



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103998065 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 20

(21) 申请号 201280063530. X

A61K 101/02 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 12. 21

(30) 优先权数据

PCT/EP2011/073670 2011. 12. 21 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 06. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/076689 2012. 12. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/093025 EN 2013. 06. 27

(71) 申请人 通用电气健康护理有限公司

地址 英国白金汉郡

(72) 发明人 K. 罗莫伦 O. 赖恩

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 孔青 林森

(51) Int. Cl.

A61K 51/04 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书8页

(54) 发明名称

在柠檬酸盐缓冲液中的 ^{18}F -Fluciclovine 组合物

(57) 摘要

本发明提供一种比起包含 ^{18}F FACBC 的已知组合物具有某些优点的包含 ^{18}F FACBC 的药物组合物。本发明还提供了一种得到本发明的组合物的方法。

1. ^{18}F -FACBC 的药物组合物,其特征在于所述组合物:
 - (i) 包含 50-100 mM 柠檬酸盐缓冲液;和
 - (ii) pH 为 4.0-5.0。
2. 权利要求 1 的药物组合物,所述组合物包含 60-90 mM 柠檬酸盐缓冲液。
3. 权利要求 1 或权利要求 2 的药物组合物,所述组合物包含 75-85 mM 柠檬酸盐缓冲液。
4. 权利要求 1-3 中任一项的药物组合物,所述组合物的 pH 为 4.1-4.5。
5. 权利要求 1-4 中任一项的药物组合物,所述组合物的合成结束 (EOS) 放射性浓度 (RAC) 为至少 1000 MBq/mL。
6. 权利要求 1-5 中任一项的药物组合物,所述组合物的合成结束 (EOS) 放射性浓度 (RAC) 为至少 1500 MBq/mL。
7. 权利要求 1-6 中任一项的药物组合物,所述组合物包含不多于 150 $\mu\text{g/mL}$ 1-氨基-3-羟基-环丁烷-1-甲酸 (羟基-ACBC)。
8. 权利要求 1-7 中任一项的药物组合物,所述组合物包含不多于 80 $\mu\text{g/mL}$ 羟基-ACBC。
9. 权利要求 1-8 中任一项的药物组合物,所述组合物包含不多于 0.15 $\mu\text{g/mL}$ 1-氨基-3-氟-环丁烷-1-甲酸 (FACBC)。
10. 权利要求 1-9 中任一项的药物组合物,所述组合物包含不多于 0.10 $\mu\text{g/mL}$ FACBC。
11. 权利要求 1-10 中任一项的药物组合物,所述组合物包含不多于 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 1-氨基-3-氯-环丁烷-1-甲酸 (氯-ACBC)。
12. 权利要求 1-11 中任一项的药物组合物,所述组合物包含不多于 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 氯-ACBC。
13. 权利要求 1-12 中任一项的药物组合物,条件是所述组合物不包含放射性稳定剂。
14. 权利要求 13 的药物组合物,其中所述放射性稳定剂为糖内酯或糖醇。
15. 一种得到放射性药物组合物的方法,其中所述组合物如权利要求 1-14 中任一项所定义,其中所述方法包括:

(i) 将式 I 的前体化合物与 ^{18}F 氟化物的合适来源反应:



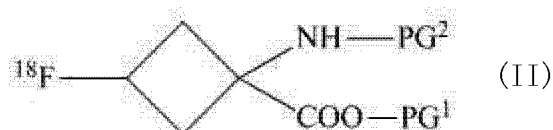
其中:

LG 为离去基团;

PG^1 为羧基保护基团;和

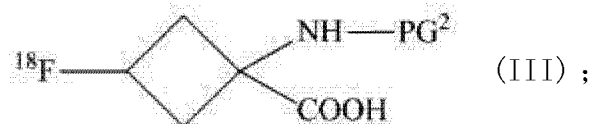
PG^2 为胺保护基团;

以得到式 II 的化合物:



其中 PG^1 和 PG^2 如对式 II 所定义;

(ii) 使所述式 II 的化合物与 PG^1 脱保护剂反应,以得到式 III 的化合物:

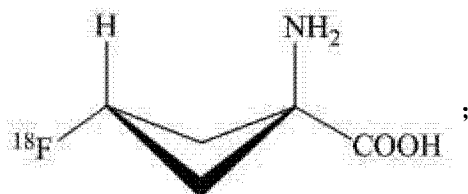


其中 PG^2 如对式 I 所定义 ;

