

Điều chế dược chất phóng xạ ^{18}F -fluoromethylcholine sử dụng modun tổng hợp chế tạo trong nước

Preparation of ^{18}F -fluoromethylcholine radiopharmaceutical by using homemade modular synthesizer

Vũ Thanh Quang*, Hà Ngọc Khoán*, Bùi Thanh Rin*,
Nguyễn Trung Dũng*, Phạm Tuấn Linh*,
Đỗ Trảng Mạnh Cường*, Phan Việt Anh*,
Nguyễn Hữu Dương**, Vu Huy Khôi***,
Đoàn Thị Thu Hiền****

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,

**Bệnh viện Quân y 105,

***Viện Nghiên cứu vũ khí,

****Viện Công nghệ Xạ hiếm

Tóm tắt

Dược chất phóng xạ ^{18}F -fluoromethylcholine (^{18}F -FCH) sử dụng trong ghi hình bức xạ positron để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt và ung thư biểu mô tế bào gan. Tuy nhiên hiện tại dược chất phóng xạ này chưa sẵn có tại Việt Nam. *Mục tiêu:* Điều chế được dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH sử dụng modun tổng hợp tự thiết kế và chế tạo. *Đối tượng và phương pháp:* Dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH được tạo thành thông qua phản ứng thế của ^{18}F -fluorobromomethane (FBM) với tiền chất dimethylethanolamine (DMEA). Quá trình hóa phóng xạ này được thực hiện hoàn toàn tự động trên modun tổng hợp chế tạo trong nước. *Kết quả:* Nhóm nghiên cứu đã điều chế được dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH đạt độ tinh khiết hóa phóng xạ > 99,9% và có lượng tồn dư ethanol là < 5000µg/ml, acetonitrile là < 400µg/ml, DMEA là < 100µg/ml. Thời gian thực hiện tổng hợp 1 mẻ ^{18}F -FCH là 38 ± 1 phút; hiệu suất tổng hợp ^{18}F -FCH là $40,4 \pm 0,4\%$. *Kết luận:* Dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH đã được tổng hợp thành công trên modun chế tạo trong nước. Sản phẩm ^{18}F -FCH có độ pH, thời gian bán phân rã, độ tinh khiết hóa phóng xạ, và có lượng tồn dư ethanol, ACN, DMEA đáp ứng chỉ tiêu chất lượng theo Dược điển châu Âu 2017.

Từ khóa: Modun tổng hợp tự động, dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH.

Summary

^{18}F -fluoromethylcholine (^{18}F -FCH) pharmaceuticals are used in positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging to diagnose prostate cancer and hepatocellular carcinoma. Currently, this radiopharmaceutical is not available in Vietnam. *Objective:* To prepare the ^{18}F -FCH radiopharmaceuticals using a homemade automatic synthesizer. *Subject and method:* The ^{18}F -FCH is formed through substitution reaction of ^{18}F -fluorobromomethane (FBM) with the precursor of dimethylethanolamine (DMEA). This radiochemical process is carried out completely automatically on the

Ngày nhận bài: 15/3/2021, ngày chấp nhận đăng: 15/9/2021

Người phản hồi: Vũ Thanh Quang, Email: vtquang.vie@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

homemade automatic synthesizer. *Result:* ^{18}F -FCH radiopharmaceutical was prepared with radiochemical purity of more than 99.9% and having residual amounts of ethanol, ACN and DMEA were less than 5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respectively. Syntheses time of one batch of ^{18}F -FCH was 38 ± 1 min, syntheses yield was $40.4 \pm 0.4\%$ with no decay correction. *Conclusion:* The ^{18}F -FCH radiopharmaceutical has been successfully prepared on the homemade automatic synthesizer. The product ^{18}F -FCH having pH, half-life, radiochemical purity and residual amounts of ethanol, ACN and DMEA meets the requirements of European Pharmacopoeia 2017.

Keywords: Automatic synthesizer, ^{18}F -FCH radiopharmaceutical.

1. Đặt vấn đề

Choline là chất kiềm ammoni bậc 4 thuộc nhóm vitamin B. Mọi tế bào đều sử dụng choline để tổng hợp phospholipid - thành phần thiết yếu trong tất cả các màng tế bào. Tế bào khối u với tốc độ phát triển nhanh sẽ hấp thu cao đối với choline để duy trì đòi hỏi đang tăng lên cho việc tổng hợp phospholipids [1]. Đó chính là cơ sở khoa học để ghi hình khối u của dược chất choline gắn nhãn phóng xạ.

^{18}F -fluorocholine (^{18}F -FCH) là chất đánh dấu ^{18}F phóng xạ của choline tự nhiên và đã được sử dụng ở một số nước trên thế giới để ghi hình bức xạ positron (Positron Emission Tomography/Computed Tomography- PET / CT) trong chẩn đoán bệnh ung thư tuyến tiền liệt [2, 3, 4], ung thư biểu mô tế bào gan [5, 6].

