

NGHIÊN CỨU TÁCH ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ ^{90}Y
TỪ NGUỒN $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ BẰNG KỸ THUẬT THẨM CHỌN LỌC
QUA MÀNG POLYTETRAFLUOROETHYLENE TẮM DUNG MÔI PC88A

Nguyễn Thị Thu¹, Nguyễn Thị Khánh Giang¹, Nguyễn Thị Ngọc¹
Bùi Văn Cường¹, Đặng Hồ Hồng Quang¹, Nguyễn Thanh Bình¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Điều chế và kiểm tra chất lượng đồng vị phóng xạ Yttrium-90 (^{90}Y) từ nguồn $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ để sản xuất thuốc phóng xạ gắn ^{90}Y dùng trong điều trị ung thư. **Đối tượng và phương pháp:** ^{90}Y được tách khỏi nguồn $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ dùng màng Polytetrafluoroethylene (PTFE) tẩm 2-ethylhexyl 2-ethylhexyl phosphonic acid (PC88A) khảo sát với hoạt độ từ 5 - 100 mCi và thời gian tách từ 01 - 12 giờ. ^{90}Y trong HNO_3 được chuyển thành dạng ^{90}Y -acetate bằng phương pháp thẩm qua màng PTFE tẩm octyl (phenyl)-N, N-diisobutylcarbamoymethyl phosphine oxide (CMPO). Đồng vị phóng xạ ^{90}Y được kiểm tra độ tinh khiết hạt nhân bằng phương pháp sắc ký giấy và phương pháp đo phổ gamma. **Kết quả:** Hiệu suất tách ^{90}Y đạt > 90% ở hoạt độ 100 mCi và thời gian tách từ 6 - 12 giờ. Độ tinh khiết hạt nhân của ^{90}Y đạt > 99,999% và gắn với kháng thể đạt > 98%. **Kết luận:** ^{90}Y đạt các chỉ tiêu chất lượng để sử dụng trong lâm sàng.

* Từ khóa: $^{90}\text{Yttrium}$; $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ Generator; ^{90}Y -DOTA-rituximab; Màng lỏng hỗ trợ.

STUDY ON THE SEPARATION OF ^{90}Y FROM $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ SOURCE
USING PC88A IMPREGNATED SELECTIVELY PERMEABLE
POLYTETRAFLUOROETHYLENE MEMBRANE TECHNIQUE

Summary

Objectives: To prepare and quality control of ^{90}Y from $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ source suitable for producing ^{90}Y -labeled radiopharmaceutical agents used in cancer treatment. **Subjects and methods:** ^{90}Y separated from $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ using Polytetrafluoroethylene (PTFE) membrane impregnated 2-ethylhexyl 2-ethylhexyl phosphonic acid (PC88A) was performed from 5 to 100 mCi radioactivity and from 1 to 12 hours.

¹Viện Nghiên cứu hạt nhân

Người phản hồi: Nguyễn Thị Thu (ngthithu2014@gmail.com)

Ngày nhận bài: 09/9/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 28/9/2022

^{90}Y in HNO_3 was converted to ^{90}Y -acetate using the PTFE impregnated with octyl (phenyl) -N, N- diisobutylcarbamoylmethyl phosphine oxide (CMPO). The collected ^{90}Y was tested for radionuclide purity by paper chromatography and gamma spectrum. **Results:** The ^{90}Y separation yield was more than 90% at 100 mCi, and the separation time was 6 - 12 hours. The radionuclide purity was more than 99.999% and radiolabeling with monoclonal antibodies was 98%. **Conclusion:** ^{90}Y has reached requirements for preclinical experiments.

* *Keywords:* ^{90}Y trium; $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ Generator; ^{90}Y -DOTA-rituximab; Supported liquid membrane.

ĐẶT VẤN ĐỀ

^{90}Y là đồng vị phóng xạ nhân tạo được điều chế đầu tiên vào năm 1937 trong lò phản ứng hạt nhân khi bắn bia ^{89}Y bởi dòng neutron năng lượng cao. Phản ứng hạt nhân là $^{89}\text{Y}(n,\gamma)^{90}\text{Y}$ [1]. Việc điều chế ^{90}Y bằng cách này gặp rất nhiều thách thức do tiết diện bắt neutron của ^{89}Y rất thấp (0,001 barn) [2]. Ngày nay, ^{90}Y được điều chế từ nguồn $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ - một sản phẩm của phản ứng phân hạch ^{235}U .



