

# Nghiên cứu điều chế dược chất phóng xạ $^{18}\text{F}$ -Choline tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Vũ Thanh Quang<sup>1\*</sup>, Hà Ngọc Khoán<sup>1</sup>, Bùi Thanh Rin<sup>1</sup>,  
Nguyễn Trung Dũng<sup>1</sup>, Phạm Tuấn Linh<sup>1</sup>, Đoàn Thị Thu Hiền<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

<sup>2</sup>Viện Công nghệ Xạ hiếm

Ngày nhận bài 18/5/2020; ngày chuyển phản biện 25/5/2020; ngày nhận phản biện 26/6/2020; ngày chấp nhận đăng 8/7/2020

## **Tóm tắt:**

Dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -Choline ( $^{18}\text{F}$ -FCH) được sử dụng trong chụp xạ hình PET, PET/CT chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt (PC) và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Hiện tại, dược chất phóng xạ này chưa có mặt tại Việt Nam do thời gian bán rã vật lý của Flo-18 chỉ là 110 phút nên dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FCH không thể nhập khẩu từ nước ngoài. Lựa chọn duy nhất để có dược chất này phục vụ cho nghiên cứu lâm sàng và chẩn đoán bệnh tại Việt Nam là tự sản xuất trong nước. Mục đích của nghiên cứu là điều chế dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FCH đạt tiêu chuẩn Dược điển châu Âu 2017 (EuPh2017). Phương pháp điều chế  $^{18}\text{F}$ -FCH được thực hiện trên thiết bị tổng hợp điều khiển tự động. Kết quả thực nghiệm đã khẳng định được thời gian tổng hợp 1 mẻ  $^{18}\text{F}$ -FCH là  $40 \pm 2$  phút. Hiệu suất tổng hợp trung bình đạt  $15 \pm 5\%$ . Độ tinh khiết hóa phóng xạ đạt  $>99,9\%$ , đáp ứng yêu cầu của Dược điển EuPh2017 về thuốc dùng cho ghi hình PET, PET/CT.

**Từ khóa:**  $^{18}\text{F}$ -Choline,  $^{18}\text{F}$ -FCH, PET/CT, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư tuyến tiền liệt.

**Chỉ số phân loại:** 2.6

## **Đặt vấn đề**

Choline là một chất dinh dưỡng quan trọng tương tự như các vitamin B và thường hay được xếp chung vào trong một nhóm với nhau, được coi như là thành viên của phức hợp vitamin B (vitamin B-complex). Choline giúp duy trì chức năng các tế bào của não, đóng vai trò quan trọng đối với sự phát triển toàn diện và hoạt động của não bộ. Nghiên cứu cho thấy, mọi tế bào đều sử dụng choline để tổng hợp phospholipid - thành phần thiết yếu trong tất cả các màng tế bào [1]. Đặc biệt, đối với tế bào khối u có tốc độ phát triển nhanh sẽ hấp thu choline cao để đáp ứng đòi hỏi tăng sinh màng tế bào. Đó là cơ sở khoa học để dò tìm và định hình khối u của dược chất choline gắn hạt nhân phóng xạ. Choline gắn hạt nhân Flo-18 bức xạ positron là 18-Fluoromethylcholine ( $^{18}\text{F}$ -Choline,  $^{18}\text{F}$ -FCH) đã được sử dụng ở châu Âu cho ghi hình bức xạ positron (Positron Emission Tomography/Computed Tomography - PET, PET/CT) chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt (PC) và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) [2, 3]. Từ năm 2001, dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FCH được sản xuất bằng các thiết bị thương mại, điều khiển tự động với thời gian tổng hợp 1 mẻ từ 30-50 phút, hiệu suất tổng hợp trong khoảng 5-40%, độ tinh khiết hóa phóng xạ của  $^{18}\text{F}$ -FCH đạt  $>95\%$  [4-7]. Tuy nhiên, dược chất  $^{18}\text{F}$ -FCH chưa có mặt tại Việt Nam do thời gian bán rã của nó chỉ là 110 phút. Sau khoảng thời gian trên,  $^{18}\text{F}$ -FCH tự phân rã còn 50% hoạt độ ban đầu nên không thể nhập khẩu. Lựa chọn duy nhất để có dược chất này là tự sản xuất trong nước. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm điều chế dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FCH trên

thiết bị điều khiển tự động C30ASModule [8]. Việc điều chế thành công  $^{18}\text{F}$ -FCH sẽ tạo thêm công cụ tiên tiến, hữu hiệu cho nghiên cứu bệnh, chẩn đoán sớm, theo dõi, đánh giá kết quả điều trị và kiểm soát tái phát các bệnh lý liên quan đến ung thư, đặc biệt là các bệnh PC và HCC tại Việt Nam.

