

# NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO MÁY TỔNG HỢP TỰ ĐỘNG DƯỢC CHẤT PHÓNG XẠ $^{18}\text{F}$ -FCH DÙNG CHO PET/CT

## STUDY ON MANUFACTURE OF AUTOMATED SYNTHESIZER OF $^{18}\text{F}$ -FCH RADIOPHARMACEUTICAL USED FOR PET/CT

Vũ Thanh Quang<sup>1)</sup>, Hà Ngọc Khoán, Bùi Thanh Rin, Nguyễn Trung Dũng

Trung tâm Máy gia tốc 30MeV, BV108

[vtquang.vie@gmail.com](mailto:vtquang.vie@gmail.com)

**Tóm tắt:** Dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FluoromethylCholine ( $^{18}\text{F}$ -FCH) sử dụng trong chụp xạ hình PET/CT chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt(TTL) và ung thư biểu mô tế bào gan(HCC). Sản xuất  $^{18}\text{F}$ -FCH được thực hiện trên máy tổng hợp tự động. Nghiên cứu này giới thiệu máy tổng hợp tự động được thiết kế, chế tạo để sản xuất  $^{18}\text{F}$ -FCH. Máy bao gồm phần mềm lập trình bằng công cụ Labview điều khiển phần cứng qua chuẩn truyền thông RS232-COM. Phần cứng gồm hộp máy chứa bo mạch điều khiển truyền thông, 15 động cơ, cảm biến nhiệt độ, 1 bơm chân không và điều khiển khí nén. Bộ kit được thiết kế 1 hàng gồm 15 van ba chiều kết nối với bình phản ứng thực hiện lần lượt các lệnh điều khiển các bước tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FCH, Kết quả thực nghiệm chỉ ra rằng: Máy dễ lắp đặt, thao tác, hoạt động ổn định, các lệnh điều khiển luân chuyển dòng lỏng, khí nén, nhiệt độ được thực hiện chính xác. Thử nghiệm tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FCH tại Trung tâm Máy gia tốc 30MeV, BV108 khẳng định rằng: Sai số điều khiển nhiệt độ là  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ; sai số thời gian lưu là:  $\pm 0,1$  phút; sai số thể tích lỏng, khí là  $\pm 1\text{ml}$ . Thời gian tổng hợp 1 mẻ  $^{18}\text{F}$ -FCH là  $40 \pm 2$  phút; hiệu suất tổng hợp chưa căn chỉnh phân rã:  $21.4 \pm 0.2\%$ . Độ tinh khiết hóa phóng xạ  $>95\%$  đạt yêu cầu của dược điển châu Âu 2017.

*Từ khóa:* Máy tổng hợp tự động,  $^{18}\text{F}$ -FCH, PET/CT, TTL, HCC.

**Abstract:**  $^{18}\text{F}$ -Fluoromethylcholine ( $^{18}\text{F}$ -FCH) Pharmaceuticals is used in PET/CT scans to diagnose prostate cancer and hepatocellular carcinoma.  $^{18}\text{F}$ -FCH Production is performed on automatic synthesizer. This study introduces automatic synthesizer designed and manufactured to produce  $^{18}\text{F}$ -FCH. The synthesizer includes programming software using Labview tool to control hardware through RS232-COM communication standard. The hardware consists of a machine box containing communication control circuit board, 15 motors, temperature sensor, 1 vacuum pump and pneumatic controller. Integrated processor kit is designed with 1 row of 15 three-way valves connected to the reactor to perform commands controlling the  $^{18}\text{F}$ -FCH synthesis process. Experimental results show that: The synthesizer is easy installing, operating and stable in run; commands controlling liquid flow, compressed air and temperature are performed accuracy. Test for  $^{18}\text{F}$ -FCH synthesis using this synthesizer at 30MeV cyclotron centre, 108 Hospital has confirmed that Errors of temperature control is of  $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ; errors of retention time control is of  $\pm 0.1$  min; errors of liquid and gas volume control are of  $\pm 1\text{ml}$ ; total time of the synthesis of a  $^{18}\text{F}$ -FCH batch is  $40 \pm 2$  min; synthesis yield is  $21.4 \pm 0.2\%$  with no decay correction and radiochemical purity is more than 95% that meet the requirements of European Pharmacopoeia 2017.

