

## 论 著

固相柱水解和 IC-H 柱中和法制备<sup>18</sup>F-FDG 及放射性损失分析

刘晓飞, 张锦明\*, 田嘉禾, 陈英茂, 姚树林

(解放军总医院核医学科, 北京 100853)

**摘要:** **目的** 研究固相柱水解和氢离子交换柱(IC-H)中和法自动化合成<sup>18</sup>F-β-D-脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)的方法,并分析合成过程中的放射性损失。**方法** 经可调节的风浴加热反应管,分两次共沸除体系中的水,加入前体2-三氟甲基磺酰基-β-D-甘露糖,亲核反应270 s,风浴冷却,用水将<sup>18</sup>F-FDG-OAc<sub>4</sub>中间体负压转移到 Sep-Pak C<sub>18</sub>固相水解柱上,冲洗 C<sub>18</sub>柱;NaOH 慢慢加入到 C<sub>18</sub>柱床上,室温下反应;将<sup>18</sup>F-FDG 转移,经 IC-H 柱、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>柱、C<sub>18</sub>柱纯化后收集于产品瓶。**结果** 合成<sup>18</sup>F-FDG 全过程只需22 min,不校正合成效率(EOS)为(66.9±4.0)% (n=15),产品 pH 值为6.0左右,经 TLC 检测,放射性化学纯度>98%。废液,IC-H 柱、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>柱、C<sub>18</sub>纯化柱,C<sub>18</sub>水解柱,无菌滤膜等都有不同程度的放射性损失。**结论** 固相柱水解和 IC-H 柱中和法自动化合成<sup>18</sup>F-FDG,方法简单高效。

**关键词:** 放射性药物,化学合成;<sup>18</sup>F-FDG;自动化

**中图分类号:** R817.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2008)01-0001-04

## Preparation of <sup>18</sup>F-FDG by hydrolysis on solid phase cartridge and neutralization with IC-H cartridge and analysis of the loss of radioactive nuclide

LIU Xiao-fei, ZHANG Jin-ming, TIAN Jia-he, CHEN Ying-mao, YAO Shu-lin

(Department of Nuclear Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**Abstract: Objective** To develop a new base hydrolysis and neutralization with IC-H cartridge method on solid phase cartridge for automatic preparation of <sup>18</sup>F-FDG and analyze the loss of radioactive nuclide.

**Method** The <sup>18</sup>F<sup>-</sup> was processed by azeotropic drying with anhydrous acetonitrile using hot air bath for two times. Subsequently triflate precursor was added at an air bath, and heated for 270s. The residue was cooled down with air bath. The labeled intermediate was trapped on a C<sub>18</sub> solid phase exchange cartridge using water, and hydrolyzed by NaOH at room temperature. The <sup>18</sup>F-FDG was collected in a product bottle after it was neutralized with IC-H cartridge and purified with AluminN, an C<sub>18</sub> cartridge.

**Results** The radiochemical yield was (66.9±4.0)% [n=15, end of synthesis(EOS)]. After it was checked by radio-TLC, the pH of <sup>18</sup>F-FDG was about 6.0 and the radiochemical purity was higher than 98%. **Conclusion** The base hydrolysis method on solid phase cartridge for automatic preparation of <sup>18</sup>F-FDG is simple with high yield.

**Key words:** radiopharmaceuticals, chemical synthesis; <sup>18</sup>F-FDG; automation

2-<sup>18</sup>F-β-D-脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)广泛用于肿

收稿日期:2007-11-02

作者简介:刘晓飞,男,在读硕士研究生,研究方向:核医学及其药物研究,Tel:010-66936791,E-mail:liuxiaofei2001@126.com

\*通讯作者:张锦明,男,研究员,研究方向:放射性药物研究,Tel:010-66936791,E-mail:zhangjm301@yahoo.com.cn

瘤、心肌、大脑葡萄糖代谢的检测和诊断,是目前最为常用的正电子药物,临床和科研对<sup>18</sup>F-FDG 的需求量极大。一种简单高效的合成<sup>18</sup>F-FDG 的方法值得研究。中间体<sup>18</sup>F-FDG-OAc<sub>4</sub>水解是提高合成效率的关键一步,为缩短反应时间,提高合成效率,研究人员采用了多种水解方法,如酸水解法<sup>[1]</sup>、微波水

