(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0021888
(43) 공개일자 2024년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07B 59/00 (2006.01) *A61K 51/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07B 59/002 (2013.01)
A61K 51/0459 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7001158
(22) 출원일자(국제) 2022년06월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년01월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/066483
(87) 국제공개번호 WO 2022/263594
국제공개일자 2022년12월22일
(30) 우선권주장
2108605.3 2021년06월16일 영국(GB)

(71) 출원인
지이 헬쓰케어 리미티드
영국 에이치피8 4에스피 버킹햄셔 챌폰트 에스티. 길스 나이팅게일스 레인 폴라즈 우드
(72) 발명자
엔젤 토그림
영국 에이치피8 4에스피 버킹햄셔 챌폰트 에스티. 길스 나이팅게일스 레인 폴라즈 우드 지이 헬쓰케어 리미티드 내
맥로비 그레이엄
영국 에이치피8 4에스피 버킹햄셔 챌폰트 에스티. 길스 나이팅게일스 레인 폴라즈 우드 지이 헬쓰케어 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 류현경

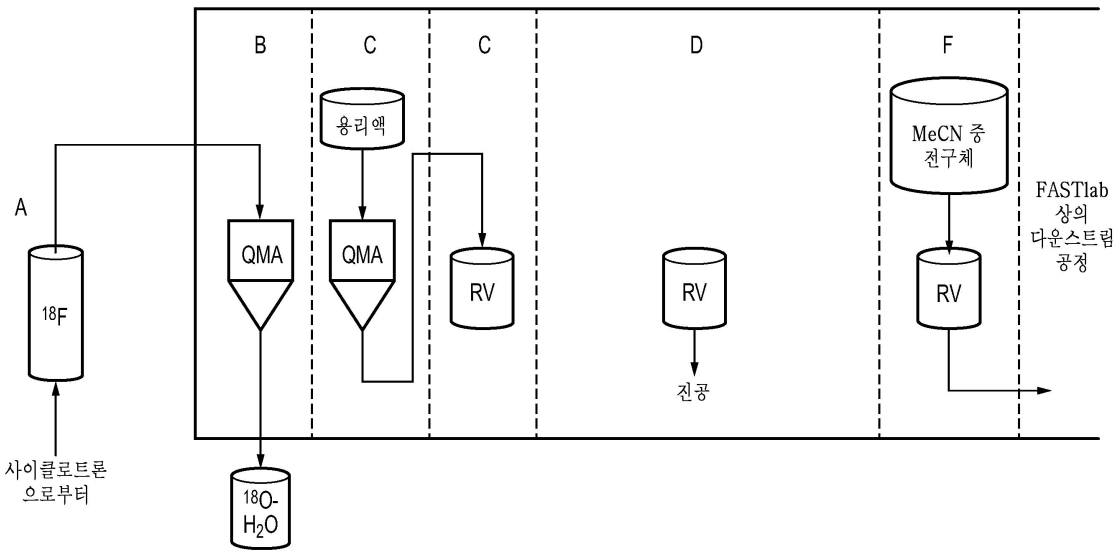
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **표지 단계 동안 낮은 물 함량을 갖는 [18F] 방사성표지된 화합물을 제조하는 방법**

(57) 요 약

본 발명은 물 함량이 제어되는 것인, [^{18}F]방사성-표지된 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 반응 공정 내에서 물 함량 및 물의 기원을 제어하는 것은 방사성-표지 공정의 제품의 수율 및 순도에 모두 상당한 영향을 미친다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C07B 59/001 (2013.01)
C07B 59/004 (2013.01)
C07B 59/005 (2013.01)
C07B 59/007 (2013.01)
(72) 발명자
클라크 앨런
노르웨이 0401 오슬로 니달렌 피.오. 박스 4220 니코베이엔 1 지이 헬스케어 에이에스 내
그릭 줄리안
영국 에이치피8 4에스피 버킹햄셔 챌폰트 에스티. 길스 나이팅게일스 레인 폴라즈 우드 지이 헬쓰케어 리미티드 내
칸 임티아즈 아메드
영국 에이치피8 4에스피 버킹햄셔 챌폰트 에스티. 길스 나이팅게일스 레인 폴라즈 우드 지이 헬쓰케어 리미티드 내
위켄 크리스틴
노르웨이 0401 오슬로 니달렌 피.오. 박스 4220 니코베이엔 1 지이 헬스케어 에이에스 내
셰일즈 조나단
영국 에이치피8 4에스피 버킹햄셔 챌폰트 에스티. 길스 나이팅게일스 레인 폴라즈 우드 지이 헬쓰케어 리미티드 내
잭슨 알렉산더
영국 에이치피8 4에스피 버킹햄셔 챌폰트 에스티. 길스 나이팅게일스 레인 폴라즈 우드 지이 헬쓰케어 리미티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

[^{18}F]방사성표지된 화합물을 제조하는 방법이며, 여기서 방법은

(a) [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 용액으로부터 물 및 아세토니트릴을 증발시키는 것을 포함하는 초기 건조 단계;

(b) 상기 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 용액으로부터 아세토니트릴을 사용하여 물을 공비 증류시키는 것을 포함하는 추가 건조 단계 (플루오라이드 활성화 단계); 및

(c) 전구체 화합물을 단계 (b)로부터 수득된 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 용액으로부터의 [^{18}F]플루오라이드로 표지하여 [^{18}F]방사성표지된 화합물을 얻는 단계

를 포함하고;

여기서 건조 단계 (b) 후의 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 용액에서 유래하는, 표지 단계 (c) 동안의 물 함량이 500 ppm 미만이고;

여기서 전구체 화합물에서 유래하는, 표지 단계 (c) 동안의 물 함량이 2000 ppm 이하인

방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 아세토니트릴을 사용한 공비 증류의 적어도 2회 사이클이 수행되는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 아세토니트릴을 사용한 공비 증류의 3회 사이클이 수행되는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 건조 단계 (b) (플루오라이드 활성화 단계) 후의 [^{18}F]를 포함하는 용액에서 유래하는, 표지 단계 동안의 물 함량이 400 ppm 미만인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 건조 단계 (b) (플루오라이드 활성화 단계) 후의 [^{18}F]를 포함하는 용액에서 유래하는, 표지 단계 동안의 물 함량이 350 ppm 미만인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 전구체 화합물에서 유래하는, 표지 단계 동안의 물 함량이 1500 ppm 이하인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 전구체 화합물에서 유래하는, 표지 단계 동안의 물 함량이 500 ppm 내지 1000 ppm인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 표지 단계 동안의 총 물 함량이 2500 ppm 미만인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 표지 단계 동안의 총 물 함량이 1000 ppm 미만인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 용액이 이온 교환 수지, 예를 들어, 음이온 고체 상 추출 카트리지로부터의 용리액인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)에서 얻은 [^{18}F]방사성표지된 화합물이 후속적으로 정제 단계를 거치는 것인 방법.

