

Bài báo nghiên cứu**NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ HẠT VI CẦU Y-90 DẠNG HẠT THỦY TINH
VÀ DẠNG GEL ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GAN TẠI VIỆT NAM**

**Phạm Thành Minh^{1*}, Dương Văn Đông¹, Nguyễn Thanh Nhân¹, Đặng Hồ Hồng Quang¹,
Mai Phước Minh Thành¹, Ngô Thị Thu Thủy¹, Lê Văn Thuận², Trương Minh Trí³**

¹*Viện Nghiên cứu Hạt nhân, Đà Lạt, Việt Nam*

²*Viện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ cao, Trường Đại học Duy Tân, Việt Nam*

³*Viện Nghiên cứu Hóa và Môi trường miền Trung, Phú Yên, Việt Nam*

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

Ngày nhận bài: 11-8-2020; ngày nhận bài sửa: 15-9-2020; ngày duyệt đăng: 25-12-2020

TÓM TẮT

Trong bài báo này, chúng tôi tổng hợp hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh và hạt gel trên Lò phản ứng Hạt nhân Đà Lạt ứng dụng trong điều trị ung thư gan tại Việt Nam. Kích thước và hình thái học của hạt vi cầu Y-90 được kiểm tra bằng phương pháp kính hiển vi điện tử quét phân giải cao (FE-SEM), độ tinh khiết hóa học được kiểm tra bằng phổ tán sắc năng lượng tia X (EDX), độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ kiểm tra bằng phổ kế gamma Canberra-GC-3019-7500SL, độ tinh khiết hóa phóng xạ kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng, độc tố kim loại nặng kiểm tra bằng phương pháp ICP-MS, độ vô khuẩn, nội độc tố vi khuẩn, và độ ổn định của sản phẩm theo thời gian kiểm tra theo Dược điển Anh 2016. Kết quả cho thấy hạt vi cầu phóng xạ Y-90 dạng hạt thủy tinh và hạt gel có kích thước hạt từ 20-30 μm , có hoạt độ riêng cao đáp ứng các chỉ tiêu chất lượng của thuốc phóng xạ theo Dược điển Anh 2016. Đây là sản phẩm thuốc phóng xạ đầy hứa hẹn trong điều trị ung thư gan nguyên phát và thứ phát bằng phương pháp tắc mạch phóng xạ tại Việt Nam.

Từ khóa: ung thư gan; thuốc phóng xạ; hạt vi cầu Y-90 dạng hạt gel; hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh

1. Giới thiệu

Trên thế giới, ung thư gan là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba trong các loại ung thư (Bray et al., 2018). Ung thư gan có thể xuất phát từ tế bào nhu mô gan (ung thư gan nguyên phát) hoặc có thể do di căn ung thư từ nơi khác đến (ung thư gan thứ phát). Điều trị ung thư gan có thể sử dụng các phương pháp: phẫu thuật cắt bỏ phần gan mang khối u, ghép gan; phá hủy u tại chỗ bằng sóng cao tần, bằng vi sóng; cắt nguồn máu nuôi khối u phối hợp diệt tế bào ung thư bằng hóa chất (tắc mạch phóng xạ) (El-Serag, & Rudolph, 2007). Tắc

Cite this article as: Phạm Thành Minh, Dương Văn Đông, Nguyễn Thanh Nhân, Đặng Hồ Hồng Quang, Mai Phước Minh Thành, Ngô Thị Thu Thủy, Lê Văn Thuận, & Trương Minh Trí (2020). An investigation on the synthesis of Y-90 glass microspheres and Y-90 gel microspheres for the treatment of liver cancers in Viet Nam. *Ho Chi Minh City University of Education Journal of Science*, 17(12), 2110-2119.

mạch phóng xạ bằng hạt vi cầu ^{90}Y được áp dụng lần đầu tiên ở Mỹ năm 2000 và hiện nay ứng dụng lâm sàng bằng hạt vi cầu ^{90}Y đang ngày càng mở rộng (Townsend et al., 2009).

Phương pháp tắc mạch bằng hạt vi cầu phóng xạ để điều trị ung thư gan là một kỹ thuật khó và mới chỉ có vài nước trên thế giới thực hiện được. Theo đó, các hạt vi cầu phóng xạ sau khi được bơm trực tiếp vào động mạch gan sẽ gây tắc mạch, cắt nguồn dinh dưỡng nuôi khối u; đồng thời phát ra bức xạ Beta để tiêu diệt các tế bào ung thư, làm giảm thể tích hoặc làm tiêu tan hoàn toàn khối u gan mà ảnh hưởng rất ít đến các bộ phận xung quanh (Townsend et al., 2009; Welsh et al., 2006).

