

液相法合成 $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ 的影响因素

李 琳¹, 孙 华¹, 黄飞杰¹, 李敏聪¹, 张锦明²

(1. 昆明医学院 第三附属医院, 云南省肿瘤医院 PET/CT 中心, 云南 昆明 650018;

2. 解放军总医院 核医学科, 北京 100853)

摘要: 本工作对 $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ 合成过程中加速器靶内释放 $^{11}\text{CO}_2$ 速度、捕获环释放 $^{11}\text{CO}_2$ 时间、加热除四氢呋喃(THF)时间、 $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 的用量、57% HI 用量及冷却反应管时间等因素对合成效率的影响进行了研究, 并对以上参数进行了优化, 提高了 $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ 的合成效率。经过 10 批次的条件优化实验, $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ 的合成效率为 $85\% \pm 2.3\%$, 放化纯度大于 99%。实验同时表明, $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 和 57% HI 用量是影响 $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ 合成效率的主要因素。

关键词: $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$; 自动化合成; 影响因素

中图分类号: R817; O621.25 文献标志码: A 文章编号: 1000-7512(2010)01-0010-05

Influential Factors of Liquid Phase Method to Synthesize $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$

LI Lin¹, SUN Hua¹, HUANG Fei-jie¹, LI Min-cong¹, ZHANG Jin-ming²

(1. PET/CT Center, the 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Tumor Hospital of Yunnan Province, Kunming 650018, China;

2. Department of Nuclear Medicine, the PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ is a very important methylated precursor in radiopharmaceuticals methylation, however, its yield is low since the ^{11}C half-decay time is short and its synthesis condition is difficult. Most possible factors effect on $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ synthesis yield were investigated, such as the release rate of $^{11}\text{CO}_2$ from cyclotron target, the release time of $^{11}\text{CO}_2$ by capture ring (LOOP ring), the evaporation time of THF, the volum of THF with LiAlH_4 , the quantity of 57% HI, and the cooling time of reaction tube. After the 10 th system temperature of the module was optimized, the synthesis yield of $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ was $85\% \pm 2.3\%$, the radiochemical purity was more than 99%. Mean while, the results indicated that the main factors of synthesis yield were the the volum of THF with LiAlH_4 and the quantity of 57% HI.

Key words: $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$; automated synthesis; the influential factors

^{11}C -碘代甲烷($^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$)是正电子药物甲基化过程中不可缺少的前体,可用于合成 ^{11}C -胆碱($^{11}\text{C}-\text{Choline}$)^[1-2]、 ^{11}C -雷氯必利($^{11}\text{C}-\text{Raclopride}$)^[3]、 ^{11}C -甲基-N-2-β-甲基酯-3-β-(4-碘-苯基)托烷($^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$)^[4]、 ^{11}C -蛋氨酸($^{11}\text{C}-\text{MET}$)^[5]、 ^{11}C -甲基哌啶螺环酮($^{11}\text{C}-\text{NMSP}$)^[6]等正电子药物。但其半衰期短($T_{1/2}=20\text{ min}$),合成条件苛刻,产率较低,因此研究高效快速合成 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 的方法尤为必要。本工作拟针对液相法合成 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 中存在的 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 合成效率较低等问题,利用 PET-CS-II-IT-I $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 合成模块,对 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 合成条件进行优化探讨,以期 ^{11}C -正电子药物合成提供一条高效快速的途径。

1 主要实验材料

1.1 主要仪器

Sumitomo HM-10 加速器:日本住友重机械工业株式会社;PET-CS-II-IT-I $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 合成模块:北京派特生物技术有限公司;CRC-15R 活度计、Radio-TLC(放射性薄层扫描仪):美国 Bioscan 公司;分析型 HPLC:Alltech 公司产品,配有 UV201 型紫外检测器、RI200 型示差检测器、606 泵、626 泵、Sep-Pak C_{18} 柱;内径 6 mm×12 cm 反应管:北京派特生物技术有限公司。