## **Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu**

### *Nguyên liệu*

Hóa chất và nguyên vật liệu để tổng hợp tự động  $^{18}\text{F}$ -FCH gồm: bộ hóa chất - K623TM (Choline Reagent Kit), bộ nguyên liệu - K628TM (Choline Cassette) và  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  hàm lượng  $^{18}\text{O} >98\%$  (Hãng ABX). Hóa chất chuẩn để kiểm tra chất lượng  $^{18}\text{F}$ -FCH gồm: Dibromomethane (DBM), Dimethylethanolamine (DMEA), Choline Chloride, Acetonitrile, Ethanol, Dimethyl Sulfoxide, Naphthalene-2-sulfonic acid và Phosphoric acid có độ tinh khiết HPLC (Hãng ABX).

Thiết bị dùng cho tổng hợp tự động  $^{18}\text{F}$ -FCH gồm: máy gia tốc Cyclotron 30 MeV (Hãng IBA); máy tổng hợp tự động C30ASModule; robot chia liều đơn Theodorico; hệ thống ghi đo, cảnh báo bức xạ ADM (Hãng Canberra) và các Hotcell (Hãng Comerger).

Các máy kiểm tra chất lượng  $^{18}\text{F}$ -FCH gồm: sắc ký lỏng cao áp HPLC 1200; sắc ký khí GC6850, Agilent; sắc ký bản mỏng TLC và hệ đo Gabi half life time (Hãng Raytest).

\*Tác giả liên hệ: Email: vtquang.vie@gmail.com

# A study on preparation of <sup>18</sup>F-Choline radiopharmaceutical at 108 Military Central Hospital

Thanh Quang Vu<sup>1\*</sup>, Ngọc Khoan Ha<sup>1</sup>, Thanh Rin Bui<sup>1</sup>,  
 Trung Dung Nguyen<sup>1</sup>, Tuan Linh Pham<sup>1</sup>,  
 Thi Thu Hien Doan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>108 Military Central Hospital  
<sup>2</sup>Institute for Technology of Radioactive and Rare Elements

Received 18 May 2020; accepted 8 July 2020

## Abstract:

<sup>18</sup>F-Choline (<sup>18</sup>F-FCH) radiopharmaceutical is used in PET, PET/CT scans to diagnose prostate cancer (PC) and hepatocellular carcinoma (HCC). Currently, this radiopharmaceutical is not available in Vietnam. Because the physical half-life of Flo-18 is only 110 minutes then <sup>18</sup>F-FCH radiopharmaceutical cannot be imported from abroad. Therefore, the only option to have this radiopharmaceutical for clinical research and diagnosis is domestically produced. The purpose of the research is to prepare <sup>18</sup>F-FCH to meet the 2017 European Pharmacopoeia standards (EuPh2017). The method of preparing <sup>18</sup>F-FCH is carried out on an automatically controlled radiochemical synthesis module. The experimental results confirm that the total time of the synthesis of an <sup>18</sup>F-FCH batch is 40±2 min. Synthesis yield is 15±5% after decay correction. Radiochemical purity is more than 99.9% that meets the requirements of EuPh2017 for PET radiopharmaceutical.

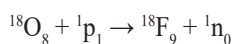
**Keywords:** <sup>18</sup>F-Choline, <sup>18</sup>F-FCH, hepatocellular carcinoma, PET/CT, prostate cancer.

**Classification number:** 2.6

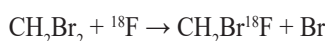
## Phương pháp nghiên cứu

Nguyên lý tổng hợp dược chất phóng xạ <sup>18</sup>F-FCH [4-7] gồm các bước sau:

Tạo ra hạt nhân phóng xạ Flo-18: bắn bia 2 ml H<sub>2</sub><sup>18</sup>O bằng chùm proton năng lượng 18 MeV, cường độ 38-40 μA tạo ra Flo-18 theo phản ứng sau:



Điều chế hợp chất trung gian Fluorobromomethane (FBM): FBM được tạo thành từ phản ứng giữa Dibromomethane (DBM) với Flo-18:



