



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102271716 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 19

(21) 申请号 200980153414. 5

(22) 申请日 2009. 12. 29

(30) 优先权数据

61/141, 885 2008. 12. 31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 06. 30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/069741 2009. 12. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/078370 EN 2010. 07. 08

(73) 专利权人 阿维德放射性药品公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 T. 贝内杜姆 G. 戈尔丁 N. 林

W. 张

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 万雪松 艾尼瓦尔

(51) Int. Cl.

A61K 51/00(2006. 01)

A61M 36/14(2006. 01)

(56) 对比文件

US 20080038195 A1, 2008. 02. 14, 第 22、
26-28、61、115、117、119、135-136、144、150、153、

158、167、172、204-205 ;反应 2-4.

US 20080038195 A1, 2008. 02. 14, 第 22、
26-28、61、115、117、119、135-136、144、150、153、
158、167、172、204-205 ;反应 2-4.

US 20070281299 A1, 2007. 12. 06, 第 6、18、
30、120-121.

SOUZA ET AL.. "Longitudinal noninvasive
PET-based Beta cell ". 《 JOURNAL OF
CLINICAL INVESTIGATION》. 2006, 第 116 卷第
1506-1513 页 .

ZHANG ET AL.. "F-18 Stilbenes as PET
Imaging Agents for Detecting Beta-Amyloid
Plaques in the Brain.. 《 JOURNAL OF
MEDICINAL CHEMISTRY》. 2005, 第 48 卷第
5980-5988 页 .

审查员 田丽丽

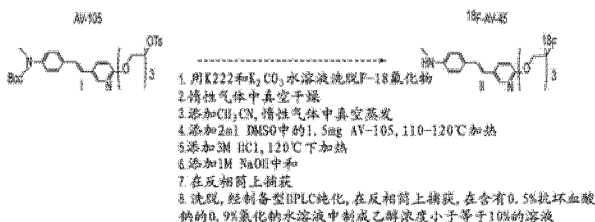
权利要求书2页 说明书12页 附图3页

(54) 发明名称

由甲苯磺酸酯前体合成 ^{18}F - 放射性标记的苯
乙烯基吡啶及其稳定的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及合成 ^{18}F - 放射性标记的苯乙烯基
吡啶及其甲苯磺酸酯前体的方法。本发明还涉及
包含 ^{18}F - 放射性标记的苯乙烯基吡啶的稳定药物
组合物。



1. 一种用于脑部神经退行性疾病的正电子发射断层照相术成像的放射性药物组合物，其包含：

有效量的((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F] 氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)-*N*-甲基苯胺)(¹⁸F-AV-45)；

在 0.9%氯化钠水溶液中的 10% (v/v) 的乙醇，其中所述氯化钠水溶液包含 0.5% w/v 抗坏血酸钠。

2. 根据权利要求 1 所述的放射性药物组合物，其中((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F] 氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)-*N*-甲基苯胺)由甲苯磺酸酯前体制成。

3. 权利要求 1 所述的放射性药物组合物在制备用于神经退行性疾病的诊断的药物中的用途。

4. 根据权利要求 3 所述的用途，其中所述神经退行性疾病为痴呆症、认知缺损、阿尔茨海默氏症、帕金森氏病、路易体痴呆及血管性痴呆中的至少一种。

5. 权利要求 1 至 2 中任一项所述的放射性药物组合物在制备用于诊断患者神经退行性疾病的方法中的药物中的用途，该方法包含以下步骤：

施用所述放射性药物组合物，

对患者脑部的至少一部分进行成像，该部分包括靶标预定位置的区域；并

检测靶标。

6. 根据权利要求 5 所述的用途，其中所述成像步骤包含进行正电子发射断层照相术成像、正电子发射断层照相术伴计算机断层照相术成像、正电子发射断层照相术伴磁共振成像或其组合。

7. 一种制备权利要求 1 所述的放射性药物组合物的方法，其包含以下步骤：

制备单 Boc 保护的乙烯基苯胺化合物；

将所述乙烯基苯胺化合物转化为甲基，叔丁基氨基甲酸酯；

2- 卤素 -5- 碘吡啶与三乙二醇反应；

将该甲基，叔丁基氨基甲酸酯与将 2- 卤素 -5- 碘吡啶与三乙二醇进行反应的步骤的所得化合物反应以得到(*E*)-叔丁基 4-(2-(6-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)苯基(甲基)氨基甲酸酯；且

将(*E*)-叔丁基 4-(2-(6-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)苯基(甲基)氨基甲酸酯与对甲苯磺酰氯反应形成(*E*)-2-(2-(2-(5-(4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)苯乙烯基)吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙基 4-甲基苯磺酸酯；

将(*E*)-2-(2-(2-(5-(4-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)苯乙烯基)吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙基 4-甲基苯磺酸酯与¹⁸F-氟离子在二甲基亚砜(DMSO)溶液或其它高沸点非质子溶剂中反应，生成((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F] 氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)-*N*-甲基苯胺)；

分离((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F] 氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)-*N*-甲基苯胺)；

纯化((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F] 氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)-*N*-甲基苯胺)；和

在乙醇水溶液中配制有效量的((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F] 氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)-*N*-甲基苯胺),所述乙醇水溶液包含 10% v/v 的乙醇以及 90%v/v 的 0.9%氯化钠水溶液,其中所述氯化钠水溶液包含 0.5% w/v 抗坏血酸钠。

由甲苯磺酸酯前体合成 ^{18}F - 放射性标记的苯乙烯基吡啶及其稳定的药物组合物

[0001] 发明背景

[0002] 本申请要求 2008 年 12 月 31 日提交的美国临时专利申请第 61/141,885 号的美国法典第 35 篇第 119 条第 e 款规定的优先权,该专利申请内容以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明一般涉及 ^{18}F - 放射性标记的脑显像剂的合成方法,更具体地涉及 ^{18}F - 放射性标记的苯乙烯基吡啶及其甲苯磺酸酯前体的合成方法以及包含 ^{18}F - 放射性标记的脑显像剂的稳定药物组合物。

背景技术

[0004] 阿尔茨海默氏病(AD)是一种进行性神经退化疾病,其特征认知能力下降、不可逆的记忆力丧失、定向障碍以及语言障碍。AD 影响 10% 年龄超过 65 岁的老人以及至少 50% 年龄超过 85 岁的老人。据报道,AD 已出现 40-50 岁的年轻化患者,但由于没有脑组织病理检查则难以发现该疾病的存在,因此其在活体内发生的时间是未知的。

[0005] 目前,确诊 AD 的唯一手段就是通过脑组织的检查,通常进行死后尸检。尸检期间,验尸员检查脑组织内由 β 淀粉样肽沉淀组成的过量的神经斑块(NP)以及高度磷酸化的 tau 蛋白的纤维形成的神经纤维缠结(NFT),因为这些特征表征了 AD 的病理学。淀粉样蛋白沉淀由淀粉样肽聚集,随后进一步与其他聚集体和 / 或淀粉样肽组合而形成。淀粉样肽(A β 1-40 和 A β 1-42)的纤维状聚集体是源自淀粉样前体蛋白的主要肽代谢产物,其可见于 AD 患者的 NP 及脑血管淀粉样蛋白沉淀中。