1.2 主要试剂

57% 氢碘酸(HI):美国 Acros 公司;1.0 mol/L 氢化锂铝/四氢呋喃溶液($\text{LiAlH}_4/\text{THF}$):分析纯,德国 ABX 公司;五氧化二磷:分析纯,国药集团化学试剂公司;氢氧化钠:分析纯,天津市化学试剂三厂;二甲基亚砜(DMSO):分析纯,天津化学试剂公司;无水乙醇:色谱纯,美国 MERCK 公司。

2 实验方法

2.1 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 的自动化合成^[7]

Sumitomo HM-10 加速器质子轰击氮氧混合气,利用 $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$ 核反应靶内产生 $^{11}\text{CO}_2$,能量 10 MeV、束流 30 μA ,轰击时间 30 min。靶内生产的 $^{11}\text{CO}_2$ 经释放进入合成箱, $^{11}\text{CO}_2$ 进入冷却不锈钢环(LOOP 环),LOOP 环浸泡在液氮中, $^{11}\text{CO}_2$ 变成干冰被捕获于 LOOP 环内,然后移走液氮,LOOP 环升至室温,用 40 mL/min 的氮气将 $^{11}\text{CO}_2$ 载入装有 0.2 mL 1.0 mol/L Li -

AlH_4/THF 的反应管中。保持 40 mL/min 氮气气流,加热反应管除去 THF 生成复合盐,之后冷却反应管,加入一定量 57% 的 HI,复合盐水解生成 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{OH}$,HI 与之在同一反应管内立即反应生成 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$,加热反应管, $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 氮气载带经内装五氧化二磷及少量氢氧化钠的吸附柱,再通入装有 2 mL DMSO 的小瓶吸收即得。

2.2 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 自动化合成条件的优化

2.2.1 加速器靶内释放 $^{11}\text{CO}_2$ 速度和 LOOP 环释放 $^{11}\text{CO}_2$ 时间

加速器靶内释放 $^{11}\text{CO}_2$ 的速度直接影响 $^{11}\text{CO}_2$ 的捕获,从而影响合成效率。实验中将 $^{11}\text{CO}_2$ 废气管路接至活度计,由活度计示数计算加速器传输 $^{11}\text{CO}_2$ 时产生的废气量。通过自动释放和手动控制释放两种方式,观察释放方式对 LOOP 环捕获 $^{11}\text{CO}_2$ 的影响。

$^{11}\text{CO}_2$ 从 LOOP 环中有效释放至反应管是反应顺利进行的重要因素。将 LOOP 环释放管线的废气置于活度计内进行测量。以研究 LOOP 环释放 $^{11}\text{CO}_2$ 的时间对进入反应管内放射性活度的影响。

2.2.2 化学试剂量及反应时间

为了确定在现有条件下化学试剂的最佳用量,改变 1.0 mol/L $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 和 57% HI 用量;改变除 THF 时间及反应管冷却时间,按照 2.1 的步骤合成 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$,计算合成效率。

2.3 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 合成效率的计算

2.3.1 加速器释放 $^{11}\text{CO}_2$ 的活度测定

将装有一定浓度 NaOH 吸收液的小瓶置于活度计内,直接释放加速器靶内的 $^{11}\text{CO}_2$ 至小瓶。此时活度计的示数即为加速器释放的 $^{11}\text{CO}_2$ 活度。保持加速器能量 10 MeV、束流 30 μA ,轰击时间 30 min。重复测定 5 次,取平均值。

2.3.2 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 活度测定

利用 DMSO 吸收 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 。 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 模块产品出口处接内装 2 mL DMSO 的小瓶,并置于活度计内,活度计读数即为 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 产品活度。

由以下公式计算合成效率:

$$^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I} \text{ 合成效率} = \frac{^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I} \text{ 产品活度}}{\text{加速器释放的 } ^{11}\text{CO}_2 \text{ 活度}} \times 100\%$$

