

# $^{11}\text{C}$ -乙酸盐的自动化合成影响因素的考察及质量控制

张奇洲 李毓斌 李肖红 秦永德

830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院核医学科

通信作者: 秦永德, Email: qyd199013@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.01.002

**【摘要】目的** 通过对 Tracerlab FXC 进行改造实现稳定地自动化合成  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐, 并进行了必要的质量控制及产率的影响因素分析。**方法** 短接合成器上不参与反应的装置, 加装可外部控制的阀门或装置来控制可能影响合成产率的外部因素。以活性  $^{11}\text{C}$ - $\text{CO}_2$  与 500  $\mu\text{l}$  0.5 mol/L 的  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  反应, 经淬灭、稀释、固相萃取获得  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐。参照中国药典第四部通则对终产品进行必要的质量控制。**结果** 通过产率的影响因素分析明确了显著影响  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐合成的因素。经过连续 5 次合成  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐, 所得产品经检定均符合规定。**结论**  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐的合成影响因素多, 产率浮动大, 采用改造过的这套系统可自动、稳定、快速、安全地合成  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐, 并且各项必要的质控指标均符合要求。

**【关键词】** 乙酸盐类; 自动化; 质量控制; 化学合成

**基金项目:** 新疆医科大学第一附属医院科研基金(2013ZRQN34)

**Study of the automated synthesis influence factors and quality control of  $^{11}\text{C}$ -acetate** Zhang

Qizhou, Li Yubin, Li Xiaohong, Qin Yongde

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Corresponding author: Qin Yongde, Email: qyd199013@163.com

**【Abstract】 Objective** To use Tracerlab FXC transformation to achieve a stable automated synthesis of  $^{11}\text{C}$ -acetate, while performing necessary quality control and analysis of key factors of production yield. **Methods** The devices that do not participate were short-circuited in the reaction of synthesis, adding external controllable valves or devices to control the external factors which may affect the synthesis yield. The active  $^{11}\text{C}$ - $\text{CO}_2$  reacts with 500  $\mu\text{l}$  of 0.5 mol/L methyl magnesium bromide and then quenched and diluted, and solid phase extraction was used to obtain  $^{11}\text{C}$ -acetate. Quality control is applied to the final product according to Chinese Pharmacopoeia Fourth General. **Results** The analysis of the key factors of yield was carried out to identify the major factors exerts the most considerable effect on the processing synthesis of  $^{11}\text{C}$ -acetate. All results qualified after testing according to Chinese Pharmacopoeia quality control guidelines with five times of consecutive synthesis. **Conclusions** Numerous factors affect the synthesis of  $^{11}\text{C}$ -acetate, and production yield is highly unstable, as well. The modified Tracerlab FXC is able to produce  $^{11}\text{C}$ -acetate in a faster, more stable, and secure approach, and the final product is also qualified according to the product standard.

**【Key words】** Acetates; Automation; Quality Control; Chemical synthesis

**Fund program:** The Research Fund of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (2013ZRQN34)

近年来正电子显像剂的发展日新月异, 形成了以  $^{18}\text{F}$ -FDG 为主体, 其他不同核素标记的多种显像

原理的正电子显像剂作为辅助的全方位多角度显像的格局, 大大提高了肿瘤相关疾病诊断的灵敏度和

准确率。 $^{11}\text{C}$ -乙酸盐( $^{11}\text{C}$ -acetate,  $^{11}\text{C}$ -ACE)作为  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像有益补充的正电子显像剂, 具有经济、半衰期短、某些特定部位本底低易发现病灶、与  $^{18}\text{F}$ -FDG 联合使用可增加检出率等优点<sup>[1]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -FDG 联合  $^{11}\text{C}$ -ACE 的 PET/CT 显像应用在肝细胞肝癌与腺瘤、局灶性结节样增生、巨大再生结节和纤维板型肝细胞癌之间的鉴别诊断结果令人满意, 在肝脏高分化肿瘤的诊断中具有较高的准确率<sup>[2-3]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -FDG 联合  $^{11}\text{C}$ -ACE 也常用于肝细胞癌介入诊疗如肝动脉灌注化疗栓塞的治疗效果监测。因此,  $^{11}\text{C}$ -ACE 在肿瘤临床诊断应用上越来越受到人们的重视。但因其放化合成影响因素较多、产率不稳定等因素没有广泛地使用。近年来, 无论是进口的还是国产的合成器在功能上都有了显著的提高, 改进后的合成器可以快速地全自动地合成多种放射性显像剂<sup>[4-6]</sup>。然而, 为了稳定地生产常规的放射性显像剂, 这些合成模块被设计成专用的或者在设计上采用了标准的放射化学合成技术。如果要进行非标准的放射化学反应则需要对合成模块进行繁琐地改造, 甚至是重构。笔者利用 GE MINITRACE QILIN 并改造了 Tracerlab FXC 实现了稳定地自动化合成  $^{11}\text{C}$ -ACE, 并进行了临床应用前的质量控制和产率影响因素分析, 现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂和设备

