

## · 指南与共识 ·

# 中国固体靶放射性核素制备与应用共识

中华医学会核医学分会《中国固体靶工作委员会应用共识》编写委员会 中国核学会放射性药物分会 北京市核医学质量控制和改进中心

通信作者: 李亚明, Email: ymli2001@163.com; 杨志, Email: pekyz@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190904-00190

## Expert consensus on the preparation and application of solid target radionuclides in China

*Writing Committee of Chinese Society of Nuclear Medicine for the expert consensus on the preparation and application of solid target radionuclides in China, Chinese Society of Radiopharmaceutical Sciences-Chinese Nuclear Society, Beijing Quality Control and Improvement Center for Nuclear Medicine*

*Corresponding authors: Li Yaming, Email: ymli2001@163.com; Yang Zhi, Email: pekyz@163.com*

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190904-00190

为促进固体靶放射性核素在我国的生产、研究及临床转化,中华医学会核医学分会《中国固体靶工作委员会应用共识》编写委员会、中国核学会放射性药物分会、北京市核医学质量控制和改进中心撰写了《中国固体靶放射性核素制备与应用共识》(以下简称《共识》)。《共识》内容结合了国际原子能机构(International Atomic Energy Agency, IAEA)官方的发布数据和已有的文献数据<sup>[1]</sup>,同时编写委员会征求了主要参与单位(中国核学会放射性药物分会、北京市核医学质量控制和改进中心)的意见,旨在为更多的生产机构提供专业信息、为更好地纯化固体靶放射性核素提供技术方法,以获得高比活度、高化学纯的核医学分子探针,并有效提高已有的医用回旋加速器的生产能力,从而推动基于固体靶放射性核素标记放射性药物的临床使用。本共识可能存在很多不足,望能得到有益的反馈与指正,以便进一步完善。

### 一、概述

近 20 年来,中国放射性药物在核医学领域的应用快速增长,特别是医用回旋加速器的广泛使用,为放射性药物的生产提供了坚实的放射性核素来源保障。目前国际上已有多种由医用回旋加速器生产的固体靶放射性核素——区别于医用回旋加速器常规的液体靶和气体靶靶件,依托固体靶靶件生产的放射性核素被报道(表 1)。得益于医用回旋加速器技术的进步及对新型标记化合物的临床需求,固体靶放射性核素已获得了药学、医学、材料学等领域学者的广泛关注。目前,IAEA 推荐了 2 种可称为“新兴 PET 核素”的医用核素,即铜-64(<sup>64</sup>Cu) 和碘-124(<sup>124</sup>I);另 1 种备选核素为锆-89(<sup>89</sup>Zr),由于其表现出与单克

隆抗体(简称单抗)相匹配的半衰期,有望加入到“新兴 PET 核素”的小家族中。本共识重点介绍<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr 和<sup>124</sup>I 这 3 种 PET 固体靶放射性核素。

### 二、配备固体靶加速器的前端设计、场地准入和热室防护等

除须满足回旋加速器的通用布局需求外,固体靶放射性核素与常规核素相比,具有核素杂质多、半衰期长、辐射剂量率高、多为固态金属等特点,在设施建设方面需提高辐射屏蔽等级和安全防盗级别。由于固体靶靶片有被击穿的可能性,须制定应对此事故的必要措施,场地须具备靶片传输失败等状况的应对措施和工具。从日常操作角度而言,场地布局方面需预留制靶区域(有条件时可配置金工室),包括电镀、烧结工艺的设备和制备材料和条件。

区别于液体靶和气体靶,固体靶的热室需要特殊定制,操作相对复杂,靶片需要溶解、纯化等操作。对于配置 2 种以上核素靶片的气动传输系统,须在热室接收的前端配置靶片分配装置,将靶片分配到安装了不同核素化学系统的目标热室中,以便进行下一步操作。一般后处理的化学系统热室建议配备机械手。