[0006] 帕金森病(PD)是一种进行性神经退化疾病,其特征静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势不稳。PD 通常在 60 岁以后发生,不过有 15% 患者是在 50 岁以下确诊的。在确诊患 PD 的患者中有 5% - 10% 的病理学因素是 PD 家族史,不过仅有 1% 的病例表现了清晰的家族性。据估计在美国目前有 150 万 PD 患者。

[0007] 路易体痴呆(DLB)是一种进行性脑疾病,其具有在不同程度表现间波动的症状。这些症状包括渐进性痴呆、帕金森病运动困难、幻觉以及对精神病药物敏感性增加。与 AD 一样,高龄通常被认为是 DLB 的最大风险因素,平均发病年龄通常在 50-85 之间。此外,所有痴呆患者中 20% 是由 DLB 引起的,而半数以上 PD 患者会患上“帕金森氏病痴呆症”(PDD)(一种 DLB)。DLB 可能单独出现,或者与其他脑部异常,包括如上所述的 AD 和 PD 中的脑部异常一起出现。目前,只有在死后尸检才可能确诊 DLB。

[0008] PD 和 DLB 均有多巴胺缺乏的病因,这与黑质体中多巴胺能神经元的死亡相关。PD 中多巴胺能神经元死亡的原因尚未确定,尽管大脑内 α -突触核蛋白聚集看起来与纹状体多巴胺能神经元的损失相关。一般还认为在 DLB 中,含有 α -突触核蛋白的异常蛋白沉淀(以下简称“路易小体”)是多巴胺能神经元的死亡原因。路易小体多出现在脑干的黑质体和

蓝斑核部分,大脑次皮质和皮质区域也有。由于脑内的特殊定位,路易小体可能会干扰乙酰胆碱的产生,会造成感知和思维过程的混乱,也会影响行为。路易小体被认为是一种神经斑块(NP),因为它们是由 α -突触核蛋白沉淀的聚集体所组成。

[0009] 神经退行性疾病的病因还可涉及包括脑内微血管或灌注缺损的组分的混合病理学。例如,一种通常被称为“混合性痴呆”的疾病,其通常包含灌注缺损和淀粉样蛋白斑块病理。所谓“混合性痴呆”拥有各种意义,但这个词通常用来指 AD 和血管性痴呆(VaD)的共同存在,特别是 VaD 是由脑血管系统内众多微血栓引起的。尽管对混合型痴呆的真实流行情况知之甚少,但这种神经退行性形式在临床上非常重要,因为 AD 与 VaD 的组合对大脑产生的影响可能要大于单独的每一种疾病。混合性痴呆传统上极难诊断。症状类似于 AD 或 VaD 或两者的组合。

[0010] 脑内淀粉样蛋白沉淀的发生可能具有多个其他病症的特点,其包括但不限于地中海热、穆-韦二氏综合征、特发性骨髓瘤、淀粉样多神经病、淀粉样心肌病、全身性神经炎淀粉样病变、淀粉样多神经病、遗传性脑出血伴淀粉样变、唐氏综合征、羊瘙痒病、克罗伊茨费尔特-雅各布氏病、苦鲁病、格斯特曼综合征、甲状腺管道样癌、孤立性心房淀粉样变性、透析患者的 β_2 -微球蛋白淀粉样变性、包涵体肌炎、肌肉萎缩症中的 β_2 -淀粉样蛋白沉淀和 Langerhans II 型糖尿病胰岛瘤的胰岛。

[0011] 由于神经斑块(NP)的存在在神经退行性疾病诊断中作用,一直致力于使用现有方法开发能够结合这些异常并使其成像的放射性标记配体。一些常用的显像剂包括 [^{11}C]PIB、[^{11}C] 4-N-甲基氨基-4'-羟基-二苯乙烯(SB-13)、[^{18}F]FDDNP 和 [^{123}I]IMPY。

[0012] [^{18}F]AV-45 (“ ^{18}F -AV-45”), ((E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[^{18}F] 氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)-N-甲基苯胺是一种用于脑内淀粉样蛋白聚集体的正电子发射断层照相术(PET)成像的放射性药物(参见,例如 Choi, SR 等人, *J Nucl Med*, 50(11), 1887-1894, 2009)。 ^{18}F -AV-45 包含 F-18 放射性同位素,由于其放射性半衰期为 110 分钟,因此可在集中的位置产生,并在 4 至 8 小时范围内转运至成像中心,进行 PET 脑显像。 ^{18}F -AV-45 以及其他 F-18 放射性标记的淀粉样蛋白成像化合物的产生和分制剂案,由于 F-18 同位素的放射性衰变,要求放射性药物需在在进行 PET 扫描的同天产生。因此,多种要求导致:首先,放射性 ^{18}F -AV-45 必须在很短的时间内由一个稳定的中间化合物(简称“前体”)产生;第二, ^{18}F -AV-45 放射性药物必须在以合理的(例如大于 10%)放射化学产率产生(由与 F-18 氟离子反应的前体开始);第三, ^{18}F -AV-45 必须在溶媒中,此种溶媒可提供放射性药物及其非放射性对应物(^{19}F -AV-45,由于 F-19 在制备环境中较稳定,通常以较低浓度存在)的足够溶解度,以及抑制化合物辐射分解的稳定性能。

[0013] 通常认为乙醇是可用来溶解包括放射性药物在内的亲脂性药物的适当助剂(参见,例如, Lemaire C. 等人, *J Label Compd and Radiopharm*, 42, 63-75, 1999)。抗坏血酸或抗坏血酸盐以前被用作抑制放射性药物的辐射分解的助剂(参见,例如, Tofe AJ 等人, *J. Nucl Med*, 17, 820-825, 1976; Knapp FF 等人, *Anticancer Res* 17, 1783-1795, 1997; Liu S 等人, *Bioconj Chem*, 14, 1052-1056, 2003),这些放射性药物包括 F-18 放射性药物(参见,例如, Firnaug 等人, *J Nucl Med*, 25, 1228-1233, 1984)。然而,使用乙醇水溶液中的抗坏血酸盐作为优选介质用以溶解和稳定 F-18 脑显像放射性药物,例如 ^{18}F -AV-45,尚属首次。

[0014] 在制备含 F-18 的放射性药物中,使用含有甲苯磺酸酯基的前体用来与 F-18 氟化物反应此前已有记载(参见,例如,Zhang W 等人, *Nucl Med Biol* 34, 89-97, 2007)。但之前尚未有一种用来生产更大量(即大于 10 克)甲苯磺酸酯前体(以下简称为“AV-105”)的有效合成方法。本发明所提及任何出版物均以各自全文引用的方式并入本文中,其引用程度为这些参考文献与本说明书明确教导内容不存在不一致。