解法<sup>[2]</sup>、超声水解法<sup>[3]</sup>、阳离子交换水解法<sup>[4]</sup>、碱水解法<sup>[5]</sup>,其中碱水解法是最简单高效的方法。Füchtner 等<sup>[6]</sup>研究表明,适当浓度的碱 1 min 就能将中间体全部水解。张锦明等<sup>[7]</sup>研究了不同方法不同浓度碱水解中间体的方法,比较了液相碱水解和固相碱水解的优缺点,结果表明,液相碱水解,由于加入碱的量少而使中间体不足以完全溶解造成中间体的损失;同时,液相碱水解需要蒸干乙腈,放射性因此损失 14% ~ 16%;而固相水解采用将碱慢慢加入固相柱床上水解中间体的方法,减少了蒸发乙腈引起的放射性损失;以往碱水解中间体后一般采用柠檬酸或盐酸中和,调节 pH 值,本文在张锦明等<sup>[7]</sup>研究的基础上,采用 IC-H 柱中和多余碱的方法,即在固相水解柱后连接一个 IC-H 柱,起到中和碱和调节 pH 值的作用。与加酸中和相比,这一方法减少了试剂利用、合成步骤和反应时间,比加酸中和更迅速更简单,除此之外,本研究利用自主研发的模块,第一次实现了电脑与模块的连接,即实现了电脑控制反应进程的方法,并可以利用互联网远程控制合成过程,同时,利用这一模块可以实现反应流程可视化,减少合成失败率,进一步提高了合成效率。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

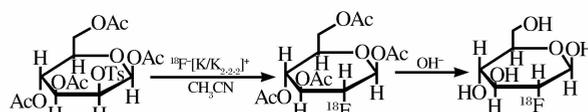
$H_2^{18}O$ : 丰度 95%, 美国 Isotec 公司产品; 2-三氟甲基磺酰基- $\beta$ -D-甘露糖(简称三氟甘露糖): ABX 公司产品; 无水乙腈、Kryptofix222(K222): 美国 Sigma

公司产品; Sep-Pak<sup>®</sup> Light QMA 氧化铝柱、 $C_{18}$  柱: Waters 公司产品; IC-H 柱: Alltech 公司产品; NaOH: 分析纯, 北京化学试剂公司产品; 硅胶板: Whatman 公司产品。

RDS111 加速器: 美国 CTI 公司产品; FDG-CPCU (Chemistry Process Control Unit): 解放军总医院核医学科研制; 活度计和 Radio-TLC(放射性薄层扫描仪): 美国 Bioscan 公司产品。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 $^{18}F$ -FDG 的合成路线



**1.2.2 系统组成** 采用单管柱水解法合成,即亲核反应在反应管中进行而水解在  $C_{18}$  柱上进行。FDG 模块示意图见图 1,整个合成过程通过计算机自动化控制。

**1.2.3  $^{18}F$ -F<sup>-</sup> 的产生** 采用 CTIRDS111 医用回旋加速器通过  $^{18}O(p,n)^{18}F$  核反应,应用小体积 [ $^{18}O$ ]  $H_2O$  靶,用 11 MeV、25  $\mu A$  的质子束流连续轰击靶 10 min。用气动方式将  $^{18}F$ -F<sup>-</sup> 传输到多功能自动化化学合成模块中, $^{18}F$ -F<sup>-</sup> 被吸附到 Sep-Pak<sup>®</sup> Light QMA 柱上。等待被淋入反应管中。

**1.2.4  $^{18}F$ -FDG 的合成方法** 如图 1,用 B1 中的 K222/ $K_2CO_3$  淋洗 QMA,将吸附在 QMA 柱上的  $^{18}F$ -F<sup>-</sup> 淋入反应管(RV),通入氮气并加热,将 RV 内容