Các phương pháp được phát triển để tách ^{90}Y từ nguồn $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ là chiết, kết tủa, trao đổi ion, sắc ký chiết và điện hóa. Hiện nay, ít nhất 34 đồng vị phóng xạ của yttrium từ ^{76}Y - ^{109}Y đã được tổng hợp. Ba trong số đó, các đồng vị phóng xạ ^{86}Y , ^{87}Y và ^{88}Y đang được ứng dụng trong chụp cắt lớp vi tính phát xạ Positron (Positron Emission Tomography - PET). Đặc biệt, ^{90}Y là nhân phóng xạ được dùng

để đánh dấu với các peptid hoặc kháng thể cho điều trị đích bệnh ung thư. ^{90}Y được sử dụng hiệu quả nhờ các tính chất nổi trội như thời gian bán rã là 64 giờ, phát tia beta (β^-) với năng lượng cao 2,3 MeV và đâm xuyên trong mô là 11 mm tương ứng khoảng 600 tế bào. Vì vậy, đồng vị này được nghiên cứu và ứng dụng rộng rãi trong lĩnh vực Y học hạt nhân. Đồng vị này được sử dụng để đánh dấu với các kháng thể, protein và nhiều hợp chất khác dùng cho chẩn đoán và điều trị nhiều bệnh ung thư khác nhau. Ví dụ: Hạt vi cầu ^{90}Y điều trị ung thư gan, ^{90}Y -DOTATOC điều trị ung thư nguyên bào thần kinh, ^{90}Y -Citrate điều trị ung thư tuyến tiền liệt di căn xương, ^{90}Y -Cetuximab/ ^{90}Y -Nimotuzumab điều trị ung thư đầu cổ, ^{90}Y -3p-C-NETA-trastuzumab điều trị ung thư vú, ^{90}Y -Rituximab điều trị ung thư lympho bào B không Hodgkin và nhiều sản phẩm khác đang trong giai đoạn nghiên cứu tiền lâm sàng [3].

Để có thể sử dụng trong điều trị lâm sàng, hai đồng vị ^{90}Sr và ^{90}Y cần phải tách khỏi nhau từ nguồn $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, bởi vì ^{90}Sr có tác động tương tự như canxi trong cơ thể, hấp thu ở xương, gây ra các ảnh hưởng tới sức khỏe con người như bệnh bạch cầu và ung thư xương. Giới hạn hàm lượng của ^{90}Sr trong sản phẩm ^{90}Y là $< 20 \text{ ppm}$ ($2.10^{-3} \%$ tương đương $2 \mu\text{Ci}$). Độ tinh khiết nhân phóng xạ của ^{90}Y $> 99,998\%$. Phương pháp tách 2 ion này đã có từ những năm 1950 dựa trên các nguyên tắc trao đổi ion [1]. Năm 2009, tài liệu báo cáo số 470 của Nguyên tử năng quốc tế [4] đã trình bày chi tiết về một số phương pháp tách và kiểm tra chất lượng ^{90}Y từ $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$. Nghiên cứu này: *Trình bày quá trình điều chế ^{90}Y từ nguồn đồng vị mẹ $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ bằng phương pháp thẩm chọn lọc dùng màng PTFE tẩm PC88A, một chất chiết đặc hiệu các nguyên tố đất hiếm. Kiểm tra chất lượng đồng vị phóng xạ ^{90}Y và thử đánh dấu kháng thể đơn dòng như Rituximab.*

ĐỐI TƯỢNG, NGUYÊN LIỆU, HÓA CHẤT VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng, nguyên liệu, hóa chất nghiên cứu

