

## CHUẨN HÓA PHƯƠNG PHÁP NHẬN DIỆN VÀ XÁC ĐỊNH ĐỘ TINH KHIẾT HÓA PHÓNG XẠ BẰNG HPLC ĐỐI VỚI DƯỢC CHẤT PHÓNG XẠ $^{18}\text{F}$ -NaF ĐƯỢC ĐIỀU CHẾ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

**Validation of the method to use HPLC for determination for identity and radiochemical purity of  $^{18}\text{F}$ -NaF radiopharmaceutical produced at 108 Hospital**

*Nguyễn Khắc Thát\**, *Hà Ngọc Khoán\*\**, *Phạm Tuấn Linh\*\**, *Bùi Thanh Rin\*\**

### SUMMARY

**Objective:** This study was aimed to standardize the method of determining identity and radiochemical purity of  $^{18}\text{F}$ -NaF according to European Pharmacopoeia and to adapt it to the quality control system of the Cyclotron center at 108 Hospital.

**Material and Methods:** Agilent 1200 HPLC connected to Carbopac PA10 column from Dionex, UV detector and radioactive detector; injector with a multiport valve and a  $20\mu\text{L}$  calibrated loop; Satorius analytical balance with accuracy  $0.001\text{g}$ ; NaOH from Merk; standard NaF from ABX; ultrapure water from Millipore Milli-Q system. The identification of  $^{18}\text{F}$ -NaF is done on HPLC by comparing the retention time (tR) by the radioactive detector, and tR of the NaF reference UV detector. We determined the difference between the detectors expressed in time and then correct the tR of  $^{18}\text{F}$ -NaF peak. After this, we determined the difference between corrected tR of  $^{18}\text{F}$ -NaF and tR of NaF expressed in minute and the percentage deviation of the corrected value of  $^{18}\text{F}$ -NaF from the reference NaF.

**Results:** The results met all requirements in the ICH Q2(R1) guidelines. The calibration curve ( $0,125$ - $5$  mg/ml NaF) had  $R^2$  for peak area and height against concentration are  $0.998$  and  $0.997$  respectively. The precision with sample of  $1,95$  mg/ml NaF has  $R^2 < 5\%$ . The accuracy has the percent recovery from  $98.97$ - $100.21\%$  with  $R^2 > 0,99$  and  $RSD < 2\%$ . The robustness has  $RSD = 0.31\% < 2\%$ . Validation of identity and radiochemical purity test of  $^{18}\text{F}$ -NaF showed that the deviation of retention time NaF and  $^{18}\text{F}$ -NaF was  $0,12$ - $0,52\%$ ; the linearity of the radiochemical purity test had  $R^2 > 0,99$ ; the precision of the HPLC method was expressed in results of 5 times of measurement of a  $^{18}\text{F}$ -NaF sample, that gave  $RSD = 0,29\%$ .

**Conclusion:** The results of the study show that the HPLC 1200 can give an accuracy and reliability for analysis of radiochemical purity and identity tests of  $^{18}\text{F}$ -NaF that is under studying at 108 Hospital.