*Key words:* Automated synthesizer,  $^{18}\text{F}$ -FCH, PET/CT, Prostate cancer, hepatocellular carcinoma

### 1. MỞ ĐẦU

Choline là một chất kiềm amoni bậc 4 thuộc nhóm vitamin B. Choline là tiền chất để tổng hợp Phospholipids thành phần của màng tế bào. Cholin đi vào hầu hết các tế bào nhờ các chất vận chuyển Sodium độc lập ái lực riêng thấp. Bên trong tế bào Choline bị phosphoryl hoá, acetyl hoá hoặc oxy hoá. Quá trình phosphoryl hoá Choline được xúc tác bởi enzyme Kinaza choline tạo ra Phosphorylcholine. Phosphorylcholine đóng vai trò như một kho dự trữ Choline bên trong tế bào và được chuyển hóa tiếp tạo ra Lecithin là một Phospholipids chính của tất cả các màng. Choline cũng là tiền chất để tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh Acetylcholine. Ngoài ra con đường chuyển hoá của Choline cũng bao gồm sự oxy hoá thành Betaine Aldhyde rồi thành Betaine trong máu, gan và thận [1]. Như vậy sự hấp thu Choline sẽ phản ánh hoạt động tăng trưởng nhanh của quá trình tổng hợp

lipid màng. 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].

Năm 1997,  $^{11}\text{C}$ -Choline được giới thiệu như là một dược chất phóng xạ PET tiềm năng cho hiện hình ung thư não và tuyến tiền liệt [2,3]. Vì Carbon-11 có thời gian bán hủy chỉ là 20 phút và bị oxy hoá rất nhanh trong cơ thể sống nên việc sử dụng  $^{11}\text{C}$ -Choline trong thực tiễn lâm sàng bị hạn chế. Do đó các dẫn suất của Choline đánh dấu Fluorine-18 như là  $^{18}\text{F}$ -FluoromethylCholine ( $^{18}\text{F}$ -FCH) và  $^{18}\text{F}$ -Fluoroethylcholin ( $^{18}\text{F}$ -FECH) đã được nghiên cứu tổng hợp và ứng dụng thành công trong thực tiễn lâm sàng [4,5,6,7]. Độ nhạy và độ đặc hiệu của  $^{18}\text{F}$ -FCH được đánh giá là cao hơn so với  $^{18}\text{F}$ -FDG trong xạ hình PET/CT chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt (TTL) và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) [8].

Do thời gian bán rã của Fluorine-18 chỉ là 110 phút vì vậy dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FCH không thể nhập khẩu, không thể vận chuyển đi xa, chỉ có hạn sử dụng trong khoảng thời gian 10 giờ. Vì vậy lựa chọn duy nhất để có dược chất này là tự sản xuất trong nước.

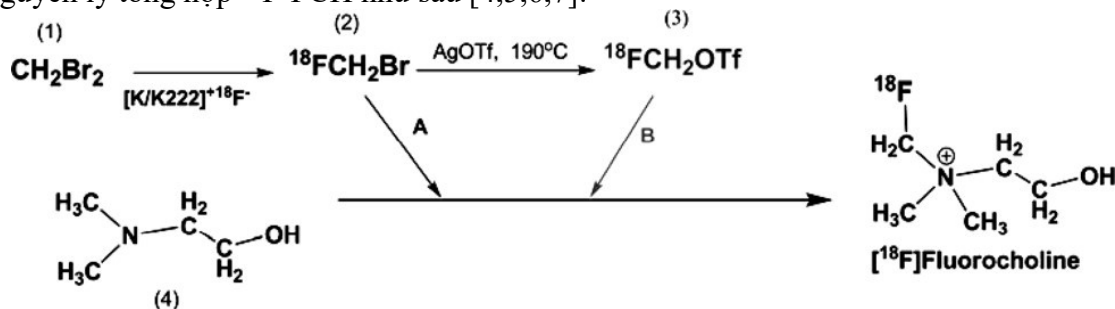
Tính đến 5/2019, Việt nam có 4 trung tâm máy gia tốc vòng đang sản xuất dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FDG nhưng không trung tâm nào sản xuất  $^{18}\text{F}$ -FCH vì không có máy tổng hợp tự động. Do đó dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FCH vẫn chưa được sản xuất tại Việt Nam. Bài này giới thiệu nghiên cứu thiết kế, chế tạo máy tổng hợp tự động dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FCH dùng cho PET/CT chẩn đoán bệnh; đặc biệt là bệnh ung thư TTL và HCC.

