(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117500525 A
(43)申请公布日 2024.02.02

(21)申请号 202280043073.1
(22)申请日 2022.06.16
(30)优先权数据
2108608.7 2021.06.16 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.12.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2022/066481 2022.06.16
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/263592 EN 2022.12.22
(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 G·麦克罗比 T·恩格尔
K·维克内 I·A·可汗
J·格里格 A·杰克逊
A·克拉克 J·谢尔斯
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 童春媛 林毅斌
(51)Int.Cl.
A61K 47/22(2006.01)

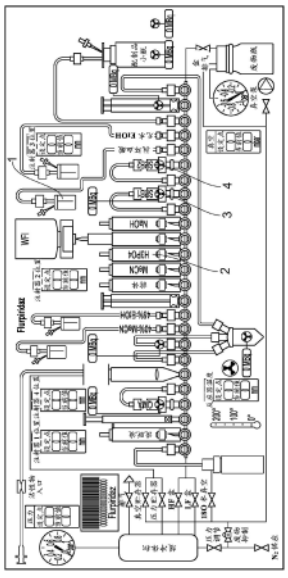
权利要求书4页 说明书13页 附图2页

(54)发明名称

pH调节的抗坏血酸溶液的制备

(57)摘要

提供了一种制备pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液的方法,所述方法包括:提供抗坏血酸和碱的初始水溶液,其中所述初始溶液的pH为5.0至8.0;和将所述初始溶液与第二酸合并以获得pH为2.0至4.0的抗坏血酸溶液。还提供了通过所述方法制备的pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液作为放射性标记化合物的放射性稳定剂的用途。



CN 117500525 A

1.一种制备pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液的方法,所述方法包括:

提供抗坏血酸和碱的初始水溶液,其中所述初始溶液的pH为5.0至8.0;和

将所述初始溶液与第二酸合并以获得pH为2.0至4.0的抗坏血酸溶液。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述初始溶液的pH为5.8至6.5。

3.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述初始溶液中的抗坏血酸浓度在1mg/mL和100mg/mL之间。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述初始溶液中的碱选自氢氧化钠、碳酸钠及其混合物。

5.根据权利要求4所述的方法,其中所述碱是氢氧化钠。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述第二酸是无机酸。

7.根据权利要求6所述的方法,其中所述无机酸选自磷酸、硝酸、硫酸、盐酸及其混合物。

8.根据权利要求7所述的方法,其中所述无机酸是磷酸。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中在将所述初始溶液与第二酸合并以获得pH为2.0至4.0的抗坏血酸溶液之前,将所述初始溶液储存至少12小时的时间段。

10.通过根据权利要求1至9中任一项所述的方法制备的pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液作为放射性标记化合物的放射性稳定剂的用途。

11.一种稳定放射性标记化合物的方法,所述方法包括:

根据权利要求1至9中任一项所述的方法制备pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液;和

合并所述抗坏血酸水溶液的至少一部分与放射性标记化合物。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述方法是在放射性标记化合物的纯化期间稳定所述放射性标记化合物的方法。

13.根据权利要求12所述的方法,其中所述纯化是通过固相萃取(SPE)或高效液相色谱法(HPLC)对放射性标记化合物进行的纯化,并且其中合并pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液与所述放射性标记化合物通过以下发生:

a)在将所述放射性标记化合物加载到SPE柱或HPLC柱之前,混合pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的至少一部分与所述放射性标记化合物;或

b)将所述放射性标记化合物加载到SPE柱或HPLC柱上并用pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的至少一部分洗涤所述SPE柱或HPLC柱;或

c)在将所述放射性标记化合物加载到SPE柱或HPLC柱上之前,将pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的一部分与所述放射性标记化合物混合,将所述放射性标记化合物加载到SPE柱或HPLC柱上并用pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的一部分洗涤所述SPE柱或HPLC柱。

14.根据权利要求12或13所述的方法,其中纯化在自动化纯化系统上进行。

15.一种用于纯化包含放射性标记化合物的反应混合物的系统,所述系统包括:

(i)流动路径;和

(ii)多个阀,所述多个阀沿着所述流动路径定向,其中所述多个阀中的每个选择性地流体连接到多个部件中的一个,

其中所述部件包括:

a)用于接收反应混合物的组合物小瓶;

b)抗坏血酸和碱的初始水溶液的小瓶,所述初始水溶液的pH为5.0至8.0;

c)第二酸的小瓶;

d)一个或多个SPE柱;以及

e)一个或多个溶剂小瓶。

16.根据权利要求15所述的系统,其中所述初始溶液和/或所述第二酸是如权利要求2至8中任一项中所定义的。

17.一种在使用如权利要求15或16所定义的系统纯化放射性标记化合物期间稳定所述放射性标记化合物的方法,所述方法包括:

(i)将所述第二酸与所述初始抗坏血酸溶液合并以获得pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液;

(ii)将包含放射性标记化合物的反应混合物从所述组合物小瓶通入所述一个或多个SPE柱中的至少一个中;

(iii)从所述SPE柱上洗脱待纯化的化合物,

其中所述方法进一步包括

a)在步骤(ii)之前,将pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的至少一部分与所述反应混合物混合;

b)在步骤(ii)之后且在步骤(iii)之前,用pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的至少一部分洗涤所述一个或多个SPE柱;或

c)在步骤(ii)之前将pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的一部分与所述反应混合物混合,并在步骤(ii)之后且在步骤(iii)之前用pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的至少一部分洗涤所述一个或多个SPE柱。

18.根据权利要求12、13或17中任一项所述的方法,其中pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液不存在于所述纯化的放射性标记化合物中。

19.根据权利要求1至14或17所述的用途或方法,其中pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸溶液具有2.0至3.2、2.0至3.0、或2.1至2.6的pH。

20.根据权利要求10至19中任一项所述的用途、方法或系统,其中所述放射性标记化合物是放射性药物。

21.根据权利要求20所述的用途、方法或系统,其中所述放射性标记化合物包括:

(i)F-18标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(ii)C-11标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(iii)C-14标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(iv)I-123标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(v)I-124标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(vi)I-125标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(vii)I-131标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(viii)Br-75标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(ix)Br-76标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(x)Br-77标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xi)Br-78标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xii)O-15标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xiii)N-13标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xiv)P-32标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xv)Cu-62标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xvi)Ga-67标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xvii)Ga-68标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xviii)Rb-82标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xix)Sr-89标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xx)Tc-99m标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xxi)In-111标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xxii)Sm-153标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