**Key words:** NaF,  $^{18}\text{F}$ -NaF, HPLC, radiopharmaceutical purity

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

$^{18}\text{F}$ -Natri florid ( $^{18}\text{F}$ -NaF) là một dược chất phóng xạ (DCPX) đường tiêm dùng để chẩn đoán một số bệnh lý về xương, ung thư xương nguyên phát và di căn xương. Lần đầu tiên DCPX này được Blau và cộng sự sử dụng để chụp hình xương vào năm 1962. Đến năm 1972  $^{18}\text{F}$ -NaF được cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm hoa kỳ (FDA) cho phép sử dụng trên lâm sàng. Tuy nhiên trong vài thập kỷ tiếp theo nó không được ưa chuộng do những hạn chế của kỹ thuật ghi hình với phát xạ positron cũng như sự phát triển và phổ biến của kỹ thuật ghi hình bằng gamma camera và kỹ thuật ghi hình điện toán phát xạ đơn photon (SPECT) sử dụng  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  gắn với các diphosphat như  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metylen diphosphat). Mãi tới năm 2002, khi kỹ thuật ghi hình phát xạ positron (PET) đã phát triển và có nhiều nghiên cứu đánh giá tính ưu việt của  $^{18}\text{F}$ -NaF trên lâm sàng, FDA đã công nhận nó là DCPX cho ghi hình PET. So với DCPX đang phổ biến hiện nay là  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP thì  $^{18}\text{F}$ -NaF PET có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn do nó hấp thu nhanh và cao vào trong xương, tập trung nhiều hơn ở các vị trí ung thư và di căn xương hay các bất thường khác so với tổ chức xương bình thường [1-3]. Trong các chỉ tiêu chất lượng của một DCPX thì độ tinh khiết hóa phóng xạ (HPX) là một chỉ tiêu hết sức quan trọng. Qua chỉ tiêu độ tinh khiết HPX các nhà hóa dược phóng xạ có thể đánh giá được hiệu suất tổng hợp HPX. Độ tinh khiết HPX bắt buộc phải thực hiện ngay sau khi tổng hợp HPX để nhằm kiểm tra có sự biến đổi của sản phẩm trước, trong hay sau khi đánh dấu phóng xạ trong quá trình tinh chế trước khi đưa vào cơ thể người bệnh. Để thực hiện test kiểm tra này có thể thực hiện bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao áp (HPLC) hoặc sắc ký bản mỏng (TLC), tuy nhiên HPLC cho độ chính xác cao hơn. Để thực hiện test thử bằng HPLC, người ta so sánh thời gian lưu ( $t_R$ ) của 1 hợp chất đánh dấu phóng xạ với một chất chuẩn [4]. HPLC sử dụng cho test kiểm tra độ tinh khiết HPX và nhận diện HPX, ngoài đầu đo hóa còn có thêm một đầu đo phóng xạ. Trên thế giới mới có rất ít báo cáo về phương pháp này được công bố [5-7]. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng HPLC có đầu đo quang phổ kế và đầu đo phóng xạ. Phương pháp chuẩn hóa được

thực hiện theo hướng dẫn quốc tế ICHQ2 (R1) (Tài liệu hướng dẫn đánh giá quy trình phân tích) [8-10]. Mục tiêu của nghiên cứu này là chuẩn hóa phương pháp xác định độ tinh khiết hóa phóng xạ theo Dược điển châu Âu và điều chỉnh cho phù hợp với hệ thống kiểm nghiệm của Trung tâm Gia tốc - BV TWQĐ 108.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

**2.1. Trang thiết bị và các điều kiện cho chạy sắc ký:** Việc xác định độ tinh khiết được chúng tôi thực hiện trên HPLC của hãng Agilent 1200 gắn với đầu đo phóng xạ NaI (TI) nhấp nháy và phần mềm xử lý phổ gama Gina star của Raytest, sử dụng cột trao đổi Carbopac PA10 dài 250mm, đường kính 4,5mm, đường kính bên trong 1mm của hãng Dionex. Bộ tiêm mẫu bằng tay đa van và thể tích loop 20 $\mu\text{l}$ . Tốc độ dòng 1ml/phút, thời gian chạy mẫu 10 phút, nhiệt độ 25 độ C. Chiều dài bước sóng đầu đo UV là 220nm. Cột được chạy với dung môi pha động là NaOH 0,1M, tốc độ 1ml/phút trong 30 phút trước khi tiêm mẫu. các mẫu chuẩn cân trên cân phân tích Sartorius có độ chính xác tới 0,001mg.

**2.2. Hóa chất:** Mẫu chuẩn NaF được cung cấp bởi hãng ABX, chúng tôi sử dụng nước siêu tinh khiết từ hệ thống Milipore Milli Q có đèn UV và độ dẫn điện là 18,2. NaOH được cung cấp bởi hãng Merk để pha dung môi pha động NaOH 0,1M. Dung dịch chuẩn mẹ được pha từ 100mg NaF pha trong 20ml nước siêu tinh khiết. Từ dung dịch mẹ sẽ pha ra các dung dịch theo yêu cầu của thí nghiệm.