Trên thế giới, từ năm 2001, dược chất phóng xạ ^{18}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}F -FCH đạt > 95% [8, 9, 10].

Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu, chẩn đoán bệnh dựa trên ghi hình ^{18}F -FCH/PET-CT vì chưa có dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH. Thời gian bán rã của ^{18}F -FCH là 110 phút do đó không thể nhập khẩu từ nước ngoài. Lựa chọn duy nhất để có dược chất này là tự sản xuất trong nước. Cơ sở sản xuất dược chất phóng xạ cần phải có

máy gia tốc vòng, máy tổng hợp tự động, các thiết bị kiểm nghiệm và thiết bị theo dõi, ghi đo cảnh báo bức xạ.

Tính đến 12/2020, Việt Nam có 4 trung tâm máy gia tốc đang sản xuất dược chất phóng xạ ^{18}F -FDG (18-Fluoro deoxy glucose) nhưng không có trung tâm nào sản xuất được ^{18}F -FCH vì không có đủ trang thiết bị phù hợp. Nghiên cứu này nhằm mục đích điều chế lượng lớn dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH sử dụng modun tổng hợp tự thiết kế chế tạo trong nước [7].

2. Nguyên liệu và phương pháp

2.1. Nguyên liệu và thiết bị chính

Hóa chất và nguyên vật liệu để tổng hợp tự động ^{18}F -FCH gồm: Bộ hóa chất-K623TM (Choline Reagent Kit), bộ nguyên liệu - K628TM (Choline Cassette) và H_2^{18}O hàm lượng $^{18}\text{O} > 98\%$ (Hãng ABX).

Hóa chất chuẩn để kiểm tra chất lượng ^{18}F -FCH gồm: Dibromomethane (DBM), dimethylethanolamine (DMEA), choline chloride, fluoromethylcholine, acetonitrile (ACN), ethanol, dimethyl sulfoxide, naphthalene-2-sulfonic acid và phosphoric acid có độ tinh khiết dùng cho sắc ký lỏng cao áp - HPLC (Hãng ABX).

Các máy kiểm tra chất lượng ^{18}F -FCH gồm: sắc ký lỏng cao áp HPLC 1200; Agilent với cột sắc ký Innertsil ODS-2 6 $\times$ 250mm, kích thước hạt nhựa trao đổi ion 5 μm , hãng GL Science; Detector:

Reflexive Index Detector và Radiation detector: NaI nhấp nháy; Pha động: 0,001M naphthalene-2-sulfonic acid và 0,05M phosphoric acid trong nước HPLC grade; tốc độ dòng: 1ml/phút.

Hệ thống sắc ký khí Agilent GC 6850 gồm: Đầu dò ion hóa ngọn lửa FID (Flame Ionization Detector; Cột J&W GC; nhiệt độ buồng đốt 170°C, nhiệt độ cột 250°C, lưu lượng khí He qua cột 3 ml/phút.

Và hệ đo $T_{1/2}$ - Gabi half life time (Raytest).

Thiết bị chính dùng cho tổng hợp tự động ^{18}F -FCH gồm: Máy gia tốc Cyclotron 30 MeV (Hãng IBA) và modun tổng hợp tự động [7].

2.2. Phương pháp

2.2.1. Tổng hợp tự động ^{18}F -FCH trên modun chế tạo trong nước

Dựa trên nguyên lý và các nghiên cứu đã công bố [8, 9, 10], nhóm nghiên cứu đã chia quá trình tổng hợp tự động ^{18}F -FCH thành 8 bước điều khiển với các thông số công nghệ được hiệu chỉnh phù hợp với cấu hình của modun chế tạo trong nước như sau:

Hấp thu fluorine-18 vào QMA, thu hồi nước giàu oxygen-18 chưa phản ứng.

Đẩy dung dịch Kryptofix K222+ Na_2CO_3 qua cột QMA vào bình phản ứng, đẩy fluorine-18 + K222 + Na_2CO_3 + Acetonitrile + H_2^{18}O dính ướt vào bình phản ứng.

Nâng nhiệt bình phản ứng đến nhiệt độ 120°C, thổi khí He với lưu lượng 350 ml/phút vào bình phản ứng đuổi K222, acetonitrile, phần dư nước giàu ^{18}O giữ 3 phút để làm khan fluorine-18.

Làm nguội bình phản ứng xuống 100°C, đổ dung dịch CH_2Br_2 - Dibromomethane vào bình phản ứng; thực hiện phản ứng: Fluorine-18 + CH_2Br_2 = ^{18}F -FCH₂Br (^{18}FBM , dạng khí), giữ 5 phút.

