

放射性药物研究和产业化

汪勇先

(中国科学院上海原子核研究所 上海 201800)

摘要 放射性药物是医学现代化的标志之一,也是一个高科技产业.本文就放射性药物的国内外研究现状及市场趋势作了详细的论述.中科院和国家医学管理局联合建立的上海放射性药物联合研究和开发中心对于基于加速器的单光子显象(SPECT)和正电子显象(PET)药物的研究、开发和产业化将起重大作用.

关键词 放射性药物, 正电子显象, 单光子显象, 回旋加速器.

1 前言

1942年,世界第一座核反应堆进入临界,标志着核技术的诞生.回顾这五十多年的发展历史,核技术最重要的成就之一就是其在生物医学方面的应用.放射性药物和核医学的诞生,为探讨生命现象的本质和人体代谢过程的规律提供了直观研究的不可缺少的手段,亦为疾病的诊断治疗提供了无创伤、高灵敏的方法.它们也是医学现代化的标志之一.

放射性药物对肿瘤、心血管病、脑血管病、神经系统等疾病具有无损伤、高灵敏、特异性强等特点,使人们籍以直观地、精确地观察生命体内各种生化、代谢活动,如局部葡萄糖的摄取、代谢,脂肪酸的氧化,蛋白质合成,受体分布等.它们能对活体内含量为皮克级的脑神经受体进行定量分析,或作免疫显像,确定某种抗原所在组织的位置和量.

放射性药物开创了活体脑化学和行为关系的研究,并在内分泌学、神经学、精神病学、心理学和其它脑科学等方面获得越来越大的成功,使人们能够通过测量活体内局部脑血流、葡萄糖和氧化代谢来反映精神功能(包括知觉、识别和情绪);中枢神经系统肽分布的定位、浓度和化学行为,以及这些因素对中枢神经的影响.放射性药物的发展在对细胞的识别位点、酶和神经受体的认识方面取得了令人鼓舞的结果,人们开始了解到一些关于这些识别位点是如何结合和调节健康或疾病

状态生化过程的知识.

2 放射性药物的国外研究现状及其市场趋势

放射性药物研究发展很快,自70年代以来每两年举行一次国际性学术会议,刊登放射性药物论文的期刊已增长到二十余种,放射性药物的研究单位已发展到百余个,绝大多数均设在核研究中心.

世界上很多发达国家把放射性药物研究列为优先发展的领域,成果推广普及很快.美国政府规定200床以上医院必须设核医学,设有核医学的医院已达7000多家,共有 γ 相机和单光子断层显象(SPECT)等一万一千多台,每年接收放射性药物诊断和治疗的病人达2000万人次,占人口的1/10.估计每年用药量 ^{99m}Tc 标记的药物 $1.48 \times 10^{15} \text{Bq}$ (4000万mci,下同), ^{67}Ga $0.5 \times 10^{15} \text{Bq}$ (1500), ^{201}Tl $0.3 \times 10^{15} \text{Bq}$ (900).日本使用放射性药物的机构有1110个,共有 γ 相机和SPECT 1700余台,每年用药约150万人次,占人口1/100,每年用药量 ^{99m}Tc $0.207 \times 10^{15} \text{Bq}$ (560), ^{133}Xe $0.033 \times 10^{15} \text{Bq}$ (89), ^{67}Ga $0.016 \times 10^{15} \text{Bq}$ (44), ^{201}Tl $0.013 \times 10^{15} \text{Bq}$ (35), ^{123}I 0.008×10^{15} (21), ^{131}I $0.0037 \times 10^{15} \text{Bq}$ (10), ^{111}In $0.00037 \times 10^{15} \text{Bq}$ (1).

当前,放射药物的研究发展趋势,主要表现为:单光子断层显象及正电子断层显象(PET)放射性药物研究蓬勃发展,已成为前

沿研究领域. 适用于 SPECT 的核素主要有 ^{123}I 、 ^{201}Tl 、 ^{67}Ga 、 ^{111}In 、 ^{127}Xe 、 ^{81}Kr 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 和 ^{133}Xe , 适用于 PET 的核素主要有 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{13}N 、 ^{15}O 等. 放射性药物对观察器官功能和活体内化学过程的优势, 促使各种用于 SPECT 和 PET 显象的药物, 主要是得 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 和加速器生产的缺中子放射性核素标记的药物, 特别是回旋加速器制备放射性药物的迅速发展. 1979 年, 有 70 台加速器用于这方面的研究, 现在已达到 130 余台.

