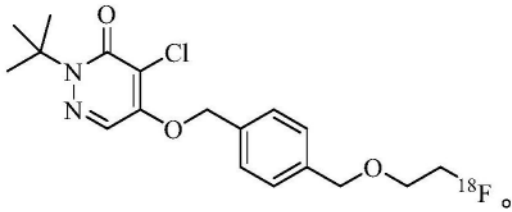


1. 一种制备 $[^{18}\text{F}]$ 放射性标记化合物的方法,其中所述方法包括
 - (a) 初始干燥步骤,其包括从包含 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的溶液中蒸发水和乙腈;
 - (b) 进一步的干燥步骤(氟化物活化步骤),其包括用乙腈共沸蒸馏来自所述包含 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的溶液的水;以及
 - (c) 用来自步骤(b)产生的包含 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的溶液的 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物标记前体化合物,以获得 $[^{18}\text{F}]$ 放射性标记化合物;其中在标记步骤(c)期间源自于干燥步骤(b)之后的所述包含 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的溶液的水含量小于500ppm;并且其中在标记步骤(c)期间源自于所述前体化合物的水含量不超过2000ppm。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中用乙腈进行至少两次共沸蒸馏循环。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中用乙腈进行三次共沸蒸馏循环。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中在所述标记步骤期间源自于干燥步骤(b)(所述氟化物活化步骤)之后的所述包含 $[^{18}\text{F}]$ 的溶液的水含量小于400ppm。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中在所述标记步骤期间源自于干燥步骤(b)(所述氟化物活化步骤)之后的所述包含 $[^{18}\text{F}]$ 的溶液的水含量小于350ppm。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中在所述标记步骤期间源自于所述前体化合物的水含量不超过1500ppm。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中在所述标记步骤期间源自于所述前体化合物的水含量在500ppm和1000ppm之间。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中在所述标记步骤期间的总水含量小于2500ppm。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中在所述标记步骤期间的总水含量小于1000ppm。
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述包含 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的溶液是来自离子交换树脂,例如阴离子固相萃取柱的洗脱液。
11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中步骤(c)中获得的所述 $[^{18}\text{F}]$ 放射性标记化合物随后经历纯化步骤。
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述放射性标记化合物是 $[^{18}\text{F}]$ 氟标记的放射性药物或其药学上可接受的盐。
13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述 $[^{18}\text{F}]$ 氟标记的放射性药物或其药学上可接受的盐选自 $[^{18}\text{F}]$ FDG(2-脱氧-2- $[^{18}\text{F}]$ 氟-D-葡萄糖)、 $[^{18}\text{F}]$ FMAU(2'-脱氧-2'- $[^{18}\text{F}]$ 氟-5-甲基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基尿嘧啶)、 $[^{18}\text{F}]$ FMISO($[^{18}\text{F}]$ 氟咪索硝唑)、 $[^{18}\text{F}]$ FHBG(9-(4- $[^{18}\text{F}]$ 氟-3- $[^{18}\text{F}]$ 羟甲基)丁基)鸟嘌呤)、 $[^{18}\text{F}]$ FES(16a- $[^{18}\text{F}]$ 氟-17b-雌二醇)、 $[^{18}\text{F}]$ AV-45、 $[^{18}\text{F}]$ AV-19、 $[^{18}\text{F}]$ AV-1、 $[^{18}\text{F}]$ 氟美他酚、 $[^{18}\text{F}]$ Flurpiridaz、 $[^{18}\text{F}]$ K5、 $[^{18}\text{F}]$ HX4、 $[^{18}\text{F}]$ W372、 $[^{18}\text{F}]$ VM4-037、 $[^{18}\text{F}]$ CP¹⁸、 $[^{18}\text{F}]$ ML-10、 $[^{18}\text{F}]$ T808、 $[^{18}\text{F}]$ T807、2- $[^{18}\text{F}]$ 氟甲基-L-苯丙氨酸、GE-135 $[^{18}\text{F}]$ 氟氯泰德、GE-212、GE-226。
14. 根据权利要求12或权利要求13所述的方法,其中所述 $[^{18}\text{F}]$ 氟标记的放射性药物是 $[^{18}\text{F}]$ flurpiridaz或其药学上可接受的盐



15. 根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其中所述起始活性大于100GBq。
16. 根据权利要求1至15中任一项所述的方法,其中所述起始活性是200至350GBq。
17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中放射性杂质B的量小于3.5%。
18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述方法在自动化合成系统上进行。

在标记步骤期间制备具有低水含量的 $[^{18}\text{F}]$ 放射性标记化合物的方法

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及一种制备放射性标记化合物的方法。已经发现,反应过程内的水含量和水来源对放射性标记方法的产物的产率和纯度两者都具有显著的影响。

背景技术

[0002] 放射性药物是用放射性元素标记的化合物,其适合体内哺乳动物施用,用于医学成像、诊断或治疗领域。放射性药物组合物包含放射性标记化合物或其药学上可接受的盐、溶剂和一种或多种稳定剂。

[0003] 氟- 18 ($[^{18}\text{F}]$) 是通常用于适用于诊断的放射性药物的放射性氟同位素。氟- 18 衰变通过正电子发射 (97%) 和电子俘获 (3%) 发生。随着放射性同位素 $[^{18}\text{F}]$ 衰减,发射的正电子被用于正电子发射断层成像 (PET)。这种体内成像方法尤其用于心脏成像、肿瘤成像和脑成像。

[0004] 自动化合成系统对于放射性药物的生产是重要的。现有技术的合成模块描述于WO 2007/042781和WO 2011/097649中。合成模块如FASTlab® (GE Healthcare) 提供了用于临床应用的放射性药物剂量的生产。FASTlab合成模块通过用于生产放射性药物的装置来接受并运行方法。