(xxiii)Re-186标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

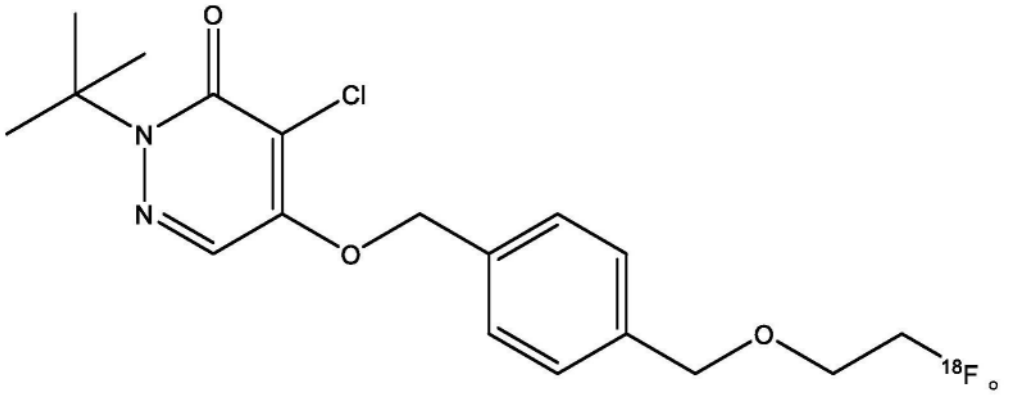
(xxiv)Tl-201标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、

或其组合。

22.根据权利要求21所述的用途、方法或系统,其中所述放射性标记化合物包括F18标记的放射性药物或其药学上可接受的盐。

23.根据权利要求22所述的用途、方法或系统,其中所述放射性标记化合物包括[F-18]FDG(2-脱氧-2-[18F]氟-D-葡萄糖)、[F-18]FMAU(2'-脱氧-2'-[18F]氟-5-甲基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基尿嘧啶)、[F-18]FMISO([18F]氟咪索硝唑)、[F-18]FHBG(9-(4-[18F]-氟-3-[羟甲基]丁基)鸟嘌呤)、[18F]FES(16a-[18F]-氟-17b-雌二醇)、[F-18]AV-45、[F-18]AV-19、[F-18]AV-1、[F-18]氟美他酚、[F-18]Flurpiridaz、[F-18]K5、[F-18]HX4、[F-18]W372、[F-18]VM4-037、[F-18]CP18、[F-18]ML-10、[F-18]T808、[F-18]T807、2-[F-18]氟甲基-L-苯丙氨酸、[F-18]氟氯泰德、GE-212、GE-226或其组合。

24.根据权利要求23所述的用途、方法或系统,其中所述放射性标记化合物包括[F-18]Flurpiridaz:



25.一种套件,所述套件包含:

a)盒,所述盒包括:

(i)流动路径;和

(ii)多个阀,所述多个阀沿着所述流动路径定向,其中所述多个阀中的每个选择性地

流体连接到多个部件中的一个,

b)一个或多个组合物小瓶;

c)抗坏血酸和碱的初始水溶液的小瓶,所述初始水溶液的pH为5.0至8.0;

d)第二酸的小瓶;

e)一个或多个SPE柱;以及

f)一个或多个溶剂小瓶。

pH调节的抗坏血酸溶液的制备

发明领域

[0001] 本发明总体上涉及制备pH调节的抗坏血酸溶液的方法,这种溶液作为放射性标记化合物的稳定剂的用途,以及用于纯化包含放射性标记化合物的反应混合物的系统和方法。

背景技术

[0002] 抗坏血酸具有许多工业应用。然而,已知其在溶液中是化学不稳定的。例如,抗坏血酸水溶液(在pH 2的范围内)在几小时后变黄。药典建议仅短期储存抗坏血酸溶液,确保不受光、金属离子和高温影响。这意味着通常需要在使用当天制备抗坏血酸水溶液。

[0003] 抗坏血酸的一种应用是作为放射性稳定剂。放射性稳定剂可以用于制造放射性药物、含有放射性核素的药物化合物。特别地,抗坏血酸在低pH下,即在其质子化状态下是更有效的放射性稳定剂。放射性稳定剂是必需的,因为在相对高的浓度下,辐射可以通过辐射分解触发放射性药物的分解。这种情况在纯化期间尤为常见,此时放射性会在柱上浓缩成一个紧密的条带。为了使辐射分解最少化并改进方法产率和放射化学纯度(RCP),可以用抗坏血酸稳定放射性药物。

[0004] 自动化合成系统对于放射性药物的生产是重要的。现有技术的合成系统描述于WO 2007/042781和WO 2011/097649中。

[0005] 合成系统如FASTlab®(GE Healthcare)提供了用于临床应用的放射性药物剂量的生产。FASTlab合成器通过用于生产放射性药物的装置来运行方法。

[0006] 这类合成系统/装置与为特定放射性药物定制的盒(cassette)一起使用。这类盒通常包括流动路径和沿着所述流动路径定向的阀,所述阀选择性地流体连接到用于合成特定放射性药物的许多部件中的一个,如必要的试剂小瓶、反应器皿、纯化柱、注射器、管、连接器等。所述装置被构造成协作地接合盒的部件,以便能够通过操作泵、注射器、阀等以及控制动力气体(例如氮气)的供应和真空的施加来驱动具有放射性同位素的源流体通过所述装置,以实现化学合成过程。

[0007] 全自动、一次性使用的盒型合成产品将结合所有必要的合成和纯化部件。一种可以提供给最终用户所有合成和纯化必要的试剂的系统,其需要用户的最少输入以提供准备好使用的放射性药物,在商业上具有吸引力。尽管是有效的放射性稳定剂,但在自动化的、一次性使用的盒型产品中使用抗坏血酸存在挑战,因为其不具有足够长的商业上可行的贮存期。提供一种能够生产酸性抗坏血酸水溶液(pH 2-4范围内)的方法将是有益的,所述方法克服了由于抗坏血酸在使用前降解的短贮存期所带来的挑战。

发明内容

[0008] 在第一方面,本发明提供了一种制备pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液的方法,所述方法包括:提供抗坏血酸和碱的初始水溶液,其中所述初始溶液的pH为5.0至8.0;和将所述初始溶液与第二酸合并以获得pH为2.0至4.0的抗坏血酸溶液。

[0009] 在第二方面,本发明提供了通过本发明第一方面的方法制备的pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液作为放射性标记化合物的放射性稳定剂的用途。

[0010] 在第三方面,本发明提供了一种稳定放射性标记化合物的方法,所述方法包括:根据本发明第一方面的方法制备pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液;和将所述抗坏血酸水溶液的至少一部分与放射性标记化合物合并。

[0011] 在第四方面,本发明提供了一种用于纯化包含放射性标记化合物的反应混合物的系统,所述系统包括:

[0012] (i)流动路径;和

[0013] (ii)多个阀,所述多个阀沿着所述流动路径定向,其中所述多个阀中的每个选择性地流体连接到多个部件中的一个,

[0014] 其中所述部件包括:

[0015] a)用于接收反应混合物的组合物小瓶;

[0016] b)抗坏血酸和碱的初始水溶液的小瓶,所述初始水溶液的pH为5.0至8.0;

[0017] c)第二酸的小瓶;

[0018] d)一个或多个固相萃取(SPE)柱;以及

[0019] e)一个或多个溶剂小瓶。

[0020] 在第五方面,本发明提供了一种在使用如本发明第四方面所定义的系统纯化放射性标记化合物期间稳定所述放射性标记化合物的方法,所述方法包括:

