃ 0,2 mM vào hệ chung cất, khuấy hỗn hợp trong 10 phút để đảm bảo các hạt phân tán đều trong môi trường phân tán, khi đó hạt keo hình thành và bị phân tán bởi lực quay của con từ và dòng khí. Hỗn hợp được tinh chế để làm sạch bằng phương pháp thẩm tích (Anghileri, & Marqués, 1967). Sử dụng màng mỏng bán thấm cellulose dạng ống đem ngâm trong nước trong 2 giờ để màng trương nở, sau đó cho dung dịch keo ³²P-chromic phosphate vào, kẹp chặt 2 đầu ống. Sau đó cho vào nước muối sinh lí 0,9%, khuấy từ để các hạt nhỏ khuếch tán ra ngoài (chất bẩn, ion thừa chưa phản ứng) và các hạt keo giữ lại. Khi các hạt ở trạng thái cân bằng (khoảng 2 giờ) thì ngừng, thu được keo phóng xạ ³²P-Chromic phosphate sau tinh chế (Prabhakar et al., 1999).

2.3. Kiểm tra chất lượng sản phẩm

Độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ được kiểm tra trên hệ phổ kế beta Aloka (Hoa Kỳ) (International Atomic Energy Agency, 2018). Độ tinh khiết hóa phóng xạ thực hiện bằng phương pháp sắc kí lớp mỏng ITLC trên hệ máy Cyclone trong dung môi Isopropyl alcohol: Axit tricloacetic 20%:Amoni hydroxit 25%:nước theo tỉ lệ 75:3,4:0,3:25 (International Atomic Energy Agency, 2018). Độ vô trùng thực hiện theo Dược điển Mỹ 35: Mẫu thuốc được cấy trực tiếp vào môi trường Fluid thioglycollate medium (FTM) ở 30-35°C và Soya-bean casein digest medium (SCD) ở 20-25°C. Quan sát trong 14 ngày liên tục và đọc kết quả hàng ngày (International Atomic Energy Agency, 2018). Nội độc tố vi khuẩn được kiểm tra trên máy Endosafe-PTS 100 (Portable Test System, PTS) theo Dược điển Mỹ 35 (International Atomic Energy Agency, 2018).

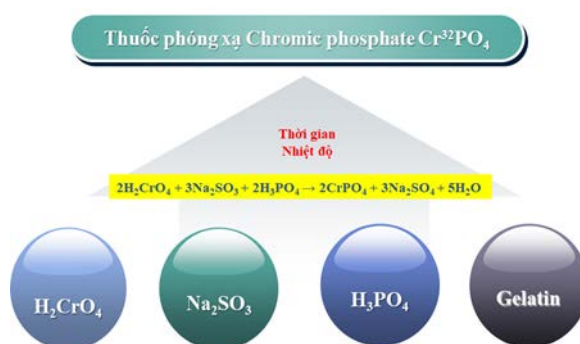
3. Kết quả và thảo luận

3.1. Nghiên cứu tối ưu hóa quá trình tổng hợp thuốc phóng xạ ³²P-Chromic phosphate

Sử dụng phần mềm Statgraphics Centurion XV (STAT-EASE Inc., Minneapolis, Mỹ) để phân tích ảnh hưởng các thông số đến hiệu suất của quá trình điều chế thuốc phóng xạ Cr³²PO₄. Trong bài báo này, chúng tôi lựa chọn mô hình yếu tố phân số (Fractional factorials), mô hình này sẽ giúp trong việc khảo sát các ảnh hưởng bậc 1, bậc 2, lập phương và tích chéo của các biến được chọn trong quá trình điều chế thuốc phóng xạ Cr³²PO₄ cho hiệu suất cao.

