

Nghiên cứu tổng hợp dược chất phóng xạ ^{18}F -NaF trên module Synthera FDG tại Trung tâm máy gia tốc, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Research on synthesis of ^{18}F -NaF radiopharmaceutical on Synthera FDG module at Cyclotron Center, 108 Military Central Hospital

Bùi Thanh Rin, Nguyễn Khắc Thắt, Đoàn Thị Ngọc Bích,
Nguyễn Văn Đình, Hồ Trọng Tùng, Phạm Tuấn Linh,
Bùi Quang Khải, Nguyễn Thị Nhuận, Đặng Văn Thanh,
Nguyễn Quang Thành

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhằm tổng hợp dược chất phóng xạ ^{18}F -NaF trên thiết bị chuyên dụng tổng hợp dược chất phóng xạ ^{18}F -FDG và đáp ứng nhu cầu sản xuất, điều chế dược chất phóng xạ mới cho PET và PET/CT. **Đối tượng và phương pháp:** Áp dụng quy trình tổng hợp ^{18}F -NaF phổ biến trên thế giới. Chỉnh sửa bộ cát xét ^{18}F -FDG và viết chương trình điều khiển mới cho module tổng hợp ^{18}F -FDG để tổng hợp ^{18}F -NaF. Chất lượng ^{18}F -NaF được đánh giá theo Dược điển Anh 2020. **Kết quả:** Xây dựng được quy trình tổng hợp dược chất phóng xạ ^{18}F -NaF trên module và bộ cát xét tổng hợp dược chất phóng xạ ^{18}F -FDG. Hiệu suất tổng hợp ^{18}F -NaF đạt > 90% và đáp ứng các chỉ tiêu chất lượng của tiêu chuẩn Dược điển Anh 2020. **Kết luận:** Sử dụng module synthera FDG được trang bị, chỉnh sửa bộ cát xét FDG, viết chương trình điều khiển, tổng hợp dược chất phóng xạ ^{18}F -NaF.

Từ khóa: Dược chất phóng xạ, ^{18}F -NaF, tổng hợp.

Summary

Objective: To synthesize ^{18}F -NaF radiopharmaceutical using equipments specialized for synthesizing ^{18}F -FDG radiopharmaceuticals and to meet the needs of production new radiopharmaceuticals for PET imaging. **Subject and method:** Applying well-known ^{18}F -NaF synthesis process in the world, improving the ^{18}F -FDG cassette, and writing a new control program for the ^{18}F -FDG synthesis module to synthesize ^{18}F -NaF. The quality of ^{18}F -NaF was assessed according to the British Pharmacopoeia 2020. **Result:** A process to synthesize ^{18}F -NaF radiopharmaceutical was established based on the module and set of ^{18}F -FDG radiopharmaceutical synthesis cassettes. The synthesis efficiency of ^{18}F -NaF exceeded 90% and met the quality criteria of the British Pharmacopoeia standard 2020. **Conclusion:** Using the module synthera FDG, modified intergrated fluidic processor, writing a control program for synthesizing the radiopharmaceutical ^{18}F -NaF.

Keywords: Radiopharmaceuticals, ^{18}F -NaF, synthesize.

Ngày nhận bài: 11/09/2023, ngày chấp nhận đăng: 16/10/2023

Người phản hồi: Bùi Thanh Rin, Email: buihanhrin108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Dược chất phóng xạ (DCPX) ^{18}F -NaF có tên gọi là 18 Flourine-Sodium fluoride hoặc ^{18}F -Natri fluoride. Năm 1972, DCPX ^{18}F -NaF đã được cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cho phép sử dụng trong xạ hình xương để xác định các vị trí tổn thương, ung thư xương nguyên phát và di căn xương [4, 8]. Tại thời điểm đó, mặc dù được công nhận sớm về sự vượt trội của DCPX ^{18}F -NaF trong chẩn đoán, chất đánh dấu này vẫn không được sử dụng rộng rãi do: Nguồn cung hạn chế và chi phí tương đối cao; những hạn chế kỹ thuật của các máy gamma camera với hình ảnh photon năng lượng cao 511KeV của ^{18}F -NaF; số lượng máy PET ít. Từ năm 2001, các máy PET và PET/CT trở nên phổ biến trên thị trường, lúc này ĐVPX có khả năng phát positron làm chất đánh dấu trong chụp hình PET, PET/CT đã tăng lên nhanh chóng, thúc đẩy sự hồi sinh việc sử dụng ^{18}F -NaF trong xạ hình xương [6].