[0021] (i)将第二酸与初始抗坏血酸溶液合并以获得pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液;

[0022] (ii)将包含放射性标记化合物的反应混合物从所述组合物小瓶通入所述一个或多个SPE柱中的至少一个中;

[0023] (iii)从所述SPE柱上洗脱待纯化的化合物,

[0024] 其中所述方法进一步包括

[0025] a)在步骤(ii)之前,将pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的至少一部分与所述反应混合物混合;

[0026] b)在步骤(ii)之后且在步骤(iii)之前,用pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的至少一部分洗涤所述一个或多个SPE柱;或

[0027] c)在步骤(ii)之前将pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的一部分与所述反应混合物混合,并在步骤(ii)之后且在步骤(iii)之前用pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的至少一部分洗涤所述一个或多个SPE柱。

[0028] pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液可以仅在所述放射性标记化合物的纯化过程之前和/或期间存在。pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液不形成包含所述放射性标记化合物的纯化产物的一部分。

[0029] 在第六方面,本发明提供了一种套件,其包括:

[0030] a)盒,所述盒包括:

[0031] (i)流动路径;和

[0032] (ii)多个阀,所述多个阀沿着所述流动路径定向,其中所述多个阀中的每个选择性地流体连接到多个部件中的一个,

[0033] b)一个或多个组合物小瓶;

[0034] c)抗坏血酸和碱的初始水溶液的小瓶,所述初始水溶液的pH为5.0至8.0;

[0035] d)第二酸的小瓶;

[0036] e)一个或多个SPE柱;以及

[0037] f)一个或多个溶剂小瓶。

附图说明

[0038] 图1提供了可以用于本发明的FASTlab盒布局的实例。

[0039] 图2提供了显示在纯化过程中在使用抗坏血酸(底部)和不使用抗坏血酸(顶部)的情况下制备的[^{18}F]flurpiridaz的放射化学纯度的色谱图。

具体实施方式

[0040] 术语“放射性药物”具有其常规含义,并且是指适合于体内哺乳动物施用以用于诊断或治疗的放射性化合物。如本文所提及的放射性药物可以是PET示踪剂。

[0041] 术语“放射性稳定剂”意指通过捕获高反应性自由基如由水的辐射分解产生的含氧自由基来抑制降解反应如氧化还原过程的化合物。放射性稳定剂保护一种或多种放射性标记化合物免于辐射分解,因此减低或防止一种或多种放射性标记化合物的纯度在其贮存期内下降。本文提及的稳定放射性标记化合物是指保护放射性标记化合物免于辐射分解。

[0042] 放射化学纯度(RCP)使用放射性薄层色谱法(放射性TLC)或高效液相色谱法(HPLC)测定,并且可以定义为色谱图中(放射性标记的)药物物质峰与总(放射性标记的)峰的比率。如果制造具有高放射性浓度(RAC)的放射性药物,则在储存期间RCP的下降可能高于在较低RAC下的情况,这是由于更多的辐射分解。高放射性导致药物物质破坏其自身(即辐射分解)。

[0043] 术语“包含”在本申请通篇中具有其常规含义,并且意味着方法、系统、产物等必须具有所列的组分,但另外可以存在其他未指明的组分。

[0044] 如本文所提及的“小瓶”是可以用于容纳液体的器皿。小瓶可以使用帽、塞子或两者密封。小瓶可以由玻璃或塑料制成,并且可以用塑料或橡胶塞、金属帽或两者的组合来密封。例如,可以借助于从密封的小瓶(例如通过塞子)注射而提取容纳在小瓶内的液体。小瓶可以由透明或不透明(有色)的玻璃或塑料形成。透明且无色的透明小瓶允许观察小瓶的内容物,例如检查溶液的颜色。不透明(或有色)的小瓶可以用于遮蔽小瓶的内容物免受光的影响,例如在需要防止被光降解的情况下。如本文所提及的“安瓿”是通过熔化容器的顶部以形成密封颈部而密封的玻璃容器,使得需要折断颈部以释放安瓿的内容物。如本文所提及的小瓶优选不是安瓿。

[0045] 如本文所提及的“惰性气体”可以是例如氮气、氩气或其混合物。惰性气体可以是欧洲药典级的。

[0046] 在第一方面,本发明提供了一种制备pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液的方法,所述方法包括:提供抗坏血酸和碱的初始水溶液,其中所述初始溶液的pH为5.0至8.0;和将所述初始溶液与第二酸合并以获得pH为2.0至4.0的抗坏血酸溶液。

[0047] 已经确定,通过添加碱将pH调节至pH为5.0至8.0的抗坏血酸水溶液展现出良好的稳定性。对于pH为5.0至8.0的溶液,未观察到低pH抗坏血酸溶液的可见降解。因此,这种方

法使得能够在使用前制备低pH抗坏血酸溶液(例如pH 2.0-4.0,优选2.0-3.0),同时通过使抗坏血酸溶液能够以稳定的pH调节形式储存而减轻短贮存期的问题。这种方法可以用于例如使用预混合的pH调节的抗坏血酸溶液的自动化系统,所述预混合的pH调节的抗坏血酸溶液可以用于在使用前制备低pH抗坏血酸溶液(例如pH 2.0-4.0,优选2.0-3.0)。

[0048] 初始溶液的pH可以是5.5至7.5,优选5.8至6.7,更优选5.8至6.5,更优选6.0至6.5。

[0049] 初始溶液中的抗坏血酸浓度可以在1mg/mL和100mg/mL之间。所述浓度可以在10mg/mL和100mg/mL之间。所述浓度可以在10mg/mL和30mg/mL之间。

[0050] 初始水溶液可以通过将抗坏血酸溶解在水中并用碱调节pH来制备。

[0051] 所述碱可以是金属氢氧化物、金属碳酸盐或其混合物。所述碱可以选自氢氧化钠、碳酸钠及其混合物。所述碱可以是氢氧化钠。

[0052] 所述初始抗坏血酸水溶液可以用惰性气体如氮气或氩气吹扫。

[0053] 本领域技术人员应理解,所述第二酸优选不是抗坏血酸。所述第二酸可以是无机酸。所述无机酸可以选自磷酸、硝酸、硫酸、盐酸及其混合物。所述无机酸可以是非盐酸的无机酸。所述无机酸可以是磷酸。所述第二酸可以以水溶液的形式提供,例如酸浓度为200-250mg/mL。

[0054] 在将初始溶液与第二酸合并以获得pH为2.0至4.0的抗坏血酸溶液之前,可以将初始溶液储存至少12小时的时间段。在与第二酸合并之前,可以将初始溶液储存至少24小时、至少7天、至少6个月或至少一年、并且优选至少2年的时间段。

[0055] 初始溶液可以在包含溶液和惰性气体的小瓶中提供。惰性气体可以填充小瓶的顶部空间。所述小瓶可以是透明玻璃小瓶。所述小瓶可以用塞子和/或帽密封。可以使用注射器,例如通过将第二酸注射到小瓶中,将初始溶液与第二酸合并。