Đồng vị phóng xạ được sử dụng là Yttrium-90 (Y-90) gắn vào các hạt vi cầu để đưa qua đường động mạch đến đường mao mạch khối u gan phát ra năng lượng beta có độ thâm xuyên trung bình 2,5 mm và tối đa là 11 mm nên tiêu hủy tế bào ung thư chọn lọc và ít gây tổn hại cho tế bào gan lành xung quanh (Saha, 2017).

Ưu điểm nổi bật của kỹ thuật này là tạo ra liều chiếu xạ cao tại khối u trong khi các tổ chức lành xung quanh chịu liều chiếu xạ thấp, vì thế, ít gây ra các tác dụng phụ, giảm biến chứng điều trị. Người bệnh sau khi điều trị có thể ra viện ngay ngày hôm sau. Bằng phương pháp điều trị này không chỉ mang lại lợi ích cho các bệnh nhân ung thư gan nguyên phát không còn khả năng phẫu thuật mà còn cho cả các bệnh nhân ung thư khác như ung thư đại trực tràng, ung thư vú, ung thư buồng trứng... di căn vào gan (Bunck et al., 2017).

TheraSphere là hạt thủy tinh vi cầu phóng xạ đã được FDA chấp thuận vào năm 2002 có tương thích sinh học được sản xuất bằng cách trộn oxit $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ với oxit Al_2O_3 và SiO_2 siêu tinh khiết, sau đó được nung nóng chảy trong lò ở nhiệt độ 1500°C . Sau khi làm nguội, ^{89}Y thủy tinh được nghiền và được làm tròn bề mặt bằng cách phun qua một hệ thống gia nhiệt cao tầng dùng nhiệt khí gas và Oxy. Các hạt thủy tinh vi cầu được lọc qua sàng để chọn những hạt có đường kính từ 20 đến 30 μm . Sau đó, hạt thủy tinh vi cầu này được đem chiếu xạ trong lò phản ứng hạt nhân để ^{89}Y tạo ^{90}Y (K. et al., 2012).

Hiện nay, có nhiều tác giả đã nghiên cứu tổng hợp hạt vi cầu Y-90 dạng gel trên các lò phản ứng hạt nhân khác nhau. Các kết quả này cho thấy hạt vi cầu Y-90 dạng gel có khả năng ứng dụng điều trị ung thư gan hiệu quả trong y học (Bunck et al., 2017).

Tại Việt Nam, hiện nay đã có nhiều công trình nghiên cứu về dược chất phóng xạ nhưng chưa thấy tài liệu nào công bố công trình nghiên cứu liên quan đến việc điều chế dược chất phóng xạ Y-90 dạng hạt thủy tinh và gel. Nguồn dược chất vi cầu phóng xạ Y-90 dạng hạt thủy tinh và gel chủ yếu nhập khẩu từ Úc với giá thành lên đến 300 triệu cho một liều điều trị. 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, trong đó có ung thư gan, phổi... đã mang tới cơ hội điều trị tốt hơn, 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 dược chất phóng xạ Y-90 dạng

hạt thủy tinh và gel trong nước nhằm đáp ứng được nhu cầu sử dụng và giảm chi phí cho bệnh nhân là mục tiêu của Ngành hạt nhân.

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

2.1. Hóa chất, thiết bị

Tất cả hóa chất sử dụng trong bài báo này bao gồm Y_2O_3 99,9%, SiO_2 99,9%, Al_2O_3 99,9%, $Y(NO_3)_3$ 99,9%, Ascorbic acid, Na_3PO_4 96%, NH_4OH 25%, HNO_3 68%, 2-ethylhexanol 99,7%, Span 80 99,8%, Octadecylamine 99,8%, C_2H_5OH 99,5%, CH_3COONH_4 99%, $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ 99,6%, HCl 36,5%, NaOH 98% được mua từ hãng Merck (Đức). Lò phản ứng Hạt nhân Đà Lạt công suất 500 kW.

2.2. Phương pháp tổng hợp hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh

Hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh được tổng hợp với các thành phần như sau (Bortot et al., 2012):

Bảng 1. Thành phần tham gia tạo hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh

Mẫu	% khối lượng SiO_2	% khối lượng Al_2O_3	% khối lượng Y_2O_3
GL1	20	10	70
GL2	70	10	20
GL3	70	20	10
GL4	20	45	35

