

单管 FDG 化学合成模块碱水解法制备¹⁸F-FDG

李奇明, 金榕兵, 范西江

(第三军医大学大坪医院 野战外科研究所 核医学科 PET 中心, 重庆 400042)

摘要: 单管化学合成模块是一种用酸水解法制备¹⁸F-FDG 的自动化设备。本工作通过调整设备、改进制备方法, 用碱水解法制备了¹⁸F-FDG。多次实验结果表明, 改进工艺后, 生产时间由 45~50 min 缩短到 30~35 min, 未校正合成效率由 45%~50% 提高到 60%~65%, 且工艺稳定。高效液相色谱检测结果表明其放化纯度 >99%。产品质量符合我国 FDG 质量试行标准。

关键词: ¹⁸F-FDG; 化学合成模块; 碱水解; 绝对产率

中图分类号: TL92.3; O613.41 文献标识码: A 文章编号: 1000-7512(2007)04-0228-04

Preparation of ¹⁸F-FDG by Basic Hydrolysis on “1-Pot” FDG Synthesis Module

LI Qi-ming, JIN Rong-bing, FAN Xi-jiang

(PET Centre, Nuclear Medicine Department of Daping Hospital and Research Institute of Surgery,
Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: “1-pot” equipment is an automatic synthesis module of producing ¹⁸F-FDG by acid hydrolysis process. Simple changes in the chemistry, plumbing, and programming of CPCU enable two back-to-back “1-pot” systems in a unit. The preparation of precursor of ¹⁸F-FDG is the same with origin. The results of experiments showed that by basic hydrolysis procedure, the synthesis time is shorten from 45-50 min to 30-35 min, uncorrected synthesis yield can be increased from 45%-50% to 60%-65%, and the preparing procedure is stable. The quality of ¹⁸F-FDG meets the requirements under USP fludeoxyglucose ¹⁸F injection, radiochemical purity is more than 99% especially by HPLC. With “1-pot” FDG synthesis module Chemical Processing Control Unit (CPCU), ¹⁸F-FDG can be prepared by basic hydrolysis process.

Key words: ¹⁸F-FDG; synthesis module; basic hydrolysis; uncorrected yield

单管 FDG 化学合成模块由美国 CTI 公司 -乙酰基-2-氟 [¹⁸F]-β-D-吡喃甘露糖 (¹⁸F-FDG-制造。它采用盐酸水解¹⁸F-FDG 的中间体四-O OAc)制备¹⁸F-FDG 的自动化合成装置。该模块

具有两套独立平行生产体系,每套都能单独生产^[1],可根据需要生产一批或二批¹⁸F-FDG。这套设备虽然有自动化程度高、制备工艺稳定、产品纯化纯度高等优点,但酸水解去乙酰基团时反应温度高、时间长、产率低。用盐酸水解¹⁸F-FDG 前体时需要在 100~130 °C 下水解 10~15 min^[2],这段时间内因¹⁸F 自然衰变使产率减少 7%~10%。酸水解法制备¹⁸F-FDG 共需时 45~50 min,未校正合成效率 45%~50%。国内有报道采用碱水解制备¹⁸F-FDG 的工艺^[3],与酸水解法相比,该工艺大大缩短了合成时间,提高了产率,但需要专用设备。本工作拟参考国外有关文献^[4-5],通过对美国 CTI 公司生产的单管 FDG 化学合成模块进行改进,实现用碱水解半自动化合成¹⁸F-FDG 的目的,以缩短生产时间,提高产率。

1 实验材料

1.1 仪器设备

RDS-111 型医用回旋加速器及单管 FDG 化学合成模块:美国 CTI 公司制造;SN-697 型放免 γ 计数器:中国科学院上海应用物理研究

所;System Gold 型高效液相色谱仪和 DU 650 型紫外分光光度计:Beckman 公司制造;150TR 型 NaI 放射闪烁检测器:Packard 公司产品。

1.2 化学试剂

¹⁸O-H₂O:上海化工研究院产品;2-三氟甲基磺酰基- β -D-甘露糖(三氟甘露糖):ABX 公司产品;穴醚 2.2.2(K2.2.2):Aldrich 公司产品;QMA 柱、C-18 柱、Alumin N 柱:Waters 公司产品;AG 11 A8(50~100 目)、AG 50W-X8(100~200 目):Bio-Rad 公司产品;硅胶 GF 色谱板:20 cm×10 cm,山东烟台市实验化工厂。