发明内容

[0015] 本发明的实施方式涉及一种用于脑部神经退行性疾病的正电子发射断层照相术(PET)成像的放射性药物组合物,其包含有效量的 ^{18}F -放射性标记的化合物、约 1.0% 至约 20% (v/v) 乙醇以及至少约 0.1% (w/v) 抗坏血酸或其盐。在各实施方式中, ^{18}F -放射性标记的化合物能够结合患者脑内的病理学靶标。病理学靶标可能包括异常浓度的天然或病理性改变蛋白、肽或寡核苷酸、 β -淀粉样蛋白、 α -突触核蛋白或囊泡单胺转运体 2(VMAT2)。

[0016] 根据本发明的某些方面, ^{18}F -放射性标记的化合物为苯乙吡啶衍生物。在各方面中, ^{18}F -放射性标记的化合物为((E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[^{18}F] 氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)-N-甲基苯胺)(^{18}F -AV-45)。在一些实施方式中, ^{18}F -AV-45 由甲苯磺酸酯前体制成。在其他方面,放射性药物组合物中的 ^{18}F -放射性标记的化合物为(2R,3R,11bR)-9-(3-[^{18}F] 氟丙氧基)-3-异丙基-10-甲氧基-11b-甲基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(“ ^{18}F -AV-133”)。在其他方面, ^{18}F -放射性标记的化合物为二氢丁苯那嗪(DTBZ)的衍生物。

[0017] 某些实施方式中的放射性药物组合物包括浓度在约 1.0% 至约 15.0% (v/v) 范围内的乙醇。其他实施方式包括浓度在约 0.1% 至约 1.0% (w/v) 范围内的抗坏血酸或其盐。放射性药物组合物的 pH 可以在约 4.5 至约 8.0 的范围内。在优选实施方式中,当合成结束后(EOS)至少约 4 小时测量时,该放射性药物组合物的纯度大于或等于约 90%。

[0018] 放射性药物组合物可用于神经退行性疾病的诊断,例如痴呆、认知缺损、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森病(PD)、路易体痴呆(DLB)、血管性痴呆(VaD)及其组合。

[0019] 本发明的其他实施方式涉及一种脑部正电子发射断层照相术(PET)成像的放射性药物组合物,其包含有效量的 ^{18}F -放射性标记的化合物、至少约 1.0% (v/v) 乙醇以及至少约 0.1% (w/v) 抗坏血酸盐,其中 ^{18}F -放射性标记的化合物自合成结束至合成结束后约 12 小时内分解少于约 10%。

[0020] 在本发明的另一方面,提供一种用于诊断患者神经退化性疾病的方法,其包含以下步骤:施用能够与患者神经退行性疾病相关的靶标结合的放射性药物组合物,其中该放射性药物组合物包括有效量的 ^{18}F -放射性标记的化合物、至少约 1.0% (v/v) 的乙醇以及至少约 0.1% (w/v) 的抗坏血酸钠;对患者大脑的至少一部分进行成像,该部分包括靶标预定位置的区域;并检测靶标。可以使用正电子发射断层照相术(PET)成像、PET 伴计算机断层照相术成像(PET/CT)、PET 伴磁共振成像(PET/MRI)或其组合进行成像步骤。

[0021] 在本发明的另一实施方式中,提供一种能够结合 β -淀粉样蛋白的 ^{18}F -放射性标记的组合物制备方法,其包括以下步骤:合成甲苯磺酸酯前体;在二甲基亚砜(DMSO)溶液中进行甲苯磺酸酯前体的亲核 ^{18}F 氟化,以提供 ^{18}F 放射性药物;以及在含有抗坏血酸或其盐的乙醇水溶液中配制 ^{18}F 放射性药物;其中在最终 ^{18}F -放射性标记的药物组合物中乙

醇以约 1.0% (v/v) 的最小浓度存在,且抗坏血酸或其盐的最小浓度为约 0.1% (w/v)。

[0022] 在另一实施方式中,提供一种 ^{18}F -AV-45 的甲苯磺酸酯前体 (*E*)-2-(2-(2-(5-(4-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)苯乙烯基)吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙基 4-甲基苯磺酸酯("AV-105")的制备方法。该方法包含以下步骤:(i) 制备单 Boc 保护的乙烯基苯胺化合物;(ii) 将乙烯基苯胺化合物转化为甲基,叔丁基氨基甲酸酯衍生物;(iii) 将 2-卤素-5-碘吡啶与三乙二醇反应;(iv) 将步骤(ii)中的甲基,叔丁基氨基甲酸酯衍生物与步骤(iii)所得化合物反应得到 (*E*)-叔丁基 4-(2-(6-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)苯基(甲基)氨基甲酸酯;和(v) 将 (*E*)-叔丁基 4-(2-(6-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)苯基(甲基)氨基甲酸酯与对甲苯磺酰氯反应形成 AV-105。

[0023] 在本发明的另一方面,提供一种放射性药物组合物的制备方法,其包含以下步骤:将 AV-105 甲苯磺酸酯前体与 ^{18}F -氟离子在二甲基亚砜(DMSO)溶液或其他高沸点非质子溶剂中反应,生成 (*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[^{18}F] 氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)-*N*-甲基苯胺) (^{18}F -AV-45);分离 ^{18}F -AV-45;和纯化 ^{18}F -AV-45。制备放射性药物组合物的方法可进一步包括在含有约 1.0% 至约 15% (v/v)乙醇和约 0.1% 至约 1.0% (w/v)抗坏血酸盐的溶液中配制 ^{18}F -AV-45 的步骤。在本发明的特定实施方式中,抗坏血酸盐为抗坏血酸钠,且浓度为约 0.5% (w/v)。

[0024] 上述发明内容并非用来描述本发明的每一示例性实施方式或每一实施方案。

附图说明

[0025] 为了更好地理解本发明内容,应参考以下附图,其中:

[0026] 图 1 描述的是根据本发明一种实施方式的由对甲苯磺酸酯合成甲苯磺酸酯前体 AV-105 以及非放射性 ^{19}F -AV-45 的方案。

[0027] 图 2 描述的是根据本发明另一实施方式的甲苯磺酸酯前体 AV-105 的替代性合成方法。

[0028] 图 3 描述的是本发明一个方面的放射合成方法,其使用甲苯磺酸酯前体来制备结合 β -淀粉样蛋白的放射性药物 ^{18}F -AV-45。

具体实施方式

[0029] 本发明并不限于所述的特定组合物或方法,这些都有可能发生改变。此外,本说明书中所用的术语仅描述特定版本或实施方式,并非意欲限制本发明的范围。除非另外规定,本文中所用的所有技术和科学术语意义与本领域普通技术人员通常理解的相同。如有冲突,以本专利说明书,包括定义,为准。

[0030] 除非正文中明确另外指出,如本文中所用单数形式“a”、“an”和“该”包括其复数对象。

[0031] 除非另外说明,本文中所用的术语“约”是指数值的正负 10%。

[0032] 当“施用”与诊断试剂一起使用时,例如,与放射性药物一起使用时,是指将药物直接施用至靶组织内或靶组织上,或给患者全身性施用放射性药物,借此诊断性试剂可用于组织成像或与靶定组织相关的病理成像。“施用”组合物可能是通过注射、输液或与其他已

