



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0721157-0 A2



(22) Data de Depósito: 20/11/2007
(43) Data da Publicação: 01/04/2014
(RPI 2256)

(51) Int.Cl.:
A61K 49/00
A61K 9/08

(54) Título: AGENTE RADIOATIVO PARA GERAÇÃO DE IMAGENS DE DIAGNÓSTICO (57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 21/12/2006 JP 2006-343753

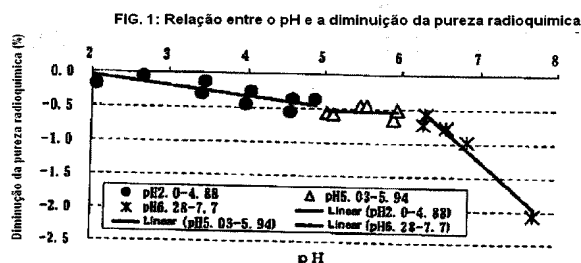
(73) Titular(es): Nihon Medi-Physics CO., LTD.

(72) Inventor(es): Akio Hayashi, Daisaku Nakamura, Emi Kaneko, Masahito Toyama, Shinji Tokunaga, Soichi Nakamura, Toshiyuki Shinmura

(74) Procurador(es): Tavares Propriedade Intelectual Ltda.

(86) Pedido Internacional: PCT JP2007072444 de 20/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/075522de
26/06/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção
para “**AGENTE RADIOATIVO PARA GERAÇÃO DE
IMAGENS DE DIAGNÓSTICO**”.

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção se refere a uma
composição de um composto de aminoácido marcado com flúor
radioativo. Mais especificamente, a presente invenção se refere a
uma composição de um composto de aminoácido marcado com
flúor radioativo útil na detecção de tumores pela tomografia de
10 emissão de pósitrons (PET).

ESTADO DA TÉCNICA

O agente de imagem de diagnóstico radioativo é
um fármaco administrado diretamente ao corpo humano, e é uma
composição farmacêutica contendo um composto marcado com
15 um radioisótopo específico como ingrediente eficaz. O agente de
imagem de diagnóstico radioativo possibilita o diagnóstico pela
administração de um agente ao paciente e pela detecção de uma
radiação emitida pelo composto, seguido da geração de imagem
baseada nas informações obtidas da radiação. O método de
20 diagnóstico assim realizado é chamado de exame de medicina
nuclear, sendo eficaz no diagnóstico de diversas doenças,
inclusive cardiopatias e câncer. Além disso, o exame de medicina
nuclear caracteriza-se não somente pela sua alta especificidade e
sensibilidade a doenças, mas também pela vantagem de fornecer
25 informações quanto à funcionalidade de lesões, comparado a
outras técnicas de exame.

Dentre os compostos que vêm sendo pesquisados e desenvolvidos como tais agentes de imagem de diagnóstico radioativos está o ácido 1-amino-3- $[^{18}\text{F}]$ fluorociclobutanocarboxílico (daqui em diante chamado de $[^{18}\text{F}]$ -FACBC). Sabe-se que o $[^{18}\text{F}]$ -FACBC é absorvido em uma célula via um transportador de aminoácidos. Sendo assim, espera-se que o $[^{18}\text{F}]$ -FACBC seja desenvolvido como um agente de diagnóstico tumoral, pois é em grande parte absorvido nas células tumorais, que são altamente proliferativas e ativas na síntese protéica.

Nos agentes de imagem de diagnóstico radioativos, geralmente ocorre o problema de que tais compostos se decompõem pela auto-radiação durante a administração dos agentes, provocando uma diminuição na pureza radioquímica devido à chamada radiólise. Particularmente, nos agentes PET para detecção de núclídeos de pósitrons, tal como ^{18}F , a radiólise geralmente se torna mais problemática, pois a meia-vida dos núclídeos usados nela é mais curta do que a dos núclídeos usados nos agentes SPECT para detecção de núclídeos emissores de raio gama, tal como $^{99\text{m}}\text{Tc}$, e, dessa forma, a radioatividade quando da distribuição deve ser definida maior do que para os agentes SPECT, com isso tornando maior sua energia de radiação resultante.

Para fármacos em geral, recomenda-se, na diretriz do ICH, que se as impurezas em um agente excederem 1,0%, as impurezas sejam submetidas à determinação de estrutura

quando a dosagem diária máxima de um componente eficaz dela for tão baixa quanto não mais do que 1 mg (Documento 1). Na maioria dos casos, a quantidade física de impurezas advindas da radiólise que pode ser considerada como sendo um aspecto da decomposição de um agente é tão baixa quanto cerca de 10^{12} mol, mesmo se passar de 1,0%. Uma vez que a quantidade de produção de impurezas, tais como matérias radioativas decompostas, é minúscula, a determinação das impurezas pela análise NMR é difícil, ainda que apenas a determinação do peso molecular e a suposição de seus fragmentos possam ser feitas por espectrometria de massa, que é excelente quanto à sensibilidade de detecção. Além disso, é extremamente difícil realizar a verificação quanto a se as impurezas afetam ou não a eficácia, tal como a acumulação tumoral do agente.

Portanto, as impurezas no agente de imagem de diagnóstico radioativo devem ser mantidas no menor nível possível, sendo preferível que a radiólise, que pode provocar a produção de impurezas, também seja inibida o máximo possível.

Vários métodos para inibir a radiólise foram examinados focando-se na aplicação de [^{18}F]-fluorodeoxiglicose (daqui em diante chamada de [^{18}F]-FDG).