* Nguyên vật liệu: $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ dạng dung dịch $^{90}\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ 3,7 GBq/1,5 M HNO_3 , độ tinh khiết hạt nhân $> 99,9 \%$,

hoạt độ riêng $> 50 \text{ Ci/g}$, được cung cấp từ Hãng IDB Holland; 2-ethyl hexyl phosphoric acid mono-2-ethyl hexyl ester (PC88A) Hãng Daihachi, Nhật; Octyl(phenyl)-N,N-diisobutylcarbamoylmethyl phosphine oxide (CMPO) Mỹ; Màng PTFE 0,45 μm (Hãng MERCK). Nghiên cứu được thực hiện tại Viện Nghiên cứu hạt nhân.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Phương pháp điều chế ^{90}Y* : Áp dụng phương pháp màng lỏng hỗ trợ (Supported Liquid Membrane - SLM) [2, 5], màng PTFE tẩm PC88A (12 giờ) đặt trong buồng tách bằng thủy tinh hai ngăn có thể tích 5 - 6 mL. Quá trình tách ^{90}Y được khảo sát bằng cách cho nguồn mẹ $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ trong 5 mL dung dịch HNO_3 0,1 M với các hoạt độ phóng xạ lần lượt là 5, 10, 20, 50, 100 mCi, thời gian tách 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 và 12 giờ. ^{90}Y thu được trong dung dịch HNO_3 4 M. Để chuyển ^{90}Y trong dung dịch HNO_3 4 M thành dạng ^{90}Y -acetate, dùng buồng tách 2 ngăn và màng PTFE tẩm CMPO. Quá trình chuyển thành ^{90}Y -acetate được khảo sát bằng cách cho 5 mL ^{90}Y trong HNO_3 4 M với các hoạt độ phóng xạ lần lượt là 20, 50 và 80 mCi, thời gian tách 1, 2, 3, 4, 5 và 6 giờ. ^{90}Y thu được trong dung dịch CH_3COOH 1 M. Cách tính hiệu suất tách ^{90}Y (%):

$$^{90}\text{Y} \% = (A_t/A_0) \times 100$$

Trong đó A_t là hoạt độ phóng xạ (mCi) của ^{90}Y tại thời điểm thu và A_0 là hoạt độ phóng xạ (mCi) của nguồn $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ hoặc nguồn cung cấp.

* *Phương pháp kiểm chuẩn chất lượng ^{90}Y* : Độ tinh khiết hạt nhân của ^{90}Y được kiểm tra bằng phương pháp sắc ký chiết trên giấy EPC (Extraction Paper Chromatography), giấy sắc ký Whatman 1, xử lý bằng PC88A, triển khai trong dung dịch NaCl 0,9%, đo độ nhiễm bản gamma bằng phương pháp đo phổ gamma, dùng phổ kế gamma.

* *Gắn DOTA-rituximab với ^{90}Y* : Dùng chất tạo phức trung gian pSCN-Bn-DOTA (2,4-isothiocyanatobenzyl)-

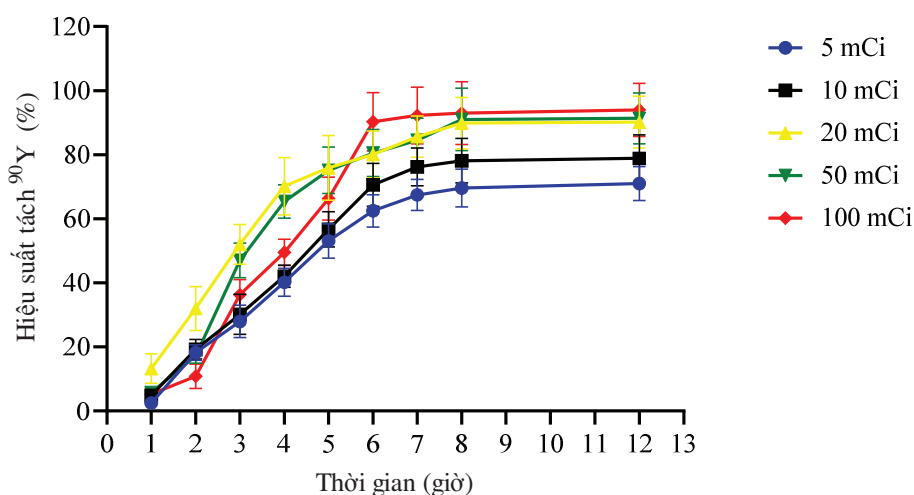
1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetra-acetic acid) để gắn với kháng thể đơn dòng rituximab theo tỷ lệ mol là 25:1, nhiệt độ 37°C , thời gian 15 giờ, pH = 8,5 đệm carbonate 0,2 M. Phức được tinh chế và xác định hàm lượng, đông khô. Sau đó, 100 μg DOTA-rituximab được đánh dấu với đồng vị phóng xạ ^{90}Y -acetate (37 MBq) trong các điều kiện môi trường acetate, pH = 6, ở 37°C trong 60 phút. Phức miễn dịch được kiểm tra chất lượng bằng kỹ thuật Tec-Control Chromatography (TCC).