**2.3. Chuẩn bị mẫu:** Mẫu  $^{18}\text{F}$ -NaF được pha loãng theo tỷ lệ 1:5 với nước siêu tinh khiết. Thể tích tiêm mẫu là 20 $\mu\text{l}$ .

**2.4. Tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -NaF:**  $^{18}\text{F}$ -NaF được tổng hợp tại trung tâm Máy gia tốc – Bệnh viện TWQĐ108, sử dụng module của nhóm nghiên cứu tự chế tạo.  $^{18}\text{F}$ -fluorid cho tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -NaF được tạo ra từ phản ứng hạt nhân  $^{18}\text{O}$  (p,n) $^{18}\text{F}$  bằng cách bắn phá nước giàu Oxy-18 98% của hãng Taiyo Nippon Sanso trên máy gia tốc 30 MeV của hãng IBA ở năng lượng 18 MeV. Các bước để tổng hợp như sau: nước giàu Oxy-18 sau khi bắn phá được đi qua cột trao đổi cation CM để bắt giữ tạp ion tạo ra từ vật liệu làm bia, sau đó đi qua cột trao đổi anion QMA,

<sup>18</sup>F-florid bị bắt giữ ở đây. Bước tiếp theo, cho nước đi qua cột QMA để rửa tạp hòa tan trong nước, sau đó sử dụng dung dịch NaCl 0,9% đi qua cột QMA để tạo thành <sup>18</sup>F-NaF. Bước cuối là sử dụng màng lọc khuẩn cỡ 0,22 µm. Việc chia liều thuốc phóng xạ được thực hiện trên robot chia liều tự động Theodorico của hãng Comecer.

**2.5. Phương pháp chuẩn hóa HPLC:** <sup>18</sup>F-NaF được xác định bởi giá trị thời gian lưu  $t_R$  trên phổ phóng xạ so sánh với  $t_R$  của NaF tham chiếu được xác định trên phổ UV. Thời gian lưu của 2 phổ này không trùng nhau vì mẫu đi qua đầu đo phóng xạ trước khi đến đầu đo UV. Do vậy cần phải xác định tỉ lệ sai khác về thời gian giữa 2 thời gian lưu này, sau đó hiệu chỉnh lại  $t_R$  của <sup>18</sup>F-NaF đạt được. Trong thí nghiệm này chúng tôi kiểm tra 5 lần/1mẫu <sup>18</sup>F-NaF. Chúng tôi xác định thời gian lệch giữa 2 thời gian lưu tính theo phút và độ sai lệch (%) của giá trị hiệu chỉnh của <sup>18</sup>F-NaF so với đường chuẩn NaF.

**III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

Chuẩn hóa test thử độ tinh khiết <sup>18</sup>F-NaF được thực hiện theo hướng dẫn của ICH Q2(R1). Các thông số chuẩn hóa là: Độ tuyến tính, độ chính xác (khả năng lặp lại, tính lặp lại), giới hạn phép đo (limit of