2 实验方法

2.1 改进后的碱水解工艺合成装置

对美国 CTI 酸水解单管 FDG 化学合成模块进行改造,变成碱水解,改进后的合成装置示意图示于图 1。原工艺中有两套独立平行的生产系统,每套系统有 5 个加料瓶及与之对应的加料阀,封口橡皮塞上有 6 根导管,改进后每套系统中有 6 个加料瓶和加料阀,其中第 5 号加料瓶及加料阀为借用第二套系统中的一个瓶及阀,封口橡皮塞上有 7 根导管。

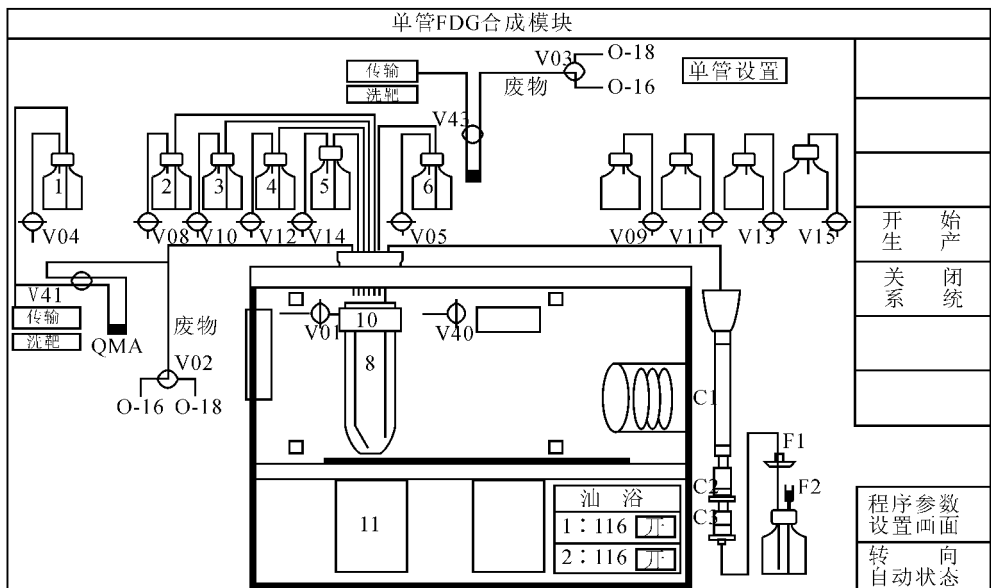


图 1 ¹⁸F-FDG 碱水解工艺合成装置示意图

1,2,3,4,5,6——加料试剂瓶;7——产品收集瓶;8——反应管;9——导管橡皮塞;10——升降电梯;11——加热油浴;
C1、C2、C3——树脂柱、Alumn-N 柱和 C18 柱;F1、F2——无菌过滤器;
V04、V08、V10、V12、V14、V05——单向加料阀;V02——三通料阀;V41——串接的两个三通阀

2.2 碱水解装置制备¹⁸F-FDG

¹⁸O-H₂O 放入 RDS111 回旋加速器,经¹⁸O (p,n)¹⁸F 反应生成¹⁸F⁻,用气动方式将¹⁸F⁻从靶材料传输到合成装置,被离子柱 QMA 捕获。在计算机程序控制下,按如下半自动化步骤进行:

(1)将 1 号瓶中的溶液经 QMA 柱流入反应管 8,加热反应管,蒸干溶剂。

(2)将 2 号加料瓶内试剂加入反应管 8 并加热蒸干除水。

(3)将 3 号加料瓶内的前体溶液加入反应管 8,进行氟化反应,制备¹⁸F-FDG 前体。

(4)将 4 号瓶中稀氢氧化钠水溶液加入反应管 8,电梯从初始位下降一定高度,在油浴中水解一定时间,回到初始位。在此条件下,95% 以上的 FDG 前体应水解为目标产品,同时主要副产物 FDM 的含量小于 1.0%^[4-5]。