Hạ nhiệt độ bình phản ứng xuống 40°C, đẩy khí He với lưu lượng 350ml/phút vào bình phản ứng để thổi khí ^{18}F -FCH₂Br qua 6 cột: 4Silica nối tiếp nhau + 1 C18+1CM - vào bình thải, trong 11 phút.

Đẩy 15ml ethanol qua cột C18 + CM vào bình thải.

Đẩy 15ml nước cất qua cột C18 + CM vào bình thải.

Đẩy 5ml nước muối 0,9% qua cột CM, qua lọc 0,22um vào bình sản phẩm.

Tổng hợp tự động ^{18}F -FCH được thực hiện lần lượt từ bước 1 đến bước 8 với các thông số công nghệ nêu trong Bảng 1.

Bảng 1. Các thông số công nghệ tổng hợp tự động ^{18}F -FCH được áp dụng cho nghiên cứu này

Bước	Nhiệt độ, °C	Thời gian, ph	Lưu lượng He, ml/ph	Lượng 10% DMAE/ DMSO tẩm cột C18	Thể tích Ethanol, ml	Thể tích H ₂ O, ml	Thể tích NaCl 0,9%, ml
B1	20 - 35	2,0	-	-	-		
B2	20 - 35	2,0	-	-	-		
B3	120 ± 2	5 ± 1	350 ± 10	-	-		
B4	100 ± 2	6 ± 1	-	-	-		
B5	40 ± 2	15 ± 1	350 ± 10	0,5 ± 0,1	-		
B6	-	2,0	-	-	15,0		

B7	-	2,0	-	-	-	15,0	
B8	-	2,0	-	-	-		5,0

Các điều kiện khác:

Tăng lượng ACN (B2) đến: $3 \pm 0,1\text{ml}$.

0,6ml của (20mg Kryptofix + 2,5mg Na_2CO_3)/2ml ACN

Dung dịch 10% DBM trong ACN: $350 \pm 5\mu\text{g DBM}/ 3,5 \pm 0,1\text{ml ACN}$,

Áp suất trong bình phản ứng, B1, B2, B4: $-200 \pm 5\text{mbar}$,

Áp suất trong bình thu hồi (Recovery), B1: $-200 \pm 5\text{mbar}$,

Áp suất trong bình thải, B5, B6, B7: $-200 \pm 5\text{mbar}$

2.2.2. Phương pháp kiểm tra chất lượng được chất phóng xạ ^{18}F -FCH

Phương pháp sắc ký lỏng cao áp HPLC: Áp dụng để định danh và xác định độ tinh khiết hóa phóng xạ của mẫu ^{18}F -FCH.

a) Pha chế dung dịch chuẩn

1. Pha dung dịch mẹ của chất chuẩn fluoromethylcholine nồng độ 2mg/ml trong nước muối sinh lý 0,9% NaCl.

2. Pha dung dịch mẹ của DMAE nồng độ 1 μl /ml trong nước muối sinh lý 0,9% NaCl.

3. Pha 3 dung dịch chuẩn fluoromethylcholine nồng độ 0,5mg/ml; 0,25mg/ml và 0,125mg/ml từ dung dịch mẹ bằng nước muối sinh lý 0,9% NaCl.

4. Pha 3 dung dịch chuẩn DMAE nồng độ 1 μl /ml; 0,5 μl /ml và 0,25 μl /ml từ dung dịch mẹ bằng nước muối sinh lý 0,9% NaCl.

b) *Dung dịch mẫu kiểm tra*: Nếu hoạt độ phóng xạ của mẫu cao hơn ngưỡng của detector thì có thể pha loãng với nước có độ tinh khiết dùng cho HPLC để phù hợp với độ nhạy của hệ thống.

c) *Tiến hành chạy sắc ký*: Bơm 25 μL dung dịch mẫu vào hệ sắc ký, ghi lại sắc đồ và tính diện tích của các đỉnh chính. Diện tích đỉnh phóng xạ của ^{18}F -FCH không được nhỏ hơn 95% tổng diện tích của các đỉnh có trong mẫu. Sai số của thời gian lưu

giữa dung dịch tiêm và dung dịch chuẩn là $\pm 10\%$. Phần trăm khác nhau giữa thời gian lưu của ^{18}F -FCH hiện diện trong sản phẩm và fluoromethylcholine chuẩn tính theo công thức 1:

$$\% \text{ Chênh lệch} = (\text{RT}_{\text{sản phẩm}} - \text{RT}_{\text{mẫu chuẩn}}) / \text{RT}_{\text{mẫu chuẩn}} * 100 \quad (1)$$

Trong đó RT = Thời gian lưu tính theo phút

d) *Chỉ tiêu chấp nhận theo Dược điển châu Âu 2017*

Định danh: Thời gian lưu $12,8 \pm 1,2$ phút.