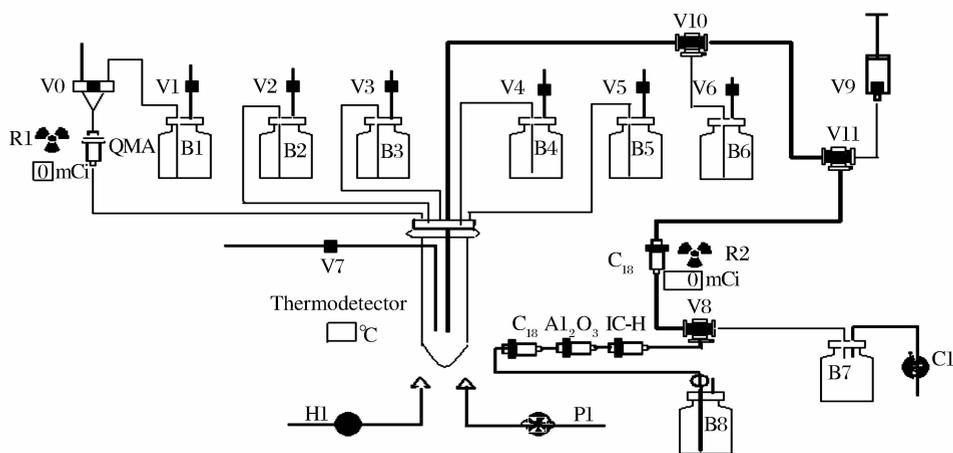


Fig 1 Scheme of the module for the synthesis of  $^{18}F$ -FDG

B1 ~ B6: reagent bottle; B7: waste bottle; B8: product bottle; V0: six-way joint liquid valve; V1 ~ V6: two-way joint liquid valve; V7: gas valve; V8, V10, V11: three-way joint liquid valve; V9: injection syringe; H1: heating button; P1: cooling button; C1: negative pressure pump; R1, R2: radioactivity detector; D: dialyzer

液蒸干。将 B2 中 2 mL 无水乙腈加入 RV, 重复以上通气和加热, 将 RV 内溶液蒸干。打开气动阀 V3, 将试剂瓶 B3 中三氟甘露糖(18.5 mg, 溶于 1 mL 无水乙腈)加入 RV 中; 115°C 预热 30 s, 84°C 反应 270 s, 打开气动阀 V4, 向 RV 中加入 10 mL 水, 打开 V4, 用负压将中间体洗脱到 C<sub>18</sub> 柱上, 打开气动阀 V5, 将 30 mL 水分两次加入 RV, 淋洗液通过负压收集到废液瓶 B7 中。打开 V9, 注射器中的 NaOH (2 mol · L<sup>-1</sup>, 1 mL) 慢慢加入到 C<sub>18</sub> 柱上, 静置反应 145 s 后, 打开 V6, V10, V11, 用 B6 中的 10 mL 水洗脱 C<sub>18</sub> 柱, 产品 <sup>18</sup>F-FDG 依次通过活化的 IC-H 柱, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 柱, C<sub>18</sub> 柱, 最后过无菌滤膜, 转移到产品瓶 B8 中, 得到产品。

**1.2.5 质量控制及检测方法** 常规检查: 通过铅玻璃肉眼观察产品外观; 计算产品活度; 精密 pH 试纸检测 pH 值; Radio-TLC 测产品放射性化学纯度, 支持体为硅胶板, 点样后置展开剂(体积分数为

85% 乙腈水溶液)的层析缸中展开, 流动相到硅胶板前沿 3/4 处扫描, 并用 Bioscan Win-Scan 软件分析计算产品 R<sub>f</sub> 值及放射性化学纯度。

## 2 结果

### 2.1 质量控制

透过无色铅玻璃肉眼观察产品为无色透明液体, 放射性浓度 1.1 ~ 2.5 GBq · mL<sup>-1</sup>, <sup>18</sup>F-FDG 平均活度 13.6 GBq, pH 值 6.0 ~ 7.0。经 Bioscan Win-Scan 软件分析计算, R<sub>f</sub> = 0.45, 未见 <sup>18</sup>F<sup>-</sup> (R<sub>f</sub> = 0) 和中间酯 (R<sub>f</sub> = 0.7) 的放射性峰, 放射性化学纯度大于 98%。

### 2.2 结果分析

除了统计 15 次合成 <sup>18</sup>F-FDG 的标记效率, 我们在某一时间点分别测量 QMA 柱, 废液瓶, 三根柱 (IC-H 柱、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 柱、C<sub>18</sub> 柱), C<sub>18</sub> 碱水解柱和无菌滤膜上的放射性活度, 校正到制备出 <sup>18</sup>F<sup>-</sup> 这一时间点, 求各部分的放射性分布的比例, 结果见表 1。