试剂: 3.0 mol/L 溴化甲基镁的四氢呋喃溶液、无水四氢呋喃(美国 Adrich 公司); NaOH、冰乙酸、柠檬酸、柠檬酸钠(分析纯, 国药集团化学试剂北京有限公司); 乙酸钠(>99.5%, 美国 Sigma-Aldrich 公司); 生理盐水注射液、注射用水(德国 ABX Advanced Biochemical Compounds 公司)。

仪器设备: 回旋加速器(MINItrace QILIN, 美国 GE 公司); 合成器(Tracerlab FXC, 美国 GE 公司), 软件界面见图 1; PS-H<sup>+</sup>、PS-Ag<sup>+</sup>、PS-OH-Sep-Paks 柱(德国 MACHEREY-NAGEL); QMA 柱(美国 Waters 公司); 无菌滤膜(Mellex-GS, 美国 Millipore 公司); 硅胶板(Gel60F254, 天津化学试剂厂); 活度检测器(CRC-25R, 美国 Capintec 公司); 放射性高效薄层扫描仪(B-MS-1000, 美国 BioScan 公司); 高效液相色谱仪(426 型泵)、紫外检测器(UVIS-201, 美国 Alltech 公司); C18 柱: 150 mm×4.60 mm, 5 μm (Luna SCX, 美国 Phenomenex 公司); 分析天平(CP214, 美国 Ohaus 公司)。

### 1.2 Tracerlab FXC 改造

Tracerlab FXC 为一台合成  $^{11}\text{C}$  标记药物的多功能

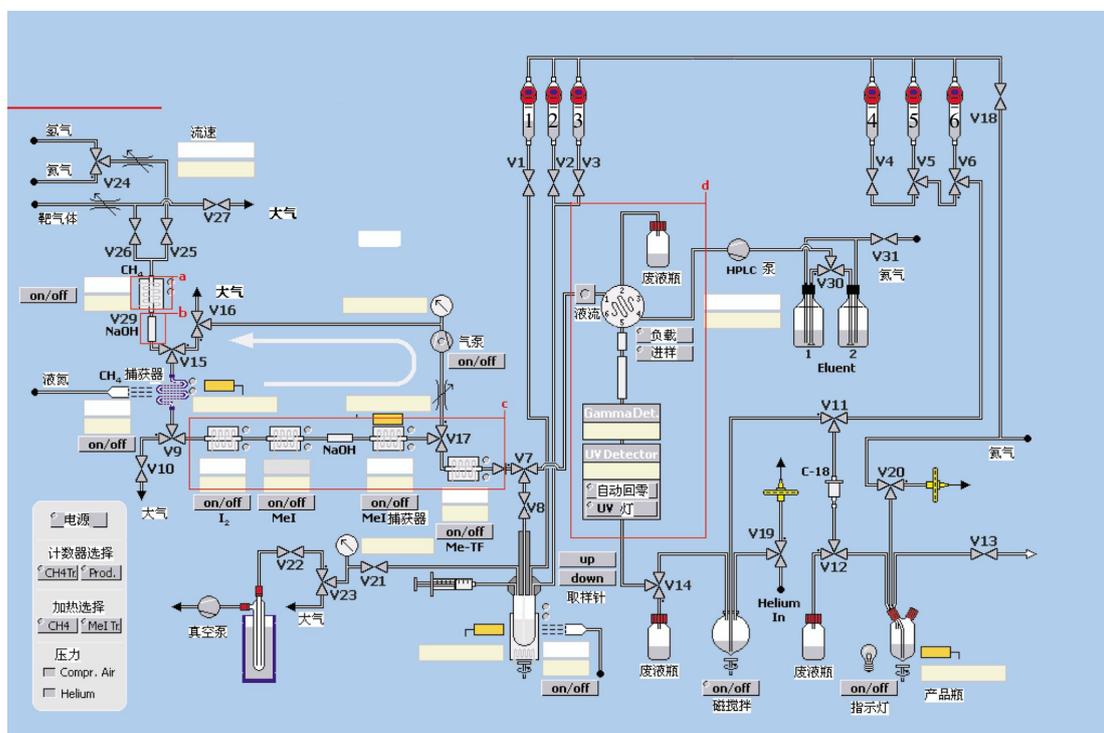


图 1 合成器改造前 Tracerlab FXC 的合成操作界面

Fig.1 The Tracerlab FXC's software interface before the synthesizer transformation

