

·论著·

住友 CLC 模块在线优化合成 $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的研究

郝敏 秦志星 程鹏亮 郝新忠 刘建中 李思进 武志芳

【摘要】目的 确定住友 HM-10 回旋加速器相关参数, 小步优化住友 CLC 模块, 合成显像良好的 $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 。**方法** 优化住友 HM-10 回旋加速器的束流大小、轰靶时间和靶水中乙醇去自由基含量, 提高化学反应效率。用阳离子交换柱(CM 柱)吸附靶水和小步优化纯化流程得到高化学纯度的 $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, 并实现一根 CM 柱上多次吸附纯化(3 次左右)。**结果** 用 $30\ \mu\text{A}$ 束流轰击 $10\ \text{mmol/L}$ 乙醇 $11\ \text{min}$, 合成 $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 27 批次, 产量为 $925\ \text{MBq}$ 左右, 放化纯度和化学纯度均大于 99% , 注射大狗后心肌灌注显像良好。**结论** 经过回旋加速器靶反应条件的优化和住友 CLC 纯化模块的小步改进能得到产量稳定、显像良好的 $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, 能够满足实验及临床要求。

【关键词】 回旋加速器; $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$; 住友 CLC 模块; 优化合成

Online optimized synthesis of $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ by Sumitomo CLC module Yan Min, Qin Zhixing, Cheng Pengliang, Hao Xinzhong, Liu Jianzhong, Li Sijin, Wu Zhifang. Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: Wu Zhifang, Email: wuzhifang01@sina.com

【Abstract】Objective To achieve some better $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ imaging by confirming the relevant parameters of Sumitomo HM-10 cyclotron and optimizing Sumitomo CLC module. **Methods** Sumitomo HM-10 cyclotron beam size, bombed target time and ethanol content for removing of the radicals were optimized to improve the efficiency of chemical reactions. Using cation exchange column (CM column) to absorb the target water and optimizing the purification process to make high purity $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$. Multiple absorbed purification were finished by only one CM column (about 3 times). **Results** After $10\ \text{mmol/L}$ ethanol was bombarded by $30\ \mu\text{A}$ beam for $11\ \text{min}$, 27 batches of $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ were synthesized, with a yield about $925\ \text{MBq}$ and the radiochemical purity and chemical purity both over 99% . The myocardial perfusion imaging showed a good result when the big dog was injected by $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$. **Conclusions** After optimizing cyclotron reaction conditions and micro-step improving Sumitomo CLC purification module, stable yield and better imaging of $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ was obtained, which can meet the experimental or clinical requirements.

【Key words】 Cyclotron; $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$; Sumitomo CLC module; Optimized synthesis

$^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 以其简单的合成工艺、较低的成本和在心肌及脑血流方面优越的显像效果, 被广泛应用于 PET 显像中。 $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 心肌灌注和 $^{18}\text{F-FDG}$ 心肌代谢显像已成为评价心肌存活的金标准^[1]。

目前, $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的合成方法有两种: 一种是 GE 模块的戴氏合金还原法, 另一种是去自由基在线还原法^[2-3]。本方法是在靶水中加入极少量的乙醇, 通过阳离子交换柱(CM 柱)吸附, 再用生理盐水淋

洗 CM 柱得到高化学纯度的 $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 。由于 ^{13}N 的半衰期只有 $11\ \text{min}$ 左右, 导致本方法产量低, 采用一根 CM 柱多次(3 次左右)吸附纯化实现连续 3 批次不间断标记可以很好地解决单次产量低的问题。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

HM-10 回旋加速器、CLC 模块: 日本住友公司; 硅胶板: 德国 MN 公司; 薄层扫描仪、高效液相色谱仪: 美国 Bioscan 公司; CM 柱: 美国 Waters 公司; $^{16}\text{O-H}_2\text{O}$ 靶水、生理盐水: 华仁药业股份有限公司; 无水乙醇: 北京化工厂。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.06.003

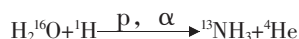
基金项目: 山西省卫生厅科技攻关计划项目(20100207)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第一医院核医学科

通信作者: 武志芳(Email: wuzhifang01@sina.com)

1.2 方法

1.2.1 合成原理



1.2.2 回旋加速器反应参数优化

靶体材料为锂，靶水分别填充 5、10、15、20、25 mmol/L 的乙醇，当乙醇浓度逐渐升高时，合成 ${}^{13}\text{N}\text{-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的产量会逐渐提高，但随着靶水中乙醇含量的升高传递靶水到 CLC 模块的时间会增长，有时会堵塞传递管道；当乙醇浓度过高时，回旋加速器在轰击氮靶时靶压会超过最大值 (2.7 MPa)，导致回旋加速器自动停机报警。

分别在 25、30、35、40 μA 的束流下轰击靶水，随着束流的增大， ${}^{13}\text{N}\text{-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的合成产量先升高后降低，以 30 μA 为分界点，超过该界点后产量会直线降低甚至得不到产品，并会以不溶于水或是在水中溶解度很低的放射性气体的形式排出。