## 2. NỘI DUNG

### 2.1. Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu

- *Đối tượng:* Thiết kế, chế tạo máy tổng hợp tự động dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FCH gồm phần cứng và phần mềm điều khiển
- *Phương pháp:*

Nguyên lý tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FCH như sau [4,5,6,7]:



Dibromomethane(1) được flo hoá để tạo ra Fluorobromomethane FBR(2) nó phản ứng với tiền chất Dimethylethanolamin DMEA(4) tạo ra  $^{18}\text{F}$ -FCH [5,6,7]. Trong phương pháp B, FBR được chuyển hoá thành Fluoromethyl Triflate FMT(3) nó phản ứng với tiền chất DMEA(4) tạo ra  $^{18}\text{F}$ -FCH [4].

Điều khiển tự động quá trình tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FCH gồm 8 bước sau:

1. Hấp thu Fluorine-18 vào QMA, thu hồi nước giàu Oxygen-18 chưa phản ứng
2. Đẩy dung dịch Kriptofix K222 qua cột QMA vào bình phản ứng, Đẩy Fluorine-18 + K222 + Acetonitrile + nước giàu vào bình phản ứng.
3. Nâng nhiệt bình phản ứng đến nhiệt độ  $110^\circ\text{C}$ , giữ 3 phút để làm khan Fluorine-18, thổi khí He vào bình phản ứng đuổi K222, Acetonitrile, nước giàu
4. Làm nguội bình phản ứng xuống  $95^\circ\text{C}$ , đổ dung dịch  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  – Dibromomethane vào bình phản ứng; thực hiện phản ứng : Fluorine-18 +  $\text{CH}_2\text{Br}_2 = \text{}^{18}\text{F}$ -FCH $_2\text{Br}$  (dạng khí), giữ 5 phút

5. Làm lạnh bình phản ứng xuống  $40^{\circ}\text{C}$ , đẩy khí He 30ml/phút vào bình phản ứng để thổi  $^{18}\text{F-FCH}_2\text{Br}$  (dạng khí) qua 6 cột: 1Nhôm + 3Silica nối tiếp nhau + 1 C18+1CM – vào bình thải, trong 11 phút
  6. Đẩy 10 ml Ethanol qua cột C18 + CM vào bình thải
  7. Đẩy 10ml nước cất qua cột C18 + CM vào bình thải
  8. Đẩy 5ml nước muối 0.9% qua cột CM, qua lọc 0,22um vào bình sản phẩm
- Nguyên vật liệu, hóa chất, thiết bị:

Hóa chất chuẩn: Choline chloride, 99% (Merck); N,N-Dimethylethanolamine DMEA, 99,5%(Merck); Dibromomethane ,99% (Merck); Acetonitrile, 99.8%; Ethanol, GC standard. Naphthalene-2-sulfonic acid và Phosphoric acid độ sạch HPLC., cột Inertil ODS-2 6X250mm, 5 $\mu\text{m}$  Particle size, GL Sciences; Nước giàu Oxygen-18, 98% (Roten); APS Kit8 (Bioscan); Reagent Kits và Ancillaries Set dùng cho  $^{18}\text{F-FCH}$ (IBA)