知技术组合的方法来完成。

[0033] 本文中所述的术语“包含”、“含有”、“具有”及“包括”及其结合在此是指“包括但不限于”。

[0034] 本文中所述的“有效量”或“治疗有效量”是指能够产生足够伽玛放射信号,从而足够给疑似患有神经退行性疾病的个体的大脑中相关的生物靶标成像的正电子发射放射性药物量。

[0035] 本文中所述的术语“合成结束”或“EOS”是指放射合成结束。这是放射合成过程完成的时间点,包括放射性药物分离所需的任何纯化步骤。

[0036] 本文中所述的术语“高沸点非质子溶剂”被定义为在一个大气压下具有至少约 140° C 沸点的非质子溶剂。

[0037] 本文所用的术语“病理学”或“病理”是指一个被改变的生物过程,例如,其可能与疾病过程相关的蛋白、肽、RNA 和其他物质的异常产生相关。

[0038] 本文中所述的术语“患者”和“受试者”是指对其施用本文所述化合物,且结合进行本发明分析方法测量其大脑活性的任何生物体。患者和 / 或受试者可能包括但不限于任何非人类哺乳动物、灵长类动物或人类。这类患者和 / 或受试者可能会或可能不会表现出一或多个特定疾病状态的迹象、症状或病理。

[0039] 当术语“靶标”与诊断试剂(例如本发明放射性药物)配合使用时,该术语是指放射性药物或诊断试剂所需位置的与病理相关的组织或其他物质。靶标可包括但不限于患者病变细胞、病原体、传染性物质或其他不需要的物质,例如异常蛋白、肽、RNA 或 DNA 或在疾病过程中被改变的正常表达的受体。

[0040] 一般而言,本文所用的术语“组织”是指特定功能行使过程中联合的相似特化细胞的任何聚集。

[0041] 本发明的各实施方式提供由甲苯磺酸酯前体合成 ^{18}F - 放射性标记的显像剂的方法,以及包含该 ^{18}F - 放射性标记的显像剂的稳定药物产品的药物组合物。

[0042] 本发明的某些实施方式涉及一种放射性药物组合物,其包含在含有约 1.0% 至约 30% (w/v) 乙醇和至少约 0.1% (w/v) 抗坏血酸钠的溶液中的有效量的 ^{18}F - 放射性标记的化合物,例如 ^{18}F - 放射性标记的苯乙烯吡啶或 ^{18}F - 标记的二氢丁苯那嗪(DTBZ)衍生物。本发明的其他实施方式涉及一种放射性药物组合物,其包含在 pH 介于大约 4.5 至 8.0 之间的含有约 1.0% 至约 20% (v/v) 乙醇和至少约 0.1% (w/v) 抗坏血酸钠的静脉注射液中的有效量的 ^{18}F - 放射性标记的化合物。此放射性药物组合物为澄清溶液,无不溶物质,其在生产后至少 6 小时内在高达 100 mCi/mL (37 至 3700 MBq/mL) 或更多 F-18 放射性药物的浓度下保持稳定。

[0043] 本发明实施方式中的胃肠外放射性药物组合物可含有 F-18 放射性标记的化合物,该化合物能够与患者脑内病理靶标结合,举例来说,与异常浓度的天然或病理变化的蛋白、肽或寡核苷酸、 β - 淀粉样蛋白、 α - 突触核蛋白,或与在某些退变性疾病存在的情况下受损的正常表达的内源性靶标结合,例如帕金森病(PD)、路易体痴呆(DLB) 或糖尿病中的囊泡单胺转运体(VMAT2)。

[0044] 本发明的各种实施方式提供具有以下特征的放射性药物组合物,所述特征包括: 较高的靶标亲和力和选择性、低分子量(<400g/mol)、确保较高初始脑摄取及快速清除的中

等亲脂性($\log P$ 值在 1-3 范围内)、分子中用于引入例如 ^{11}C 或 ^{18}F 的正电子发射放射性核素的官能团、脑内高稳定性以及对示踪化合物的外周代谢产物无脑摄取、以及临床中心示踪化合物的高可用性。

[0045] 与其他放射性同位素,例如 ^{11}C ($t_{1/2}=20\text{ min}$) 相比,由于 ^{18}F 具有相对较长的半衰期($t_{1/2}=110\text{ min}$),使用本发明的 ^{18}F - 标记的显像剂具有多个物流优势。 ^{18}F 相对较长的半衰期有利的地方在于为非特异性结合示踪剂的清除提供了更多的时间,同时减少了由于放射性衰变造成信号强度损失。

[0046] 在本发明的某些实施方式中,放射性药物组合物中的 ^{18}F - 放射性标记的化合物包含用于脑内正电子发射断层照相术(PET)成像的能够与淀粉样聚集结合的 ^{18}F - 放射性标记的化合物。在本发明的各方面, ^{18}F - 放射性标记的化合物为 (*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[^{18}F] 氟乙氧基) 乙氧基) 乙氧基) 吡啶 -3- 基) 乙烯基)-*N*- 甲基苯胺)(“ ^{18}F -AV-45”)。在一些实施方式中, ^{18}F -AV-45 由甲苯磺酸酯前体制成。在本发明的其他实施方式中, ^{18}F - 放射性标记的化合物为二氢丁苯那嗪(DTBZ)的衍生物。在其他方面,放射性药物组合物中的 ^{18}F - 放射性标记的化合物为 (2*R*, 3*R*, 11*bR*)-9-(3-[^{18}F] 氟丙氧基)-3- 异丙基-10- 甲氧基-11*b*- 甲基-2, 3, 4, 6, 7, 11*b*- 六氢 -1*H*- 吡啶并 [2, 1-*a*] 异喹啉 -2- 醇(“ ^{18}F -AV-133”)。

[0047] 在本发明的另一实施方式中,提供一种放射性药物组合物,其包含有效量的 ^{18}F - 放射性标记的化合物,至少约 1.0% (w/v) 乙醇以及至少约 0.1% (w/v) 抗坏血酸盐(抗坏血酸钠),其中放射性药物组合物在放射合成后至少 4 小时期间内、更优选放射合成后长达 8 小时内仍保持大于等于 90% 的所需放射性药物的放射化学纯度。

[0048] 某些实施方式中的放射性药物组合物包括浓度范围在约 1.0% 至约 15.0% (v/v) 的乙醇、以及浓度范围在约 0.1% 至约 1.0% (w/v) 的抗坏血酸盐(例如抗坏血酸钠或其他抗坏血酸盐)。在本发明的某些实施方式中,使用浓度为 0.5% (w/v) 的抗坏血酸钠。组合物的 pH 可在约 4.5 至约 8.0 的范围内。在某些实施方式中,当合成结束(EOS)后至少约 2 小时测量时,放射性药物的纯度至少为 90%。在优选实施方式中,当 EOS 后至少约 4 小时测量时,放射性药物的纯度至少为 90%。