当前, 放射性药物研究的热点还是集中在肿瘤、心血管病和脑血管等疾病的早期诊断和治疗. 已成功地发展了一系列对肿瘤诊断和治疗有特效的放射性药物, 相继研究产生了诸如能集于肿瘤的特种放射性核素(如 ^{67}Ga 等)和放射性标记单克隆抗体; 能与雌激素受体结合的放射性雌二醇类药物(用来有效地诊断乳腺癌); 用代谢显象的放射性药物, 可以测定瘤的代谢率, 从而区别其良性或恶性, 以及恶性肿瘤的分级. 冠心病是人体健康的大敌, 60% 冠心病死者生前无症状, 一般方法很难预测. 放射性药物则是唯一能无创伤而又正确地诊断冠心病心肌缺血, 分析危险因素的方法. 它们可准确诊断急性心肌梗塞部位大小, 探测冠脉狭窄的程度、心肌活力, 判别有活力的缺血心肌区和失去活力的心肌梗死区, 诊断心肌疤痕等. 这方面的放射性药物, 有 ^{201}Tl 氯化物, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 异丁基胍, 放射性核素 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{11}C 标记的脂肪酸类和脱氧葡萄糖类以及铟 ^{111}In 标记的抗肌球蛋白单克隆抗体片段等. 我国平均寿命已达到 70 岁左右, 脑血管疾病已成为危害人民健康与生命的主要疾病之一. 脑部疾病诊断放射性药物的研究已获重大进展, 如用脑血流显象诊断脑肿瘤、脓疡、中风等, 有助于老年痴呆症的早期诊断和积极防治; 用糖代谢等显象药物正确地识别癫痫的病灶; 用神经受体显象药物研究精神分裂症、舞蹈症、帕金森病、早老年痴呆等. 对艾滋病, 也成功地发展了放射性药物, 显示

免疫系统丧失引起的淋巴系统病变以及中枢神经系统的反应.

当今重点发展的药物是功能显象药、受体显象药、免疫显象药和免疫治疗药. X 光断层显象(CT), 核磁共振显象(NRD)和超声显象(EI)等显象技术对体内脏器解剖形态显象有较高的分辨率, 但不能象放射性药物那样能反应人体各系统、脏器的生理功能的物质代谢过程的动态, 而且, 放射性药物可仅使某一系统或脏器显象而不受其它脏器的干扰. 放射性药物在某些疾病的诊治中往往是不可取代的. 例如, 用其它显象技术形态观察骨病变, 一般须在病后数年, 而用含磷放射性药物作骨代谢显象, 可以迅速诊断出早期骨病变位置和状况. 受体显象药能观察活体内受体的定量分布, 是目前直接进行如脑神经受体系统研究以及受体疾病(如精神分裂症等)诊断的唯一手段. 免疫学杂交瘤细胞制备单克隆抗体技术的发明, 对放射性药物也很快产生特殊的意义, 出现了免疫导向药物, 由于用途不同, 区别为放射免疫显象(RII)和放射免疫治疗(RIT)等放射性药物研究的新领域, 不仅为肿瘤的特异诊断和治疗开辟很有希望的重要途径, 也为其它疾病如心脏病、血栓等诊断提供新方法. 免疫显象主要用 ^{123}I 、 ^{111}In 等缺中子核素, 直接或通过双功能化合物标记在抗体蛋白大分子或其片段上, 也可以将核素包裹在由抗体导向的脂质体中, 以提高运载容量并减少转运中途的遗失.

寻找用于肿瘤治疗的放射性药已成为当今的研究热点之一. ^{131}I 标记的单克隆抗体治疗肝癌取得了明显的进展, ^{153}Sm EDTMP 或 ^{90}Y EDTMP 对治疗晚期癌肿骨转移疼痛, 提高晚期癌病人生活质量有明显的效果, ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{89}Sr 、 ^{225}Ac 都在研究之中.