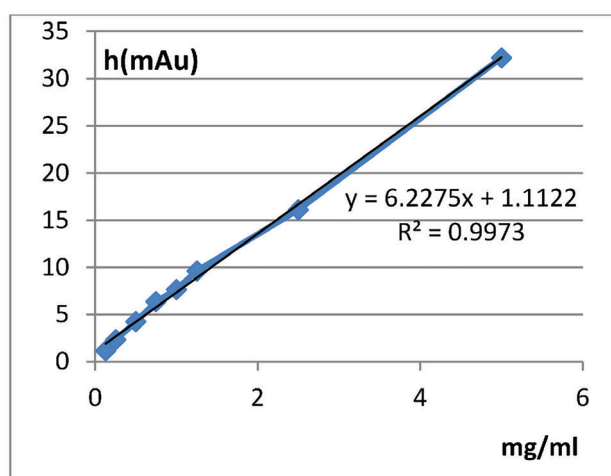
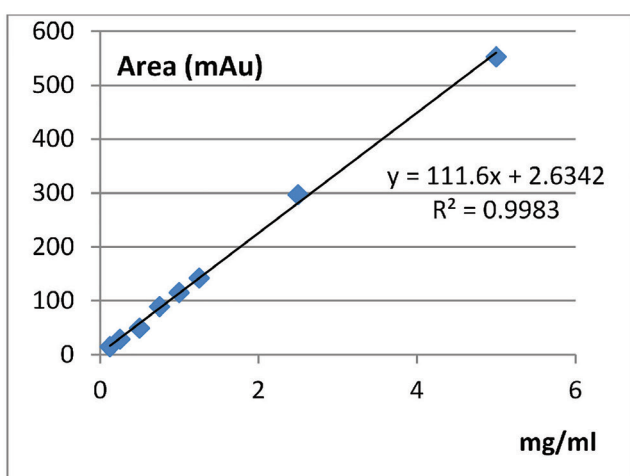
quantification - LOQ), độ đúng và dải đo. Các chỉ tiêu cần phải theo các tiêu chuẩn trong bảng sau.

**Bảng 1. Các chỉ tiêu yêu cầu chuẩn hóa**

TT	Các chỉ tiêu	Yêu cầu
1	Sai lệch thời gian lưu của NaF và <sup>18</sup> F-NaF	5%
2	Độ tuyến tính	R <sup>2</sup> > 0,990
3	Độ chính xác	RSD < 5%
4	Dải đo	LOQ – 5mg/mL
5	LOQ	0,12 mg/mL

*Chuẩn hóa test kiểm tra độ tinh khiết hóa phóng xạ của <sup>18</sup>F-NaF*

a) *Dựng đường chuẩn:* Việc xác định độ tuyến tính được thực hiện với 3 bộ dung dịch chuẩn có nồng độ từ 0,125 – 5mg/ml. Căn cứ vào phổ thu được, xác định diện tích pic và chiều cao sau đó vẽ đồ thị các giá trị tương ứng so với nồng độ để xác định hệ số tương quan (R<sup>2</sup>). Trong thí nghiệm này chúng tôi thu được giá trị R<sup>2</sup> của diện tích pic và chiều cao pic lần lượt là 0,998 và 0,997 (trong hình 1) hoàn toàn phù hợp với yêu cầu đặt ra trong bảng 1.



**Hình 1. Đồ thị tương quan giữa diện tích pic, chiều cao pic với nồng độ NaF trên HPLC**

b) *Độ chính xác:* Để xác định độ chính xác của phương pháp sắc ký chúng tôi tiêm dung dịch chuẩn NaF có nồng độ 1,95 mg/ml 5 lần. Từ kết quả thu được, xác

định diện tích pic và thời gian lưu của từng phổ, sau đó tính độ lệch chuẩn tương đối (RSD). Kết quả trong thí nghiệm này cho RSD < 5% và được thể hiện trong bảng 2.

**Bảng 2. Độ chính xác của HPLC đối với NaF**

Lần tiêm	Diện tích pic (mAU phút)	Thời gian lưu $t_R$ (phút)
1	233,3	5,10
2	232,1	4,95
3	236,5	5,05
4	231,8	5,20
5	235,2	4,93
Trung bình	<b>233.8</b>	<b>5,05</b>
Độ lệch chuẩn	<b>2,0</b>	<b>0,11</b>
Độ lệch chuẩn tương đối	<b>0.86%</b>	<b>2.2%</b>

c) Độ đúng: Độ đúng của một quy trình phân tích là mức độ gần các giá trị tìm thấy với giá trị thật khi áp dụng quy trình phân tích trên cùng một mẫu thử trong cùng điều kiện xác định. Độ đúng được biểu thị bằng tỉ lệ tìm lại (%) của các giá trị tìm thấy so với giá trị thực của chất chuẩn đối chiếu thêm vào mẫu thử bằng phương pháp đề xuất. Để tiến hành, chúng tôi sử dụng