Cân chính xác theo trọng lượng đã định sẵn (Bảng 1) vào chén nung Platinum, cho vào lò nung điện tử nung ở nhiệt độ $1600^\circ C$ trong vòng 2 giờ. Chuyển nhanh sản phẩm ra ngoài trộn đều và đổ nhanh vào nước lạnh để tạo hiệu ứng vỡ hạt. Tuyển các sản phẩm thành các nhóm có kích thước khác nhau phù hợp với mục đích sử dụng. Hạt thủy tinh lúc này cần phải được làm tròn và nhẵn bề mặt bằng cách phun qua một hệ thống gia nhiệt cao tầng dùng nhiệt khí gas và Oxy. Kết thúc quá trình này sẽ tuyển hạt một lần nữa để chọn đúng sản phẩm cần dùng (Bortot et al., 2012). Sản phẩm này chứa một lượng Y-89 trong hợp phần và đem chiếu xạ neutron trên Lò phản ứng Hạt nhân Đà Lạt với các thông số chiếu xạ: Thông lượng neutron nhiệt $2,3 \cdot 10^{13}$ n/cm²/s; Khối lượng mẫu chiếu 1g; Thời gian chiếu xạ 180 giờ; Thời gian ủ nguội 24 giờ. Sau khi chiếu xạ, sản phẩm thu được là hạt Y-90 Microspheres dạng hạt thủy tinh và được hòa tan trong 5 mL NaCl 0,9 % cho các nghiên cứu tiếp theo.

2.3. Phương pháp tổng hợp hạt vi cầu Y-90 dạng hạt gel

Hạt vi cầu Y-90 Microsphere dạng gel được tổng hợp theo quy trình sau:

Quá trình tạo sol: $Y(NO_3)_3$ được chuẩn bị từ hòa tan 2 g bột Y_2O_3 trong dung dịch HNO_3 đậm đặc với tỉ lệ khối lượng là 1:3 trong hệ đun hồi lưu. Sau khi làm lạnh, dung dịch được pha loãng bằng 100 mL nước cất 2 lần và thêm từ từ dung dịch NH_4OH đậm đặc vào cho đến khi kết tủa $Y(OH)_3$ xuất hiện. Kết tủa được lọc và rửa với nước cất 2 lần cho đến khi dung dịch lọc có pH 7. Sau đó cho kết tủa vào cốc thủy tinh và hòa tan bằng nước cất 2 lần, khuấy đến khi dung dịch tạo thành dạng sền sệt. Thêm 2 g axit ascorbic vào hỗn hợp trên, khuấy 30 phút ở nhiệt độ $50^\circ C$ để tạo thành phức có màu vàng sáng (Łada et al., 2016).

Quá trình tạo gel: cho 100 mL dung dịch 2-ethylhexanol-1 vào cốc chứa phức trên, thêm 2% dung dịch Span-80, 2 mL dung dịch Octadecylamine (Octadecylamine hòa tan trong dầu hỏa với tỉ lệ 1:1), khuấy 30 phút ở nhiệt độ phòng thu được kết tủa dạng gel. Sau đó, kết tủa gel được rửa 3 lần với dung dịch C_2H_5OH . Kết tủa được làm khô ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ, sau đó sấy ở nhiệt độ $200^{\circ}C$ trong 4 giờ với tốc độ nhiệt $1^{\circ}C/min$, tiếp theo nung $400^{\circ}C$ trong 2 giờ, và cuối cùng nung $650^{\circ}C$ trong 2 giờ với tốc độ nhiệt $2^{\circ}C/min$. Sản phẩm cuối cùng được rây qua sàng có đường kính $63\ \mu m$ (Łada et al., 2016).

Kết thúc quá trình này sẽ tuyển hạt một lần nữa để chọn đúng sản phẩm cần dùng. Sản phẩm này chứa một lượng Y-89 trong hợp phần và đem chiếu xạ neutron trên Lò phản ứng Hạt nhân Đà Lạt sẽ thu được các sản phẩm Y-90 Microspheres. Điều kiện chiếu xạ: thông lượng neutron nhiệt: $2,3.10^{13}\ n/cm^2/s$; khối lượng mẫu chiếu: 1g; thời gian chiếu xạ: 180 giờ; thời gian ủ nguội: 24 giờ (Łada et al., 2016).