[0056] 将初始溶液与第二酸合并以获得pH为2.0至4.0的抗坏血酸溶液。应理解,可以使用合适量的第二酸来提供pH为2.0至4.0的抗坏血酸溶液。本发明第一方面的方法可以用于制备pH为2.0至3.2、优选2.0至3.0、更优选2.1至2.6、例如2.5的抗坏血酸溶液。因此,可以将初始抗坏血酸溶液与第二酸合并以获得pH为2.0至3.2、优选2.0至3.0、更优选2.1至2.6、例如2.5的抗坏血酸溶液。

[0057] 初始抗坏血酸水溶液可以展现出良好的降解稳定性,而不需要包含任何另外的稳定剂或防腐剂。初始溶液可以不含金属络合(螯合)剂。例如,所述溶液可以不含乙二胺四乙酸(EDTA)、二乙基二硫代氨基甲酸钠、没食子酸丙酯、二巯基丙醇、8-羟基喹啉和氨基多羧酸(如二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、N-羟乙基乙二胺三乙酸(HEDTA))及其盐。初始溶液可以不含任何放射性标记化合物。所述溶液可以基本上由溶解在水中的抗坏血酸和碱组成。应理解,在溶液内,抗坏血酸可以作为抗坏血酸盐存在,例如如果碱是氢氧化钠或碳酸钠,则抗坏血酸可以作为抗坏血酸钠。

[0058] 在第二方面,本发明提供了通过本发明第一方面的方法制备的pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液作为放射性标记化合物的放射性稳定剂的用途。所述用途可以包括在纯化放射性标记化合物的过程之前或期间,将根据本发明第一方面的方法制备的pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液与放射性标记化合物合并。所述纯化可以是SPE或HPLC纯化。所述用途可以包括将根据本发明第一方面的方法制备的pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液与放射性标记

化合物合并,以提供包含放射性标记化合物和抗坏血酸的放射性药物组合物。pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液可以仅在放射性标记化合物的纯化之前和/或期间存在。

[0059] 在第三方面,本发明提供了一种稳定放射性标记化合物的方法,所述方法包括:根据本发明第一方面的方法制备pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液;和将所述抗坏血酸水溶液的至少一部分与放射性标记化合物合并。

[0060] 稳定放射性标记化合物的方法可以是在放射性标记化合物的纯化期间稳定放射性标记化合物的方法。所述纯化可以是通过固相萃取(SPE)或高效液相色谱法(HPLC)纯化放射性标记化合物。优选地,所述纯化可以是通过SPE进行的纯化。纯化可以对包含放射性标记化合物混合一种或多种杂质的混合物的反应混合物进行。将pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液与放射性标记化合物合并可以通过以下步骤进行:a)在将放射性标记化合物加载到SPE柱或HPLC柱上之前,将pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液的至少一部分与放射性标记化合物混合;b)将放射性标记化合物加载到SPE柱或HPLC柱上并用pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液的至少一部分洗涤SPE柱或HPLC柱;或c)在将放射性标记化合物加载到SPE柱或HPLC柱上之前,将pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液的一部分与放射性标记化合物混合,将放射性标记化合物加载到SPE柱或HPLC柱上并用pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液的一部分洗涤SPE柱或HPLC柱。放射性标记化合物的纯化可以在自动化纯化系统中进行。

[0061] 在第四方面,本发明提供了一种用于纯化包含放射性标记化合物的反应混合物的系统,所述系统包括:

[0062] (i)流动路径;和

[0063] (ii)多个阀,所述多个阀沿着所述流动路径定向,其中所述多个阀中的每个选择性地流体连接到多个部件中的一个,

[0064] 其中所述部件包括:

[0065] a)用于接收反应混合物的组合物小瓶;

[0066] b)抗坏血酸和碱的初始水溶液的小瓶,所述初始水溶液的pH为5.0至8.0;

[0067] c)第二酸的小瓶;

[0068] d)一个或多个SPE柱;以及

[0069] e)一个或多个溶剂小瓶。

[0070] 本发明的系统具有流动路径。所述流动路径是适合输送材料、特别是流体如溶剂和反应混合物的通道。所述流动路径可以被构造成允许初始溶液与第二酸合并以获得pH为2.0至4.0的抗坏血酸溶液。“反应混合物”可以包含放射性标记化合物混合一种或多种杂质。

[0071] pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液可以仅在放射性标记化合物的纯化之前和/或期间存在。

[0072] “流体连接”意指流体可以流入和流出小瓶,并且(选择性地)通过阀到达系统的其他部分。合适的阀可以是3通阀,所述3通阀具有三个端口和使三个相关端口中的任意两个彼此流体连通同时流体隔离第三端口的装置。合适的阀还可以是包括可旋转旋塞的旋塞阀。

[0073] 所述系统可以包括盒。所述盒容纳系统的部件中的一个或多个。所述盒可以被构造成与系统的未容纳在其中的任何部件连接。

[0074] 所述系统可以与用于合成放射性标记化合物的系统或装置,例如FASTlab系统接合或相容。用于合成放射性标记化合物的系统或装置可以提供由放射性标记化合物前体合成放射性标记化合物,例如如WO 2011/097649中所述。因此,所述系统可以与用于合成放射性标记化合物的系统或装置集成,从而提供用于合成和纯化放射性标记化合物的集成系统。所述集成系统可以是完全自动化的。

[0075] 所述系统还可以包括接收洗脱的放射性标记化合物的产物小瓶、接收洗脱的杂质的废物小瓶和输送管线中的一个或多个。

[0076] 容纳初始溶液的小瓶可以通过提供抗坏血酸和碱的初始水溶液来制备,其中所述溶液的pH为5.0至8.0;用惰性气体将所述溶液脱气;将所述溶液分配到小瓶中;以及用惰性气体将小瓶顶部空间脱气。然后,例如可以使用塞子和/或帽来密封小瓶。

[0077] 用惰性气体将溶液脱气的步骤包括用惰性气体使溶液鼓泡。可以在搅拌溶液的同时进行用惰性气体使溶液鼓泡。这种方法可用于从溶液中去除不需要的溶解的反应性气体,如氧气和二氧化碳。所述惰性气体可以是氮气、氩气或其混合物。所述惰性气体可以是氮气。

[0078] 将小瓶顶部空间脱气的步骤可用于从小瓶顶部空间去除不需要的反应性气体,如氧气和二氧化碳。小瓶的顶部空间是指小瓶内没有被抗坏血酸和碱的水溶液占据的任何空间。脱气包括将惰性气体分配到小瓶顶部空间中以替代其中存在的任何其他气体。所述惰性气体可以是氮气、氩气或其混合物。所述惰性气体可以是氮气。

[0079] 初始溶液可以通过将抗坏血酸溶解在水中并用碱调节pH来制备。

[0080] 初始溶液的pH可以是5.5至7.5,优选5.8至6.7,更优选5.8至6.5,更优选6.0至6.5。

[0081] 初始溶液中的抗坏血酸浓度可以在1mg/mL和100mg/mL之间。所述浓度可以在10mg/mL和100mg/mL之间。所述浓度可以在10mg/mL和30mg/mL之间。