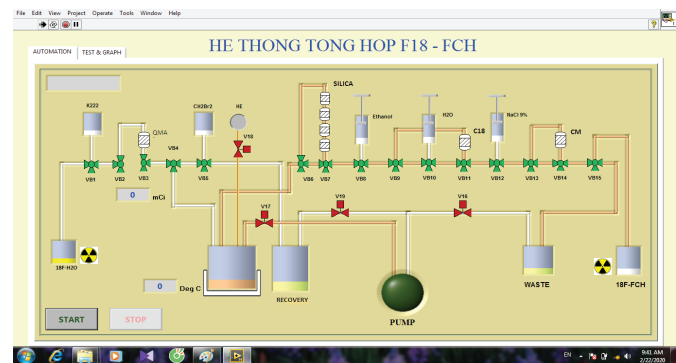
Điều chế <sup>18</sup>F-FCH: <sup>18</sup>F-FCH được tạo thành từ phản ứng FBM với tiền chất DMEA được tẩm trên cột hấp phụ dung môi không phân cực, kỹ nước - C18Cartridge:



Tinh chế <sup>18</sup>F-FCH: thực hiện tách <sup>18</sup>F-FCH khỏi các chất phản ứng FBM và DMEA trên cột trao đổi cation CarboxyMethyl - CM cartridge.

## Thực nghiệm

Tổng hợp tự động dược chất phóng xạ <sup>18</sup>F-FCH được thực hiện trên thiết bị C30ASModule (sơ đồ điều khiển như hình 1) thông qua điều khiển đóng/mở 19 van (bảng 1).



Hình 1. Giao diện điều khiển máy C30ASModule tổng hợp tự động <sup>18</sup>F-FCH.

Bảng 1. Ma trận điều khiển 19 van trên máy C30ASModule.

| Van | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 | V12 | V13 | V14 | V15 | V16 | V17 | V18 | V19 |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| B1  | 13 | 12 | 23 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13  | 13  | 13  | 13  | 13  | 13  | OFF | OFF | OFF | ON  |
| B2  | 23 | 12 | 23 | 12 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13  | 13  | 13  | 13  | 13  | 13  | OFF | ON  | OFF | OFF |
| B3  | 23 | 12 | 23 | 12 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13  | 13  | 13  | 13  | 13  | 13  | ON  | OFF | ON  | OFF |
| B4  | 23 | 12 | 23 | 23 | 12 | 23 | 13 | 13 | 13 | 13  | 13  | 13  | 13  | 13  | 13  | OFF | ON  | OFF | OFF |
| B5  | 23 | 12 | 23 | 13 | 23 | 12 | 23 | 13 | 12 | 13  | 23  | 13  | 12  | 23  | 13  | ON  | OFF | ON  | OFF |
| B6  | 23 | 12 | 23 | 23 | 12 | 12 | 23 | 23 | 12 | 13  | 23  | 13  | 12  | 23  | 13  | ON  | OFF | OFF | OFF |
| B7  | 23 | 12 | 23 | 23 | 12 | 12 | 23 | 23 | 12 | 23  | 13  | 12  | 23  | 13  | 13  | ON  | OFF | OFF | OFF |
| B8  | 23 | 12 | 23 | 23 | 12 | 12 | 23 | 23 | 12 | 23  | 23  | 12  | 23  | 12  | 12  | OFF | OFF | OFF | OFF |

Từ V1-V15 là ký hiệu của các van 3 cửa; V16-V19 là các van 1 cửa. Từ B1-B8 là ký hiệu các bước tổng hợp thực hiện lần lượt từ 1 đến 8. Ký hiệu: 13 là cửa van thứ 1 thông với cửa van thứ 3; 23 là cửa van thứ 2 thông với cửa van thứ 3; 12 là cửa van thứ 1 thông với cửa van thứ 2. Ký hiệu ON là trạng thái mở khóa van 1 chiều; OFF là trạng thái đóng khóa van 1 chiều.

- Bước (B1): hấp thu Flo-18 lên cột trao đổi anion ammoni bậc 4 (quaternary methyl ammonium - QMA), thu hồi nước giàu oxy-18:

Flo-18 tạo thành từ phản ứng <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F khi bắn bia (target) 2 ml nước giàu oxy-18 bởi dòng proton được gia tốc đến năng lượng 18 MeV, mật độ dòng 30-40 μA. Quá trình bắn bia kết thúc, Flo-18

được chuyển vào bình chứa trung gian. Dung dịch này được đẩy qua cột QMA vào bình thu hồi qua các van V1, V2, V3, V4, V5 và V19 mở thông với bơm chân không tạo áp suất âm trong bình thu hồi (B1, bảng 1). Ion âm Flo-18 bị hấp thu trên cột QMA. Các ion dương và nước giàu oxy-18 đi tự do qua cột QMA vào bình thu hồi.