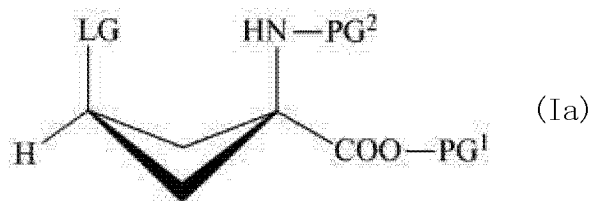
(iii) 使所述式 III 的化合物与 PG^2 脱保护剂反应, 以得到 $[^{18}F]FACBC$;

(iv) 用柠檬酸盐缓冲液配制所述 $[^{18}F]FACBC$, 以得到所述药物组合物。

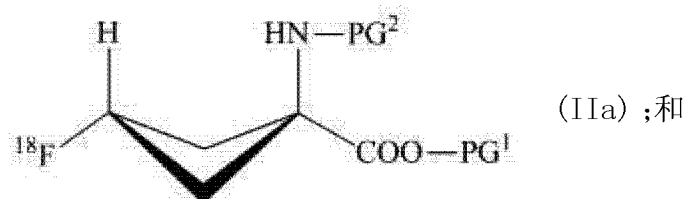
16. 权利要求 15 的方法, 其中所述 $[^{18}F]$ -FACBC 为反式 -1- 氨基 -3- $[^{18}F]$ - 氟环丁烷甲酸 (反式 - $[^{18}F]$ -FACBC) :



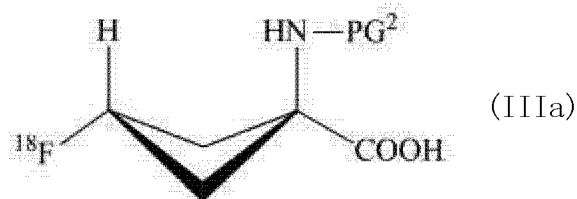
所述式 I 的化合物为式 Ia 的化合物 :



所述式 II 的化合物为式 IIa 的化合物 :



所述式 III 的化合物为式 IIIa 的化合物 :



其中 PG^1 和 PG^2 如在权利要求 15 中对式 I 所定义。

17. 权利要求 15 或权利要求 16 的方法, 其中 PG^1 为乙基。

18. 权利要求 15-17 中任一项的方法, 其中 PG^2 为叔丁氧基羰基。

19. 权利要求 15-18 中任一项的方法, 其中所述 PG^1 脱保护剂为 NaOH。

20. 权利要求 15-19 中任一项的方法, 其中所述 PG^2 脱保护剂为 HCl。

21. 权利要求 15-20 中任一项的方法, 所述方法在自动化合成设备上进行。

在柠檬酸盐缓冲液中的 ^{18}F -Fluciclovine 组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物产品组合物,特别是包含正电子发射断层显像 (PET) 示踪剂的组合物。比起现有技术制剂,本发明的组合物具有某些优点。

[0002] 相关技术的描述

非天然氨基酸 ^{18}F -1-氨基-3-氟环丁烷-1-甲酸 (^{18}F)-FACBC,也称为 ^{18}F -Fluciclovine) 被氨基酸转运蛋白特异性摄取,并且已显示有希望用于使用正电子发射断层显像 (PET) 进行肿瘤成像。

[0003] 在放射性诊断成像剂中,通常产生问题,由于所谓的辐射分解,在试剂的递送期间,通过自身辐射,使得化合物分解,以引起降低放射化学纯度。在包含核素(例如 ^{11}C 和 ^{18}F) 的 PET 示踪剂中,由于其中所用的核素的半衰期相对短,例如,与在单光子发射断层显像 (SPECT) 中所用的核素例如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 相比,辐射分解通常更加成问题,因此运送时的放射性必须设定大于 SPECT 剂,从而使得其所得到的辐射能量较高。

[0004] 已检查在 PET 示踪剂中用于抑制辐射分解的各种方法。例如在包含 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F)-FDG 的组合物中。WO 2003/090789 公开了一种通过向 ^{18}F -FDG 溶液中加入基于弱酸的缓冲液,降低 ^{18}F -FDG 的辐射分解的方法。WO 2004/043497 公开了向 ^{18}F -FDG 溶液中加入乙醇,以得到具有改进的稳定性的 ^{18}F -FDG 的组合物。

[0005] 在 ^{18}F -FACBC 的情况下,已采取不同的策略。EP 2106808 (A1) 公开了,对于包含 ^{18}F -FACBC 的组合物,当 pH 值不高于 5.9 时,保持其稳定性,即使不存在防止辐射分解的药物添加剂或缓冲液。