O documento de Publicação Internacional Nº WO03/090789 revela um método para reduzir a radiólise da [^{18}F]-FDG pela adição de um tampão baseado em ácido fraco a uma solução de [^{18}F]-FDG e uma injeção preparada pelo método (Documento de Patente 1). Além disso, o documento de

Publicação Internacional Nº WO04/043497 revela a adição de etanol a uma solução de [^{18}F]-FDG para obter uma composição de injeção, que pode ser reduzida na radiólise de [^{18}F]-FDG para melhorar a estabilidade (Documento de Patente 2).

5 A Patente Japonesa em Trâmite (Kokai) Nº H10-147542 revela uma técnica utilizando um composto orgânico de elevada aceitabilidade fisiológica, tais como monossacarídeos, dissacarídeos, ácidos orgânicos e sais ou ésteres dos mesmos, como um agente de proteção contra radiação (Documento de
10 Patente 3). Nesta publicação, o composto orgânico de elevada aceitabilidade fisiológica e particularmente eficaz como agente protetor contra radiação é definido como tendo uma taxa de reação constante com radicais OH, radicais H ou elétrons hidratados na faixa de 1×10^8 a $5 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

15 O documento de Publicação Internacional Nº WO04/056725 revela um método de síntese em fase sólida para detectores marcados com ^{18}F incluindo [^{18}F]-FACBC (Documento de Patente 4). Nesse documento, é sugerido que a radiólise de detectores marcados com ^{18}F seja reduzida pela
20 adição de ácido ascórbico a uma composição de injeção.

Documento 1: ICH HARMONISED
TRIPARTITE GUIDELINE, IMPURITIES IN NEW DRUG
PRODUCTS Q3B (R2) (página 7) (URL:
http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3br2_06_7_3e.pdf)

25 Documento de Patente 1: documento de Publicação Internacional No. WO03/090789

Documento de Patente 2: documento de
Publicação Internacional No. WO04/043497

Documento de Patente 3: Patente JP em Trâmite
(Kokai) No. H10-147542

5 Documento de Patente 4: documento de
Publicação Internacional No. WO04/056725

REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO

10 Como descrito acima, o documento de
Publicação Internacional Nº WO03/090789 e o documento de
Publicação Internacional Nº. WO04/043497 No entanto, esses
documentos só revelam técnicas para reduzir a radiólise apenas da
[¹⁸F]-FDG, mas não revelam nenhuma técnica para reduzir a
15 radiólise de uma série de compostos de aminoácidos marcados
com flúor radioativo, tal como [¹⁸F]-FACBC.

Além disso, um aspecto técnico da invenção
revelada no documento de Publicação Internacional Nº
WO03/090789 consiste em adicionar um tampão, ou seja,
20 aumentar a estabilidade radioquímica da [¹⁸F]-FDG a um pH com
ação tamponante, e é indicado, como Exemplos Comparativos,
que a estabilidade radioquímica da [¹⁸F]-FDG não aumenta com
NaCl, que não possui ação tamponante. [0011]

A Patente Japonesa em Trâmite (Kokai) Nº
25 H10-147542 revela uma técnica que utiliza um composto
orgânico com alta aceitabilidade fisiológica como agente protetor

contra radiação para radiofármacos. No entanto, não está claro qual composto é selecionado como o composto orgânico com alta aceitabilidade fisiológica ou quanto do composto é adicionado a fim de evitar a radiólise da série de compostos de aminoácidos marcados com flúor radioativo, tal como [^{18}F]-FACBC.

O documento de Publicação Internacional N^o WO04/056725 propõe que a adição de ácido ascórbico em uma composição de injeção é capaz de reduzir a radiólise de detectores marcados com ^{18}F . No entanto, ele não contém nenhuma revelação concreta do uso de ácido ascórbico como aditivo para [^{18}F]-FACBC. Além disso, não é revelada a condição em que ele deve ser usado.

A presente invenção foi idealizada em vista das circunstâncias acima, e tem por objetivo oferecer uma composição compreendendo um composto de aminoácidos marcado com flúor radioativo, que possa ser reduzido na radiólise.

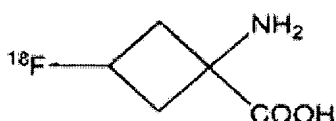
MEIOS PARA SOLUCIONAR O PROBLEMA

Como resultado de pesquisas meticulosas, os inventores descobriram que a radiólise do [^{18}F]-FACBC é reduzida de forma dependente do pH. Particularmente, verificou-se que, quando o valor do pH não é maior do que 5,9, sua estabilidade é mantida mesmo se não existirem aditivos farmacêuticos ou tampões que previnam a radiólise.

Portanto, verificou-se que a diminuição da pureza radioquímica do agente de imagem diagnóstico radioativo

pode ser reduzida mantendo o pH do agente final em 2,0-5,9, consumando assim a presente invenção.

De acordo com um aspecto da presente invenção, é proporcionado um agente de imagem de diagnóstico radioativo que compreende uma solução contendo um composto radioativo representado pela seguinte fórmula (1) como componente eficaz:



(1)

em que a solução tem um valor de pH de 2,0 a 5,9. Em uma concretização preferida do agente de imagem de diagnóstico radioativo de acordo com a presente invenção, a solução acima pode ter um valor de pH de 2,0 a 4,9.

O agente de imagem de diagnóstico radioativo de acordo com a presente invenção pode ser um ao qual um aditivo farmacêutico também é adicionado. Como aditivos farmacêuticos, vários compostos que são geralmente aceitos como compostos aditivos podem ser usados, inclusive um regulador de pH e um auxiliar de dissolução, bem como um açúcar, um álcool de açúcar, uma lactona de açúcar, entre outros. De preferência, pode-se usar um álcool de açúcar.