- B2: rửa giải Flo-18 từ cột QMA chuyển vào bình phản ứng:

Dung dịch rửa giải Flo-18 là Kriptofix K222 pha trong Acetonitril được đẩy qua cột QMA qua các van V1, V2, V3, V4 và V17 thông với bơm chân không tạo áp suất âm trong bình phản ứng (B2, bảng 1). Kết thúc B2, dung dịch chứa Flo-18, Kriptofix K222, Acetonitril và một ít nước giàu oxy-18 được chuyển vào bình phản ứng. Vì Flo có độ âm điện lớn nên sự có mặt của nước sẽ làm giảm độ linh động của ion Flo-18, dẫn đến giảm hiệu suất flo hóa DBM và hệ quả là giảm hiệu suất tổng hợp <sup>18</sup>F-FCH. Kriptofix gây cho bệnh nhân ngừng thở và co giật, vì vậy cần phải tách khỏi hết nước và Kriptofix trong bình phản ứng.

Hiệu suất hấp thu Flo-18 trên cột QMA được xác định theo công thức:

$$Y_{\text{uptake}} (\%) = 100 \times (A_{\text{absorp}} - A_{\text{elut}}) / A_{\text{absorp}} \quad (1)$$

Trong đó: A<sub>absorp</sub> là hoạt độ phóng xạ tại QMA khi kết thúc B1 (mCi), A<sub>elut</sub> là hoạt độ phóng xạ tại QMA khi kết thúc B2 (mCi).

- B3: làm khan Flo-18 trong bình phản ứng:

Nâng nhiệt độ bình phản ứng lên 110±1°C để đảm bảo nước, Kriptofix, Acetonitril bị bay hơi và đẩy ra khỏi bình phản ứng nhờ dòng khí Hêli thổi qua van V18; đồng thời van V16 mở tạo áp suất âm trong bình chứa thải và các van từ V6 đến V15 mở thông cửa 1-3 (B3, bảng 1). Quá trình làm khan kéo dài trong 3 phút.

- B4: điều chế hợp chất trung gian FBM (dạng khí):

Giảm nhiệt độ bình phản ứng đến 95±1°C, tạo áp suất âm trong bình phản ứng khi mở van V17 thông với bơm chân không; dung dịch DBM chảy vào bình phản ứng qua van V4, V5; ngắt bơm chân không, đóng van V17 và V6 thông cửa 2-3 (B4, bảng 1), giữ 5 phút.

- B5: điều chế <sup>18</sup>F-FCH:

Giảm nhiệt độ bình phản ứng đến 40±1°C, đẩy khí FBM và hỗn hợp từ bình phản ứng qua 6 cột gồm 4 cột hấp phụ Silica nối tiếp, 1 cột C18 đã tẩm DMEA và 1 cột CM. Ở nhiệt độ 40±1°C các chất không bay hơi như Kriptofix, Natricarbonat ở lại bình phản ứng. Các chất DBM (bp=97°C), Acetonitril (bp=82°C) bị bay hơi một phần và bị giữ lại trên 4 cột Silica. Trong khi đó, FBM (bp=9°C) ở dạng khí bị giữ trên cột C18 và phản ứng với DMEA tạo ra <sup>18</sup>F-FCH.

- B6: tinh chế <sup>18</sup>F-FCH:

Đẩy 10 ml Ethanol qua cột C18 và cột CM vào bình thải qua các van từ V8 đến V15, V16 nối thông bơm hút chân không, tạo áp suất âm trong bình thải (B6, bảng 1). Ethanol đẩy toàn bộ các

chất có trên cột C18 là FBM, DMEA và <sup>18</sup>F-FCH sang cột trao đổi cation CM. Tại đây, chỉ <sup>18</sup>F-FCH mang điện tích dương bị giữ lại trên cột, các chất FBM, DMEA và Ethanol đi tự do vào bình thải.

- B7: rửa Ethanol, tinh chế <sup>18</sup>F-FCH:

Đẩy 10 ml nước cất qua cột C18 và CM để rửa Ethanol dính ướt trên hai cột qua các van từ V9 đến V15 và van V16 nối thông bơm chân không, tạo áp suất âm trong bình thải (B7, bảng 1). Kết thúc bước 7, trên cột CM chỉ còn duy nhất 1 chất là <sup>18</sup>F-FCH.