[0005] 在制备放射性标记化合物的方法中,放射化学杂质和未反应的 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物是不合意的副产物。将这些副产物最小化是有利的。

发明内容

[0006] 本发明涉及一种用于制备 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物放射性标记化合物的改进方法。

[0007] 本发明的一个方面涉及一种制备 $[^{18}\text{F}]$ 放射性标记化合物的方法,其中所述方法包括

[0008] (a) 初始干燥步骤,其包括从包含 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的溶液中蒸发水和乙腈;

[0009] (b) 进一步的干燥步骤(氟化物活化干燥步骤),其包括用乙腈共沸蒸馏来自所述包含 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的溶液的水;以及

[0010] (c) 用来自步骤(b)产生的包含 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的溶液的 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物标记前体化合物,以获得 $[^{18}\text{F}]$ 放射性标记化合物;

[0011] 其中在标记步骤(c)期间源自于干燥步骤(b)之后的包含 $[^{18}\text{F}]$ 的溶液的水含量小于500ppm;并且

[0012] 其中在标记步骤(c)期间源自于前体化合物的水含量不超过2000ppm。

[0013] 优选地,用乙腈进行至少两次共沸蒸馏循环。更优选地,用乙腈进行三次共沸蒸馏循环。

[0014] 在本发明的一个方面,在标记步骤期间源自于干燥步骤(b)之后的包含 $[^{18}\text{F}]$ 的溶液的水含量小于400ppm。优选地,在标记步骤期间源自于干燥步骤(b)之后的包含 $[^{18}\text{F}]$ 的溶

液的水含量小于350ppm。在本发明的一个方面,在标记步骤期间源自于前体化合物的水含量不超过1500ppm。优选地,在标记步骤期间源自于前体化合物的水含量在500ppm和1000ppm之间。在本发明的一个方面,在标记步骤期间的总水含量小于2500ppm,例如小于1000ppm。

[0015] 在本发明的另一个方面,步骤(a)前(合成开始时) $[^{18}\text{F}]$ 的放射性为至多约500GBq,例如至多约450GBq、至多约400GBq、至多约350GBq、至多约300GBq或例如在50GBq和250GBq之间。通过使用本发明的方法,即使当在本发明的方法中的合成开始时 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的放射性(起始活性)大于100GBq时,也获得了高氟化产物产率和低放射化学杂质的量。使用较高起始活性并且仍实现高产率和低放射化学杂质的量的能力使得能够在单一批次中制备更大数量的产品剂量。

[0016] 在本发明的另一个方面,放射性标记化合物是 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物标记的放射性药物或其药学上可接受的盐。

附图说明

[0017] 图1是用于制备放射性标记产物的当前方法步骤的流程图。

[0018] 图2是用于制备放射性标记产物的本发明方法的流程图。

具体实施方式

[0019] 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正电子发射断层成像(PET)示踪剂。

[0020] 在放射性药物组合物或“药物产品”可以施用于患者之前,其必须经历全面质量控制(QC)过程,以确保符合诸如纯度等要求。

[0021] 放射化学纯度(RCP)使用放射性TLC或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,这是由于辐射分解增加。高放射性浓度导致药物物质破坏其自身(即辐射分解)。

[0022] 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。

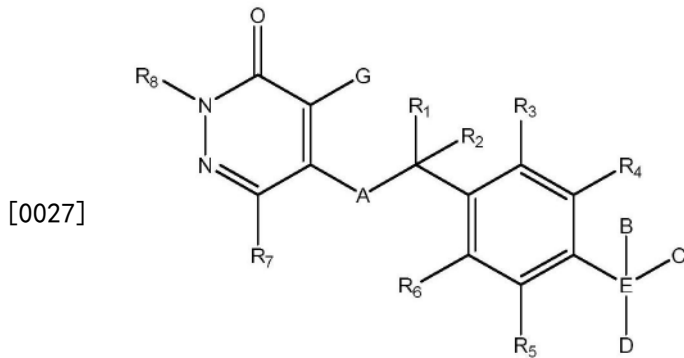
[0023] 放射性标记化合物可以包含各种放射性同位素。例如,放射性标记化合物可以是 ^{18}F -标记的放射性药物或其药学上可接受的盐。放射性标记化合物可以是 ^{18}F -标记的放射性药物或其药学上可接受的盐。

[0024] 放射性标记化合物可以是 ^{18}F -标记的放射性药物或其药学上可接受的盐。这类 ^{18}F -标记的放射性药物的实例包括 $[^{18}\text{F}]$ FDG(2-脱氧-2- $[^{18}\text{F}]$ 氟-D-葡萄糖)、 $[^{18}\text{F}]$ FMAU(2'-脱氧-2'- $[^{18}\text{F}]$ 氟-5-甲基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基尿嘧啶)、 $[^{18}\text{F}]$ FMISO(^{18}F 氟咪索硝唑)、 $[^{18}\text{F}]$ FHBG(9-(4- $[^{18}\text{F}]$ 氟-3- $[^1\text{H}]$ 羟甲基)丁基)鸟嘌呤)、 $[^{18}\text{F}]$ FES(16a- $[^{18}\text{F}]$ 氟-17b-雌二醇)、 $[^{18}\text{F}]$ AV-45、 $[^{18}\text{F}]$ AV-19、 $[^{18}\text{F}]$ AV-1、 $[^{18}\text{F}]$ 氟美他酚(Flutemetamol)、 $[^{18}\text{F}]$ Flurpiridaz、 $[^{18}\text{F}]$ K5、 $[^{18}\text{F}]$ HX4、 $[^{18}\text{F}]$ W372、 $[^{18}\text{F}]$ VM4-037、

