

PET 药物自动化合成技术的现状和前景

杜宜奎

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 PET 中心 北京 100730)

摘要 本文介绍了用于 PET 药物放射化学合成过程的自动化技术的基本特点和现状,并讨论了其发展方向。

关键词 自动化技术 PET 药物 合成 放射化学过程

正电子显像(PET)是当今最先进的医学影像技术,它能够从分子水平阐明人体生理、生化和病理过程,其原因在于使用了特殊药物——正电子标记药物,这类药物能参与人体内某些代谢过程并使之显像,故 PET 药物的生产和提供非常重要。通常用于标记 PET 药物的四种放射性同位素是 O-15、N-13、C-11、F-18,其半衰期分别只有 2min、10min、20min、110min。如此短的半衰期对 PET 药物生产提出了一些特殊要求¹:为最终获得足够活度的放射性药物,放射性合成必须从很高的起始活度开始,为使工作人员得到有效防护,整个生产过程须在热室(50~80mm 厚铅屏蔽的密闭空间)里进行,不能直接手工操作,使用机械手又不够灵活方便,所以整个放射化学过程一般须自动化;同时,短半衰期要求药物生产过程的总时间应尽量缩短,所有步骤必须尽可能地快速高效;为了能够常规提供 PET 药物,短半衰期还意味着放射性合成过程需不断重复进行,必须有好的可靠性和可重复性。总之,只有在能够安全、可靠和高效地生产并提供 PET 药物的情况下,PET 才能成为一种常规临床工具。为满足这些要求,实现生产过程自动化是合理而必然的选择。

自动化技术在 PET 药物生产中的应用已非常广泛²⁻⁵。对于某些 PET 药物的合成,若生产工艺相当完善和成熟,则其整个过程适于由自动化系统完成。而对于其它情况,至少应使下述过程实现自动化:a. 放射性核素生产;b. 中间体的生产,包括靶内前体的生产及标记试剂的生产;c. 标记药物的放射化学合成;d. 配制和分装。其它如质量控制和代谢物分析等过程也可以考虑自动化。本文侧重于介绍用于标记药物(包括标记中间体)放射化学合成过程的自动化技术和装置⁴。

1 技术特点

PET 药物合成过程是一种放射化学过程,它既有普通药物化学合成过程的特征,也有因其操作对象具有放射性而带来的特殊问题^{2,5}。合成过程实现自动化的实质是将生产过程中的各种操作实现自动化,PET 用放射性药物生产过程中最经常涉及的操作类型包括:加热、通气、搅拌、移动(反应瓶等)、添加(试剂)和抽取(物料)、过柱(滤膜等)、测量(温度、时间、空间位置和放射性)等。基于目前的自动化技术水平,这些操作的自动化是易于实现的,其所需的电动机械、电磁阀等各种部件可以从市场上购得。但在选购商品时应考虑 PET 放射化学过程的具体要求,如辐射稳定性、辐射防护等,谨慎选取合适的自动化部件:如反应器、管道系统和阀门的材料、反应器和加热装置的温度控制仪及调节装置、流速控制仪和调节装置、阀门类型、加热装置类型(如条状加热器、加热筒、空气加热器等)、纯化装置、放射性探测器等。

PET 药物合成过程自动化的模式主要有两类⁴:一类是遥控,即通过人工控制热室外的电源开关或气开关等,可以远距离控制热室内的各种操作,使之自动进行,如接通电炉加热等。这近似半自动化,其优点是灵活性强,可用于多种 PET 药物生产和开发,但可靠性和可重复性较差。另一类是由程序控制的全自动化。程序通过时间步进控制,使得各操作步骤自动顺序进行。该类又分三种不同的类型:应用可编程逻辑控制器(Programmable Logic Controller, PLC)实现的自动化、计算机辅助的自动化和机器人技术。全自动化系统包含控制器和执行器件,可编程逻辑控制器(PLC)和计算机是控制器,控制器发出的指令由执行器件执行,依次完成整个放射化学过程:如控制电磁阀以决定液体物料的流向,控制注射器驱

动机实现添加或抽取物料,控制加热装置来控制温度等,而这些动作都依照特定的步骤,即特定的时间和顺序。对于机器人实现的自动化系统,机器人本身既有控制器,也有执行器件——机器人手臂。