- B8: giải hấp thụ <sup>18</sup>F-FCH trên cột CM thu sản phẩm cuối cùng:

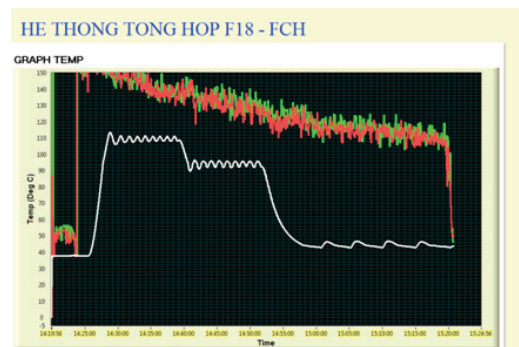
Dung dịch giải hấp thụ <sup>18</sup>F-FCH là 5 ml NaCl 0,9% vô trùng được đẩy vào cột CM qua các van V12 đến V15 và màng lọc 0,22 µm, rồi vào bình chứa sản phẩm, kết thúc quá trình tổng hợp tự động được chất phóng xạ <sup>18</sup>F-FCH.

## Kết quả và thảo luận

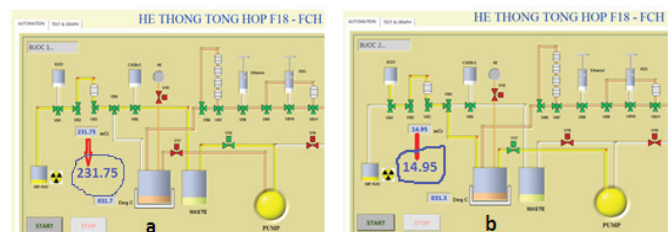
### Tổng hợp tự động <sup>18</sup>F-FCH

Quá trình tổng hợp được ghi đo liên tục bằng các cảm biến nhiệt độ và cảm biến phóng xạ. Các số liệu ghi nhận được biểu diễn dạng đồ thị trên hình 2.

Bước 1 và 2 của quá trình tổng hợp <sup>18</sup>F-FCH diễn ra ở nhiệt độ thường (25-30°C). Kết quả cho thấy, hoạt độ phóng xạ tại QMA trong bước 1 có dạng xung tăng nhanh từ 0 đến 231,75 mCi (hình 3a) và giảm nhanh xuống còn 14,95 mCi trong bước 2 (hình 3b) (thời gian lưu mỗi bước là 2 phút). Hiệu suất hấp thu Flo-18 trên QMA của 3 mẻ tổng hợp <sup>18</sup>F-FCH được trình bày ở bảng 2. Kết quả ở bảng 2 cho thấy, hiệu suất hấp thu Flo-18 trên cột QMA cao nhất đạt 93,5% (theo phương trình 1).



Hình 2. Biểu đồ nhiệt độ và hoạt độ trong quá trình tổng hợp tự động <sup>18</sup>F-FCH.



Hình 3. Giao diện điều khiển của bước 1 và bước 2.



**Bảng 2. Hiệu suất hấp thu <sup>18</sup>F trên QMA.**

| Mê   | A_absorp (mCi) | A_elut (mCi) | Y_uptake (%) |
|--|----------------|--------------|--------------|
| 1  | 230,74         | 29,05        | 87,41        |
| 2  | 231,75         | 14,95        | 93,5         |
| 3  | 305,44         | 29,23        | 90,43        |
| Hiệu suất hấp thu <sup>18</sup> F trung bình |                |              | 90±3         |

Bước 3 với nhiệt độ 110±2°C, hoạt độ phóng xạ giảm dần theo phân rã tự nhiên, thời gian lưu 8 phút. Bước 4 với nhiệt độ 95±2°C, hoạt độ phóng xạ giảm dần theo phân rã tự nhiên, thời gian lưu 9 phút. Bước 5 với nhiệt độ 40±2°C, hoạt độ phóng xạ giảm dần theo phân rã tự nhiên từ 200 mCi, thời gian lưu 16 phút. Bước 6, 7, 8 với nhiệt độ 40±2°C, hoạt độ phóng xạ giảm đột ngột đến giá trị phòng khoảng 45-50 mCi, thời gian lưu 3 phút. Cuối cùng với 5 ml dung dịch sản phẩm <sup>18</sup>F-FCH được chuyển sang Hotcell chia liều đơn. Tại đây tổng hoạt độ phóng xạ của sản phẩm được xác định (hình 4).



**Hình 4. Hoạt độ của <sup>18</sup>F-FCH tại Hotcell chia liều đơn.**

Hiệu suất tổng hợp <sup>18</sup>F-FCH được tính như sau:

Hiệu suất tổng hợp chưa căn chỉnh phân rã được tính theo công thức:

$$Y_{\text{nondecay}} (\%) = 100 \times (A_{\text{fch}}/37)/(A_{\text{absorp}} \times Y_{\text{uptake}}/100) \quad (2)$$

trong đó: A\_fch là hoạt độ của sản phẩm cuối cùng khi kết thúc B8 (MBq).