[0049] 在本发明的另一实施方式中,提供一种能够结合 β 淀粉样蛋白的 ^{18}F - 放射性标记的组合物,该组合物包括以下步骤:合成甲苯磺酸酯前体;进行甲苯磺酸酯前体的亲核 ^{18}F 氟化;配制在水溶液中的 ^{18}F 氟化甲苯磺酸酯前体;添加乙醇以获得最低乙醇浓度达约 1.0% (w/v) 的最终 ^{18}F - 放射性标记的苯乙烯吡啶组合物;和添加抗坏血酸钠以获得最低抗坏血酸钠浓度达约 0.1% (w/v) 的最终 ^{18}F - 放射性标记的苯乙烯吡啶组合物。

[0050] 在本发明的另一实施方式中,提供一种 ^{18}F -AV-45 甲苯磺酸酯前体 (*E*)-2-(2-(2-(5-(4-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)苯乙烯基)吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙基 4- 甲基苯磺酸酯(“AV-105”)的制备方法。该方法包含以下步骤:(i) 制备单 Boc 保护的乙烯基苯胺化合物;(ii) 将 (i) 的乙烯基苯胺化合物转化为 *N*- 甲基,叔丁基氨基甲酸酯衍生物(即 *N*- 甲基, *N*-Boc 衍生物);(iii) 2- 卤素 -5- 碘吡啶(在某些实施方式中,卤素为氯或溴)与三乙二醇反应;(iv) 步骤 (ii) 中的 *N*- 甲基, *N*-Boc 衍生物与步骤 (iii) 所得化合物反应得到 (*E*)-叔丁基-4-(2-(6-(2-(2-(2- 羟基乙氧基) 乙氧基) 乙氧基) 吡啶 -3- 基) 乙烯基) 苯基 (甲基) 氨基甲酸酯;和 (v) (*E*)-叔丁基-4-(2-(6-(2-(2-(2- 羟基乙氧基) 乙氧基) 乙氧基) 吡啶 -3- 基) 乙烯基) 苯基 (甲基) 氨基甲酸酯与甲苯磺酰

氯反应形成 AV-105。

[0051] 在本发明的另一方面,提供一种放射性药物组合物的制备方法,其包含以下步骤:AV-105 甲苯磺酸酯前体与 ^{18}F - 氟离子在 DMSO 或其他高沸点非质子溶剂中反应,生成 (*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2- ^{18}F) 氟乙氧基) 乙氧基) 乙氧基) 吡啶-3-基) 乙烯基)-*N*-甲基苯胺 (“ ^{18}F -AV-45”);分离 ^{18}F -AV-45;并纯化 ^{18}F -AV-45。制备放射性药物组合物的方法可进一步包括在含有约 1.0% 至约 15% (v/v) 乙醇和约 0.1% 至约 1.0% 或更多的 (w/v) 抗坏血酸钠或其他抗坏血酸盐的溶液中配制 ^{18}F -AV-45 的步骤。在本发明的特定实施方式中,抗坏血酸钠浓度为 0.5% (w/v)。

[0052] 在本发明的另一实施方式中,提供一种放射性药物组合物,其包含有效量的 ^{18}F - 放射性标记的化合物、至少约 1.0% (v/v) 的乙醇以及至少约 0.1% (w/v) 抗坏血酸钠,其中放射性药物组合物以一体外测定的速率分解,其基本上相当于:(a) 约 2 小时后测量,占总分解的约 0.01 至约 5%;(b) 约 10 小时后测量,占总分解的约 0.01 至约 10%;(c) 约 15 小时后测量,占总分解的约 0.01 至约 20%;以及 (d) 约 24 小时后测量,不超过总分解的约 25%。

[0053] 在某些实施方式中,本发明涉及 ^{18}F - 放射性标记的苯乙烯吡啶甲苯磺酸酯前体, AV-105,的合成方法(如图 1 所示)。该 AV-105 合成方法利用原始(primary) 甲苯磺酸酯而不是原始甲磺酸酯作为活性离去基团。使用甲苯磺酸酯前体来进行放射性氟化是有利的,至少是因为放射氟化反应期间产生的甲苯磺酸酯很容易借助于色谱方法自 ^{18}F - 放射性标记的显像产物中去除。图 1 描述了本发明一种实施方式中 AV-105 的初始合成以及冷 AV-45 的合成。由于使用甲磺酸酯时形成的副产物,即甲烷磺酸的基因毒性,甲磺酸酯并非优选选择,因此使用对甲苯磺酸酯(tosylate)作为活性离去基消除了对甲磺酸酯的需要。此外,对甲苯磺酸比甲烷磺酸更易检测,因此可使用液相色谱和 UV 检测更方便地纯化。如图 1 中进一步所示,在 Boc 保护步骤(6 至 7)以及甲苯磺酰化步骤(8)中引入 4-二甲氨基吡啶(DMAP)来制备 AV-105。甲苯磺酰化步骤中 DMAP 的引入导致起始物质完全转化所需的时间量减少。DMAP 的存在也将抑制因反应时间(reaction times)延长而带来的分解。这一合成能够产生少量(例如,g 级别) AV-105,但其不易扩大规模生产 50g 或更大批量的 AV-105。

[0054] AV-105 的替代性合成方法如图 2 所示。这种汇集合成方法使用对甲苯磺酰氯,而不使用通常的甲磺酰氯来制备伪卤化物。使用如图 2 所示的 Heck 反应可增加合成的汇集度,因此使得合成更有效,更易产生高收率。然而,图 1 和图 2 中所报道的收率仅为说明之用,并不代表最大可得收率。正如本领域普通技术人员可理解的,本文所述的 AV-105 制备合成方法可通过对中间反应物或 AV-105 自身使用纯化技术得到进一步优化。这些技术可包括,举例来说,能够去除少量反应杂质或反应副产物的重结晶、溶剂萃取或柱层析分离方法。不过,本文所述的方法能够以 40% 或更高的总体收率制备 AV-105,且其纯度超过约 95%。

[0055] 图 3 中所示为本发明一种实施方式的使用原始对甲苯磺酸烷基酯制备结合 β -淀粉样蛋白的放射性药物 ^{18}F -AV-45 的放射合成。继本发明的方面的放射性标记工艺之后,在盐溶液中配制 ^{18}F -AV-45 (如图 3 中式 II 所标记)。在某些实施方式中,该盐溶液包含至少约 1.0% (v/v) 的乙醇和至少约 0.1% (w/v) 抗坏血酸钠,pH 介于 4.5 至 8.0 之间。在其他实施方式中,乙醇浓度在约 1.0% 至约 10.0% (v/v) 范围内,抗坏血酸钠浓度在约 0.1% 至约 1.0% (w/v) 范围内。不希望被理论所束缚,抗坏血酸钠的存在可最大限度地减少 ^{18}F -AV-45