能合成器, 可以将加速器产生的  $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$  转化为  $^{14}\text{C}$  标记的放射性显像剂注射液。该合成器包含气相生产碘甲烷系统、反应瓶系统、在线色谱系统和分离纯化系统。而合成  $^{14}\text{C}\text{-ACE}$  的合成器应由冷捕获系统、反应瓶系统和分离纯化系统组成。因此, 将 Tracerlab FXC 合成器根据合成  $^{14}\text{C}\text{-ACE}$  的要求进行改造和连接, 使之成为合成  $^{14}\text{C}\text{-ACE}$  的专用合成器。Tracerlab FXC 改造后如图 2 所示。

### 1.2.1 $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$ 传输系统

原加速器在轰击完成后可将活性  $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$  直接传入合成器, 现加装一个分子筛和一个三通阀(3V), 如图 2(加速器室), 改为分步传输。 $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$  被传递并被捕获在分子筛柱上, 在分子筛柱与 V26 之间装有一个三通阀并可外部控制开关。当三通阀被切换至合成器方向, 打开 V26 并加热分子筛至  $350^\circ\text{C}\sim 380^\circ\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$  气体就会被释放并传递至  $\text{CH}_4$  捕获器。这样做可以提高 Me 捕获器对  $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$  的捕获效率。

### 1.2.2 短接镍粉催化剂柱

原采用加热镍粉柱至  $400^\circ\text{C}$  来减少其对  $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$  的吸收作用, 但并不短接(图 1 中 a), 现用管线

将镍粉柱短接。这样可以去除镍粉柱对  $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$  的吸附进而提高  $^{14}\text{C}\text{-ACE}$  的产率。

### 1.2.3 短接 V29 与 V15 间的氢氧化钠吸水柱, 短接 V9 与 V7

将 V29 与 V15 间的氢氧化钠吸水柱短接(图 1 中 b), 使加速器传输过来的  $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$  直接进入冷却捕获器, 避免吸收。将 V9 与 V7 间的  $\text{I}_2$  炉、MeI 捕获器、Me-TF 短接(图 1 中 c), 使冷却捕获器与反应瓶直接相连, 去除中间不参加反应的装置。

### 1.2.4 将合成器的色谱分离改造为固相分离

将 V7 与圆底烧瓶连接, 使反应容器中的产品在淬灭后可以直接转入稀释圆底烧瓶, 将装置的色谱分离改为固相分离(图 1 中 d), 可节省分离纯化时间, 减少因衰变带来的产率损失。

### 1.2.5 加装固相分离柱

在圆底烧瓶和 V11 之间加入 Luer Lock 适配器, 接入 PS-H<sup>+</sup>和 PS-Ag<sup>+</sup> Sep-Paks 柱(图 2 中 e), 使稀释后的产物经过 PS-H<sup>+</sup>和 PS-Ag<sup>+</sup> Sep-Paks 柱预处理之后进入分离纯化系统。在 V11 与 V12 之间装一个 PS-OH-Sep-Paks 柱用于吸附产品。改为固