Tại Việt Nam, DCPX ^{18}F -NaF đã được tổng hợp thành công trên module tổng hợp tự chế tạo trong nước tại Trung tâm Chẩn xạ Hà Nội và Trung tâm Máy gia tốc, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 [11, 13]. Để phát triển các module tổng hợp tự chế tạo trong nước cũng cần kinh phí đầu tư lớn. Do vậy, nếu có một giải pháp tiết kiệm hơn mà vẫn bảo đảm tổng hợp thành công DCPX ^{18}F -NaF, đủ số lượng, chất lượng thì rất có ý nghĩa và có thêm sự lựa chọn trong tổng hợp ^{18}F -NaF. Giải pháp của chúng tôi đó là nghiên cứu tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF trên Module Synthera FDG đã được trang bị và đang dùng tổng hợp DCPX ^{18}F -FDG. Module Synthera FDG được trang bị tại Trung tâm Máy gia tốc hiện nay không thể tổng hợp được DCPX ^{18}F -NaF vì thiếu chương trình điều khiển và cát xét chuyên dụng. Trên kinh nghiệm sản xuất thường quy DCPX ^{18}F -FDG sử dụng module Synthera FDG của hãng IBA và các quy trình tổng hợp ^{18}F -NaF đã được nhiều nghiên cứu công bố trên các tạp chí uy tín trên thế giới, chúng tôi xây dựng chương trình điều khiển và cát xét chuyên dụng từ cát xét FDG nhằm: *Tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF, đáp ứng nhu cầu DCPX ở trong nước.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Nguyên vật liệu, hóa chất

Cát xét (IFP cassette- KIT ^{18}F -FDG); bộ hoá chất cho tổng hợp ^{18}F -NaF; chất chuẩn ^{18}F -NaF; Các cột trao đổi ion QMA, CM; Phin lọc khuẩn 0,2uM của hãng; Nước giàu Oxy-18 được cung cấp bởi hãng ABX của Đức. Kít chia liều trên máy Theodorical được cung cấp bởi hãng Commerce của Ý. Khí Heli, khí nitơ, khí hydro có độ tinh khiết 99,999% được cung cấp bởi hãng Air Liquide Việt Nam.

2.2. Thiết bị chính

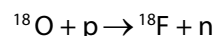
Máy gia tốc vòng 30MeV (IBA, Bỉ); hệ phân tích lỏng cao áp (Agilent 1200 Mỹ) có gắn đầu đo phóng xạ NaI(Tl) nhấp nháy (Raytest Đức), hệ phân tích khí Agilent 6850 (Mỹ); Module tổng hợp Synthera của hãng IBA; máy chia liều DCPX của hãng Comecer.

2.3. Phương pháp

Áp dụng quy trình tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF được thực hiện hoàn toàn tự động trên module Synthera. Các giai đoạn bao gồm:

Giai đoạn tạo nguyên liệu [^{18}F]

Nguyên liệu [^{18}F] được tạo ra từ máy gia tốc vòng (cyclotron), sử dụng chùm tia proton bắn vào bia chứa nước oxy-18 được làm giàu (nước chứa [^{18}O]H₂O trên 95%) dựa trên phản ứng hạt nhân sau đây [4]:



Hiệu suất của phản ứng hạt nhân này khá cao và tạo ra một lượng lớn [^{18}F] sau khi bắn bia trong vòng 2 giờ.