[0025] $[^{18}\text{F}]$ CP¹⁸、 $[^{18}\text{F}]$ ML-10、 $[^{18}\text{F}]$ T808、 $[^{18}\text{F}]$ T807、2- $[^{18}\text{F}]$ 氟甲基-L-苯丙氨酸、GE-135

[¹⁸F]氟氯泰德(Fluciclatide)、GE-212、GE-226、或其组合。

[0026] 放射性标记化合物可以是式(I)的化合物:



式(I),

[0028] 其中A选自N(R⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、NHCH₂CH₂O、键或C(=O)N(R⁷);

[0029] 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C₁-C₆烷基、杂芳基、和成像部分;

[0030] 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C₁-C₆烷基、杂芳基、和成像部分;

[0031] 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C₁-C₆烷基、杂芳基、和成像部分;或

[0032] C和D与它们所连接的原子一起形成三元或四元碳环;

[0033] G是卤素或卤代烷基;

[0034] n是0、1、2、或3;

[0035] R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷独立地选自氢、任选地被成像部分取代的C₁-C₆烷基、和成像部分;

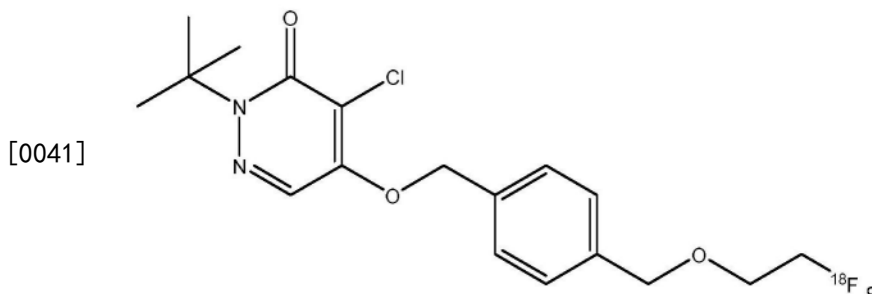
[0036] R⁸是任选地被成像部分取代的C₁-C₆烷基;并且

[0037] 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C₁-C₆烷基、和杂芳基;

[0038] 条件是至少一个成像部分存在于式(I)中。

[0039] 式(I)的取代基A可以是O。R⁸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¹⁸F。

[0040] 放射性标记化合物可以是[¹⁸F]flurpiridaz,其具有以下结构:



[0042] 生产方法的描述

[0043] 本发明的方法可以在自动化合成系统,诸如提供用于临床应用的放射性药物剂量的生产的FASTlab®系统(GE Healthcare)上进行。

[0044] 在以下的说明中,虽然提到了FASTlab®系统,但是这并不限制本发明,并且可以使用另一种合适的系统。

[0045] 术语 $[^{18}\text{F}]$ 用于涵盖非离子形式和阴离子形式两者。 $[^{18}\text{F}]$ 氟呈阴离子形式,并且因此通常使用术语 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物。 $[^{18}\text{F}]$ PET示踪剂制造的规模以在合成开始(“SOS”)时使用的放射性(“活性”)来测量,所述放射性(“活性”)在本文中也称为“起始活性”或“起始放射性”。100GBq的活性等于14.2ng $[^{18}\text{F}]$ 。通常,放射性越高,辐射分解的程度越大。

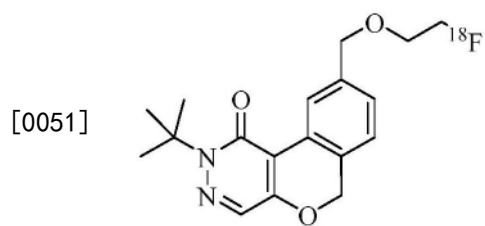
[0046] 图1示出了放射性药物的生产方法的一部分的流程图。

[0047] 在步骤A中,使用具有银靶的GE Medical Systems PETtrace回旋加速器经由 $[^{18}\text{O}]$ (p,n) $[^{18}\text{F}]$ 核反应产生 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物。使用3至5mL的总目标体积。在步骤B中, $[^{18}\text{F}]$ 可以从中间储存器或直接从回旋加速器转移到FASTlab系统或另一合适的系统上。优选使用中间储存器,以便能够测量和控制待转移到FASTlab上的放射性的量。当转移到FASTlab上时, $[^{18}\text{F}]$ 被捕获在阴离子固相萃取(SPE)柱,例如QMA柱(用碳酸盐预调节)(Waters Corporation)上。转移到FASTlab上的活性也通过置于QMA柱后面的校准的放射性检测器在线测量。在步骤C中,例如用四丁基碳酸氢铵在水和乙腈中的溶液(例如,400 μL)从QMA柱洗脱 $[^{18}\text{F}]$ 。使用氮气将溶液从QMA柱驱离并将其转移到FASTlab反应器(反应容器,RV)中。在步骤D中,水和乙腈的初始蒸发在升高的温度,例如120 $^{\circ}\text{C}$ 下在稳定的氮气流下和在真空下进行。在步骤E中,将溶解于乙腈中的待放射性标记的化合物(本文也称为“前体”或“最终中间体”)添加到反应容器中。前体可以例如带有将被 ^{18}F -放射性标记替代的甲苯磺酰基(甲苯磺酸酯)。该氟化步骤产生粗产物。随后,进行纯化步骤以产生纯的放射性标记化合物(纯药物物质)和在无菌过滤之后的药物产品。