粗品纯化过程以及最终产品稀释剂中的辐射分解,以增加稳定性和保质期。在本发明的一种实施方式中,抗坏血酸钠的标定浓度为 0.5% (w/v)。

[0056] 在本发明的另一方面,提供一种患者神经退行性疾病的检测方法,该方法包括以下步骤:给患者施用能够与神经退行性疾病相关靶标结合的放射性药物组合物,该组合物包含有效量的 ^{18}F -放射性标记的淀粉样蛋白成像化合物,例如 ^{18}F -AV-45,或作为替代的 F-18 标记的结合淀粉样蛋白的放射性药物,以及约 1.0% 至 15% (v/v) 乙醇和约 0.1% 至 1% (w/v) 抗坏血酸钠;对包含预计靶标位置的患者区域的患者一部分进行成像;并检测该靶标。该患者区域可包括大脑的至少一部分。

[0057] 该放射性药物组合物可用于神经退行性疾病的诊断,例如痴呆、认知缺损、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森病(PD)、路易体痴呆(DLB)、血管性痴呆(VaD)及其组合。

[0058] 本发明实施方式中的 ^{18}F -放射性标记的药物组合物可通过本领域已知的任何方法施用。举例来说,在特定方面,可通过注射施用放射性药物组合物。特别是,施用方法可包括但不限于血管内注射、静脉注射、腹腔注射、皮下注射和肌肉注射。 ^{18}F -放射性标记的药物组合物也可以以单位剂型施用,例如作为静脉注射。在某些实施方式中,放射性药物组合物可以在单位剂量注射器中制备,该单位剂量注射器包含适量的放射性药物。

[0059] 本发明各实施方式中的 ^{18}F -放射性标记的药物可使用本领域已知的任何适当技术来成像,其包括正电子发射断层照相术(PET)、单光子发射计算机断层显像(SPECT)、PET 伴计算机断层照相术成像(PET/CT)、PET 伴磁共振成像(PET/MRI)或其组合。

[0060] 本发明实施方式的 ^{18}F -放射性药物组合物具有高放射化学纯度和高放射合成收率。 ^{18}F -放射性标记的药物的保质期在实施方式之间可有所不同,可取决于工艺的各个方面。一般而言, ^{18}F -放射性标记的药物的保质期为在本文所述组合物中配制时在制成后超过 8 小时。本发明的某些实施方式进一步提供一种 ^{18}F -标记的化合物的制剂,其不仅可安全施用于人类,同时也在运至医院或其他显像中心期间内(例如,可达 8-10 小时),对辐射分解或其他化学降解稳定。举例而言,在一种实施方式中,包含乙醇和抗坏血酸钠的 ^{18}F -AV-45 放射性药物组合物能在制成后高达 20 小时内保持稳定(大于 90% RCP)。

实施例

[0061] 为了更有效地理解本文所述的本发明内容,提供以下实施例。这些实施例仅作说明用,并不视为以任何方式限制本发明。

[0062] 实施例 1.0 由 AV-105 甲苯磺酸酯前体合成 ^{18}F -AV-45。

[0063] 图 2 所示为,根据本发明的一种实施方式,((E)-4-(2-(6-(2-(2-(2- ^{18}F) 氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)-N-甲基苯胺) (“ ^{18}F -AV-45”)的甲磺酸酯前体 (E)-2-(2-(2-(5-(4-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)苯乙烯基)吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙基 4-甲基苯磺酸酯(AV-105)的按比例放大合成的合成路径。室温下,在水中充分搅拌乙烯基苯胺与二碳酸二叔丁酯,制备单 Boc 保护的乙烯基苯胺 10。单 Boc 保护的乙烯基苯胺 10 沉淀、过滤,得 98% 收率,不进行进一步纯化备用。使用氢化钠和碘甲烷的二甲甲酰胺(DMF)溶液进行中间体的甲基化,得到粗产品甲基(4-乙烯基苯基)氨基甲酸叔丁酯 11 (收率:88%),其也未经进一步纯化备用。使用叔丁醇钾以三乙二醇对 2-溴-5-碘吡啶进行烷基化。使用碘吡啶的至少 4 当量三乙二醇,来确保单烷基化产品 2-(2-(2-(5-碘

吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙醇 13 为主产品。单烷基化产物 13 (收率:88%) 未经纯化,直接用于反应步骤 d。利用 DMF 中的醋酸钯、四丁基溴化铵和碳酸钾进行粗产品 11 与单烷基化产物 13 之间的 Heck 反应,得到苯乙烯吡啶 14,其经 Biotage 中压快速色谱纯化(收率:55%)。利用甲苯磺酰氯、三乙胺和 DMAP 的 DCM 溶液进行苯乙烯吡啶 14 的甲苯磺酰化,得到 AV-105,利用 Biotage 中压快速色谱进行纯化。自 2-溴-5-碘吡啶开始的总收率为 40% (3 步)。

[0064] 实施例 1.1 4-乙烯基苯基氨基甲酸叔丁酯

[0065] 室温下,在 23 mL 水中充分搅拌乙烯基苯胺(3.75g,31.4 mmol)和二碳酸二叔丁酯(7.55g,34.6 mmol) 2 小时。沉淀过滤,剩余滤饼重新溶于乙酸乙酯(50mL)中。用 50mL 水和 50mL 盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩获得略带桃色的固体单 Boc 保护的乙烯基苯胺 5 (6.75g,98%) 粗产品,其可不经进一步纯化用于下一步骤。

[0066] 实施例 1.2 甲基(4-乙烯基苯基)氨基甲酸叔丁酯

[0067] 氮气下,将氢化钠(1.11g,46.2 mmol)添加至 80 mL 无水 DMF 中,利用冰浴将悬浮液冷却至 0° C。将溶于 30 mL 无水 DMF 内的单 Boc 保护的乙烯基苯胺 10 (6.75g,30.8 mmol) 通过添加漏斗在 30 分钟内添加完毕。使反应混合物温至室温,使用注射器将碘甲烷(8.75g,61.6 mmol)在 30 分钟内添加完毕。室温下再搅拌 1.5 个小时后,将混合物倒在 200g 冰上,并用 200 mL 乙酸乙酯萃取。分离有机层和水层,有机层用 100mL 水和 50mL 盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩,得到微红色油状粗产品 11 (6.3g,88%)。

[0068] 实施例 1.3 2-(2-(2-(5-碘吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙醇。

[0069] 将叔丁醇钾(869 mg,7.7mmol)分批加入 2-溴-5-碘吡啶(2g,7.04mmol)和三乙二醇(4.23g,28.1mmol)的四氢呋喃(40mL)溶液中。接着反应混合物回流 20 小时。反应混合物减压浓缩移除 THF 溶剂。浓缩液经 100mL 水稀释,50mL 乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机层,用 50mL 水和 50mL 盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩,得到淡黄色油状单烷基化产物 2-(2-(2-(5-碘吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙醇 13(2.2g,88%),室温下静置过夜后固化。