固体靶热室一般分为 3 个部分:转移存储单元、电镀纯化单元和纯化合成单元。转移存储单元多固定于热室下部不需要移除,在其背部有靶片传递管。电镀纯化单元多位于热室左方上侧,纯化合成单元多位于热室右方上侧,且易于传递到分装系统。

1. 热室结构。支撑结构材料建议用环氧处理后的碳钢,并要经过打磨,糙度最大不超过 0.5 μm。铅板充分重叠,屏蔽铅元素为第 1 层融化铸块,纯度为:Pb 98% + Sb 2%。热室外周铅厚度不低于

表 1 医用回旋加速器制备的部分固体靶放射性核素及其生产方式

核素分类及名称	半衰期	衰变方式	(p, n)反应	靶材料	轰击能量(MeV)	轰击产率(MBq/μAh)
<b>正电子核素</b>						
<sup>64</sup> Cu(铜)	12.7 h	$\beta^+$ 、 $\beta^-$ 、 $\gamma$	<sup>64</sup> Ni	金属	10.0~15.0	703.0
<sup>66</sup> Ga(镓)	9.49 h	$\beta^+$ 、 $\gamma$	<sup>66</sup> Zn	金属	16.0	370.0
<sup>86</sup> Y(钇)	14.7 h	$\beta^+$ 、 $\gamma$	<sup>86</sup> Sr	碳酸盐	18.0	55.5
<sup>89</sup> Zr(锆)	78 h	$\beta^+$ 、 $\gamma$	<sup>89</sup> Y	金属	15.0	925.0
<sup>124</sup> I(碘)	4.18 d	$\beta^+$ 、 $\gamma$	<sup>124</sup> Te	氧化物	14.7	18.5
<b>单光子核素</b>						
<sup>67</sup> Ga(镓)	78 h	$\gamma$	<sup>67</sup> Zn	金属	15.0	370.0
<sup>123</sup> I(碘)	13.27 h	$\gamma$	<sup>123</sup> Te	氧化物	16.0	148.0

100 mm, 中间层铅厚度不低于 75 mm, 建议提供内置摄像头和铅玻璃用于直接观察。设备保证在环境监控和安全条件下, 具有安全互锁机制。

2. 密封系统。热室门建议用丙烯酸玻璃门, 为了达到最佳密封效果并保持热室内负压在接口处, 在门周围安装密封垫, 无需安装机械锁。即使在没有电和气动电源供给情况下, 也可以保障密封。

3. 空气质量。为了保护产品和用户, 要保证热室内负压, 避免核素泄露引发事故。通过连续抽风通道保证负压( $\geq -30$  Pa), 每小时 30 次通风。空气达到 B 级标准(至少 $\leq 3500$  颗粒/ $m^3$ , 粒子  $\Phi 0.5\ \mu m$ ), 符合我国药品良好生产质量管理规范(good manufacturing practices, GMP) 大纲药品无菌要求。

### 三、固体靶放射性核素生产、质量控制、标记及临床前转化

1. <sup>64</sup>Cu 固体靶放射性核素。通过<sup>64</sup>Ni(p, n)<sup>64</sup>Cu 反应制备高比活度的<sup>64</sup>Cu 是目前最常用的方法, 其主要通过在加速器轰击<sup>64</sup>Ni, 而后通过化学分离、纯化获得<sup>64</sup>Cu。由于<sup>64</sup>Ni 较为昂贵, 常用的做法是将其电镀到金质靶片上。

固体靶放射性核素<sup>64</sup>Cu 主要以 CuCl<sub>2</sub> 形式存在, 其质量控制指标主要包括: 外观、放射性核素鉴定、放射性核素纯度鉴定、放化纯鉴定、pH 值测定、金属离子测定、无菌检查和细菌内毒素检查。