Năm biến được chọn nghiên cứu là: Nồng độ H₂CrO₄ (x₁), nồng độ H₃PO₄ (x₂), nồng độ Na₂SO₃ (x₃), thời gian phản ứng (x₄) và nhiệt độ phản ứng (x₅). Hàm đáp ứng được chọn để khảo sát là hiệu suất của quá trình điều chế thuốc phóng xạ Cr³²PO₄ (Y) (Hình 1).

Yếu tố ràng buộc				
Yếu tố	Đơn vị	Kí hiệu	Mức dưới	Mức trên
Nồng độ H_2CrO_4	mM	x_1	0,2	0,8
Nồng độ H_3PO_4	mM	x_2	0,2	0,8
Nồng độ Na_2SO_3	mM	x_3	0,1	0,3
Thời gian phản ứng	phút	x_4	5	15
Nhiệt độ phản ứng	°C	x_5	70	120
Y: Hiệu suất phản ứng (%) = $f(x_i)$				



Hình 1. Các thông số ảnh hưởng đến tổng hợp thuốc phóng xạ $Cr^{32}PO_4$

Tiến hành tổng hợp thuốc phóng xạ $Cr^{32}PO_4$ ở những điều kiện khác nhau theo hiệu suất phản ứng (Y) bằng phương pháp sắc kí lớp mỏng ITLC trên hệ máy Cyclone trong dung môi Isopropyl alcohol: Axit tricloacetic 20%: Amoni hydroxit 25%: nước theo tỉ lệ 75: 3,4: 0,3: 25 thu được mô hình thực nghiệm (Bảng 1).

Tiến hành phân tích phương sai (ANOVA) các thông số ảnh hưởng đến tổng hợp thuốc phóng xạ $Cr^{32}PO_4$, ta thấy các tương tác $x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_1x_2, x_1x_4, x_2x_5, x_3x_4, x_3x_5, x_4x_5$ có giá trị $F\text{-Ratio} > 3,07$ ($F_{0,05(1,15)} = 3,07$ với độ tin cậy là 95%) và giá trị $P\text{-Value} \leq 0,05$ là có ý nghĩa và được giữ lại, các thông số còn lại không có ý nghĩa nên sẽ được loại bỏ (Hình 2).

Trên giản đồ Pareto (Hình 2) cũng cho thấy các ảnh hưởng bậc 1 (x_1, x_2, x_3, x_5) và các ảnh hưởng bậc 2 (x_1x_2, x_2x_5, x_3x_5) có ý nghĩa và các ảnh hưởng này đều có tác động làm tăng hiệu suất phản ứng, ngược lại yếu tố bậc 1 (x_4) và các ảnh hưởng bậc 2 (x_1x_4, x_3x_4, x_4x_5) có ý nghĩa và các ảnh hưởng này đều có tác động làm giảm hiệu suất phản ứng cho nên cần phải quan tâm đến những nhân tố này hơn, còn tất cả các ảnh hưởng bậc 1 và ảnh hưởng bậc 2 còn lại không có ý nghĩa.

Từ các ảnh hưởng bậc 1, bậc 2 này cho thấy sự tác động giảm dần theo thứ tự là: nhiệt độ phản ứng (x_5), nồng độ Na_2SO_3 (x_3), nồng độ H_3PO_4 (x_2), nồng độ H_2CrO_4 (x_1), và thời gian phản ứng (x_4). Như vậy, nhiệt độ phản ứng có ảnh hưởng lớn nhất đến hiệu suất phản ứng tổng hợp thuốc phóng xạ $^{32}P\text{-chromic phosphate}$, sau đó là nồng độ Na_2SO_3 , nồng độ H_3PO_4 , nồng độ H_2CrO_4 và cuối cùng là thời gian phản ứng.