Hiệu suất tổng hợp đã căn chỉnh phân rã được tính theo công thức:

$$Y_{\text{correct}} (\%) = 100 \times (A_{\text{fch}}/37)/[(A_{\text{absorp}} \times Y_{\text{uptake}}/100) \times (1/2)^{t/109,77}] \quad (3)$$

trong đó: t là thời gian tổng hợp 1 mẻ (phút).

Hiệu suất tổng hợp <sup>18</sup>F-FCH của 3 mẻ được trình bày trong bảng 3.

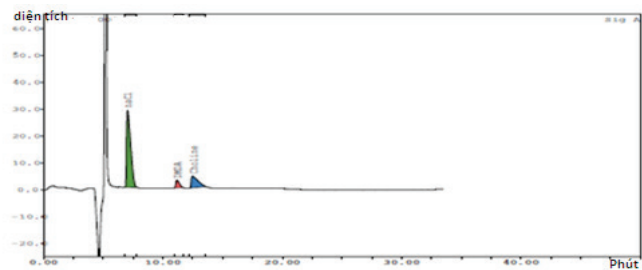
**Bảng 3. Hiệu suất tổng hợp <sup>18</sup>F-FCH của 3 mẻ.**

| Mê  | A_absorp (mCi) | Y_uptake (%) | A_fch (MBq) | t, thời gian tổng hợp (phút) | Y_nondecay (%) | Y_correct (%) |
|---|----------------|--------------|-------------|------------------------------|----------------|---------------|
| 1   | 230,74         | 87,41        | 250,8       | 40                           | 3,36           | 4,33          |
| 2   | 231,75         | 93,5         | 1550,68     | 38                           | 19,34          | 24,59         |
| 3   | 305,44         | 90,43        | 1265,98     | 42                           | 12,39          | 16,15         |
| Hiệu suất tổng hợp <sup>18</sup> F-FCH trung bình |                |              |             |                              | 11,70          | 15,02         |

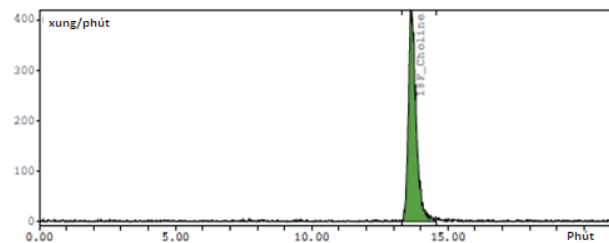
Kết quả cho thấy, hiệu suất tổng hợp trung bình đạt 15±5%, sản phẩm cuối cùng đạt tiêu chuẩn của Dược điển EuPh2017. Kết quả này được đánh giá tương tự các nghiên cứu đã công bố trước đó [4-7].

**Kiểm tra chất lượng sản phẩm <sup>18</sup>F-FCH**

Chất lượng của sản phẩm <sup>18</sup>F-FCH phải được kiểm nghiệm nhằm đảm bảo các chỉ tiêu đòi hỏi của dược điển để được cấp phép sử dụng trong thực tiễn lâm sàng. Định danh, độ tinh khiết hóa phóng xạ và độ tinh khiết hóa học của dược chất phóng xạ <sup>18</sup>F-FCH được kiểm nghiệm trên hệ sắc ký lỏng cao áp (HPLC), sắc ký bản mỏng (TLC) và sắc ký khí (GC). Kết quả được trình bày trên các hình 5, 6, 7 và 8.