**Table 1 Radioactivity distribution in the process of <sup>18</sup>F-FDG synthesis**

Item	Waste liquid	Three cartridges	Hydrolysis Cartridge	Dialyzer	Other loss	EOS	EOB
$\bar{x}$	10.5%	0.5%	0.6%	0.3%	11.3%	66.9%	76.9%
SD	3.0%	0.1%	0.2%	0.1%	3.5%	4.0%	4.6%

Note: three cartridges including IC-H cartridge, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> cartridge and C<sub>18</sub> cartridge; EOS: end of synthesis; EOB: end of bombardment

通过取废液样品, 点板行 Radio-TLC 检测发现, 废液瓶中的放射性 [(10.5 ± 3.0)%] 是未参加亲核反应的 <sup>18</sup>F<sup>-</sup>; 用乙腈淋洗 C<sub>18</sub> 水解柱, 同样取样点板行 Radio-TLC 检测结果表明, 水解柱上放射性残留 [(0.6 ± 0.2)%] 是碱未水解的中间体 <sup>18</sup>F-FDG-OAc<sub>4</sub>; IC-H 柱、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 柱、C<sub>18</sub> 纯化柱这三根柱子上只有 (0.5 ± 0.1)% 的放射性, 可能是 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 柱上吸附的 <sup>18</sup>F<sup>-</sup> 或者 C<sub>18</sub> 柱上吸附的中间酯和产品, 也可能三者都有, 笔者并未分析检测; 无菌滤膜上的产品和放射性残留 [(0.3 ± 0.1)%] 不可避免。另外的 (11.3 ± 3.5)% 放射性损失除了粘在反应管管壁和传输管道中, 还包括蒸发乙腈带出的放射性。

## 3 讨论

<sup>18</sup>F<sup>-</sup> 半衰期短, 而 <sup>18</sup>F-FDG 的市场需求量很大, 因此需一种简单高效的自动化合成 <sup>18</sup>F-FDG 的方法。本研究采用自行研制的新一代 FDG 化学合成模块, 以热风浴作为热源, 固定反应管, 通过打开或关闭加热电热丝达到快速加热或冷却的目的; 避

免了油浴加热需长时间平衡、为实现加热与冷却需用提升和下降装置、冷却时间较长、设备复杂等缺点。同时, 与电热板加热相比避免了过热现象产生。这一加热方式大大缩短了合成时间, 减少了放射性在合成系统中的损失。水解柱上仅有 (0.6 ± 0.2)% 的放射性残留, 说明 99% 以上的中间酯水解, 与其他水解法相比, 减少了放射性损失, 提高了合成效率; IC-H 柱是阳离子交换柱, 能与产物中的阳离子交换起调节 pH 值的作用, 可重复利用多次。现有合成技术的合成效率低, <sup>18</sup>F-FDG 的 EOS 一般为 36% ~ 52%, 本研究用 C<sub>18</sub> 固相柱水解替代液相碱水解, 通过 IC-H 柱中和碱调 pH 值代替直接加酸中和, 合成在 22 min 内即可完成; 不校正合成效率 (EOS) 为 (66.9 ± 4.0)%, 校正效率 (EOB) 为 (76.9 ± 4.6)%。此外, 在模块上安装两个放射性探测器, 图 1 中可以看到, 当 <sup>18</sup>F<sup>-</sup> 转移到 QMA 柱上时, 探测器监测其放射性并在电脑屏幕上显示数值, <sup>18</sup>F<sup>-</sup> 被淋入反应管中, 数值减少。当中间酯被转移

(下转第 17 页)