Como o álcool de açúcar, pode-se usar um ou mais compostos selecionados dentre o grupo que consiste de eritritol, xilitol, sorbitol e manitol. Sua quantidade de adição não se restringe, contanto que pode adicionalmente reduzir a radiólise,

mas, de preferência, não é menor do que 0,5 $\mu\text{mol/mL}$, mais preferencialmente, não menos do que 1,0 $\mu\text{mol/mL}$, ainda mais preferencialmente não menos do que 5,0 $\mu\text{mol/mL}$, e particularmente preferível, não menos do que 10,0 $\mu\text{mol/mL}$. O limite superior da quantidade de adição precisa ser uma quantidade aceitável para aditivos farmacêuticos; por exemplo, o limite superior como uma dose diária total é de 200 mg para xilitol, 1,5 g para sorbitol e 1,2 g para manitol.

No agente de imagem de diagnóstico radioativo de acordo com a presente invenção, a concentração radioativa não está particularmente restrita, contanto que uma quantidade suficiente de radioatividade possa ser assegurada quando usada. Mais especificamente, a concentração radioativa em uso é, de preferência, 25 a 125 MBq/mL, e mais preferencialmente, 25 a 100 MBq/mL.

No presente relatório, compostos aceitáveis como aditivos farmacêuticos significam compostos que são aprovados como aditivos farmacêuticos na Farmacopéia Japonesa, na Farmacopéia dos Estados Unidos, na Farmacopéia Européia, e assim por diante. Além disso, álcool de açúcar significa uma forma reduzida de um açúcar, e lactona de açúcar significa um composto de éster cíclico que é derivado pela condensação por desidratação intramolecular de um açúcar.

De acordo com a presente invenção, um valor de pH de uma solução contendo um composto de aminoácido marcado com flúor radioativo é regulado para 2,0-5,9, e, dessa forma, obtém-se uma composição de um composto de aminoácido marcado com flúor radioativo que é reduzida na radiólise.

MELHOR MODO PARA REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

Daqui em diante, as concretizações mais preferíveis para a composição do composto de aminoácido marcado com flúor radioativo de acordo com a presente invenção serão descritas.

O agente de imagem de diagnóstico radioativo de acordo com a presente invenção é produzido em 4 etapas: uma etapa de conferir o flúor radioativo a um precursor (etapa 1); uma etapa de realizar a desproteção do composto ao qual o flúor radioativo foi conferido (etapa 2); uma etapa de realizar a purificação de uma solução contendo anti-[^{18}F]-FACBC após a desproteção (etapa 3); e uma etapa de processar a solução anti-[^{18}F]-FACBC purificada em uma preparação (etapa 4).

O flúor radioativo pode ser obtido por um método conhecido, por exemplo, um método no qual água enriquecida com H_2^{18}O é utilizada como alvo e exposta ao bombardeio com prótons. Neste caso, o flúor radioativo existe na água enriquecida com H_2^{18}O como alvo. A água enriquecida com H_2^{18}O contendo flúor radioativo é deixada passar, por exemplo, através de uma coluna de troca aniônica de modo que o flúor

radioativo seja adsorvido e coletado na coluna, com isso sendo separado da água enriquecida com H_2^{18}O . Após isso, deixa-se passar uma solução de carbonato de potássio através da coluna para eluir o flúor radioativo, e o eluato é suplementado com um catalisador de transferência de fase e evaporado à secura, ativando assim o flúor radioativo.

Na etapa 1, o flúor radioativo seco é dissolvido em acetonitrilo, e o cis-1-(N-terc-butoxicarbonil)amino-3-[(trifluormetil)sulfonilo]-ciclobutanocarboxilato de etila, como precursor, é adicionado à solução de acetonitrilo para deixá-los reagir sob aquecimento. Como resultado, o flúor radioativo é adicionado ao precursor, por meio do que trans-1-(N-terc-butoxicarbonil)amino-3-[^{18}F]fluorciclobutanocarboxilato de etila é sintetizado.

Na etapa 2, o trans-1-(N-terc-butoxicarbonil)amino-3-[^{18}F]fluorciclobutanocarboxilato de etila obtido na etapa 1 é desprotegido para produzir uma solução contendo anti-[^{18}F]-FACBC como produto alvo. Nessa etapa, a condição de desproteção é de preferência ácida. Por exemplo, pode-se adicionar ácido clorídrico a uma solução contendo trans-1-(N-terc-butoxicarbonil)amino-3-[^{18}F]fluorciclobutano carboxilato de etila para efetuar a desproteção. A quantidade de ácido a ser adicionada não precisa ser restrita, contanto que a quantidade possa oferecer uma condição ácida suficiente para a desproteção.

Na etapa 3, a purificação da solução contendo anti-[^{18}F]-FACBC que é obtida na etapa 2 é realizada. O processo de purificação a ser utilizado inclui vários processos, tal como um processo de extração de líquido-líquido e um processo de separação em coluna. Por exemplo, pode-se usar um processo em que a solução de reação é injetada na HPLC para obter uma fração contendo anti-[^{18}F]-FACBC. A solução anti-[^{18}F]-FACBC pode ser obtida nessa etapa.