在 30 μA 下分别轰击靶水 9、10、11、12、13、14、15 min， ${}^{13}\text{N}\text{-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的合成产量随时间延长先升高后降低。

1.2.3 靶水吸附纯化

靶水传到住友 CLC 合成模块的 CM 柱上，先用 10 ml 无菌注射用水清洗，再用 5 ml 生理盐水淋洗 (图 1)。两个注射器在分别抽取完 10 ml 无菌用水和 5 ml 生理盐水后向下压时，模块的氮气也正在吹 CM 柱管道，会导致两个注射器向下压液体的速率

非常缓慢。故需要更改程序，待注射器向下压完液体过 CM 柱后，再打开氮气冲洗和传递液体。

1.2.4 质量控制

取 0.2 ml ${}^{13}\text{N}\text{-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ，用毛细管吸取点于广泛 pH 试纸上测试 pH 值。打开高效液相色谱仪，用 85% 的甲醇作为流动相，待峰基线平稳后用 25 μl 进样注射器吸取试样，在进样口注入。设置流速为 1.0 ml/min，液体通过 C18 反相柱，X 轴积分时间为 10 min，得到高效液相色谱图。

在小鼠给药后 24 h 内，观察是否有不良反应或死亡发生，解剖观察主要脏器是否有异常。无菌检查 3 d 后观察细菌培养，5 d 后观察真菌培养。

1.2.5 灌注显像

麻醉 Beagle 犬，静脉注射 ${}^{13}\text{N}\text{-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 185 MBq，在 PET/CT 上进行心肌灌注显像，采集时间为 10 min。

2 结果

2.1 优化合成条件及灌注显像结果

通过对 HM-10 回旋加速器靶水乙醇含量、轰击束流、轰击时间进行多次优化试验，确定“靶水为 10 mmol/L 乙醇、束流大小为 30 μA 、轰击时间为 11 min”为最佳反应条件 (图 2~图 4)。对纯化模块进行优化，确定缩短纯化时间及使用 CM 柱淋洗得到高纯度 ${}^{13}\text{N}\text{-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 。经注射 Beagle 犬后的 PET 显像图 (图 5) 可见，Beagle 犬左室心肌放射

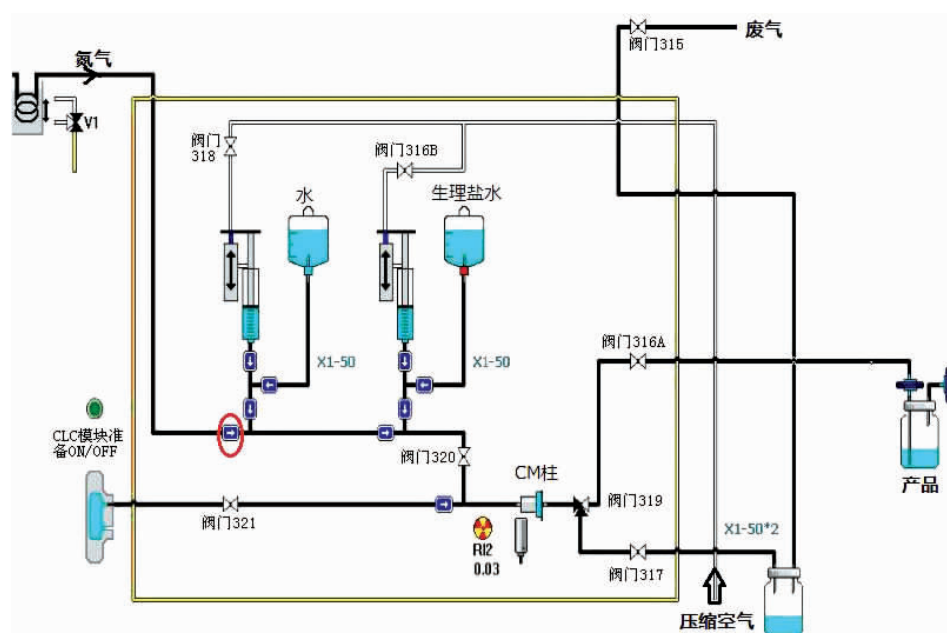


图 1 ${}^{13}\text{N}\text{-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 合成过程中靶水纯化流程

Fig.1 The purification process of target water in the synthesis of ${}^{13}\text{N}\text{-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$