[0048] 进行几个实验以研究前体小瓶中渐增的水含量对放射性标记过程的影响。

[0049] 发现在步骤F中的放射性标记反应期间的水含量是在粗产物中形成的放射性杂质(例如,放射化学杂质B,如下所述)的量的重要变量。

[0050] 放射性杂质B的结构如下:



[0052] 实验结果支持了放射化学杂质(例如,放射化学杂质B)经由自由基辐射分解机理形成的假设。水是自由基的潜在来源,并且在粗产物的LC-MS分析中观察到大量的羟基杂质的 $[^{18}\text{O}]$ 类似物。诸位发明人认为,干燥(步骤D)期间形成的自由基或羟基自由基的量与标记反应期间存在的水含量之间的关系是关键。由于RAC较高、温度较高和处理时间较长,在干燥过程期间产生的自由基较多。诸位发明人已经确定,在所述方法的这一部分期间需要使水最小化,以便抑制自由基(包括羟基自由基)的形成。

[0053] 放射性标记步骤(步骤F)期间的水含量由以下构成:a)干燥步骤遗留下来的水,和

b) 容纳固体物质的前体和用于溶解的乙腈的小瓶中的水。已经确定本发明的改进的干燥方法减少了进入标记反应的自由基的数量。

[0054] 图2示出了包括本发明的额外方法步骤的方法的流程图。步骤A至D和F如上文关于图1所述。在新的步骤E(在步骤D之后)中,进行额外的干燥程序,在本文中也称为氟化物活化(干燥)步骤。步骤E中对于包含 $[^{18}\text{F}]$ 的溶液进行的干燥程序包括通过添加乙腈,随后在升高的温度下在真空下蒸发,共沸蒸馏水/乙腈。在本发明的增强型干燥程序中,该步骤重复至少两次。优选地,进行三次共沸干燥循环($3 \times 0.5\text{mL}$ 乙腈)。步骤E之后是步骤F,即上文关于图1所述的氟化(放射性标记)步骤。

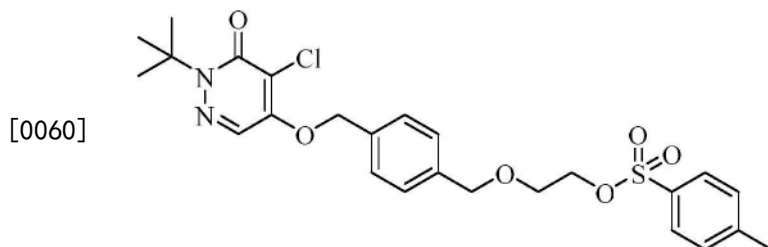
[0055] 放射性标记反应的水含量经由一系列非放射性实验使用Karl Fischer装置测量水含量来研究。对于每个实验分析三个或四个样品,总结在表1中:分析以下的水含量:(i) 用于溶解前体的乙腈、(ii) 用于共沸干燥的乙腈、(iii) 溶解的前体、(iv) 干燥过程的遗留物和(v) 标记溶液本身。

[0056] 表1:氟化物干燥实验中的水含量的总结

实验 #	水含量(ppm)				
	在用于溶解前体的乙腈中	在用于共沸干燥的乙腈中	在溶解的前体中	来自干燥的遗留物(计算)	标记步骤期间的总和
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] 实验1、2和6是参考例。

[0059] 前体的结构如下:



[0061] 该前体特别容易发生辐射分解降解。

[0062] 标记反应期间的总水含量(最后一列)由源自于前体小瓶的水含量和干燥过程之后存在于包含 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的溶液中的水含量组成。

[0063] 在初始高活性实验中的水含量为约2500ppm(表1,实验1)。该顺序的干燥方案是在

120℃下约8.5分钟(“原始顺序”)。

[0064] 在实验2中,应用了广泛使用的干燥顺序。与实验1的干燥顺序相比,在实验2中,使温度在120℃下额外保持约1.5分钟,在早期蒸发步骤期间进入反应容器的惰性气体流速略有不同。因此总干燥时间为约10分钟。较长的干燥时间对标记反应期间的水含量没有显著影响,实验2中的水含量为2665ppm,相比之下实验1中的水含量为2469ppm。下面详述的另外干燥顺序基于对于实验2所述的干燥顺序。

[0065] 在实验3和4中,向实验2的干燥顺序中增加共沸干燥(3×0.5mL乙腈)。在120℃下的总干燥时间为约15分钟,这意味着增加三个共沸干燥循环使总干燥时间增加了约5至6分钟。在实验3中,在标记期间的水含量测定为605ppm,其中375ppm是从干燥步骤遗留下来的水,并且230ppm源自于前体小瓶。

[0066] 在实验5中,开发了在110℃而不是120℃下进行的替代性共沸干燥顺序,其中具有较低的真空设定点和三次共沸干燥循环(3×0.5mL乙腈)。总干燥时间为12.8分钟。该顺序的优点在于,在将前体添加到反应容器之前不需要降低温度(冷却步骤)。此外,总干燥时间比实验3和4中的干燥顺序短(12.8分钟相对15分钟)。水含量为605ppm,这与在更苛刻条件下的顺序(实验3)相同。实验5的增强型干燥程序将干燥之后包含 $[^{18}\text{F}]$ 组分的溶液中的水含量从2238ppm降低至323ppm(比较实验1与实验5)。