청구항 12

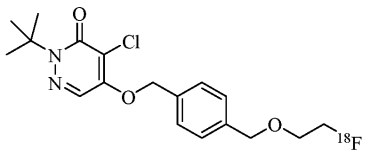
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 방사성-표지된 화합물이 [^{18}F]플루오린-표지된 방사성제약, 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, [^{18}F]플루오린-표지된 방사성제약, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 [^{18}F]FDG (2-데옥시-2-[^{18}F]플루오로-D-글루코스), [^{18}F]FMAU (2'-데옥시-2'-[^{18}F]플루오로-5-메틸-1-베타-D-아라비노푸라노실우라실), [^{18}F]FMISO (^{18}F 플루오로미소니다졸), [^{18}F]FHBG (9-(4-[^{18}F]플루오로-3-[히드록시메틸]부틸)구아닌), [^{18}F]FES (16a-[^{18}F]플루오로-17b-에스트라디올) [^{18}F]AV-45, [^{18}F]AV-19, [^{18}F]AV-1, [^{18}F] 플루테메타몰(Flutemetamol), [^{18}F] 플루르피리다즈(Flurpiridaz), [^{18}F]K5, [^{18}F]HX4, [^{18}F]W372, [^{18}F]VM4-037, [^{18}F]CP^{18}, [^{18}F]ML-10, [^{18}F]T808, [^{18}F]T807, 2-[^{18}F]플루오로메틸-L-페닐알라닌, GE-135 [^{18}F] 플루시클라티드(Fluciclatide), GE-212, GE-226으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, [^{18}F]플루오린-표지된 방사성제약이 [^{18}F]플루르피리다즈, 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.



청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 시작 활성이 100 GBq 초과인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 시작 활성이 200 내지 350 GBq인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 방사성불순물 B의 양이 3.5% 미만인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 자동화 합성 시스템 상에서 수행되는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로 방사성-표지된 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 반응 공정 내에서 물 함량 및 물의 기원은 방사성-표지 공정의 생성물의 수율 및 순도에 모두 상당한 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.

배 경 기 술

[0002] 방사성제약은 의료 영상, 진단 또는 치료 분야에서 사용하기 위해 생체내 포유동물 투여에 적합한 방사성 원소로 표지된 화합물이다. 방사성제약 조성물은 방사성-표지된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매, 및 하나 이상의 안정화제를 포함한다.

[0003] 플루오린-^{18} ([^{18}F])은 진단에 사용하기 적합한 방사성제약에 일반적으로 사용되는 방사성 플루오린 동위원소이다. 플루오린-^{18} 붕괴는 양전자 방출 (97%) 및 전자 포획 (3%)에 의해 발생한다. 방사성동위원소 [^{18}F]가 붕괴됨에 따라, 방출된 양전자는 양전자 방출 단층촬영 (PET) 영상에 활용된다. 이러한 생체내 영상 방법은, 특히 심장 영상, 종양 영상 및 뇌 영상에 사용된다.

[0004] 자동화 합성 시스템은 방사성제약의 생산에 중요하다. 선행 기술의 합성 모듈은 WO 2007/042781 및 WO 2011/097649에 기술되어 있다. 합성 모듈, 예컨대 FASTlab® (지이 헬스케어(GE Healthcare))는 임상 적용을 위한 방사성제약의 선량 생산을 제공한다. FASTlab 합성 모듈은 방사성제약을 생산하기 위한 장치를 통해 방법을 수용하고 작동한다.

[0005] 방사성표지된 화합물을 제조하는 방법에서, 방사화학적 불순물 및 미반응 [^{18}F]플루오라이드는 바람직하지 않은 부산물이다. 이러한 부산물을 최소화하는 것이 유리할 것이다.

발명의 내용

[0006] 발명의 요약

[0007] 본 발명은 [^{18}F]플루오라이드 방사성표지된 화합물을 제조하는 개선된 방법에 관한 것이다.

[0008] 본 발명의 한 측면은 [^{18}F]방사성표지된 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이며, 여기서 방법은

[0009] (a) [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 용액으로부터 물 및 아세토니트릴을 증발시키는 것을 포함하는 초기 건조 단계;

[0010] (b) 상기 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 용액으로부터 아세토니트릴을 사용하여 물을 공비 증류시키는 것을 포함하는, 추가 건조 단계 (플루오라이드 활성화 건조 단계); 및

[0011] (c) 전구체 화합물을 단계 (b)로부터 수득된 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 용액으로부터의 [^{18}F]플루오라이드로 표지하여 [^{18}F]방사성표지된 화합물을 얻는 단계

[0012] 를 포함하고;

[0013] 여기서 건조 단계 (b) 후의 [^{18}F]를 포함하는 용액에서 유래하는, 표지 단계 (c) 동안의 물 함량은 500 ppm 미만이고;

[0014] 전구체 화합물에서 유래하는, 표지 단계 (c) 동안의 물 함량은 2000 ppm 이하이다.

[0015] 바람직하게는 아세토니트릴을 사용한 공비 증류의 적어도 2회 사이클을 수행한다. 보다 바람직하게는, 아세토니트릴을 사용한 공비 증류의 3회 사이클을 수행한다.

[0016] 본 발명의 한 측면에서, 건조 단계 (b) 후의 [^{18}F]를 포함하는 용액에서 유래하는, 표지 단계 동안의 물 함량은 400 ppm 미만이다. 바람직하게는, 건조 단계 (b) 후의 [^{18}F]를 포함하는 용액에서 유래하는, 표지 단계 동안의

물 함량은 350 ppm 미만이다. 본 발명의 한 측면에서, 전구체 화합물에서 유래하는, 표지 단계 동안의 물 함량은 1500 ppm 이하이다. 바람직하게는, 전구체 화합물에서 유래하는, 표지 단계 동안의 물 함량은 500 ppm 내지 1000 ppm이다. 본 발명의 한 측면에서, 표지 단계 동안의 총 물 함량은 2500 ppm 미만, 예를 들어, 1000 ppm 미만이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 측면에서, 단계 (a) 이전의 (합성의 시작 시) [^{18}F]의 방사능은 최대 약 500 GBq, 예를 들어 최대 약 450 GBq, 최대 약 400 GBq, 최대 약 350 GBq, 최대 약 300 GBq, 또는 예를 들어 50 GBq 내지 250 GBq이다. 본 발명의 방법을 사용함으로써, 본 발명의 방법에서 합성의 시작 시 [^{18}F]플루오라이드의 방사능 (시작 활성)이 100 GBq보다 큰 경우에도, 높은 수율의 플루오린화 생성물 및 적은 양의 방사화학적 불순물이 얻어진다. 더 높은 시작 활성을 사용하고 여전히 높은 수율 및 적은 양의 방사화학적 불순물을 달성하는 능력은 단일 배치로 더 많은 수의 제품 선량을 제조할 수 있게 한다.

[0018] 본 발명의 또 다른 측면에서, 방사성표지된 화합물은 [^{18}F]플루오라이드-표지된 방사성제약, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도면

도 1은 방사성표지된 생성물을 제조하기 위한 현재 공정 단계의 흐름도이다.

도 2는 방사성표지된 생성물을 제조하기 위한 본 발명의 방법의 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 발명의 상세한 설명

[0021] 용어 '방사성제약'은 그의 통상적인 의미를 가지며 진단 또는 치료에 사용하기 위한 생체내 포유동물 투여에 적합한 방사성 화합물을 지칭한다. 본원에서 언급된 바와 같은 방사성제약은 양전자 방출 단층촬영 (PET) 추적자일 수 있다.

[0022] 방사성제약 조성물, 또는 '약물 제품'이 환자에게 투여될 수 있기 전에, 순도와 같은 요구사항을 준수하는지 확인하기 위해 철저한 품질 관리 (QC) 과정을 거쳐야 한다.

