

正电子血流显像剂 $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 的质量控制

唐刚华袁明芳袁小兰袁晓袁祖汉(第一军医大学南方医院南方 PET 中心袁广东 广州 510515)

摘要目的 探讨正电子血流显像剂 $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 的质量控制规范并从理论上予以阐述遥方法 采用 PET Trace 回旋加速器 ^{13}N 合成系统制备 $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 注射液研究其质量控制内容和方法并测定其质量控制指标遥结果 建立了切实可行的 $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 生产工艺流程和规范袁在 50 次生产中袁总合成时间少于 30min 袁校正的放化产率约为 54% 袁放射化学纯度大于 95% 袁菌无热源试验为阴性袁其它各项质量控制指标均达到药典要求遥结论 在临床正电子显像剂的常规生产中袁对生产过程实行控制和主要质控指标实行监测是非常必要的遥

关键词 质量控制;造影剂;放射摄影术;介入性

中图分类号 R817.4;R-331 文献标识码 文章编号 000-2588-001-07-0506-04

TANGGang-hua, WANGMing-fang, TANGXiao-lan, GAOXiao, HUANGZu-han
(NanfangPETCenter, NanfangHospital, FirstMilitaryMedicalUniversity, Guangzhou510515, China)

To explore the quality control procedures of ^{13}N -ammonia as a blood flow imaging agent for positron emission tomography. $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ was synthesized by a PET Trace cyclotron ^{13}N synthesis system. The items entering the quality control considerations for $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ and the procedure to perform the tasks were specified, which were used to assess the quality of the synthesized product. A adequate production procedures of $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ were established. The whole synthesis time was less than 30min, the corrected radiochemical yields were about 54% (姓 50) with radiochemical purities above 95% determined by high-performance liquid chromatography and thin-layer chromatography, respectively. Test on sterility and apyrogenicity of $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ performed by standard procedures were negative, and the other qualities also met the standards acknowledged in the pharmacopoeia. In routine production of clinical positron imaging agent, in-process control and tests on the main quality criteria are of great importance.

关键词 quality control; contrast media; radiography; intervention

^{13}N -氨水 $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 是用于正电子断层显像 (Positron emission tomography 袁 PET) 测定心脏和脑的局部血流量的一种正电子放射性药物袁已广泛应用于心肌灌注的 PET 显像研究和临床诊断遥 $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 已载入美国药典袁我国药典尚未收录遥随着 PET 中心在国内的建立及回旋加速器 ^{13}N 自动合成系统的引进袁 $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 在国内已逐渐用于临床, 其在临床应用前的质量控制非常重要遥质量控制内容包括生产过程的质量控制和终产品的质量控制在遥我们利用本中心引进的 PET trace 加速器 - ^{13}N 全自动合成系统制备了 $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 静脉注射液袁并对其进行了较系统的质量控制研究袁旨在为其临床安全应用建立常规的质量控制方法和规范遥

1 材料和方法

1.1 仪器与材料

PET Trace 回旋加速器 ^{13}N 全自动合成系统

(美国 GE 公司) ELC-10AT HPLC 分析系统 (日本 Shimadzu 公司生产) 配有 LB508 Radioflow Detector (德国 E G & G 公司生产) ECS-9301PC TLC Scanner (日本 Shimadzu 公司生产) 计数仪 (上海原子核研究所生产) CRC-15R Ionization Chamber (Capintec 公司生产) 遥 10 只昆明种小白鼠袁雌雄各半袁体重为 20~25 g (第一军医大学南方医院实验动物研究所提供) 戴氏合金 (德国 Merck 公司生产) 去离子蒸馏水袁电阻率为 18.2 欧·m袁 2 滋 m 无菌滤膜过滤除菌后袁益保存 2 管试剂 (湛江安度斯生物有限公司产品) 硅胶板 (青岛海洋华工厂分厂生产) 其它试剂均为分析纯遥