[0006] EP 2080526 (A1) 公开了通过向 ^{18}F -FACBC 中加入糖内酯(例如抗坏血酸和葡萄糖- α -内酯),可抑制辐射分解。EP 2080526 (A1) 教导的一种示例性组合物在约 2 mL 中的放射性为 1.4GBq,并且在刚刚生产后含有 10mmol/mL 比例的糖内酯,当该试剂使用时,提供 50-225 MBq 的放射性,足以在成人中用于 PET 成像。还公开了 0.5-10.0 $\mu\text{mol/mL}$ 浓度的抗坏血酸可抑制 ^{18}F -FACBC 溶液分解。在这种情况下,最大在 700 MBq/mL 浓度下抑制辐射分解。

[0007] EP 2119458 (A1) 公开了一种制备 ^{18}F -FACBC 的稳定的制剂的方法,所述方法包括稀释 ^{18}F -FACBC 的溶液,随后加入足以调节溶液的 pH 至 2.0-5.9 的量的酸。所公开的合适的酸为抗坏血酸、苯甲酸、盐酸、乙酸、柠檬酸、龙胆酸和草酸,其中优选盐酸。EP 2119458 (A1) 还公开了可加入糖醇(例如赤藓醇、木糖醇、山梨糖醇或甘露醇)作为其它添加剂来抑制辐射分解和改进稳定性。

[0008] 在这些已知的 ^{18}F -FACBC 组合物中,使用酸和/或包括合适的添加剂,通过调节 pH 在相对宽的范围内,保持放射稳定性。使用酸而不是使用缓冲液来调节 pH 具有组合物的离子强度较低的优点。

[0009] 发明概述

本发明提供一种比起包含 ^{18}F -FACBC 的已知组合物具有某些优点的包含 ^{18}F -FACBC 的药物组合物。本发明还提供了一种得到本发明的组合物的方法。本发明的组合物耐降解,

可高压灭菌或在盐水（即，0.9 % NaCl）中稀释，并且仍保持其 pH 在窄的范围。此外，本发明的药物组合物不需要任何放射性稳定剂，以在其储存期限内保持良好的放射稳定性。

[0010] 发明详述

在一方面，本发明提供了一种 ^{18}F -FACBC 的药物组合物，其特征在于所述组合物：

- (i) 包含 50-100 mM 柠檬酸盐缓冲液；和
- (ii) pH 为 4.0-5.0。

[0011] 术语“药物组合物”指包含药物以及适用于哺乳动物给药形式的生物相容的载体的组合物。“生物相容的载体”为在其中悬浮或溶解药物的流体，尤其是液体，使得组合物在生理上耐受，即，可给予哺乳动物身体，而没有毒性或过度不适。生物相容的载体适宜为可注射的载体液体，例如用于注射的无菌、无热原的水或含水溶液，例如盐水。

[0012] 本发明的药物组合物优选包含 60-90 mM 柠檬酸盐缓冲液，最优选 75-85 mM 柠檬酸盐缓冲液。

[0013] 本发明的药物组合物优选 pH 为 4.1-4.5，最优选 4.3-4.4。

[0014] 本发明的药物组合物优选合成结束 (EOS) 放射性浓度 (RAC) 为至少 1000 MBq/mL，或者至少 1500 MBq/mL。

[0015] 术语“合成结束”指将标记的化合物收集在产品收集小瓶中的时间点。

[0016] 本发明的药物组合物具有有利的杂质分布 (impurity profile)，其中主要的非放射性杂质为 1-氨基-3-羟基-环丁烷-1-甲酸（羟基-ACBC）、1-氨基-3-氟-环丁烷-1-甲酸 (FACBC) 和 1-氨基-3-氯-环丁烷-1-甲酸（氯-ACBC）。

[0017] 优选存在不多于 150 $\mu\text{g/mL}$ 羟基-ACBC，最优选不多于 80 $\mu\text{g/mL}$ 羟基-ACBC。

[0018] 优选存在不多于 0.15 $\mu\text{g/mL}$ FACBC，最优选不多于 0.10 $\mu\text{g/mL}$ FACBC。

[0019] 优选存在不多于 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 氯-ACBC，最优选不多于 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 氯-ACBC。