dung dịch chuẩn mẹ và pha loãng bằng nước tinh khiết ra 3 nồng độ, mỗi nồng độ được pha 3 lần. Tiến hành phân tích các mẫu và xác định % tìm lại. Tỉ lệ tìm lại thu được trong khoảng 98,97 % đến 100,21%, hệ số tương quan > 0,99 và RSD của các giá trị tìm lại < 2%. Từ kết quả thu được cho thấy phương pháp thực hiện trong nghiên cứu này cho độ đúng cao.

d) Độ lặp lại: Để xác định độ lặp lại chúng tôi thí nghiệm với 3 giá trị trong dải tuyến tính. Các dung dịch này được đo 3 lần. Kết quả thu được cho thấy phương pháp có độ lặp lại tốt với độ lệch chuẩn tương đối RSD = 0,31 % < 2 %

1.1. Chuẩn hóa test nhận diện và độ tinh khiết hóa phóng xạ của  $^{18}\text{F-NaF}$

Các kết quả kiểm tra chuẩn hóa phương pháp HPLC để nhận diện  $^{18}\text{F-NaF}$  được thể hiện trong bảng 3 Thời gian lưu của  $^{18}\text{F-NaF}$  so với NaF chuẩn không được sai lệch quá 5%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian lưu của  $^{18}\text{F-NaF}$  sai khác so với NaF chuẩn trung bình là 2,51%. Sau khi hiệu chỉnh, độ sai lệch nằm trong khoảng từ 0,12% - 0,52%

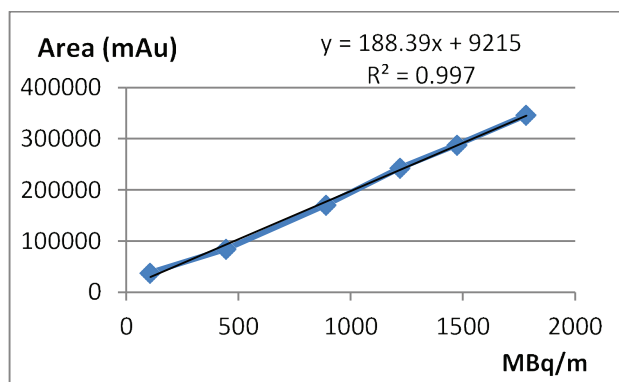
**Bảng 3. Chuẩn hóa test nhận diện  $^{18}\text{F-NaF}$**

TT	$t_R$ của $^{18}\text{F-NaF}$	$t_R$ của NaF	% sai lệch	Sai lệch $t_R$ (phút)	Hiệu chỉnh $t_R$ với sai lệch TB (phút)	% sai lệch sau hiệu chỉnh
1	5,10	4,95	3,03	0,15	4,97	0,48
2	5,15	5,04	2,18	0,11	5,02	0,32
3	5,13	5,03	1,99	0,10	5,00	0,52
4	5,23	5,11	2,35	0,12	5,10	0,12
5	5,12	4,97	3,02	0,15	4,99	0,48
<b>TB</b>	<b>5,15</b>	<b>5,02</b>	<b>2,51</b>	<b>0,13</b>	<b>5,02</b>	<b>0,38</b>

Việc xác định độ tuyến tính của đầu đo phóng xạ cho biết dải nồng độ  $^{18}\text{F-NaF}$  thay đổi như thế nào trong tương quan trực tiếp với tín hiệu nhận được của đầu đo. Để xác định độ tuyến tính, từ giá trị nồng độ phóng xạ ban đầu của mẫu tại thời điểm tiêm mẫu là 0'sẽ tiến hành đo vắn cùng mẫu đó tại các thời điểm 30', 60', 110', 220' và 440'sau đó tính nồng độ phóng xạ theo lý thuyết. Từ kết quả thu được của phổ sắc ký. Vẽ đồ thị mối tương quan giữa nồng độ phóng xạ và diện tích pic. Kết quả thu được như trong bảng 4.

