

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2021.7.2.147>

Automated radiochemical synthesis of [¹⁸F]FET on TRACERlab FX2N module and its quality control

Dong Hyun Kim^{1*}, Eun-bi Shin¹, Iljung Lee¹, Heejung Kim¹, Kyo Chul Lee^{1,2}, Kyeong Min Kim¹, Joo Hyun Kang^{1,2}, Sang Moo Lim¹

¹Korea Radioisotope Center for Pharmaceuticals, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

²Division of Applied RI, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

ABSTRACT

C-11 Radiolabeled amino acid-based radiopharmaceuticals such as [¹¹C]MET for brain tumor PET imaging have limitations due to their short half-life (20 min). F-18 radiolabeled amino acid derivatives have been developed to overcome for the short half-life, one of which is [¹⁸F]FET. Brain tumor imaging using [¹⁸F]FET showed high uptake in tumor region and no non-specific uptake in inflammatory tissue, which was useful in discriminating the difference between inflammation and tumor especially. In this study, [¹⁸F]FET was synthesized using an automatic synthesis module and quality tests were carried out including enantiomeric purity analysis with reference compounds. Radiochemical yield was 50.3 ± 4.9% (n=7, decay-corrected) with molar activity of 76 ± 17 GBq/mmol. The radiochemical purity of >99%. Enantiomeric purity of [¹⁸F]FET using chiral HPLC analysis showed >99%, which was confirmed by co-injection with the L-FET and D-FET authentic standards. [¹⁸F]FET was prepared with high radiochemical yield and molar activity including no racemate mixture.

Key Word: [¹⁸F]FET, Amino acids, Brain tumor, PET imaging, Fluorine-18, Automated radiosynthesis,

Introduction

종양 영상을 위한 진단용 방사성의약품은 정상조직과 종양조직에서의 섭취 및 대사평가에 유용성을 가지고 있다. 핵의학에서 가장 광범위하게 사용되는 PET 방사성의약품인 [¹⁸F]FDG는 암세포의 비정상적인 포도당대사 증가를 영상화 하여 악성 종양을 진단하게 되지만 염증 세포와 비 악성 종양조직에도 비 특이적으로 분포하기 때문에 구별이 용이하지 않은 점이 있다(1). 이를 해결하기 위해 방사성동위원소 표지된 아미노산이나 아미노산 유도체들이 연구 개발되었다. 아미노산의 종양세포내 섭취는 단백 합성의 증가, 세포분열, 에너지원의 요구량 증가가 원인일 수 있고 이러한 점은 [¹⁸F]FDG의 포도당

증가와는 차별적 요인으로 작용되어 효과적인 영상 감별이 가능하다. 특히 뇌종양의 경우 병변의 위치파악, 재발, 양성종양 및 방사선 괴사와의 감별을 위한 뇌조직포도당 대사변화의 검사에는 [¹⁸F]FDG의 사용이 제한적 이다. 왜냐하면 정상 뇌조직 또한 포도당을 주 에너지원으로 이용하기 때문에 종양조직과 구별이 어려운 점이 있기 때문이다(2). 아미노산 방사성의약품은 정상 뇌조직에서는 [¹⁸F]FDG 보다 낮은 섭취를 보이며 뇌종양에서 아미노산의 섭취비 가 높아 감별에 유리하고 염증조직에 의해 영향을 덜 받는 것으로 보고되었고 뇌암 뿐만 아니라 폐암, 유방암 등의 진단에 있어서 유용성이 보고되었다. 다양한 방사성동위 원소가 표지된 아미노산 방사성의약품이 개발되었고, 그 중에 뇌종양, 폐암,

Received: December 07, 2021 / Revised: December 23, 2021 / Accepted: December 28, 2021

Corresponding Author : Dong Hyun Kim, Ph.D. Korea Radioisotope Center for Pharmaceutical, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul, 01812, Korea.

