

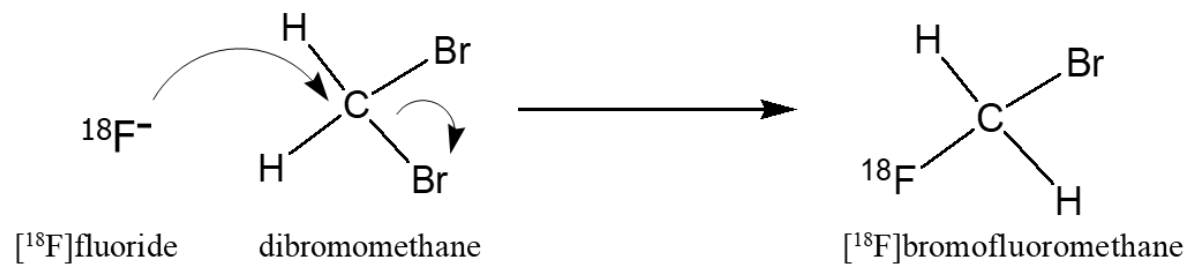
FCH ($[^{18}\text{F}]$ fluorocholine) 製造及品質檢驗

高志浩

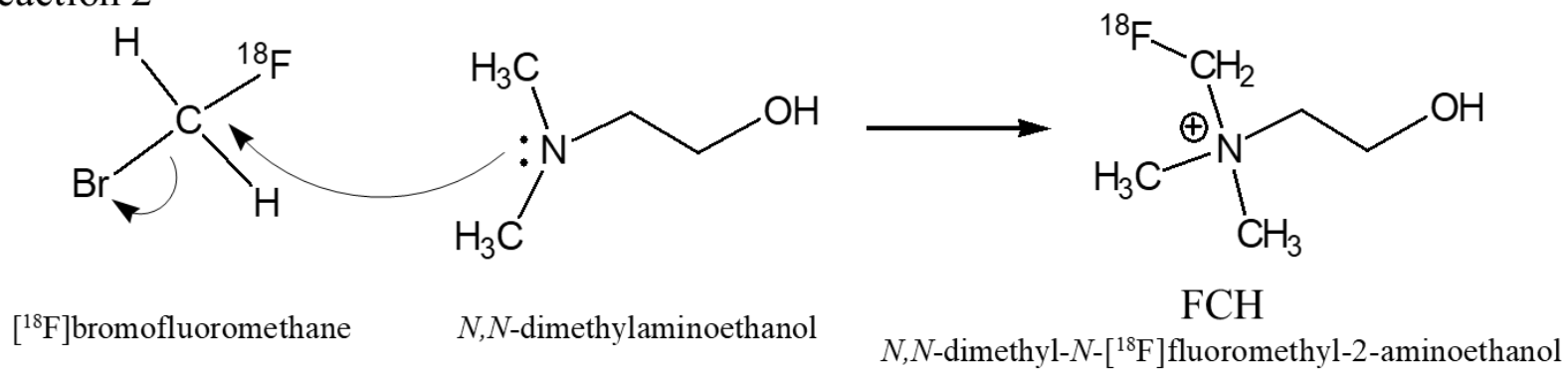
花蓮慈濟醫院 核醫製藥科



Reaction 1



Reaction 2

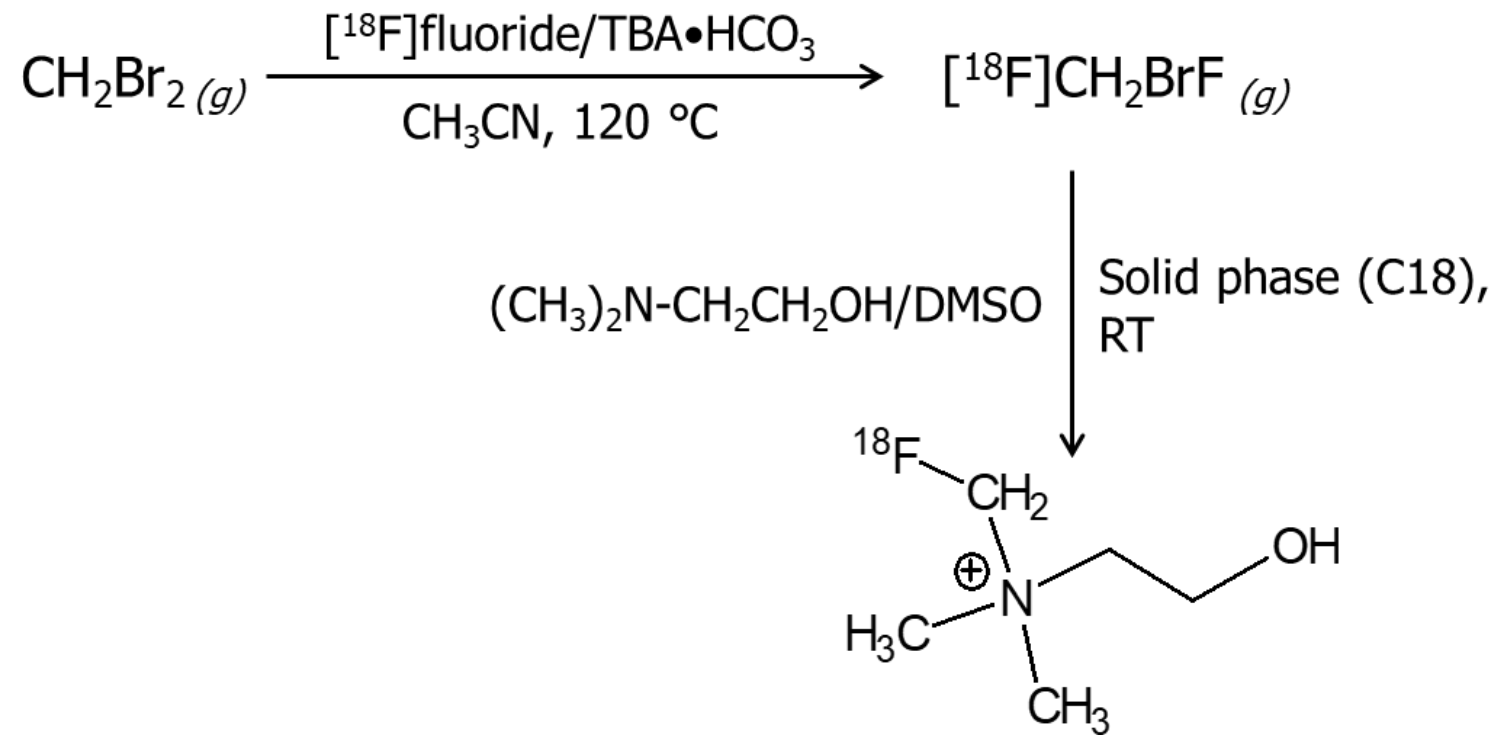


合成FCH
的放射化學反應原理

合成FCH 的放射化學反應原理

形成FCH (^{18}F fluorocholine)的合成原理包含了兩個放射化學反應。

1. 第一個反應是 ^{18}F 陰離子先與二溴甲烷(dibromomethane, CH_2Br_2)進行親核性替代反應形成 ^{18}F 氟溴甲烷(^{18}F bromofluoromethane, $^{18}\text{F}\text{CH}_2\text{BrF}$)。
2. 在第二個反應中， ^{18}F 氟溴甲烷與二甲基氨基乙醇(*N,N*-dimethylaminoethanol, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)同樣進行親核性替代反應而形成產物FCH (*N,N*-dimethyl-*N*- ^{18}F fluoromethyl-2-aminoethanol)。



合成FCH
的實際放射化學步驟

合成FCH 的實際放射化學步驟

1. 在第一個反應中，氣態的二溴甲烷是已經溶解在乙腈中，而 ^{18}F 陰離子則是已經與四丁基氨的碳酸氫鹽(tetrabutylammonium bicarbonate, $\text{TBA}\cdot\text{HCO}_3$)形成離子化合物，此兩個反應物再在由乙腈為溶劑的溶液裏進行高溫反應得到 ^{18}F 氟化中間產物 ^{18}F 氟溴甲烷。
2. 在第二個反應中氣態 ^{18}F 氟溴甲烷與已經吸附在C18矽膠上的二甲基氨基乙醇直接進行固態相化學反應。