2.4 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 放化纯度分析

采用分析型 HPLC,以 90% 乙醇溶液为流

动相,流速为 1 mL/min,测定 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 的放化纯度。

3 结果与讨论

3.1 加速器靶内释放 $^{11}\text{CO}_2$ 速度和 LOOP 环释放 $^{11}\text{CO}_2$ 时间

3.1.1 加速器靶内释放 $^{11}\text{CO}_2$ 速度对 LOOP 环捕获的影响

加速器在靶内直接生成气态的 $^{11}\text{CO}_2$,从靶内传到合成模块上有两种方式。一是自动传输,即:靶内的高压气体先靠靶压将放射性传到合成模块上,再用高压氮气将剩余气体冲到合成模块上。二是手动释放,即:手动点击靶阀,使靶内气体依靠自身压力传到 LOOP 环上,始终控制废气量为 37~74 MBq,待靶内压力降到本底(0.1 MPa)以下,随即合成。本研究采用内径为 0.159 cm 钢管 (LOOP 环) 捕获 $^{11}\text{CO}_2$ 。两种方式各进行 5 次传靶实验。先采用自动传输。实验中发现,先传到模块 LOOP 环中的干冰被后面的高压氮气冲出 LOOP 环进入废气,使 LOOP 环内放射性下降约 40%,改用手动释放,将废气量控制在约 55.5 MBq。结果显示,管内残留的放射性仅占 5%。由此可见通过手动释放,LOOP 环捕获的 $^{11}\text{CO}_2$ 提高了 35%,有助于提高整体合成效率。

3.1.2 LOOP 环释放 $^{11}\text{CO}_2$ 时间

移走液氮,同时将模块内管线由捕获切换至释放。LOOP 环被室温加热,同时使用氮气冲过 LOOP 环, $^{11}\text{CO}_2$ 释放进入反应管与试剂反应。观察释放时间对反应管内放射性活度的影响。释放到反应管中的 $^{11}\text{CO}_2$ 总放射性活度的测定:将装有 1.0 mol/L $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 的反应管置于活度计中,保持加速器能量 10 MeV、束流 30 μA ,轰击时间 30 min。待加速器传靶结束后,释放 LOOP 环中的 $^{11}\text{CO}_2$ 至反应管。此时活度计的读数即为释放至反应管中的放射性活度。

实验表明,LOOP 环释放 $^{11}\text{CO}_2$ 时间控制在 120~140 s 为宜,因此释放时间分别设定为 120、125、130、135 和 140 s。每一释放时间重复 5 次实验,取平均值,结果列于表 1。从表 1 可知, $^{11}\text{CO}_2$ 的有效释放是反应顺利进行的重要因素。释放时间短, $^{11}\text{CO}_2$ 释放不完全,参加反应的 $^{11}\text{CO}_2$ 量少,放射性活度较低;释放时间过长,由于 $^{11}\text{CO}_2$ 衰变快,放射性损失过多。因此,在

表 1 $^{11}\text{CO}_2$ 释放时间对反应管内放射性活度的影响

$^{11}\text{CO}_2$ 释放时间/s	放射性活度/GBq
120	7.77
125	8.39
130	10.32
135	11.28
140	10.47

实验中,将 $^{11}\text{CO}_2$ 释放时间控制为 135 s 为宜。

3.2 化学试剂量及反应时间

3.2.1 1.0 mol/L $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 用量和除 THF 时间

$^{11}\text{CO}_2$ 释放进入反应管与 LiAlH_4 反应, $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 试剂用量对合成效率的影响列于表 2。合成条件:LOOP 环释放 $^{11}\text{CO}_2$ 时间 135 s,57% HI 用量 0.3 mL,加热除 THF 时间 170 s,冷却反应管时间 65 s。由表 2 可以看出。反应管内 1.0 mol/L $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 用量与合成效率相关;当体积<0.1 mL 时,通入的氮气将少量易挥发的 THF 在通入 $^{11}\text{CO}_2$ 时蒸发,在 $^{11}\text{CO}_2$ 释放后期,废气中的放射性增加很大,表明此时 THF 已挥发。当体积>0.4 mL 时,THF 不能有效去除。因此,1.0 mol/L $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 用量以 0.2 mL 为宜。