Bảng 1. Mô hình thực nghiệm các thông số ảnh hưởng đến tổng hợp thuốc phóng xạ $Cr^{32}PO_4$

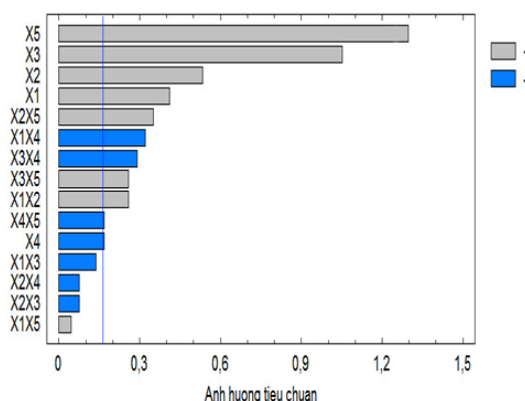
	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	Y
	mM	mM	mM	minute	°C	%
1	0,0	0,2	0,1	5	70	60
2	0,2	0,8	0,3	15	70	65
3	0,2	0,2	0,3	15	120	75
4	0,2	0,8	0,3	5	120	82
5	0,2	0,8	0,1	15	120	70
6	0,8	0,2	0,1	15	120	65
7	0,8	0,8	0,3	5	70	72
8	0,8	0,8	0,1	5	120	78
9	0,8	0,8	0,3	15	120	81
10	0,8	0,2	0,3	15	70	64
11	0,2	0,2	0,3	5	70	66
12	0,5	0,5	0,2	10	95	87
13	0,8	0,2	0,3	5	120	80
14	0,2	0,2	0,1	15	70	61
15	0,5	0,5	0,2	10	95	86
16	0,5	0,5	0,2	10	95	87
17	0,2	0,2	0,1	5	120	62
18	0,8	0,8	0,1	15	70	64
19	0,2	0,8	0,1	5	70	56

Analysis of Variance (ANOVA) for Y

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
X1	45,5625	1	45,5625	6,57	0,026
X2	76,5625	1	76,5625	8,68	0,014
X3	297,563	1	297,563	17,91	0,009
X4	7,5625	1	7,5625	4,57	0,049
X5	451,563	1	451,563	22,68	0,005
X1X2	18,0625	1	18,0625	5,17	0,041
X1X3	5,0625	1	5,0625	3,02	0,8995
X1X4	27,5625	1	27,5625	5,43	0,036
X1X5	0,5625	1	0,5625	1,80	0,9664
X2X3	1,5625	1	1,5625	2,01	0,9440
X2X4	1,5625	1	1,5625	2,01	0,9440
X2X5	33,0625	1	33,0625	5,52	0,031
X3X4	22,5625	1	22,5625	5,38	0,037
X3X5	18,0625	1	18,0625	5,17	0,041
X4X5	7,5625	1	7,5625	4,57	0,049
Total error	805,984	3	268,661		
Total (corr.)	1820,42	18			

R-squared = 95,7254 percent
 R-squared (adjusted for d.f.) = 95,6240 percent
 Standard Error of Est. = 0,3909
 Mean absolute error = 0,74792
 Durbin-Watson statistic = 1,599 (P=0,1684)
 Lag 1 residual autocorrelation = 0,190641

Gian đồ Pareto cho Hiệu suất phản ứng Y



Hình 2. Phân tích phương sai (ANOVA) và giản đồ Pareto các thông số ảnh hưởng

Tiến hành tối ưu hóa hiệu suất tổng hợp thuốc phóng xạ ^{32}P -chromic phosphate theo phương trình hồi quy: $Y = 37,74 + 5,63x_1 + 7,29x_2 + 43,13x_3 - 0,14x_4 + 60,21x_5$ với $R^2 = 96\%$ thu được kết quả: nồng độ H_2CrO_4 (x_1) là 0,45 mM; nồng độ H_3PO_4 (x_2) là 0,48 mM; nồng độ Na_2SO_3 (x_3) là 0,2 mM; thời gian phản ứng (x_4) là 10 phút và nhiệt độ phản ứng (x_5) là 102°C với hiệu suất phản ứng tối ưu đạt 87,67 % (Bảng 2).