Tel: + 82-2-970-8930. Fax: +82-2-970-1989. E-mail: dhdh.kim@gmail.com

Copyright©2021 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

두경 부암 등 종양 PET영상용 방사성의약품인 [¹¹C]메티오닌이 광범위하게 이용되고 있다(3-5). 하지만 20분의 짧은 반감기를 가지는 C-11의 물리적 특성으로 F-18 표지 비천연 아미노산들이 개발되었고 대표적으로 타이로신유도체인 [¹⁸F]플루오르 에틸티로신([¹⁸F]FET), [¹⁸F]플루오르메틸티로신([¹⁸F]-FMT)과 플루시 클로빈([¹⁸F]-FACBC) 등이 있다(6-8). 천연 아미노산과 구조적으로 유사한 비천연 아미노산 유도체들은 운반체인 LAT1-4F2hc에 의해 세포 내로 운반은 되지만, 체내 정상적으로 존재하는 아미노산이 아니어서 단백질로 합성이 안되고 물질대사 과정을 거치지 않기 때문에 섭취에 따른 동태학적 분석평가가 가능하다(9). 따라서 비천연 아미노산 유도체는 대사능이 아니라 섭취능을 평가하게 되는 것이다. [¹⁸F]FET는 뇌종양에서 과발 현되는 것으로 알려진 LAT1-4F2hc 운반체의 기질로서 체내 운반되어 뇌 PET 영상에서 [¹⁸F]FDG 보다 우수한 영상과 염증조직에서의 비특이적 섭취가 없어 차이를 감별하는데 유용하게 이용될 수 있는 것으로 보고 되었다(10-11). 본 연구에서는 아미노산 유도체 방사성 의약품인 [¹⁸F]FET의 생산공정을 위한 최적화된 표지반응 및 분리정제를 자동합성장치에 적용하여 수행할 수 있는 방법을 소개하고, 방사성 의약품으로서 품질 관리시험과 키랄 HPLC 사용하여 광학이성질체분석을 수행하고 결과를 고찰 하고자 한다.

Materials

본 연구에서 사용된 전구체는 (2S)-O-(2-tosyloxyethyl)-N-trityl-L-tyrosine-tert-butyl ester (TET < 95%)와 표준물질은 O-(2-fluoroethyl)-L-tyrosine(ABX GmbH, Radeberg, Germany), O-(2-fluoroethyl)-D-tyrosine (Futurechem, Korea) 제품을 구매 하였고, 표지반응 시약으로 사용한 potassium carbonate (part no. 310263), anhydrous acetonitrile (part no.271004) ethanol (Reag. Ph. Eru. part no. 1.0093)는 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구매하였다. 2 N HCl aq. (part no. 1.09063

Merck, MA, USA), NaOH beads (Daejung, Korea), 멸균생리식염주사액 (0.9% USP), 멸균증류수 (JW, Korea), Sep-Pak QMA plus cartridge (part no. 186004540)는 Waters (Milford, MA, USA) 제품을 구매 하였다. QMA cartridge는 0.5 M K₂CO₃ 용액 5 mL을 흘려 준 후 5 mL 멸균증류수를 흘려 Pre-conditioning 하였다. 최종 방사성의약품 제조 후 방사화학적 이물시험을 위해 Radio-TLC 스캐너(AR-2000, Eckert & Ziegler, MA, USA)을 사용하였다. 동정시험, 몰방사능 및 광학활성 분석은 고성능 액체크로마토그래피 (Water HPLC system with 1525 binary pump, 2487 UV/Vis, Millford, MA, USA), 역상 컬럼 (Phenomenex C18 Gemini) 이동상 10% EtOH/water, 3.5 mL/min 조건하에 동정 및 순도시험을 실시하고 키랄컬럼 (Phenomenex Chirex D penicillamine column 150×4.6 mm, 5 μm)을 사용하여 UV 최대흡광도 225 nm, 이동상 isopropanol/2 mM CuSO₄ aq. (12:88, v/v)에서 1 mL/min 유속 조건하에 [¹⁸F]FET 방사성 의약품의 광학활성을 분석 하였다. HPLC 이동상 용매로 사용한 acetonitrile 와 물은 HPLC grade J.T Baker (Phillipsburg, NJ, USA)에서 구입하였다. 본 실험에 사용한 [¹⁸F]fluoride 이온은 사이클로트론 (PET-race 16.5 MeV, GE Healthcare, Uppsala, Sweden)에서 ¹⁸O-water 표적으로 ¹⁸O(p,n) ¹⁸F 핵반응에 의하여 생산하여 전용 자동합성장치인 TRACERlab FX2N (GE Healthcare, Uppsala, Sweden)로 이송하고 자동합성 프로그램을 최적화하여 [¹⁸F]FET 생산공정을 수행하였다. [¹⁸F]FET 자동합성공정에 사용한 시약과 재료는 Table 1. 표시하였다. 무균시험에 사용한 TSB, FTM 액체배지 (bioMerieux, SA, France)는 사용 전 배지성능시험검사를 마쳤고 성능기준을 만족하였다.

Protocol

1. 생산 전 자동합성장치 및 시설 점검사항

자동합성장치는 TRACERlab FX2N를 사용하였으며 생산 공정개요는 Figure 1 과 생산에 사용한 시약은

Table 1에 표시하였다. 합성 전 바이알 및 라인 세척을 위해 아세톤과 물을 사용하였고, 최종 주사액 멸균라인은 에탄올과 주사용수를 사용하여 세척하고 건조하였다. 시약 및 반응용매의 이동시 사용되는 압축공기와 헬륨 가스의 압력을 확인하였다. 이때 필요한 공급압력은 압축공기 250 - 300 psi, 헬륨가스는 95 - 110 psi이다. 생산 전 점검사항으로 제조실의 온도(18.0 - 26.0 °C), 습도(30.0 - 70.0% RH) 및 생산용 핫셀의 내부 압력(\leq -80 Pa)의 자체기준을 점검하였다.

Table 1. Preparation of reagents for [18 F]FET on the TRACERlab FX2N module

Entry	Position	Reagents or materials	Quantities
1	V1	K _{2,2,2} in CH ₃ CN + K ₂ CO ₃ in water	24 mg in 0.9 mL + 2.5 mg in 0.1 mL
2	V2	4 N NaOH aq.	0.4 mL
3	V3	Precursor in CH ₃ CN	4 mg in 1 mL
4	V4	2 N HCl aq.	1 mL
5	V5	Water	1 mL
6	V12	0.9% NaCl	4 mL
7	V10-V11	Sep-Pak QMA light	1
8	V16-Product vial	0.22 mm Millex GV sterile filter	1

2. [18 F]FET 주사액의 제조

자동합성장치에 적용하기 위해 반응 온도, 반응 시간, 농도를 고려하여 최적의 합성제조공정을 확립하고 높은 방사화학적 수율과 순도를 확보하였다. 합성의 시작은 [18 F]fluoride 이온을 자동합성장치로 이송시키고 QMA light Sep-Pak 카트리지를 이용하여 18 O-enriched 물에 녹아있는 [18 F]fluoride 이온을 카트리지에 흡착시키고 K₂CO₃ (2.5 mg) - K_{2,2,2} (24 mg) CH₃CN (0.9 mL) / water (0.1 mL) 상전이 촉매용액으로 용출하였다. 용출된 용액은 반응용기에 He (99.9999%) 가스를 불어주면서 90 °C로 가열하여 고압력 진공조건하에 물을 제거하였다. 여기에 CH₃CN (1 mL)에 녹인 TET 전구체 4 mg을 반응용기에 첨가하여 K[18 F]F-K_{2,2,2}와 100 °C에서 10 분간 F-18 반응을 하고 반응용기를 냉각한 다음, 보호기 제거를 위해 2 N HCl 용액을 넣어 10 분간 90 °C에서 가열하여 가수분해 반응을 실시하였다. 반응종료 후 4 N NaOH 용액을 넣어

중화하고, 중화과정 끝난 반응용기에 1 mL 물을 넣어 희석 후 semi-prep HPLC 컬럼에 주입하였다. 분리정제 이동상 용매는 10% EtOH/water 용액을 사용하였고, 분리한 [18 F]FET는 10% EtOH/water 에 용해되어 있어 생리식염 주사액을 넣어 희석 후 0.22 mL Millex GV 멸균필터를 거쳐 제조를 완료하였다. 이후 품질관리를 위한 시험과 분석용 HPLC 컬럼을 사용하여 동정시험, 방사화학적 순도를 확인하였고, 키랄컬럼을 사용하여 [18 F]FET 광학활성분석시험을 실시하였다.

Quality Control

최종 제조된 [18 F]FET 주사액의 품질관리 시험항목인 정상 함량, 반감기, pH, 방사화학적이물, 방사성핵종 순도, 잔류 크립토폭스, 잔류 용매, 엔도톡신시험, 무균시험, 필터완전 필터완전성시험을 수행하였다. Radio-TLC 스캐너를 사용하여 70% CH₃CN/water 전개용매에 검체를 전개시켜 방사화학적 이물시험을 수행하였다. 몰방사능 측정은 HPLC 역상컬럼에 이동상 0.1% TFA/water, 0.1% TFA/CH₃CN을 사용하여 수행하였다. [18 F]FET 동정시험 표준물질을 HPLC 역상컬럼에서 혼합주입하여 동일 용출시간을 통해 동정을 확인 하였다. [18 F]FET의 광학활성은 HPLC 키랄컬럼을 사용하여 표준물질 L-FET와 D-FET 혼합주입 후 용출시간을 확인하여 순도를 결정 하였다. 키랄 HPLC 이동상 용매는 isopropanol/2 mM CuSO₄ aq. (12:88, v/v)을 사용하여 1 mL/min 유속으로 UV 최대흡광도 225 nm에서 검출하였다.

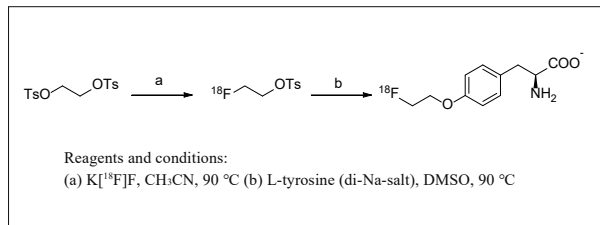
무균시험은 0.1 mL 검액을 채취하여 액상치오글 리콜산배지와 대두카제인소화액 배지에 각각 접종하고 20 - 25 °C, 30 - 35 °C 에서 14 일간 배양하여 균의 증식 유무를 관찰하였다. 또한 검액을 넣지 않은 배지를 같이 배양하여 음성대조로 확인 하였다.

Results and Discussion

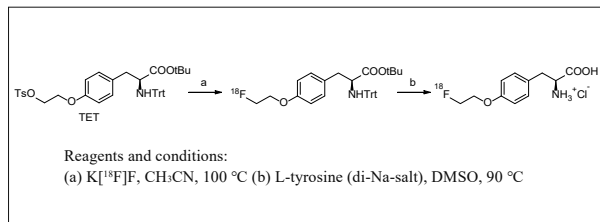
[18 F]FET를 합성하기 위해 2 가지의 합성경로가 있다.

첫번째는 ethylene glycol ditosylate (EGDT)를 사용하여 F-18 표지반응을 거쳐 2-[¹⁸F]fluoroethyl tosylate를 합성하고 보호기가 없는 L-티로신과 커플링 반응을 하여 합성하는 방법과(7) (Scheme 1), 두번째는 트리틸 보호기와 친핵성 불소화 반응을 위한 이탈기를 가지는 전구체인 O-(2-tosyloxy-ethyl)-N-trityl-L-tyrosine tertbutylester (TET)을 사용하여 F-18 표지반응 후 보호기를 제거하는 2단계 반응으로 합성하는 것이다(12 - 13) (Scheme 2). 2 가지 합성경로 모두 two-step 반응으로써 표지 후

Scheme 1. Synthesis of [¹⁸F]FET using ethylene glycol-1,2-ditosylate (Route 1)



Scheme 2. Synthesis of [¹⁸F]FET using TET precursor (Route 2)



정제과정을 거쳐 [¹⁸F]FET를 합성하게된다. 첫번째 방법은 높은 반응성을 가지는 2-[¹⁸F]fluoroethyl tosylate synthon을 이용하여 보호기가 없는 타이로신과 반응하는 것인데, 어렵지 않게 표지가 되고 낮은 휘발성으로 안정적으로 합성이 가능하지만 타이로신의 반응시 까다로운 조건과 하이드록실기 및 아미노기가 표적분 표적분자에 존재하기 때문에 비선택적인 반응이 용매, 염기, 온도 조건에 따라 발생할 수 있고 부생성물로 인해 낮은 수율 및 순도에 단점이 있을 수 있다(14). 본 연구는 두번째 방법으로 TET 전구체를 사용하여 상용화된 자동합성장치인 TRACERlab FX2N을 통해 최적화된 표지방법, 분리정제과정, 주사액 제형화를 거치는 제조공정을 확립하고자 하였다(Figure 1).

사이클로트론으로부터 [¹⁸F]fluoride이온이 자동합성장치로 이송된 후 물을 제거하고 tosyl 이탈기를 가지는 TET 전구체에 친핵성 불소화 반응으로 방사성표지하고 이후 보호기를 제거하는 과정을 거쳤다. 반응용기의 혼합물을 Alumina Sep-Pak 처리 과정 없이 역상 HPLC에 주입하였다. HPLC 정제 크로마토그래피 결과를 보면 80% 이상의 높은 F-18 표지율을 알 수 있었고, 보호기 제거 가수분해에서도 부반응 없이 생성물로의 합성이 이루어진 것을 결과를 통해 알 수 있었다(Figure 2). 역상 HPLC를 사용하여 분리정제한 생성물은 용출시간은 11.9 - 12.5 분이었고 [¹⁸F]fluoride이온은 5분에 검출되었다. 최종 생산된 [¹⁸F]FET는 생리식염수를 추가하고 멸균필터를 통과하여 주사액으로 제형화하였다. 분석용 컬럼을 사용한 HPLC 동정시험에서 용출시간 8.1 - 8.6 분을 가지는 [¹⁸F]FET와 표준물질 피크를 확인하였다. 이때 표준물질로 L-FET와 D-FET 동시 주입하였으나 역상 HPLC에서는 같은 용출시간을 보여 분리되는 되지 않았다(Figure 3). 전체 합성시간은 HPLC 분리정제시간을 포함하여 75 분이었으며 감쇠보정된 방사화학적 수율은 50.3 ± 4.9% (n = 7)이었으며, 방사화학적 순도는 99% 이상, 몰방사능은 76 ± 17 GBq/mmol로 확인되었다. 사용한 TET 전구체의 양은 4 mg으로서 보고된 [¹⁸F]FET 합성에 사용한 전구체의 양보다 작은 양이었지만 수율의 감소는 보이지 않았고 작은 양의 사용으로 부반응이나 불용성 부산물의 형성이 적어 분리정제에 유리하였다. 최종 생산된 [¹⁸F]FET의 성상은 육안으로 확인하였을 때 무색으로 부유입자는 관찰되지 않았고, pH 시험은 기준범위 (pH 4.0 - 7.5)를 만족하였다. 반감기는 105 - 115 분을 만족하였으며 잔류유기용매 검출시험에서 acetonitrile은 410 ppm 미만, 에탄올 최대함량 10% 미만으로 검출되었으며 잔류 크립토폭스 양은 50 ppm 미만으로 기준을 만족하였다. 필터완전성 시험에서도 3.1 bar 초과, 엔도톡신시험에서 17.5 EU/mL 미만 확인되었으며, 14일 간의 진균, 세균 무균시험에서도 음성으로 확인되었다. [¹⁸F]FET의 방사화학적 순도는 99% 이상으로 HPLC 역상분석 컬럼을 사용하여 확인하였다.광학이성질체

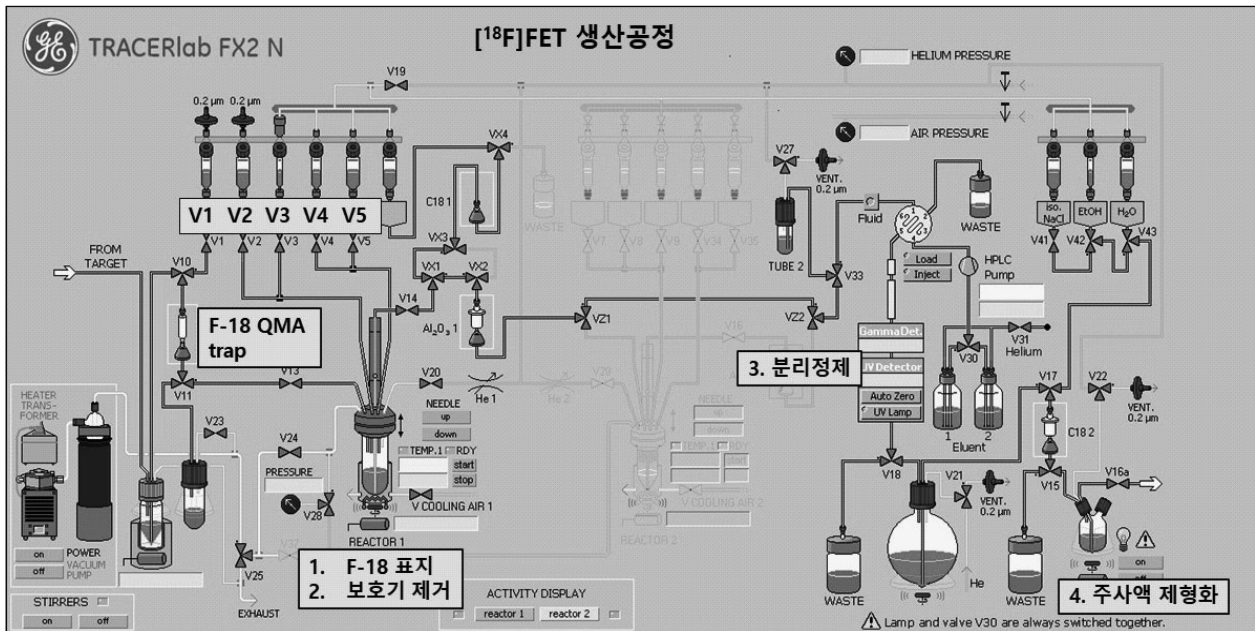


Figure 1. Schematic of the TRACERlab FX2N radiosynthesis module for preparation of $[^{18}\text{F}]\text{FET}$

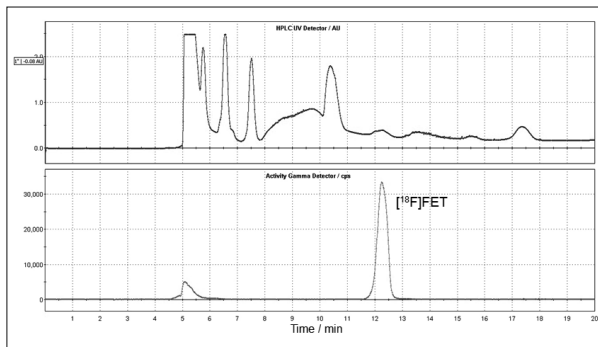


Figure 2. Semi-preparative HPLC profiles of $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ purification on TRACERlab FX2N module. Gemini C18 column by using as mobile phase: 10% EtOH/water at a 3.5 mL/min flow rate ($t_{\text{R}}=11.9 - 12.5$ min), upper: UV 225 nm, bottom: gamma ray.