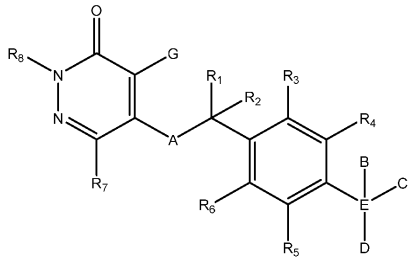
[0023] 방사화학적 순도 (RCP)는 라디오 TLC 또는 HPLC를 사용하여 결정되며 크로마토그램의 전체 (방사성-표지된) 피크에 대한 (방사성-표지된) 약물 물질 피크의 비로서 정의될 수 있다. 높은 방사성 농도 (RAC)를 갖는 방사성제약을 제조하는 경우, 증가된 방사선분해로 인해 저장 동안 RCP의 저하가 더 낮은 RAC에서보다 높을 가능성이 있다. 높은 방사성 농도는 약물 물질이 스스로 파괴되는 것 (즉 방사선분해)을 초래한다.

[0024] 용어 '포함하는'은 본 출원 전반에 걸쳐 그의 통상적인 의미를 갖고 방법, 시스템, 제품 등이 나열된 성분들을 가져야 하지만, 명시되지 않은 다른 성분들이 추가로 존재할 수 있다는 것을 의미한다.

[0025] 방사성-표지된 화합물은 다양한 방사성-동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 방사성-표지된 화합물은 ^{18}F-표지된 방사성제약, 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다. 방사성-표지된 화합물은: ^{18}F-표지된 방사성제약, 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.

[0026] 방사성-표지된 화합물은 ^{18}F-표지된 방사성제약, 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다. 이러한 ^{18}F-표지된 방사성제약의 예는 [^{18}F]FDG (2-데옥시-2-[^{18}F]플루오로-D-글루코스), [^{18}F]FMAU (2'-데옥시-2'-[^{18}F]플루오로-5-메틸-1-베타-D-아라비노푸라노실우라실), [^{18}F]FMISO (^{18}F 플루오로미소니다졸), [^{18}F]FHBG (9-(4-[^{18}F]플루오로-3-[히드록시메틸]부틸)구아닌), [^{18}F]FES (16a-[^{18}F]플루오로-17b-에스트라디올) [^{18}F]AV-45, [^{18}F]AV-19, [^{18}F]AV-1, [^{18}F] 플루테메타몰(Flutemetamol), [^{18}F] 플루르피리다즈(Flurpiridaz), [^{18}F]K5, [^{18}F]HX4, [^{18}F]W372, [^{18}F]VM4-037, [^{18}F]CP^{18}, [^{18}F]ML-10, [^{18}F]T808, [^{18}F]T807, 2-[^{18}F]플루오로메틸-L-페닐알라닌, GE-135 [^{18}F] 플루시클라티드(Fluciclatide), GE-212, GE-226, 또는 그의 조합을 포함한다.

[0027] 방사성-표지된 화합물은 화학식 (I)의 화합물일 수 있다:



[0028] 화학식 (I)

[0029] 여기서 A는 $N(R^7)$, S, O, C(=O), C(=O)O, $NHCH_2CH_2O$, 결합, 또는 $C(=O)N(R^7)$로부터 선택되고;

[0030] 존재하는 경우, B는 수소, 알콕시알킬, 알킬옥시, 아릴, 이미징 모이어티로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 및 이미징 모이어티로부터 선택되고;

[0031] 존재하는 경우, C는 수소, 알콕시알킬, 알킬옥시, 아릴, 이미징 모이어티로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 및 이미징 모이어티로부터 선택되고;

[0032] D는 수소, 알콕시알킬, 알킬옥시, 아릴, 이미징 모이어티로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 및 이미징 모이어티로부터 선택되거나; 또는

[0033] C 및 D는, 이들이 부착된 원자와 함께, 3- 또는 4-원 탄소환상 고리를 형성하고;

[0034] G는 할로 또는 할로알킬이고;

[0035] n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0036] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 수소, 이미징 모이어티로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 이미징 모이어티로부터 선택되고;

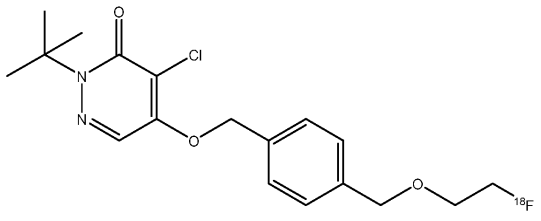
[0037] R^8은 이미징 모이어티로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0038] E는 결합, 탄소, 및 산소로부터 선택되되, 단 E가 결합인 경우, B 및 C는 존재하지 않고 D는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 단 E가 산소인 경우, B 및 C는 존재하지 않고 D는 수소, 알콕시알킬, 아릴, 이미징 모이어티로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0039] 단 적어도 하나의 이미징 모이어티가 화학식 (I)에 존재한다.

[0040] 화학식 (I)의 치환기 A는 O일 수 있다. R^8은 tert-부틸일 수 있다. G는 클로로일 수 있다. 이미징 모이어티는 본원에서 언급된 바와 같은 임의의 방사성-동위원소, 예를 들어 [^{18}F]일 수 있다.

[0041] 방사성-표지된 화합물은 [^{18}F]플루르피리다즈일 수 있으며, 이것은 하기 구조를 갖는다:



[0042] .

[0043] *제조 방법의 설명*

[0044] 본 발명의 방법은 임상 적용을 위한 방사성제약의 선량의 생산을 제공하는 FASTlab® 시스템 (지이 헬스케어)과 같은 자동화 합성 시스템 상에서 수행될 수 있다.

[0045] 하기 설명에서, FASTlab® 시스템이 언급되어 있지만, 이것은 본 발명에 대해 제한하는 것이 아니며 또 다른 적합한 시스템이 사용될 수 있다.

[0046] 용어 [^{18}F]는 비이온성 및 음이온성 형태를 모두 포괄하여 사용된다. [^{18}F] 플루오린은 음이온성 형태이므로 용어 [^{18}F]플루오라이드가 일반적으로 사용된다. [^{18}F] PET 추적자 제조 규모는 본원에서 '시작 활성' 또는 '시작 방사능'으로 또한 지칭되는, 합성의 시작 ('SOS') 시 사용되는 방사능 ('활성')으로 측정된다. 100 GBq의 활성은 14.2 ng [^{18}F]와 동일하다. 일반적으로, 방사능이 높을수록, 방사선분해도가 커진다.

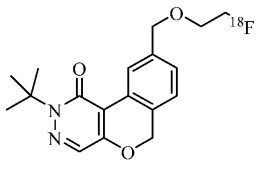
[0047] 도 1은 방사성제약의 생산 공정의 일부의 흐름도를 보여준다.

[0048] 단계 A에서, [^{18}F]플루오라이드는 [^{18}O](p,n) [^{18}F] 핵 반응을 통해 은 타겟을 갖는 GE 메디컬 시스템즈 켓트레이스(GE Medical Systems PETtrace) 사이클로트론을 사용하여 생성된다. 3 내지 5 mL의 총 타겟 부피가 사용된다. 단계 B에서, [^{18}F]는 잠정 저장소로부터, 또는 직접 사이클로트론으로부터, FASTlab 시스템, 또는 또 다른 적합한 시스템 상에 이송될 수 있다. FASTlab 상에 이송되는 방사능의 양을 측정 및 제어할 수 있도록, 잠정 저장소를 사용하는 것이 바람직하다. FASTlab 상에 이송될 경우, [^{18}F]는 음이온성 고체 상 추출 (SPE) 카트리지, 예를 들어 QMA 카트리지 (탄산염으로 미리-조절됨) (*워터스 코포레이션*(Waters Corporation)) 상에 포획된다. FASTlab 상에 이송된 활성은 또한 QMA 카트리지 뒤에 배치된 교정된 무선 검출기에 의해 인-라인으로 측정된다. 단계 C에서, [^{18}F]는 예를 들어 물 및 아세토니트릴 중 탄산수소테트라부틸암모늄의 용액 (예를 들어 400 μL)으로 QMA 카트리지에서 용출된다. 질소를 사용하여 QMA 카트리지에서 용액을 몰아내고 FASTlab 반응기 (반응 용기, RV)로 이송되었다. 단계 D에서, 물 및 아세토니트릴의 초기 증발은 지속적인 질소 스트림 및 진공 하에 승온, 예를 들어 120℃에서 발생한다. 단계 F에서, 아세토니트릴에 용해된, 방사성표지되는 화합물 (본원에서 '전구체' 또는 '최종 중간체'로 또한 지칭됨)을 반응 용기에 첨가한다. 전구체는 예를 들어 ^{18}F-방사성표지에 의해 대체될 토실 기 (토실레이트)를 가질 수 있다. 이러한 플루오린화 단계는 조 생성물을 생성한다. 후속적으로, 정제 단계를 수행하여 순수한 방사성표지된 화합물 (순수한 약물 물질), 및 무균 여과 이후에 약물 제품을 생성한다.