表 2 1.0 mol/L $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 用量对合成效率的影响

1.0 mol/L $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 用量/mL	合成效率/%
0.15	72.3
0.20	83.7
0.25	75.3
0.30	70.1
0.40	60.3

THF 残留是影响亲核反应的重要因素之一,THF 为碱性,其残留在影响盐水解的同时还影响 HI 与甲醇的反应,使合成效率大大降低,甚至为零,所以应将 THF 去除。在固定 THF 用量的情况下,可以适当延长加热时间。实验中将除 THF 的废气管路接至活度计,则除 THF 时间与活度计所示废气量增减相关。将合成条件固定为:LOOP 环释放 $^{11}\text{CO}_2$ 时间 135 s,57%

HI 用量 0.3 mL, 1.0 mol/L $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 用量 0.2 mL, 冷却反应管时间 65 s, 除 THF 时间与放射性废气量的关系列于表 3。分析表 3 可知, 废气量增加过低或不增加, 表明 THF 仍有残留, 反应无法顺利进行; 废气量增加过快, 则表明 THF 已除过, 并且生成了更多的 ^{11}C -甲醇, 从而使放射性损失, 合成效率降低。实验中固定 1.0 mol/L $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 用量为 0.2 mL, 通过控制废气量改变合成模块除 THF 的时间参数, 当加热除 THF 的时间为 170 s 时, 废气量有适量增加, 表明此时 THF 刚好除尽。因此, 将除 THF 时间控制为 170 s 为宜。

表 3 除 THF 时间与放射性废气量的关系

除 THF 时间/s	放射性废气量/MBq
150	148
160	333
170	518
175	999
180	1 702

3.2.2 57% HI 用量

在反应体系中分别加入不同体积的 57% HI, 固定其他条件: LOOP 环释放 ^{11}C 时间 135 s, 1.0 mol/L $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 用量 0.2 mL, 加热除 THF 时间 170 s, 冷却反应管时间 65 s。在此条件下的合成效率列于表 4。HI 有强氧化作用, 能将反应中的 ^{11}C -甲醇转化为 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$, 因此其用量尤为重要, HI 用量太少不利于反应进行, 使合成效率降低, HI 用量太多又会导致 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 难以蒸出, 并且会对设备造成腐蚀。由表 4 可知, 57% HI 的用量以 0.5 mL 为宜, 此时合成效率最高, 为 84.1%。

表 4 不同 57% HI 用量对合成效率的影响

57% HI 用量/mL	合成效率/%
0.30	40.3
0.40	66.3
0.50	84.1
0.60	70.5
0.70	63.4

3.2.3 冷却反应管时间

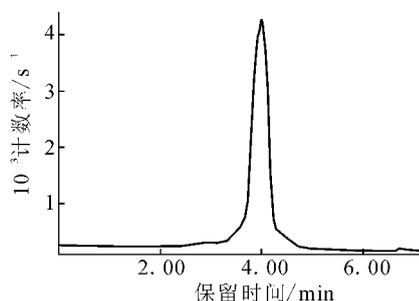
通过改变合成模块冷却反应管的时间参数, 固定其他合成条件为: LOOP 环释放 ^{11}C 时间 135 s, 1.0 mol/L $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 用量 0.2 mL, 57% HI 用量 0.5 mL, 加热除 THF 时间 170 s, 合成 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$, 测定合成效率, 结果列于表 5。表 5 结果表明, 冷却反应管时间过短, 反应管温度高, 压力过大, 57% HI 很难顺利加入, 甚至可能被夹管器卡死; 冷却时间过长, 57% HI 参加反应延迟, 生成的 ^{11}C -甲醇逸出, 导致参加反应的 ^{11}C -甲醇减少, 放射性损失, 合成效率下降。因此, 反应管的冷却时间应控制为 75 s 为宜, 此时合成效率最高, 达 83.9%。