O agente de imagem de diagnóstico radioativo de acordo com a presente invenção pode ser obtido submetendo a solução anti-[^{18}F]-FACBC obtida na etapa 3 a várias operações necessárias para produzir uma preparação, incluindo uma operação de vaporização dos solventes orgânicos, uma operação de adição de aditivos farmacêuticos, uma operação de ajuste do pH, uma operação de ajuste da concentração radioativa, e uma operação de esterilização por meio de um autoclave, filtração ou similar. Nessa etapa, é preferível que o valor do pH seja controlado na faixa de 2,0 a 5,9. Para esse fim, é preferível que o valor do pH seja previamente controlado na faixa de 2,0 a 5,9 na etapa 3. Além disso, é possível que o pH seja controlado na faixa de 2,0 a 5,9 imediatamente após a solução anti-[^{18}F]-FACBC ser obtida. Por meio dessa etapa 4, é possível obter um agente de imagem de diagnóstico radioativo que contém o anti-[^{18}F]-FACBC como ingrediente eficaz, que pode ser ajustado para o pH da solução na faixa de 2,0 a 5,9.

Ao mesmo tempo, o agente de imagem de diagnóstico radioativo de acordo com a presente invenção deve ter uma radioatividade que permite a geração de imagens PET quando utilizado, e, dessa forma, a concentração radioativa no momento de produção é ajustada para satisfazer a essa radioatividade. Por exemplo, caso ele possua uma radioatividade de 1,4 GBq em cerca de 2 mL imediatamente após a produção, ele terá uma radioatividade de 50-225 MBq quando for utilizado, permitindo assim uma imagem PET suficiente para adultos.

EXEMPLO

Daqui em diante, a presente invenção é descrita abaixo em mais detalhes por meio de Exemplos. Entretanto, esses Exemplos jamais limitariam o escopo da presente invenção.

Exemplos 1-16, Exemplos Comparativos 1-5:

Relação entre o pH e a diminuição da pureza radioquímica

Deixou-se H_2^{18}O contendo íon flúor [^{18}F] passar através de uma coluna de resina de troca aniônica para adsorver e coletar o íon [^{18}F]flúor na coluna. Em seguida, a coluna foi lavada com água, e uma mistura contendo íon [^{18}F]flúor, uma solução de carbonato de potássio e um catalisador de transferência de fase foi obtida de acordo com o método convencional (por exemplo, um método descrito nas referências (Radioisotopes, 50, (2001) , p.205-227; Radioisotopes, 50, (2001) , p.228-256 ; "Production and quality control of radioactive agents for PET - Handbook of synthesis and clinical use-(2nd edition)", edited by PET Chemistry Workshop).

A mistura obtida foi aquecida em um recipiente de reação para evaporar a água à secura, e foi submetida à destilação azeotrópica com adição de acetonitrilo, e uma solução de cis-1-(N-terc-butoxicarbonil)amino-3-
5 [(trifluormetil)sulfonilo]ciclobutano carboxilato de etila foi adicionada a ela. A solução obtida foi aquecida sob agitação de modo a não evaporar o acetonitrilo, deixando assim a reação de substituição nucleofílica prosseguir para obter o composto marcado com [^{18}F]flúor.

10 Após o recipiente de reação ter sido resfriado a cerca de 40 °C, adicionou-se água para injeção à solução de reação para diluição, e a mistura foi passada através de uma coluna de gel de sílica de fase inversa para coletar o composto marcado com [^{18}F]flúor. Essa coluna foi lavada e jateada com um
15 fluxo de gás hélio, e então uma solução de hidróxido de sódio 4 $\mu\text{mol/L}$ foi preenchida na coluna, seguido do fechamento da saída da coluna. Passados 3 minutos, a saída da coluna foi aberta, e uma solução de álcali foi avaliada a partir da coluna e coletada em um frasco. Essa operação foi repetida duas vezes, e lavada
20 com água, e então os banhos foram combinados com a solução de álcali coletada da maneira descrita acima.

Em seguida, adicionou-se, à solução coletada da maneira descrita acima, ácido clorídrico, aquecendo-a a cerca de 60°C para efetuar a reação de desproteção. A mistura foi então
25 passada através de uma coluna de resina de retardação iônica, uma coluna de alumina e uma coluna de resina de fase inversa,

nesta ordem, para realizar a purificação e obter uma solução estoque de anti-[^{18}F]-FACBC. O valor de pH da solução estoque do anti-[^{18}F]-FACBC foi ajustada para cerca de 3,5 colocando previamente uma solução de ácido clorídrico no recipiente que recebeu a solução estoque de anti-[^{18}F]-FACBC.

A radioatividade da solução estoque de anti-[^{18}F]-FACBC obtida foi medida, e então a solução estoque foi diluída com uma solução salina fisiológica de modo a ter uma concentração radioativa de cerca de 510 MBq/mL no momento em que o experimento foi iniciado (0 hora na Tabela 2). 2,23 mL dessa solução foram divididos em alíquotas em um frasco de 5 mL de volume, e uma quantidade predeterminada de uma solução predeterminada indicada na Tabela 1 foi adicionada à ela, para obter uma solução de amostra. A concentração radioativa das soluções de amostra imediatamente após a preparação foi de 653-686 MBq/mL.