在考虑对某一 PET 药物合成过程实施自动化时应注意三个原则:稳定可靠、便于操作和易于维修。首先,要明确该放化过程中各种操作类型和操作对象的特点,以及温度、时间、体积、材料等参数,寻找合适的自动化方法;其次,该自动化方法要操作简便,装置要易于清洗、干燥,特别是对于一次性消耗材料如试剂、分离柱等要易于更换;同时,该自动化装置要易于维护,否则会影响 PET 药物的常规提供。

2 发展现状

PET 技术发端于 20 世纪 70 年代,基于辐射防护和常规生产的需要,PET 药物生产的自动化技术一直在飞速发展,药学、化学、核科学等领域的自动化技术被大量应用于 PET 药物生产的放射化学过程。已成功应用于 PET 药物研发和生产的自动化装置目前有很多,根据其适用性可简单地分为两类:一是多用(或通用)自动化系统,可用于不同药物的合成;二是专用自动化系统,通常只适用于某一特定药物的合成。

2.1 多用(或通用)自动化系统

注重研究的 PET 中心常希望配备这类多用(或通用)自动化系统。一方面临床应用的 PET 药物的种类越来越多,另一方面 PET 中心有研发的需要,考虑到自动化装置的昂贵和复杂,因此希望 PET 放射化学过程的自动化系统既可用于 PET 药物的常规生产,也可用于 PET 药物的研究和开发。也即希望建立多用途的自动化装置,只需稍作改变即可应用于不同的放射化学过程。

当用作开发工具时,多用(或通用)自动化系统具有较大的适应性,便于更改参数甚至更改整个工艺流程。而对于常规药物生产来说,多用(或通用)自动化系统良好的适应性意味着可以利用同一个自动化系统生产多种不同的 PET 药物。利用 PLC 和计算机辅助的多用(或通用)自动化系统,可以通过修改程序和改变执行组件来满足不同放化过程对自动化系统不同的要求。如英国 Hammersmith 医院 PET 中心就使用了这种装置。

而对于机器人来说,可修改其程序以适应不同情况,则用同一种机器人手臂有可能在同一装置上进行若干不同的流程。美国圣路易斯华盛顿大学、比利时列日大学等地的 PET 中心利用了机器人技术。Bjurling P. 等人的 PET 小组则设计了名为 Synthia 的装置⁶,在 PC 机控制下使小型机器人和放化合成模块联合构成一个多用自动化系统。可根据需要重新编程的 Synthia 适用于很多种不同的放射性合成反应,用于 PET 药物合成时,该装置具有很高的灵活性,适用面非常广。

2.1.1 PLC 或计算机辅助自动化系统^{2,5} 在这类自动化装置中,PLC 或计算机是控制器,程序软件控制自动化流程,不同的程序控制不同的放射化学过程。PLC 的程序存放在 EEPROM(可擦写只读存储器)中,该 EEPROM 是可更换插件。而计算机的程序存放在硬盘中,合成某种药物时需运行相应的程序。控制器可操作不同种类的继电器,而大部分电动作业装置,包括加热器、泵、电磁阀、马达等,皆由继电器控制。

放化过程实施器件通常包括:加热单元(电阴加热炉等);动力单元;电动—气动单元(用于垂直移动或水平位移);化学单元(反应瓶等);色谱纯化单元(HPLC 等);监测单元(活度计、紫外探测器等)等。

2.1.2 机器人技术⁷ 与其它自动化系统不同,以机器人为基础的系统利用多功能机械手(机器人手臂)进行机械操作,而不是利用一连串单一功能的装置。已应用于 PET 药物合成的机器人产品主要有 Zymate™型(Zymark 公司)、Anatech™型⁸(Scanditronix 公司)和 RTX™型(Karolinska 公司)等。Zymate™型机器人系统是第一种应用于 PET 领域的系统,而且至今仍是应用最广泛的一种。Zymate™型机器人手臂的工作范围为 360°。工作半径 64cm,有多支手,提升能力为 2kg,定位准确度小于 1mm,系统控制器装有 EasyLab™软件,程序可直接应用,也可根据特定放化过程中特殊容器和工艺的要求作适当改动。试剂瓶、反应器、色谱系统等组件在机器人手臂周围 360°范围内排列。整个系统固定在有屏蔽的座架(150cmX175cm)上面。由多路转接器控制阀门与其它组件的输出。商品机器人系统已定型并已编好程序,可用于制备多种放射性药物,如 2-[¹⁸F]氟-L-多巴、2-[¹⁸F]氟-L-酪氨酸等。