Độ sạch hóa phóng xạ: $> 95\%$.

2.2.3. Phương pháp sắc ký khí GC

Áp dụng để xác định lượng tồn dư của ethanol, ACN và DMEA trong mẫu ^{18}F -FCH.

a) *Thao tác ghi phổ sắc ký GC6850 Agilent*

Mở nguồn khí heli, hydro và khí nén. Áp suất của bình khí heli và hydro phải lớn hơn 500psi và áp suất ổn định là 60psi. Áp suất của khí nén nên lớn hơn 500psi và áp suất ổn định là 80psi.

Bật công tắc hệ thống Agilent 6850 sau đó khởi động phần mềm Gina Star ít nhất 30 phút trước khi sử dụng. Nhấn phím F10 để hiển thị màn hình tình trạng thiết bị.

Khi hệ thống có đủ thời gian để đạt được các thông số đã được cài đặt trong phương pháp thì màn hình sẽ hiển thị dòng chữ "Ready".

Bắt đầu chạy phần mềm Gina Star bằng cách chọn "Measurement", hiển thị cửa sổ "Method". Chọn phương pháp "FCH", sau đó vào mục "Start of single run" để khai báo tên mẫu và nhấn "start" trên ô cửa sổ này. Màn hình ban đầu màu đỏ sau đó chuyển sang xanh là sẵn sàng cho việc bơm mẫu.

Để bơm kim tiêm ở vị trí 1 μ L, sau đó rút 1 μ L dung dịch chuẩn và đảm bảo không có bọt khí trong dung dịch.

Đặt kim tiêm vào vị trí bơm mẫu, ấn pittong xuống để đẩy dung dịch chuẩn ra khỏi bơm tiêm, và ấn nút Start trên máy GC. Quá trình bơm không nên quá 2 giây và phải làm dứt khoát khi bơm mẫu. Rút bơm tiêm ra.

Đội việc ghi nhận dữ liệu hoàn tất để đảm bảo rằng các đỉnh ethanol, acetonitrile, DMEA và dibromomethane nằm đúng vị trí và ghi vào phiếu kiểm nghiệm.

Lặp lại các bước từ 1 đến 7 thêm 2 lần để có 3 kết quả của dung dịch chuẩn.

Tính thời gian lưu và diện tích trung bình của đỉnh của dung môi và ghi giá trị vào phiếu kiểm nghiệm GC.

Ghi nồng độ chuẩn theo μ g/mL vào phiếu kiểm nghiệm GC.

b) Xác định dư lượng dung môi trong ^{18}F -FCH.

1. Lặp lại thao tác tương tự như chạy mẫu chuẩn, thay thế mẫu chuẩn bằng mẫu sản phẩm ^{18}F -FCH.

2. In bảng kết quả sắc ký và ghi lại thời gian lưu và diện tích đỉnh của dung môi được tìm thấy trong sản phẩm cuối vào phiếu kiểm nghiệm GC.

c) Tiêu chuẩn chấp nhận theo Dược điển châu Âu 2017

Thời gian lưu của dung môi chuẩn và của mẫu chỉ được chênh lệch $< \pm 10\%$.

Không có đỉnh lạ xuất hiện trên phổ.

Dung môi còn dư trong sản phẩm ^{18}F -FCH:

	DMEA	<
100 μ g/ml.		
	DBM	<
10 μ g/ml.		

Acetonitrile: $< 400\mu\text{g/ml}$.

Ethanol: $< 5000\mu\text{g/ml}$.

Xác định thời gian bán phân rã $T_{1/2}$: Sử dụng máy đo Gabi half life time hoặc máy đo hoạt độ phóng xạ curimenter 4 để xác định thời gian bán phân rã của mẫu. Thời gian ghi đo 15 và 30 phút. Tiêu chuẩn chấp nhận mẫu ^{18}F -FCH đạt chỉ tiêu chất lượng theo Dược điển châu Âu 2017 là $T_{1/2}$ nằm trong khoảng 105-115 phút

Xác định pH: Sử dụng giấy pH hoặc pH meter. Tiêu chuẩn Dược điển châu Âu 2017 là pH trong khoảng 4,5 - 8,5.