(5)将计算机程序由自动运行状态切换为手动,在电脑屏幕上用鼠标点击打开第二套系统中的 V05 阀,气动向反应管 8 中加入 5 号瓶内的中和溶液,再次点击关闭 V05 阀。

(6)将计算机程序切换到自动运行状态。结束反应,开始第一次传输。产品溶液经 AG 50W-X8 和 AG 11 A8 树脂柱中和、Alunun N 和 C-18 柱纯化后进入产品接收瓶。

(7)将 6 号瓶中注射用水分两次加入,洗涤反应管 8 并沿传输线路传入产品接收瓶。

用碱水解工艺制备¹⁸F-FDG 时,¹⁸F 标记前体的制备在程序自动化状态下进行,与酸水解法相同。水解反应时,参考文献资料^[4-5],用稀氢氧化钠溶液代替 1.0 mol/L 稀盐酸作水解溶液;通过调整电梯从初始位下降时间参数,改变反应溶液在油浴中受热面积,控制反应温度;通过调整电梯低位静止状态的时间控制反应时间。水解反应结束后,手动加入稀盐酸中和反应溶液使其变为酸性溶液,有利于产品的纯化。

2.3 产品质量控制

透过无色铅玻璃观察,产品应为无色透明澄清液。用精密 pH 试纸检查,其 pH 应为 5.0~8.0。取 2 mL 制备的¹⁸F-FDG 溶液,用活度计测定 20 min 内不同时间点的活度。用半对数法计算的半衰期应为 105~115 min,以此鉴别¹⁸F-FDG 产品的核纯度。参照美国药典^[6]和我国 FDG 质量试行标准^[7],用 V(乙腈):V(水)=85

:5 作展开剂,用硅胶 GF 薄层色谱板展开,用分段取样法和 γ 计数器检测产品的放化纯度。

3 结 果

3.1 碱水解制备工艺

通过选择不同的水解溶液、水解温度、水解时间,在 CTI 单管化学合成装置上进行¹⁸F-FDG 的在线半自动化合成,用高效液相色谱检测¹⁸F-FDG 的放化纯度,并根据实验结果,计算未校正合成产率:

未校正合成产率 =

$$\left(\frac{\text{最终}^{18}\text{F-FDG 活度}}{\text{合成开始时刻}^{18}\text{F}^{-}\text{活度}} \right) \times 100\%$$

碱水解工艺研究中,不同水解条件下产品的未校正合成产率和放化纯度列于表 1。从表 1 可以看出,碱水解的温度和时间对产量和质量都有较大影响。¹⁸F-FDG 在碱作用下可转化为差相异构体¹⁸F-FDM,碱浓度越大,温度越高,转化速度越快。实验过程中发现,水解温度控制在 40~45 °C 时,结果较理想,温度过低,反应完全所需时间明显延长,而温度过高,则产品放化纯度明显降低。反应结束后,迅速加入稀盐酸,使反应体系处于强酸性,既可防止¹⁸F-FDG 转化为¹⁸F-FDM,还可以借用酸水解工艺的纯化方法,对产品进行纯化。

单管合成模块改造后,¹⁸F-FDG 的合成条件及结果列于表 2。由表 2 可以看出,工艺改进后放化纯度基本保持不变,合成时间由 45~50 min 缩短到 30~35 min。未校正产率由 45%~50% 提高到 60%~65%。即通过改进工艺,在保证产品质量前提下,缩短了反应时间,提高了产量。

3.2 ¹⁸F-FDG 的质量控制

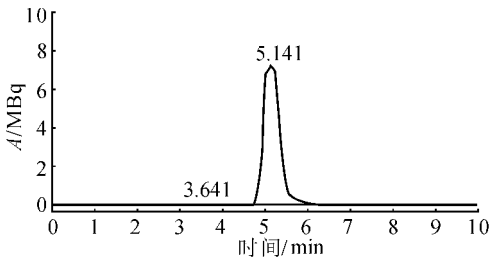
¹⁸F-FDG 产品为无色透明澄清液。测得产品 pH 为 6.5。用半对数法计算的半衰期为 108 min。用硅胶薄层色谱法检测,其主峰 R_f 为 0.36,放化纯度为 97%,游离¹⁸F⁻ R_f 为 0.0,¹⁸F-FDM 的 R_f 为 0.76。合成产品的放化纯度用高效液相色谱法分析,结果示于图 1。由图 1 可知,¹⁸F-FDG 的放化纯度为 99.8%。用紫外分光光度法检测氨基聚醚 K(2.2.2),其含量为 19 mg/L;细菌内毒素检查结果小于 15 Eu/mL,无菌试验符合规定。碱水解工艺制备的¹⁸F-FDG 符合有关国家药品标准^[7]。