2.4. Đặc trưng và kiểm tra chất lượng sản phẩm

Hình thái học và kích thước hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh và gel được kiểm tra bằng kính hiển vi điện tử quét phân giải cao FE-SEM (S-4800, Hitachi, $U=10kV$) tại Trường Đại học Khoa học Tự nhiên Thành phố Hồ Chí Minh (Janssen, 2015). Phân tích kiểm tra đánh giá độ tinh khiết hóa học được thực hiện bằng phương pháp phổ tán sắc năng lượng tia X (EDX) (Abd Mutalib et al., 2017). Kiểm tra đánh giá độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ sử dụng phổ kế gamma (Gamma Ray Spectrometer), Canberra-GC-3019-7500SL (Mỹ) (Goldsten et al., 2007). Kiểm tra đánh giá độ tinh khiết hóa phóng xạ sử dụng sắc kí lớp mỏng ITLC kích thước $1 \times 10\ cm$ trong dung môi NaCl 0,9 % trên hệ máy tự chụp Cyclone (Santiago, & Strobel, 2013). Độ vô khuẩn được kiểm tra theo Dược điển Anh 2016: Mẫu thuốc được cấy bằng phương pháp cấy thuốc trực tiếp vào môi trường Fluid thioglycollate medium (FTM) và Soya-bean casein digest medium (SCD). Lượng mẫu cấy vào môi trường theo tỉ lệ 4 mL dung dịch mẫu trong 40 mL môi trường. Ủ trong môi trường FTM ở $30-35^{\circ}C$ và SCD ở nhiệt độ $20 \div 25^{\circ}C$, quan sát 14 ngày liên tục (British Pharmacopoeia commission, 2016). Nội độc tố vi khuẩn được thực hiện trên máy Endosafe-PTS 100 (Portable Test System, PTS) theo Dược điển Anh 2016: Pha loãng mẫu 40 lần dùng nước cất pha tiêm lấy từ chai gốc $185\ MBq/ml$. Lấy $100\ \mu l$ chai gốc pha thành 4 ml, sau đó đo nội độc tố vi khuẩn (British Pharmacopoeia commission, 2016). Kiểm tra đánh giá độc tố kim loại nặng được thực hiện bằng phương pháp ICP-MS (Nageswaran et al., 2017). Đánh giá độ ổn định của thuốc theo các chỉ tiêu như cảm quan, pH, độ tinh khiết hóa phóng xạ, độ tinh khiết hạt nhân, nội độc tố vi khuẩn tại các thời điểm sau tổng hợp 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, và 8 giờ (British Pharmacopoeia commission, 2016).

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Ảnh hưởng của hàm lượng các chất tham gia phản ứng để điều chế các hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh

Kết quả khảo sát cho thấy hoạt độ riêng của hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh phụ thuộc vào hàm lượng $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ ban đầu, trong đó các mẫu GL2 – GL4 có hoạt độ phóng xạ khá thấp, mẫu GL1 có hàm lượng $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ cao nhất (70% khối lượng) nên có hoạt độ cao 630 mCi/g, hoạt độ phóng xạ này đủ cho các nghiên cứu tiền lâm sàng tiếp theo.

Bảng 2. Hoạt độ phóng xạ của hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh

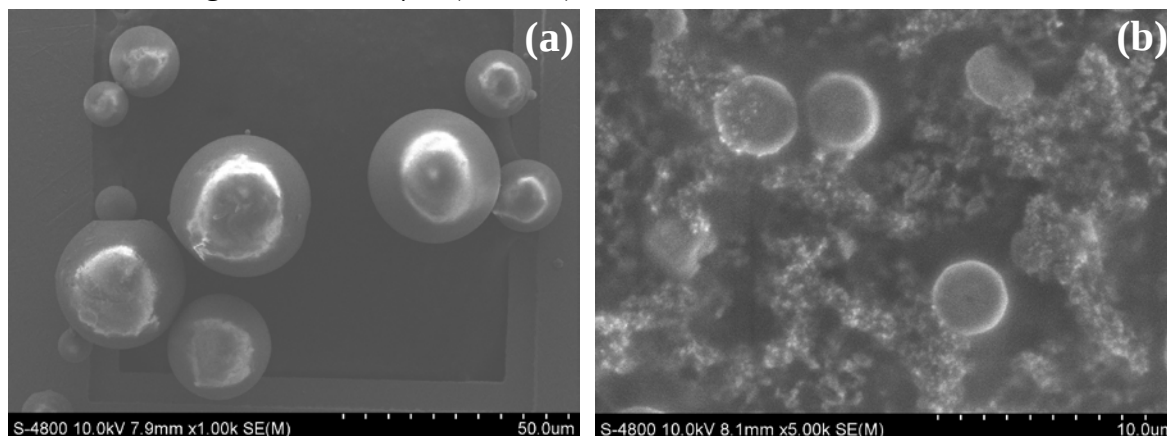
Mẫu	% khối lượng SiO ₂	% khối lượng Al ₂ O ₃	% khối lượng Y ₂ O ₃	Hoạt độ phóng xạ riêng (mCi/g)
GL1	20	10	70	630
GL2	70	10	20	185
GL3	70	20	10	92
GL4	20	45	35	314

3.2. Nghiên cứu điều chế các hạt vi cầu Y-90 dạng Gel

Kết quả thu được hoạt độ riêng Y-90 là 950 mCi/g. So sánh với mẫu hạt vi cầu Y-90 dạng thủy tinh ta thấy, trong cùng điều kiện chiếu mẫu, mẫu hạt vi cầu Y-90 dạng gel có hoạt độ riêng cao gấp 1,3 lần so với mẫu thủy tinh vi cầu. Điều này có thể giải thích là do mẫu hạt vi cầu dạng gel có thành phần trong 1 g có 100% $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$, còn mẫu hạt vi cầu dạng thủy tinh trong 1 g chứa 70% $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$.