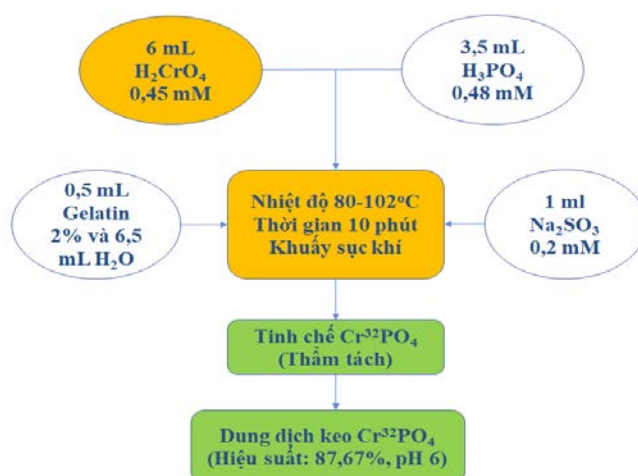
Bảng 2. Tối ưu hóa hiệu suất tổng hợp thuốc phóng xạ ^{32}P -chromic phosphate

Tối ưu hóa hiệu suất tổng hợp
 Giá trị tối ưu: $Y = 87,667$

Thông số	Mức dưới	Mức trên	Giá trị tối ưu
X1	0,2	0,8	0,453
X2	0,2	0,8	0,483
X3	0,1	0,3	0,21
X4	5,0	15,0	10,0
X5	70,0	120,0	102,62

Như vậy, việc nghiên cứu tính toán dựa trên các thí nghiệm thực tế thu được hiệu suất phản ứng khá cao (87,67 %) với các giá trị ban đầu tối ưu. Đây là cơ sở tính toán quan trọng trong nghiên cứu khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến tổng hợp thuốc phóng xạ ^{32}P -chromic phosphate.

Từ đó, chúng tôi đưa ra quy trình tổng hợp thuốc phóng xạ ^{32}P -chromic phosphate theo sơ đồ sau (Hình 3).



Hình 2. Quy trình tổng hợp thuốc phóng xạ ^{32}P -chromic phosphate

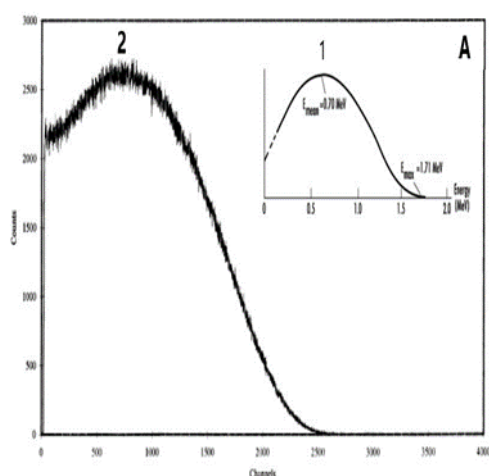
3.2. Kiểm tra chất lượng thuốc phóng xạ ^{32}P -chromic phosphate

Thuốc phóng xạ ^{32}P -chromic phosphate có màu xanh lục. pH của ^{32}P -chromic phosphate là 6,0-7,0.

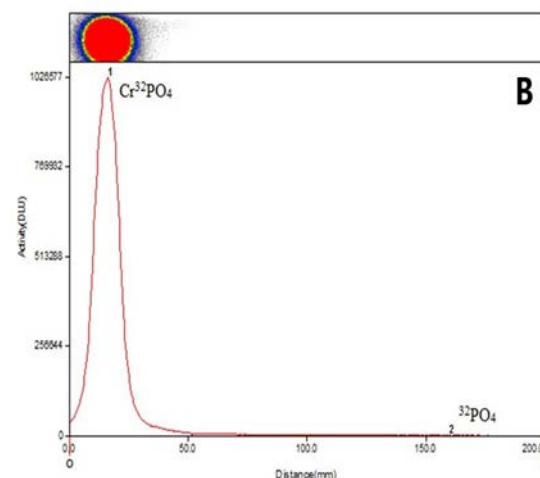
Độ tinh khiết hạt nhân được kiểm tra trên phổ kế beta Aloka tại Viện nghiên cứu Hạt nhân. Kết quả cho thấy phổ tia beta của ^{32}P - cromic phosphate chứa đồng vị phóng xạ P-32 giống với phổ tia beta của dung dịch chuẩn ^{32}P (Hình 4). Độ tinh khiết hạt nhân của ^{32}P - chromic phosphate lớn hơn 99,9%.