[0049] 전구체 바이알에서 물의 수준을 증가시키는 것이 방사성표지 공정에 미치는 영향을 조사하기 위해 여러 실험을 수행하였다.

[0050] 단계 F에서 방사성표지 반응 동안의 물 함량은 조 생성물에서 형성된 방사성-불순물 (예를 들어, 하기에 묘사된 방사화학적 불순물 B)의 양의 중요한 변수인 것으로 밝혀졌다.

[0051] 방사성불순물 B의 구조는 다음과 같다:

[0052]  .

[0053] 실험 결과는 방사화학적 불순물 (예를 들어, 방사화학적 불순물 B)이 자유 라디칼 방사선분해 메커니즘을 통해 형성된다는 가설을 지지한다. 물은 자유 라디칼의 잠재적인 공급원이며 다량의 히드록시 불순물의 [^{18}O] 유사체가 조 생성물의 LC-MS 분석에서 관찰되었다. 본 발명자들은 건조 (단계 D) 동안 형성된 자유 또는 히드록시 라디칼의 양과 표지 반응 동안 존재하는 물 함량 사이의 관계가 핵심이라고 여긴다. 더 높은 RAC, 더 높은 온도 및 더 긴 공정 시간으로 인해 건조 공정 동안 더 많은 자유 라디칼이 생성된다. 본 발명자들은 히드록시 자유 라디칼을 포함하여, 자유 라디칼의 형성을 억제하기 위해 공정의 이 부분 동안 물을 최소화할 필요가 있다고 결정하였다.

[0054] 방사성표지 단계 (단계 F) 동안의 물 함량은 다음과 같이 구성된다: a) 건조 단계로부터 이월된 물, 및 b) 고체 물질로부터의 전구체 및 용해에 사용된 아세토니트릴을 함유하는 바이알에서의 물. 본 발명의 개선된 건조 공정은 표지 반응에 들어가는 자유 라디칼의 수를 감소시키는 것으로 결정되었다.

[0055] 도 2는 본 발명의 추가적인 공정 단계를 포함하는 공정의 흐름도를 보여준다. 단계 A 내지 D 및 F는 상기 도 1

과 관련하여 설명된 바와 같다. 새로운 단계 E에서 (단계 D 이후에), 본원에서 플루오라이드 활성화 (건조) 단계로 또한 지칭되는 추가적인 건조 절차를 수행한다. 단계 E에서 [^{18}F]를 포함하는 용액의 건조 절차는 아세토니트릴의 첨가 이후에 진공 하의 승온에서의 증발에 의한 물/아세토니트릴의 공비 증류를 포함한다. 본 발명의 진보된 건조 절차에서 이 단계를 적어도 2회 반복한다. 바람직하게는 3회의 공비 건조 사이클 (3 x 0.5 mL 아세토니트릴)을 수행한다. 단계 E에 이어, 도 1과 관련하여 상기에서 설명된 플루오린화 (방사성표지) 단계인 단계 F를 수행한다.

[0056] 물 함량을 측정하기 위해 카를 피셔(Karl Fischer) 장치를 사용하여 일련의 비-방사성 실험을 통해 방사성표지 반응의 물 함량을 조사하였다. 표 1에 요약된 각 실험에 대해 3 또는 4개 샘플을 분석하였다: (i) 전구체를 용해시키기 위해 사용된 아세토니트릴, (ii) 공비 건조에 사용된 아세토니트릴, (iii) 용해된 전구체, (iv) 건조 공정으로부터 이월된 및 (v) 표지 용액 자체의 물 함량을 분석하였다.

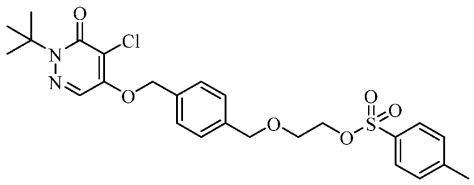
[0057] **표 1:** 플루오라이드 건조 실험에서의 물 함량의 요약

	물 함량 (ppm)				
실험 #	전구체를 용해시키기 위해 사용된 아세토니트릴 중	공비 건조에 사용된 아세토니트릴 중	용해된 전구체 중	건조로부터 이월된 (계산된)	표지 단계 동안 총
1	60	n/a	231	2238	2469
2	60	n/a	274	2391	2665
3	60	60	230	375	605
4	80	2016	251	311	562
5	63	63	282	323	605
6	60	n/a	222	933	1155
7	60	60	302	416	718

[0058]

[0059] 실험 1, 2 및 6은 참고예이다.

[0060] 전구체의 구조는 다음과 같다:



[0061]

[0062] 이 전구체는 방사선분해 열화에 특히 민감하다.

[0063] 표지 반응 (마지막 칼럼) 동안의 총 물 함량은 전구체 바이알에서 유래하는 물 함량 및 건조 공정 후의 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 용액에 존재하는 물 함량으로 구성된다.

[0064] 초기 고활성 실험에서의 물 함량은 약 2500 ppm (표 1, 실험 1)이었다. 이 순서에 대한 건조 방식은 120 ℃에서 약 8.5 분이었다 ('원래 순서').

[0065] 실험 2에서는 널리-사용되는 건조 순서를 적용하였다. 실험 1의 건조 순서와 비교하여, 실험 2에서는 초기 증발 단계 동안 반응 용기로의 불활성 기체 유량에서 약간의 차이를 가지고 추가로 약 1.5 분 동안 120 ℃에서 온도를 유지하였다. 따라서 총 건조 시간은 약 10 분이었다. 건조 시간이 길수록 표지 반응 동안의 물 함량에 큰 영향을 미치지 않았으며, 실험 2의 물 함량은 실험 1의 2469 ppm에 비해 2665 ppm이었다. 하기에 상술된 추가 건조 순서는 실험 2에 대해 설명된 건조 순서를 기반으로 한다.

[0066] 실험 3 및 4에서, 실험 2의 건조 순서에 공비 건조 (3 x 0.5 mL 아세토니트릴)를 추가하였다. 총 건조 시간은 120 ℃에서 약 15 분이었고, 이는 3회 공비 건조 사이클의 추가가 총 건조 시간에 약 5 내지 6 분을 추가하였음

을 의미한다. 실험 3에서 표지 동안의 물 함량은 605 ppm인 것으로 결정되었고, 이 중 375 ppm은 건조 단계로부터 이월된 물이었고 230 ppm은 전구체 바이알에서 유래하였다.