表 1 不同水解条件下的实验结果($n=4$)

方法	反应条件及结果						
	水解溶液	水解温度	电梯下降时间	水解时间	合成时间	未校正产品产率/%	放化纯度/%
1	2.0 mL 0.15 mol/mL NaOH	室温	0	2.0 min	33 min	38	100
2	2.0 mL 0.15 mol/mL NaOH	室温	0	4.0 min	35 min	41	100
3	2.0 mL 0.30 mol/mL NaOH	室温	0	2.0 min	33 min	51	99.9
4	2.0 mL 0.30 mol/mL NaOH	40~45 °C	8 s	2.0 min	33 min	58	99.4
5	2.0 mL 0.30 mol/mL NaOH	55~60 °C	9 s	20 min	33 min	56	97.8
6	2.0 mL 0.30 mol/mL NaOH	80~85 °C	15 s	2.0 min	33 min	57	90.4
7	2.0 mL 0.30 mol/mL NaOH	80~85 °C	15 s	3.0 min	34 min	56	88.1
8	4.0 mL 0.30 mol/mL NaOH	40~45 °C	8 s	2.0 min	33 min	64	99.6

表 2 碱水解和酸水解两种方法比较条件与结果($n=60$)

方法	水解溶液	水解温度	电梯下降时间	水解时间	合成时间	未校正产品产率	放化纯度
碱水解法	4.0 mL 0.30 mol/mL NaOH	40~45 °C	8 s	2.0 min	33~35 min	60%~65%	92.2%~99.9%
酸水解法	2.0 mL 1.0 mol/mL NaOH	105~115 °C	15 s	15 min	45~50 min	45%~50%	99.8%~100%

图 2 ¹⁸F-FDG 产品高效液相色谱图

4 结论

单管 FDG 酸水解设备进行碱水解制备¹⁸F-FDG,用 4.0 mL 0.30 mol/L 的氢氧化钠溶液代替 2.0 mL 1.0 mol/L 稀盐酸进行水解,可以使反应在 40~45 °C 下在 2 min 内即可完成,缩短了制备时间,同时还可使飞溅在反应管壁上的绝大多数¹⁸F 标记物水解为目标产品,提高了产量和工艺稳定性。

参考文献:

[1] MOCK BH, VAVREK MT, MULHOLLAND GK. Back-to-Back "One-Pot"^{[18}F]FDG Syntheses in a Single Siemens-CTI Chemistry Process Control Unit[J]. Nucl Med Biol, 1996, 23(4): 497-501.

[2] 张锦明,张书文,田嘉禾,等.影响 2-¹⁸F-2-脱氧-β-D-葡萄糖合成效率因素初探[J].同位素,2003,16(1):30-34.

[3] 张锦明,田嘉禾,周丹,等.快速自动化合成 2-¹⁸F-β-D-脱氧葡萄糖[J].中华核医学杂志,2003,23(1):52-54.

[4] FUCHTNER F, STEINBACH J, MADINGT P, et al. Basic hydrolysis of 2-¹⁸F-fluoro-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucose in the Preparation of 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose [J]. Appl Radiat Isot, 1996, 47: 61-66.

[5] MEYERA GJ, MATZKEA KH, HAMACHERB K, et al. The Stability of 2-[¹⁸F]Fuoro - deoxy-D-glucose Towards Epimerisation Under Alkaline Conditions[J]. Appl Radiat Isot, 1999, 51: 37-41.

[6] Fludeoxyglucose F 18 Injection[S]. The United States Pharmacopeia, 27th ed, and the National Formulary: 22nd ed. Rockville (md): United States Pharmacopeial Convention, 2004: 815-816.

[7] 中华人民共和国国家药品标准 YBH05262005, ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖质量标准[S].