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm Prism 8.4.3 và tính độ tinh khiết hóa phóng xạ bằng phần mềm OptiQuant 5.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kết quả điều chế ^{90}Y

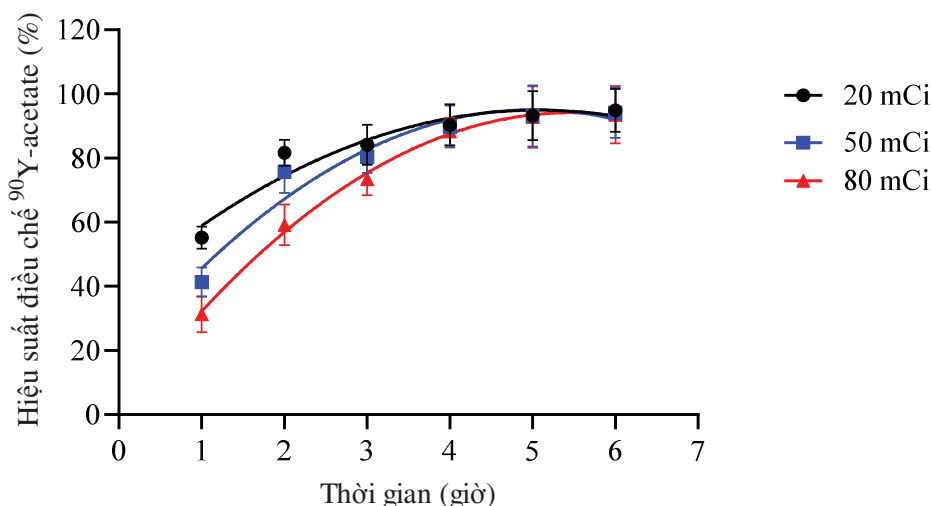
Từ nguồn mẹ $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ (chứa trong dung dịch $^{90}\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$), đồng vị phóng xạ ^{90}Y được khảo sát tách theo thời gian và thu được ^{90}Y với hoạt độ cao trong khoảng thời gian tách từ 6 giờ trở đi (Hình 1).



Hình 1: Hiệu suất tách ^{90}Y từ nguồn $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ tại các hoạt độ 5, 10, 20, 50, 100 mCi (n = 3).

Kết quả tách ^{90}Y từ 5 mCi $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ tại các thời điểm 1, 2, 3, 4, 5, và 6 giờ, hiệu suất tách tăng dần từ 2,5 - 62,5%, sau thời gian từ 6 - 12 giờ, có sự gia tăng chậm của ^{90}Y qua màng (62,5 - 71%). Tương tự, tách 10 mCi và 20 mCi từ $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, sau 6 giờ, hiệu suất đạt khoảng 70,6 - 78,9% và 80,1 - 90,2%. Tách 50 mCi và 100 mCi $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, sau 6 giờ, hiệu suất đạt 80,5 - 91,4% và 90,3 - 94%. Nhìn chung, hiệu suất trung bình tách ^{90}Y đi qua màng tại thời điểm 6 giờ và 12 giờ là $76,8 \pm 10,6\%$ và $85,1 \pm 9,7\%$.

Để chuyển ^{90}Y thu được trong dung dịch HNO_3 4 M thành dạng ^{90}Y -acetate để đánh dấu với các chất peptid và kháng thể dùng trong điều trị, sử dụng màng PTFE tẩm CMPO đặt trong buồng tách hai ngăn. Kết quả đo được cho thấy trong khoảng thời gian từ 4 đến 6 giờ, ^{90}Y đi qua màng với hiệu suất cao nhất là 90,3 - 94,9% (lô 20 mCi), 89,8 - 94,1 (lô 50 mCi) và 88,3 - 93,5% (lô 80 mCi). Như vậy, thời gian được chọn để lấy sản phẩm là từ 4 giờ (Hình 2).