[0067] 还假定在 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物被捕获之后(和在它被洗脱到反应容器中之前)用乙腈冲洗QMA柱将减少进入反应容器中的水量,因为QMA柱上的残余水将被乙腈替代。因此,在实验6中,经由注射器S1进行用乙腈冲洗QMA柱,并且使用实验2的干燥方法干燥 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物。在实验6中在标记反应中水量为1155ppm,这表明与实验2中使用的简单干燥程序相比,冲洗QMA柱导致水含量方面的改进(即,降低)。然而,在实验7中,其将实验3和4的共沸干燥顺序与QMA柱冲洗结合起来,测得水含量为718ppm,其高于不进行冲洗的情况(比较实验6与实验7)。这表明当共沸干燥包含 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的溶液时,不需要对QMA进行乙腈冲洗。

[0068] 总之,实验5的增强型 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物干燥方法包括用3份乙腈进行共沸干燥(氟化物活化干燥步骤)。总干燥时间在110℃下刚好在13分钟以下,这也是随后的标记步骤所需的温度。

[0069] 优选地,用乙腈进行至少两次共沸蒸馏循环。更优选地,用乙腈进行至少三次共沸蒸馏循环。最优选地,用乙腈进行三次共沸蒸馏循环。

[0070] 优选地,放射性标记步骤期间的水含量小于1000ppm。更优选地,放射性标记步骤期间的水含量小于700ppm。

[0071] 优选地,在干燥步骤(包括氟化物活化干燥步骤)之后,源自于包含 $[^{18}\text{F}]$ 的溶液的放射性标记步骤期间的水含量小于500ppm。更优选地,在干燥步骤(包括氟化物活化干燥步骤)之后,源自于包含 $[^{18}\text{F}]$ 的溶液的放射性标记步骤期间的水含量小于400ppm。甚至更优选地,在干燥步骤(包括氟化物活化干燥步骤)之后,源自于包含 $[^{18}\text{F}]$ 的溶液的放射性标记步骤期间的水含量小于350ppm。

[0072] 还认为增强型干燥步骤导致与氟离子缔合的水分子被去除或减少,使得氟化物能够更容易地参与放射性标记反应。即,通过使氟化物从它的水分子溶剂笼中释放,氟化物变得可用于与亲电子试剂反应,例如与Kryptofix-222(Sigma Aldrich;Merck KGaA,德国)或四丁基铵盐(ABX Advanced Biochemical Compounds GmbH,德国)形成复合物。该干燥步骤

在本文中也可称为“氟化物活化步骤”或“氟化物活化干燥步骤”。

[0073] 干燥之后降低的水含量(例如,如关于图2中步骤E所述)使得放射性标记步骤能够被优化。主要的放射化学杂质被降低到能够使用SPE进行有效纯化的水平,以将该杂质的量降低到相对于产物为2%的规格极限以下。即使在高达350GBq的起始放射性下也是这种情况。如上所提,较高的放射性水平导致较高水平的辐射分解和因此较高水平的放射化学杂质。换句话说,放射性越高,需要消除的影响就越大。在350GBq的放射性水平下,预期获得的杂质水平甚至高于目标化合物。这将降低放射化学产率并将产生的药物产品剂量的数量降低到不可接受的水平,而与将使用哪种产品纯化方法无关。然而,通过使用本发明的方法,获得了高氟化产物产率和低放射化学杂质的量。即使当在本发明方法的合成开始时 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的放射性(起始活性)大于100GBq时,也获得了高氟化产物产率和低放射化学杂质B的量。使用较高起始活性并且仍实现高产率和低放射化学杂质的量的能力使得能够由单一批次制备更大数量的产品剂量(也称为“患者剂量”)。在250GBq的起始活性下,可以由单一批次制备超过20个患者剂量。在本发明方法中,在合成开始时 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的放射性(起始活性)可以为至多约500GBq,例如至多约450GBq,至多约400GBq,至多约350GBq,至多约300GBq,或例如至少100GBq,在50GBq和250GBq之间,100GBq至350GBq,200GBq至300GBq,200GBq至350GBq,或250GBq至350GBq。

[0074] 通过本发明的方法获得的产物中放射性杂质B的量小于3.5%,例如小于3%、小于2.5%、小于2%或小于1.5%。

[0075] 乙腈小瓶的水含量

[0076] 为了确定共沸干燥方法中使用的100%乙腈小瓶的水含量的影响,本发明的增强型干燥方法(即,包括氟化物活化干燥步骤)用具有两种不同水含量水平的乙腈进行。该小瓶有两种贮存期水含量规格:750ppm和2000ppm。将从用容纳60ppm或2016ppm水的乙腈小瓶进行的共沸干燥遗留下来进入放射性标记步骤的水含量的比较总结在表2中。

[0077] 表2:干燥步骤之后遗留下来进入标记反应的水含量,其中用于共沸干燥的乙腈小瓶中具有不同的水量

实验	乙腈小瓶的水含量	在干燥步骤之后作为包含 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的溶液的一部分遗留下来的水含量	还参见
[0078]			
8	60	375	表1, 实验3
9	2016	311	表1, 实验4

[0079] 当在共沸干燥中使用含有60ppm或2016ppm水的乙腈时,从干燥步骤遗留下来的水含量没有显著差异。因此,诸位发明人发现,在该方法的这一阶段增加的水不影响最终结果。

[0080] 用增强型干燥方法进行的高活性测试

[0081] 表3比较了使用本发明的氟化物干燥方法和标准干燥方法产生粗产物的放射性标记步骤的结果。

[0082] 使用具有银靶的GE Medical Systems PETtrace回旋加速器经由 $[^{18}\text{O}]$ (p,n) $[^{18}\text{F}]$ 核反应产生 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物。使用3至5mL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(22.8mg)在水(100 μL)和乙腈(400 μL)中的溶液洗脱氟化物。使用氮气将溶液从QMA柱驱离,使其进入反应容器中。将 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物在110 $^{\circ}\text{C}$ 下在稳定的氮气流和真空下干燥约20分钟,包括3 \times 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 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物中,并且将反应混合物在110 $^{\circ}\text{C}$ 下加热3分钟。