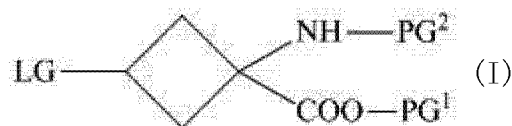
[0020] 术语“不多于”应理解为是指小于预定量 (quoted quantity) 的任何量。因此，不多于 100 $\mu\text{g/mL}$ 指 0-100 $\mu\text{g/mL}$ 之间的任何量，在本发明的组合物的理想的实施方案中，本发明组合物中存在的每一种杂质可为 0 $\mu\text{g/mL}$ 。然而，实际上，0 $\mu\text{g/mL}$ 的杂质可能不能实现，更可能至少痕量的杂质保留在组合物中，即，在羟基-ACBC 的情况下，术语不多于 150 $\mu\text{g/mL}$ 包括例如 50-150 $\mu\text{g/mL}$ ，对于 FACBC，不多于 0.10 $\mu\text{g/mL}$ ，包括例如 0.05-0.10 $\mu\text{g/mL}$ ，而不多于 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 氯-ACBC 包括例如 0.25-1.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0021] 本发明的组合物的一个优点在于，在高活性下，并且当例如通过高压灭菌或通过用 0.9% 盐水稀释而操纵时，在长的储存期限期间，pH、稳定性和杂质分布可保持在非常窄的范围内。

[0022] 在一个优选的实施方案中，本发明的药物组合物不包含放射性稳定剂。对于包含放射性药物的药物组合物，通常包含放射性稳定剂。例如， ^{18}F -FACBC 的已知的药物组合物包含糖醇或糖内酯。EP 2080526 (A1) 公开了通过向 ^{18}F -FACBC 中加入糖内酯（例如抗坏血酸和葡萄糖酸-0-内酯），可抑制辐射分解，EP 2119458 (A1) 公开了可加入糖醇（例如赤藓醇、木糖醇、山梨糖醇或甘露醇）作为添加剂来抑制辐射分解和改进稳定性。本发明的放射药物组合物不需要这样的放射性稳定剂，以保持储存期限高达约 10 小时。

[0023] 在另一方面，本发明提供一种得到放射性药物组合物的方法，其中所述组合物如上定义，并且，其中所述方法包括：

(i) 将式 I 的前体化合物与 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的合适来源反应：



其中：

LG 为离去基团；

PG^1 为羧基保护基团；和

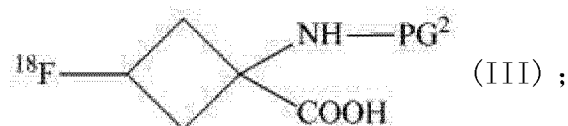
PG^2 为胺保护基团；

以得到式 II 的化合物：



其中 PG^1 和 PG^2 如对式 II 所定义；

(ii) 使所述式 II 的化合物与 PG^1 脱保护剂反应，以得到式 III 的化合物：



其中 PG^2 如对式 I 所定义；

(iii) 使所述式 III 的化合物与 PG^2 脱保护剂反应，以得到 $[^{18}\text{F}]\text{FACBC}$ ；

(iv) 用柠檬酸盐缓冲液配制所述 $[^{18}\text{F}]\text{FACBC}$ ，以得到所述药物组合物。

[0024] 适用于本发明的“ $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的来源”通常作为来自核反应 $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ 的含水溶液得到。为了提高氟化物的反应性和降低由于水的存在引起的羟基化的副产物或使之最小化，通常在反应之前从 $[^{18}\text{F}]$ -氟化物除去水，并且使用无水反应溶剂进行氟化反应 (Aigbirhio 等人, 1995 J Fluor Chem; 70 :279-87)。用于改进用于放射性氟化反应的 $[^{18}\text{F}]$ -氟化物的反应性的其它步骤是在除去水之前加入阳离子反荷离子。适宜地，反荷离子应在无水反应溶剂内具有足够的溶解度，以保持 $[^{18}\text{F}]$ -氟化物的溶解度。因此，通常使用的反荷离子包括大而软的金属离子（例如铷或铯）、与穴状配体络合的钾（例如 Kryptofix™）或四烷基铵盐，其中优选与穴状配体络合的钾（例如 Kryptofix™）或四烷基铵盐。

[0025] “前体化合物”包含放射性标记的化合物的非放射性衍生物，其设计使得与合宜化学形式的可检测标记的化学反应位点特异性地发生；可在最小数量的步骤中进行（理想地单一步骤）；和无需显著的纯化（理想地无需进一步纯化），以得到期望的放射性标记的化合物。这样的前体化合物为合成的，并且可方便地以良好的化学纯度得到。

[0026] 在本发明的情境中，合适的“离去基团”为通过与氟离子亲核置换反应可被置换的化学基团。这些为合成化学领域公知的。在一些实施方案中，本发明的离去基团为直链或支链 C_{1-10} 卤代烷基磺酸取代基、直链或支链 C_{1-10} 烷基磺酸取代基、氟磺酸取代基或芳族磺酸取代基。在本发明的其它实施方案中，离去基团选自甲磺酸、甲苯磺酸、硝基苯磺酸、苯磺酸、三氟甲磺酸、氟磺酸和全氟烷基磺酸。在一些实施方案中，离去基团为甲磺酸、三氟甲磺酸或甲苯磺酸，在另一实施方案中，离去基团为三氟甲磺酸。