Tabela 1: A solução adicionada a cada solução de amostra e seu pH após o ajuste

	Solução adicionada (quantidade de adição)	pH após o ajuste
Exemplo 1	500 mmol/L HCl (40 μL)	2,00
Exemplo 2	500 mmol/L HCl (40 μL), solução salina fisiológica (40 μL)	2,05
Exemplo 3	100 mmol/L HCl (50 μL)	2,66
Exemplo 4	Solução salina fisiológica (80 μL)	3,41
Exemplo 5	Solução salina fisiológica (50 μL)	3,46

Exemplo 6	11 mmol/L NaOH (70 μ L), solução salina fisiológica (10 μ L)	3,97
Exemplo 7	10 mmol/L NaOH (70 μ L)	4,04
Exemplo 8	12 mmol/L NaOH (70 μ L), solução salina fisiológica (10 μ L)	4,55
Exemplo 9	11 mmol/L NaOH (70 μ L)	4,58
Exemplo 10	12 mmol/L NaOH (70 μ L)	4,88
Exemplo 11	17 mmol/L NaOH (60 μ L), solução salina fisiológica (20 μ L)	5,03
Exemplo 12	13 mmol/L NaOH (70 μ L)	5,11
Exemplo 13	15 mmol/L NaOH (70 μ L), solução salina fisiológica (10 μ L)	5,46
Exemplo 14	14,3 mmol/L NaOH (60 μ L)	5,54
Exemplo 15	17 mmol/L NaOH (70 μ L), solução salina fisiológica (10 μ L)	5,90
Exemplo 16	14 mmol/L NaOH (70 μ L)	5,94
Exemplo Comparativo 1	18,5 mmol/L NaOH (60 μ L), solução salina fisiológica (20 μ L)	6,28
Exemplo Comparativo 2	14,1 mmol/L NaOH (70 μ L)	6,31
Exemplo Comparativo 3	16 mmol/L NaOH (80 μ L), solução salina fisiológica (10 μ L)	6,57
Exemplo Comparativo 4	15 mmol/L NaOH (70 μ L)	6,83
Exemplo Comparativo 5	17 mmol/L NaOH (80 μ L), solução salina fisiológica (0 μ L)	7,70

A solução de amostra foi estocada em uma câmara termostática elétrica ajustada a 25°C, a análise TLC foi realizada sob as seguintes condições no momento do início do experimento (0 hora) e 8,5 horas após o início do experimento, e um valor de pureza radioquímica foi calculado de acordo com a seguinte equação (1). As medições da pureza radioquímica foram repetidas três vezes para cada solução de amostra.

Condições da análise TLC:

Fase móvel: acetonitrilo/água/ácido acético

100% = 4/1/1

placa TLC: Gel de Sílica 60F₂₅₄ (nome comercial, espessura da membrana: 0,25 mm, produzido pela Merck & Co., Inc.)

Comprimento Móvel: 10 cm

dispositivo de varredura TLC: Rita Star (fabricado pela Raytest)

Número de análises: Três vezes

$$\text{Pureza radioquímica (\%)} = \frac{\text{Radioatividade do pico } [^{18}\text{F}]\text{FACBC}}{\text{Radioatividade total na placa TLC}} \times 100$$

Os resultados são apresentados na Tabela 2 e na Fig. 1.

Tabela 2: Alterações da pureza radioquímica e diminuição da pureza radioquímica da solução de anti-[¹⁸F]-FACBC em pH diferente

	pH	Pureza radioquímica (%)	Diminuição * (%)
--	----	-------------------------	---------------------

		0 hora	8,5 horas	8.5 horas
Exemplo 1	2,00	99,41	99,44	0,03
Exemplo 2	2,05	99,59	99,42	-0,17
Exemplo 3	2,66	99,38	99,33	-0,05
Exemplo 4	3,41	99,51	99,21	-0,30
Exemplo 5	3,46	99,39	99,26	-0,13
Exemplo 6	3,97	99,48	99,02	-0,46
Exemplo 7	4,04	99,38	99,11	-0,27
Exemplo 8	4,55	99,56	99,01	-0,55
Exemplo 9	4,58	99,35	98,98	-0,37
Exemplo 10	4,88	99,44	99,07	-0,37
Exemplo 11	5,03	99,46	98,89	-0,57
Exemplo 12	5,11	99,51	98,93	-0,58
Exemplo 13	5,46	99,52	99,06	-0,46
Exemplo 14	5,54	99,49	99,03	-0,46
Exemplo 15	5,90	99,51	98,86	-0,65
Exemplo 16	5,94	99,45	98,93	-0,52
Exemplo Comparativo 1	6,28	99,53	98,81	-0,72
Exemplo Comparativo 2	6,31	99,37	98,80	-0,57
Exemplo Comparativo 3	6,57	99,43	98,67	-0,76
Exemplo Comparativo 4	6,83	99,32	98,35	-0,97
Exemplo Comparativo 5	7,70	99,37	97,31	-2,06

* Diminuição (%) = (pureza radioquímica após 8,5 horas) – (pureza radioquímica após 0 hora)

Referindo-se à relação entre o pH e a diminuição da pureza radioquímica, observou-se uma diminuição relativamente branda da pureza radioquímica com o aumento de pH de 2,00 para 5,94. O gradiente baseado na aproximação linear foi calculado, e como resultado, o gradiente foi de 0,145 na faixa de pH de 2,00 a 4,88, e foi de -0,010 na faixa de pH de 5,03 a 5,94.

Por outro lado, quando o valor do pH não foi menor do que 6,28, ocorreu uma diminuição acentuada da pureza radioquímica com o aumento do pH. O gradiente baseado na aproximação linear foi calculado, e como resultado, foi de -1.000. Esse valor foi cerca de 6,7 vezes o valor na faixa de pH de 2,00 a 4,88, e cerca de 100 vezes o valor na faixa de pH de 5,03 a 5,94. A partir disso, foi indicado que quando o valor de pH não é menor do que 6,28, ocorre uma diminuição drástica da pureza radioquímica comparado à faixa de pH de 2,00 a 5,94.