[0083] 放射性标记用本发明的干燥方法显著改进:粗放射性标记产物的产率从72%增加到81%,未反应的 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的量从5%减少到1%,并且放射化学杂质B的量从22%减少到13%。

[0084] 表3:在乙腈中的初始高活性实验的总结

实验	起始活性(GBq)	前体(mg)	干燥顺序	TBA.HCO ₃ (mg)	时间(min)	温度($^{\circ}\text{C}$)	$[^{18}\text{F}]$ 氟化物(%)	粗产物 (%)($[^{18}\text{F}]$ flurpiridaz)	放射性杂质 B (%)
[0085] 10	93	10.2	原始 - 参见表 1, 实验 2	22.8	10	120	5	72	22
11	100	10.2	优化 - 参见表 1, 实验 5	22.8	10	120	1	81	13

[0086] 实验10是参考例。

[0087] 这些结果证明了通过本发明的干燥方法获得的显著优点。

[0088] 乙腈6mg/mL小瓶中前体的水含量范围的确认

[0089] 发现从干燥步骤遗留下来进入放射性标记步骤的水含量是在粗产物中形成的放射化学杂质B的量的重要变量。使用本发明的干燥程序,放射性标记反应期间的水含量为约600ppm(参见表1)。然而,这给前体小瓶的贮存期带来了问题。用于溶解前体的乙腈的水含量为500ppm,并且前体小瓶的水含量预期每月增加约15ppm,这是由于天然水随着时间而进入小瓶中。这将限制前体小瓶的贮存期至小于7个月(即, $(600-500)/15\text{ppm}=6.7$ 个月),以保持标记反应中所需的低水含量。理想地,前体小瓶的贮存期将最小为24个月。24个月之后,溶解在乙腈中的前体将具有 $>860\text{ppm}$ 的水含量(即, $15\text{ppm}\times 24\text{个月}+500\text{ppm}$)。因此,放射性标记过程受到前体小瓶中较高含量的水的挑战。将水添加到前体小瓶中,并且使用Karl Fischer装置测量水含量。这些实验的结果示于表4中。对于实验12-18中的每一个,使用表1

中实验5的优化干燥顺序(即,从干燥顺序遗留下来的水含量小于500ppm)。

[0090] 表4:在SPE开发工作期间,在前体小瓶中有渐增的水含量的情况下,SPE纯化之后FASTlab合成的总结

实验	前体小瓶的水含量 (ppm)	干燥顺序	起始活性(GBq)	非衰变校正产率 (NDCY) (%)	放射性杂质 A (%)	放射性杂质 B (%)	[¹⁸ F]Flurpiridaz(%)
[0091] 12	250	优化-参见表1, 实验5	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] 实验12至18使用本发明的优化干燥方法。

[0093] 放射化学产率是指纯化之后获得的放射性总量与起始放射性量(例如,从回旋加速器或先前的反应步骤获得)的关系。注意到放射化学产率是衰变校正的或非衰变校正的(NDCY)。

[0094] 在较高水含量的情况下,将预期较低的产率和较高的放射化学杂质B的量。然而,出人意料地,表4中的结果显示,将前体小瓶的水含量从250ppm增加到2000ppm对放射性标记过程没有可观察到的影响。这是非常出人意料的结果,并且表明在放射性标记反应期间,前体小瓶中存在的水的表现与来自干燥后的包含[¹⁸F]氟化物的洗脱液的水的表现不同。

[0095] 表5显示了两个实验的比较,表明即使起始活性为约2倍高,用优化的干燥顺序也实现改进的结果。SPE纯化产品具有较高纯度和较少量放射性杂质B。

[0096] 表5:使用原始干燥顺序和优化的干燥顺序的SPE纯化产物的比较。

实验	水含量(ppm)					起始活性(GBq)	干燥顺序	[¹⁸ F]Flurpiridaz(%)	放射性杂质 B (%)
	在用于溶解前体的乙腈中	在用于共沸干燥的乙腈中	在溶解前体中	来自干燥的遗留物(计算)	标记步骤期的和				
[0097] 17	63*	63*	2000	323*	2323	249	优化-参见表1, 实验5	98	1.5
19	63*	n/a	274*	2391*	2665*	125	原始-参见表1, 实验2	90	5.6

[0098] *这些值未测量,而是基于表1,实验2和5

[0099] 为了符合产品规格,要求之一是放射性杂质B的量必须低于3.5%。可以看出,使用原始方法,在没有根据本发明的优化干燥的情况下,当使用125GBq的起始放射性时,放射性杂质B的量为5.6%。相反,当使用本发明的优化方法时,即使当使用249GBq的高得多的起始放射性时,放射性杂质B的量也为1.5%。换句话说,本发明使得反应能够按比例放大多于两倍或三倍。

[0100] 起始放射性的影响进一步在下表6中说明:

[0101] 表6:起始活性>300GBq的实验结果(45mL产物体积)

实验	起始活性(GBq)	非衰减校正产率(%)	RAC(MBq/mL)	t = 0 时的 [¹⁸ F]Flurpiridaz(%) ^a	t = 0 时的放射性杂质 B (%) ^b
[0102] 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

[0103] ^a规格NLT 95%; ^b规格NMT 3.5%;