<sup>64</sup>Cu<sup>2+</sup> 的螯合基团较多, 其中较为稳定、最为常用的螯合基团为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)、1,4,8,11-四氮杂环十二烷-1,4,8,11-四乙酸(1,4,8,11-tetraazacyclododecane-1,4,8,11-tetraacetic acid, TETA) 和 4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮双环[6.6.2]十六烷{4,11-bis(carboxymethyl)-1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecane, CB-

TE2A}<sup>[2]</sup>。<sup>64</sup>Cu<sup>2+</sup> 融合反应一般在乙酸铵-乙酸钠缓冲液中进行, 浓度为 0.1~0.5 mol/L。<sup>64</sup>Cu<sup>2+</sup> 与不同的螯合基团反应, 条件各不相同, 如与 DOTA 结合物反应时要求 pH 值为 5.0~6.5, 反应温度为室温至 95 °C, 反应时间为 30~60 min。

<sup>64</sup>Cu 标记的分子探针主要有<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub><sup>[3]</sup>、<sup>64</sup>Cu-乏氧显像剂、<sup>64</sup>Cu-生长抑素受体配体、<sup>64</sup>Cu-整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体配体、<sup>64</sup>Cu-蛋白质或抗体、<sup>64</sup>Cu-纳米粒等, 其中<sup>64</sup>Cu-二乙酰基-(甲基缩氨基硫脲)(diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone, ATSM) 已用于肿瘤患者乏氧显像研究,<sup>64</sup>Cu-奥曲肽配体已广泛用于神经内分泌肿瘤的诊断和治疗,<sup>64</sup>Cu-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)-617 已用于前列腺癌患者研究。<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 也有望快速转化为临床应用, 在前列腺癌、乳腺癌、脑创伤、恶性黑色素瘤等多种肿瘤的 PET 显像方面具有潜力<sup>[4-5]</sup>。

2. <sup>89</sup>Zr 固体靶放射性核素。<sup>89</sup>Zr 可以通过<sup>89</sup>Y(p, n)<sup>89</sup>Zr 反应制备, 并通过化学分离、纯化。合格的<sup>89</sup>Zr 探针应为无色透明、无菌、无热原、稳定的水溶液, 其放化纯不应小于 90%, 放射性浓度测量误差小于 10%。

<sup>89</sup>Zr 的标记主要为间接标记法, 即<sup>89</sup>Zr 与预先连接在载体上的双功能螯合基团生成配合物从而完成标记, 常用的螯合剂为去铁胺(deferoxamine, DFO)。DFO 包含 3 个异羟肟酸基团, 可与<sup>89</sup>Zr 生成稳定的络合物。

自<sup>89</sup>Zr 首次应用于 PET 显像以来<sup>[6]</sup>, 学者已相继进行了多项<sup>89</sup>Zr 标记单抗的临床前研究, 包括西妥昔单抗、替伊莫单抗、利妥昔单抗、贝伐珠单抗和曲妥珠单抗等。上述<sup>89</sup>Zr 标记的抗体均显示出良好的临床转化前景<sup>[7-8]</sup>。

3. <sup>124</sup>I 固体靶放射性核素。使用<sup>124</sup>TeO<sub>2</sub> 通过<sup>124</sup>Te(p, n)<sup>124</sup>I 核反应进行<sup>124</sup>I 生产<sup>[9-10]</sup>。通过该反应制备的<sup>124</sup>I 具有较好的核纯度, 且对质子的能量要求

仅为 14 MeV, 但产率相对较低。由于<sup>124</sup>I 核素具有能够升华的独特物理性质, 因此, 在进行质子轰击时, 需要设置小倾斜角的靶体, 这样能够使得质子束分散在更大的靶面上, 从而降低功率密度, 获得更好的散热效果。<sup>[124]</sup>I NaI 的放化纯由薄层放射性扫描仪检测, 流动相为甲醇和水( $V:V=75:25$ ), 固定相为纤维素。