3. Kết quả

3.1. Tổng hợp tự động dược chất phóng xạ trên modun tự thiết kế

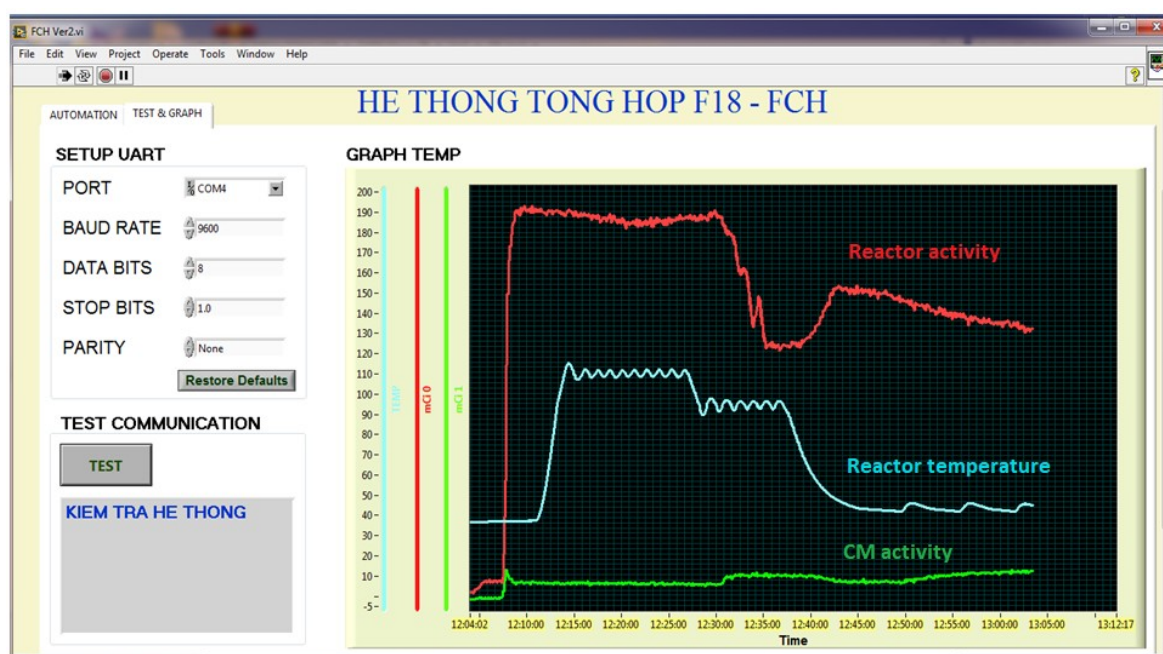
Điều chế dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH được thực hiện trên modun tổng hợp tự động với các thông số công nghệ trong Bảng 1 đã có một số điều chỉnh để phù hợp với cấu hình và đặc tính của modun chế tạo trong nước [7]. Các thông số được điều chỉnh là: Thời gian thực hiện các bước B1, B2, B6, B7 và B8 được cài đặt cố định là 2 phút; áp suất âm trong bình phản ứng, bình thu hồi và bình thải giữ cố định - 200mbar và thể tích dung dịch sản phẩm cuối cùng là 5ml. Tăng thể tích ethanol và nước ở bước 6, 7 lên đến 15ml. Tăng thời

gian thực hiện bước 4 lên đến 6 phút và bước 5 lên đến 15 phút.

Quá trình tổng hợp ^{18}F -FCH được ghi đo liên tục bằng các cảm biến nhiệt độ đặt tại bình phản ứng và 2 cảm biến phóng xạ đặt tại bình phản ứng và cột CM. Các số liệu ghi nhận được biểu diễn dạng đồ thị như trên Hình 1. Trong Hình 1 hoạt độ phóng xạ của bình phản ứng (đường màu đỏ) đạt giá trị lớn nhất khi kết thúc bước 2. Sau đó giảm dần theo phân rã tự nhiên và giảm mạnh từ bước 5 do quá trình chưng cất và đẩy khí phóng xạ ^{18}F BM từ bình phản ứng

vào cột C18 tạo ra ^{18}F -FCH. Hoạt độ phóng xạ trên cột CM (đường màu xanh lá cây) tăng dần từ bước 5 và đạt giá trị cao nhất ở bước 8. Nhiệt độ của quá trình tổng hợp ^{18}F -FCH được điều khiển ở 120°C , 100°C và 40°C tương ứng ở các bước 3, 4 và 5. Các số liệu ghi nhận được của mỗi mẻ tổng hợp là khác nhau nhưng đều có cùng chung một kiểu biểu đồ như Hình 1.

Thực hiện tổng hợp 5 mẻ ^{18}F -FCH theo các thông số trình bày trong Bảng 1. Kết quả được trình bày trong Bảng 2.



