

(N-[¹⁸F]氟甲基)胆碱的合成与质量控制

王劲 程亮 唐明灯 庄达君

【摘要】目的 研究(N-[¹⁸F]氟甲基)胆碱(¹⁸F-FCH)在日本住友氟碳氮三合一合成装置上的全自动化合成与质量控制。方法 由日本住友回旋加速器生产出来的¹⁸F⁻与CH₂Br₂反应生成中间产物¹⁸FCH₂Br,在高温下通过Ag-Triflate/C柱对其活性进行改造,生成活性更强的¹⁸FC₂H₄SO₃CF₃,再与N,N-二甲基乙醇胺在Sep-Pak C-18柱上常温进行反应,分别用酒精、注射用水、生理盐水淋洗串联在一起的Sep-Pak C-18柱和Sep-Pak CM柱后纯化得到成品。通过高效液相色谱法对合成产品的放化纯度进行检测。结果 合成产品的放化纯度>97%,未校正放化收率为27%,合成耗时38 min。结论 此种合成方法过程简单、操作容易、产品质量稳定,并且合成效率及放化纯度均有所提高。

【关键词】回旋加速器;质量控制;氟甲基胆碱;三氟甲烷磺酸银

Synthesis and quality control of ¹⁸F-fluoromethyl choline Wang Jin*, Cheng Liang, Tang Mingdeng, Zhuang Dajun. *Department of Nuclear Medicine, Fujian Provincial Tumor Hospital, Fuzhou 350014, China Corresponding author: Wang Jin, Email: wj810613@163.com

【Abstract】 Objective To research the automation synthesis and quality control of [¹⁸F]fluoromethyl choline (¹⁸F-FCH) by automatic synthesis module from Japanese sumitomo corporation. **Methods** Intermediate product ¹⁸FCH₂Br was produced by the reaction of CH₂Br₂ with ¹⁸F⁻ which was made by sumitomo cyclotron. ¹⁸FC₂H₄SO₃CF₃ with a higher activity was generated by modifying the activities of ¹⁸FCH₂Br through the Ag-Triflate/C column at high temperature. ¹⁸FC₂H₄SO₃CF₃ reacted with N, N-dimethyl ethanolamine on Sep-Pak C-18 column at room temperature and the products were purified through washing the Sep-Pak C-18 column and Sep-Pak CM column in series with alcohol, water and physiological saline injector respectively. The purity of the final products was detected by high performance liquid chromatography. **Results** The radiochemical purity of ¹⁸F-FCH was above 97%, the uncorrected radiochemical yield was 27%, and the synthesis process last for 38 min. **Conclusion** This synthesis method has more advantages, such as easier operation, higher yields, shorter synthesis time, more stable products with a higher radiochemical purity.

【Key words】 Cyclotron; Quality control; Fluoromethyl choline; Ag-Triflate

胆碱是细胞膜的组成成分之一,肿瘤组织恶性增生增加了对胆碱的需求,肿瘤组织的胆碱摄取速率是反映细胞膜合成速率的指标,因而也是肿瘤细胞增殖的指标。¹¹C-胆碱 PET 显像在脑瘤、肺癌、食道癌、结肠癌以及前列腺癌等恶性肿瘤中的诊断已取得了良好的效果^[1-3]。虽然¹⁸F-FDG PET-CT 显像获得了广泛应用,但在脑组织和盆腔内,¹⁸F-FDG 不能有效区分肿瘤病灶与正常组织,有时还不能区分肿瘤与慢性炎症病灶。胆碱类显像剂与糖类显像

剂的结合,可以弥补¹⁸F-FDG 在前列腺癌、膀胱癌、脑肿瘤诊断中的不足^[4]。由于¹¹C的半衰期较短(20.4 min),使得¹¹C-胆碱在临床上的应用受到限制,而¹⁸F具有较长的半衰期(109.8 min),可以满足多中心同时使用和较长时间显像等要求。(N-[¹⁸F]氟甲基)胆碱(¹⁸F-fluoromethyl choline, ¹⁸F-FCH)是在结构上与¹¹C-胆碱最为接近的化合物,在脑瘤和前列腺癌显像中已经表现出较好的应用前景^[5]。