[0027] 术语“保护基团”指抑制或遏制不期望的化学反应的基团，但是其设计为具有充

分的反应性,使得在不改变分子的其余部分的足够温和的条件下,其可从目标官能团裂解,以得到期望的产物。保护基团为本领域技术人员公知的,并且描述于‘Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基团)’,Theodorora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts, (第4版, John Wiley & Sons, 2007)。

[0028] PG^1 “羧基保护基团”优选为直链或支链 C_{1-10} 烷基链或芳基取代基。单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“烷基”定义为任何直链、支链或环状的饱和或不饱和的 C_nH_{2n+1} 基团。术语“芳基”指衍生自单环或多环芳族烃或单环或多环杂芳族烃的任何 C_{6-14} 分子片段或基团。在本发明的方法的一个实施方案中, PG^1 选自甲基、乙基、叔丁基和苯基。在本发明的另一个实施方案中, PG^1 为甲基或乙基,在又一实施方案中, PG^1 为乙基。

[0029] PG^2 “胺保护基团”适宜在提供式 II 的化合物的过程中防止 ^{18}F 和氨基之间的反应。合适的胺保护基团的实例包括各种氨基甲酸酯取代基、各种酰胺取代基、各种酰亚胺取代基和各种胺取代基。优选,胺保护基团选自直链或支链 C_{2-7} 烷氧基羰基取代基、直链或支链 C_{3-7} 烯氧基羰基取代基、可具有修饰基团的 C_{7-12} 苄氧基羰基取代基、 C_{2-7} 烷基二硫氧基羰基取代基、直链或支链 C_{1-6} 烷基酰胺取代基、直链或支链 C_{2-6} 烯基酰胺取代基、可具有修饰基团的 C_{6-11} 苯甲酰胺取代基、 C_{4-10} 环状酰亚胺取代基、可具有取代基的 C_{6-11} 芳族亚胺取代基、直链或支链 C_{1-6} 烷基胺取代基、直链或支链 C_{2-6} 烯基胺取代基和可具有修饰基团的 C_{6-11} 苄基胺取代基。在本发明的一些实施方案中, PG^2 选自叔丁氧基羰基、烯丙氧基羰基、邻苯二甲酰亚胺和 N-苄叉基胺。在其它实施方案中, PG^2 选自叔丁氧基羰基或邻苯二甲酰亚胺。在本发明的一个实施方案中, PG^2 为叔丁氧基羰基。

[0030] 术语“反应”指使两种或更多种化学物质(在本领域中通常称为“反应物”或“试剂”)在一起,以在一种或两种/所有化学物质中产生化学变化。

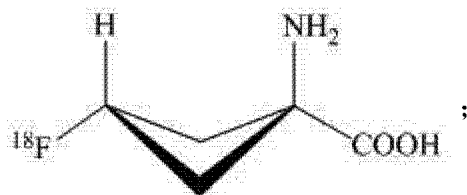
[0031] “ PG^1 脱保护剂”为在反应步骤 (b) 期间,能从式 II 的化合物除去羧基保护基团 PG^1 的试剂。合适的这样的羧基脱保护剂为技术人员公知的(参见 Greene 和 Wuts, 如上),并且可为酸或碱溶液。不限制 PG^1 脱保护剂的浓度,只要其足以除去羧基保护基团 PG^1 ,并且对最终纯度没有影响或不导致与所用的任何容器不相容。优选, PG^1 脱保护剂为碱溶液。在某些实施方案中, PG^1 脱保护剂为氢氧化钠或氢氧化钾溶液,在一个优选的实施方案中,为氢氧化钠溶液,例如 0.5–2.0M。通过关闭 SPE 柱的出口,使得 PG^1 脱保护剂在其中保持指定量的时间,能够进行该反应步骤。需要该反应步骤的温度和持续时间足以允许除去 PG^1 羧基脱保护基团。在某些实施方案中,反应步骤在室温下进行并且持续时间为 1–5 分钟。