3.3. Đặc trưng và kiểm tra chất lượng sản phẩm

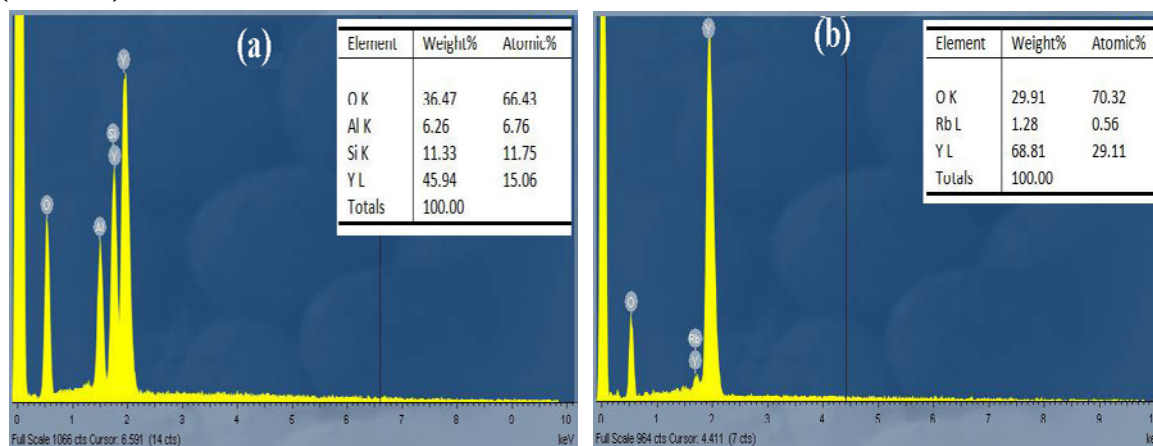
Hình thái học và kích thước của hạt vi cầu Y-90 dạng thủy tinh và dạng gel chụp bằng phương pháp FE-SEM cho thấy, hạt vi cầu Y-90 dạng thủy tinh có dạng hình cầu với kích thước trung bình từ 5 – 30 μm (Hình 1a) và hạt vi cầu Y-90 dạng gel có dạng hình cầu với kích thước trung bình từ 3 – 4 μm (Hình 1b).



Hình 1. FE-SEM hạt vi cầu Y-90 dạng thủy tinh (a) và hạt vi cầu Y-90 dạng gel (b)

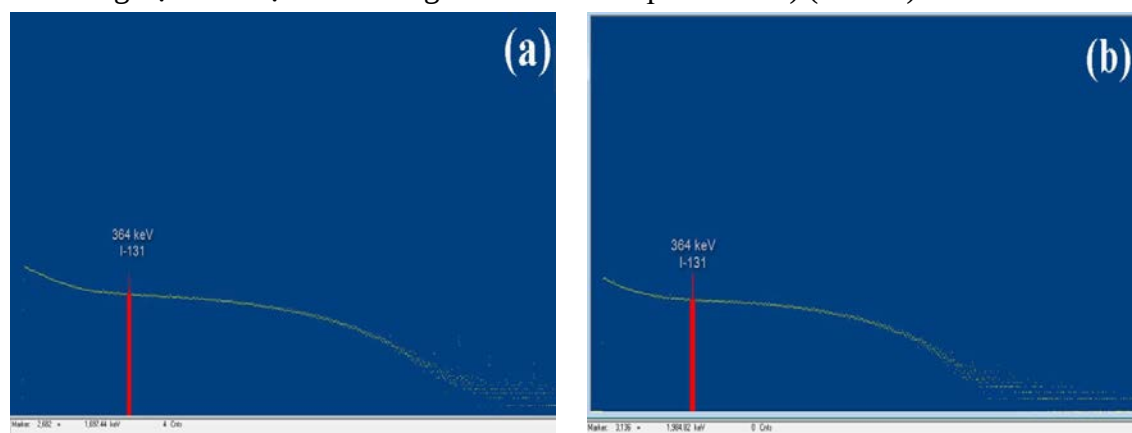
Trên phổ tán sắc năng lượng tia X (EDX) đối với hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh cho thấy mẫu GL1 có chứa 4 nguyên tố chính là O, Al, Si và Y với các thành phần khối lượng và nguyên tử tương ứng (Hình 2a). Đối với hạt vi cầu Y-90 dạng hạt gel cho thấy mẫu có chứa nguyên tố Y (68,81 %.w), O (29,91 %.w) và Rb (1,28 %.w). Như vậy, hạt vi cầu Y-90 dạng gel tổng hợp có chứa nguyên tố Y, O và tạp chất Rb, do Rb là nguyên tố có mặt

trong thành phần của Y_2O_3 ban đầu tham gia phản ứng (chiếm hàm lượng nhỏ 1,28 %.w) (Hình 2b).