[0104] 配制:30至32mg/mL抗坏血酸,40mg/mL HP-β-CD

[0105] 表6中的实验,使用本发明的优化干燥方法进行,都具有高于300GBq的起始活性,并且实现了高产物纯度(RCP)(高于97%)和低放射性杂质B的量(小于2%)。这落在产品的产品规范要求内。

[0106] 相反,如表5中实验19所证明,使用原始干燥方法仅实现较低的RCP(90%)和不可接受的高放射性杂质B的量(5.6%)。原始方法将需要低得多的起始活性以便产生较少的放射性杂质B(小于3.5%,以满足产品规格要求),这又导致每批生产较少的患者剂量。

[0107] 因此,本发明的优化干燥方法使得能够使用更高的起始活性,每一批次产生更大数量的具有高产率、高RCP和低放射性杂质B的量的患者剂量。

[0108] 可以发现在干燥过程期间形成的自由基或羟基自由基的量与标记反应期间存在的水含量之间的关系。由于RAC值较高、温度较高和处理时间较长,在干燥过程期间产生的自由基较多。诸位发明人认为本发明的改进的干燥方法减少了进入标记反应的自由基的数量。

[0109] 总之,这些结果证实前体小瓶的水含量规格可以至多为2000ppm,其应当足以提供良好的贮存期(2000ppm-500ppm/15=100个月,或超过8年)。除了较长的贮存期之外,这种对前体小瓶的较高水含量的耐受性允许更容易地制造前体的小瓶。

[0110] 本发明表明,在FASTlab方法中存在的水根据其被引入方法的时间而表现不同。在方法开始时添加的水对方法的影响大于在放射性标记步骤中引入的水(即,来自前体和用于溶解前体的溶剂的残余水)。

[0111] 用乙腈和水使捕获的 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物从离子交换树脂中释放。洗脱液包含 $[^{18}\text{F}]$ 、水和乙腈。由于高放射性水平,如果在放射性标记(氟化)步骤前没有去除水,则存在较高数量的羟基自由基。当前方法在放射性标记步骤前蒸发一些水和乙腈。然而,已经发现,如果在放射性标记步骤之前根据本发明的增强型干燥步骤干燥 $[^{18}\text{F}]$ 洗脱液(包含 $[^{18}\text{F}]$ 的溶液),较少自由基的存在产生较高产率的较纯产物,其中存在较少的放射化学杂质。当进行放射性标记步骤时,来自 $[^{18}\text{F}]$ 洗脱液的残余水的量保持越少,在放射性标记反应步骤中产生的放射性杂质越少。降低或避免了 $[^{18}\text{F}]$ 洗脱液中水的羟基自由基的存在的影响。

[0112] 随后将未暴露于放射性/辐射分解的新水添加到放射性标记步骤,对粗产物的产率没有负面影响或不增加存在的杂质。

[0113] 本发明还证明,FASTlab方法中水含量的来源在较早的步骤中比在较晚的步骤中更重要。已经发现,与前体溶液中存在的水相比,氟化物干燥之后仍存在的水具有更大的影响。这是出乎意料的,因为预期水在每个步骤以相同的方式表现。本发明的另一个优点是前体小瓶的增加的水含量使得小瓶具有更长的贮存期。这也使得能够在单个生产批次中生产更多数量的小瓶。

[0114] 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。尽管可以将放射性稳定剂包含在内以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,但是已经发现本发明的增强型干燥步骤是高度有效的并且对所产生的产物的定量分析也没有任何影响。

[0115] 因此,本发明使得反应能够在较高的起始活性下进行,从而允许每一批次生产更

大数量的具有低放射性杂质(例如放射性杂质B)水平的患者剂量。在本发明之前,反应必须在较低起始活性下进行,以便控制产生的放射性杂质的量,从而导致每一批次的产物剂量较少。