Hình 1. Biểu đồ ghi đo nhiệt độ và hoạt độ phóng xạ khi kết thúc quá trình tổng hợp tự động ^{18}F -FCH

Bảng 2. Kết quả tổng hợp ^{18}F -FCH trên modul chế tạo trong nước và được cài đặt các thông số Bảng 1

TT	Hoạt độ $\pm 10\%$, mCi		Thời gian tổng hợp	Hiệu suất: EOS/EOB
	EOB	EOS	Phút	%
1	460	140	40	43,8
2	270	79	36	40,6
3	347	90	38	36,6
4	150	46	37	42,9

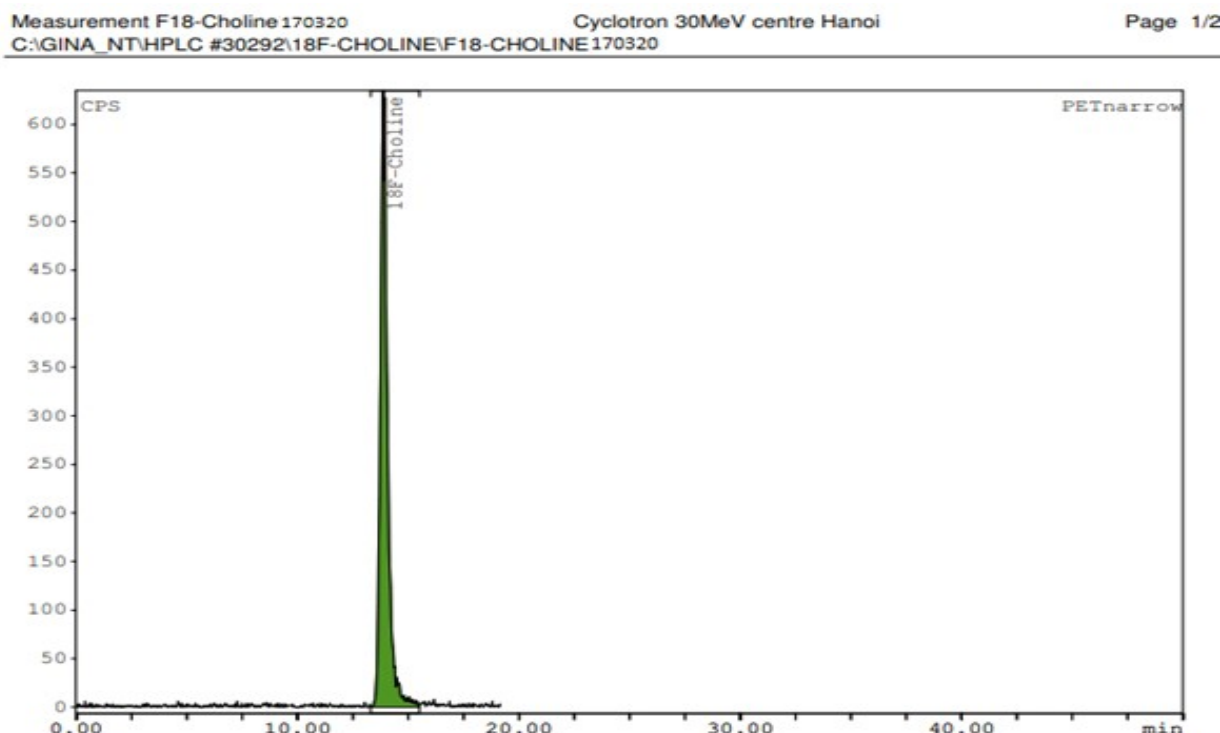
5	550	150	37	38,2
Trung bình			38 ± 1	40,4 ± 0,4

Trong đó: EOB (End of Bombard) là hoạt độ phóng xạ của flo-18 tại bước 1, EOS (End of Synthesis) là hoạt độ phóng xạ của sản phẩm ^{18}F -FCH khi kết thúc tổng hợp tại bước 8.

3.2. Kiểm tra chất lượng sản phẩm ^{18}F -FCH

Dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH của 5 mẻ Bảng 2 được phân tích kiểm tra chất lượng.

Kết quả xác định thời gian lưu định danh bằng phương pháp sắc ký lỏng HPLC với chất chuẩn là fluoromethylcholine được trình bày trong Hình 2 và Bảng 3. Kết quả xác định pH, thời gian bán rã, độ tinh khiết hóa phóng xạ (phương pháp HPLC) và tồn dư dung môi (phương pháp GC) trong mẫu ^{18}F -FCH được trình bày trong Bảng 4.