Exemplos 17 a 28: Relação entre a concentração de manitol e a pureza radioquímica a valores de pH de 3,44 e 4,78

Uma solução estoque de anti-[^{18}F]-FACBC foi preparada da mesma forma que no Exemplo 1 usando H_2^{18}O contendo íon [^{18}F]flúor. Em seguida, à solução estoque de anti-[^{18}F]-FACBC preparada, adicionou-se um ácido clorídrico e uma solução salina fisiológica de modo a ter uma concentração radioativa de cerca de 500 MBq/mL e um valor de pH de cerca de 4,8 no momento em que o experimento foi iniciado (0 hora na Tabela 4). 2,23 mL da solução obtida foram divididos em alíquotas em um frasco de 5 mL de volume, e uma solução de

manitol ou um ácido clorídrico à concentração apresentada na Tabela 3 foi adicionada em uma quantidade apresentada na Tabela 3 para obter uma solução de amostra. A concentração radioativa das soluções de amostra imediatamente após a
5 preparação foi de 553-565 MBq/mL.

Tabela 3: Quantidade de adição de solução de manitol em cada solução de amostra

	pH	Solução adicionada (quantidade de adição)	Concentração de manitol após o ajuste ($\mu\text{mol/mL}$)
Exemplo 17	3,44	0,83 mg/mL Solução de manitol (50 μL) 40 mmol/L HCl (20 μL)	0,1
Exemplo 18	3,44	4,17 mg/mL Solução de manitol (50 μL) 40 mmol/L HCl (20 μL)	0,5
Exemplo 19	3,44	8,34 mg/mL Solução de manitol (50 μL) 40 mmol/L HCl (20 μL)	1,0
Exemplo 20	3,44	41,72 mg/mL Solução de manitol (50 μL) 40 mmol/L HCl (20 μL)	5,0
Exemplo 21	3,44	83,43 mg/mL Solução de manitol (50 μL) 40 mmol/L HCl (20 μL)	10,0
Exemplo 22	3,44	166,87 mg/mL Solução de manitol (50 μL) 40 mmol/L HCl (20 μL)	20,0
Exemplo 23	4,78	0,83 mg/mL Solução de manitol (50 μL)	0,1
Exemplo 24	4,78	4,17 mg/mL Solução de manitol (50 μL)	0,5
Exemplo 25	4,78	8,34 mg/mL Solução de manitol (50 μL)	1,0
Exemplo 26	4,78	41,72 mg/mL Solução de manitol (50 μL)	5,0
Exemplo 27	4,78	83,43 mg/mL Solução de manitol (50 μL)	10,0

Exemplo 28	4,78	166,87 mg/mL Solução de manitol (50 μ L)	20,0
---------------	------	---	------

A solução de amostra foi estocada em uma câmara termostática elétrica ajustada a 25°C, e o valor da pureza radioquímica foi calculado da mesma forma que no Exemplo 1 e no momento do início do experimento (0 hora) e 8,5 horas após o início do experimento. As medições da pureza radioquímica foram repetidas três vezes para cada solução de amostra.

Os resultados são apresentados na Tabela 4 e na Fig. 2. Em todos os Exemplos, aos valores de pH de 3,44 e 4,78, a diminuição da pureza radioquímica foi reduzida drasticamente com aumento na concentração de manitol, e o efeito de redução foi saturado a uma concentração de manitol de não menos que 5,0 μ mol/mL.

Além disso, a diminuição da pureza radioquímica foi mais inibida em ambas as concentrações de manitol ao valor de pH de 3,44 do que de 4,78.

Com base nos resultados acima, foi confirmado que o valor de pH da solução contribui para a estabilidade radioquímica. Além disso, foi demonstrado que a radiólise pode ser adicionalmente reduzida pela adição de um manitol.

Tabela 4: Alteração da pureza radioquímica e diminuição da pureza radioquímica da solução de anti-[¹⁸F]-FACBC na presença de manitol

	pH	Concentração de Manitol (μ mol/mL)	Pureza radioquímica (%)		Diminuição * (%)
			0 hora	8,5 horas	8,5 horas

Exemplo 17	3,44	0,1	99,38	99,10	-0,28
Exemplo 18	3,44	0,5	99,46	99,22	-0,24
Exemplo 19	3,44	1,0	99,39	99,25	-0,14
Exemplo 20	3,44	5,0	99,47	99,42	-0,05
Exemplo 21	3,44	10,0	99,42	99,33	-0,09
Exemplo 22	3,44	20,0	99,47	99,41	-0,06
Exemplo 23	4,78	0,1	99,39	98,93	-0,46
Exemplo 24	4,78	0,5	99,47	99,09	-0,38
Exemplo 25	4,78	1,0	99,38	99,14	-0,24
Exemplo 26	4,78	5,0	99,45	99,30	-0,15
Exemplo 27	4,78	10,0	99,41	99,26	-0,15
Exemplo 28	4,78	20,0	99,46	99,27	-0,19

* Diminuição (%) = (pureza radioquímica após 8,5 horas) – (pureza radioquímica após 0 hora)

Exemplos 29-31, Exemplos Comparativos 6-8:

Relação entre a diminuição da pureza radioquímica e a

5 concentração radioativa

Uma solução estoque de anti-[^{18}F]-FACBC foi preparada da mesma forma que no Exemplo 1 usando H_2^{18}O contendo íon [^{18}F]flúor. A radioatividade da solução estoque de anti-[^{18}F]-FACBC obtida foi medida, e diluída e ajustada de modo

a ter uma concentração radioativa de 507 MBq/mL e uma concentração de manitol de 10 μ mol/mL (daqui em diante, chamada de solução padrão para preparação de amostra nesses Exemplos e Exemplos Comparativos). 2,23 mL da solução padrão obtida para preparação da amostra foram divididos em alíquota em um frasco de 5 mL de volume, e um ácido clorídrico foi adicionado a ela de modo que o valor de pH fosse ajustado para 3.94. A partir desse frasco, uma solução foi fracionada em uma quantidade apresentada na Tabela 5, e uma solução salina fisiológica foi adicionada respectivamente para produzir uma solução de amostra de 1 mL de volume.

