

# <sup>18</sup>F-FLT的标记前体Nosyl-FLT的HPLC-ELSD法测定

蒋泉福<sup>1</sup>, 陆春雄<sup>1,2\*</sup>, 周杏琴<sup>1</sup>

(1. 江苏省原子医学研究所, 卫生部核医学重点实验室, 江苏无锡 214063; 2. 江南大学化学与材料工程学院, 江苏无锡 214122)

**摘要:** 建立了 HPLC-ELSD 法测定 Nosyl-FLT, 采用 C<sub>8</sub> 色谱柱, 流动相为甲醇-水-三氟乙酸 (90 : 10 : 0.1)。Nosyl-FLT 在 0.2 ~ 2 mg/ml 浓度范围内线性关系良好, 检测限为 5 ng, RSD 小于 1.25%。

**关键词:** Nosyl-FLT; 高效液相色谱; 蒸发光散射检测器; 测定

中图分类号: O657.7<sup>2</sup> 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2010)01-0038-03

## Determination of Nosyl-FLT as Labeling Precursor of <sup>18</sup>F-FLT by HPLC-ELSD

JIANG Quanfu<sup>1</sup>, LU Chunxiong<sup>1,2\*</sup>, ZHOU Xingqin<sup>1</sup>

(1. Key Lab. of Nuclear Medicine, Ministry of Health, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063;

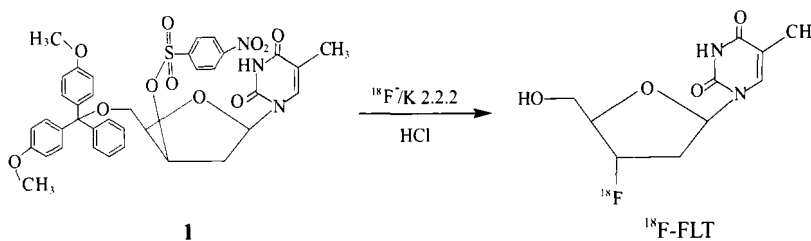
2. School of Chemical & Material Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122)

**ABSTRACT:** An HPLC-ELSD method was established for the determination of Nosyl-FLT. A C<sub>8</sub> column was used with the mobile phase of methanol-water-trifluoroacetate (90 : 10 : 0.1). The calibration curve was linear in the concentration range of 0.2 - 2 mg/ml. The limit of detection was 5 ng and RSDs were less than 1.25%.

**Key Words:** Nosyl-FLT; HPLC; ELSD; determination

[5'-O-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)-2'-脱氧-3'-O-(4-硝基苯磺酰基)-β-D-苏型呋喃戊糖基] 胸苷 (Nosyl-FLT, **1**) 是肿瘤细胞增殖显像剂 3'-脱

氧-3'-氟胸腺嘧啶脱氧核苷 (<sup>18</sup>F-FLT) 的标记前体之一<sup>[1]</sup>, 化学反应式如下:



<sup>18</sup>F-FLT 化学性质稳定, 在体内分解较慢, 一般用于检测细胞增殖等<sup>[2,3]</sup>, 通过正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 显像反

映胸苷激酶 1 (TK-1) 的活性, 从而间接反映肿瘤细胞的增殖状况。研究表明<sup>[4-6]</sup>, <sup>18</sup>F-FLT 对肿瘤细胞的特异性高于目前临床常用的肿瘤 PET 药物 <sup>18</sup>F-FDG (脱氧葡萄糖), 在早期无创评价肿瘤治疗反应及预后评估方面具有重要价值, 是具有应用前景的 PET 显像剂。

### 1 仪器与试剂

600 型高效液相色谱仪和 2420 型蒸发光散射检测器 (Waters 公司)。

**1** 对照品 (HPLC 检测纯度为 99.7%)、**1** 样品均为本室

收稿日期: 2009-02-03; 修回日期: 2009-07-22

基金项目: 国家自然科学基金 (20573048, 20676051), 江苏省自然科学基金 (BK2008111、BK2008112) 和江苏省卫生厅课题 (H200624)