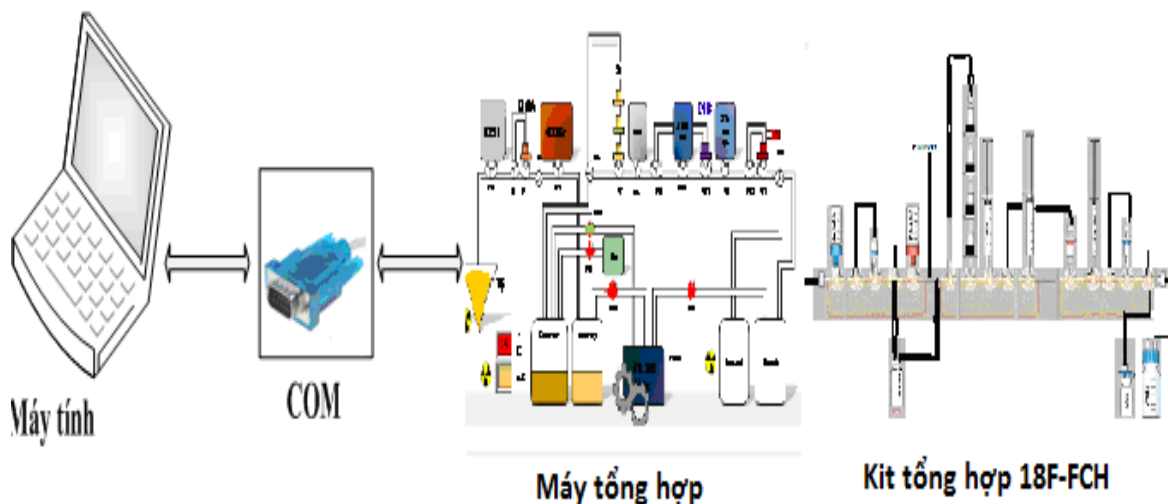
Thiết bị: Sắc kí lỏng cao áp HPLC 1200 Agilent; 30MeV Cyclotron, IBA; Hotcell, Comecer; Dispensing system, Staubli.

## 2.2. Kết quả

### - Thiết kế, chế tạo hệ thống máy tổng hợp tự động $^{18}\text{F-FCH}$

Hệ thống máy tổng hợp tự động dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F-FCH}$  gồm 3 bộ phận mô tả trong Hình 1.

- Máy tính được cài đặt phần mềm lập trình bằng Labview điều khiển máy tổng hợp thông qua chuẩn truyền thông RS232-COM.
- Máy tổng hợp bao gồm các mạch truyền thông với máy tính, các mạch điều khiển 15 động cơ đóng- mở 15 van ba cửa ; điều khiển bơm hút chân không; các mạch điều khiển và giám sát nhiệt độ của quá trình phản ứng, mạch điều khiển lưu lượng khí Helium, và mạch ghi đo phóng xạ.
- Kit tổng hợp  $^{18}\text{F-FCH}$  sử dụng 1 lần được thiết kế, chế tạo chuyên biệt, thành phần chủ yếu là 3 bộ APS-Kit8 (Bioscan); 1 bộ Reagent Kits và Ancillaries Set dùng cho  $^{18}\text{F-FCH}$ (IBA).