[0067] 실험 5에서 더 낮은 진공 설정점 및 3회 공비 건조 사이클 (3 x 0.5 mL 아세토니트릴)을 사용하여 120 ℃ 대신 110 ℃에서 대체 공비 건조 순서를 전개하였다. 총 건조 시간은 12.8 분이었다. 이 순서는 반응 용기에 전구체를 첨가하기 전에 온도를 낮추는 것 (냉각 단계)이 필요 없는 장점을 갖는다. 더욱이, 총 건조 시간은 실험 3 및 4의 건조 순서보다 짧다 (12.8 분 대 15 분). 물 함량은 605 ppm이었고, 이는 더 가혹한 조건을 갖는 순서 (실험 3)에서와 동일하였다. 실험 5의 진보된 건조 절차는 건조 후의 [^{18}F] 성분을 포함하는 용액에서의 물 함량을 2238 ppm에서 323 ppm으로 감소시켰다 (실험 1 및 5 비교).

[0068] 또한 [^{18}F]플루오라이드가 포획된 후에 (그리고 반응 용기로 용출되기 전에) QMA 카트리지를 아세토니트릴로 헹구면 QMA 카트리지 상의 잔류 물이 아세토니트릴로 대체될 때 반응 용기로 들어가는 물의 양을 감소시킬 것으로 가정되었다. 따라서, 실험 6에서, 시린지 S1을 통해 QMA 카트리지를 아세토니트릴로 헹구는 것을 수행하였고 실험 2의 건조 공정을 사용하여 [^{18}F]플루오라이드를 건조시켰다. 실험 6의 표지 반응에서 물의 양은 1155 ppm이었고, 이것은 QMA 카트리지의 헹굼이 실험 2에 사용된 단순 건조 절차에 비해, 물 함량의 개선 (즉, 감소)을 초래한다는 것을 시사한다. 그러나, 실험 3 및 4의 공비 건조 순서와 QMA 카트리지 헹굼을 조합한 실험 7에서, 물 함량은 헹굼이 없는 것보다 높은 718 ppm인 것으로 측정되었다 (실험 6 및 7 비교). 이것은 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 용액이 공비 건조될 경우 QMA의 아세토니트릴 헹굼이 불필요하다는 것을 입증하였다.

[0069] 결론적으로, 실험 5의 진보된 [^{18}F]플루오라이드 건조 공정은 아세토니트릴의 3개 분량으로 공비 건조를 수반하였다 (플루오라이드 활성화 건조 단계). 총 건조 시간은 110 ℃에서 13 분 바로 미만이었고, 이것은 후속 표지 단계에 필요한 온도이기도 하다.

[0070] 바람직하게는 아세토니트릴을 사용한 공비 증류의 적어도 2회 사이클을 수행한다. 보다 바람직하게는 아세토니트릴을 사용한 공비 증류의 적어도 3회 사이클을 수행할 수 있다. 가장 바람직하게는, 아세토니트릴을 사용한 공비 증류의 3회 사이클을 수행한다.

[0071] 바람직하게는 방사성표지 단계 동안의 물 함량은 1000 ppm 미만이다. 보다 바람직하게는, 방사성표지 단계 동안의 물 함량은 700 ppm 미만이다.

[0072] 바람직하게는 건조 단계 (플루오라이드 활성화 건조 단계 포함) 후의 [^{18}F]를 포함하는 용액에서 유래하는 방사성표지 단계 동안의 물 함량은 500 ppm 미만이다. 보다 바람직하게는, 건조 단계 (플루오라이드 활성화 건조 단계 포함) 후의 [^{18}F]를 포함하는 용액에서 유래하는 방사성표지 단계 동안의 물 함량은 400 ppm 미만이다. 훨씬 더 바람직하게는, 건조 단계 (플루오라이드 활성화 건조 단계 포함) 후의 [^{18}F]를 포함하는 용액에서 유래하는 방사성표지 단계 동안의 물 함량은 350 ppm 미만이다.

[0073] 진보된 건조 단계는 또한 플루오라이드 이온과 연관된 물 분자의 제거 또는 감소로 이어져, 플루오라이드가 방사성표지 반응에 더 쉽게 참여할 수 있게 하는 것으로 여겨진다. 즉, 물 분자의 용매 케이지에서 플루오라이드를 유리시킴으로써, 플루오라이드는 친전자체와의 반응에 이용가능하게 되며, 예를 들어 크립토픽스(Kryptofix)-222 (시그마 알드리치(Sigma Aldrich); 독일 머크 카게아아(Merck KGaA)) 또는 테트라부틸암모늄염 (독일 ABX 어드밴스드 바이오케미컬 컴파운즈 게엠베하(ABX advanced biochemical compounds GmbH))와 복합체를 형성한다. 이러한 건조 단계는 또한 본원에서 '플루오라이드 활성화 단계', 또는 '플루오라이드 활성화 건조 단계'로 지칭될 수 있다.

[0074] 건조 후 감소된 물 함량 (예를 들어, 도 2의 단계 E와 관련하여 설명된 바와 같음)은 방사성표지 단계가 최적화될 수 있게 한다. 주요 방사성-화학적 불순물은 SPE를 사용한 효율적인 정제를 가능하게 하는 수준으로 감소되어 이 불순물의 양을 제품 대비 2 %의 규격 한계 미만으로 감소시킨다. 이것은 최대 350 GBq 시작 방사능에서도 마찬가지이다. 상기에 언급된 바와 같이, 방사능 수준이 높을수록 방사선분해 수준이 높아져 방사화학적 불순물이 많아진다. 다시 말해서, 방사능이 높을수록, 무효화되어야 하는 영향도 커진다. 350 GBq의 방사능 수준에서 불순물은 타겟 화합물보다 훨씬 높은 수준에서 얻어질 것으로 예상되었다. 이것은 어떤 제품 정제 방법이 사용될 것인지에 상관없이, 방사 화학 수율을 감소시키고 허용불가능한 수준으로 수득된 약물 제품 선량의 수를 낮출 것이다. 그러나, 본 발명의 방법을 사용함으로써, 높은 수율의 플루오린화 생성물 및 적은 양의 방

사화학적 불순물이 얻어졌다. 본 발명의 방법에서 합성의 시작 시 [^{18}F]플루오라이드의 방사능 (시작 활성)이 100 GBq 초과인 경우에도 이러한 높은 수율의 플루오린화 생성물 및 적은 양의 방사화학적 불순물 B가 얻어진다. 더 높은 시작 활성을 사용하면서도 여전히 높은 수율 및 적은 양의 방사화학적 불순물을 달성하는 능력은 단일 배치로부터 더 많은 수의 제품 선량 (또한 '환자 선량'으로 지칭됨)을 제조할 수 있게 한다. 250 GBq의 시작 활성에서, 20개 초과의 환자 선량을 단일 배치로부터 제조할 수 있다. 본 발명의 방법에서 합성의 시작 시 [^{18}F]플루오라이드의 방사능 (시작 활성)은 최대 약 500 GBq, 예를 들어 최대 약 450 GBq, 최대 약 400 GBq, 최대 약 350 GBq, 최대 약 300 GBq, 또는 예를 들어, 적어도 100 GBq, 50 GBq 내지 250 GBq, 100 GBq 내지 350 GBq, 200 GBq 내지 300 GBq, 200 GBq 내지 350 GBq, 또는 250 GBq 내지 350 GBq일 수 있다.

[0075] 본 발명의 방법에 의해 얻은 생성물에서 방사성불순물 B의 양은 3.5% 미만, 예를 들어 3% 미만, 2.5% 미만, 2% 미만, 또는 1.5% 미만이다.