Hình 2. EDX của hạt vi cầu Y-90 dạng thủy tinh (a) và hạt vi cầu Y-90 dạng gel (b)

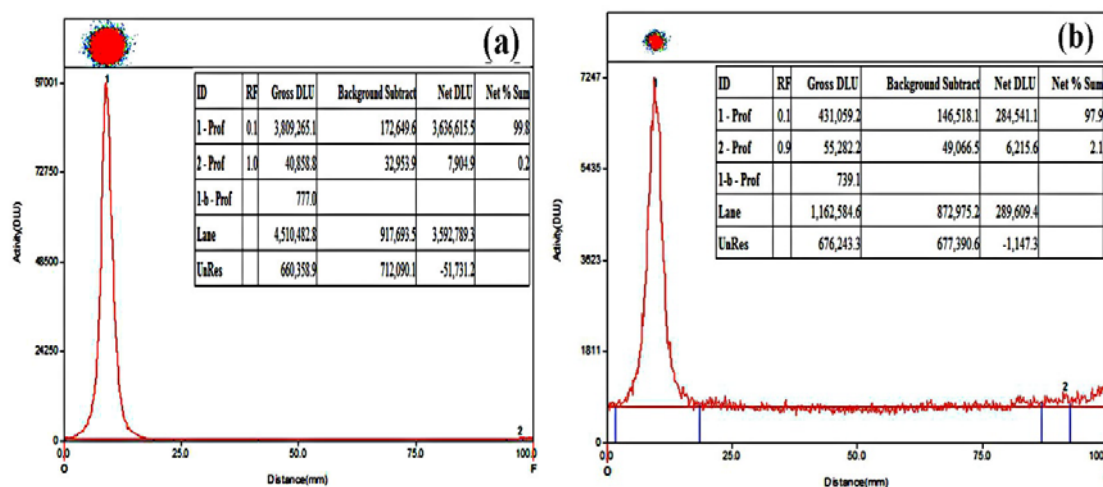
Độ tinh khiết hạt nhân được kiểm tra trên phổ kế tia gamma (Gamma Ray Spectrometer), cho thấy trên 2 dạng hạt vi cầu Y-90, độ tinh khiết hạt nhân đạt trên 99,5%, phổ không chứa các hạt nhân phát gamma nào khác, chỉ có đồng vị I-131 trong mẫu (điều này có thể giải thích là do sau quá trình sản xuất I-131 một ngày, chúng tôi tiến hành phá mẫu thí nghiệm và chịu ảnh hưởng của I-131 chưa phân rã hết) (Hình 3).



Hình 3. Độ tinh khiết hạt nhân

của hạt vi cầu Y-90 dạng thủy tinh (a) và hạt vi cầu Y-90 dạng gel (b)

Độ tinh khiết hóa phóng xạ được kiểm tra bằng sắc kí lớp mỏng ITLC kích thước 1x10 cm trong dung môi NaCl 0,9 % trên hệ máy tự chụp Cyclone cho thấy độ không tinh khiết hóa phóng xạ của hạt vi cầu Y-90 nhỏ hơn 2,1 % (tương ứng với Y-90 tự do ($R_f = 0.9$)) và hạt vi cầu Y-90 ($R_f = 0.1$) có độ tinh khiết là lớn hơn 97 % (Hình 4).

**Hình 4.** Độ tinh khiết hóa phóng xạ

của hạt vi cầu Y-90 dạng thủy tinh (a) và hạt vi cầu Y-90 dạng gel (b)

Độ vô khuẩn trên hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh và gel cho thấy các chai đối chứng dương tính quan sát bằng mắt cho thấy dung dịch trong chai bị đục, thấy rõ nhất vào ngày thứ ba trở đi, và đến các ngày cuối, vi khuẩn kỵ khí và vi khuẩn hiếu khí phát triển mạnh trong các môi trường FTM và CSD. Các chai đối chứng âm tính không bị nhiễm trong suốt quá trình theo dõi. Các chai mẫu thuốc quan sát thấy cũng không bị nhiễm trong quá trình theo dõi. Như vậy, cả hai dạng hạt vi cầu đều đạt yêu cầu thử vô khuẩn kiểm nghiệm thuốc.