1 材料与方法

1.1 仪器

HM-10回旋加速器和CFN-MPS100型氟碳氮三合一合成模块为日本住友重工业株式会社产品;

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.03.008

基金项目:国家临床重点专科建设项目

作者单位:350014 福州,福建省肿瘤医院核医学科(王劲,唐明灯);100022,北京安迪科电子有限责任公司(程亮,庄达君)

通信作者:王劲(Email: wj810613@163.com)

高效液相色谱仪为日本岛津制作所分析计测事业部产品；放射性薄层色谱检测器为美国 BIOSCAN 公司产品；恒温磁力搅拌器、真空干燥箱为郑州长城仪器厂产品。

1.2 试剂

$H_2^{18}O$ (丰度 98%) 为日本大阳日酸株式会社产品；无水乙腈、碳酸钾、N, N-二甲基乙醇胺为美国 Sigma 公司产品；Kryptofix2.2.2 (K2.2.2) 为德国 ABX 公司产品；二溴甲烷、三氟甲烷磺酸银为比利时 Acros 公司产品；石墨化炭黑为美国 Supelco 公司产品；4-(4-甲基哌啶)吡啶阴离子交换树脂 (简称 QMA 柱)、C-18 柱、Si 柱、CM 柱为美国 Waters 公司产品；磷酸二氢钠、乙醚、乙醇 (95% 分析纯) 为北京化学试剂厂产品。

1.3 Ag-Triflate/C 的制备

该步骤操作在弱光下的通风橱中进行，首先称取 4 g 三氟甲烷磺酸银置于 100 ml 的烧杯中，向烧杯中加入 40 ml 乙醚，放入磁子后进行磁力搅拌。待三氟甲烷磺酸银全部溶解后，称取 8 g 石墨化炭黑倒入烧杯，加热温度 30℃，直至乙醚挥发完全。将烧杯转移到真空干燥箱内，开启加热电源和真空装置，90℃ 下干燥 1 h，最后将制备好的 Ag-Triflate/C 存放于棕色的玻璃瓶中，密封备用。

1.4 Ag-Triflate/C 的装柱

在暗室里分别称取 0.8 g Ag-Triflate/C 和 0.4 g 石英砂，均匀混合后填充到内径为 0.5 cm 的玻璃管中，两端塞入长度为 0.8 cm 的石棉。最后将填充好的 Ag-Triflate/C 柱安装至日本住友 CFN-MPS100 型合成装置中。

1.5 合成方法

1.5.1 ^{18}F 的生产

在回旋加速器中填充 $H_2^{18}O$ 1.625 ml，通过 $^{18}O(p, n)^{18}F$ 核反应，用 10 MeV、45 μA 的质子束流连续轰击靶 50 min，经气动方式将 ^{18}F 从靶体传到合成装置的靶水回收瓶中。

1.5.2 ^{18}F 的捕获

从靶水回收瓶中压出 ^{18}F 通过 QMA 柱， ^{18}F 被捕获在 QMA 柱上，这时内置在合成模块中的放化活度探头 RI1 测量出捕获到的 ^{18}F 活度。

1.5.3 ^{18}F 的洗脱

用 0.9 ml $K_{2.22}/K_2CO_3$ 溶液 ($K_{2.22}$ 化学名为 4, 7, 13, 16, 21, 24-六氧-1, 10-二氮双环[8.8.8]二十六烷)

将吸附在 QMA 柱上的 ^{18}F 淋洗至反应瓶，另一个放化活度探头 RI2 会监测洗脱到反应瓶中的 ^{18}F 的活度。由于下一步加入 CH_2Br_2 与 ^{18}F 进行亲核反应，反应体系中残留的任何极其微量的水分都会明显降低合成效率，所以在真空的状态下加热除去乙腈与水的共沸物，蒸干后继续向反应瓶中加入 0.3 ml 无水乙腈，加热蒸干，目的是进一步除水^[7]。

1.5.4 CH_2Br_2 的取代反应

加入无水乙腈溶解 CH_2Br_2 至反应瓶 (50 μl CH_2Br_2 溶解于 1.8 ml 乙腈中)，在 90℃ 进行取代反应生成中间体 $^{18}FCH_2Br$ 。