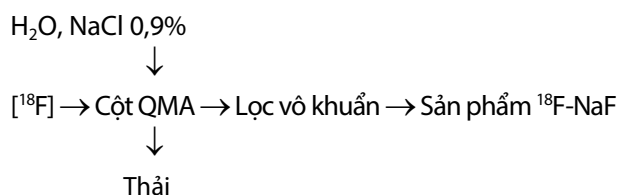
Giai đoạn: Tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF

[^{18}F] sau khi được tạo ra từ máy gia tốc được vận chuyển sang Hotcell chứa module Synthera. Module Synthera này đã được cài đặt chương trình điều khiển do nhóm nghiên cứu viết để tiến hành tổng hợp tự động DCPX ^{18}F -NaF. Quá trình tổng hợp gồm các bước chính sau:

Bước 1: Quá trình lọc và bắt giữ ion [^{18}F] bằng cách cho dung dịch sau khi bắn bia đi qua cột QMA. Các chất dư thừa sẽ được chứa ở bình thải.

Bước 2: Dùng nước cất pha tiêm rửa tạp chất trên cột QMA.

Bước 3: Chiết tách anion [^{18}F] từ cột QMA và tổng hợp ^{18}F -NaF bằng cách cho dung dịch NaCl 0,9% đi qua cột QMA.



Hình 1. Sơ đồ các bước tổng hợp chính DCPX ^{18}F -NaF

3. Kết quả

3.1. Giải pháp chỉnh sửa, bố trí thành phần bộ cát xét FDG và viết chương trình điều khiển mới cho module Synthera để dùng trong sản xuất dược chất phóng xạ ^{18}F -NaF

Để tổng hợp được dược chất phóng xạ ^{18}F -NaF cần thiết bị tổng hợp tự động thực hiện các bước tổng hợp. Trong nghiên cứu, nhóm đã sử dụng thiết bị chuyên dùng tổng hợp DCPX ^{18}F -FDG là Synthera thế hệ I của hãng IBA (Hình 6). Thiết bị này đã được lắp đặt từ trước, nhưng chưa thể tổng hợp được dược chất phóng xạ ^{18}F -NaF do thiếu chương trình điều khiển và bộ cát xét chuyên dụng. Trên cơ sở cách luân chuyển dòng hóa chất của bộ cát xét FDG và các bước tổng hợp dược chất phóng xạ ^{18}F -NaF, Nhóm nghiên cứu nhận thấy, có thể chỉnh sửa, sắp xếp lại vị trí các lọ hóa chất và vị trí cột QMA để tổng hợp dược chất ^{18}F -NaF (Hình 9). Viết chương trình điều khiển để điều khiển module Synthera này dùng cho tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF (Hình 5).

DCPX ^{18}F -FDG tổng hợp trên module Synthera với bộ cát sét FDG được thể hiện theo sơ đồ Hình 2. Gồm những bước chính sau:

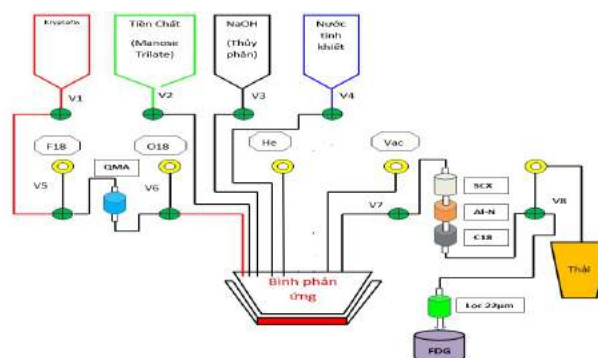
Bước 1: Quá trình lọc và bắt giữ ion [^{18}F] bằng cách cho dung dịch sau khi bắn bia đi qua cột QMA. Các chất dư thừa sẽ được chứa ở bình thu hồi. Dòng luân chuyển dung dịch sẽ đi từ F18 qua van V5, qua cột QMA, qua van V6, về bình thu hồi O18.

Bước 2: Tách ion ^{18}F từ cột QMA đưa vào bình phản ứng. Dòng luân chuyển dung dịch từ lọ Kryptoxix đến van V5, qua cột QMA, về bình phản ứng.

Bước 3: Tạo chất trung gian. Dòng luân chuyển dung dịch đi từ lọ tiền chất vào bình phản ứng.