Kiểm tra nội độc tố vi khuẩn cho thấy hàm lượng nội độc tố vi khuẩn (Endotoxin) chứa trong chai hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh và gel tương ứng là 4,57 EU/mL và 5,18 EU/mL, đây là liều đơn cho một lần tiêm. Giả sử trọng lượng trung bình của người là 50 kg, khi đó endotoxin trong liều tiêm là từ 0,091 EU/ml/kg và 0,104 EU/ml/kg, tương ứng. Liều tiêm này thấp hơn so với quy định của Dược điển Anh 2016 (lượng endotoxin nhỏ hơn 5 EU/ml/kg). Cho nên, thuốc đạt tiêu chuẩn thử nội độc tố vi khuẩn.

Kết quả kiểm tra độc tố kim loại nặng bằng phương pháp ICP-MS cho thấy, hàm lượng các nguyên tố (Cd, Hg, Pb, As) nằm trong giới hạn cho phép của Dược điển Anh 2016 (Bảng 3).

Bảng 3. Hàm lượng kim loại nặng trong hạt vi cầu Y-90

Mẫu	Cd (mg/kg)	Hg (mg/kg)	Pb (mg/kg)	As (mg/kg)
Hạt vi cầu Y-90 dạng thủy tinh	0,019 ± 0,003	0,014 ± 0,025	0,45 ± 0,065	1,45 ± 0,10
Hạt vi cầu Y-90 dạng gel	0,018 ± 0,002	0,011 ± 0,014	0,43 ± 0,062	1,47 ± 0,11
Dược điển Anh 2016	0,2	0,3	0,5	1,5

Kết quả kiểm tra đánh giá độ ổn định của thuốc theo thời gian tại các thời điểm sau tổng hợp 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, và 8 giờ cho thấy các chỉ tiêu sau khi kiểm nghiệm lại như: pH, độ tinh khiết hóa phóng xạ, độ tinh khiết hạt nhân và nội độc tố vi khuẩn đều đáp ứng theo yêu cầu của Dược điển Anh 2016. Cho nên thuốc ổn định trong thời gian 8 giờ (Bảng 4).

Bảng 4. Độ ổn định của hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh và hạt gel

Chỉ tiêu	Chất lượng	2 giờ	4 giờ	6 giờ	8 giờ
Màu sắc	Dung dịch trong suốt, không màu, hạt màu trắng	không màu, hạt màu trắng	không màu, hạt màu trắng	không màu, hạt màu trắng	không màu, hạt màu trắng
pH	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Độ tinh khiết hóa phóng xạ	> 95,0%	95,8%	95,7%	95,5%	95,6%
Độ tinh khiết hạt nhân	>99,9%	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%
Nội độc tố vi khuẩn	5 EU/ml/kg	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

So sánh với Dược điển Anh 2016, sản phẩm hạt vi cầu Y-90 dạng hạt thủy tinh và dạng gel của chúng tôi được tổng hợp từ Lò phản ứng Hạt nhân Đà Lạt đạt theo tiêu chuẩn Dược điển Anh 2016 (Bảng 5).

Bảng 5. So sánh hạt vi cầu Y-90 với Dược điển Anh 2016

(British Pharmacopoeia commission, 2016)

STT	Chỉ tiêu	Dược điển Anh 2016	Hạt vi cầu Y-90 dạng thủy tinh	Hạt vi cầu Y-90 dạng gel
1	pH	7,4	7,4	7,4
2	Độ tinh khiết hạt nhân	$\geq 99,9\%$	99,99%	99,99%
3	Độ tinh khiết hóa phóng xạ	$\geq 96\%$	$\geq 96\%$	$\geq 96\%$
4	Nội độc tố vi khuẩn	< 5 EU/mL/kg	0,091 EU/ml/kg	0,104 EU/ml/kg
5	Vô khuẩn	Vô khuẩn	Vô khuẩn	Vô khuẩn

4. Kết luận

Hạt vi cầu phóng xạ Y-90 dạng hạt thủy tinh và dạng gel đã được tổng hợp thành công trên Lò phản ứng Hạt nhân Đà Lạt có công suất 500 kW (Việt Nam) với kích thước hạt từ 20-30 μm đáp ứng các chỉ tiêu chất lượng của thuốc phóng xạ theo Dược điển Anh 2016. Hạt vi cầu phóng xạ Y-90 dạng hạt thủy tinh và dạng gel có hoạt độ riêng cao từ 630-950 mCi/g, có đủ khả năng ứng dụng trên tiền lâm sàng và lâm sàng. Đây là sản phẩm thuốc phóng xạ đầy hứa hẹn trong điều trị ung thư gan nguyên phát và thứ phát bằng phương pháp tắc mạch phóng xạ tại Việt Nam.