<sup>124</sup>I 的化学标记方法与有机化学中非放射性碘参与的化学反应相似。<sup>124</sup>I 的标记方法主要分为亲核取代和亲电取代 2 种。其中亲电形式的碘化方法操作简单、标记率高且标记产物稳定, 是标记<sup>124</sup>I 最常用的方法。针对生物大分子如抗体和多肽等,<sup>124</sup>I 的标记方法又可分为直接标记法和间接标记法。

目前用于诊断神经母细胞瘤和嗜铬细胞瘤的<sup>124</sup>I-间碘苄胍(metiodioenzylguanidine, MIBG), 乏氧显像剂如<sup>124</sup>I-碘代硝基咪唑核苷(iodoazomycin arabinoside, IAZA), 用于肿瘤细胞增殖的显像剂如<sup>124</sup>I-5-碘-2'-脱氧尿苷(5-ido-2'-deoxyuridine, IUdR) 和  $m\text{-[}^{124}\text{I}\text{]碘苯基吡咯并吡喃}$ 作为用于分子影像的放射性显像剂已被应用于临床前(或临床)研究<sup>[11-13]</sup>。

#### 四、固体靶放射性核素使用、运输过程中的辐射防护

固体靶放射性核素的使用及运输须遵守放射性核素的相关规定。根据 2005 年 9 月 14 日发布的《放射性同位素与射线装置安全和防护条例》<sup>[14]</sup>, 应对放射性同位素从生产、销售和使用 3 个环节进行全过程监管。

生产、销售、使用放射性同位素和射线装置的单位应当依照《中华人民共和国放射性污染防治法》<sup>[15]</sup>和《放射性同位素与射线装置安全和防护条例》<sup>[14]</sup>规定取得许可证。对于无条件生产又需要使用固体靶放射性核素的单位, 从可生产的单位转入固体靶放射性核素时, 应根据《中华人民共和国放射性污染防治法》<sup>[15]</sup>和《放射性同位素与射线装置安全和防护条例》<sup>[14]</sup>的相关规定操作。

#### 五、展望

本共识特别强调了<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>124</sup>I 3 种固体靶放射性核素, 基于三者标记的正电子放射性药物在特定疾病的 PET 诊断方面具有独特优势, 表现出较好的临床应用前景, 在欧洲、美国、日本、韩国等主要放射性药物生产国家中已有大量固体靶 PET 核素标记的探针用于临床或临床前研究。由于其独特的核素衰变性质及普遍较长的物理半衰期, 固体靶放射性核素除在临床应用外, 还可用于新材料及抗体的

临床前体内靶向性及药代动力学评估等。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

编写委员会成员名单 朱华(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科);张锦明(中国人民解放军总医院核医学科);杜进(中国同辐股份有限公司总工程师办公室);杨敏(江苏省原子医学研究所分子影像中心);唐刚华(南方医科大学南方医院核医学科);程登峰(复旦大学附属中山医院核医学科);李宸[亿比亚(北京)粒子加速器技术有限公司放射药物解决方案部];李国祥(中国同辐股份有限公司技术开发部);李子颖(中国同辐股份有限公司技术开发部);徐宇平(江苏省原子医学研究所分子影像中心);李亚明(中国医科大学附属第一医院核医学科);杨志(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科)