随着放射性药物的发展, 一个以生产放射性药物、医用加速器和显象仪器的高科技产业群体已经形成, 并产生了相当可观的经济效益. 放射性药物产品已达 100 多种, 年产

量已达 10^{15} Bq (3 亿多 mci); 年增长率约 25%, 销售额达 40 亿美元. 美国年耗量约占世界市场的 1/3; 日本约占 1/25. 医用加速器每年销售 10 余台, 金额 3000 万美元, 年增长率 15%. γ 相机和 SPECT 等仪器, 年产 3000 余台, 增长率 15%, 销售额达 4~5 亿美元. PET 年产量 10 余台, 年产值 1000 万美元, 年增长率 20%. 生产放射性同位素的专用加速器也增长很快. 为了适应日益增长的放射性药物需求, 美国能源部同位素生产和管理办公室决定建立 National Biomedical Tracer Facility (NBTF), 总投资 1400~2000 万美元, 估计年运行费用 500 万美元. 日本进口了 3 台 Cyclone 30 加速器, 以打破同位素依赖进口的局面.

另外, 当前用量最大的 ^{99m}Tc , 是反应堆生产的药物. 这些反应堆通常都是 40~50 年代为生产核燃料而建立起来的, 这些反应堆又进入了退休年龄. 建造新的反应堆专门生产 ^{99m}Tc 显然在经济上是不可行的. 美国 Los Alamos 国家实验室发展了一种强中子源, 中子通量达到 10^{15} , 可以生产任何一种反应堆生产的放射性同位素, 造价仅为反应堆的 1/10, 可以预计这是一种将来生产同位素的主要方法.

3 上海核所的放射性药物发展和成就

上海原子核所是我国最早开展放射性药物研究的综合性研究所之一. 自 1963 年起, 该所先后研制成功了 ^{198}Au 、 ^{35}S 、 ^{137}Cs 、 ^{51}Cr 、 ^{203}Hg 等富中子核素药物和 ^{72}As 、 ^{24}Na 、 ^{197}Hg 、 ^{42}K 、 ^{54}Mn 、 ^{56}Co 、 ^{57}Co 、 ^{68}Ge 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^7Be 、 ^{201}Tl 、 ^{11}C 、 ^{123}I 等缺中子放射性核素. 研究成一种新的均相制备胶体 ^{198}Au 的流程, 各项技术指标与当时国际先进水平相当, 通过了卫生部鉴定, 并将产品收载于 1978 年版中国药典. 不久, 又研制成 ^{203}Hg -新醇用于脑显像及肾功能测定, ^{51}Cr -酪酸钠注射液用

于测定红细胞容量与寿命及胎盘定位, 后者与中国原子能科学研究院的研究成果一并收载于 1978 年版中国药典. 几乎与研制由反应堆生产的富中子核素药物同时, 不失时机地开展了对加速器产生的缺中子核素药物的研究. 例如, 研制成功了适用于脑显像, 肾功能测定的 ^{197}Hg -新醇; 用于体内钾代谢研究的 ^{42}KCl 注射液; 用于钠代谢研究的 $^{24}\text{NaCl}$ 注射液; 用于骨显像的 $^{85}\text{SrCl}_2$ 注射液等. 它们以安全、特异、灵敏和可对病人重复检测的优良品质, 展示了加速器核素药物的优越性. 1974 年, 开展了能高度浓集于肿瘤使之有效定位并鉴别出恶性肿瘤的 ^{67}Ga -枸橼酸镓注射液的科研工作, 在大量试用并经临床总结基础上, 1979 年通过卫生部鉴定, 并列入部颁标准. 1981 年, 进行另一优质加速器生产核素 Na^{123}I 注射液的研制. 这种药物最适合临床对甲状腺的显像和吸碘功能的测定, ^{123}I 为纯 γ 发射体, 射线能量适中, 半衰期短 (13.2h), 显像图形清晰, 病人辐射剂量低 (仅为反应堆核素 ^{131}I 的 1/100), 又可在短期内在同一病人作重复测试, 受到核医学界的欢迎与好评. 经卫生部组织的鉴定会认为, 用干蒸馏法研制 Na^{123}I 注射液的流程, 方法简便、工艺可靠, 产品质量符合临床使用要求, 各项技术指标与美国、日本最新药典公布的指标相当. 1984 年被收载于国家卫生部部颁标准. 本所又研制了肾功能显像剂 ^{123}I -邻碘马尿酸注射液和可用于诊断心肌梗塞的心肌显像剂 ^{123}I -碘代十六碳烯酸注射液, 以及 $^{111}\text{InCl}$ 注射液、 $^{201}\text{TlCl}$ 注射液等. 至此, 已研制成在核医学领域被称为四大金刚的 ^{67}Ga 、 ^{123}I 、 ^{111}In 、 ^{201}Tl 放射性核素及其药物.