Bước 4: Thủy phân bằng NaOH. Dòng luân chuyển dung dịch đi từ lọ NaOH vào bình phản ứng.

Bước 5: Sản phẩm ^{18}F -FDG được đưa về bình chứa. Dòng luân chuyển dung dịch từ bình phản ứng qua van V7, qua các cột SCX, Al-N, C18, lọc và về bình chứa FDG.



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp ^{18}F -FDG trên cát xét FDG

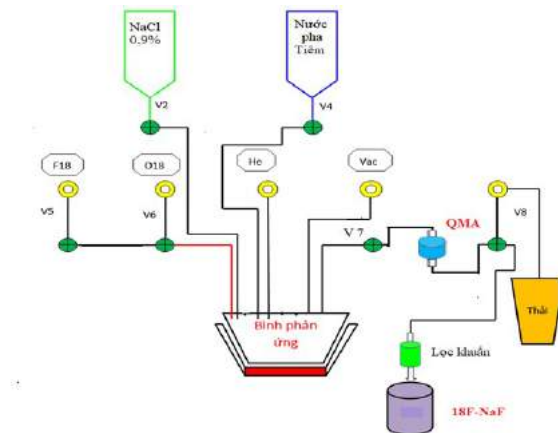
Như Hình 1 trình bày, tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF gồm 3 bước. So sánh với các bước tổng hợp DCPX ^{18}F -FDG trên module Synthera với bộ cát sét FDG, thấy rằng có thể chỉnh sửa, bố trí lại vị trí các cột QMA và lọ hóa chất trên cát sét FDG để tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF. Cụ thể chuyển vị trí cột QMA về vị trí giữa van V7 và V8, lọ dung dịch NaCl đặt tại vị trí van V2, Nước pha tiêm đặt tại vị trí van V4. Lúc này cát sét FDG được dùng trong tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF như Hình 3, hình thực tế Hình 9. Các bước tổng hợp ^{18}F -NaF như sau:

Bước 1: Quá trình lọc và bắt giữ anion [^{18}F] bằng cách cho đi qua cột QMA. Nước giàu Oxi 18 sau khi được chiếu tia proton bằng máy Cyclotron đã chứa ^{18}F đi từ F18, đi qua van V5, V6 vào bình phản ứng. Sau đó dùng khí He đẩy dung dịch trong bình phản ứng qua van V7, đi qua cột QMA, đi qua van V8 và tới lọ thải.

Bước 2: Dùng nước pha tiêm rửa tạp chất trên cột QMA. Nước pha tiêm được di chuyển qua van V4 tới bình phản ứng. Tiếp theo, sử dụng áp suất khí He để đẩy nước pha tiêm qua van V7, đi qua cột QMA, đi qua van V8, ra bình thải.

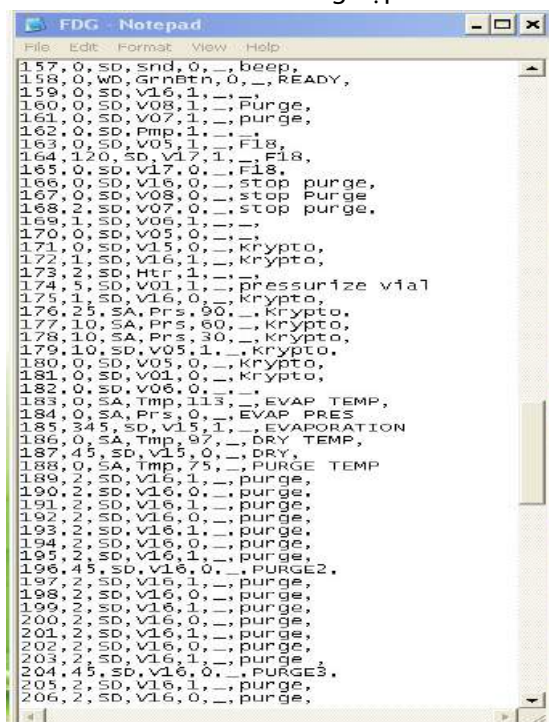
Bước 3: Chiết tách anion [^{18}F] từ cột QMA và tổng hợp ^{18}F -NaF bằng cách cho dung dịch NaCl 0,9% đi qua cột QMA. Dung dịch NaCl 0,9% di chuyển qua van V2 chứa tại bình phản ứng. Sử dụng áp suất khí He để đẩy dung dịch NaCl 0,9% ở