Kết quả đo độ tinh khiết hóa phóng xạ trên máy tự chụp Cyclone bằng sắc kí lớp mỏng ITLC trong dung môi Isopropyl alcohol: Axit tricloacetic 20%: Amoni hydroxit 25%: nước theo tỉ lệ 75: 3,4: 0,3:25, cho thấy sản phẩm $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$ nằm tại vị trí $R_f = 0,1-0,2$, đồng vị phóng xạ P-32 ở dạng ion tự do $^{32}\text{PO}_4$ di chuyển về tuyến trên của dung môi với độ tinh khiết hóa phóng xạ lớn hơn 99,5% (Hình 5).

Kết quả thử độ vô khuẩn của ^{32}P -chromic phosphate cho thấy khi quan sát bằng mắt thường đối với các chai đối chứng dương tính: dung dịch trong chai bị đục, thấy rõ nhất vào ngày quan sát thứ ba trở đi, và cho đến các ngày cuối, vi khuẩn kỵ khí và vi khuẩn hiếu khí phát triển trong các môi trường FTM và SCD. Các chai đối chứng âm tính không bị nhiễm trong suốt quá trình theo dõi. Các chai mẫu thuốc quan sát thấy không bị nhiễm trong quá trình theo dõi. Như vậy mẫu đạt yêu cầu thử vô khuẩn kiểm nghiệm thuốc.



Hình 4. Phổ beta chuẩn của ^{32}P (1) (IAEA TECDOC) [3] và phổ beta của ^{32}P - chromic phosphate (2)



Hình 5. Độ tinh khiết hóa phóng xạ của $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$

Kết quả kiểm tra nội độc tố vi khuẩn cho thấy hàm lượng endotoxin chứa trong chai ^{32}P -chromic phosphate đo được kết quả là 3,34 EU/mL, đây là liều đơn cho một lần tiêm, như vậy tổng EU/mL của thuốc tiêm là 0,066 EU/ml/kg (giả sử trọng lượng trung bình của người là 50 kg). Kết quả này nhỏ hơn 5 EU/ml/kg theo tiêu chuẩn Dược điển Mỹ 35. Như vậy, thuốc đạt tiêu chuẩn thử nội độc tố vi khuẩn.

So sánh chất lượng sản phẩm thuốc ^{32}P -chromic phosphate dùng trong nghiên cứu với các tiêu chuẩn của Dược điển Mỹ 35. Kết luận rằng, các đặc trưng của sản phẩm nghiên cứu đạt chất lượng so với tiêu chuẩn của Dược điển Mỹ 35.

Bảng 3. Chất lượng của ^{32}P -chromic phosphate trong nghiên cứu và Dược điển Mỹ 35 [8]

Chỉ tiêu	Dược điển Mỹ 35	Sản phẩm nghiên cứu (^{32}P -chromic phosphate)
pH	3,0 - 6,0	6,0 - 7,0
Độ tinh khiết hóa phóng xạ	>95,0 %	99,5 %
Độ tinh khiết hạt nhân	>99,5 %	99,9 %
Độ vô khuẩn	Vô khuẩn	Vô khuẩn
Nội độc tố vi khuẩn	< 5 EU/ml/kg	0,066 EU/ml/kg