70 年代后期, 随着生命科学的发展, 作为基本生命元素之一的碳元素及其相应化合物的研究日益重要, 短寿命放射性核素 ^{11}C 能真实地显示天然含碳化合物在体内的动态过程, 用于正电子断层显像能准确地显示三维空间位置. 为此, 曾于 1978 年起开展了 ^{11}C

药物的制备,先后研制成功 C 标记的一氧化碳、二氧化碳、氰化钾、氨基酸、羧酸、葡萄糖等药物,可供肺、胰腺、肾、心肌、脑等显像用.经鉴定, ^{11}C -氨基酸等放射性药物的系列研究已达到先进水平.此外,发生器 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 、 $^{137}\text{Cs}/^{137}\text{Ba}$ 、 $^{42}\text{Ar}/^{42}\text{K}$ 的研制为核医学提供了脑、骨髓正电子显像的药物,为心血池提供了检测手段,为基础医学、生物学研究的开展提供了方便.目前在进行 ^{77}Br 药物和导弹药物的研究,同时开展了含放射性核素的肿瘤单抗的免疫导向诊断研究, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记小细胞肺癌 LC-1 单抗的研究,并在动物试验中取得了可喜的结果.

本所与院外有关单位建立了多渠道的合作研究.与上海生物制品所和上海医工院接受了世界卫生组织和卫生部下达的“四种氚标记生殖体激素的放射免疫药盒”的研制.与武汉同济医科大学计生所合作接受了 WHO 资助的专题研究项目“新的抗着床避孕药醋酸炔诺酮的代动力学研究”,首次合成其高比活度氚标记示踪剂,并设计和建立了放射性高效液相色谱法测定血药浓度,现已用于兔、猴体内实验,为药代动力学提供了各种参数.与上海二医大合作,研制了多种多位氚标记的氨基酸,以用于临床肝病的诊断.

^{123}I 标记放射性药物在脑显象、心肌活力测定和肿瘤显象中具有独特功能.据预测,在今后的十年中, ^{123}I 将成为次于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的用量最大的放射性核素.日本、美国、欧洲都在努力发展 ^{123}I 的制备,年产量已达几千居里. ^{123}I 半衰期仅 13h,光靠几个大的核中心供应 ^{123}I 的全部需求显然是不可行的.目前,生产 ^{123}I 的方法主要是 $^{124}\text{Te}(p, 2n)^{123}\text{I}$ 或 $^{123}\text{Te}(p, n)^{123}\text{I}$, $^{124}\text{Xe}(p, 2n)^{123}\text{Xe}-^{123}\text{I}$ 以及 $^{127}\text{I}(p, 5n)^{123}\text{Xe}\rightarrow^{123}\text{I}$,前者产额低,放射性杂质含量高,后两者由于要求加速器能量高或是气体靶,价格昂贵,一般的发展中国家难以承受.用光子反应来生产同位素已经引起广泛注意.用 $^{124}\text{Xe}(\gamma, n)^{123}\text{Xe}-^{123}\text{I}$ 生产的 ^{123}I 核纯度可达

10^{-6} ,是各种方法中最纯的.由于用 γ 作的轰击源,因此对靶系统的要求大大降低,为 $^{124}\text{Xe}(p, 2n)^{123}\text{I}$ 靶系统造价的几十分之一.同时用 γ 光子反应来生产 ^{18}F 等正电子发射核素也正在研究中.用于脑显象的 $^{123}\text{I}-\alpha$ 甲基酪氨酸和 $^{123}\text{I}-\text{HIPDM}$,以及用于心肌活力测定的 $^{123}\text{I}-\text{HPPA}$,也可望在 1995 年投入临床应用.