[0032] “ PG^2 脱保护剂”为在反应步骤 (e) 期间,能从式 III 的化合物除去胺保护基团 PG^2 的试剂。合适的这样的胺脱保护剂为技术人员公知的(参见 Greene 和 Wuts, 如上),并且可为酸或碱溶液。不限制 PG^2 脱保护剂的浓度,只要其足以除去羧基保护基团 PG^2 。优选, PG^2 脱保护剂为酸溶液。合适的酸优选包括选自无机酸(例如盐酸、硫酸和硝酸)和有机酸(例如全氟烷基羧酸,例如三氟乙酸)的酸。在某些实施方案中, PG^2 脱保护剂为盐酸,在其它实施方案中,当 HCl 用作 PG^2 脱保护剂时,其浓度为 1.0–4.0M。反应步骤 (e) 优选加热下进行,使得除去 PG^2 的反应更快速地进行。反应时间取决于反应温度或其它条件。例如,当反应步骤 (e) 在 60°C 下进行,足够的反应时间为 5 分钟。

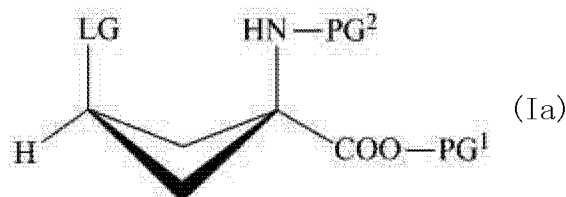
[0033] 式 I 的前体化合物可通过采用或修改本领域已知的方法而得到,例如由 McConathy 等人 (2003 Appl Radiat Isotop ;58 :657–666) 或 Shoup 和 Goodman (1999 Label

Comp Radiopharm ;42 :215-225) 描述的方法。

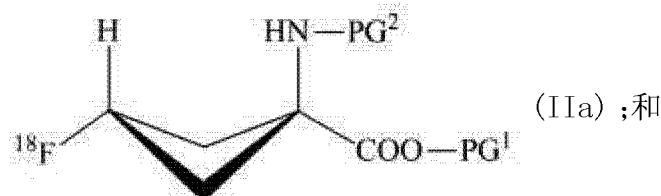
[0034] 在一个优选的方面, $[^{18}\text{F}]$ -FACBC 为反式 -1- 氨基 -3- $[^{18}\text{F}]$ - 氟环丁烷甲酸 (反式 - $[^{18}\text{F}]$ -FACBC) :



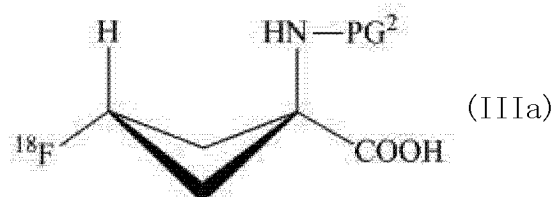
所述式 I 的化合物为式 Ia 的化合物 :



所述式 II 的化合物为式 IIa 的化合物 :



所述式 III 的化合物为式 IIIa 的化合物 :



其中 PG^1 和 PG^2 如上文所定义。

[0035] 在一些实施方案中, 本发明的方法另外包括在反应步骤之后和在配制步骤之前纯化在反应步骤中得到的反应混合物的步骤, 以得到基本上纯的 $[^{18}\text{F}]$ FACBC。

[0036] 用于“基本上纯的”中的术语“基本上”取以上呈现的含义。用于 $[^{18}\text{F}]$ FACBC 的情境中的术语“基本上纯的”包括完全纯的 $[^{18}\text{F}]$ FACBC 或足够纯以适于用作 PET 示踪剂的 $[^{18}\text{F}]$ FACBC。术语“适于用作 PET 示踪剂”指 $[^{18}\text{F}]$ FACBC 产品适用于静脉内给予哺乳动物受试者, 接着进行 PET 成像, 以得到一个或多个 $[^{18}\text{F}]$ -FACBC 的位置和 / 或分布的临床上有用的图像。

[0037] 合适的纯化步骤包括 :

- (i) 进行第一纯化步骤, 包括使所述反应混合物通过亲水亲油平衡的 (HLB) 固相 ; 和
- (ii) 任选进行第二纯化步骤, 包括使所述反应混合物通过氧化铝固相。

[0038] 在本发明的某些实施方案中, 认为所述纯化步骤可基本上由以上定义的步骤组成。特别是, 纯化步骤不需要使反应混合物通过离子滞留柱。这是比起现有技术方法显著的区别, 在现有技术方法中需要该步骤以除去离子和中和反应混合物 (例如由 McConathy 等人 (2003 Appl Radiat Isotop ;58 :657-666) 和在 EP20172580029 (A) 中描述的)。因此,