4. Kết luận

Đã tổng hợp thành công thuốc phóng xạ ^{32}P -chromic phosphate trên Lò phản ứng Hạt nhân Đà Lạt với công suất 500 kW đáp ứng được các chỉ tiêu theo Dược điển Mỹ 35 như pH của sản phẩm 6,0; Độ tinh khiết hóa phóng xạ đạt 99,5 %; Độ tinh khiết hạt nhân đạt 99,9%; Thuốc đạt vô khuẩn; Thuốc đạt tiêu chuẩn thử nội độc tố vi khuẩn (0,066 EU/ml/kg). Đây là sản phẩm đầy hứa hẹn ứng dụng trong điều trị ung thư hiện nay như ung thư tràn dịch màng phổi, phúc mạc ác tính, ung thư buồng trứng, ung thư tiền liệt tuyến.

❖ **Tuyên bố về quyền lợi:** Các tác giả xác nhận hoàn toàn không có xung đột về quyền lợi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Anghileri, L. J., & Marqués, R. (1967). New colloidal chromic radiophosphate (P32) for local irradiation of the central nervous system. *The International Journal Of Applied Radiation And Isotopes*. [https://doi.org/10.1016/0020-708X\(67\)90038-5](https://doi.org/10.1016/0020-708X(67)90038-5)
- Iarc., I. A. for R. on C. W. H. O. (2012). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. *Globocan*. <https://doi.org/10.1002/ijc.27711>
- International Atomic Energy Agency. (2018). Quality control in the production of radiopharmaceuticals. *Iaea*. <https://doi.org/10.1080/08982119208918974>
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- Prabhakar, G., Mehra, K. S., & Ramamoorthy, N. (1999). Studies on the preparation and evaluation of colloidal chromic phosphate – ^{32}P for possible therapeutic use. *IAEA-SR-209/32*.
- Saha, G. B. (2017). Fundamentals of Nuclear Pharmacy. In *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. <https://doi.org/10.1097/00003072-198501000-00024>
- Zook, J. E., Wurtz, D. L., Cummings, J. E., & Cárdenes, H. R. (2011). Intra-articular chromic phosphate (^{32}P) in the treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis. *Brachytherapy*. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2010.05.006>

**STUDY ON PREPARATION OF ^{32}P -CHROMIC PHOSPHATE RADIOPHARMACEUTICAL
IN DALAT NUCLEAR REACTOR FOR CANCER TREATMENT**

Pham Thanh Minh*, Duong Van Dong, Bui Van Cuong

Nguyen Thanh Nhan, Dang Ho Hong Quang, Nguyen Thanh Binh, Le Van Thuc

Nuclear Research Institute, Dalat City, Vietnam

**Corresponding author: Pham Thanh Minh – Email: phamthanhminhnridl@gmail.com*

Received: March 02, 2021; Revised: March 16, 2021; Accepted: March 20, 2021

ABSTRACT

In this article, the radiopharmaceutical ^{32}P -Chromic phosphate was synthesized in Dalat Nuclear Reactor for studying and optimizing synthetic experimental parameters. Radiochemical purity was tested by paper chromatography with the Cyclone Plus Phosphor Scanner. Radionuclidic purity was tested on Aloka beta spectrometer. Sterility was performed by sterile testing. Bacterial endotoxins were experimented on Endosafe-PTS 100 (Portable Test System, PTS). The radiopharmaceutical ^{32}P -Chromic phosphate synthesized achieved an overall efficiency of 87,67%, radionuclidic purity of 99,90%, radiochemical purity of 99,50%, bacterial endotoxins of 0,066 EU/ml/kg, and sterility. Thus, the radiopharmaceutical ^{32}P -Chromic phosphate meets the standards of American Pharmacopoeia 35 in cancer treatment.

Keywords: ^{32}P -Chromic phosphate; cancer treatment; Dalat nuclear reactor; radiopharmaceutical