以机器人为基础的自动化系统的费用较高:机器人本身较昂贵;设备定做和人员培训的时间长;为适应机器人的操作和维修,常需改造屏蔽工作区,大部分玻璃器皿和一次性用品也须重新设计。但从长期应用和研发的角度考虑,投资机器人通常是合算的。若 PET 小组在计算机编程与接口、机械、电子学及化学等方面有足够的力量,就可以设计并定制通用性强的机器人自动化系统,在实际应用中也才能发挥这类系统的灵活性。

2.2 专用自动化系统

对于那些最常用的 PET 药物,如 ^{18}F FDG、 ^{11}C 醋酸盐和 ^{11}C 蛋氨酸等,及那些常用的标记试剂如 ^{11}C CH₃I 等,目前市场上可以提供专用的自动化合成系统¹,即“自动合成模块”。很多装置如用于生产 ^{18}F FDG 的自动化合成模块,包括西门子公司 CTI CPCU 装置⁹和通用电气公司的 GE Microlab 装置¹⁰,已在一些 PET 中心应用且效果良好。此类装置属专用自动化系统,临床工作较重的 PET 中心一般都会配备这类设备。

专用自动化合成装置的设计原理与多用自动化系统的一致,只是为了提高效率 and 可靠性,同时也为了更加便于操作和维护,完全按照特定放射化学过程的具体要求而设计的系统更加紧凑,一般将整套装置集成到一个框架或一个箱体,构成“化学暗匣”或“化学黑匣子”(Chemical black box),除非为了方便更换消耗材料或清洗,部件大都予以固定化。而操作一般比较简便,一旦将试剂瓶和其它材料及部件安装完毕,通常只需在计算机屏幕上点击按钮,则整个放射化学过程自动进行,直至给出所需要的 PET 用放射性药物,质控合格即可直接用于临床。下面以一实例来具体说明。

^{18}F FDG 自动化合成装置(CTI CPCU)⁹

西门子公司 CTI CPCU (Chemistry Processing Control Unit) 自动化合成装置由化学过程实施模块(Chemistry Processing Control Module, CPCM)、控制器(CPCU Controller)和装有相关控制软件的计算机三部分构成,是一套计算机辅助自动化系统,一般专用于生产 ^{18}F FDG。

化学过程实施模块(CPCM)外观小巧,其箱体结构内装备了用于完成化学合成过程的各种硬件设施,可在计算机控制下完成与药物合成有关的多项定时操作,如加入试剂或转移试剂,加热,冷

却,蒸发以及色谱纯化(过色谱柱)等。CPCM 的硬件设施包括:反应瓶及其升降装置、油浴池及其移动装置、电吹风、电磁阀、低压液相色谱柱系统、试剂瓶夹座、排气扇和一些管线、塞子等配件。

计算机提供直观的图形用户界面作为操作界面,使得操作非常简便,只需点击按钮或相关图形,系统即可自动执行相关操作。生产 ^{18}F FDG 时,微机会实时显示 CPCU 状态并提示操作人员逐步完成系统初始化、安装可拆洗部件及色谱柱、试剂瓶等步骤。准备工作完成后,点击“开始”(Start batch production)按钮,则整个放化合成过程自动进行,并最终给出 ^{18}F FDG 注射液,质控合格后即可用于临床。在合成过程中,各步骤所需的时间由计算机控制。步进马达可驱动反应瓶上下移动,气压驱动油浴池可左右移动,以选择合适的油浴池加热反应瓶。八通阀可控制液体流向。利用气压驱动液体物料的转移。由电磁阀控制通气时间。

放化合成的流程为¹¹:从加速器靶室传送来的 ^{18}F 离子被捕集在 Sep-pak QMA 柱上后,气压驱动 Stock 溶液(含 K₂CO₃ 和 Kryptofix 2.2.2)将 ^{18}F 洗脱到 1# 反应瓶,1# 反应瓶下降使下部浸入油浴(115℃),加热蒸干,然后加无水乙腈,再蒸干,加前体溶液,加热使之发生氟亲核取代反应(90℃),反应完毕加乙醚,转移 1# 反应瓶内的乙醚溶液至 2# 反应瓶(中间过 Silica 柱),蒸干后加 1M 盐酸溶液,水解(115℃)去掉氟代产物的保护基团后得到 ^{18}F FDG,转移溶液至产品瓶(中间经过树脂柱,氧化铝柱和 C₁₈柱及微孔滤膜),再用水洗 2# 反应瓶并再次转移。