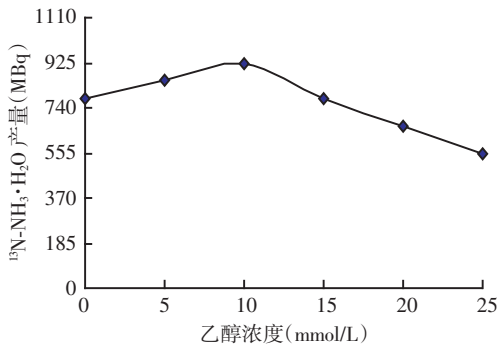


图2 乙醇浓度与¹³N-NH₃·H₂O产量的关系

Fig.2 The relationship between ethanol concentration and ¹³N-NH₃·H₂O yield

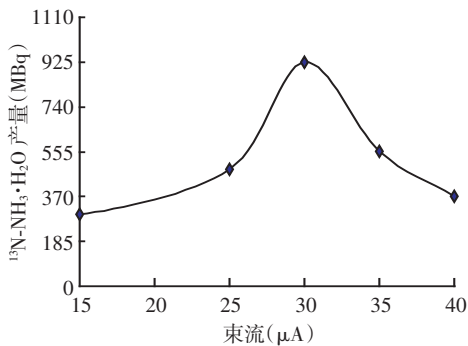


图3 束流与¹³N-NH₃·H₂O产量的关系

Fig.3 The relationship between beam and ¹³N-NH₃·H₂O yield

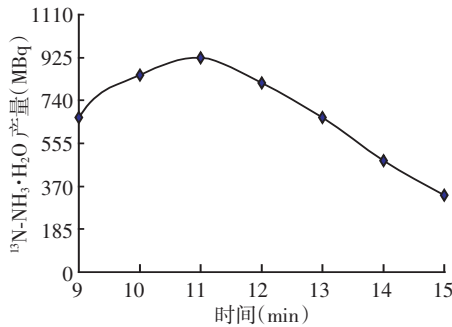
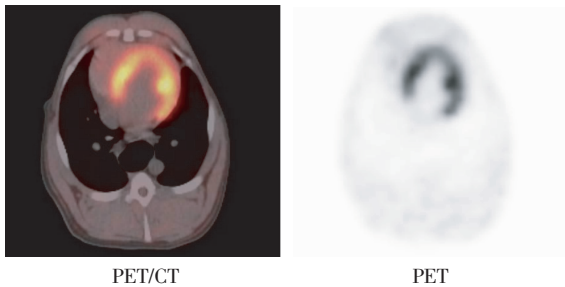


图4 束流轰击时间与¹³N-NH₃·H₂O产量的关系

Fig.4 The relationship between the beam bombardment time and ¹³N-NH₃·H₂O yield



PET/CT

PET

图5 Beagle犬心肌前壁放疗后¹³N-NH₃·H₂O灌注显像图

Fig.5 ¹³N-NH₃·H₂O myocardium perfusion imaging of Beagle dog after anterior wall myocardial radiotherapy

性分布细腻,轮廓清晰,纵隔血池、肺及胸壁软组织放射性分布较低且均匀、细腻。前壁照射区放射性浓聚减低。

2.2 质量检测结果

2.2.1 形态外观

肉眼观察¹³N-NH₃·H₂O为无色透明、无沉淀液体。

2.2.2 物理性质

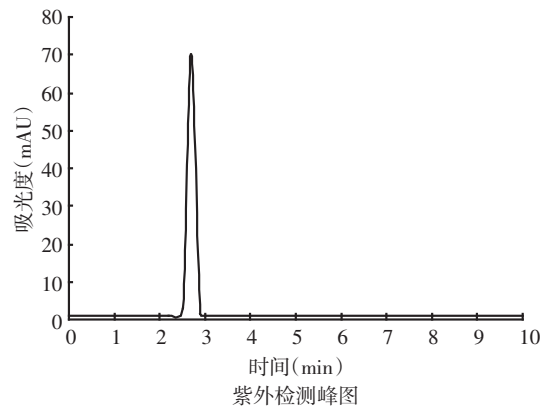
¹³N-NH₃·H₂O比活度不小于 37×10^{10} Bq/mmol。用时间衰变法测定¹³N-NH₃·H₂O半衰期约为11 min。

2.2.3 化学性质

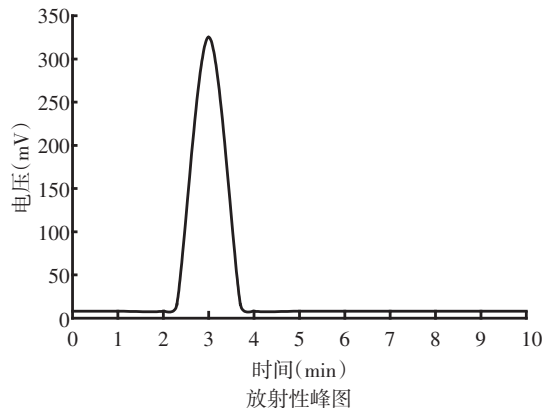
使用精密pH试纸测得¹³N-NH₃·H₂O的pH值为6~7。用85%的甲醇作为流动相,流速为1.0 ml/min,通过C18反相柱,经高效液相色谱法和薄层扫描法测得,合成的¹³N-NH₃·H₂O的化学纯度和放射纯度均大于99%^[3](图6)。

2.2.4 毒性试验

制备的¹³N-NH₃·H₂O注射小鼠后24 h内无热原反应,通过检测细菌内毒素和无菌要求均合格,符



紫外检测峰图



放射性峰图

图6 ¹³N-NH₃·H₂O的高效液相色谱仪检测结果

Fig.6 High performance liquid chromatography detection results of ¹³N-NH₃·H₂O