本发明的方法比现有技术方法简化,因此更适于自动化。

[0039] 在一个优选的实施方案中,本发明的方法在自动化合成设备上进行。术语“自动化合成设备”指基于 Satyamurthy 等人 (1999 Clin Positr Imag ;2(5) :233-253) 所描述的单元操作的原则的自动化模块。术语“单元操作”指将复杂的过程简化至一系列简单的操作或反应,其可适用于多种材料。这样的自动化合成设备优选用于本发明的方法,尤其是当期望放射性药物组合物时。它们市售可得自多个供应商 (Satyamurthy 等,以上),包括 :GE Healthcare ;CTI Inc ;Ion Beam Applications S. A. (Chemin du Cyclotron 3,B-1348 Louvain-La-Neuve,比利时) ;Raytest (德国) 和 Bioscan (USA)。

[0040] 工业自动化合成设备还提供合适的容器,其用于作为放射性药物制备的结果产生的液体放射性废物。自动化合成设备通常不提供有辐射防护,因为它们设计用于适宜设置的放射性工作单元 (work cell) 中。放射性工作单元提供合适的辐射防护,以保护操作者免于潜在的辐射剂量,以及通风,以除去化学和 / 或放射性蒸气。自动化合成设备优选包含盒 (cassette)。术语“盒”指设计为可移动地并且可互换地安装到自动化合成设备上的一件设备,其方式使得合成仪的移动部件的机械移动从盒的外部 (即,在外部) 控制盒的操作。合适的盒包含线性排列的阀,阀各自与可连接试剂或小瓶的端口连接,通过倒转的隔膜密封小瓶的针穿孔或通过气密的连接接头 (marrying joint)。每一个阀具有凹凸接头,其与自动化合成设备的相应的移动臂对接。因此,当盒与自动化合成设备连接时,臂的外部旋转控制阀的打开或关闭。自动化合成设备的另外的移动部件经设计夹在注射器活塞头上,因此升高或压下注射器管 (barrel)。

[0041] 盒为多用途的,通常具有若干可连接试剂的位置和若干适用于连接试剂的注射器小瓶或层析柱 (例如对于 SPE) 的位置。盒总是包含反应容器。这样的反应容器优选为 0.5-10 mL,更优选 0.5-5 mL,最优选 0.5-4 mL 体积,并且设置使得盒的 3 个或更多个端口与之相连,以允许将试剂或溶剂从各个端口转移到盒上。优选盒具有 15-40 个线性排列的阀,最优选 20-30 个,尤其优选 25 个阀。盒的阀优选各自相同,并且最优选为 3- 通阀。盒设计为适用于放射性药物制造,因此,由药物级别并且理想地还耐辐射分解的材料制造。

[0042] 与本发明一起使用的优选的自动化合成设备包含一次性或单次使用盒,其包含进行给定批次的放射性氟化的放射性药物的制备所需的所有的试剂、反应容器和设备。所述盒意味着自动化合成设备具有能够通过简单变换盒来制备各种不同的放射性药物的灵活性且具最小交叉污染风险。盒方法还具有以下优势:盒方法还具有以下优点:简化的设置,因此降低的操作者错误的风险;改进的 GMP (优质生产规范) 顺从性;多个 - 示踪剂能力;在生产运转之间快速更换;运转前自动化诊断检查盒和试剂;自动化条形码交叉检查化学试剂相对待进行的合成;试剂可示踪性;单次使用,因此没有交叉污染的风险,耐篡改和滥用。

[0043] 以下实施例用于进一步说明本发明。

[0044] 实施例简述

实施例 1 描述一种得到本发明的组合物的方法。

[0045] 用于实施例的缩写列举

ATR 衰减全反射

DTGS 氘化的硫酸三甘氨酸

[¹⁸F]FACBC 1-氨基-3-[¹⁸F]氟环丁烷-1-甲酸
FT-IR 傅里叶变换红外光谱
K222 Kryptofix 222
MeCN 乙腈
MeOH 甲醇
QMA 季甲基铵
RCY 放射化学收率
SPE 固相提取
TLC 薄层层析法
UV 紫外。

实施例

[0046] 所有试剂和溶剂购自 Merck, 并且无需进一步纯化可直接使用。[¹⁸F]FACBC 前体; 顺-1-(N-(叔丁氧基羰基)氨基)-3-[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-环丁烷-1-甲酸乙基酯得自 GE Healthcare。Oasis HLB plus 柱和 Sep-Pak 柱:QMA light Plus (K₂CO₃ 形式), tC18 light, Alumina N light 购自 Waters (Milford, MA, USA)。Capintec NaI 离子室用于所有放射性测量 (CRC15R 型)。使用预先涂布的硅胶板 (Merck 60F₂₅₄), 在 Packard 快速成像剂上实施放射性-薄层层析法 (放射性-TLC)。