[0116] 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。

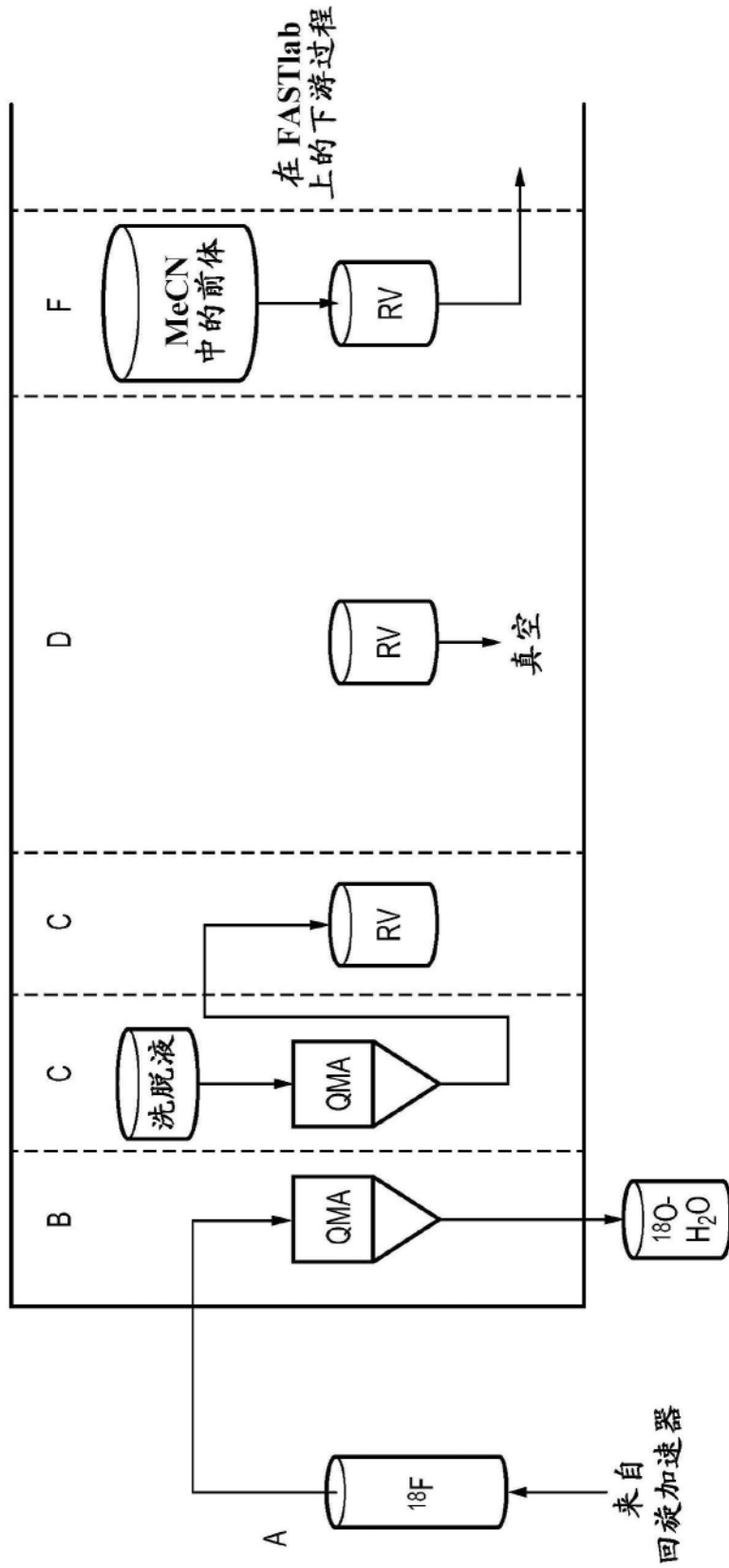


图1

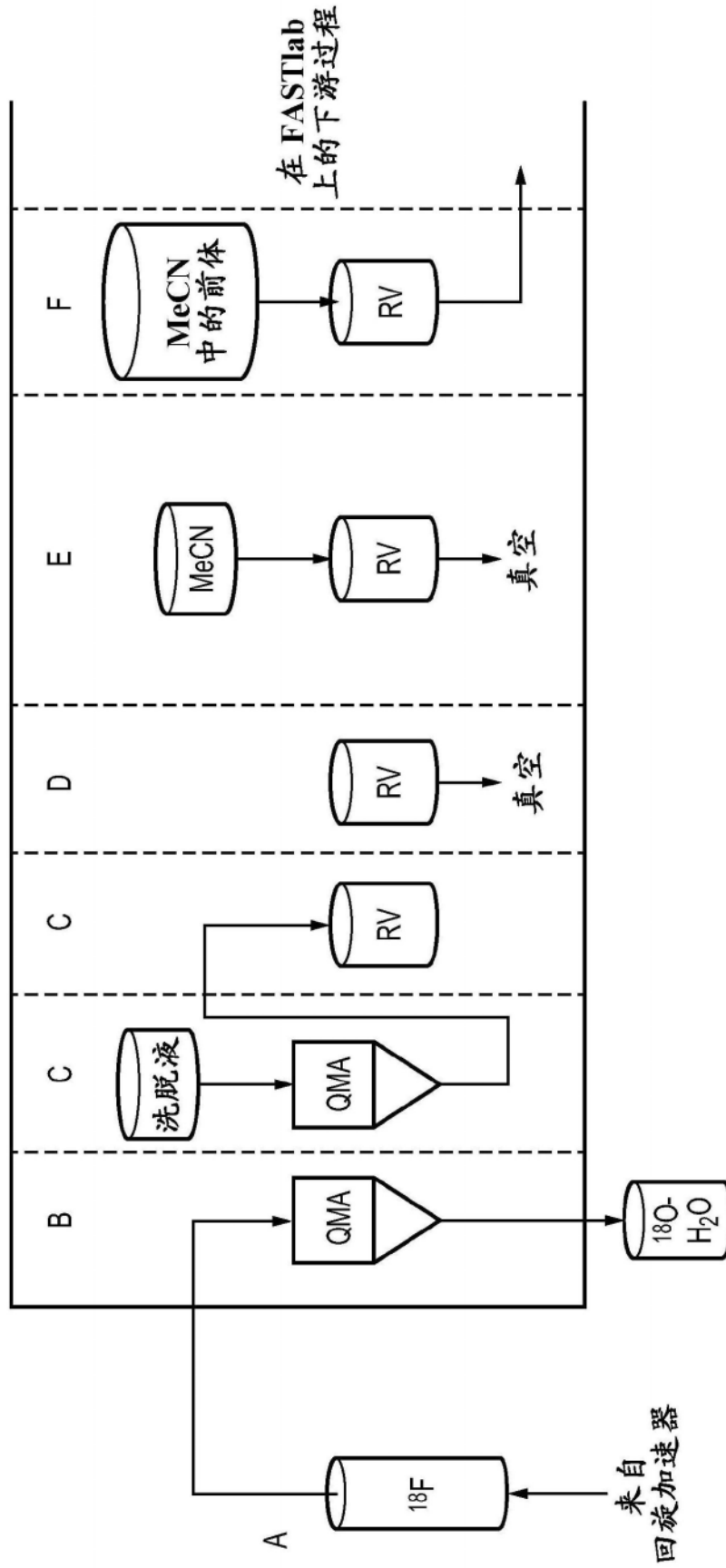


图2