[0076] **아세토니트릴 바이알의 물 함량**

[0077] 공비 건조 공정에 사용된 100% 아세토니트릴 바이알의 물 함량의 영향을 결정하기 위해, 2개의 상이한 물 함량 수준을 갖는 아세토니트릴로 본 발명의 진보된 건조 공정 (즉, 플루오라이드 활성화 건조 단계 포함)을 수행하였다. 이 바이알에 대해 2개의 보관-수명 물 함량 사양, 750 ppm 및 2000 ppm이 있다. 60 ppm 또는 2016 ppm 물을 함유하는 아세토니트릴 바이알로 수행된 공비 건조로부터 방사성표지 단계로 이월된 물 함량의 비교는 표 2에 요약되어 있다.

[0078] **표 2:** 공비 건조에 사용된 아세토니트릴 바이알에서 상이한 양의 물을 사용한, 건조 단계 후 표지 반응으로 이월된 물 함량

실험	아세토니트릴 바이알의 물 함량	건조 단계 후에 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 용액의 일부로서 이월된 물 함량	*또한 하기 참조*
8	60	375	*표 1, 실험 3*
9	2016	311	*표 1, 실험 4*

[0079]

[0080] 공비 건조에서 60 또는 2016 ppm 물을 함유하는 아세토니트릴을 사용하는 경우 건조 단계로부터 이월된 물 함량에서는 큰 차이가 없었다. 따라서, 본 발명자들은 공정의 이 단계에서 첨가된 물이 최종 결과에 영향을 미치지 않았다는 것을 발견하였다.

[0081] **진보된 건조 공정을 사용한 고활성 시험**

[0082] 표 3은 본 발명의 플루오라이드 건조 공정 및 표준 건조 공정을 사용하여, 조 생성물을 생성하는 방사성표지 단계의 결과를 비교한 것이다.

[0083] [^{18}F]플루오라이드는 [^{18}O](p,n) [^{18}F] 핵 반응을 통해 은 타겟을 갖는 GE 메디컬 시스템즈 펫트레이스 사이클로트론을 사용하여 제조되었다. 3 내지 5 mL의 총 타겟 부피가 사용되었다. 방사성 플루오라이드는 워터스 QMA 카트리지 (탄산염으로 미리-조절됨) 상에서 포획되었고, 플루오라이드는 물 (100 μL) 및 아세토니트릴 (400 μL) 중 탄산수소테트라부틸암모늄 (22.8 mg)의 용액으로 용출되었다. 질소를 사용하여 QMA 카트리지에서 반응 용기로 용액을 몰아냈다. [^{18}F]플루오라이드는 지속적인 질소 스트림 및 진공 하에, 3 x 0.5 mL 아세토니트릴 공비 건조 단계를 포함하여 110℃에서 약 20 분 동안 건조되었다. 아세토니트릴 (1.7 mL) 중 전구체 (10.2 mg)를 건조된 [^{18}F]플루오라이드에 첨가하고 반응 혼합물을 110℃에서 3 분 동안 가열하였다.

[0084] 방사성표지는 본 발명의 건조 공정으로 크게 개선되었고: 조 방사성표지된 생성물의 수율은 72%에서 81%로 증가하였고, 미반응 [^{18}F]플루오라이드의 양은 5%에서 1%로 감소하였고 방사화학적 불순물 B의 양은 22%에서 13%로 감소하였다.

[0085] **표 3:** 아세토니트릴에서의 초기 고활성 실험의 요약

실험	시작 활성 (GBq)	전구체 (mg)	건조 순서	$TBA.HCO_3$ (mg)	시간 (분)	온도 (°C)	[^{18}F]플루오라이드 (%)	조 생성물 (%) ([^{18}F]플루르피리다즈)	방사성불순물 B (%)
10	93	10.2	원래 – 표 1, 실험 2 참조	22.8	10	120	5	72	22
11	100	10.2	최적화 – 표 1, 실험 5 참조	22.8	10	120	1	81	13

[0086]

[0087] 실험 10은 참고예이다.

[0088] 이러한 결과는 본 발명의 건조 공정에 의해 달성되는 상당한 이점을 입증한다.

[0089] **아세토니트릴 6 mg/mL 바이알에서 전구체의 물 함량 범위의 확인**

[0090] 건조 단계로부터 방사성표지 단계로 이월된 물 함량은 조 생성물에서 형성된 방사화학적 불순물 B의 양의 중요한 변수인 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 건조 절차를 사용하여, 방사성표지 반응 동안의 물 함량은 약 600 ppm이다 (표 1 참조). 그러나, 이것은 전구체 바이알의 보관-수명에 문제를 제공한다. 전구체를 용해시키는데 사용된 아세토니트릴의 물 함량은 500 ppm이고 전구체 바이알의 물 함량은 시간 경과에 따라 자연수가 바이알로 유입되기 때문에, 한 달에 약 15 ppm만큼 증가할 것으로 예상된다. 이것은 표지 반응에서 원하는 낮은 물 함량으로 유지하기 위해 전구체 바이알의 보관-수명을 7 개월 미만 (즉 (600-500)/15 ppm = 6.7 개월)으로 제한할 것이다. 이상적으로, 전구체 바이알의 보관-수명은 최소 24 개월일 것이다. 24 개월 후, 아세토니트릴에 용해된 전구체는 >860 ppm의 물 함량 (즉 15 ppm * 24 개월 + 500 ppm)을 가질 것이다. 따라서, 방사성표지 공정은 전구체 바이알에서 더 높은 수준의 물로 어려움을 겪었다. 전구체 바이알에 물을 첨가하고 카를 피셔 장치를 사용하여 물 함량을 측정하였다. 이러한 실험의 결과는 표 4에 나와 있다. 실험 12-18 각각에 대해, 표 1의 실험 5의 최적화된 건조 순서를 사용하였다 (즉 건조 순서로부터 이월된 물 함량은 500 ppm 미만이다).

[0091] **표 4:** SPE 개발 작업 동안 전구체 바이알에서 물의 수준 증가에 따른 SPE 정제 후 FASTlab 합성의 요약

실험	전구체 바이알의 물 함량 (ppm)	건조 순서	시작 활성 (GBq)	비붕괴 보정 수율 (NDCY) (%)	방사성불순물 A (%)	방사성불순물 B (%)	[^{18}F]플루르피리다즈) (%)
12	250	최적화 - 표 1, 실험 5 참조	146	43	0.2	0.7	98.7
13	250		250	33	0.3	2.7	96.7
14	250		246	33	0.4	1.6	97.4
15	1300		132	38	0.2	1.3	97.9
16	1300		239	31	0.3	1.8	97.7
17	2000		249	33	0.3	1.8	97.5
18	4600		194	20	0.4	1.5	97.8

[0092]

[0093] 실험 12 내지 18은 본 발명의 최적화된 건조 공정을 사용한다.

[0094] 방사화학적 수율은 시작 방사능 양과 관련된 정제 후 얻은 (예를 들어 사이클로트론 또는 이전의 반응 단계로부터 얻은) 방사능의 총량을 나타낸다. 방사화학적 수율은 붕괴 보정된, 또는 비붕괴 보정된 (NDCY) 것으로 표시된다.

[0095] 방사화학적 불순물 B의 수율이 낮고 양이 많을수록 물 함량이 높을 것으로 예상될 것이다. 그러나, 놀랍게도, 표 4의 결과는 전구체 바이알의 물 함량을 250 ppm에서 2000 ppm으로 증가시키는 것이 방사성표지 공정에 주목할 만한 영향을 미치지 않았다는 것을 보여준다. 이것은 매우 놀라운 결과였으며 방사성표지 반응 동안, 전구체 바이알에 존재하는 물이 건조 후의 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 용리 용액으로부터의 물과 다르게 거동한다는 것을 나타낸다.