1.2 生产过程的质量控制

采用回旋加速器通过 $^{16}\text{O}(p, n)^{13}\text{N}$ 核反应袁用小体积 $^{16}\text{O-H}_2\text{O}$ 靶, 按 Gatley 报告的方法遥制备 $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 注射液遥其生产过程质量控制内容包括院制定 $^{13}\text{N-NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 的质量控制标准袁标准化生产工艺规程及标准化操作规程遥制定各成分 (包括组份 试剂 靶材料等) 容器 隔片 塞子 过滤器 物料及所使用的合成用品等原材料的质量标准袁经检查符合质量规格要求后方可使用袁对关键性的原材料如戴氏合金袁

收稿日期 000-07-03

作者简介 唐刚华 (1968-) 袁湖南东安人袁 1998 年毕业于中国协和医科大学袁主治医师袁博士后袁电话 20-85142127 袁 e-mail: tghtgh@china.com

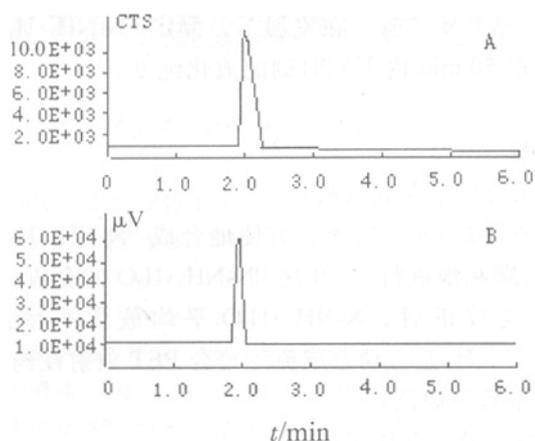


图 2 HPLC 法测定 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 的放射化学纯度(A)和化学纯度(B)

CTN: Counts

2.2.8 无热源试验 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 注射液均为阴性表符合细菌内毒素试验要求

2.2.9 稳定性实验 在室温下 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 注射液在 50min 内不同时间的放化纯度均于 95% 均没有明显变化

2.2.10 产品质量检验 在初次临床使用 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 注射液前对产品一般理化性质放射性浓度和比活度放射性核纯度化学纯度放射化学纯度稳定性以及无菌无热源异常毒性试验等各项质控指标进行检验至少 3 次证明了各项指标均符合质控要求并做了详细的书面记录在常规临床供药时还对放射性核纯度放射性比活度和浓度化学纯度放射化学纯度及生物学特性等直接影响药物显像效果的 5 项指标进行常规抽检或全检并将外观 pH 值化学纯度放射化学纯度及放射性浓度作为日常必检项目在 50 次 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 的合成中被测指标均符合质控要求

3 讨论

本文所讨论的质量控制,与一般核医学专著和教科书中所叙述的质量控制不同后者指的是成品质量检验只是质量控制的一部分内容全面质量控制对于安全有效地使用 PET 放射性药物非常重要因此我们对 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 的生产过程和各项质量检验指标进行了全面质量控制

在初次临床使用 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 注射液前对 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 生产过程和终产品 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 注射液实行了严格的全面质量控制保证各项质控指标合格和至少 3 次以上证明合成系统生产的是无菌无热源的注射液才用于人体此外尚进行了小鼠体