表 5 不同冷却反应管时间对合成效率的影响

冷却反应管时间/s	合成效率/%
65	65.4
70	79.3
75	83.9
80	78.1
85	73.7

3.3 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 的放化纯度

采用 HPLC 对合成产品 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 进行分析, 结果示于图 1。由图 1 可知, $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 的 $T_R=4.0$ min。由 Alltech 公司 AllChrom Plus 软件计算得出, $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 的放化纯度 $>99\%$ 。

图 1 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 的 HPLC 分析

4 结 论

利用优化后的条件, 经过 10 批次实验, $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 的合成效率为 $85\% \pm 2.3\%$, 放化纯度大于 99%。研究结果表明, 优化后的工艺更适合现有条件下的合成, 有效提高了 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$ 的合

成效率,基本上满足了 PET/CT 中心¹¹C 正电子放射性药物的供应。

参考文献:

[1] 张锦明,田嘉禾,杨志,等. 自动化制备¹¹C-胆碱及临床应用[J]. 中华核医学杂志, 2004, 24 (1): 46-48.

[2] Diksic Y, Yamamoto L, Feindel W. Synthesis of ¹¹C-labeled choline[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 1984, 14; 9 215.

[3] 李军,侯宁,李广义. 多巴胺 D₂ 受体正电子示踪剂——[¹¹C]雷氯必利的自动化合成及质量控制[J]. 中国药学杂志, 2007, 42 (9): 706-708.

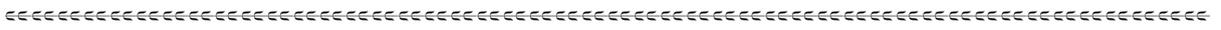
[4] Kawamura K, Ishiwata K, Futatsubashi M, et al. Efficient HPLC preparation of [¹¹C]-β-CFT or [¹¹C]-β-CIT from an N-Desmethyl precursor on a

semipreparative reversed phase ODS column[J]. Applied Radiation and Isotopes, 2000, 52; 225-228.

[5] 杨忠东,赵春雷,陈自谦,等. [¹¹C]-蛋氨酸的制备及临床初步应用[J]. 福州总医院学报, 2008, 15 (3): 220-223.

[6] Samnick S, Remy N, Ametamey S, et al. ¹²³I-MSP and [¹¹C]-NMSP; new selective 5-HT₂ receptor radio-pharmaceuticals for in vivo studies of neuronal 5-HT₂ serotonin receptors; synthesis, in vitro binding study with unlabelled analogues and preliminary in vivo evaluation in mice[J]. Life Sciences, 1998, 63 (22): 2 001-2 013.

[7] 张锦明,田嘉禾,王武尚,等. 单管法自动化合成¹¹C-碘代甲烷[J]. 中华核医学杂志, 2004, 24 (4): 243-244.



专利简讯:

用均匀性水溶液核反应堆生产¹³¹I 的提取与纯化工艺

【公开日】2009. 07. 01 【分类号】C01B7/14(2006. 01)I 【公开号】CN101468791

【申请日】2007. 12. 29 【申请号】20071030-6055. 5 【申请人】核工业专利中心

【文摘】本发明属于医用放射性核素的生产技术,具体涉及一种用均匀性水溶液核反应堆生产¹³¹I 的提取与纯化工艺。该工艺用三氧化二铝提取柱或水合氧化锆提取柱从反应堆运行后的大体积燃料溶液中吸附¹³¹I,然后依次用稀 HNO₃、H₂O、NH₃·H₂O 清洗提取柱,再用 NH₃·H₂O 或 NaOH 溶液解吸提取柱上的¹³¹I,最后对解吸后的¹³¹I 进行分离纯化。本发明所获得¹³¹I 的产额大于 50%,其纯度满足医用 Na¹³¹I 溶液的要求。