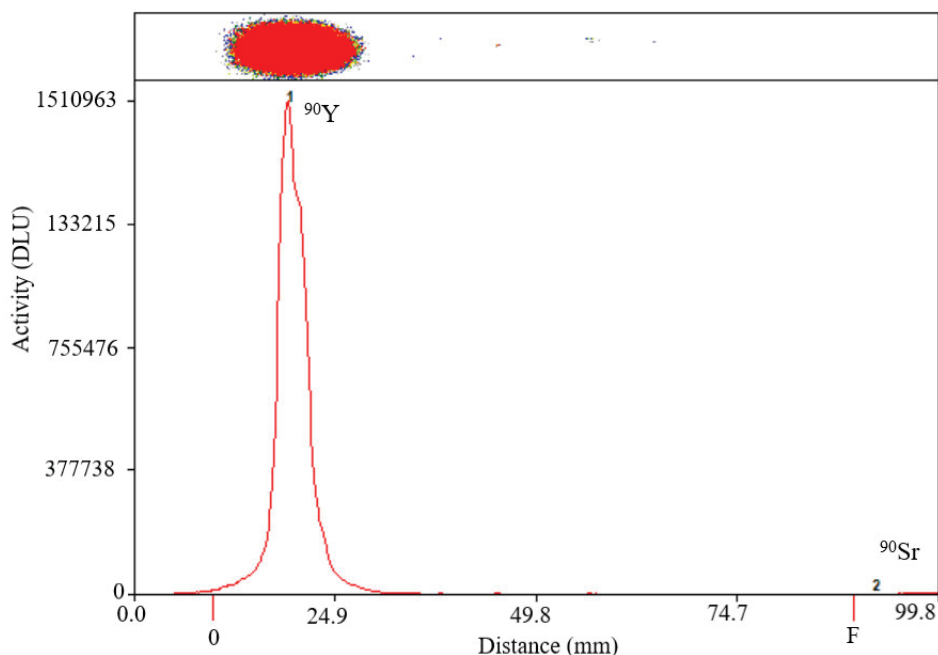


Hình 2: Hiệu suất điều chế ^{90}Y -acetate tại các hoạt độ 20, 50, 80 mCi (n = 3).

Hiệu suất trung bình điều chế ^{90}Y -acetate tại thời điểm 4 giờ và 6 giờ là $89,5 \pm 1,0\%$ và $94,1 \pm 0,7\%$.

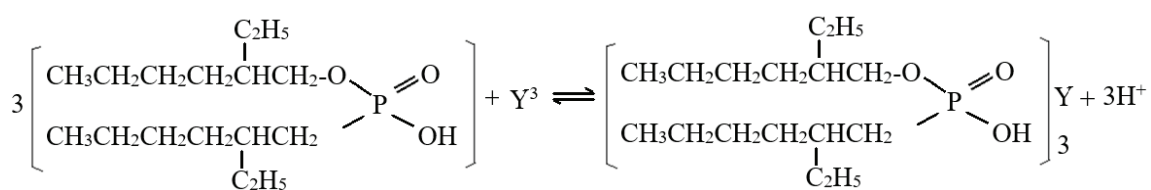
2. Kết quả kiểm tra chất lượng

* *Kết quả kiểm tra độ tinh khiết hạt nhân của ^{90}Y* : Mẫu ^{90}Y sau khi điều chế được kiểm tra chất lượng về độ tinh khiết hạt nhân bằng kỹ thuật EPC. Đồng vị phóng xạ $^{90}\text{Y}^{3+}$ trên băng sắc ký nằm tại vết PC88A mà không di chuyển ra khỏi vị trí gắn (Hình 3).