[0082] 初始抗坏血酸水溶液中的碱可以是金属氢氧化物、金属碳酸盐或其混合物。所述碱可以选自氢氧化钠、碳酸钠及其混合物。所述碱可以是氢氧化钠。

[0083] 初始抗坏血酸水溶液可以展现出良好的降解稳定性,而不需要包含任何另外的稳定剂或防腐剂。初始溶液可以不含金属络合(螯合)剂。例如,所述溶液可以不含乙二胺四乙酸(EDTA)、二乙基二硫代氨基甲酸钠、没食子酸丙酯、二巯基丙醇、8-羟基喹啉和氨基多羧酸(如二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、N-羟乙基乙二胺三乙酸(HEDTA))及其盐。初始溶液可以不含任何放射性标记化合物。所述溶液可以基本上由溶解在水中的抗坏血酸和碱组成。应理解,在溶液内,抗坏血酸可以作为抗坏血酸盐存在,例如如果碱是氢氧化钠或碳酸钠,则抗坏血酸可以作为抗坏血酸钠。

[0084] 第二酸优选不是抗坏血酸。第二酸可以是无机酸。所述无机酸可以选自磷酸、硝酸、硫酸、盐酸及其混合物。所述无机酸可以是非盐酸的无机酸。所述无机酸可以是磷酸。

[0085] 所述一个或多个溶剂小瓶可以是容纳洗脱液的溶剂小瓶,所述洗脱液例如是在水中的乙腈(例如40%乙腈)、在水中的乙醇(例如45%乙醇溶液)或另一种适合SPE洗脱的溶剂体系。

[0086] 在第五方面,本发明提供了一种在使用如本发明第四方面所定义的系统纯化放射性标记化合物期间稳定放射性标记化合物的方法,所述方法包括:

[0087] (i)将第二酸与初始抗坏血酸溶液合并以获得pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液;

[0088] (ii)将包含放射性标记化合物的反应混合物从所述组合物小瓶通入所述一个或多个SPE柱中的至少一个中;

[0089] (iii)从所述SPE柱上洗脱待纯化的化合物,

[0090] 其中所述方法进一步包括

[0091] a)在步骤(ii)之前,将pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的至少一部分与所述反应混合物混合;

[0092] b)在步骤(ii)之后且在步骤(iii)之前,用pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的至少一部分洗涤所述一个或多个SPE柱;或

[0093] c)在步骤(ii)之前将pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的一部分与所述反应混合物混合,并在步骤(ii)之后且在步骤(iii)之前用pH为2.0至4.0的所述抗坏血酸水溶液的至少一部分洗涤所述一个或多个SPE柱。

[0094] pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液任选地不存在于纯化的放射性标记化合物中。

[0095] 术语“洗脱”是指使溶液通过SPE柱,目的是释放已经结合到固相上的一种或多种目的化合物。洗脱可以通过使有机溶剂通过SPE柱来进行。洗脱步骤可以另外地包括使有机溶剂通过输送管线以便收集。所述有机溶剂可以是有机溶剂和水的混合物。

[0096] 上述方法可以另外地包括调节所述一个或多个SPE柱的步骤,即在将反应混合物通入所述一个或多个SPE柱之前冲洗SPE吸附剂。调节步骤可以在步骤(i)之后且在步骤(ii)之前用pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液进行。

[0097] 上述方法可以进一步包括洗脱杂质的步骤。杂质的洗脱可以在洗脱所需产物的上述步骤(iii)之前和/或之后进行。优选地,杂质的洗脱可以在洗脱所需产物的上述步骤(iii)之前和之后进行。

[0098] 当在步骤(ii)之后且在步骤(iii)之前用pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液的至少一部分洗涤所述一个或多个SPE柱时,这种洗涤可以用以洗脱一种或多种杂质(例如亲水性化学杂质和放射化学杂质)和/或洗去反应混合物中使用的原始溶剂。可以用不同的溶剂体系如在水中的乙腈(例如40%乙腈)进行一个或多个洗脱步骤,以洗脱另外的杂质和/或将所需放射性标记化合物从一个SPE柱转移到另一个SPE柱。所述一个或多个洗脱步骤可以在用pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液的至少一部分洗涤所述一个或多个SPE柱之后进行。在所述一个或多个洗脱步骤中的任一个之后可以进行溶剂交换步骤,其中用pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液的至少一部分洗涤所述一个或多个SPE柱。

[0099] 洗脱步骤(iii)可以用适当的洗脱液如在水中的乙醇溶液(例如45%乙醇溶液)进行。

[0100] 放射性标记化合物的纯化可以提供RCP为至少95%、优选至少97%的放射性标记化合物。

[0101] 本发明第四方面的所有特征加以必要的变更适于本发明的第五方面。本发明还提供了一种如根据本发明第五方面纯化的化合物。

[0102] 本发明的各个方面涉及pH为2.0至4.0的抗坏血酸水溶液。在这些方面中的任一个中,所述抗坏血酸水溶液的pH可以为2.0至3.2,优选为2.0至3.0,更优选为2.1至2.6。

[0103] 如本发明的任何方面中所提及的放射性标记化合物可以是放射性药物。所述放射

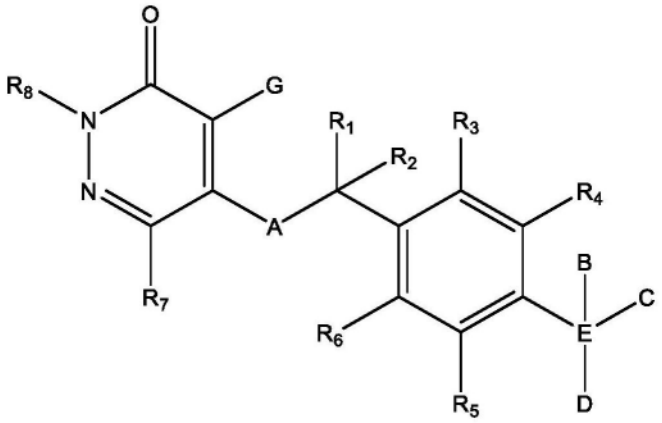
性标记化合物可以是PET示踪剂。

[0104] 放射性标记化合物可以包含各种放射性同位素。例如,放射性标记化合物可以是:(i)F-18标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(ii)C-11标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(iii)C-14标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(iv)I-123标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(v)I-124标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(vi)I-125标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(vii)I-131标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(viii)Br-75标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(ix)Br-76标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(x)Br-77标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xi)Br-78标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xii)O-15标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xiii)N-13标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xiv)P-32标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xv)Cu-62标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xvi)Ga-67标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xvii)Ga-68标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xviii)Rb-82标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xix)Sr-89标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xx)Tc-99m标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xxi)In-111标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xxii)Sm-153标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xxiii)Re-186标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xxiv)Tl-201标记的放射性药物或其药学上可接受的盐或其组合。