作者简介: 蒋泉福 (1979-), 男, 助理研究员, 从事放射性药物研究。

通信联系人: 陆春雄 (1975-), 男, 助理研究员, 从事放射性药物研究。

Tel: 0510-85514482×3523

E-mail: luchunxiong@yahoo.com.cn

自制：甲醇为色谱纯，水为超纯水，其它试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液配制

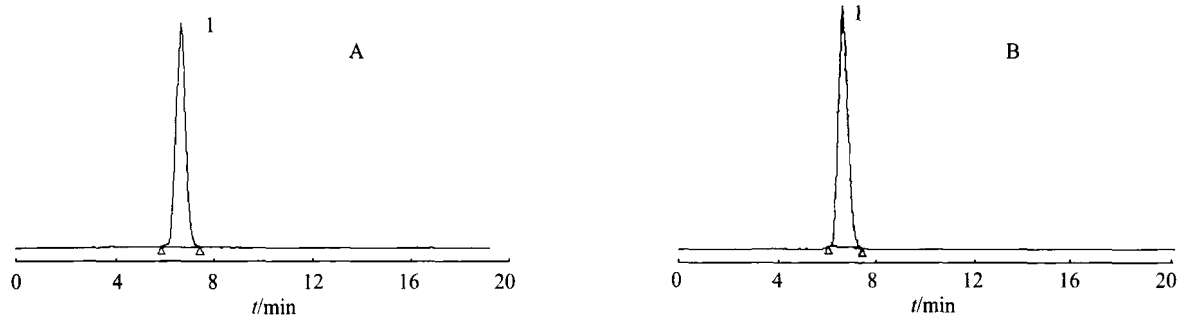
**对照品溶液：**精密称取 **1** 对照品 100 mg，置 100 ml 量瓶中，加甲醇溶解并定容，得浓度为 1 mg/ml 的对照品溶液。

**供试品溶液：**同上配制浓度为 1 mg/ml 的供试品溶液。

### 2.2 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱 Lichrospher C<sub>8</sub> 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 甲醇-水-三氟乙酸 (90 : 10 : 0.1); 流速 0.8 ml/min; 进样量 20 μl; 柱温 室温; ELSD 漂移管温度 45 °C; 载气 (N<sub>2</sub>) 压力 25 psi。

分别取对照品和供试品溶液进样测定，色谱图见图 1。溶剂不干扰测定。



A: 对照品溶液, B: 供试品溶液

1-1

图 1 典型色谱图

### 2.3 线性试验

精密称取 **1** 对照品适量，用甲醇溶解并稀释成 50 mg/ml 的溶液，分别精密量取 0.2、0.5、1、1.5、2 ml，各置 50 ml 量瓶中，加甲醇定容，进样测定。以峰面积 *A* 为纵坐标，**1** 浓度 *c* 为横坐标，进行线性回归，回归方程为  $A=2.02 \times 10^7 c + 4.24 \times 10^5$ ， $R^2=0.9989$ 。表明 **1** 在 0.2 ~ 2 mg/ml 浓度范围内线性关系良好。检测限为 5 ng。

### 2.4 回收率试验

分别精密称取 **1** 对照品适量，用甲醇配制成低、中、高 3 种浓度（约相当于测定浓度的 80%、100%、120%）的溶液，各 3 份，分别进样测定。计算得 **1** 的平均回收率为 98.9%，*RSD* 为 1.2% ( $n=9$ )。

### 2.5 精密度和稳定性试验

取供试品溶液连续测定 6 次，**1** 峰面积的 *RSD* 为 1.1%。

取 **1** 供试品溶液分别于配制后 0、2、4、6、

8 h 进样测定，**1** 峰面积的 *RSD* 为 1.25% ( $n=5$ )，表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

### 2.6 样品测定

取 **1** 对照品溶液和供试品溶液，分别进样测定，按外标法计算得样品中 **1** 的平均含量为 98.9% ( $n=3$ )。

## 3 讨论

本研究曾采用下列流动相进行试验：甲醇-水 (90 : 10, 80 : 20, 60 : 40, 50 : 50) 和甲醇-水-三氟乙酸 (90 : 10 : 0.1, 80 : 20 : 0.1, 60 : 40 : 0.1, 50 : 50 : 0.1)，结果显示采用甲醇-水-三氟乙酸 (90 : 10 : 0.1) 为流动相，主峰与杂质分离完全，保留时间合适。

同时考察了漂移管温度 (40 ~ 100 °C) 和载气 (N<sub>2</sub>) 压力 (15、25、35、45 psi) 对分离的影响。结果显示漂移管温度为 45 ~ 60 °C、载气 (N<sub>2</sub>) 压力为 25 psi 时分离情况较好。

参考文献:

[1] Yun M, Oh SJ, Ha HJ, *et al.* High radiochemical yield synthesis of 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F] fluorothymidine using (5'-*O*-dimethoxytrityl-2'-deoxy-3'-*O*-nosyl-beta-*D*-threo pentofuranosyl) thymine and its 3-*N*-BOC-protected analogue as a labeling precursor [J]. *Nucl Med Biol*, 2003, **30**(2): 151-157.