bình phản ứng qua van V7, qua cột QMA, qua cột lọc vô khuẩn, tới bình chứa ^{18}F -NaF. Dung dịch sau khi qua cột QMA là DCPX ^{18}F -NaF.

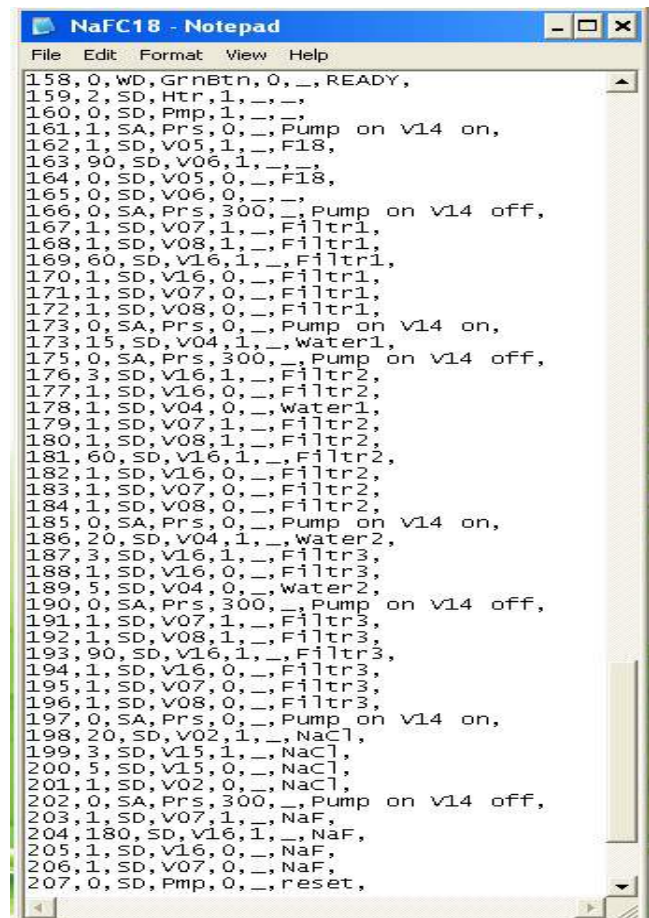


Hình 3. Cát sét FDG chỉnh sửa, bố trí vị trí cột QMA, các lọ hóa chất trong tổng hợp ^{18}F -NaF

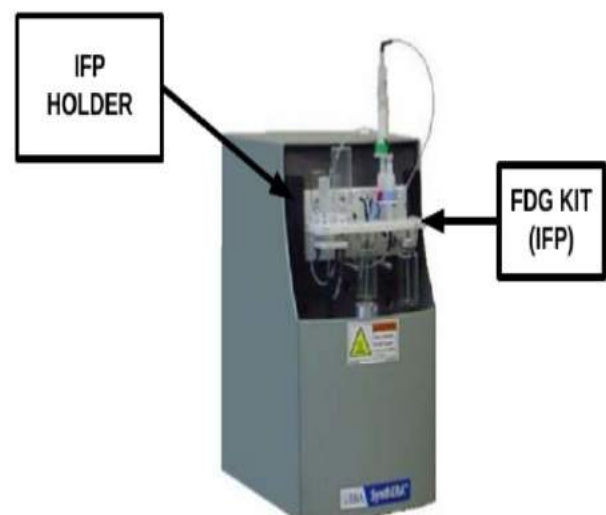
Các bước tổng hợp ^{18}F -NaF trên module Synthera FDG được xây dựng trên bộ Cát sét FDG chỉnh sửa, bố trí vị trí cột QMA, các lọ hóa chất trong tổng hợp, chương trình điều khiển được viết mới phù hợp với quy trình tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF. Trên hình 5 đã trình bày cụ thể chương trình được viết điều khiển tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF theo các bước tổng hợp ^{18}F -NaF.