放射免疫分析是 60 年代初建立起来的一项免疫新技术,它具有灵敏度高,特异性强,操作简便等优点.已被广泛用于临床,成为基础医学、现代分子生物学、分子药理学不可缺少的重要手段.

近几年来,已建立了比较完整、配套的放射免疫实验室和生产设施.生产供应近 10 种药盒.其中,甾体激素 ^3H 标记的睾酮、孕酮、雌二醇、雌三醇等四种药盒可用于妇科疾病和计划生育. ^{125}I -皮质醇药盒可用于肾上腺皮质功能和柯兴氏症测定. ^{125}I -狄高幸药盒可用于心血管病的测定. $^{125}\text{I}-\beta$ -凝血球蛋白药盒可用于心血管的重要疾病血栓性梗塞症的诊断.最近,与上海南洋放免测试中心合作在国内首先研制成功了直接法测定甲状腺素(FT_3)和三碘原氨酸(FT_4)二种药盒.人体内循环着的甲状腺素 99.75%以上是以蛋白质结合形式存在,而行使激素功能的生物活性物质是含量极微的 FT_3 和 FT_4 ,因此测定 FT_3 和 FT_4 值才能真正了解甲状腺机能和正确诊断疾病.在国内推广这两种药盒,将使我国核医学在甲状腺疾病研究和诊断提高到国际水平.

4 一个新的医用放射性同位素设施

全世界生产体内放射性药物和体外检测用的放射免疫试剂药盒各百余种,年销售额达 50 亿美元,年增长率(15~20)%,每年诊治人次达有 3~4 亿.与发达国家相比,我国放射性药物和放射免疫诊断、治疗和发展存

在相当大的差距.我国在这方面的年销售额仅为日本的1/20,在比利时有7台加速器在全国1000万居民服务.我国不仅销售量少、使用覆盖面小,而且产量低、质量差、品种不多.加速器药物至今未形成规模生产能力,急需品种依赖进口.生产设施不配套,生产环境不能完全符合药物生产的质量管理规范(即GMP),更没有代表当前世界水平的正电子药物的供应和使用.从总体上看,我国这一产业现状仅相当于发达国家70年代中期水平.

为加速发展放射性药物,1991年,中国科学院和国家医药管理局决定成立“中国科学院、国家医药管理局上海放射性药物联合研究中心”,并列入各自的八五重大项目.该中心以中国科学院上海原子核所放射化学中心为基础组建,改造利用上海原子核研究所的放射性药物生产线,引进一台比利时IBA公司生产的Cyclone 30型回旋加速器.

这台加速器的质子能量为16~30MeV连续可调,可以二条束流线同时出束,总束流强度可达400 μ A以上.该中心的药物生产线完全按照国家(放射性药物)质量控制规范建造,拥有全自动的固体靶系统、放化分离处理工艺线和药品分装、消毒、测量、包装流水线.

“中心”可望于1995年底建成,其主要任务是加强放射性药物化学和药理学的研究,特别是用于治疗的新药研究、药物制备流程的自动化和药物制备的质量控制等.“中心”第一期目标是制备 ^{67}Ga 、 ^{123}I 、 ^{201}Tl 和 ^{111}In 四个放射性核素及其药物,以及 ^{57}Co 、 ^{109}Cd 和 ^{68}Ge 三个长寿命核素.总产量90居里.“中心”的第二期目标是建立PET药物生产线,建立上海PET中心.

“中心”建成后将成为我国南方最大的放射性药物研究和开发基地,必将对我国放射性药物产业的形成和发展,对我国核医学事业的发展产生巨大的促进作用.

R & D of Radiopharmaceuticals at SINR

Wang Yongxian

(Shanghai Institute of Nuclear Research, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800)

Abstract Radiopharmaceuticals is an index of the modern medicine and a high-tech industry. The current status and market trend of the radiopharmaceuticals are discussed in detail. The establishment of the Shanghai Joint R/D Center of Radiopharmaceuticals, under the Chinese Academy of Sciences and the State Administration of Pharmaceuticals of China, will greatly promote the research, development and industrialization of the cyclotron-based radiopharmaceuticals for the SPECT and PET applications.

Key Words radiopharmaceuticals, SPECT, PET, cyclotron.