[0105] 放射性标记化合物可以是:(i)F-18标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(ii)C-11标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(iii)C-14标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(iv)I-123标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(v)I-124标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(vi)I-125标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(vii)I-131标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(viii)Br-75标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(ix)Br-76标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(x)Br-77标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xi)Br-78标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xii)O-15标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xiii)N-13标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xiv)P-32标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xv)Cu-62标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xvi)Ga-67标记的放射性药物或其药学上可接受的盐、(xvii)Ga-68标记的放射性药物或其药学上可接受的盐或其组合。

[0106] 放射性标记化合物可以是F18-标记的放射性药物或其药学上可接受的盐。这类F18-标记的放射性药物的实例包括[F-18]FDG(2-脱氧-2-[18F]氟-D-葡萄糖)、[F-18]FMAU(2'-脱氧-2'-[18F]氟-5-甲基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基尿嘧啶)、[F-18]FMISO([18F]氟咪索硝唑(fluoromisonidazole))、[F-18]FHBG(9-(4-[18F]-氟-3-[羟甲基]丁基)鸟嘌呤)、[18F]FES(16a-[18F]-氟-17b-雌二醇)、[F-18]AV-45、[F-18]AV-19、[F-18]AV-1、[F-18]氟美他酚(Flutemetamol)、[F-18]Flurpiridaz、[F-18]K5、[F-18]HX4、[F-18]W372、[F-18]VM4-037、[F-18]CP18、[F-18]ML-10、[F-18]T808、[F-18]T807、2-[F-18]氟甲基-L-苯丙氨酸、[F-18]氟氯泰德(Fluciclatide)、GE-212、GE-226、或其组合。

[0107] 放射性标记化合物可以是式(I)的化合物:

[0108] 

式(I),

[0109] 其中A选自$N(R^7)$、S、O、C(=O)、C(=O)O、$NHCH_2CH_2O$、键或C(=O)$N(R^7)$;

[0110] 当存在时,B选自氢、烷氧基烷基、烷氧基、芳基、任选地被成像部分取代的C_1-C_6烷基、杂芳基和成像部分;

[0111] 当存在时,C选自氢、烷氧基烷基、烷氧基、芳基、任选地被成像部分取代的C_1-C_6烷基、杂芳基和成像部分;

[0112] D选自氢、烷氧基烷基、烷氧基、芳基、任选地被成像部分取代的C_1-C_6烷基、杂芳基和成像部分;或

[0113] C和D与它们所连接的原子一起形成三元或四元碳环;

[0114] G是卤素或卤代烷基;

[0115] n是0、1、2、或3;

[0116] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7独立地选自氢、任选地被成像部分取代的C_1-C_6烷基和成像部分;

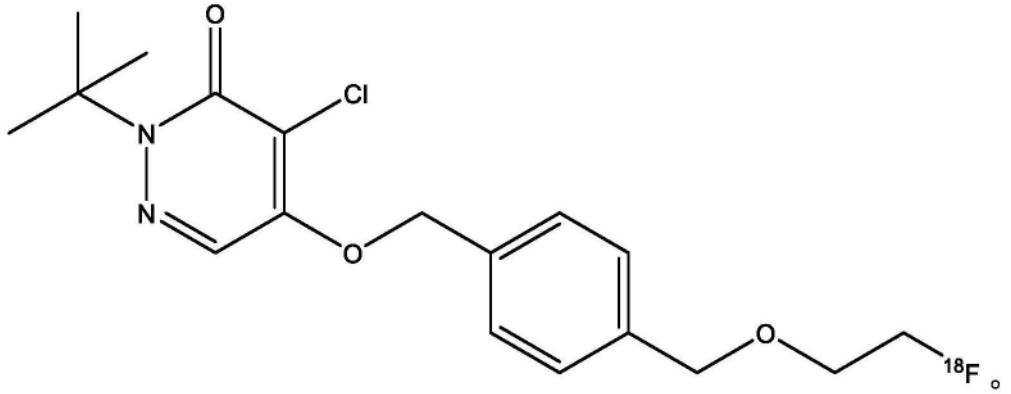
[0117] R^8是任选地被成像部分取代的C_1-C_6烷基;并且

[0118] E选自键、碳和氧,条件是当E是键时,B和C不存在,并且D选自芳基和杂芳基,并且条件是当E是氧时,B和C不存在,并且D选自氢、烷氧基烷基、芳基、任选地被成像部分取代的C_1-C_6烷基、和杂芳基;

[0119] 条件是至少一个成像部分存在于式(I)中。

[0120] 式(I)的取代基A可以是O。R^8可以是叔丁基。G可以是氯。成像部分可以是如本文提及的任何放射性同位素,例如F-18。

[0121] 放射性标记化合物可以是[F-18]Flurpiridaz,其具有以下结构:

[0122] 

[0123] 在第六方面,本发明提供了一种套件,其包括:

[0124] a)盒,所述盒包括:

[0125] (i)流动路径;和

[0126] (ii)多个阀,所述多个阀沿着所述流动路径定向,其中所述多个阀中的每个选择性地流体连接到多个部件中的一个,

[0127] b)一个或多个组合物小瓶;

[0128] c)抗坏血酸和碱的初始水溶液的小瓶,所述初始水溶液的pH为5.0至8.0;

[0129] d)第二酸的小瓶;

[0130] e)一个或多个SPE柱;以及

[0131] f)一个或多个溶剂小瓶。

[0132] 初始溶液和/或第二酸可以如本发明的前述方面中的任一个所定义。所述流动路径可以被构造成允许初始溶液与第二酸合并以获得pH为2.0至4.0的抗坏血酸溶液。所述套件还可以包括接收洗脱的放射性标记化合物的产物小瓶、接收洗脱的杂质的废物小瓶和输送管线中的一个或多个。

[0133] 本发明的方法、系统和套件提供了稳定的抗坏血酸溶液,其可以储存直至准备好使用,然后在使用时原位调节pH,例如作为有效的放射性稳定剂。

[0134] 参考以下非限制性实施例进一步描述本发明。

[0135] 实施例

[0136] 实施例1:在用抗坏血酸的情况下在SPE纯化下的[^{18}F]Flurpiridaz的放射性合成

[0137] 这种方法使用如图1所示的FASTlab^{TM}盒装置进行。这种装置的部件包括抗坏血酸和碱的初始水溶液的小瓶1、第二酸(在这个实施例中,磷酸)的小瓶2和两个SPE柱3、4。

[0138] 在FASTlab^{TM}方法的预备步骤中(在添加[^{18}F]氟化物之前),将磷酸溶液(225mg/mL,3.7mL)添加到抗坏血酸溶液(20mg/mL,pH 6.5,61.5mL)中。合并的溶液具有2.5的pH和18.9mg/mL的抗坏血酸浓度,并且将其用于自动化FASTlab^{TM}合成中。