[0070] 实施例 1.4 (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0071] 耦合伴侣甲基(4-乙烯基苯基)氨基甲酸叔丁酯 11 (1.29g,5.55mmol) 和 2-(2-(2-(5-碘吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙醇 13 (1.96g,5.55mmol) 与醋酸钯(62.3mg, 0.278mmol)、四丁基溴化铵(5.53g,16.65mmol)以及碳酸钾(3.83g,27.75mmol)添加至 80mL 无水 DMF 中。反应混合物经 N₂ 脱气 5 分钟,100° C 下加热过夜。真空下反应体积减少 50%,混合物在 200mL 乙酸乙酯和 400mL 水之间分配。分离水层,并再以 150mL 乙酸乙酯萃取。合并有机层,用 100mL 水和 100mL 盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物经 Biotage 中压快速色谱(45% 乙酸乙酯的己烷溶液;65% 乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到 (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 14 (1.4g,55%)。

[0072] 实施例 1.5 (E)-2-(2-(2-(5-(4-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)苯乙烯基)吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙基 4-甲基苯磺酸酯(AV-105)

[0073] 将 (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯

基) 苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 14 (1.3g, 2.83mmol) 溶于 50mL DCM 中, 随后添加甲苯磺酰氯 (1.08g, 5.68mmol)、三乙胺 (0.86g, 8.49mmol) 和 DMAP (24mg, 0.2mmol)。混合物室温下搅拌 6 小时。添加 50mL 水。分离有机层, 经盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 并经 Biotage 中压快速柱层析纯化(自 30% 乙酸乙酯的己烷溶液开始, 直至 40% 乙酸乙酯的己烷溶液), 得到澄清的淡黄色油状化合物 AV-105 (1.5g, 86%), 最终在真空下数天后固化。

[0074] 实施例 2.0 由 AV-105 放射合成 ^{18}F -AV-45

[0075] [^{18}F] 氟化物活性物质捕获于阴离子交换筒上, 并使用 K. 2. 2. 2- K_2CO_3 水溶液(碳酸钾和 Kryptofix) 和 CH_3CN 洗脱至反应器容器中。洗脱的活性物质经真空干燥。通过向反应器容器中添加 CH_3CN , 进一步干燥 [^{18}F] 氟化物, 加热蒸发水- CH_3CN 共沸物。将 AV-105 (1.5mg 溶于 2.0mL DMSO) 添加至反应器容器中。容器内的混合物加热至 110-120°C, 以便进行 ^{18}F -放射标记反应。将 3M HCl 溶液添加至该容器内, 所得混合物加热至 120°C 5 分钟, 以去除 N-Boc 基。冷却后, 添加 1M NaOH 溶液作中和用。将溶液装入反相筒。筒上的分离粗产物 ^{18}F -AV-45, 经约 4mL 含有 5% w/v 抗坏血酸钠的注射用水(WFI) 洗涤。接着使用 1.5mL CH_3CN 将 ^{18}F -AV-45 洗脱至 2mL 含有 5% w/v 抗坏血酸钠的注射用水和 1mL 高效液相色谱(HPLC) 溶剂的储集器中。接着将 ^{18}F -AV-45 装载入半制备型高效液相色谱柱, 进行纯化。将含有纯化 ^{18}F -AV-45 的 HPLC 馏分收集于含有 20mL 含 0.5% w/v 抗坏血酸钠的注射用水的储集器内。使稀释溶液通过 SEP-PAK® C-18 筒, 所捕获的 ^{18}F -AV-45 经 15mL 含有 0.5% w/v 抗坏血酸钠的注射用水洗涤。利用 1mL EtOH (USP) 将 ^{18}F -AV-45 自 SEP-PAK® Light C-18 筒洗脱至 9mL 0.9% 氯化钠注射液(无菌, USP) 中, 该氯化钠注射液含有 0.5% w/v 抗坏血酸钠(USP)。接着使此溶液通过 0.22 μm 灭菌过滤器后, 分配入 10 或 30mL 无菌预卷曲隔膜密封容器内。 ^{18}F -AV-45 药品可经氯化钠注射液(0.9%, USP, 无菌)稀释, 该氯化钠注射液含有 NMT 10% v/v EtOH (USP) 以及 0.5% w/v 抗坏血酸钠(USP)。

[0076] 实施例 3.0 用于溶解 ^{19}F -AV-45 和稳定 ^{18}F -AV-45 的制剂

[0077] 评价 ^{18}F -AV-45 放射性药物制剂/组合物的非放射性 ^{19}F -AV-45 的溶解性, 在 ^{18}F -AV-45 放射合成期间, 由于放射合成系统内由管道、阀门及其他来源产生的少量 ^{19}F 氟化物的存在, 也会形成量为 1-5 $\mu\text{g/mL}$ 的 ^{19}F -AV-45。在组合物中不含乙醇的情况下, 由于 ^{19}F -AV-45 的低溶解度可能会观察到颗粒物质。因此, 向放射性药物组合物添加 10% 乙醇, 来评价确定 ^{19}F -AV-45 的溶解度是否足以避免沉淀形成的可能性。室温下, AV-45 在药物产品组合物(0.9% 氯化钠水溶液中的 10% (v/v) EtOH 和 0.5% (w/v) 抗坏血酸钠) 中的溶解极限经测定为 17 $\mu\text{g/mL}$ 。浓度大于等于 22 $\mu\text{g/mL}$ 时, 溶液中才会出现明显的可见沉淀。制备的样品浓度小于等于 20 $\mu\text{g/mL}$, 离心后通过 HPLC 来进行分析评价。浓度 $\leq$ 20 $\mu\text{g/mL}$ 的样品室温下储存一周后, 再次测定。室温下储存一周后, 浓度无变化。

[0078] 本发明实施方式中的 ^{18}F -AV-45 放射药物组合物对辐射分解或化学降解相当稳定。抗坏血酸钠用于尽量减少 ^{18}F -AV-45 纯化过程中以及最终药物产品溶液中的辐射分解, 以增加稳定性和保质期。浓度为 1-10% (v/v) 的乙醇水溶液有助于 ^{18}F -AV-45 的溶解。为了显示最终药物产品中 ^{18}F -AV-45 的稳定性, 制备含有抗坏血酸钠和不含抗坏血酸钠的研究组合物。使用装载有紫外(UV)检测器和放射化学检测器的反相高效液相色谱(HPLC), 在合成结束(EOS)时对组合物进行分析。借助带有辐射度检测的 HPLC 来监测 ^{18}F -AV-45 的放射化学纯度, 并通过面积百分比标准化, 借助 HPLC UV 检测来监测药物产品中 ^{19}F -AV-45 的

纯度。放射化学和紫外分析的面积百分数值参见表 1 和表 2。

[0079] 合成结束 (EOS) 时, 未经抗坏血酸钠制备的 ^{18}F -AV-45 组合物放射化学纯度为 84%, 且进一步分解以至于在 2 小时时纯度为 80%。而经抗坏血酸钠制备的 ^{18}F -AV-45 组合物的纯度则显著较高。合成结束 (EOS) 时, 纯度为 96%, 合成结束 (EOS) 后 2 小时时的分解可忽略不计 (纯度为 95%)。