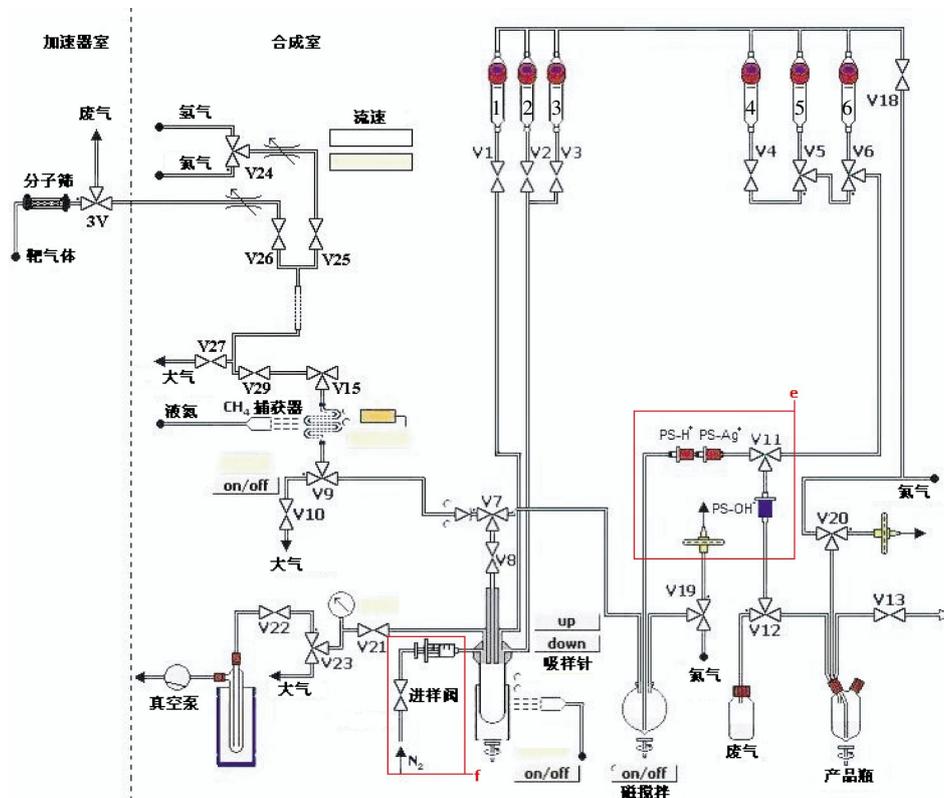


图 2 合成器改造后  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的合成操作界面

Fig.2 The Tracerlab FXC's software interface after the synthesizer transformation

相分离后可大大节省分离纯化时间。

### 1.2.6 安装前体加注装置

在反应容器上加装一个格氏试剂注入装置,可通过外部阀门(进样阀)控制开关,以便于在活性物质到达前可以向反应容器中加入溴化甲基镁(图2中f),当打开阀门时氮气压力可将对空气敏感的格氏试剂加入反应容器中。这个装置可以在氮气正压力下向反应容器中加入对空气敏感的格氏试剂,也可以避免试剂管与格氏试剂或沉淀镁的相互污染。

### 1.3 产率影响因素考察

不参与 $^{14}\text{C}$ -ACE合成的部件不在产率影响因素考察之列。将高效液相色谱分离系统改造为固相分离系统大大缩短了合成时间,对提高产率的贡献显而易见。在此考察 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ 传输方式的改变、镍粉催化剂柱的连接与否及安装前体加注装置对产率的影响。

#### 1.3.1 对比 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ 传输方式的改变及镍粉催化剂柱的连接与否对 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ 捕获的影响

试验在短接镍粉柱的情况下,对比 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ 经分子筛传输与不经分子筛传输对 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ 捕获的影响。加速器轰击束流设置为 $20\ \mu\text{A}$ ,轰击时间固定为5 min,分别进行5次试验;在固定 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ 经分子筛传输的情况下,对比镍粉柱短路与否对 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ 捕获的影响。也分别进行5次试验,加速器束流和轰击时间设置相同。观察改造前后 $\text{CH}_4$ 捕获器捕获 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ 的活度的差异。

#### 1.3.2 安装前体加注装置对 $^{14}\text{C}$ -ACE产率的影响

根据1.3.1试验结果,筛选出更为合理的改造方法用于本实验,加速器轰击束流设置为 $25\ \mu\text{A}$ ,轰击时间固定为25 min,安装前体加注装置与不安装分别进行5次试验,观察合成 $^{14}\text{C}$ -ACE的产量变化。

### 1.4 $^{14}\text{C}$ -ACE的合成

#### 1.4.1 合成器经改造后的检漏及测试

根据产率影响因素的考察,确定较为合理的改造途径,然后固定下来用于自动化合成,在合成 $^{14}\text{C}$ -ACE之前需对合成器进行检漏和测试。根据氦气压力及流速判断各管路及阀门是否漏气。在1、2、3号试剂瓶中加入丙酮,模拟合成通路,测试各阀门及系统是否正常运行并干燥及消毒。

#### 1.4.2 合成前准备

合成器预先进行清洗,在各试剂管内装入相应

的试剂,用纯化水和冰醋酸配制 $1\ \text{mmol/L}$   $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 溶液,配制 $\text{pH}4.7$ 的柠檬酸缓冲液和 $1\ \text{mol/L}$   $\text{NaOH}$ 溶液。试剂瓶1、2、圆底烧瓶分别预先加入1、2、8 ml  $1\ \text{mmol/L}$ 的 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 溶液。试剂瓶5、6分别加入10 ml的纯化水,试剂瓶4加入6 ml柠檬酸缓冲液,在 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ 被引进反应容器之前,先用高纯氮气置换V29、V21、MeI捕获器、反应瓶及管路中的大气和 $^{12}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ ,然后加入 $500\ \mu\text{l}$   $0.5\ \text{mol/L}$ 的 $\text{CH}_3\text{MgBr}$ 的四氢呋喃溶液。在圆底烧瓶与V11连接口中间头上安装PS- $\text{H}^+$ 和PS- $\text{Ag}^+$  Sep-Paks柱,固相萃取座上安装处理过的PS-OH柱。在加速器轰击结束前2 min,向反应瓶内加入0.5 ml  $0.5\ \text{mol/L}$   $\text{CH}_3\text{MgBr}$ 的四氢呋喃溶液。待轰击结束,按照前述改造前后两种方法传输 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ 并记录捕获器活度为原料活度。

#### 1.4.3 $^{14}\text{C}$ -ACE的合成

加热捕获器释放 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ ,50s后开始用 $15\ \text{ml/min}$ 氦气流将 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ 传输至反应瓶。传输时间为1 min。传输结束后打开V1向反应瓶内缓慢加入 $1\ \text{mmol/L}$   $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 溶液,以 $20\ \text{ml/min}$ 氦气流鼓泡1.5 min,去除未反应的 $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ ,记录反应瓶活度为中间活度。

将2号试剂管中的 $1\ \text{mmol/L}$   $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 溶液加入到反应瓶中,清洗反应瓶。打开V7、V8,控制V2,使稀释的混合液缓慢通过V8(ON)、V7(ON)到达圆底烧瓶,产品混合物被稀释,再经过PS- $\text{H}^+$ 和PS- $\text{Ag}^+$  Sep-Paks柱、V11、PS-OH柱、V12流向废液瓶。 $^{14}\text{C}$ -ACE捕获于PS-OH柱上,此过程持续3 min。

将V11打开朝向4、5、6号试剂管。打开V6,用6号试剂管中的注射用水通过V6(ON)、V11(ON)冲洗PS-OH柱,之后用5号试剂管中的注射用水再洗PS-OH柱一次。最后,给V12加电,打开V4,使4号试剂管中的柠檬酸缓冲液通过V4(ON)、V5、V6、V11(ON)、PS-OH柱、V12(ON)将 $^{14}\text{C}$ -ACE淋洗进入产物瓶。记录活度之后,将产品从产品瓶压出,通过 $0.22\ \mu\text{m}$ 滤膜过滤进入无菌瓶接收,即得到 $^{14}\text{C}$ -ACE。

#### 1.5 $^{14}\text{C}$ -ACE的质量控制

$^{14}\text{C}$ -ACE的质量控制参考中华人民共和国药典2015版第四部生物活性测定法1401(放射性药品检定法)及通则9501(正电子类放射性药品质量控制指导原则)<sup>[7]</sup>,分别进行性状检查、pH值检查、放

射化学纯度测定、过滤器完整性测试、细菌内毒素检查、无菌检查和放射性浓度检查。

放射化学纯度测定用高效液相色谱法, 配备有UV 检测器(220 nm)和一个放射性活度检测器。高效液相色谱柱: Phenomenex Luna SCX, 150 mm×4.60 mm; 流动相: 0.025 mol/L 硫酸溶液; 流速=1.0 ml/min。乙酸钠(>99.5%)作为非放射性  $^{12}\text{C}$  的标准品。过滤器完整性测试: 像正常生产一样, 过滤器连着针头插到无菌水液面下, 另一端经由一个调节器与氮气供给相连。不断加大氮气压力, 当压力达到过滤器可接受的 350 kPa 压力下, 没有看到气泡流则过滤器完好。如果在<350 kPa 的压力下看到了气泡流, 则测试失败。

### 1.6 统计学方法

产率影响因素数据使用 SPSS 22 统计学软件处理, 统计学方法为两组独立样本资料的  $t$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 产率影响因素分析

$^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  传输方式的改变及镍粉催化剂柱的连接与否对  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  捕获的影响, 可通过测量两种改造前后  $\text{CH}_4$  捕获器捕获  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  的活度来比较, 详见表 1。在短接镍粉柱的情况下,  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  经分子筛传输与不经分子筛传输在  $\alpha=0.05$  水平上可以认为有显著的不同。在固定  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  经分子筛传输的情况下, 镍粉柱短路与否在  $\alpha=0.05$  水平上可以认为有显著的不同。

为分别比较两种改造方式对  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  捕获影响的显著性, 以各项对比值均数做柱状图, 如图 3。

$^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  的传输经过和不经分子筛对其捕获有显著影响, 经过分子筛可大大提高  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  的捕获效率, 对  $^{14}\text{C}-\text{ACE}$  产率的影响也是非常显著的; 短接和不短接镍粉柱对  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  的捕获影响更加显著, 短接后可大大提高  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  的捕获效率, 对  $^{14}\text{C}-\text{ACE}$  产率的影响也是非常显著的, 且合成器这两项改进对  $^{14}\text{C}-\text{ACE}$  的产率将有一个共同性地提高。

表 1  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  传输方式的改变及镍粉催化剂柱的连接与否对  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  捕获的影响(MBq)

Table 1 The effect of the change of  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  transmission mode and the connection or not of nickel powder catalyst column on  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  captured(MBq)

试验批次	$^{14}\text{C}-\text{CO}_2$ 传输方式		镍粉柱连接情况					
	不经分子筛	经分子筛	$t$ 值	$P$ 值	短接前	短接后	$t$ 值	$P$ 值
试验 1	4884	12 839			1258	12 321		
试验 2	6216	9694			2886	10 693		
试验 3	5735	10 767	44.6	<0.01	3737	11 433	79.8	<0.01
试验 4	4144	13 801			1961	11 507		
试验 5	6586	12 025			2886	10 767		

显著影响, 经过分子筛可大大提高  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  的捕获效率, 对  $^{14}\text{C}-\text{ACE}$  产率的影响也是非常显著的; 短接和不短接镍粉柱对  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  的捕获影响更加显著, 短接后可大大提高  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  的捕获效率, 对  $^{14}\text{C}-\text{ACE}$  产率的影响也是非常显著的, 且合成器这两项改进对  $^{14}\text{C}-\text{ACE}$  的产率将有一个共同性地提高。

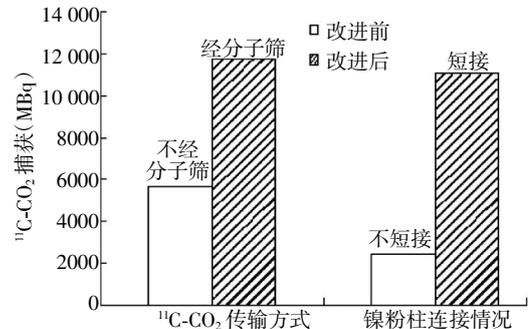


图 3  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  传输方式及镍粉柱连接改进对  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  捕获的影响

Fig.3 The effect of the change of  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  transmission mode and the connection improvement of nickel powder column on  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  captured

在  $^{14}\text{C}-\text{CO}_2$  传输经过分子筛且短接镍粉柱的情况下, 前体加注装置安装前后对  $^{14}\text{C}-\text{ACE}$  产量的影响见表 2。安装前体加注装置前后对  $^{14}\text{C}-\text{ACE}$  产量的影响在  $\alpha=0.05$  水平上可以认为有显著的不同。可见是否安装前体加注装置对  $^{14}\text{C}-\text{ACE}$  产率的影响也很显著。但从均值比较来看对产率的提升并不是特别明显。

表 2 安装前体加注装置前后对合成  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的影响(MBq)

Table 2 Effect of before and after fixing precursors filling device for the synthesis of  $^{14}\text{C}$ -acetate(MBq)

试验批次	未安装前体加注装置	安装前体加注装置	$t$ 值	$P$ 值
试验 1	2368	3959		
试验 2	3034	2812		
试验 3	3441	3145	79.8	<0.01
试验 4	2627	4699		
试验 5	3922	5291		

### 2.2 使用优化后的合成路径进行 $^{14}\text{C}-\text{ACE}$ 全自动合成的结果

使用试验后较为理想的改造方法进行  $^{14}\text{C}-\text{ACE}$  的全自动合成, 共连续生产了 5 次均获成功。生产结束后均进行了质量控制并出具了质控报告, 所得最终产品质控均符合药典 2015 版第四部放射性药品检定法及正电子类放射性药品质量控制指导原则<sup>[7]</sup>(表 3)。

表3  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐质量控制数据  
Table 3 The quality control data of  $^{14}\text{C}$ -acetate

质量参数	标准	试验 1	试验 2	试验 3	试验 4	试验 5
性状	无色、澄清	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
pH 值	4.5~7.5	6.3	6.5	6.1	6.6	6.8
放射化学纯度(%)	≥90	98.9	98.5	99.7	99	99.2
细菌内毒素(EU)	<15.0	<2.00	<2.00	2.44	<2.00	<2.00
无菌	无菌生长	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
活度(MBq)	-	3959	2812	3145	4699	5291
放射性浓度(MBq/ml)	≥370	659.8	468.7	524.2	783.2	881.8

注：表中，“-”表示无此项数据。

采用高效液相色谱法测量  $^{14}\text{C}$ -ACE 的放射纯，显示单一峰(图 4 中 A 线)，该峰与乙酸盐的紫外吸收峰(B 线)一致，保留时间为 8.6 min， $^{14}\text{C}$ -ACE 放射纯>95%。

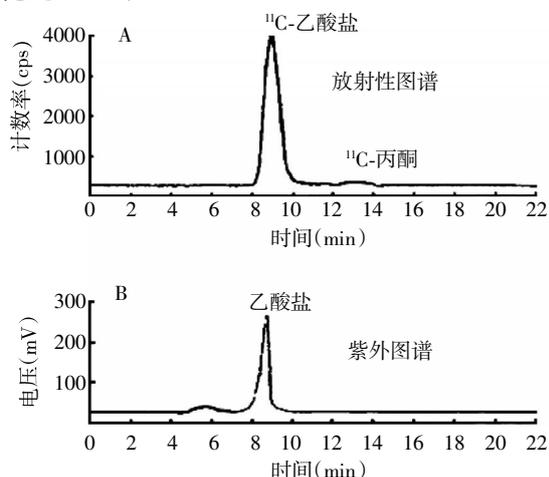


图 4  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的高效液相色谱图和紫外吸收图谱

Fig.4 High performance liquid chromatogram and UV spectrum of  $^{14}\text{C}$ -acetate

### 3 讨论

自动化合成  $^{14}\text{C}$ -ACE 在纯化方面从最初的高效液相色谱法<sup>[8]</sup>、蒸馏法<sup>[9]</sup>发展为后来的固相萃取法<sup>[10]</sup>，从技术上有了很大的发展。固相萃取法无论是在合成过程的时间节省上还是在产品纯度上都有了很大的提升，从近期文献来看<sup>[4,11-12]</sup>，固相萃取法纯化  $^{14}\text{C}$ -ACE 已成为了成熟、稳定、主流的纯化方法。本次实验也采用了固相萃取的方法，从质控结果来看也是符合临床应用要求的。

由于对一些必要部件及电控方面不熟悉，在合成器结构改造过程中遇到了很多困难，也走了很多弯路。因此在合成初期进行相关的学习或者厂家工程师对使用者进行一些培训指导是必要的。

在整个合成器改造过程中，气密性是尤其需要重视的。每次改造后的预实验均需要进行气密性测试、系统性测试，以确保试验过程中不出现放射性事故、漏液等造成试验失败。试验过程中全程监测环境放射性活度，以便出现  $^{14}\text{C}$ -CO<sub>2</sub> 泄漏能够及时发现，保护工作人员的安全。通风系统全程打开。

传输  $^{14}\text{C}$ -CO<sub>2</sub> 时，轰击后的混合靶气体是否经过分子筛装置选择性吸附对  $^{14}\text{C}$ -CO<sub>2</sub> 的捕获影响显著。不经过分子筛装置吸附的， $^{14}\text{C}$ -CO<sub>2</sub> 捕获减少可能是因为传输时流速过快，并且轰击过程中靶气体转化为  $^{14}\text{C}$ -CO<sub>2</sub> 的量较少，混合气体传输过程中  $^{14}\text{C}$ -CO<sub>2</sub> 的捕获效率不高。经过分子筛装置吸附后，传输气体得到了纯化，流速也减慢了， $^{14}\text{C}$ -CO<sub>2</sub> 捕获效率大大提高。

本次实验起初并未短路镍粉催化剂柱，仅通过加热至 400℃ 的办法来防止活性  $^{14}\text{C}$ -CO<sub>2</sub> 被镍粉吸附，但经过多次试验并未合成成功。寻找原因时将 V10 与 NaOH 柱相连，用低放射性水平的  $^{14}\text{C}$ -CO<sub>2</sub> 通过 V26、V29、V9、V10，发现 NaOH 柱上几无放射性，怀疑镍粉柱吸附了  $^{14}\text{C}$ -CO<sub>2</sub>，经短路镍粉柱后，合成获得成功。镍粉柱对  $^{14}\text{C}$ -CO<sub>2</sub> 的完全吸附并不是在所有的合成器上都会发生，吸附阻碍的程度取决于镍粉填充柱的密度及环境。

在反应容器上加装一个格氏试剂注入装置，可通过外部阀门(进样阀)控制开关，以便于在活性物质到达前可以向反应容器中加入 CH<sub>3</sub>MgBr，当打开阀门时氮气压力可将对空气敏感的格氏试剂加入反应容器中。此装置从统计结果上看可有效防止空气对格氏试剂的影响，但从实际操作过程中和数据均值上看对  $^{14}\text{C}$ -ACE 产量的影响却并不显著，究其原因可能是因为格氏试剂并未像我们想象中的那样不稳定，或者也可能是新疆地域干燥、环境湿度低，对格氏试剂的影响小。

综上所述， $^{14}\text{C}$ -ACE 的合成影响因素多，合成产率不稳定，每套合成器均需要对可能影响产率的因素进行考察，以寻找最佳合成路径进行稳定生产，并行必要的质控以保障临床用药安全。合成过程中防止放射性气体泄漏也是合成工作的重要内容

之一,需要特别地关注。本研究通过对  $^{14}\text{C}$ -ACE 合成影响因素的考察,最终确定较为满意的合成路径,所得产品符合放射性药品质量控制指导原则之规定,放化纯度高,产率稳定,可满足临床应用要求。

**利益冲突** 本研究的署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 张奇洲、李毓斌负责药物合成试验、质量控制、数据获取、数据分析等研究,其中张奇洲撰写了本论文并最终修订;李肖红负责临床及影像部分,包括图像分析、对比及质量控制;秦永德负责项目指导和研究方向确定。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] 陈思蓉,何志礼.  $^{18}\text{F}$ -FDG 及  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐 PET/CT 诊断原发及转移性肝细胞癌:一项前瞻性研究的价值与不足分析[J]. 中华核医学杂志, 2009, 29(3): 205-207. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-9780. 2009. 03. 018.  
Chen SR, He ZL.  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{14}\text{C}$ -acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma: the pros and cons of a prespective study[J]. Chin J Nucl Med, 2009, 29(3): 205-207.
- [ 2 ] Ho CL, Yu SC, Yeung DW.  $^{14}\text{C}$ -acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses[J]. J Nucl Med, 2003, 44(2): 213-221.
- [ 3 ] Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{14}\text{C}$ -Acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. J Nucl Med, 2008, 49(12): 1912-1921. DOI: 10. 2967/jnumed. 108. 055087.
- [ 4 ] Runkle AC, Shao X, Tluczek LJ, et al. Automated production of  $^{14}\text{C}$  acetate and  $^{14}\text{C}$  palmitate using a modified GE Tracerlab FX (C-Pro)[J]. Appl Radiat Isot, 2011, 69(4): 691-698. DOI: 10. 1016/j. apradiso. 2011. 01. 002.
- [ 5 ] 王治国,左峰,张国旭,等.  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐 FXC 合成器的改进及产率因素研究[J]. 中国医学装备, 2014, 11(3): 31-33. DOI: 10. 3969/J. ISSN. 1672-8270. 2014. 03. 011.  
Wang ZG, Zuo F, Zhang GX, et al. The improvement and yield factors of  $^{14}\text{C}$ -acetate on FXC[J]. China Med Equip, 2014, 11(3): 31-33.
- [ 6 ] 李彦生. 碳- $^{14}\text{C}$ 乙酸盐的全自动合成及临床前研究[D]. 天津: 天津大学, 2013: 1-47.  
Li YS. The study of automated synthesis of  $^{14}\text{C}$  acetate and its pre-clinical application[D]. Tianjin: Tianjin University, 2013: 1-47.
- [ 7 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009.  
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2009.
- [ 8 ] Davenport RJ, Pike VW, Dowsett K. Automated chemoenzymatic synthesis of no-carrier-added[carbonyl- $^{14}\text{C}$ ]propionyl L-carnitine for pharmacokinetic studies[J]. Appl Radiat Isot, 1997, 48(7): 917-124. DOI: 10. 1016/S0969-8043(97)00026-2.
- [ 9 ] Mitterhauser M, Wadsak W, Krcal A, et al. New aspects on the preparation of [ $^{14}\text{C}$ ] acetate—a simple and fast approach via distillation[J]. Appl Radiat Isot, 2004, 61(6): 1147-1150. DOI: 10. 1016/j. apradiso. 2004. 03. 060.
- [ 10 ] Bar DL, Malleval M, Bonnefoi F, et al. Simple synthesis of [ $^{14}\text{C}$ ] acetate. J Label Compd Radiopharm, 2006, 49: 263-267. DOI: 10. 1002/jlcr. 1024.
- [ 11 ] 甘满权,唐小兰,唐刚华,等.  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐自动化合成改进工艺及 PET/CT 显像[J]. 同位素, 2013, 26(2): 73-78. DOI: 10. 7538/tws. 2013. 26. 02. 0073.  
Gan MQ, Tang XL, Tang GH, et al. Improved automated synthesis and preliminary animal PET/CT imaging of  $^{14}\text{C}$ -acetate[J]. J Isotop, 2013, 26(2): 73-78.
- [ 12 ] 赵雷,杨雁,孙华. 自动化固相萃取法合成  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的影响因素[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2015, 39(3): 224-227, 234. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4114. 2015. 03. 008.  
Zhao L, Yang Y, Sun H. Influential factors of solid-phase extraction method to automate the synthesis of  $^{14}\text{C}$ -acetate[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2015, 39(3): 224-227, 234.

(收稿日期: 2015-08-05)