**Hình 1. Sơ đồ khối của máy tổng hợp tự động  $^{18}\text{F-FCH}$**

### - Điều khiển tự động quá trình tổng hợp $^{18}\text{F-FCH}$

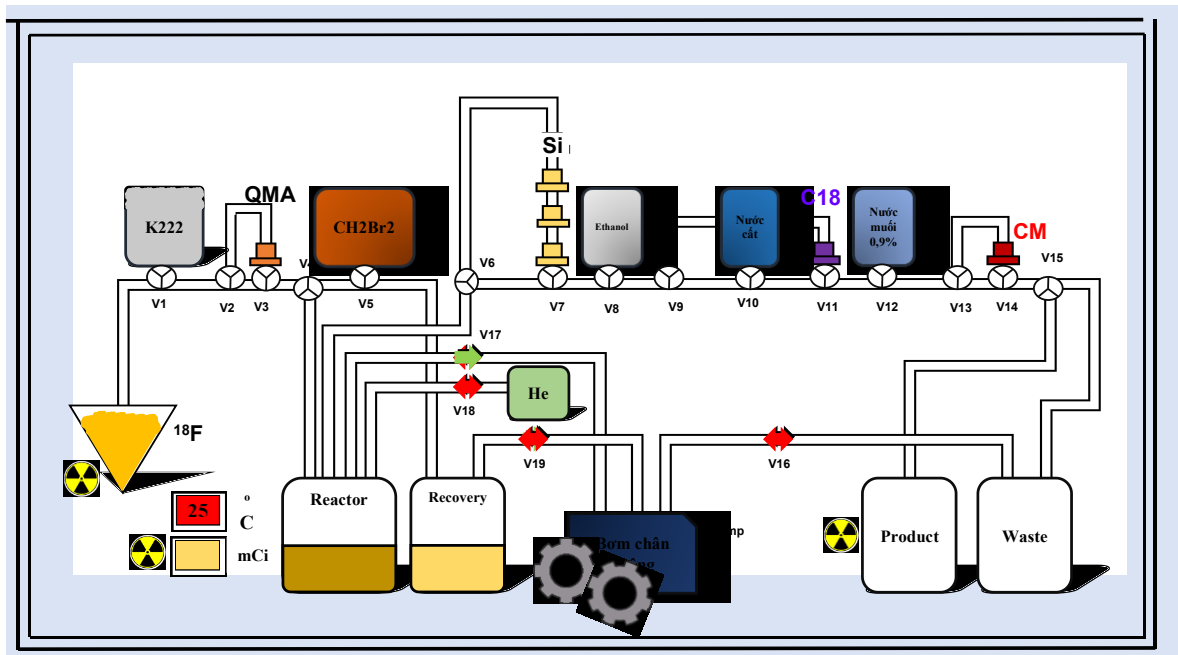
Quá trình tổng hợp  $^{18}\text{F-FCH}$  được thực hiện qua 8 bước (bảng 1) trên máy điều khiển tự động chế tạo theo sơ đồ hình 2.

- Bước (B1): Hấp thu Fluorine-18 lên cột QMA, thu hồi nước giàu Oxygen-18 chưa phản ứng:

Fluorine-18 được tạo thành từ phản ứng  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  khi bắn bia(target) 2ml nước giàu Oxygen-18 bởi dòng Proton có năng lượng 18MeV, mật độ dòng 30-40 $\mu\text{A}$ . Quá trình bắn bia kết thúc(End Of Bombard-EOB) Fluorine-18 được đẩy vào bình chứa tam giác. Dung dịch này được đẩy qua cột QMA vào bình thu hồi khi van V1 thông cửa 1-3; V2 thông cửa 1-2; V3 thông cửa 2-3; V4, V5 thông cửa 1-3 và V19 mở thông với bơm tạo áp suất âm trong bình thu hồi(Bảng 1). Ion âm Fluorine-18 bị hấp thu trên cột trao đổi anion ammoni bậc 4 (quaternary methyl ammonium – QMA); các ion dương và nước giàu Oxygen-18 đi qua QMA vào bình thu hồi.

- B2: Rửa giải Fluorine-18 từ cột QMA chuyển vào bình phản ứng

Dung dịch rửa giải Fluorine-18 là Kriptofix K222 pha trong Acetonitrile; được đẩy qua cột QMA nhờ động lực áp suất âm trong bình phản ứng khi mở van V17 thông với bơm chân không. Van V1 thông cửa 2-3, V2 thông cửa 1-2, V3 thông cửa 2-3, và V4 thông cửa 1-2 (Bảng 1). Kết thúc B2, dung dịch chứa Fluorine-18, Kriptofix K222, Acetonitrile và một ít nước giàu Oxygen-18 được chuyển vào bình phản ứng. Vì Fluorine có độ âm điện lớn nên sự có mặt của nước sẽ làm giảm độ linh động của ion Fluorine-18 dẫn đến giảm hiệu suất flo hóa Dibromomethane và hệ quả là giảm hiệu suất tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FCH.