Hình 4. Chương trình điều khiển tổng hợp ^{18}F -FDG



Hình 5. Chương trình điều khiển được viết dùng trong tổng hợp ^{18}F -NaF



Hình 6. Module Synthera dùng trong nghiên cứu tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF

3.4. Tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF

Nhóm nghiên cứu đã thực hiện tổng hợp 4 mẻ ^{18}F -NaF sử dụng cát xét FDG chỉnh sửa và module Synthera. Kết quả thu được như trong Bảng 1.

Qua thực hành tổng hợp cho thấy hiệu suất tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF sử dụng cát xét FDG chỉnh

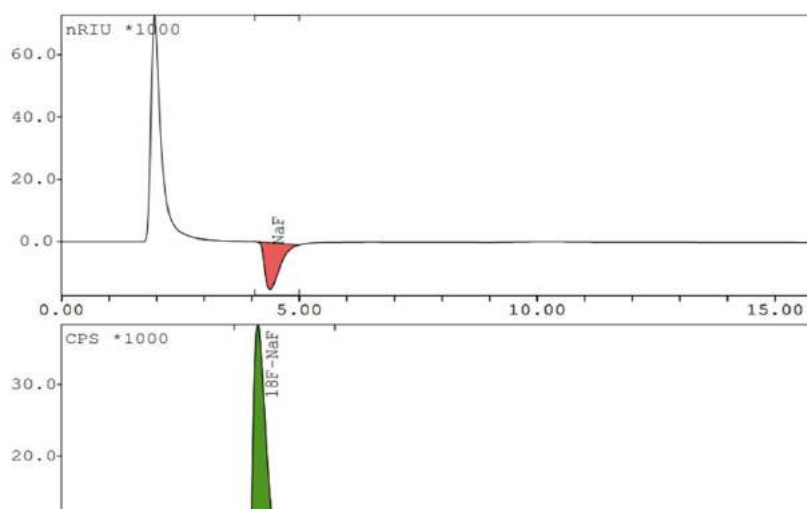
sửa và module Synthera đạt trên 90%, sản lượng hoạt độ phóng xạ cao và đạt các chỉ tiêu chất lượng theo dược điển Anh 2020 (Bảng 2). Kết quả cho thấy độ tinh khiết hóa phóng xạ đều trên 95%, độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ trên 99,5% (Trên phổ gamma chỉ xuất hiện đỉnh năng lượng 511keV, đỉnh đặc trưng của đồng vị phóng xạ ^{18}F).

Bảng 1. Sản lượng dược chất phóng xạ ^{18}F -NaF đạt được

Mẻ sản xuất	Cường độ dòng (μA)	Thời gian bắn bia (phút)	Dòng tích hợp (μAh)	Hoạt độ phóng xạ đầu vào ^{18}F (mCi)	Hoạt độ phóng xạ ^{18}F -NaF (mCi)	Hiệu suất tổng hợp (%)
Mẻ 1	31	20	13,2	790	720	91,1
Mẻ 2	31,5	45	23,5	1536	1390	90,5
Mẻ 3	31,5	60	30	1889	1750	92,7
Mẻ 4	32,3	100	62,5	2450	2250	91,8

Bảng 2. Kết quả kiểm nghiệm của mẫu ^{18}F -NaF theo Dược điển Anh 2020

Các chỉ tiêu	Tiêu chuẩn của BP-2020	Kết quả trung bình
Cảm quan	Trong suốt, không màu	Dung dịch trong suốt, không màu
pH	5 – 8,5	$7,5 \pm 0,5$
Nhận diện hạt nhân phóng xạ	511keV và có thể 1022keV	Xuất hiện đỉnh 511keV
Độ tinh khiết hóa phóng xạ	$\geq 95,0\%$	$99,4 \pm 0,6\%$
Chu kỳ bán rã ($T_{1/2}$) ^B	$105' \leq$ và $\leq 115'$	$108,7 \pm 0,9\%$
Độ tinh khiết nhân phóng xạ ^A (phổ kế gamma)	$\geq 99,5\%$	$\geq 99,9\%$
Nội độc tố vi khuẩn	$< 175/\text{V IU/ml}$	$0,625 \text{ V IU/ml}$
Độ vô khuẩn	Vô khuẩn	Vô khuẩn