Hình 2. Sắc ký đồ HPLC của dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH

Bảng 3. Chênh lệch thời gian lưu giữa mẫu ^{18}F -FCH của 5 mẻ Bảng 2 và mẫu chuẩn fluoromethylcholine (tính theo công thức 1)

TT	Số đỉnh phổ	Thời gian lưu của mẫu chuẩn fluoromethylcholine, phút	Thời gian lưu của mẫu ^{18}F -FCH, phút	% chênh lệch thời gian lưu của mẫu và chuẩn, %
1	1	12,87	13,9	8,0
2	1	12,87	13,73	6,7
3	1	12,87	13,75	6,8

4	1	12,87	13,68	6,3
5	1	12,87	14,03	9,1
Trung bình			13,82 ± 0,12	7,4 ± 0,9

Bảng 4. pH, $T_{1/2}$, độ tinh khiết hóa phóng xạ và tồn dư ethanol, ACN, DMEA trong mẫu ^{18}F -FCH của 5 mẻ Bảng 2

TT	pH	$T_{1/2}$, phút	Độ tinh khiết hóa phóng xạ của mẫu ^{18}F -FCH	Hàm lượng tồn dư dung môi trong sản phẩm ^{18}F -FCH, $\mu\text{g/ml}$		
			%	Ethanol	ACN	DMEA
1	6,9	111,86	100	355,11	7,68	17,03
2	7,2	110,97	100	511,94	221,2	34,01
3	7,0	113,15	100	438,55	<0,1	79,05
4	6,8	113,10	100	193,0	14,62	50,78
5	7,3	111,78	100	100,26	6,67	42,55
Trung bình	7,0 ± 0,1	112,2 ± 1,0	100	320 ± 13	63 ± 62	44,6 ± 16,1

4. Bàn luận

Tổng hợp tự động dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH thực hiện theo các thông số công nghệ nêu trong Bảng 1 có điều chỉnh một số thông số công nghệ cho phù hợp với cấu hình của modun tổng hợp và nhằm mục đích tổng hợp ^{18}F -FCH với hiệu suất cao nhất có thể và có chất lượng với độ pH, độ tinh khiết nhân phóng xạ ($T_{1/2}$), độ tinh khiết hóa phóng xạ và lượng tồn dư dung môi đạt tiêu chuẩn Dược điển châu Âu 2017.

Trên cơ sở phản ứng hóa phóng xạ tạo ra ^{18}F -FCH và số liệu trên Hình 1 cho thấy lượng ^{18}F BM tham gia vào phản ứng với DMEA trên cột C18 là có tính chất quyết định đến hiệu suất tổng hợp ^{18}F -FCH. Các yếu tố chính ảnh hưởng đến lượng ^{18}F BM tại C18 là nồng độ DBM, nhiệt độ của B3, B4 và lưu lượng khí He của B3, B5. Kết quả áp dụng cho 5 mẻ Bảng 2 với điều kiện giữ nguyên nồng độ 10% DBM nhưng thay đổi các điều kiện như sau:

Do flo có độ âm điện lớn nhất nên dễ dàng phản ứng với nước, làm giảm độ linh động của flo-18 dẫn đến việc giảm hiệu suất phản ứng giữa flo-18 và DBM tạo ra ít

hơn hợp chất phóng xạ ^{18}F BM. Vì vậy để tăng lượng ^{18}F BM cần phải bay hơi hết nước có mặt trong bình phản ứng khi kết thúc bước 2. Do đó nhóm nghiên cứu đã hiệu chỉnh tăng nhiệt độ của bước 3 lên đến $120 \pm 2^\circ\text{C}$, tăng lượng ACN (B2) đến $3 \pm 0,1\text{ml}$ và tăng lưu lượng khí He bước 3 đến 350ml/phút để đẩy nước bay hơi đáng phí ra khỏi bình phản ứng.

Để tăng tốc độ phản ứng giữa flo-18 và DBM, nhiệt độ của bước 4 điều chỉnh tăng đến $100 \pm 2^\circ\text{C}$.

Để vận chuyển hết lượng ^{18}F BM từ bình phản ứng đến cột C18 thì lưu lượng khí He của bước 5 được điều chỉnh tăng đến 350ml/phút .

Thay đổi tăng lượng ethanol và nước đến 15ml trong bước 6 và 7 nhằm mục đích rửa, tách các hóa chất tồn dư như DBM, ethanol, ACN và DMEA trong sản phẩm ^{18}F -FCH.

Kết quả của các sự điều chỉnh trên là thời gian tổng hợp tự động 1 mẻ là < 40 phút và hiệu suất tổng hợp ^{18}F -FCH tăng đến $> 40\%$ (Bảng 2). Đây là cơ sở để thực

hành sản xuất lượng lớn dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH.