[0047] 实施例 1: 本发明的 [¹⁸F]FACBC 组合物的合成和配制

在 GE PETtrace 6 回旋加速器 (Norwegian Cyclotron Centre, Oslo) 上, 通过 ¹⁸O(p, n)¹⁸F 核反应, 产生不添加载体的 [¹⁸F] 氟化物。使用 16.5 MeV 质子, 使用双光束 30 μA 电流在两个具有 HAVAR 箔的相同的 Ag 靶上实施照射。每一个靶含有 1.6 ml ≥ 96% [¹⁸O] 水 (Marshall Isotopes)。在照射和递送至热室之后, 每一个靶用 1.6 ml [¹⁶O] 水 (Merck, GR 分析用水) 洗涤, 在 3.2 ml [¹⁶O] 水中得到约 2-5 Gbq。

[0048] 在具有单次使用盒的市售可得的 GE FASTlab™ 上实施所有放射性化学。每一个盒围绕单件模塑的歧管 (具有 25 个三通活塞) 构建, 活塞均由聚丙烯制备。简言之, 盒包括 5 ml 反应器 (环状烯烃共聚物), 一个 1 ml 注射器和两个 5 ml 注射器, 用于与五个预先填充的小瓶连接的钉 (spike), 一个水袋 (100 ml) 以及各种 SPE 柱和过滤器。使用氮气吹扫、真空和三个注射器控制流体路径。设计完全自动化系统用于使用由回旋加速器生产的 [¹⁸F] 氟化物进行单步骤氟化。在事件的逐步时间-依赖性顺序中, 例如移动注射器、氮气吹扫、真空和温度调节, 通过软件包使 FASTlab 程序化。[¹⁸F]FACBC 的合成采用三个通用的步骤: (a) [¹⁸F] 氟化, (b) 保护基团的水解和 (c) SPE 纯化。

[0049] 小瓶 A 含有 K₂₂₂ (156 μmol)、K₂CO₃ (60.8 μmol) 在 79.5% (v/v) MeCN_(aq) 中 (1105 μl)。小瓶 B 含有 4M HCl。小瓶 C 含有 MeCN。小瓶 D 含有干形式的前体 (123.5 μmol) (在低于 -5°C 下储存, 直至盒装配)。小瓶 E 含有 2 M NaOH (4.1 ml)。30 ml 产品收集玻璃小瓶填充有 200 mM 柠檬酸盐缓冲液 (10 ml)。使含水 [¹⁸F] 氟化物 (1-1.5 ml, 100-200 Mbq) 通过 QMA, 并且进入 ¹⁸O-H₂O 回收小瓶。QMA 随后用 MeCN 冲洗, 并送至废弃物。捕集的 [¹⁸F] 氟化物使用小瓶 A 的洗脱液 (730 μl) 洗脱到反应器中, 随后通过与乙腈 (80 μl, 小瓶 C) 共沸蒸馏, 浓缩至干。将约 1.7 ml 的 MeCN 与小瓶 D 中的前体混合, 自小瓶 D 中将 1.0 ml 溶解的前

体（相应于 72.7 mmol 前体）加入到反应器中，并且在 85℃ 下加热 3 分钟。反应混合物用水稀释，并且通过 tC18 柱输送。反应器用水洗涤，随后通过 tC18 柱输送。固定在 tC18 柱上的标记的中间体用水洗涤，随后用 2M NaOH (2.0 ml) 孵育 5 分钟。标记的中间体（不含酯基）用水从 tC18 柱洗脱到反应器。通过加入 4M HCl (1.4 ml)，并且将反应器在 60℃ 下加热 5 分钟，水解 BOC 基团。将具有粗 [^{18}F]FACBC 的反应器内含物通过 HLB 和氧化铝柱输送，并且进入 30 ml 产品小瓶。HLB 和氧化铝柱用水（共 9.1 ml）洗涤，并且在产品小瓶中收集。最后，将 2M NaOH (0.9 ml) 和水 (2.1 ml) 加入到产品小瓶中，得到 [^{18}F]FACBC 的纯化的制剂，总体积为 26 ml。使用 MeCN:MeOH:H₂O:CH₃COOH (20:5:5:1) 的混合物作为流动相，通过放射性 -TLC，测量放射化学纯度。放射化学收率 (RCY) 用在 [^{18}F]FACBC 部分中放射性的量除以总的所用的 [^{18}F] 氟化物活性（经过衰变校正）来表述。总的合成时间为 43 分钟。