Tabela 5: Condições de diluição em cada amostra

	pH antes da diluição	Quantidade fracionada mL	Taxa de diluição	Concentração radioativa após a diluição* MBq/mL
Exemplo 29	3,94	1	1 (sem diluição)	573
Exemplo 30		0,5	2	292
Exemplo 31		0,1	10	61

*A concentração radioativa após a diluição foi calculada com base na radioatividade medida cerca de 10 minutos antes do início do experimento.

Separadamente, 2,23 mL da solução padrão preparada acima para preparação da amostra foram divididos em alíquotas em um frasco de 5 mL de volume, e uma solução de

hidróxido de sódio foi adicionada para ajustar o valor do pH para 7,91. A partir desse frasco, uma solução foi fracionada em uma quantidade apresentada na Tabela 6, e uma solução salina fisiológica foi adicionada respectivamente para produzir uma
5 solução de amostra de 1 mL de volume para uso nos Exemplos Comparativos 6 a 8.

Tabela 6: Condições de diluição em cada amostra

	pH antes da diluição	Quantidade fracionada mL	Taxa de diluição	Concentração radioativa após a diluição* MBq/mL
Exemplo Comparativo 6	7,91	1	1 (sem diluição)	586
Exemplo Comparativo 7		0,5	2	296
Exemplo Comparativo 8		0,1	10	62

*A concentração radioativa após a diluição foi
10 calculada com base na radioatividade medida cerca de 10 minutos antes do início do experimento.

A solução de amostra foi estocada em uma câmara termostática elétrica ajustada a 25°C, e o valor da pureza radioquímica foi calculado da mesma forma que no Exemplo 1 e
15 no momento do início do experimento (0 hora) e 8,5 horas após o início do experimento. As medições da pureza radioquímica foram repetidas três vezes para cada solução de amostra.

Os resultados são apresentados nas Tabelas 7 e 8. Nos exemplos 29 a 31, dificilmente era observada diminuição da pureza radioquímica, seja qual fosse a concentração radioativa. Por outro lado, em ambos os Exemplos Comparativos 6 a 8, foi observada diminuição ao longo do tempo da pureza radioquímica, e foi indicado que a pureza radioquímica tendia a diminuir com o aumento da concentração radioativa (Tabela 8).

Com base nos resultados acima, ao valor de pH de 3,94, foi confirmado que a diminuição da pureza radioquímica foi reduzida significativamente a uma concentração radioativa de até 600 MBq/mL.

Além disso, a diminuição da pureza radioquímica foi acentuada com o aumento da concentração radioativa ao valor de pH de 7,91, e, dessa forma, foi indicado que a diminuição ao longo do tempo da pureza radioquímica de anti-[^{18}F]-FACBC não foi provocada pela decomposição do anti-[^{18}F]-FACBC devido à falta de estabilidade química contra o pH, mas sim pela decomposição do anti-[^{18}F]-FACBC devido à radiólise por radiação.

Tabela 7: Relação entre a pureza radioquímica e a concentração radioativa nas amostras derivadas ao pH 3,94.

	Concentração radioativa após a diluição* MBq/mL	Pureza radioquímica (%)		
		0 hora	6,5 horas	diminuição
Exemplo 29	573	99,64	99,59	0,05

Exemplo 30	292	99,60	99,56	0,04
Exemplo 31	61	99,55	99,59	-0,04

*A concentração radioativa após a diluição foi calculada e medida cerca de 10 minutos antes do início do experimento.

5 Tabela 8: Relação entre a pureza radioquímica e a concentração radioativa nas amostras derivadas ao pH 7,91.

	Concentração radioativa após a diluição * MBq/mL	Pureza radioquímica (%)		
		0 hora	6,5 horas	diminuição
Exemplo Comparati vo 6	586	99,24	97,57	1,67
Exemplo Comparati vo 7	296	99,33	98,01	1,32
Exemplo Comparati vo 8	62	99,44	98,83	0,61

*A concentração radioativa após a diluição foi calculada com base na radioatividade medida cerca de 10 minutos antes do início do experimento.

10 Exemplos 32 a 33: Relação entre a adição de manitol e a diminuição da pureza radioquímica

Uma solução estoque de anti-[^{18}F]-FACBC foi preparada da mesma forma que no Exemplo 1. A solução estoque preparada de anti-[^{18}F]-FACBC foi diluída com um ácido

clorídrico e uma solução salina fisiológica de modo a ter uma concentração radioativa de 568,1 MBq/mL no momento predeterminado em que o experimento foi iniciado (0 hora na Tabela 9) (pH 3,98). Essa solução foi dividida em alíquotas em uma quantidade de 2,23 mL como uma solução de amostra (Exemplo 32). Separadamente, a solução ajustada para 507 MBq/mL foi dividida em alíquotas em uma quantidade de 2,23 mL, e uma solução de manitol foi adicionada a ela para preparar uma solução ajustada para ter uma concentração de manitol de 10 mol/mL para uso no experimento (Exemplo 33).