Hình 11. Phổ của DCPX ^{18}F -NaF trên HPLC

Hình 11 là kết quả của NaF chuẩn và sản phẩm sau khi chạy bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) trong cùng một điều kiện. Hình 10-A là hình ảnh chạy chất chuẩn NaF, Hình 10-B là hình ảnh của sản phẩm ^{18}F -NaF. Có thể thấy rằng có sự trùng hợp về thời gian lưu giữ chất chuẩn NaF và sản phẩm ^{18}F -NaF. Ngoài ra trong phổ phân tích của sản phẩm không xuất hiện thêm bất kỳ một đỉnh nào khác. Như vậy sản phẩm DCPX ^{18}F -NaF bảo đảm độ tinh khiết về mặt phóng xạ.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu này, hiệu suất tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF đạt được trên 90% đây là hiệu suất tương đương với các phương pháp tổng hợp khác chuyên dụng của các hãng trên thế giới như thiết bị AllinOne của hãng TRASIS, IBA Synthera NaF [3, 5] và module DCPX ^{18}F -NaF trên module tự chế tạo trong nước [14]. Hiệu suất tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF cũng tương đương với hiệu suất tổng hợp ^{18}F -NaF tại Cơ sở Cyclotron Y tế và Trung tâm Cyclotron Viện quốc gia Homi Bhabha Ấn Độ khi thay đổi cát sét FDG để tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF trên module synthera FDG [2, 12]. Sản lượng DCPX ^{18}F -NaF đạt được tương đương với quy mô sản xuất (Bảng 1). Với thiết bị và hóa chất được đang được cung cấp, nhóm nghiên cứu đã tổng hợp thành công DCPX ^{18}F -NaF. Từ kết quả bước đầu đạt được, nhóm nghiên cứu thấy rằng cần tiếp tục tiến hành tối ưu hóa thời gian tổng hợp, nâng cao hiệu suất tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF, nâng cao số lượng hoạt độ DCPX ^{18}F -NaF để đáp ứng được nhu cầu thực tế hiện nay.

Sau khi nghiên cứu quy trình tổng hợp ^{18}F -NaF, chỉnh sửa bộ cát xét FDG, viết chương trình điều khiển mới cho module Synthera FDG và tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF thành công, đây là cơ sở để nhóm nghiên cứu có thể phát triển tổng hợp các DCPX khác nhau trên module Synthera này.

5. Kết luận

Nhóm nghiên cứu đã xây dựng thành công quy trình và tổng hợp DCPX ^{18}F -NaF tự động hoàn toàn trên module Synthera bằng bộ cát xét FDG được chỉnh sửa và bước đầu đã thực hiện điều chế thành

công 4 mẻ ^{18}F -NaF với hiệu suất tổng hợp đạt trên 90% tại thời điểm kết thúc tổng hợp. Các mẻ thuốc đều đạt tiêu chuẩn của Dược điển Anh 2020.