内分布实验动物 PET 显像正常人 PET 显像及人体内照射辐射剂量等研究全面严格的质量控制和临床前药理实验为临床安全有效地使用 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 注射液提供了依据和保障但是 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 是短寿命 $T_{1/2}=10\text{min}$ 的正电子放射性药物加速器现场生产的 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 注射液必须直接用于人体使用前不可能对生产过程和产品各项质控指标都进行监测因而只可能对生产过程进行简单过程控制和主要质控指标进行测定因此要在常规临床供药时严格执行切实可行的标准化生产工艺规程和标准化合成操作规程对放射性核纯度放射性比活度和浓度化学纯度放射化学纯度及生物学特性等直接影响药物显像效果的 5 项指标进行常规抽检或全检并将外观 pH 值化学纯度放射化学纯度及放射性浓度作为日常必检项目比活度并不是日常必测项目在建立生产工艺时应测定核纯度只需定期抽检因为实行生产过程控制可以消除核素杂质污染保证放射性核纯度无菌无热源要定期每月至少 1 次取样并按标准试验进行测定在常规临床供药之前要进行无菌过滤膜完整性检验表并尽可能进行 20min 的细菌内毒素限量试验如果必要的话每批产品应留少量样品以便进行追溯试验

建立准确高效快速的质量控制方法是日常质量控制的重要内容采用时间跟踪法可以用来测定放射性核素半衰期和计算核纯度对于无 酌能谱仪的 PET 中心无疑是一种简便而实用的方法 TLC 系统-酌分段计数法和放射性 HPLC 法是测定 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 放射化学纯度和化学纯度的有效方法但 TLC 系统-酌分段计数法测定放射化学纯度比放射性 HPLC 法费时 LC 法测定化学纯度需要显色不如 HPLC 法简便我们尝试了 C18- 柱的放射性-HPLC 法流动相为 $\text{MeOH:H}_2\text{O}=85:15$ 效果不理想 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 放射峰保留时间($R_t=6$)与电化学检测峰保留时间($R_t=2$)不一致如果在流动相中加少量磷酸二氢钠(pH 约为 4)或在被测样品中加稀盐酸使其显中性则可得到保留时间一致的 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 放射峰($R_t=2$)与电化学检测峰($R_t=2$)若流动相为辛酸酸钠(0.01mol/L)-己腈混合溶液(2:1)效果更佳 TLC 分离 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 简便实用我们已将 C18- 柱的 HPLC 法作为测定 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 放射化学纯度和化学纯度的常规方法对于 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 注射液中 Al^{3+} 和载体氨的测定铝试剂法和奈斯勒试剂法点滴实验是最为简便有效的方法

总之对于短寿命的正电子显像剂 $^{13}\text{N-NH}_4\text{H}_2\text{O}$ 初次临床供药时必须对药物生产过程和产品各项质控指标实行全面质量控制这样才能为临床

PET 显像研究提供安全有效的正电子显像剂遥

参考文献院

哨暂Stocklin G, Pike VW. Radiopharmaceuticalsforpositronemission tomography-Methodological aspects 哨暂 Netherlands: Kluwer AcademicPublishers,1993.119-21.

哨暂卢玉楷, 张艳华. 放射性药物的质量控制与检验哨暂见: 王吉欣, 卢玉楷. 放射性药物学哨暂北京: 原子能出版社,1999.58-9.

哨暂GatleySJandSheaC. Radiochemicalandchemicalquality-assurance

methodsfor 哨暂ammoniamadefromasmallvolumeH2Otarget. 哨暂ApplRadiatIsot,1991,42(9):793-6.

哨暂朱 桐. 核药基础哨暂上海医科大学出版社,1992.112-3.

哨暂武汉大学. 分析化学哨暂第二版. 北京高等教育出版社, 1982. 42-59.

哨暂夏振民. 放射性药物的质量控制和管理哨暂中华核医学杂志,1997. 17(1):10-2.