1.5.5 $^{18}FCH_2Br$ 的纯化

将得到的 $^{18}FCH_2Br$ 溶解在乙腈溶液中，反应体系中的物质主要有 $^{18}FCH_2Br$ 、 CH_3CN 、 CH_2Br_2 、 $CH_2^{18}F_2$ ，因为 CH_2Br_2 远远过量，所以 $CH_2^{18}F_2$ 的量可以忽略。提纯方法采用气相色谱法，在 120℃ 下加热整个反应体系，并用 50 ml/min 的氮气流将气化的 $^{18}FCH_2Br$ 、 CH_3CN 、 CH_2Br_2 吹出，经过 4 根串联 Sep-Pak Si 柱进行分离，分离过程中的废气被回收至放射性气体回收罐中。在最后一根 Sep-Pak Si 柱附近放置一个放射性探头，当放射性探头增大到极限时，切换三通阀门 FBMV2，氮气吹扫带放射性的 $^{18}FCH_2Br$ 进入 Ag-Triflate/C 柱。

1.5.6 $^{18}FC_2H_4SO_3CF_3$ 的合成

$^{18}FCH_2Br$ 在氮气流相的负载下，通过已经加热到 230℃ 的 Ag-Triflate/C 柱， $^{18}FCH_2Br$ 与 Ag-Triflate 迅速反应生成了化学活性更高的 $^{18}FC_2H_4SO_3CF_3$ ^[8]。 $^{18}FC_2H_4SO_3CF_3$ 的合成示意图见图 1。

1.5.7 ^{18}F -FCH 的合成

$^{18}FC_2H_4SO_3CF_3$ 在氮气的载带下，经过预装入 100 μl N, N-二甲基乙醇胺的 C-18 柱并迅速反应生成产品 ^{18}F -FCH。

1.5.8 ^{18}F -FCH 的纯化

由于反应物 N, N-二甲基乙醇胺过量，需要将其除去。采用的方法是在 C-18 柱下串联一个 Sep-Pak CM 柱，Sep-Pak CM 柱为弱阳离子交换柱。用 95% 的乙醇淋洗 C-18 柱，此时乙醇将没有参加反应的 N, N-二甲基乙醇胺淋洗下来，流入废液瓶。然后用注射用水淋洗 C-18 与 CM 串联柱，Sep-Pak CM 柱将 ^{18}F -FCH 捕获，最后用生理盐水淋洗，生理盐水中的钠离子与 ^{18}F -FCH 完成离子交换，被产品瓶接收。

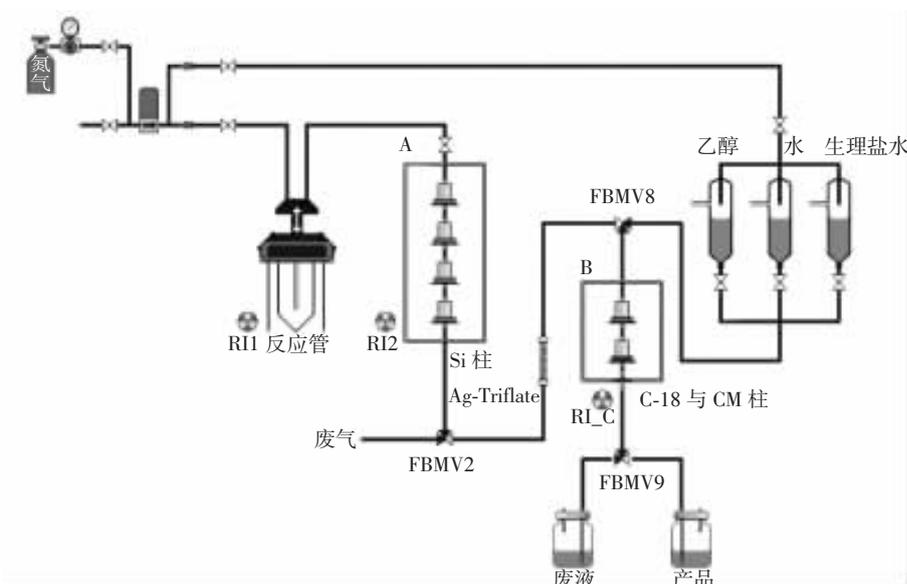


图1 $^{18}\text{F}\text{C}_2\text{H}_4\text{SO}_3\text{CF}_3$ 的合成示意图 图中, R11, R12 为放射性探头; FBMV2、FBMV8、FBMV9 为三通阀门。

Fig.1 Schematic diagram for the synthesis of $^{18}\text{F}\text{C}_2\text{H}_4\text{SO}_3\text{CF}_3$

1.6 ^{18}F -FCH 的质量控制

1.6.1 高效液相色谱法

用高效液相色谱对产品进行质量控制,以 20% 的乙腈水溶液为流动相(含 0.025 mol/L 的 NaH_2PO_4),流速为 1 ml/min^[9],紫外检出波长设定在 250 nm,放射性检测器为美国 BIOSCAN 公司 B-FC-3200 型放射性检测器。

1.6.2 薄层色谱法

用毛细玻璃管蘸取产品在 1 cm×10 cm 的硅胶板上点上直径约为 1 mm 的样品点,待硅胶板上的液体基本蒸发完全后,将硅胶板放入盛有展开剂的展开缸中,展开剂为乙醇:水=9:1 的溶剂,注意展开剂的液面低于样品点的位置。当展开剂展开到 9.5 cm 时即可将硅胶板取出,晾干后用美国 BIOSCAN 公司 B-FC-3600 型放射性检测器检测,得到薄层色谱曲线。

2 结果

利用住友 CFN-MPS100 型合成装置进行 ^{18}F -FCH 的全自动合成,整个合成过程无需进行人为干预,避免了操作人员被射线照射的危险,合成耗时 38 min,未校正放化收率为 27%,放化纯度 >97%,为 ^{18}F -FCH 的临床应用提供了保证。从 ^{18}F -FCH 的高效液相色谱图像(图 2)可以看出, ^{18}F -FCH 的保留时间为 3 min, 1.1 min 时的放射性峰为 $^{18}\text{F}^-$ 。从 ^{18}F -FCH 的薄层色谱图(图 3)可以得出,产品 ^{18}F -

FCH 的比移值为 0.57, ^{18}F 在原点。

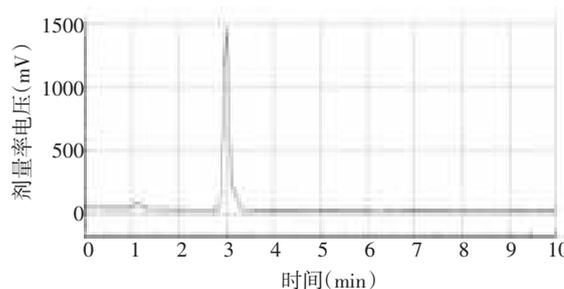


图2 (N-[^{18}F]氟甲基)胆碱的高效液相色谱图

Fig.2 High performance liquid chromatography of ^{18}F -fluoromethyl choline

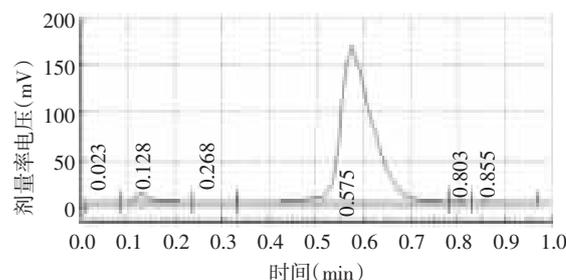


图3 (N-[^{18}F]氟甲基)胆碱的薄层色谱图

Fig.3 Thin-layer chromatography of ^{18}F -fluoromethyl choline

3 讨论

^{18}F -FCH 的代谢途径与 ^{11}C -胆碱极为相似,主要代谢产物是磷酸氟代胆碱,可应用于脑瘤、乳腺癌、结肠癌、肺癌等多种肿瘤的显像。国内文献中

对 ^{18}F -氟乙基胆碱的报道较多, 尚未检索到 Ag-Triflate/C 对 $^{18}\text{FCH}_2\text{Br}$ 进行活性改造合成 ^{18}F -FCH 的文章。与合成 ^{18}F -氟乙基胆碱相比, 本研究探索的合成路线更加简单, 所用前体为 CH_2Br_2 , 价格便宜且容易得到; 而合成 ^{18}F -氟乙基胆碱则必须用到前体 1,2-二对甲苯磺酰基乙烷, 其价格昂贵且采购期长。合成 ^{18}F -氟乙基胆碱必须用到两个反应管, 而在本研究中合成 ^{18}F -FCH 只需要一个反应管即可, 更加简便快速。

Ag-Triflate/C 对 $^{18}\text{FCH}_2\text{Br}$ 进行活性改造使产品的收率得到大幅度提高, 丰富了 ^{18}F -FCH 合成方法, 弥补了 ^{11}C -胆碱半衰期短的缺陷。在本方法的合成过程中, 有两步过程比较关键, 首先是 Ag-Triflate/C 的制作较为苛刻, 需要在弱光的条件下进行, 以避免三氟甲烷磺酸银见光分解; 其次是在 $^{18}\text{FCH}_2\text{Br}$ 分离时, 要始终注意 Si 柱旁边的放射性活度探头 RI2 的变化, 当 RI2 的读数不再增长时, 即表明 $^{18}\text{FCH}_2\text{Br}$ 已经被完全捕获, 此时才可切换三通阀, 将 $^{18}\text{FCH}_2\text{Br}$ 吹入加热状态下的 Ag-Triflate/C 柱, 进行 $^{18}\text{FCH}_2\text{Br}$ 的活性改造, 氟化过程耗时 1 分 28 秒, 此期间完成了 $^{18}\text{FCH}_2\text{Br}$ 、 CH_3CN 、 CH_2Br_2 在 Sep-Pak Si 柱上的气相分离, 当放射性检测探头 RI2 的活度达到最大值时表明中间产物 $^{18}\text{FCH}_2\text{Br}$ 完全被富集到最后一根 Sep-Pak Si 柱上。虽然 Ag-Triflate/C 的制备过程较繁琐, 但 Ag-Triflate/C 可以反复使用, 实践证明 Ag-Triflate/C 在反复使用 45 次后依然能够保证很好的效果。

该合成过程中应注意的是, 乙醚易挥发且极易燃, 操作中应避免明火或撞击; 另外, 三氟甲烷磺

酸银对皮肤有强腐蚀性, 整个操作过程中需带乳胶手套, 并避免沾污到皮肤。

参 考 文 献

- [1] Shao X, Hockley BG, Hoareau R, et al. Fully automated preparation of [^{11}C] choline and [^{18}F] fluoromethylcholine using TracerLab synthesis modules and facilitated quality control using analytical HPLC[J]. Appl Radiat Isot, 2011, 69(2): 403-409.
- [2] Slaets D, De Bruyne S, Dumolyn C, et al. Reduced dimethylaminoethanol in [^{18}F] fluoromethylcholine: an important step towards enhanced tumour visualization[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(11): 2136-2145.
- [3] Piel M, Bauman A, Baum R, et al. Improved automated synthesis of [^{18}F] fluoroethylcholine for prostate cancer imaging using PET/CT[J]. J Nucl Med, 2006, 47(Suppl 1): 135-137.
- [4] Pascali G, D'Antonio L, Bovone P, et al. Optimization of automated large-scale production of [^{18}F] fluoroethylcholine for PET prostate cancer imaging[J]. Nucl Med Biol, 2009, 36(5): 569-574.
- [5] Piel M, Bauman A, Baum RP, et al. Improved automated synthesis of [^{18}F] fluoroethylcholine as a radiotracer for cancer imaging[J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(9): 3171-3175.
- [6] Li Z, Vance DE. Phosphatidylcholine and choline homeostasis[J]. J Lipid Res, 2008, 49(6): 1187-1194.
- [7] 周丽娜, 吴宁. PET/CT 新型分子显像剂在肿瘤个体化药物治疗中的应用[J]. 国际医学放射学杂志, 2011, 34(1): 61-64.
- [8] Zhang H, Tian M, Oriuchi N, et al. ^{11}C -choline PET for the detection of bone and soft tissue tumours in comparison with FDG PET[J]. Nucl Med Commun, 2003, 24(3): 273-279.
- [9] Kwee SA, DeGrado TR, Talbot JN, et al. Cancer imaging with fluorine-18-labeled choline derivatives[J]. Semin Nucl Med, 2007, 37(6): 420-428.

(收稿日期: 2013-07-16)