#### 参 考 文 献

- [1] International Atomic Energy Agency. Cyclotron produced radionuclides: emerging positron emitters for medical applications: <sup>64</sup>Cu and <sup>124</sup>I [M]. Vienna: IAEA, 2016: 1-51.
- [2] Wadas TJ, Wong EH, Weisman GR, et al. Coordinating radiometals of copper, gallium, indium, yttrium, and zirconium for PET and SPECT imaging of disease [J]. Chem Rev, 2010, 110(5): 2858-2902. DOI: 10.1021/cr900325h.
- [3] 朱华, 王风, 刘特立, 等. 新型固体靶核素<sup>64</sup>Cu 的生产、质控及 microPET 显像 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(12): 797-800. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.006.
- [4] Zhu H, Wang F, Liu TL, et al. Production, quality control and micro PET analysis of novel solid-target based radionuclide <sup>64</sup>Cu [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(12): 797-800. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.006.
- [5] Qin C, Liu H, Chen K, et al. Theranostics of malignant melanoma with <sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> [J]. J Nucl Med, 2014, 55(5): 812-817. DOI: 10.2967/jnumed.113.133850.
- [6] Wu Y, Zhu H, Zhang B, et al. Synthesis of site-specific radiolabeled antibodies for radioimmunotherapy via genetic code expansion [J]. Bioconjug Chem, 2016, 27(10): 2460-2468. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00412.
- [7] 程思源, 洪浩, 朱小华. <sup>89</sup>Zr 正电子显像剂的制备及进展 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(11): 733-737. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.016.
- [8] Cheng SY, Hong H, Zhu XH. Recent progress of <sup>89</sup>Zr tracers for PET imaging [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(11): 733-737. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.016.
- [9] Sharma SK, Sevak KK, Monette S, et al. Preclinical <sup>89</sup>Zr immuno-PET of high-grade serous ovarian cancer and lymph node metastasis [J]. J Nucl Med, 2016, 57(5): 771-776. DOI: 10.2967/jnumed.115.167072.
- [10] Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Durack JC, et al. A phase I / II study for analytic validation of <sup>89</sup>Zr-J591 immunoPET as a molecular imaging agent for metastatic prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(23): 5277-5285. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0552.
- [11] 朱华, 王风, 郭晓轶, 等. 固体靶 PET 核素碘-124 的制备、质控及甲状腺分子显像 [J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(2): 364-367. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2018.02.027.

- Zhu H, Wang F, Guo XY, et al. Preparation, quality control and thyroid molecule imaging of solid-target based radionuclide iodine-124[J]. J Peking Univ Health Sci, 2018, 50(2): 364-367. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2018.02.027.
- [10] 李立强,王风,刘特立,等.碘-124 的生产、标记及在肿瘤 PET 分子影像的应用[J].同位素,2018,31(3): 188-197. DOI: 10.7538/tws.2018.31.03.0188.
- Li LQ, Wang F, Liu TL, et al. Production of iodine-124 and its application in PET molecular imaging [J]. Journal of Isotopes, 2018, 31(3): 188-197. DOI: 10.7538/tws.2018.31.03.0188.
- [11] Blasberg RG, Roelke U, Weinreich R, et al. Imaging brain tumor proliferative activity with [ $^{124}\text{I}$ ]iododeoxyuridine[J]. Cancer Res, 2000, 60(3): 624-635.
- [12] Robinson MK, Doss M, Shaller C, et al. Quantitative immuno-positron emission tomography imaging of HER2-positive tumor xenografts with an iodine-124 labeled anti-HER2 diabody[J]. Cancer Res, 2005, 65(4): 1471-1478. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2008.
- [13] Wang F, Liu TL, Li LQ, et al. Production, quality control of next-generation PET radioisotope iodine-124 and its thyroid imaging[J]. J Radio Nucl Chem, 2018, 318: 1999-2006.
- [14] 中华人民共和国国务院.放射性同位素与射线装置安全和防护条例[Z]. 2005-09-14.
- State Council of the PRC. Regulations for safety and protection against radioisotopes and radiation-emitting apparatus[Z]. 2005-09-14.
- [15] 全国人民代表大会常务委员会.中华人民共和国放射性污染防治法[Z]. 2003-10-01.
- Standing Committee of the National People's Congress. Law of the People's Republic of China on the prevention and control of radioactive pollution[Z]. 2003-10-01.

(收稿日期:2019-09-04)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

#### 一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下四项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

#### 二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

#### 三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。确需著录同等贡献作者时,可在脚注作者项后另起一行著录“前×位作者对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需注录其单位,以 \*、#、△、※ 等顺序标注。同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。