Kết quả phân tích sắc ký HPLC của 5 mẫu ^{18}F -FCH trình bày trong Hình 2 và Bảng 3 cho thấy: Chênh lệch thời gian lưu giữa mẫu phân tích và mẫu chuẩn fluoromethylcholine là $7,4 \pm 0,9\% < 10\%$, thỏa mãn tiêu chuẩn định danh mẫu phân tích là ^{18}F -FCH. Sắc ký đồ của cả 5 mẫu đều có một đỉnh duy nhất, chiếm 100% diện tích toàn phổ (Hình 2), chứng tỏ rằng mẫu phân tích chỉ có duy nhất 1 chất phóng xạ là ^{18}F -FCH. Vì vậy độ tinh khiết hóa phóng xạ của các mẫu ^{18}F -FCH đều đạt $> 99,9\%$, $^{18}\text{F} \approx 0\%$ (Bảng 4). Đạt chỉ tiêu chất lượng theo Dược điển châu Âu 2017.

Kết quả kiểm tra chất lượng trình bày trong Bảng 4 cho thấy dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH được tổng hợp với các điều kiện công nghệ Bảng 1 có pH = $7,0 \pm 0,1$ trong khoảng 4,5 - 8,5; có thời gian bán rã $112,2 \pm 1,0$ phút trong khoảng 105 - 115 phút. Có dư lượng ethanol $< 5000\mu\text{g/ml}$, ACN $< 400\mu\text{g/ml}$, DMEA $< 100\mu\text{g/ml}$ đạt các tiêu chuẩn chất lượng theo Dược điển châu Âu 2017.

5. Kết luận

Sử dụng modun chế tạo trong nước với các điều chỉnh điều kiện thực hiện các phản ứng hóa phóng xạ thích hợp. Dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH đã được tổng hợp tự động thành công với hiệu suất ($n = 5$) 40,4%, có độ tinh khiết hóa phóng xạ $> 99,9\%$, hàm lượng flo-18 tự do $< 0,1\%$, lượng tồn dư của ethanol $< 5000\mu\text{g/ml}$, ACN $< 400\mu\text{g/ml}$, DMEA $< 100\mu\text{g/ml}$, thời gian bán phân rã trong khoảng 105 - 115 phút, và pH trong khoảng 4,5 - 8,5 đạt chỉ tiêu chất lượng theo Dược điển châu Âu 2017. Kết quả này đáp ứng được mục tiêu sản xuất lượng lớn dược chất phóng xạ ^{18}F -FCH trong nước.

Tài liệu tham khảo

1. Vallabhajosula S (2007) ^{18}F -labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: An overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. [Seminars in Nuclear Medicine 37\(6\)](#): 400-419.
2. Playe IM, Cassou-Mounat T, Champion L (2020) $[^{18}\text{F}]$ -choline PET/CT in prostate cancer biochemical relapse after external beam radiotherapy or brachytherapy: Impact of PSA and kinetics. [Medicine Nuclear 44\(1\)](#): 53-64.
3. Garcia JR, Cozar M, Soler M, P Bassa, Riera E, Buxeda M, Valls E, Ferrer J (2020) Standardization of acquisition protocols using PET/CT with ^{18}F -Choline in prostate cancer. [Medicine Nuclear and Imagine Molecular 39\(4\)](#): 204-211.
4. Vigneault E, Carignan D, Pouliot F, GuyMartin A (2019) Feasibility of intraprostatic prostate cancer imaging with FCH-PET/CT for preoperative planning of image-guided HDR brachytherapy. [Brachytherapy 18\(3\)](#): 872.
5. Talbot JN, Fartoux L, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Gutman F, Huchet V, Ancel D, Grange JD, Rosmorduc O (2010) Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: A prospective comparison of ^{18}F -fluorocholine and ^{18}F -FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. [J. Nucl. Med 51\(11\)](#): 1699-1706.
6. Chalaye J, Costentin CE, Luciani A, Amadeo G, Ganne-Carrié N, Baranes L, Allaire M, Calderaro J, Azoulay D, Nahon P, Seror O, Mallat A, Soussan M, Duvoux C, Itti E, Nault JC (2018) Positron emission tomography/computed tomography with $[^{18}\text{F}]$ -fluorocholine improve tumor staging and treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma. [Journal of Hepatology 69\(2\)](#): 336-344

-
7. Vũ Thanh Quang, Hà Ngọc Khoán, Bùi Thanh Rin, Nguyễn Trung Dũng, Phạm Tuấn Linh (2019) *Nghiên cứu chế tạo máy tổng hợp tự động dược chất phóng xạ ^{18}F -Choline dùng cho PET/CT*. Hội nghị toàn quốc VINANST-13, Hạ Long, Quảng Ninh, 8/2019.
 8. Shao X 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: 292-307.
 9. Sperandeo A et al (2014) *Automated synthesis of $[^{18}\text{F}]$ fluorocholine using a modified GE TracerLab module*. Journal of Diagnostic Imaging in Therapy 1(1): 49-58.
 10. Huang Y et al (2017) *High yield one-pot production of $[^{18}\text{F}]$ FCH via a modified TRACERlab FxFN module*. Applied Radiation and Isotopes 128: 190-198.