Tài liệu tham khảo

1. Awad E, Ali H, Lamb J, Al-Momani E (2022) *Fully Automated Methods for [^{18}F]FDG and [^{18}F]-NaF Productions Using Explora FDG4: Validation and Reliability of Multi-subsequent Preparations for Clinical Applications.* Current Radiopharmaceuticals 15(4): 341-346.
2. Board of radiation & isotope technology, a Unit of Department of Atomic Energy, Government of India, *Production and supply of pharmaceutical grade Na[^{18}F]F injection, from RC, BRIT Kolkata.*
3. Collet C, Otabashi M, Giacomelli F, Veran N, Karcher G, Chapleur Y, Lamandé-Langle S (2015) *Fully automated production of sodium [^{18}F]fluoride on AllinOne and miniAllinOne synthesizers.* Applied Radiation and Isotopes 102: 87-92.
4. Grant FD, Fahey FH, Packard AB, Davis RT, Alavi A, Treves ST (2008) *Skeletal PET with ^{18}F -Fluoride: applying new technology to an old tracer.* Journal of Nuclear Medicine 49(1): 68-78.
5. Gameiro C, Lambert B, Sauvage C, Koziorowski J, Ilan Z, Schmitz A, Freifelder R, Ackermann U et al (2012) *Routine production in a GMP environment of multiple ^{18}F -radiopharmaceuticals on a disposable-based fully automated platform.* ESRR April 26th-29th Nantes/France POSTER NUMBER:PP20.
6. Jadvar H, Desai B, Conti PS (2015) Sodium ^{18}F -Fluoride PET/CT of Bone, Joint and Other Disorders. Semin Nucl Med 45(1): 58-65. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2014.07.008.
7. IAEA (2021) *Production and Quality Control of Fluorine-18 Labelled Radiopharmaceuticals.*
8. Araz M, Aras G, Küçük ÖN (2015) *The role of ^{18}F -NaF PET/CT in metastatic bone disease.* Journal of Bone Oncology 4(3): 92-97.
9. Nguyễn Khắc Thất, Trần Văn Diện, Bùi Thanh Rin, Nguyễn Văn Dinh, Phạm Tuấn Linh, Nguyễn Trần Linh (2021) *Nghiên cứu nâng cấp quy trình tổng hợp*

- dược chất phóng xạ ^{18}F -NaF quy mô sản xuất*. Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, Tập 16- Số 2/2021.
10. Nguyễn Thị Kim Dung, Nguyễn Khắc Thắt, Phạm Đăng Tùng, Nguyễn Quốc Thắng, Mai Hồng Sơn, Lê Ngọc Hà (2021) *Đánh giá phân bố của ^{18}F -Sodium Fluoride trên chuột thực nghiệm*. Tạp chí y học Việt Nam, Tập 502 - Tháng 5 - Số 1 - 2021.
 11. Lê Ngọc Hà (2022) *Nghiên cứu điều chế thuốc phóng xạ ^{18}F -Sodium fluoride và ^{32}P -Chromic phosphate*. Đề tài khoa học nhà nước: KC.10/16-20, 2022-66-0522/KQNC
 12. Chattopadhyay S, De A, Kumar U, Mitra A, Barua L, Saha Das S, Nayar MA, Ash S, Madhusmita, Mahesh DG (2022) *Clinical doses production of pharmaceutical grade Sodium[^{18}F]Fluoride using modified integrated fluidic processor in a SYNTHERA® module*. Applied Radiation and Isotopes 179: 110035.
 13. Trần Mạnh Thắng *Nghiên cứu chế tạo Module tổng hợp ^{18}F -NaF và điều chế dược chất phóng xạ ^{18}F -NaF tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội*. Đề tài khoa học cấp bộ: ĐTCB.07/16/TTCX, Bộ Khoa học và công nghệ.
 14. Tran Manh Thang, Mai Van Vinh, Dam Thi Tam, Nguyen Quang Anh, Le Thi Thu Hien¹, Pham Minh Duc, Nguyen Tuan Anh, Nguyen Van Sy, Nguyen Thanh Hung, Dang Quang Bao, Nguyen Xuan Vinh, Nguyen Thi Kim Dung (2019) *Preparation of ^{18}F -NaF radiopharmaceuticals using home-made automatic synthesis module at Hanoi Irradiation Center*. Nuclear Science and Technology 9(1): 41-49.
 15. Trần Mạnh Thắng, Kim Jung Young, Nguyễn Quang Anh, Mai Văn Vinh, Đàm Thị Tâm, Nguyễn Văn Sỹ, Nguyễn Thanh Hùng (2018) *Xây dựng quy trình tổng hợp [^{18}F]- NaF tại Trung tâm Chiếu xạ*. Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội.