

正电子显像剂 ¹⁸F-FDG 的制备与质量控制

高 晓 刚 华 袁 明 芳 袁 湖 炳 袁 志 袁 黄 祖 汉 (第一军医大学南方医院南方 PET 中心 广东 广州 510515)

摘要 目的 研究正电子断层显像剂 2-¹⁸F-2-脱氧-D-葡萄糖(¹⁸F-FDG)的制备与质量控制方法 采用回旋加速器通过 ¹⁸O(p,n)¹⁸F 核反应和亲核取代反应制备 ¹⁸F-FDG 并对制备的 ¹⁸F-FDG 进行质量控制研究 结果 放射化学产率约为 54% 袁 用 TLC 法和 HPLC 法测定化学纯度均大于 99% 袁 放射性纯度均大于 95% 袁 ¹⁸F-FDG 各项质量控制指标符合药典要求 结论 制备的 ¹⁸F-FDG 适用于临床 PET

关键词 ¹⁸F-FDG 合成 质量控制

中图分类号 R817.4 文献标识码 A 文章编号 000-2588(2001)05-0357-02

GAOXiao,TANGGang-hua,WANGMing-fang,WUHu-bing,LIZhi,HUANGZu-han (NanfangPETCentre,NanfangHospital,FirstMilitaryMedicalUniversity,Guangzhou510515, China)

To develop the preparation method and quality control of 2-deoxy-2-¹⁸F-fluoro-D-glucose(¹⁸F-FDG), a positron emission tomography imaging agent. ¹⁸F-FDG was synthesized by nuclear reaction ¹⁸O(p,n) ¹⁸F on ¹⁸O-enriched water and nucleophilic substitution reaction by cyclotron-FDG synthesis system. Quality control of ¹⁸F-FDG was studied. The corrected radiochemical yield was about 54%, and the chemical and radiochemical purity was above 95% by high-performance liquid chromatography and thin-layer chromatography. High-quality ¹⁸F-FDG prepared in this study is suitable for clinical performance of PET.

关键词 2-脱氧-2-¹⁸F-氟代-D-葡萄糖;合成;质量控制

正电子断层显像(Positron-emission tomography, PET)能够在分子代谢水平上反映生理病理过程,广泛应用于肿瘤、冠心病及神经精神疾病的研究和临床诊断。¹⁸F-2-脱氧-D-葡萄糖(¹⁸F-FDG)是目前最为常用的正电子的放射性药物。¹⁸F-FDG 是载于美国药典的第一个正电子放射性药物,我国药典尚未收录。我们利用本中心引进的加速器-FDG 全自动合成系统制备了 ¹⁸F-FDG 静脉注射液,并对其进行了较系统的质量控制研究,以便为其临床应用提供重要的质量保证。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 主要仪器 回旋加速器-FDG 合成系统由美国 GE 公司生产,LC-10AT HPLC 分析系统(日本 Shimadzu 公司生产)配有 LB508 Radioflow Detector (德国 EG & G 公司生产)DS-9301 PC TLC Scanner 购自日本 Shimadzu 公司,计数器由上海原子核研究所生产,RC-15R Ionization Chamber 购自 CAPINTEC 公司。

1.1.2 实验动物与试剂 昆明种小白鼠,体质量为 20~25 g,批号 990815 (第一军医大学南方医院实验

动物研究所提供) 7% ¹⁸O-H₂O (美国 GE 公司) 乙酰基 -2-O- 三氟甲烷磺酰基 -D- 吡喃甘露糖 (三氟甘露糖) (Sigma 公司)

1.2 ¹⁸F-FDG 的制备

1.2.1 ¹⁸F-F- 的生产 采用回旋加速器通过 ¹⁸O(p, n) ¹⁸F 核反应,应用小体积 ¹⁸O-H₂O 靶,用 16.5 MeV 5 兹的质子束流连续轰击靶 60 min。