[0139] 使用具有银靶的GE Medical Systems PETtrace回旋加速器经由[^{18}O](p,n)[^{18}F]核反应产生[^{18}F]氟化物(约345GBq)。使用3.2至4.8mL的总目标体积。将放射性氟化物捕获在Waters QMA柱(用碳酸盐预调节)上,并且用四丁基碳酸氢铵(22mg)在水(100μL)和乙腈(400μL)中的溶液洗脱。使用氮气将溶液从QMA柱驱离,使其进入反应器皿中。将[^{18}F]氟化物在110℃下在稳定的氮气流和真空下干燥约20分钟,包括3×0.5mL乙腈共沸干燥步骤。将在乙腈(1.7mL)中的前体(10.2mg)添加到干燥的[^{18}F]氟化物中,并且将反应混合物在110℃下加热3分钟。将粗产物用2M NaOH(2.0mL)和抗坏血酸水溶液(3.8mL)稀释,并且静置3分钟。然后将粗产物加载到tC18 SPE柱(Waters,产品号WAT036800)上,并且使用下面描述的方法纯化。

[0140] 将SPE柱用抗坏血酸水溶液(13.4mL)洗涤,以洗掉乙腈、NaOH以及亲水性化学杂质和放射化学杂质。然后,将SPE柱用40%乙腈(11.9mL)洗涤以去除羟基杂质。此后,将第一个SPE柱与第二个SPE柱(Waters,产品号WAT036800)串联连接,并且将两者用另外的40%乙腈(22.2mL)洗涤,以将[^{18}F]flurpiridaz转移到第二个柱上,并且将更亲脂性化学杂质和放射化学杂质捕获在第1个SPE柱上。然后,将第二个SPE柱用另外的40%乙腈(5.1mL)洗涤。然后,将第二个柱用抗坏血酸水溶液(20.1mL)洗涤并且用45%乙醇溶液(7mL)洗脱,以将[^{18}F]

flurpiridaz洗脱到产物小瓶中。45mL产物小瓶由乙醇(约7%v/v)和抗坏血酸(35mg/mL)构成。

[0141] 表1总结了来自合成的结果。

[0142]

参数	结果
非衰减校正的产率	31%
RAC	2396 MBq/mL
RCP	98%
放射性杂质 A	1.1%
放射性杂质 B	1.1%
化学品含量(氟基杂质)	0.53 μg/mL
化学品含量(药物物质的非放射性类似物)	0.13 μg/mL
化学品含量(氯杂质)	没有检测到

[0143]

化学品含量(总计)	0.66 μg/mL

[0144] 表1

[0145] 实施例2:在不用抗坏血酸的情况下在SPE纯化下的[^{18}F]Flurpiridaz的放射性合成

[0146] 使用水代替抗坏血酸稀释粗产物、洗涤SPE柱和补充产物小瓶,进行与实施例1中所概述相同的程序。

[0147] 表2总结了来自合成的结果。

[0148]

参数	结果
非衰减校正的产率	20%
RAC	1562 MBq/mL
RCP	84%
放射性杂质 A	3.3%
放射性杂质 B	10.1%
化学品含量 (氰基杂质)	没有检测到
化学品含量 (药物物质的非放射性类似物)	0.11 μg/mL
化学品含量 (氯杂质)	0.12 μg/mL
化学品含量(总计)	0.37 μg/mL

[0149] 表2

[0150] 图2示出了在有和没有抗坏血酸存在下SPE纯化产物的色谱图。

[0151] 实施例1和2的结果表明,包括抗坏血酸作为纯化步骤的一部分产生更好的方法产率(即在纯化期间产物的辐射分解更少)和更好的RCP。在产品发布时RCP至少为95%是合意的。

[0152] 实施例3:抗坏血酸滴定

[0153] 为了确保通过将初始抗坏血酸溶液与磷酸合并而获得的溶液的pH小于或等于pH 3,有必要将初始抗坏血酸溶液和第二酸小瓶的规格结合起来。这通过以下两种情形说明。初始抗坏血酸溶液和第二酸小瓶的规格以及合并溶液的pH详述于表3中。

[0154]

参数	高 pH 情况	低 pH 情况
抗坏血酸填充体积(mL)	63	60
抗坏血酸浓度(mg/mL)	21.6	21.4
磷酸添加体积(mL)	3.5	3.9
磷酸浓度(mg/mL)	220	240
添加磷酸之前抗坏血酸的pH	6.7	6.1
添加磷酸之后抗坏血酸的pH	3.0	2.4

[0155] 表3

[0156] 实施例4:典型的27.3L批量的抗坏血酸(20.0mg/mL)小瓶的制造方法

[0157] 容纳适用于本文公开的方法的抗坏血酸和碱的初始水溶液的小瓶可以使用如下所概述的方法制备。

[0158] 1.在磁力搅拌器上将122.85g氢氧化钠溶解在3277.15g注射用水中,持续10分钟。

[0159] 2.在磁力搅拌器上将546.0g L-(+)-抗坏血酸溶解在22.5kg注射用水中,持续20分钟。在混合的同时,用氮气使溶液鼓泡并且避光。

[0160] 3.将氢氧化钠溶液添加到抗坏血酸溶液中。在合并溶液之后立即开始混合,或者优选在合并溶液的同时开始混合。混合10分钟,同时用氮气使溶液鼓泡。所述溶液不再需要避光。

[0161] 4.测量溶液的pH。pH值应为5.8-6.5。

[0162] 5.通过添加适量的注射用水将所述批次的最终体积调节至27.3L。

[0163] 6.混合15分钟,同时用氮气鼓泡。

[0164] 7.通过0.2μm过滤器过滤溶液以减少生物负荷。

[0165] 8.分配到100mL I型玻璃小瓶中:用氮气使空的小瓶脱气直到充满氮气(通常2秒),将抗坏血酸(20.0mg/mL)分配到小瓶中,使小瓶顶部空间脱气(通常2秒),并加上塞子和帽。

[0166] 本领域技术人员将容易地理解,本文所述的本发明实施方案能够广泛使用和应用。因此,虽然本文关于示例性实施方案详细描述了本发明,但是应理解,本公开是实施方案的说明和示例,并且旨在提供示例性实施方案的授权公开。本公开不旨在被解释为限制本发明的实施方案或以其他方式排除任何其他这样的实施方案、修改、变化、改进和等同布置。本发明的范围由所附权利要求限定。