[0096] 표 5는 약 2배 더 높은 시작 활성을 가진 경우에도 최적화된 건조 순서로 개선된 결과를 보여주는 두 실험의 비교를 보여준다. SPE 정제 제품은 더 높은 순도 및 더 적은 양의 방사성불순물 B를 가졌다.

[0097] **표 5: 원래 및 최적화된 건조 순서를 사용한 SPE 정제 제품의 비교.**

[0098]

실험	물 함량 (ppm)					시작 활성 (GBq)	건조 순서	[^{18}F]플루르피리다즈 (%)	방사성불순물 B (%)
	전구체를 용해시키기 위해 사용된 아세토니트릴 중	공비 건조에 사용된 아세토니트릴 중	용해된 전구체 중	건조로부터 이월된 (계산된)	표지 단계 동안 중				
17	63*	63*	2000	323*	2323	249	최적화 - 표 1, 실험 5 참조	98	1.5
19	63*	n/a	274*	2391*	2665*	125	원래 - 표 1, 실험 2 참조	90	5.6

[0099] * 측정되지 않았지만 표 1의 실험 2 및 5를 기반으로 하는 값

[0100] 제품 사양을 충족하기 위해, 요건 중 하나는 방사성불순물 B의 양이 3.5% 미만이어야 한다는 것이다. 본 발명에 따른 최적화된 건조 없이, 원래 방법을 사용하여, 125 GBq의 시작 방사능을 사용했을 때 방사성불순물 B의 양은 5.6%인 것을 알 수 있다. 이에 반해, 본 발명의 최적화된 공정을 사용했을 때, 249 GBq의 훨씬 더 높은 시작 방사능을 사용한 경우에도 방사성불순물 B의 양은 1.5%이다. 다시 말해서, 본 발명은 반응 규모를 2배 또는 3배 초과로 확대할 수 있게 한다.

[0101] 시작 방사능의 영향은 하기 표 6에 추가로 설명되어 있다:

[0102] **표 6:** >300 GBq 시작 활성을 갖는 실험의 결과 (45 mL 제품 용량)

[0103]

실험	시작 활성 (GBq)	비붕괴 보정 수율 (%)	RAC (MBq/mL)	t = 0에서 [^{18}F]플루르피리다즈 (%)[a]	t = 0에서 방사성불순물 B (%)[b]
20	301	31.5	2104	97.2	1.9
21	344	35.2	2689	97.3	1.7
22	345	29.8	2282	98.1	1.0

[0104] [a] 사양 NLT 95%; [b] 사양 NMT 3.5%;

[0105] 제제: 30 내지 32 mg/mL 아스코르브산, 40 mg/mL HP-β-CD

[0106] 본 발명의 최적화된 건조 공정을 사용하여 수행된 표 6의 실험은 모두 300 GBq 초과의 시작 활성을 갖고, 높은 제품 순도 (RCP) (97% 초과) 및 적은 양의 방사성불순물 B (미만 2%)를 달성한다. 이것은 제품에 대한 제품 사양 요건에 속한다.

[0107] 이에 반해, 표 5의 실험 19에 의해 입증된 바와 같이, 원래 건조 공정만 사용하여 더 낮은 RCP (90%) 및 허용불가능할 정도의 다량의 방사성불순물 B (5.6%)를 달성하였다. 원래 공정은 방사성불순물 B를 더 적게 생성하기 위해 훨씬 더 낮은 시작 활성 (제품 사양 요건을 충족시키기 위해 3.5% 미만)을 필요로 할 것이며, 이것은 결과적으로 배치당 더 적은 환자 선량의 생산을 초래할 것이다.

[0108] 따라서, 본 발명의 최적화된 건조 공정은 더 높은 시작 활성의 사용을 가능하게 하여, 높은 수율, 높은 RCP 및 적은 양의 방사성불순물 B를 가지고 배치당 더 많은 수의 환자 선량을 생산한다.

[0109] 건조 공정 동안 형성된 자유 또는 히드록시 라디칼의 양과 표지 반응 동안 존재하는 물 함량 사이의 관계에서 설명을 찾을 수 있다. 더 높은 RAC, 더 높은 온도 및 더 긴 공정 시간으로 인해 건조 공정 동안 더 많은 자유 라디칼이 생성된다. 본 발명자들은 본 발명의 개선된 건조 공정이 표지 반응에 들어가는 자유 라디칼의 수를 감소시키는 것으로 생각한다.

[0110] 요약하면, 이러한 결과는 전구체 바이알의 물 함량 사양이 양호한 보관-수명 (2000 ppm - 500 ppm / 15 = 100 개월, 또는 8 년 이상)을 제공하기에 충분해야 하는 최대 2000 ppm일 수 있다는 것을 확인해 준다. 더 긴 보관 수명뿐만 아니라, 전구체 바이알의 더 높은 물 함량에 대한 이러한 내성은 전구체의 바이알의 보다 용이한 제조를 허용한다.

[0111] 본 발명은 FASTlab 공정에 존재하는 물이 공정에 언제 도입되는지에 따라 다르게 거동한다는 것을 보여준다. 공정의 시작 시 첨가되는 물은 방사성표지 단계에 도입된 물 (즉 전구체 및 이를 용해시키기 위해 사용된 용매로부터 존재하는 잔류 물)보다 공정에 더 많은 영향을 미친다.

[0112] 포획된 [^{18}F]플루오라이드는 아세토니트릴 및 물로 이온 교환 수지로부터 유리된다. 용리액은 [^{18}F], 물 및 아세토니트릴을 포함한다. 높은 방사능 수준으로 인해, 방사성표지 (플루오린화) 단계 전에 물이 제거되지 않은 경우, 더 많은 수의 히드록시 자유 라디칼이 존재한다. 현재 방법은 방사성표지 단계 전에 일부 물 및 아세토니트릴을 증발시킨다. 그러나, 본 발명의 진보된 건조 단계에 따라, [^{18}F] 용리액 ([^{18}F]를 포함하는 용액)이 방사성표지 단계에 앞서 건조되는 경우, 자유 라디칼의 존재가 적을수록 방사화학적 불순물이 더 적게 존재하고 더 순수한 생성물의 수율이 높아지는 것으로 밝혀졌다. 방사성표지 단계를 수행할 때 [^{18}F] 용리액으로부터의 잔류 물의 양이 더 적게 남아있을수록, 방사성표지 반응 단계에서 더 적은 방사성불순물이 생성된다. [^{18}F] 용리액에서 물의 히드록시 자유 라디칼의 존재의 영향은 감소되거나 또는 방지된다.

[0113] 방사능 / 방사선분해에 노출되지 않았던 새로운 물의 방사성표지 단계로의 후속 첨가는 조 생성물의 수율에 부정적인 영향을 미치지 않거나 또는 존재하는 불순물을 증가시키지 않는다.

[0114] 본 발명은 또한 FASTlab 공정에서 물 함량의 기원이 후기보다 초기 단계에서 더 중요하다는 것을 입증한다. 플루오라이드 건조 후에 여전히 존재하는 물은 전구체 용액에 존재하는 물보다 큰 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 이것은 물이 각 단계에서 동일한 방식으로 거동할 것으로 예상되었기 때문에 예상치 못한 것이었다. 본 발명의 추가 이점은 전구체 바이알의 증가된 물 함량이 바이알의 더 긴 보관-수명을 허용한다는 것이다. 이것은 또한 단일 생산 배치로 더 많은 수의 바이알이 생산될 수 있게 한다.