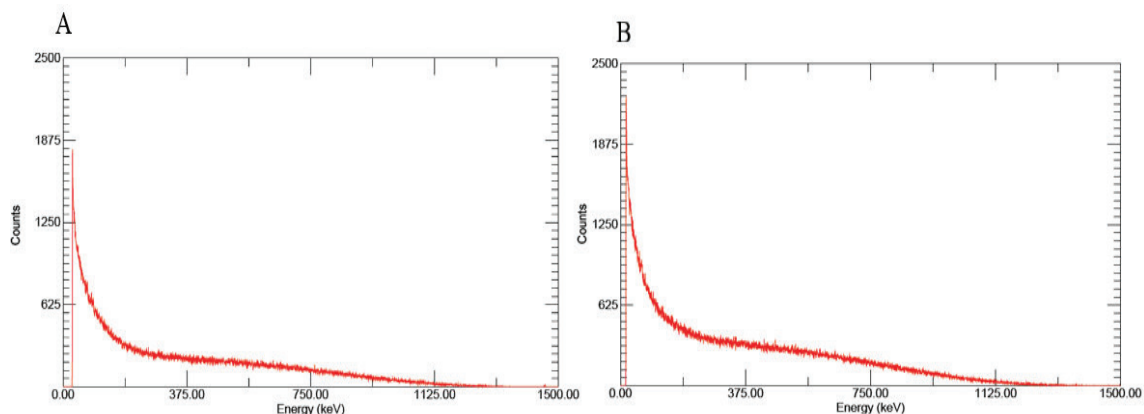
Hình 3: Độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ của ^{90}Y , kỹ thuật EPC, máy phóng xạ tự chụp, Cyclone.

Kết quả cho thấy $^{90}\text{Y}^{3+}$ lưu tại điểm gốc, $^{90}\text{Sr}^{2+}$ di chuyển về tuyến trên của dung môi, độ tinh khiết hạt nhân của ^{90}Y đạt $> 99,999\%$. Có thể do PC88A là một acid yếu, trong phân tử có mang các nhóm thế hữu cơ, mạch dài, nên mức độ phân cực giữa O và H giảm đi do hiệu ứng đẩy điện tử (hiệu ứng cảm ứng dương +I), H^+ khó bị tách ra. Phân tử PC88A tạo phức đặc hiệu với $^{90}\text{Y}^{3+}$ như phản ứng sau:



$^{90}\text{Y}^{3+}$ sau đó thẩm qua màng đi vào môi trường HNO_3 4 M theo thời gian. Tương tự, CMPO cho phép $^{90}\text{Y}^{3+}$ dịch chuyển qua màng và tạo thành ^{90}Y -acetate trong môi trường acid acetic 1 M [2, 3, 5].

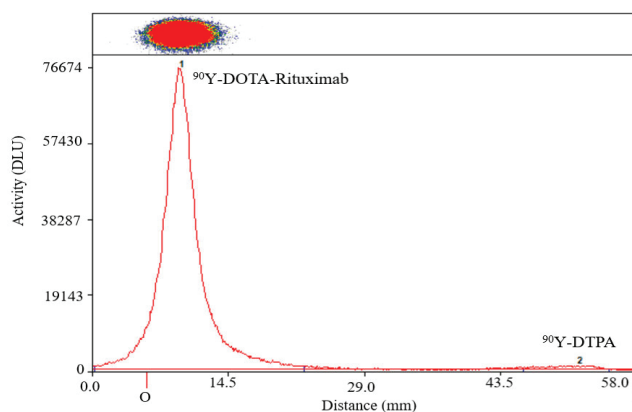
* *Kết quả kiểm tra độ sạch gamma của $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$* : Các đồng vị phóng xạ ^{90}Sr và ^{90}Y không phát tia gamma, nhưng để kiểm soát độ bẩn gamma trong mẫu hay nói cách khác là độ sạch gamma, được xác định bằng phương pháp đo phổ gamma trên hệ phổ kế gamma (Hình 4).



Hình 4: Phổ gamma $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, phổ kế gamma Canberra, Genie-2000, A: ^{90}Sr , B: ^{90}Y .

Đồng vị phóng xạ ^{90}Y được tách ra từ đồng vị mẹ ^{90}Sr . Giới hạn độ sạch gamma tổng số trong sản phẩm không được quá 0,002% (ngoại trừ bức xạ Bremsstrahlung) [7]. Hệ phổ kế gamma sử dụng có đầu dò bán dẫn germanium siêu tinh khiết với nguồn chuẩn ^{60}Co phát tia bức xạ với năng lượng 1322 KeV và độ phân giải 1,8 keV. Phổ được thu với hệ phân tích đa kênh và phần mềm điều khiển là Genie 2000, Hãng Canberra. Kết quả đo phổ cho thấy $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ không nhiễm bẩn với bất kỳ đồng vị phóng xạ phát tia gamma nào.