**Bảng 4. Độ tuyến tính của test độ tinh khiết hóa phóng xạ**

TT	Thời gian	Nồng độ PX $^{18}\text{F-NaF}$ (MBq/ml)	Area $^{18}\text{F-NaF}$ (mAU min)
1	8:45	1783,0	346025,8
2	8:75	1474,5	288379,0
3	9:45	1219,5	242886,0
4	10:35	831,5	171012,9
5	12:25	445,75	84305,5
6	14:05	106,98	38145,2



Hệ số tương quan trong thí nghiệm này là 0,997 cho thấy phương pháp HPLC cho độ tuyến tính cao với mẫu thử  $^{18}\text{F-NaF}$ .

Để xác định độ chính xác của phương pháp với  $^{18}\text{F-NaF}$ , chúng tôi sử dụng một mẫu  $^{18}\text{F-NaF}$  được tiêm 5 lần. Kết quả thu được cho thấy độ tinh khiết hóa phóng xạ đều đạt trên 99,5% và độ lệch chuẩn trong thí

nghiệm này là 0,29%.

#### IV. KẾT LUẬN

Sử dụng HPLC 1200 của hãng Agilent gắn với cột CarboPac PA10 của hãng Dionex, đầu đo UV bước sóng 220 nm và đầu đo phóng xạ NaTI(I) nhấp nháy xử lý bằng phần mềm Gina star của hãng Raytest để định tính và xác định độ tinh khiết hóa phóng xạ đối với DCPX  $^{18}\text{F-NaF}$  tại bệnh viện TWQĐ108 cho kết quả đáng tin cậy. Phương pháp này đáp ứng các yêu cầu của ICHQ2 (R1). Bên cạnh đó thời gian phân tích mẫu ngắn, chỉ 20 phút, hoàn toàn đáp ứng với tổng thời gian cho kiểm nghiệm một DCPX đánh dấu nhân  $^{18}\text{F}$  hết khoảng 30 phút. Trong nghiên cứu này, độ lệch thời gian lưu của  $^{18}\text{F-NaF}$  so với NaF chuẩn là 0.12% - 0,52% < 5% và đường chuẩn của đầu đo phóng xạ có độ tuyến tính cao với hệ số tương quan  $R^2$  tới 0,997.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sodium ( $^{18}\text{F}$ ) injection. The European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of the Medicines, 2014, pp.1052 – 1054
2. *Shankar Vallabjosula*,  $^{18}\text{F}$ -labeled positron Emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanism of tumor localization, *Seminars in Nuclear Medicine*, 37, pp.400-419
3. Blau M, Nagler W, Bender MA (1962), "Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med*", 3, pp. 332–334. [ $^{18}\text{F}$ ]fluoride ion and PET", *J Comput Assist Tomogr*, 17, pp. 34–41
4. Steven S. Zigler, Ph.D, *New PET Radiopharmaceuticals: Challenges in the Development of Analytical Methods; VOLUME 14, LESSON 3; The University of New Mexico Health Sciences Center College of Pharmacy; 2008. Mechanisms and Applications, Journal of Nuclear Medicine*, 54, 2013, pp. 590-599
5. *A. Chopra, L. Shan, W.-C. Eckelman, K. Leung*, Important parameters to consider for the characterization of PET and SPECT imaging probes, *Nuclear Medicine and Biology*, 38, 2011, pp. 1079-1084
6. *G.B. Saha*, Synthesis of PET radiopharmaceuticals, In: *Basics of PET Imaging Physics, Chemistry, and Regulations*, Springer, New York, 1-18; 2004, pp. 111–124
7. *C.-C. Li, S.-S. Farn, Y.-H. Yeh, W.-J. Lin, L.-H. Shen*, Development and validation of an anionexchange HPLC method for the determination of fluoride content and radiochemical purity in [ $^{18}\text{F}$ ] NaF, *Nuclear Medicine and Biology*, 38, 2011, pp. 605-612
8. *M.N. Leonardi, G.-A. Casale, J. Nicolini, P.-D. Zubata, M.-J. Salgueiro, M.-B. Zubillaga*, Validation of a paper chromatographic methodology as an alternative for determination of the radiochemical purity of Na $^{18}\text{F}$ , *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 40, 2012, pp. 271-274
9. \*\*\*Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Q2(R1), ICH Harmonised tripartite guideline, 2005
10. *I. Ion, D. Bogdan, A.-C. Ion*, Improvement in the determination of traces of nitrate and nitrite in natural mineral waters by ion chromatography, *U.P.B. Sci. Bull.*, 76, 2014, pp.112-122



## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mục tiêu của nghiên cứu này là chuẩn hóa phương pháp xác định độ tinh khiết hóa phóng xạ theo Dược điển châu Âu và điều chỉnh sao cho phù hợp với hệ thống kiểm nghiệm của Trung tâm Máy gia tốc - BVTWQĐ 108.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** HPLC 1200 của Agilent gắn đầu đo phóng xạ Gabi Star - Raytest, cột phân tích CarboPac PA10 của Dionex, bộ tiêm mẫu bằng tay đa van thể tích loop 20ul; cân phân tích Sartorius có độ chính xác tới 0,001mg; NaOH của Merck; NaF chuẩn của ABX; hệ thống lọc nước Milipore Milli Q. Việc xác định  $^{18}\text{F-NaF}$  được thực hiện trên HPLC bằng cách so sánh  $t_R$  của mẫu và  $t_R$  của NaF trên phổ UV. Chúng tôi đã xác định sự sai lệch về thời gian lưu giữa 2 đầu đo, sau đó hiệu chỉnh  $t_R$  của phổ  $^{18}\text{F-NaF}$ . Tiếp theo chúng tôi xác định sự sai lệch và tỉ lệ sai lệch giữa 2  $t_R$  sau khi đã hiệu chỉnh theo đơn vị phút.

**Kết quả:** Các kết quả thu được đều đáp ứng yêu cầu của ICH Q<sub>2</sub> ( $R_p$ ): Đường chuẩn (0,125 - 5mg/ml) có  $R^2$  của diện tích pic và chiều cao pic với nồng độ lần lượt là 0,998 và 0,997. Độ chính xác của mẫu thử 1,95 mg/ml NaF có  $R^2 < 5\%$ . Độ đúng có tỉ lệ thu hồi từ 98,97 – 100,21% với  $R^2 > 0,99$  và  $RSD < 2\%$ . Độ lặp lại có  $RSD = 0,31\% < 2\%$ . Việc hiệu chuẩn test nhận diện và độ tinh khiết hóa phóng xạ với  $^{18}\text{F-NaF}$  cho thấy độ sai lệch thời gian của NaF với  $^{18}\text{F-NaF}$  trong khoảng 0,12-0,52%. Độ tuyến tính của test thử độ tinh khiết hóa phóng xạ có  $R^2 > 0,99$ . Độ đúng của phương pháp HPLC được thể hiện trong kết quả của 5 lần đo mẫu  $^{18}\text{F-NaF}$  cho  $RSD = 0,29\%$

**Kết luận:** Kết quả nghiên cứu cho thấy sử dụng HPLC cho độ chính xác và độ tin cậy cao và có thể áp dụng trong phân tích đánh giá độ tinh khiết hóa phóng xạ của  $^{18}\text{F-NaF}$  đang được nghiên cứu tại bệnh viện TWQĐ 108.

**Từ khóa:** NaF,  $^{18}\text{F-NaF}$ , HPLC, độ tinh khiết hóa phóng xạ

Ngày nhận bài 1.1. 2018. Ngày chấp nhận đăng: 30.3.2018

Người liên hệ: Nguyễn Khắc Thát. Khoa YHHN bệnh viện trung ương Quân đội 108. Email: pham\_minhtamhpyahoo.com