1.2.2 ¹⁹F-FDG 和 ¹⁸F-FDG 的合成 利用亲核取代反应和 FDGMicrolab 系统合成 ¹⁹F-FDG 和 ¹⁸F-FDG。合成过程如下:院 1) ¹⁹F-F- 和 ¹⁸F-F- 的捕集 院 含有 ¹⁹F-F- 的水溶液或 ¹⁸F-F- 的靶水被氦气加压传出后,袁 慢慢地通过 4-(4-甲基哌啶)吡啶阴离子固相交换树脂柱,袁 ¹⁸F-F- 被吸附在柱上,袁 O-H₂O 靶水回收再用;院 2) 流动相的转换 院 用无水乙腈 2 ml 代替水作为流动相,袁 加压流过固相交换柱,袁 加热干燥;院 3) 亲核取代反应的发生 院 氟甘露糖约 30 mg 溶解于无水乙腈 2 ml 中,袁 其通过加热的固相交换柱,袁 在柱上与 ¹⁹F-F- 或 ¹⁸F-F- 发生亲核取代反应,袁 生成乙酰化的 ¹⁹F-FDG 或 ¹⁸F-FDG (1-乙酰基-2-噻或 ¹⁸F-氟-2-脱氧-D-葡萄糖);院 4) 乙腈的蒸发 院 乙酰化的 ¹⁹F-FDG 或 ¹⁸F-FDG 溶液传送到水解容器中,袁 加热,袁 通入氮气,袁 蒸发所有乙腈;院 5) 水解 院 在水解容器中加入盐酸,袁 加热水解 20 min, 除去乙酰保护基;院 6) 中和 院 停止加热, 阻止水解, 加入含 NaOH 的磷酸盐缓冲溶液, 袁 中和盐酸;院 7) 纯化 院 上述中和产物通过一个 C₁₈

收稿日期 2000-03-25

作者简介 高 晓 刚 1970- 袁 男 袁 湖南南县人 袁 1993 年毕业于第一军医大学 袁 大专 袁 工程师 袁 电话 20-85142125

反相柱和一个氧化铝柱进行纯化。纯化后的产物通过无菌滤膜最后得到 ^{18}F -FDG 溶液或 ^{18}F -FDG 注射液。

1.3 ^{18}F -FDG 的质量控制

1.3.1 比活度 用放射性活度计测定放射性活度。化学量按天平称量的反应物量换算成产物量进行计算。

1.3.2 放射性核纯度 取 1 ml 刚制备的 2- ^{18}F FDG 注射液用活度计测定不同时间点的活度值。用半对数作图法测定半衰期。计算核纯度。

1.3.3 化学纯度 用 TLC Scanner 系统和 HPLC 系统分别测定产物化学纯度。TLC 法以硅胶板为层析板。以 $V_{\text{乙腈}}/V_{\text{水}} = 95:5$ 为展开剂。用 10% 的硫酸甲醇溶液显色。HPLC 法以氨基柱为层析柱。以 $V_{\text{乙腈}}/V_{\text{水}} = 15:85$ 的流动相。流速为 1 ml/min。

1.3.4 放射化学纯度 用硅胶板层析结合 计数法和放射性 HPLC 系统分别测定产物放射化学纯度。

1.3.5 急性毒性试验 按中华人民共和国药典 1990 年版进行。将 6 只正常昆明小鼠尾静脉分别注入 185 MBq (5 mCi) ^{18}F FDG 注射液。比成人用量观察 1 周。

1.3.6 无菌试验 取 2 ml 稀释后的 ^{18}F FDG 注射液。2 管用营养肉汤培养基进行细菌培养。培养 72 h 后进行观察。

1.3.7 无热源试验 按中华人民共和国药典 1995 年版进行。

1.3.8 pH 值测定 用 pH 试纸测定。

2 结果

2.1 ^{18}F -FDG 的制备

^{18}F -FDG 的结构经元素分析 MS 及 NMR 测定证实。F 为 ^{19}F 的同位素。 ^{18}F -FDG 结构和 ^{19}F -FDG 类似。但 ^{18}F -FDG 具有放射性。结构鉴定不便。所以只测定 ^{19}F -FDG 的结构。用 25 MeV 的质子束流连续轰击 ^{18}O - H_2O 60 min 后。按上述方法合成的 ^{18}F -FDG 经时间衰变校正后。其放射产率约为 54%。