- [11] Stafstrom CE. Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(8):983-1004.
- [12] Leino RL, Gerhart DZ, Duelli R, et al. Diet-induced ketosis increases monocarboxylate transporter (MCT1) levels in rat brain[J]. *Neurochem Int*, 2001, 38(6):519-527.
- [13] Nicchia GP, Frigeri A, Liuzzi GM, et al. Inhibition of aquaporin-4 expression in astrocytes by RNAi determines alteration in cell morphology, growth, and water transport and induces changes in ischemia-related genes[J]. *FASEB J*, 2003, 17(11):1508-1510.
- [14] Kondo F, Asanuma M, Miyazaki I, et al. Progressive cortical atrophy after forebrain ischemia in diabetic rats[J]. *Neurosci Res*, 2001, 39(3):339-346.
- [15] Hamlin GP, Cernak I, Wixey JA, et al. Increased expression of neuronal glucose transporter 3 but not glial glucose transporter 1 following severe diffuse traumatic brain injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2001, 18(10):1011-1018.
- [16] Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain[J]. *Trends Neurosci*, 2003, 26(10):523-530.
- [17] Simard M, Arcuino G, Takano T, et al. Signaling at the gliovascular interface[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(27):9254-9262.
- [18] de Graaf RA, Pan JW, Telang F, et al. Differentiation of glucose transport in human brain gray and white matter[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(5):483-492.
- [19] Choi IY, Lee SP, Kim SG, et al. *In vivo* measurements of brain glucose transport using the reversible Michaelis-Menten model and simultaneous measurements of cerebral blood flow changes during hypoglycemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(6):653-663.
- [20] Bentz J, Tran TT, Polli JW. The steady-state Michaelis-Menten analysis of P-glycoprotein mediated transport through a confluent cell monolayer cannot predict the correct Michaelis constant  $K_m$ [J]. *Pharm Res*, 2005, 22(10):1667-1677.
- [21] Barros LF, Bittner CX, Loaiza A, et al. A quantitative overview of glucose dynamics in the gliovascular unit[J]. *Glia*, 2007, 55(12):1222-1237.
- [22] Pardridge WM. Blood-brain barrier delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(1/2):54-61.
- [23] Naganagowda GA, Gururaja TL, Satyanarayana J, et al. NMR analysis of human salivary mucin (MUC7) derived O-linked model glycopeptides: comparison of structural features and carbohydrate-peptide interactions[J]. *J Pept Res*, 1999, 54(4):290-310.
- [24] Bourasset F, Cisternino S, Temsamani J, et al. Evidence for an active transport of morphine-6- $\beta$ -D-glucuronide but not P-glycoprotein-mediated at the blood-brain barrier[J]. *J Neurochem*, 2003, 86(6):1564-1567.
- [25] Ma Q, Dudas B, Hejna M, et al. The blood-brain barrier accessibility of a heparin-derived oligosaccharides C3[J]. *Thromb Res*, 2002, 105(5):447-453.
- [26] Guo X, Xin X, Gan L, et al. Determination of the accessibility of acidic oligosaccharide sugar chain to blood-brain barrier using surface plasmon resonance[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(1):60-63.

(上接第3页)

到 C<sub>18</sub> 水解柱上时,探测器显示相应放射性数值,水解之后,加水将产品淋下时,读数慢慢减少,最后达到很小,说明合成成功,据此达到放射性跟踪的目的。本模块每一步操作都会在电脑上反映出来,使反应进程在电脑上实现可视化,与以往合成模块相比,减少了反应失败率和不必要的辐射。

#### 参 考 文 献

- [1] Hamacher k, Coenen HH, Stöcklin G, et al. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution[J]. *J Nucl Med*, 1986, 27(2):235-238.
- [2] Taylor MD, Roberts AD, Nickles KJ, et al. Improving the yield of 2-<sup>18</sup>F-2-fluoro-2-deoxyglucose using a microwave cavity[J]. *Nucl Med Biol*, 1996, 23(5):605-609.
- [3] 张锦明, 田嘉禾, 陈英茂, 等. 超声波法合成 2-<sup>18</sup>F-2-脱氧-B-D-葡萄糖的初步研究[J]. *同位素*, 2001, 14(4):196-200.
- [4] Mulholland GK. Simple rapid hydrolysis of acetyl protecting groups in the FDG synthesis using cation exchange resins[J]. *Nucl Med Biol*, 1995, 22(1):19-23.
- [5] 张锦明, 田嘉禾, 周丹等. 快速自动化合成 2-<sup>18</sup>F-2-脱氧-B-D-葡萄糖[J]. *中华核医学杂志*, 2003, 23(1):52-54.
- [6] Füchtner F, Steinbach J, Mäding P, et al. Basic hydrolysis of 2-<sup>18</sup>F-fluoro-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetyl-D-glucose in the preparation of 2-<sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose[J]. *Appl Radiat Isot*, 1996, 47(1):61-66.
- [7] 张锦明, 田嘉禾, 宦定才, 等. 固相萃取柱上水解法合成<sup>18</sup>F-FDG[J]. *同位素*, 2003, 16(3/4):222-225.