GE TracerLab MX合成器

此合成器搭配使用套裝的試劑組、可拋棄式卡匣、各式固態萃取管柱來進行放射化學反應、產品純化、最終產品配方等程序。

控制此製造程序的軟體則是以簡單的試算表(如Excel)為基礎的指令程序。

試劑組包含所需要的反應物、溶劑、緩衝溶液、注射用水、藥品產品賦形劑等；

卡匣則由反應瓶、三向閥、傳輸管、空針筒等所組成；

各式固態萃取管柱的用途則是進行萃取、固態相化學反應、純化等工作。



使用GE TracerLab MX 合成器進行FCH生產

藉由改變試劑組、卡匣、萃取管柱、
控制指令等，可以使用此合成器來執
行合成FCH的放射化學步驟。



正子藥品無菌注射劑的製造

經過合成器而取得一瓶含有FCH的溶液，並不代表此一瓶放射性溶液就是FCH無菌注射劑

- 必須是在適當的清潔環境下完成；
- 必須使用符合品質規範的原料及器皿；
- 必須由經過無菌操作訓練人員執行；
- 合成器必須經過驗證；
- 產品必須是適合靜脈注射地等張溶液；
- 產品必須經過無菌過濾或最終滅菌。



正子藥品產品品管(QC, quality control)及品質檢驗

- 藥品品質檢驗再加上整體製造過程中廠房、設備、操作人員、環境空調等各種參數的管控分析，就形成此批藥品產品的**品質管制作業(Quality Control)**。
- 藥品品質檢驗是為了確保此次製造所得到的最終產品品質符合該藥品在完成開發時所確立的各種規格，以保障此批藥品的**有效性及安全性**。
- 要確保藥品的有效性，必須分析其有效成分是否正確，純度及含量是否足夠、符合最低標準；
- 而要確保其安全性，則必須分析在製造過程中所可能殘留在最終產品的有害物質是否低於最低允許含量。

正子藥品品質檢驗項目

檢驗儀器必須經過驗證合格；

檢驗方法必須經過確效；

必須使用該正子藥品的非放射性標準品進行比對；

必須有各種有害殘餘物質的標準品進行定量分析。

確保藥品產品 有效性

確保藥品產品 安全性

放射化學鑑別

注射劑性狀及酸鹼度

放射核種鑑別

各項有害化合物殘餘含量

放射化學純度

各項殘餘溶劑含量

放射核種純度

細菌內毒素含量

活度濃度

無菌性

莫耳活度

歐洲藥典

FCH產品規格及檢驗方法

FCH收錄於歐洲藥典中，目的是讓各個不同的生產單位雖然不一定使用相同的方法進行製造，但能有一致的產品規格及檢驗標準

內容特別強調使用合格的各種標準品

並提供經過驗證的分析方法做為參考及依據

項目	規格	檢驗方法
性狀：		
外觀	清澈無色溶液	
鑑別：		
加馬射線能量	0.511 MeV, 1.022 MeV	加馬射線能譜
衰變半衰期	105 ~ 115 分鐘	
放射化學	放射層析圖主峰滯留時間與fluorocholine標準品滯留時間相似	高效液相層析 (HPLC cation exchange)
檢驗：		
酸鹼度	4.5 ~ 8.5	酸鹼度試紙
不純物A (二甲基氨基乙醇)	≤ 1.0 mg/V	氣相層析
不純物B (二溴甲烷)	≤ 0.1 mg/V	EP殘餘溶劑檢驗標準法
不純物C (氨基聚醚)	≤ 2.2 mg/V	Spot test與氨基聚醚標準品比對顏色深度
不純物D (四丁基氫氧化胺)	≤ 2.6 mg/V	高效液相層析 (HPLC C18)
殘餘溶劑	EP各種殘餘溶劑限值	EP殘餘溶劑檢驗標準法
無菌性	無菌	EP放射性藥物無菌檢驗法
細菌內毒素	≤ 175/V	EP細菌內毒素檢驗法
放射核種純度： ¹⁸ F	≥ 99.9 %	加馬射線能譜
放射核種純度：其他核種總和	≤ 0.1 %	加馬射線能譜
放射化學純度： [¹⁸ F]fluorocholine	≥ 95 %	高效液相層析 (HPLC cation exchange)
放射化學純度：不純物E ([¹⁸ F]fluoride)	≤ 5 %	薄層液相層析 (TLC silica gel plate)
放射活度：		
活度濃度		劑量校正器

結語

平均產率

28.97±4.26% (N=45)

產量

4,930 MBq ~ 14,900 MBq

花蓮慈濟醫院可隨時生產製造FCH注射劑，其產量足以供應多位病患使用。迄今已使用FCH執行以下三項臨床試驗計畫：

1. 以氟-18氟化膽鹼進行肝癌病人的正子斷層掃描臨床試驗
2. 比較氟-18氟化膽鹼以及氟化鈉正子斷層造影來偵測前列腺癌的轉移病灶之能力
3. 利用氟-18氟化膽鹼正子斷層造影來術前定位原發及次發副甲狀腺亢進的病灶