[2] Been LB, Suurmeijer AJ, Cobben DC, *et al.* [<sup>18</sup>F]FLT-PET in oncology: current status and opportunities [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, **31**(12): 1659-1672.

[3] Salskov A, Tammisetti VS, Grierson J, *et al.* FLT: measuring tumor cell proliferation *in vivo* with positron emission tomography and 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F] fluorothymidine [J]. *Semin Nucl Med*, 2007, **37**(6): 429-439.

[4] Direcks WG, Berndsen SC, Proost N, *et al.* [<sup>18</sup>F]FDG and [<sup>18</sup>F]FLT uptake in human breast cancer cells in relation to the effects of chemotherapy: an *in vitro* study [J]. *Br J Cancer*, 2008, **99**(3): 481-487.

[5] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Ishikawa S, *et al.* Correlation of <sup>18</sup>F-FLT and <sup>18</sup>F-FDG uptake on PET with Ki-67 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, **34**(10): 1610-1616.

[6] Linecker A, Zemmann W, Feichtinger M, *et al.* Usefulness of <sup>18</sup>F-FLT and <sup>18</sup>F-FDG in primary head and neck cancer [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2007, **36**(11): 980.

(上接第 31 页)

所得优化组合为  $A_2B_1C_2D_3$ , 即包衣液流速 1.4 ml/min, 雾化压力 0.4 bar, 床温 (31±0.5) °C, 增塑剂用量 30%。按此工艺处方重复试验 3 次, 计算得包衣效率为 (81.6±1.6)% ( $n=3$ )。

3 小结

采用不同包衣材料时, 各因素对包衣效果的影响程度不同。以 Eudragit RL 乙醇溶液包衣时, 加入增塑剂可提高包衣效果, 且在试验范围内, 用量较高包衣效果较好。采用 Eudragit NE30D 水分散体包衣时, 则不宜采用较慢的包衣液流速和较大的雾化压力。

参考文献:

[1] Lin JZ, Qian LJ, Xiong HB. Relationship between deposition properties and operating parameters for droplet onto surface in the atomization impinging spray [J]. *Powder Tech*, 2009, **191**(3): 340-348.

[2] 陈挺, 陈庆华. 聚合物水分散体包衣技术及其应用 [J]. *中国现代应用药学*, 2000, **17**(5): 339-344.

[3] Koen D, André H. Top-spray fluidized bed coating: effect of process variables on coating efficiency [J]. *Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie*, 1998, **31**(6): 568-575.

[4] Chen L, Wu HX, Wang TJ, *et al.* Granulation of Fe-Al-Ce nano-adsorbent for fluoride removal from drinking water by spray coating on sand in a fluidized bed [J]. *Powder Tech*, 2009, **193**(1): 59-64.

[5] 韩海岭, 丁宇, 柴佩华, 等. Eudragit L30D-55 和 NE30D 在软胶囊肠溶包衣中的应用 [J]. *中国医药工业杂志*, 2008, **39**(6): 432-434.

**S41-04** 聚乙二醇作溶剂合成 *N*-取代酰亚胺 Liang J 等 [*Synth Commun*, 2009, **39**: 2822]

酸酐与伯胺在聚乙二醇 400(PEG 400) 中 120 °C 反应, 高收率生成 *N*-取代酰亚胺, 反应无须催化剂和其它溶剂, 条件温和, 时间短。PEG 400 廉价、环保且可重复利用。14 例收率 89%~98%。

[邵昌摘]

**S41-05** 制备硫代酰胺的新方法 Mahammed KA 等 [*Synlett*, 2009, (14): 2338]

脂肪腈或芳香腈与过量的硫代乙酸在 CaH<sub>2</sub> 碱性条件下,

无需溶剂, 80 °C 反应 1.0~1.5 h, 可得相应的硫代酰胺。23 例收率 76%~95%。

[孙辉摘]

**S41-06** 对称多胺的单酰基化新法 Pappas K 等 [*Tetrahedron Lett*, 2009, **50**: 5741]

室温或 50 °C、水存在下, 苯酯或碳酸苯酯类化合物与等摩尔的链状或环状的对称多胺发生单酰化反应, 较高收率得相应的单酰化产物, 其中哌嗪的单叔丁氧羰基化收率可达 87%。酰化试剂稳定、廉价, 操作简便。12 例中 11 例收率 33%~87%。

[孟祥国摘]