Hình 2. Sơ đồ nguyên lý máy tổng hợp tự động  $^{18}\text{F}$ -FCH

Bảng 1. Ma trận điều khiển van

Van	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
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	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	OFF	ON	OFF	OFF

<b>B5</b>	23	12	23	23	12	12	23	13	12	13	23	13	12	23	13	ON	OFF	ON	OFF
<b>B6</b>	23	12	23	23	12	12	23	23	12	13	23	13	12	23	13	ON	OFF	OFF	OFF
<b>B7</b>	23	12	23	23	12	12	23	23	23	12	23	13	12	23	13	ON	OFF	OFF	OFF
<b>B8</b>	23	12	23	23	12	12	23	23	23	12	23	23	12	23	12	OFF	OFF	OFF	OFF

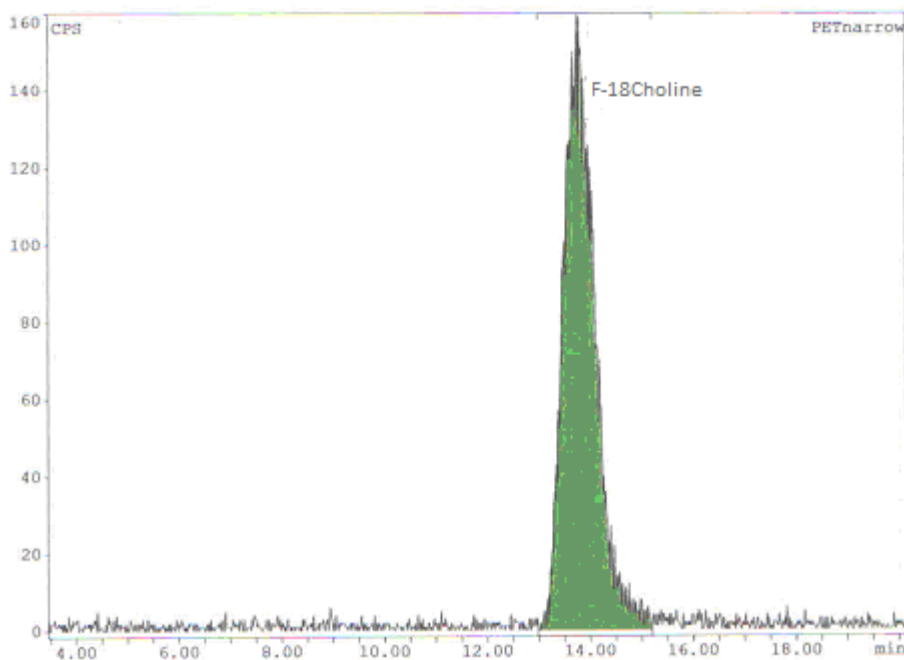
Mặt khác Kriptofix gây ngừng thở và co giật. Vì vậy cần phải tách đuôi hết nước và Kriptofix trong bình phản ứng.

- B3: làm khan Fluorine-18 trong bình phản ứng ở nhiệt độ 110<sup>0</sup>C trong 3 phút; khí mang Helium, 30ml/phút

Nâng nhiệt độ bình phản ứng lên 110<sup>0</sup>C để đảm bảo nước, Kriptofix, Acetonitrile bị bay hơi và bị đẩy ra khỏi bình phản ứng và làm khan Fluorine-18 khi: Thổi khí Helium 30ml/phút qua van V18 vào bình phản ứng. V16 mở tạo áp suất âm trong bình thu hồi và các van từ V6 đến V15 nối thông cửa 1-3. Quá trình làm khan kéo dài trong 3 phút.

Tương tự như các bước B1-B3, điều khiển thực hiện các bước B4 – B8 bằng việc đóng-mở các van 3 chiều được nêu trong bảng 1. Sản phẩm cuối cùng là 5ml dung dịch <sup>18</sup>F-FCH thu được từ việc rửa giải cột CM bằng 5ml nước muối sinh lý 0.09% NaCl qua màng lọc 0,22μm vào bình sản phẩm.