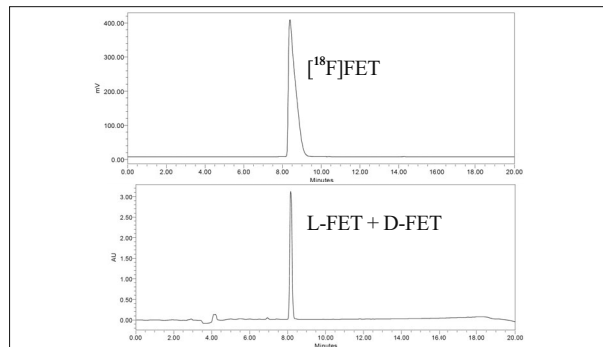


Figure 3. C18 reverse phase analytical HPLC profiles for confirmation of identity after co-injection of $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ with standard authentic compounds (L-FET + D-FET), upper: gamma ray, bottom: UV 225 nm.

분석확인을 위해 키랄 컬럼을 사용하여 $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ 의 광학활성순도를 측정하였다. Phenomenex Chirex D penicilliamine 키랄컬럼에 L-FET, D-FET 그리고 $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ 동시주입하여 L-FET (18.5 - 19.7 min) D-FET (27.2 - 28.3 min) 각각 분리된 용출시간을 확인하였고 $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ 은 L-FET와 같은 용출시간을 보여 $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ 의 광학이성질체 순도 결과는 99% 이상으로 측정되었다 (Figure 4). 일반적으로 비거울상 광학이성질체 전구체를 사용한 화학적 합성에서는 확률적으로 동등하기 때문에 50:50

라세미 혼합물을 생성한다. 하지만 본 연구는 L형 거울상 이성질체 전구체를 사용하여 생성물 또한 같은 L형의 이성질체로 합성되었고 키랄 HPLC 분석에서도 99% 이상의 광학활성 순도를 확인하였다.

Conclusion

본 연구에서는 뇌종양 진단용 방사성의약품인 $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ 주사액의 자동합성 최적화 공정을 TRACERlab

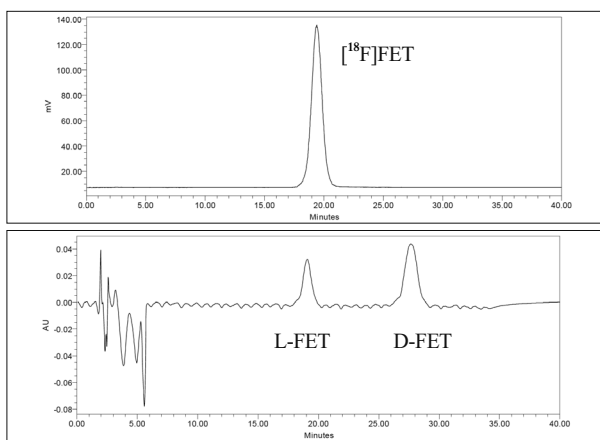


Figure 4. Chiral HPLC profiles of [¹⁸F]FET for enantiomeric purity with standard authentic compounds L-FET and D-FET (t_r =18.5 - 19.7 min, 27.2 - 28.3 min, respectively), upper: gamma ray, bottom: UV 225 nm.