2.2 ^{18}F -FDG 质量控制

2.2.1 比活度 经计算其比活度不小于 3.7×10^7 MBq/mol (1×10^3 Ci/mol)。

2.2.2 放射性核纯度 用半对数作图法测定半衰期约为 110 min。放射性核纯度约为 100%。

2.2.3 化学纯度 经 TLC 法 ($R_f=0.4$) 和 HPLC 法 ($R_t=2.1$ min) 测定。化学纯度均大于 99%。

2.2.4 放射化学纯度 用 TLC 法 ($R_f=0.4$) 和 HPLC 法 ($R_t=2.1$ min) 测定。放射化学纯度均大于 95%。

2.2.5 急性毒性试验 小鼠给药后观察 1 周。无任何不良反应和死亡发生。

2.2.6 无菌试验 培养 72 h 后观察。无细菌生长。

2.2.7 无热源试验 符合细菌内毒素试验要求。

2.2.8 pH 值 pH 值约 7.0。

2.2.9 外观 无色或淡黄色。无沉淀。

3 讨论

^{18}F -FDG 主要利用亲电取代反应和亲核取代反应两种方法进行合成的。前一种方法产物易出现立体异构体。且在制备 ^{18}F 的前体会损失一定活度的 ^{18}F 。而亲核取代反应法不仅可以获得高比活度的 ^{18}F -FDG。而且操作简便。我们利用 Toorongian 等的亲核取代反应法避免了亲电取代反应法的缺陷。采用固相阴离子交换树脂柱。能够快速方便地合成 ^{18}F -FDG。经质量控制分析。合成的 ^{18}F -FDG 适于动物实验和人体疾病研究诊断。本法的关键因素是固相阴离子交换树脂柱的质量及反应温度的控制。水的纯度也是极其重要的影响因素。我们利用全自动的回旋加速器-FDG 合成系统和进口的原料。不仅保证了较高的合成产率。而且避免操作人员暴露于强辐射环境。

质量控制对于安全使用放射性药物至关重要。但 ^{18}F -FDG 的半衰期只有 110 min。每次使用前。不允许对各项质控指标都进行测定。在临床应用中。放射化学纯度直接影响图像的质量。在各项质控指标中最为重要。放射化学纯度已作为日常必测项目。因此。我们采用了 TLC 法和 HPLC 两种方法测定了 ^{18}F -FDG 的放射化学纯度。放射化学纯度均大于 95%。我们也尝试了多种分离柱的 HPLC 法。18-柱。流动相为 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}=90:1, V/V$ 。可以测定 ^{18}F -FDG 的放射化学纯度。但分离效果不如 NH_2 -柱。糖柱也可以很好地分离 ^{18}F -FDG。然而操作不如 NH_2 -柱方便。TLC 法结合计数法也较方便。如果没有配置放射性扫描仪。却比放射性 HPLC 法费时。所以。我们已将 NH_2 -柱的比放射性 HPLC 法作为测定 ^{18}F -FDG 的放射化学纯度的常规方法。

本研究结果表明。我们制备的 ^{18}F -FDG。其理化和生物性质能满足临床应用要求。已在临床 PET 显像中取得良好的效果。

参考文献

- Campbell B, Comar D. Guest editor's note: positron-emission tomography (PET): a revolutionary new approach to drug discovery and development. *Drug Information J*, 1997, 31: 989-90.
- Toorongian SA, Mulholland GK, Jewett DM. Routine production of 2-deoxy-2- ^{18}F -fluoro-D-glucose by direct nucleophilic exchange on a quaternary 4-aminopyridinium resin. *Nucl Med Biol*, 1990, 17(3): 273-9.
- Coenen HH, Pike VW, Stocklin G. Recommendation for a practical production of [^{18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Appl Radiat Isot*, 1987, 38(8): 605-10.