* *Kết quả đánh dấu ^{90}Y với DOTA-rituximab:* Hiệu suất đánh dấu và độ tinh khiết hóa phóng xạ của ^{90}Y -DOTA-rituximab đạt hơn 98%, trên băng sắc ký, phức miễn dịch phóng xạ ^{90}Y -DOTA-rituximab nằm tại vị trí $R_f = 0,1$ và ^{90}Y -DTPA di chuyển lên trên, $R_f = 0,9$ (Hình 5).



Hình 5: Độ tinh khiết hoá phóng xạ ^{90}Y -DOTA-rituximab, TCC 0,5 x 58 mm, NaCl 0,9%, chụp băng sắc ký trên máy phóng xạ tự chụp Cyclone.

Phức miễn dịch ^{90}Y -DOTA-rituximab bền sau khi đánh dấu phóng xạ đến 5 ngày, ổn định trong nước muối sinh lý 0,9% sau khi đánh dấu và bảo quản.

BÀN LUẬN

Điều chế ^{90}Y từ $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ dùng trong điều trị bệnh bằng phương pháp tách chọn lọc qua màng đã thẩm chất chiết đặc hiệu là PC88A có thể là chiến lược lâu dài vì nguồn $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ có thời gian bán rã 28 năm, tách chiết được nhiều lần và giá thành lại rẻ do $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ thu được từ chất thải hạt nhân. Các phương pháp điều chế ^{90}Y từ chiếu xạ bia ^{89}Y , yttri dạng oxide trong lò phản ứng còn nhiều nhược điểm, đó là hoạt tính riêng (specific activity) rất thấp nên còn nhiều hạn chế dùng trong khám chữa bệnh cho người vì độc tính kim loại cao [2]. Theo Chakravarty và CS, chiếu xạ neutron bia ^{90}Zr (độ làm giàu 100%) với phản ứng hạt nhân $^{90}\text{Zr}(n,p)^{90}\text{Y}$ và thông lượng $7,5 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2/\text{s}$ vừa khó vừa đắt [7]. Như đã trình bày ở trên, phương pháp tách ^{90}Y chọn lọc qua màng SLM có nhiều ưu điểm như dễ, rẻ, ít tốn không gian, năng lượng tiêu thụ ít, thải ít, không cần phải tách đoạn, không bị acid ăn mòn hoặc nhiễm các tác nhân chiết như phương pháp kết tủa hay chiết dung môi, không bị nguy cơ ^{90}Sr đi qua hoặc bị phá hủy do bức xạ như phương pháp sắc ký trao đổi ion [2]. Đặc biệt, PC88A là tác nhân tạo phức đặc hiệu với ion $^{90}\text{Y}^{3+}$ nên có thể dùng để tách ^{90}Y ra khỏi ^{90}Sr với tính chọn lọc cao, dựa vào sự khác biệt bán kính nguyên tử của ion stronti (215 pm) và ion yttri (180 pm), tính đặc hiệu của ^{90}Sr -PC88A và ^{90}Y -PC88A trong dung

dịch HNO_3 loãng không giống nhau, ion $^{90}\text{Y}^{3+}$ dịch chuyển qua màng vào môi trường HNO_3 4 M dễ dàng hơn so với $^{90}\text{Sr}^{2+}$.

Đáng chú ý, các nghiên cứu tách chọn lọc qua màng tương tự như của Naik và CS dùng chất chiết D_2EHPA , hoặc Chakravarty và CS dùng KSM-17 đều thu được ^{90}Y với độ tinh khiết hạt nhân cao, độ nhiễm bản ^{90}Sr trong dung dịch ^{90}Y luôn $< 0,001\%$ [2, 6]. Hơn nữa, kết quả tạo ra dạng ^{90}Y -acetate với nhiều thuận lợi: Hiệu suất tách hơn 90% và kim loại nặng trong sản phẩm dưới mức cho phép [5, 7], dễ dàng đánh dấu với các phân tử sinh học để sử dụng điều trị trên lâm sàng mà không cần phải ủ với đệm acetate 0,5 M như $^{90}\text{YCl}_3$ [5, 6].