- Kiểm nghiệm <sup>18</sup>F-FCH: Sản phẩm cuối cùng được chia liều và kiểm nghiệm trên HPLC 1200 (Agilent) sử dụng cột Inertil ODS-2 6 X 250mm, 5μm Particle size (GL Sciences). Dung dịch pha động có thành phần 0,001 M Naphthalene-2-sulfonic acid + 0,05 M Phosphoric acid trong nước. Tốc độ dòng 1ml/phút. Thời gian lưu của Choline chloride chuẩn là 12.8±1.2phút; của DMEA chuẩn là 12.4±1.2phút. Hình 3 là phổ sắc kí của mẫu sản phẩm tổng hợp tự động



Hình 3. Phổ sắc ký HPLC của dược chất phóng xạ <sup>18</sup>F-FCH

### 2.3. Bàn luận

- Đặc tính của máy tổng hợp tự động

Qua nhiều lần thử nghiệm không phóng xạ (n=18), các đặc tính của máy được khẳng định như sau: Hoạt động ổn định, không bị dừng, treo bất ngờ; Thực hiện đúng 100% các lệnh đóng - mở các van; các lệnh điều nhiệt, điều áp và lưu lượng khí nén. Sai số điều khiển thể tích dòng lỏng:  $\pm 0,1\text{ml}$ ; dòng khí:  $\pm 1\text{ml}$ ; nhiệt độ:  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  và sai số thời gian lưu mỗi bước:  $\pm 0,1\text{phút}$ . Thử nghiệm (n=2) tổng hợp  $^{18}\text{F-FCH}$  kết quả như sau: Thời gian tổng hợp:  $40 \pm 2$  phút; Hiệu suất tổng hợp chưa căn chỉnh:  $21,4 \pm 0,2$  %. Sản phẩm  $^{18}\text{F-FCH}$  được định danh bằng kết quả phân tích trên HPLC 1200 (Agilent)

#### - **Chất lượng sản phẩm $^{18}\text{F-FCH}$**

Hình 3 chỉ ra phổ HPLC của mẫu tổng hợp chỉ có 1 đỉnh với diện tích  $>95\%$  tổng phổ và thời gian lưu là từ 13 – 15 phút trùng với thời gian lưu của Choline chloride chuẩn. Điều đó khẳng định rằng sản phẩm tổng hợp tự động thu được là  $^{18}\text{F-FCH}$  có độ sạch hóa phóng xạ  $>95\%$ . Đạt chỉ tiêu chất lượng về độ tinh khiết hóa phóng xạ theo yêu cầu của dược điển Eur.Ph.2017.

Kết quả tổng hợp dược chất phóng xạ nêu trong nghiên cứu này chỉ là thử nghiệm bước đầu nhằm mục đích khẳng định máy được thiết kế, chế tạo theo sơ đồ hình 2 và điều khiển quá trình tổng hợp tự động theo ma trận bảng 1 cho sản phẩm cuối cùng là dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F-FCH}$ . Hiệu suất tổng hợp và chất lượng sản phẩm sẽ tốt nhất khi các nghiên cứu về tối ưu hóa quy trình tổng hợp tự động dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F-FCH}$  được tiến hành.

### **3. KẾT LUẬN**

Dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F-FluoromethylCholine}$  ( $^{18}\text{F-FCH}$ ) sử dụng trong chụp xạ hình PET/CT chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt (TTL) và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Vì đồng vị phóng xạ Fluorine-18 có thời gian bán rã là 110 phút nên  $^{18}\text{F-FCH}$  chỉ có hạn sử dụng trong 10 giờ; không thể nhập khẩu; chỉ có lựa chọn duy nhất là tự sản xuất trong nước. Nghiên cứu thiết kế, chế tạo máy tổng hợp tự động nhằm mục đích sản xuất dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F-FCH}$  đáp ứng nhu cầu nghiên cứu và chẩn đoán bệnh, trợ giúp các bác sĩ y học hạt nhân có thêm công cụ có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán ung thư TTL và HCC.