FXN 자동합성모듈을 이용하여 확립하였고, 방사성의약품의 품질관리 기준을 만족하였다. 임상시험을 위한 연구개발 및 위탁생산에 자동합성최적화 연구를 적용한다면 높은 방사화학적 수율 및 순도를 보장하고 향후 진단 및 치료용 신규 방사성의약품의 GMP 자동합성 공정개발에도 도움이 될 것으로 기대한다.

Acknowledgments

This study was supported by a grant of the Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), funded by Ministry of Science and ICT (MSIT), Republic of Korea. (No. 50539-2021)

References

- Shreve PD, Anzai Y, Wabl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999;19:61-77.
- Vaalburg W, Coenen HH, Crouzel C, Elsinga PH, Långström B, Lemaire C, Meyer GJ. Amino acids for the measurement of protein synthesis *in vivo* by PET. *Int J Rad Appl Instrum B*. 1992;19:227-237.
- Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S. Diagnostic accuracy of ¹¹C-Methionine PET for differentiation of

- recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med* 2008;49:694-699.
- Ullrich RT, Kracht L, Brunn A, Herholz K, Frommolt P, Miletic H, Deckert M, Heiss WD, Jacobs AH. Methyl-L-¹¹C-methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma. *J Nucl Med* 2009;50:1962-1968.
- Kobayashi K, Hirata K, Yamaguchi S, Manabe O, Terasaka S, Kobayashi H, Shiga T, Hattori N, Tanaka S, Kuge Y, Tamaki N. Prognostic value of volume-based measurements on (11)C-methionine PET in glioma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1071-1080.
- Shoup TM, Olson J, Hoffman JM, Votaw J, Eshima D, Eshima L, Camp VM, Stabin M, Votaw D, Goodman MM. Synthesis and evaluation of [¹⁸F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. *Journal of nuclear medicine: J Nucl Med* 1999;40:331-338.
- Wester HJ, Weber MW, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, Stocklin G. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging *J Nucl Med* 1999;40:205-212.
- VanBrocklin HF, Blagoev M, Hoepfing A, O'Neil JP, Klose M, Schubiger PA, Ametamey S. A new precursor for the preparation of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-m-tyrosine ([¹⁸F]FMT): efficient synthesis and comparison of radiolabeling. *Appl Radiat Isot* 2004;61:1289-1294.
- Lahoutte T, Cavelliers V, Camargo SM, Franca R, Ramadan T, Veljkovic E, Mertens J, Bossuyt A, Verrey F. SPECT and PET amino acid tracer influx via system L (h4F2hc-hLAT1) and its trans-stimulation. *J Nucl Med* 2004;45:1591-1596.
- Kaim HA, Weber B, Kurrer MO, Westera G, Schweitzer A, Gottschalk J, Schulthess GK, Buck A. [¹⁸F]FDG and [¹⁸F]FET uptake in experimental soft tissue infection. *Eur J Nucl Med* 2002;29:648-654.
- Wang HE, Wu SY, Chang CW, Liu RS, Hwang LC, Lee TW, Chen JC, Hwang JJ. Evaluation of F-18-labeled amino acid derivatives and [¹⁸F]FDG as PET probes in a brain tumor-bearing animal model. *Nucl Med Biol* 2005;32:367-375.
- Zuhayra M, Alfteimi A, Von Forstner C, Lützen U, Meller B, Henze E. New approach for the synthesis of [¹⁸F]fluoroethyltyrosine for cancer imaging: simple, fast, and high yielding automated synthesis. *Bioorg Med Chem* 2009;17:7441-7448.
- Hamacher K, Coenen HH. Efficient routine production of the ¹⁸F-labelled amino acid O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine. *Appl Radiat Isot* 2002;57:853-856.
- Kniess T, Laube M, Brust P, Steinbach J. 2-[¹⁸F]Fluoroethyl tosylate – a versatile tool for building ¹⁸F-based radiotracers for positron emission tomography. *Med Chem Comm* 2015;6:1714-1754.