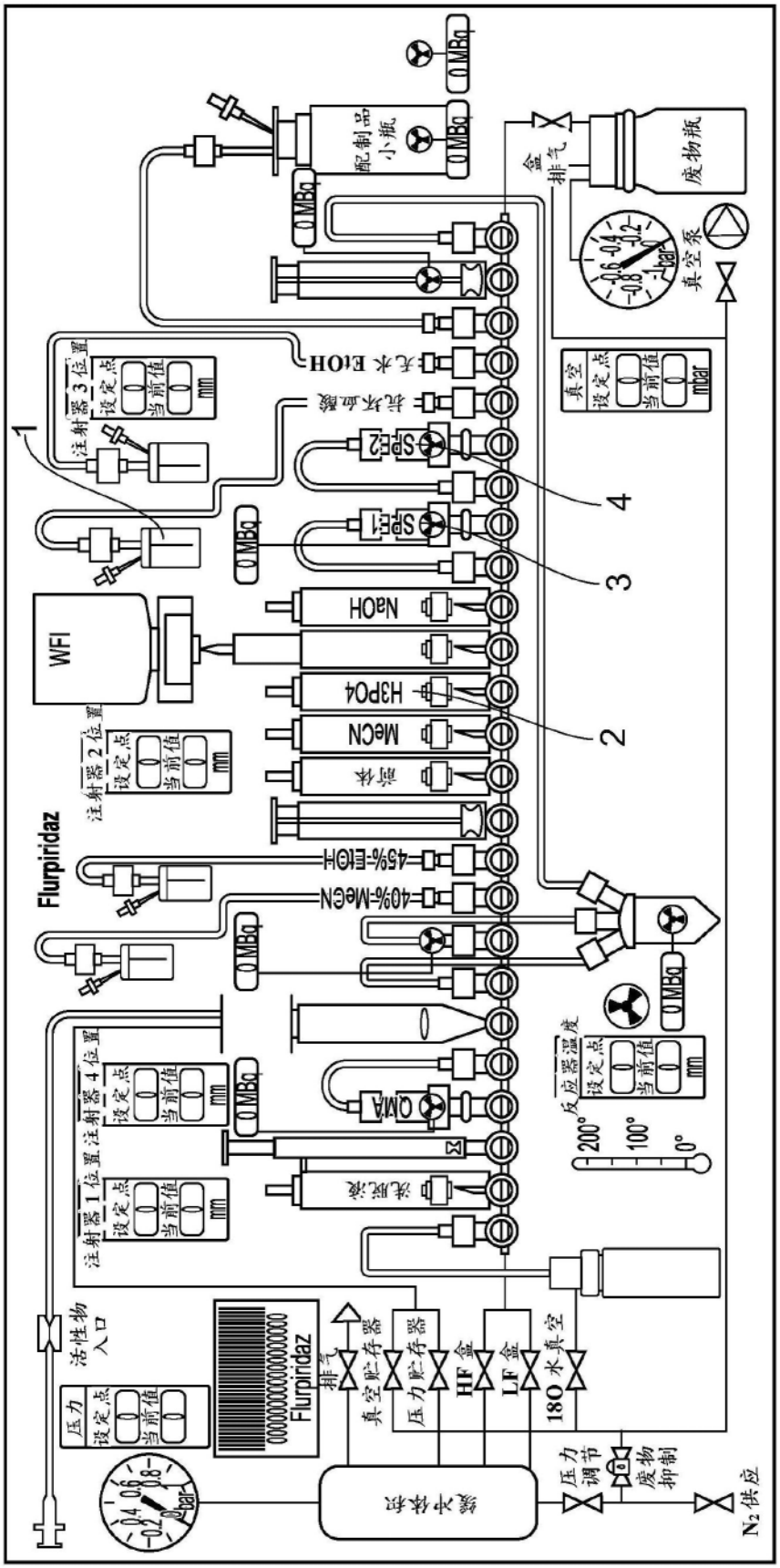

配制品小瓶
废物瓶
真空泵
真空
设定点
当前值
mbar
无水 EtOH
注射器 3 位置
注射器 2 位置
注射器 1 位置
注射器 4 位置
设定点
当前值
mm
WFI
NaOH
H3PO4
MeCN
45%-EtOH
40%-MeCN
Flurpiridaz
反应器温度
200°
100°
0°
活性物入口
压力
真空贮存器
压力贮存器
HF 盒
LF 盒
18O 水
压力调节
废物抑制
N2 供应
排气
1
2
3
4

图1

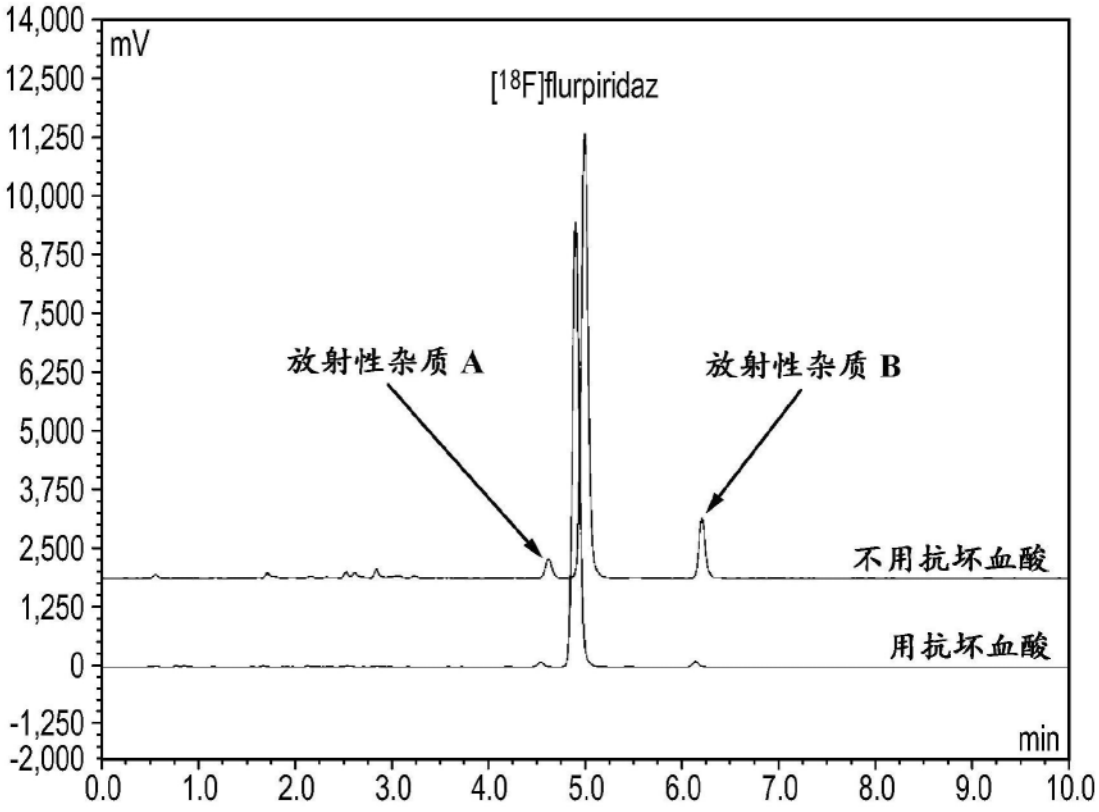

14,000
12,500
11,250
10,000
8,750
7,500
6,250
5,000
3,750
2,500
1,250
0
-1,250
-2,000
mV
[18F]flurpiridaz
放射性杂质 A
放射性杂质 B
不用抗坏血酸
用抗坏血酸
min
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
9.0
10.0

图2