3 前景展望

作为影像医学领域的尖端技术,PET 在诊断肿瘤、心血管病和脑部疾病等方面已显示出很大的临床价值,目前正处于蓬勃发展时期。为适应 PET 药物放射化学的飞速发展,新的自动化合成方法仍会不断涌现,世界各地的 PET 中心在这方面还在不懈地努力。

PET 药物自动化生产技术在未来的发展将集中于两个方面:

(1)随着 PET 技术在临床推广应用,常规应用的 PET 药物种类会逐渐增多,相应的专用自动化生产装置的种类会越来越多。同时,由于电子

技术的发展,使设备结构更紧凑,操作更简便,可靠性更高,而价格会更便宜。

(2)PET 常规药物种类的增多会增加对多用自动化生产设施的需求,从而推动多用自动化生产技术的发展。用于多种常规药物生产的自动化装置应既灵活又可靠,这要求系统应模块化设计,不同药物生产流程之间的转换更容易。

参考文献

1. Pike V. W. *Drug Information J.* 1997, 31, 1997 ~ 1013
2. Stocklin G. and Pike V. W. *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography.* Kluwer Academic Publishers (Dordrecht). 1993
3. Stocklin G. and Pike V. W. *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography-Methodological Aspects.* Kluwer Academic Publishers (Dordrecht). *Dev. Nucl. Med.*, 1993, 24, 91 ~ 150
4. 王世真,《分子核医学》,北京:中国协和医科大学出版社,2001年4月
5. 斯托克林 G,派克 VW 著;卢玉楷等译,《正电子发射断层显像用放射性药物—制备、质量控制及代谢物分析》,北京:原子能出版社,1997年12月
6. Bjurling P., Reineck R., Westerburg G., Schultz J., Gee A., Sutcliffe J. and Langstrom B. *Proceedings of the 6th Workshop on Targetry and Target Chemistry.* Vancouver BC, August 1995
7. Krasikova R. N., *Radiochemistry (Moscow)*, 1998, 40(4), 364 ~ 372
8. Bogni A., Pascali C., Iwata R., et al. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1998, 230(1), 45 ~ 50
9. Padgett H. C., Schmidt D. G., Luxen A. and Bida G. T., *Appl. Radiat. Isot.* 1989, 40(5), 433 ~ 445
10. Kuge Y., Tsukamoto E., Katoh C., et al. *Kaku Igaku (Japan)*, 1999, 36(8), 873 ~ 878
11. Hamacher K., Coenen H. H. and Stocklin G., *J. Nucl. Med.* 1986, 27, 235

The automation in PET radiopharmaceuticals: state-of-the-art and future prospects

Du Yikui

(PET Center, CAMS and PUMC Hospital Beijing 100730)

Abstract The current status and future development of the automation in PET radiopharmaceuticals, especially of the automation of PET radiochemistry, are discussed.

Key words Automation PET Radiopharmaceuticals Synthesis Radiochemical process

(下接第 20 页)

Identification of Untreated Chinese Herb (*Fructus Illicii veri*) by FT-Raman and FT-IR Spectroscopy

Liu Jun¹ Liu Pengbo² Zhu Shiwei² Yang Yanyan³ Sun Suqin^{3*}

(¹Department of Chemistry, Hebei University, Baoding, Hebei Province 071002)

(²Baoding Institute of Drug Control, Baoding, Hebei Province 071051)

(³Department of Chemistry, Tsinghua University Beijing 100084)

Abstract In this paper, *Fructus illicii veri* were examined with NIR FT-Raman and FT-IR spectroscopy for the first time. It is found that the vibration frequency variance follows a certain specific regularity. The spectra of each group via their feature bands and their band intensities are different between FT-IR and FT-Raman. These two complementary spectroscopic techniques can give valuable information about these herbs without the need of physical separation.

Key words NIR FT-Raman FT-IR identification *Fructus Illicii veri* untreated samples