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Abd Mutalib, M., Rahman, M. A., Othman, M. H. D., Ismail, A. F., & Jaafar, J. (2017). Scanning Electron Microscopy (SEM) and Energy-Dispersive X-Ray (EDX) Spectroscopy. *Membrane Characterization*, 161-179.
- Bortot, M. B., Prastalo, S., & Prado, M. (2012). Production and Characterization of Glass Microspheres for Hepatic Cancer Treatment. *Procedia Materials Science*, 1, 351-358.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality. *CA Cancer J Clin*, 68, 394-424.
- British Pharmacopoeia commission. (2016). British Pharmacopoeia 2016. *Appendix XIII: Particulate Contamination: Sub-Visible Particles*.
- Bunck, A. C., Pinto Dos Santos, D., Chang, D. H., Reiser, M., Pfister, D., Bunck, A., Drzezga, A., Maintz, D., & Schmidt, M. (2017). Successful Yttrium-90 Microsphere Radioembolization for Hepatic Metastases of Prostate Cancer. *Case Reports in Oncology*, 10(2), 627-633.
- El-Serag, H. B., & Rudolph, K. L. (2007). Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*, 132(7), 2557-2576.
- Goldsten, J. O., Rhodes, E. A., Boynton, W. V., Feldman, W. C., Lawrence, D. J., Trombka, J. I., Smith, D. M., Evans, L. G., White, J., Madden, N. W., Berg, P. C., Murphy, G. A., Gurnee, R. S., Strohbehn, K., Williams, B. D., Schaefer, E. D., Monaco, C. A., Cork, C. P., Del Eckels, J., ... Witte, M. C. (2007). The MESSENGER gamma-ray and neutron spectrometer. *Space Science Reviews*, 131, 339-391.
- Janssen, G.-J. (2015). Information on the FESEM (Field-emission Scanning Electron Microscope). *Radboud University Nijmegen*.
- K., K.-J., J., M., A., S., J., X., & E., M. (2012). Therasphere radioembolization of metastatic insulinoma in the post-transplant liver: A case report and review of the literature. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 23(6), 853e34.
- Łada, W., Iller, E., Wawszczak, D., Konior, M., & Dziel, T. (2016). 90Y microspheres prepared by sol-gel method, promising medical material for radioembolization of liver malignancies. *Materials Science and Engineering: C*, 67, 629-635.
- Nageswaran, G., Choudhary, Y. S., & Jagannathan, S. (2017). Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Spectroscopic Methods for Nanomaterials Characterization*, 163-194.
- Saha, G. B. (2017). Fundamentals of Nuclear Pharmacy. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, Springer, XVII, 428.
- Santiago, M., & Strobel, S. (2013). Thin layer chromatography. *Methods in Enzymology*, 533, 303-324.
- Townsend, A., Price, T., & Karapetis, C. (2009). Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. Art. No.: CD007045.
- Welsh, J. S., Kennedy, A. S., & Thomadsen, B. (2006). Selective internal radiation therapy (SIRT) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 66(2), S62-S73.

AN INVESTIGATION ON THE SYNTHESIS OF Y-90 GLASS MICROSPHERES AND Y-90 GEL MICROSPHERES FOR THE TREATMENT OF LIVER CANCERS IN VIET NAM

Pham Thanh Minh^{1*}, Duong Van Dong¹, Nguyen Thanh Nhan¹, Dang Ho Hong Quang¹, Mai Phuoc Minh Thanh¹, Ngo Thi Thu Thủy¹, Le Van Thuan², Truong Minh Tri³

¹Nuclear Research Institute, Dalat City, Vietnam

²Institute of Research & Development, Duy Tan University, Vietnam

³The Mien Trung Institute for Chemistry and Environment Research, Phu Yen City, Vietnam

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

Received: August 11, 2020; Revised: September 15, 2020; Accepted: December 25, 2020

ABSTRACT

In this article, Y-90 glass microspheres and Y-90 gel microspheres are synthesized in Da Lat Nuclear Reactor for treating liver cancers. The morphology and size of Y-90 microspheres were checked by field emission scanning electron microscopy (FE-SEM), chemical purity was checked by energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDX), radionuclide purity was analysed by gamma ray spectrometer Canberra-GC-3019-7500SL, radiochemical purity was checked by the instant thin layer chromatography, toxic heavy metals (ICP-MS), and sterility, bacterial endotoxins, and product stability over time were analysed by British Pharmacopoeia 2016. The results showed that the Y-90 glass microspheres and Y-90 gel microspheres have the particle sizes of 20-30 μm and a high specific activity to meet the quality standards of radiopharmaceuticals according to British Pharmacopoeia 2016. This is a promising radiopharmaceutical for the treatment of primary and secondary liver cancers using radioembolization in Vietnam.

Keywords: liver cancer; radiopharmaceutical; Y-90 gel microspheres; Y-90 glass microsphere