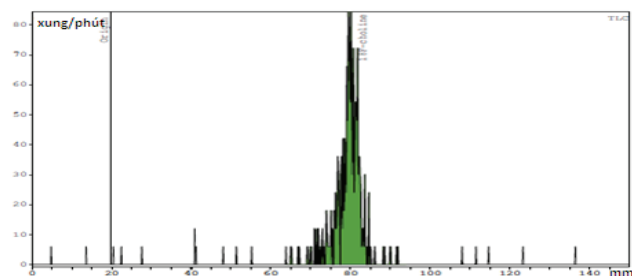


**Hình 5. Phổ sắc ký HPLC của mẫu chuẩn gồm Saline, DMEA và Choline.**

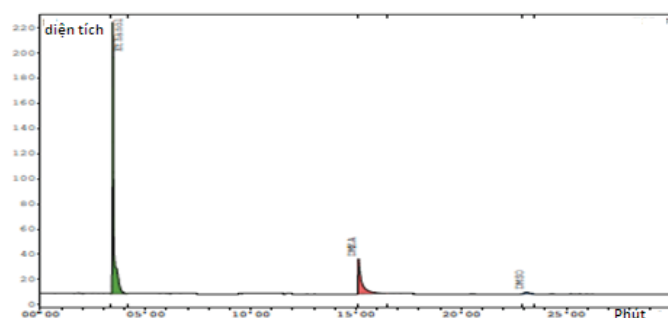


**Hình 6. Phổ sắc ký HPLC của mẫu dược chất phóng xạ <sup>18</sup>F-FCH.**

Kết quả xác định thời gian lưu định danh trên HPLC Agilent 1200 bằng detector khúc xạ của các chất chuẩn: Saline là 7,05±0,7 phút; DMEA là 11,18±1,2 phút và Choline là 12,50±1,3 phút (hình 5). Như vậy phổ định danh của <sup>18</sup>F-FCH trên HPLC Agilent 1200 phải có thời gian lưu trong khoảng 13-14 phút. Phổ sắc ký HPLC hình 6 chỉ có 1 đỉnh phóng xạ duy nhất với thời gian lưu là 13,67 phút. Chứng tỏ rằng mẫu đo có 1 chất phóng xạ duy nhất là <sup>18</sup>F-Choline và có độ tinh khiết hóa phóng xạ là ≈100%, <sup>18</sup>F≈ 0% và không có chất phóng xạ khác.



**Hình 7. Phổ sắc ký TLC của <sup>18</sup>F-FCH.**



Hình 8. Phổ sắc ký GC của  $^{18}\text{F}$ -FCH.

Theo tiêu chuẩn của Dược điển EuPh2017 thì  $^{18}\text{F}$ -FCH có thời gian lưu định danh trên TLC nằm trong khoảng 30-80 mm. Phổ TLC (hình 7) chỉ ra rằng, mẫu  $^{18}\text{F}$ -FCH chỉ có 1 đỉnh phóng xạ nằm ở 79,7 mm. Chứng tỏ mẫu đo chỉ chứa duy nhất 1 chất phóng xạ là  $^{18}\text{F}$ -FCH và có độ tinh khiết hóa phóng xạ là  $\approx 100\%$ ,  $^{18}\text{F} \approx 0\%$  và không có chất phóng xạ khác.

Kết quả so sánh thời gian lưu của mẫu chuẩn và mẫu  $^{18}\text{F}$ -FCH chỉ ra rằng, dung dịch sản phẩm  $^{18}\text{F}$ -FCH chỉ có 4 thành phần dung môi là DMEA với thời gian lưu 16,05 phút; DBM là 24,13 phút; Acetonitrile là 4,06 phút và Ethanol 3,28 phút (hình 8). Hàm lượng của các dung môi trong sản phẩm cuối cùng của 3 mẻ được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Chất lượng của  $^{18}\text{F}$ -FCH theo EuPh2017.

| TT | Chỉ tiêu                   | Chất lượng theo EuPh2017  | Đạt được (n=3)                                  |
|----|----------------------------|---|---|
| 1  | Cảm quan (Appearance)      | Trong suốt, không màu   | Trong suốt, không màu                           |
| 2  | Định danh (Identification) | Gamma counter xác định đỉnh năng lượng photon 511 KeV; $T_{1/2} = 105-115$ phút | $T_{1/2} = 111 \pm 3$ phút, Gabi half life time |
| 3  | pH                         | 4,5-8,5 dùng giấy chỉ thị pH  | $6,5 \pm 0,1$ pH mét                            |
| 4  | DMEA                       | $< 100$ $\mu\text{g/ml}$  | $60 \pm 10$ $\mu\text{g/ml}$ , GC               |
| 5  | DBM                        | $< 10$ $\mu\text{g/ml}$   | $6 \pm 2$ $\mu\text{g/ml}$ , GC                 |
| 6  | Kriptofix                  | $< 220$ $\mu\text{g/ml}$  | $< 220$ $\mu\text{g/ml}$ , TLC                  |
| 7  | Acetonitrile               | $< 400$ $\mu\text{g/ml}$  | $< 10$ $\mu\text{g/ml}$ , GC                    |
| 8  | Ethanol                    | $< 5.000$ $\mu\text{g/ml}$  | $< 4.000$ $\mu\text{g/ml}$ , GC                 |
| 9  | $^{18}\text{F}$            | $< 5\%$   | $0\%$ , HPLC và TLC                             |
| 10 | Tinh khiết hóa phóng xạ    | $> 95\%$  | $> 99,9\%$ , HPLC và TLC                        |

Kết quả kiểm nghiệm chỉ ra rằng, chất lượng của sản phẩm  $^{18}\text{F}$ -FCH đáp ứng các chỉ tiêu đòi hỏi của Dược điển EuPh2017 (European Pharmacopoeia 2017, Radiopharmaceutical Preparation 2017, IV-733, 734), đạt yêu cầu sử dụng trong ghi hình PET, PET/CT chẩn đoán bệnh.