哨暂钟建国. 美国 PET 放射性药物的生产和质量控制管理哨暂国外医学放射医学核医学分册,1999,23(5):198-202援

骨巨细胞瘤术后软组织种植 1 例报告

蒋志强 第一军医大学学员旅十队袁广东 广州 510515 冤

关键词 巨细胞瘤 骨 软组织 肿瘤 种植

中图分类号 R730.262 曰 R738.1 文献标识码 陨 文章编号 院000-2588 渊001 冤7-0509-01

骨巨细胞瘤术后软组织种植较为少见 哨暂院诊治 1 例 袁 报告如下 遥

1 病例报告

患者袁袁2 岁 遥7 年前无明确原因出现右大腿间歇性疼痛 尧肿胀 袁在当地医院确诊为骨巨细胞瘤 渊级 冤 袁行右股骨下端肿瘤切除术 袁痊愈出院 遥1 月前无诱因又出现右大腿间歇性疼痛 袁逐渐加重 袁来我院诊治 遥体检 右股骨下端内侧有约 12cm 长手术瘢痕 袁手术区周围皮肤紧张发亮 袁潮红 袁皮温增高 袁触之有鸡蛋大小质硬肿物 袁疼痛明显 袁膝关节活动受限 遥临床诊断为右股骨下端骨巨细胞瘤术后复发 遥X 线检查 右股骨下端内侧软组织内可见 2 个大小约 6.5cm 伊 3cm 伊 6.5cm 的 野皂泡样 冶囊状影 渊图 1 冤 袁包膜完整 袁边缘钙化 袁可见蜘蛛网样钙化 曰右股骨下端原肿瘤手术区不规则骨缺损 袁边界清晰 硬化 曰右股骨下端及内上髁上方骨小梁结构紊乱 袁有少量蜂窝状透明区 袁边界清晰 硬化 袁膝关节未见受累 遥X 线诊断为右股骨下端骨巨细胞瘤术后组织种植 遥

2 讨论

骨细胞瘤软组织种植较为少见 遥Cooper^[1]报道 400 例骨巨细胞瘤中仅发现 10 例软组织种植 袁软组织种植来源主要为手术种植和骨内肿瘤通过断裂骨皮质种植 遥本例与之相符 遥软组织种植 X 线表现为 院渊 冤 瘤区或手术区附近软组织肿块 曰渊 冤 肿块大小不等 袁从几 mm 到 10 cm 以上 袁可单发或多发 袁其形

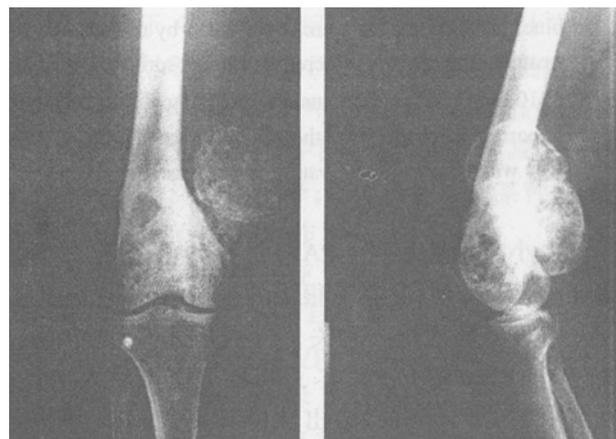


图 1 骨巨细胞瘤术后软组织种植 X 线表现
A 正位像 曰 B 侧位像

右股骨下端内侧软组织内两个 野皂泡样 冶钙化影 袁原肿瘤手术区骨缺损 曰右股骨下端及内上髁上方骨小梁结构紊乱 遥

状多为类圆形 曰渊 冤 肿块大多呈 野皂泡样 冶钙化 遥本例既往病史及病理学诊断已确诊为骨巨细胞瘤 袁此次复发 袁临床表现及 X 线所见均明确提示典型软组织内种植 遥

致谢 院南方医院放射科黄信华 尧曾行德 尧韩井湖老师对此文写作给予了很大帮助 袁特此感谢 遥

参考文献院

哨暂 CooperKL, BeaboutJW, DahlinDC. Giantcelltumor:ossificationin softtissueimplants 哨暂Radiology1984,153(3):597-602.

渊责任编辑 院黄开颜 冤

收稿日期 院000-08-15

作者简介 院蒋志强 渊974 冤男 袁河南武县人 袁000 年毕业于第一军医大学 袁电话 院532-7860409-46852