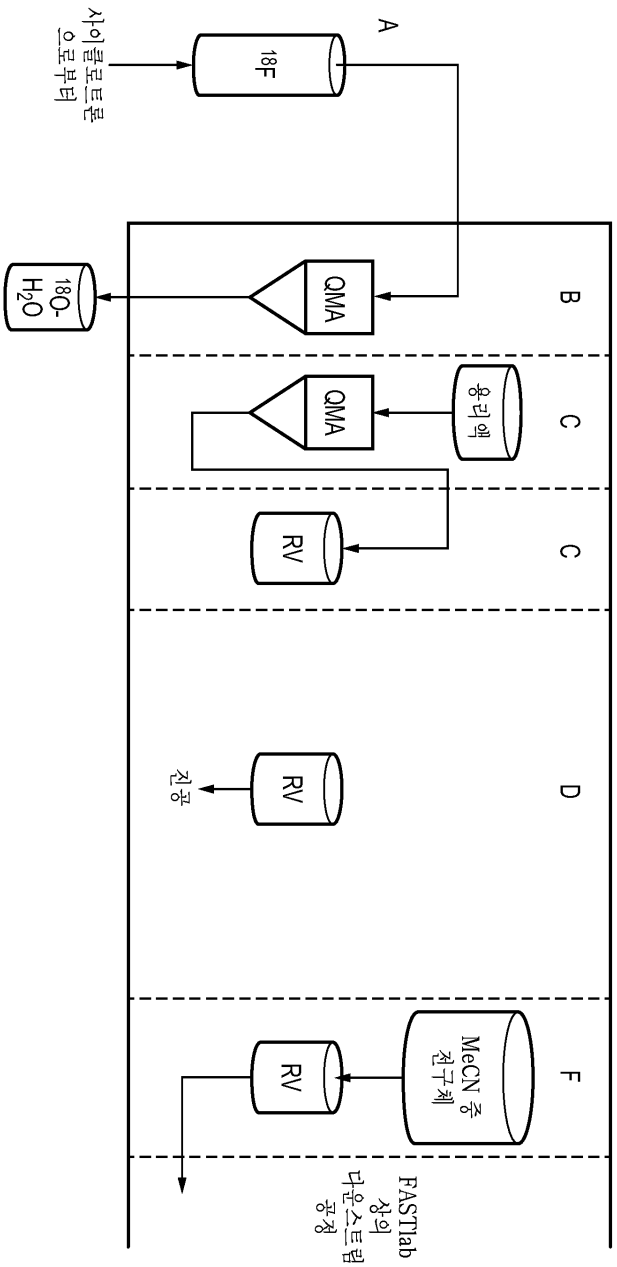
[0115] 방사성 안정화제는 방사성-표지된 화합물(들)을 방사선분해로부터 보호하며 이들의 보관 수명에 걸쳐 방사성-표지된 화합물(들)의 순도 저하를 낮추거나 또는 방지한다. 물의 방사선분해로부터 발생하는 산소-함유 자유 라디칼과 같은 고-반응성 자유 라디칼을 포획함으로써, 산화환원 공정과 같은 분해 반응을 억제하기 위해 방사성 안정화제가 포함될 수 있지만, 본 발명의 진보된 건조 단계는 매우 효율적이며 또한 생성된 생성물에 대한 정량 분석에 어떠한 영향도 미치지 않는 것으로 밝혀졌다.

[0116] 따라서, 본 발명은 더 높은 시작 활성에서 반응을 수행할 수 있게 하여, 이로써 낮은 수준의 방사성불순물, 예를 들어, 방사성불순물 B를 가지고 배치당 더 많은 수의 환자 선량을 생산할 수 있게 한다. 본 발명 이전에는 생성되는 방사성불순물의 양을 제어하기 위해 더 낮은 시작 활성에서 반응을 수행해야 했고, 이로써 배치당 더 적은 제품 선량을 초래했다.

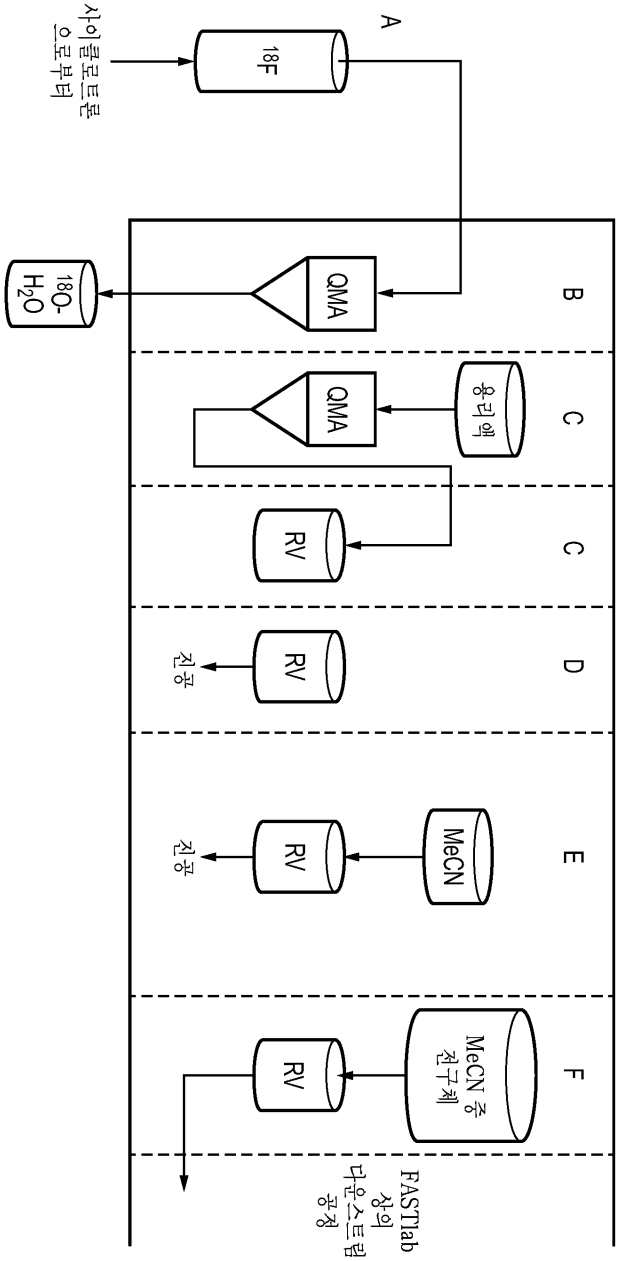
[0117] 본원에서 기술된 본 발명의 실시양태는 광범위한 유용성 및 적용이 가능하다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은 예시적인 실시양태와 관련하여 본원에서 상세히 설명되어 있지만, 본 개시내용은 실시양태의 실례 및 예시가 되고 예시적인 실시양태의 가능한 개시내용을 제공하기 위해 이루어진 것으로 이해되어야 한다. 개시내용은 본 발명의 실시양태를 제한하거나 또는 그렇지 않으면 임의의 다른 그러한 실시양태, 적응, 변형, 수정 및 등가 배열을 배제하도록 해석되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해 정의된다.

도면

도면1


사이클로트론으로부터
18F
A
B
QMA
^{18}O-H_2O
C
QMA
용리액
C
RV
D
RV
진공
F
RV
MeCN 중 전구체
FASTlab 상의 다운스트림 공정

도면2


A
B
C
C
D
E
F
사이클로트론으로부터
18F
QMA
18O-H2O
QMA
용리액
RV
RV
진공
RV
MeCN
진공
RV
MeCN 충전구체
FASTlab 상의 다운스트림 공정