[0080]

表 1. 合成结束 (EOS) 时进行 ^{18}F -AV-45 注射液的放射化学纯度百分比分析

放射分析	<u>AV4520080304</u> 未经抗坏血酸钠制备 (444 MBq/mL)		<u>AV4520080603</u> 经抗坏血酸钠制备 (1036 MBq/mL)	
	EOS	EOS 后 2 小时	EOS	EOS 后 2 小时
% ^{18}F AV-45 纯度	84%	80%	96%	95%
未知 1 (RRT = 0.25)	ND	ND	2%	3%
未知 2 (RRT = 0.31)	2%	4%	ND	ND
未知 3 (RRT = 0.36)	ND	ND	2%	2%
未知 4 (RRT = 0.40)	14%	16%	ND	ND

[0081] 如表 2 中所示, 抗坏血酸钠对于 ^{19}F -AV-45 具有类似稳定效果, 且经紫外检测, 能够最小化非放射性杂质的形成。

[0082]

表 2. ^{18}F -AV-45 注射液中 ^{19}F -AV-45 在合成结束时以及合成结束后 2 小时的 UV 纯度面积百分数分析

UV 分析 350nm	<u>AV4520080304</u> 未经抗坏血酸钠制备 (444 MBq/mL)		<u>AV4520080603</u> 经抗坏血酸钠制备 (1036 MBq/mL)	
	EOS	EOS 后 2 小时	EOS	EOS 后 2 小时
^{19}F -AV-45 (RRT = 1.00)	83%	76%	100%	100%
未知 1 (RRT = 0.37)	6%	8%	ND	ND
未知 2 (RRT = 0.36)	1%	1%	ND	ND
未知 3 (RRT = 0.81)	4%	4%	ND	ND
未知 4 (RRT = 0.92)		1%	ND	ND
未知 5 (RRT = 0.95)	5%	5%	ND	ND
未知 6 (RRT = 1.11)	ND	2%	ND	ND

[0083] * 只有大于或等于 1% 的杂质才列入此表。

[0084] 表 3 显示的是 ^{18}F -AV-45 放射药物在含有 0.5% w/v 抗坏血酸钠的生理盐水中的大约 10% v/v 乙醇中的稳定性延长。如表中所看到的,制备后长达约 20 小时, ^{18}F 化合物的放射化学纯度仍能保持。

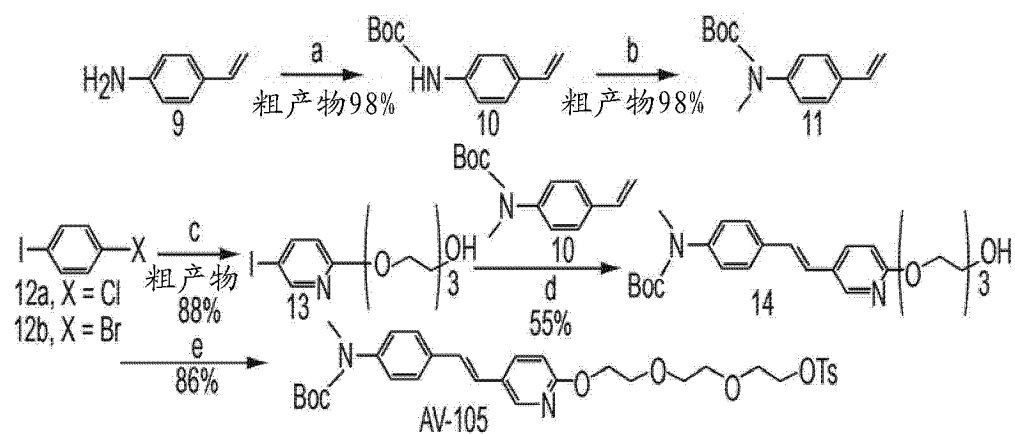
[0085]

表 3. 经 0.5% 抗坏血酸钠所制备和配制的 ^{18}F -AV-45 注射液的稳定性延长。

批号	储存条件	合成结束时% RCP	合成结束后% RCP
AV4520071217_1	室温	99%	99% (21 小时)
AV4520071220_1	室温	99%	100% (17 小时)
AV4520080114_1	室温	100%	100% (20 小时)

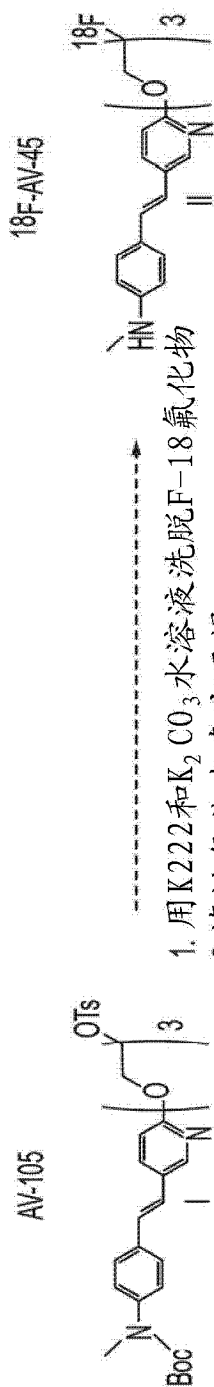
[0086] 进行其他研究来说明储存于 FLUROTEC® 内时, ^{18}F -AV-45 放射性药物在含有 0.5% w/v 抗坏血酸钠的生理盐水中的 10% v/v 乙醇中的稳定性。以三个单独生产批号的 ^{18}F -AV-45 来评估药物产品的稳定性。小瓶在室温和 40° C 时直立和倒置存放,且于 50° C 时直立存放。在 12 小时内以特定间隔对药物产品取样,并评估其放射化学纯度和强度。在所有测试温度下在 12 小时内的 RCP 不变,药品强度偏离小于 5%,这都说明了药物物质在药物产品中的稳定性以及药物物质与瓶盖的相互作用最少。

[0087] 尽管参考某些优选方面,已相当详细描述本发明,但其他版本也是有可能的。因此,所附权利要求书的精神和范畴不应限于本说明书中所含有的描述和优选版本。



a) (Boc)₂O, H₂O, r.t.; b) NaH, CH₃I, DMF; c) KO^tBu, THF, 三乙二醇; d) Pd(OAc)₂, TBAB, K₂CO₃, DMF, 90 °C, 4h; e) TsCl, TEA, DCM, DMAP.

图 2



1. 用K222和K₂CO₃水溶液洗脱F-18氟化物
2. 惰性气体中真空干燥
3. 添加CH₃CN, 惰性气体中真空蒸发
4. 添加2ml DMSO中的1.5mg AV-105, 110-120℃加热
5. 添加3M HCl, 120℃下加热
6. 添加1M NaOH中和
7. 在反相筒上捕获
8. 洗脱, 经制备型HPLC纯化, 在含有0.5%抗坏血酸钠的0.9%氯化钠水溶液中制成乙醇浓度小于等于10%的溶液

图 3