Máy tổng hợp tự động được thiết kế, chế tạo để thực hiện sản xuất  $^{18}\text{F-FCH}$  theo 8 bước. Máy bao gồm phần mềm lập trình bằng công cụ Labview điều khiển phần cứng qua chuẩn truyền thông RS232-COM. Phần cứng gồm hộp máy chứa bo mạch điều khiển truyền thông, động cơ, nhiệt độ và khí nén. Bộ kit được thiết kế 1 hàng gồm 15 van ba chiều và các phần tử nối tiếp nhau, thực hiện lần lượt các lệnh điều khiển 8 bước tổng hợp  $^{18}\text{F-FCH}$ , Kết quả thực nghiệm chỉ ra rằng: Máy dễ lắp đặt, thao tác, hoạt động ổn định, các lệnh điều khiển luân chuyển dòng lỏng, khí nén, nhiệt độ được thực hiện chính xác. Sai số điều khiển nhiệt độ là  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ; sai số thời gian lưu là:  $\pm 0,1$  phút; sai số thể tích lỏng, khí là  $\pm 1\text{ml}$ . Thời gian tổng hợp 1 mẻ  $^{18}\text{F-FCH}$  là  $40 \pm 2$  phút; hiệu suất tổng hợp chưa căn chỉnh phân rã là:  $21,4 \pm 0,2\%$ . Sản phẩm  $^{18}\text{F-FCH}$  được định danh bằng phổ sắc ký HPLC 1200 có thời gian lưu  $12,8 \pm 1,2$  phút trùng với thời gian lưu của chất chuẩn Choline chloride; có độ tinh khiết hóa phóng xạ  $>95\%$  đạt chỉ tiêu yêu cầu của dược điển Eur.Ph. 2017.

*Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu xin bày tỏ lời cảm ơn chân thành nhất tới Ban Chủ nhiệm Chương trình KC05/16-20 và lời cảm ơn đặc biệt tới Giám đốc bệnh viện 108 đã trợ giúp rất hiệu quả để chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.*

#### **Tài liệu tham khảo**

1. Shankar Vallabhajosula “<sup>18</sup>F-Labeled Positron Emission Tomographic Radiopharmaceuticals in Oncology: An Overview of Radiochemistry and Mechanisms of Tumor Localization”. **Seminars in Nuclear Medicine Volume 37, Issue 6, November 2007, Pages 400-419**
2. Hara, T., Kosaka, N., Shinoura, N., Kondo, T., 1997. “PET imaging of brain tumor with [methyl-<sup>11</sup>C] choline”. **J. Nucl. Med. 38 (6), 842–847**
3. Krause, B.J., Souvatzoglou, M., Herrmann, K., Weber, A.W., Schuster, T., Buck, A.K., Nawroth, R., Weirich, G., Treiber, U., Wester, H.J., 2010. “[<sup>11</sup>C]Choline as pharmacodynamic marker for therapy response assessment in a prostate cancer xenograft model”. **Eur. J. Nucl. Med Mol. Imaging 37 (10), 1861–1868.**
4. R. Iwata et al. / “[<sup>18</sup>F]Fluoromethyl triflate, a novel and reactive [<sup>18</sup>F]fluoromethylating agent: preparation and application to the on-column preparation of [<sup>18</sup>F]fluoroCholine” **Applied Radiation and Isotopes 57 (2002) 347–352**
5. X. Shao et al. “Highlighting the versatility of the tracerlab synthesis modules. Part 1: fully automated production of [<sup>18</sup>F]labelled radiopharmaceuticals using a Tracerlab FxFN”. **J. Label Compd. Radiopharm 2011, 54 292–307**
6. Alessandro Sperandeo et al. “Automated synthesis of [<sup>18</sup>F]fluoroCholine using a modified GE TracerLab module”. **Journal of Diagnostic Imaging in Therapy. 2014, 1(1): 49-58**
7. Y.-Y. Huang et al. “High yield one-pot production of [<sup>18</sup>F]FCH via a modified TRACERlab FxFN module”; **Applied Radiation and Isotopes 128 (2017) 190–198**
8. Talbot, J.N., Fartoux, L., Balogova, S., Nataf, V., Kerrou, K., Gutman, F., Huchet, V., Ancel, D., Grange, J.D., Rosmorduc, O., 2010. “Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of <sup>18</sup>F-fluorocholeline and <sup>18</sup>F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease”. **J. Nucl. Med. 51 (11), 1699–1706.**