## Kết luận

Choline được gắn hạt nhân Flo-18 là 18-Fluoromethylcholine ( $^{18}\text{F}$ -Choline,  $^{18}\text{F}$ -FCH), đây là dược chất quan trọng được sử dụng cho ghi hình PET, PET/CT nhằm chẩn đoán bệnh. Nghiên cứu

trình bày kết quả điều chế  $^{18}\text{F}$ -FCH sử dụng hệ thiết bị tổng hợp hóa xạ tự động C30ASModule. Kết quả cho thấy, thời gian tổng hợp 1 mẻ  $^{18}\text{F}$ -FCH là  $40 \pm 2$  phút, hiệu suất tổng hợp đã căn chỉnh phân rã phóng xạ là  $15 \pm 5\%$ . Chất lượng  $^{18}\text{F}$ -FCH đạt các chỉ tiêu đòi hỏi của Dược điển EuPh2017 đối với dược chất phóng xạ dùng cho ghi hình PET, PET/CT chẩn đoán bệnh. Việc điều chế thành công  $^{18}\text{F}$ -FCH mở ra triển vọng tạo thêm công cụ tiên tiến, hữu hiệu cho các bác sỹ nghiên cứu bệnh, chẩn đoán sớm, theo dõi, đánh giá kết quả điều trị và kiểm soát tái phát các bệnh lý có tỷ lệ tử vong cao liên quan đến ung thư, đặc biệt là PC và HCC tại Việt Nam.

## LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu là kết quả của đề tài “Nghiên cứu điều chế dược chất phóng xạ 18 F-Choline sử dụng trong chụp PET/CT chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt” thuộc Chương trình khoa học và công nghệ trọng điểm cấp quốc gia giai đoạn 2016-2020 “Nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ năng lượng”, mã số KC05/16-20. Nhóm tác giả xin trân trọng cảm ơn Ban Chủ nhiệm Chương trình KC05/16-20 đã trợ giúp rất hiệu quả để chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Shankar Vallabhajosula (2007), “ $^{18}\text{F}$ -Labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization”, *Seminars in Nuclear Medicine*, **37**(6), pp.400-419.
- [2] M.D. Martin Heinisch, Albert Dirisamer, Wolfgang Loidl (2006), “Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: Meaningful at PSA<5 ng/ml?”, *Molecular Imaging and Biology*, **8**, pp.43-48.
- [3] Jean-Noël Talbot, Laetitia Fartoux (2010), “Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: A prospective comparison of  $^{18}\text{F}$ -Fluorocholine and  $^{18}\text{F}$ -FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease”, *J. Nucl. Med.*, **51**(11), pp.1699-1706.
- [4] T.R. DeGrado, S.W. Baldwin, S. Wang, M.D. Orr, R.P. Liao, H.S. Friedman, R. Reiman, D.T. Price, R.E. Coleman (2001), “Synthesis and evaluation of  $^{18}\text{F}$ -labeled choline analogs as oncologic PET tracers”, *J. Nucl. Med.*, **42**, pp.1805-1814.
- [5] David Kryza, Vincent Tadino, et al. (2008), “Fully automated [ $^{18}\text{F}$ ]fluorocholine synthesis in the TracerLab MX<sub>FDG</sub> Coincidence synthesizer”, *Nuclear Medicine and Biology*, **35**(2), pp.255-260.
- [6] Shao, et al. (2011), “Highlighting the versatility of the tracerlab synthesis modules. Part 1: fully automated production of [ $^{18}\text{F}$ ] labelled radiopharmaceuticals using a Tracerlab FxFN”, *J. Label Compd. Radiopharm.*, **54**, pp.292-307.
- [7] Y.Y. Huang, et al. (2017), “High yield one-pot production of [ $^{18}\text{F}$ ]FCH via a modified TRACERlab FxFNmodule”, *Applied Radiation and Isotopes*, **128**, pp.190-198.
- [8] Vũ Thanh Quang, Hà Ngọc Khoán, Bùi Thanh Rin, Nguyễn Trung Dũng (2019), *Nghiên cứu chế tạo máy tổng hợp tự động dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FCH dùng cho PET/CT*, Hội thảo VINANST-13, Hạ Long, Quảng Ninh.