Để chứng minh khả năng đánh dấu của ^{90}Y -acetate điều chế được, chúng tôi chọn rituximab (để điều trị ung thư lympho bào B không Hodgkin) vì các nghiên cứu trước [6] cho thấy n-benzyl-DOTA-rituximab có thể đánh dấu với ^{90}Y với hiệu suất gắn cao và ổn định *in vitro*. Tỷ lệ mol kháng thể với DOTA là 25:1 (~9 nhóm DOTA trên mỗi phân tử kháng thể) sẽ tạo ra nhiều ^{90}Y gắn với kháng thể. Đáng chú ý, với n-benzyl-DOTA-rituximab điều chế sẵn hoặc với kháng thể đơn dòng khác, có thể điều chế thuốc miễn dịch phóng xạ gắn ^{90}Y một cách dễ dàng, chỉ một thao tác là bơm ^{90}Y vào chai kháng thể giống như cách thực hiện với các kit

đánh dấu ^{99m}Tc phổ biến hiện nay. Hơn nữa, ^{90}Y -acetate có thể điều chế tại các Khoa Y học Hạt nhân thuận tiện cho sử dụng trong khám chữa bệnh thường quy.

KẾT LUẬN

^{90}Y có thể tách từ nguồn $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ được thực hiện đơn giản bằng kỹ thuật thẩm chọn lọc qua màng tẩm PC88A. Độ tinh khiết hạt nhân của ^{90}Y là $< 2 \mu\text{Ci } ^{90}\text{Sr}/100 \text{ mCi } ^{90}\text{Y}$ đạt tiêu chuẩn chất lượng dùng trong các nghiên cứu tiền lâm sàng tiếp theo. ^{90}Y -acetate được đánh dấu với kháng thể dễ dàng và tạo nên phức miễn dịch phóng xạ ổn định. Áp dụng kỹ thuật này, có thể điều chế lượng ^{90}Y đạt tới hoạt độ 100 mCi, thậm chí có thể cao hơn 1 Ci ^{90}Y . Với lượng đủ lớn như vậy, phương pháp này có tính khả thi cao, có thể đáp ứng nhu cầu cấp thiết của khám chữa bệnh trong nước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ben J.T., Graeme J. S., Simon B. D., Goran A. (2020). The use of yttrium in medical imaging and therapy: Historical background and future perspectives. *Chem Soc Rev*; 49:6169-6185.
2. Ramanujam A., Achuthan P.V., Dhama P.S., et al (2001). Separation of carrier-free ^{90}Y from high level waste by supported liquid membrane using

KSM-17. *J Radioanal Nucl Chem*; 247:1:185-191.

3. Naik P.W., Jagasia P., Dhama P.S., Achuthan P.V., Tripathi S.C., Munshi S.K., Dey P.K., Meera Venkatesh (2010). Separation of carrier-free ^{90}Y from ^{90}Sr by SLM Technique using D2EHPA in N-Dodecane as carrier. *SeparatSci and Tech*; 45:554-561.

4. IAEA, Therapeutic Radionuclide Generators: $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ and $^{188}\text{W}/^{186}\text{Re}$ Generators. Technical Series Number 470.

5. Arpit Mitra, Avik Chakraborty, Sujay Gaikwad, Megha Tawate, Sharmila Banerjee, et al (2021). On the Separation of Yttrium-90 from High-Level Liquid Waste: Purification to Clinical-Grade Radiochemical Precursor, Clinical Translation in Formulation of ^{90}Y -DOTATATE Patient Dose. *Cancer Biother Radioph*; 36 (2).

6. Nazila Gholipour, Amir Reza Jalilian, Ali Khalaj, et al (2014). Preparation and radiolabeling of a lyophilized (kit) formulation of DOTA-rituximab with ^{90}Y and ^{111}In for domestic radioimmunotherapy and radiosintigraphy of Non-Hodgkin's Lymphoma. *DARU J Pharm Sci*; 22:58.

7. Chakravarty R., Dash A., Pillai M.R.A. (2012). Availability of Yttrium-90 from Strontium-90: A Nuclear Medicine Perspective. *Cancer Biother and Radioph*; 27(10), 621-641.