A solução de amostra foi estocada em uma câmara termostática elétrica ajustada para 25°C, a análise TLC foi realizada no momento do início do experimento (0 hora), 2,5 horas depois, 4,5 horas depois, 6,5 horas depois e 8,5 horas depois da mesma maneira que no Exemplo 1, e o valor da impureza radioquímica foi calculado de acordo com a seguinte equação (2). A medição da impureza radioquímica foi repetida três vezes para cada solução de amostra.

$$\text{Impureza radioquímica (\%)} = \frac{\text{Radioatividade da impureza radioquímica}}{\text{Radioatividade total na placa TLC}} \times 100 \quad (2)$$

Os resultados são apresentados na Tabela 9. Na solução de amostra que não foi misturada com manitol (Exemplo 32), a impureza radioquímica foi reduzida a 1% ou menos em todos os momentos em virtude do efeito do ajuste do pH. No entanto, a tendência de aumento ao longo do tempo foi indicada no ponto de tempo até 6,5 horas após o início do experimento.

Por outro lado, na solução de amostra que foi combinada com manitol (Exemplo 33), não foi observado aumento da pureza radioquímica no decorrer do tempo.

Com base nos resultados acima, foi indicado que a combinação de manitol permite inibir ainda mais o aumento da pureza radioquímica pela radiólise. A partir disso, foi confirmado que o efeito da estabilização da pureza radioquímica foi mais intensificado pela adição de manitol.

Tabela 9: Alteração da impureza radioativa no decorrer do tempo

	Impureza radioquímica (%)				
	0 hora	2,5 horas	4,5 horas	6,5 horas	8,5 horas
Exemplo 32	0,52	0,73	0,90	0,98	0,95
Exemplo 33	0,50	0,52	0,48	0,56	0,49

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

A presente invenção é capaz de reduzir a radiólise de compostos de aminoácidos marcados com flúor radioativo úteis como agentes PET, sendo útil no segmento de radiofármacos.

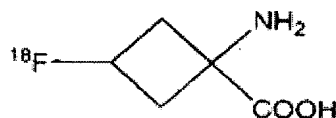
BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Fig. 1 é um gráfico que mostra uma relação entre o pH e a diminuição da pureza radioquímica.

A Fig. 2 é um gráfico que mostra uma relação entre a concentração de manitol e a diminuição da pureza radioquímica.

REIVINDICAÇÕES

1. – Agente radioativo para geração de imagens de diagnóstico, compreendendo uma solução de um composto de aminoácido marcado com flúor radioativo representado pela
5 seguinte fórmula (1):



(1)

caracterizado pelo fato de que a solução tem um valor de pH de 2,0 a 5,9.

2. – Agente radioativo para geração de imagens
10 de diagnóstico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a solução tem um valor de pH de 2,0 a 4,9.

3. – Agente radioativo para geração de imagens de diagnóstico, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por adicionalmente compreender um aditivo
15 farmacêutico.

4. – Agente radioativo para geração de imagens de diagnóstico, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o aditivo farmacêutico é pelo menos um selecionado dentre o grupo que consiste de um álcool de açúcar,
20 um açúcar e uma lactona de açúcar.

5. – Agente radioativo para geração de imagens de diagnóstico, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o aditivo farmacêutico é um álcool de açúcar.

6. – Agente radioativo para geração de imagens de diagnóstico, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o álcool de açúcar é pelo menos um selecionado dentre o grupo que consiste de eritritol, xilitol, sorbitol e manitol.

5 7. – Agente radioativo para geração de imagens de diagnóstico, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que o álcool de açúcar está contido em uma quantidade não menor do que 0,5 $\mu\text{mol/mL}$ e não maior do que a quantidade máxima aceitável para aditivos farmacêuticos.

FIG. 1: Relação entre o pH e a diminuição da pureza radioquímica

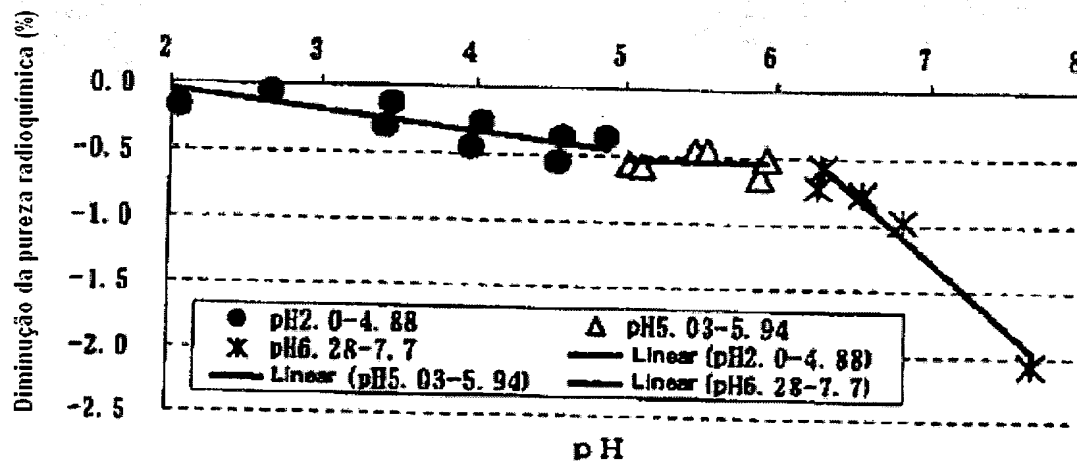


Figura 1

FIG.2: Relação entre a concentração de manitol e a diminuição da pureza radioquímica

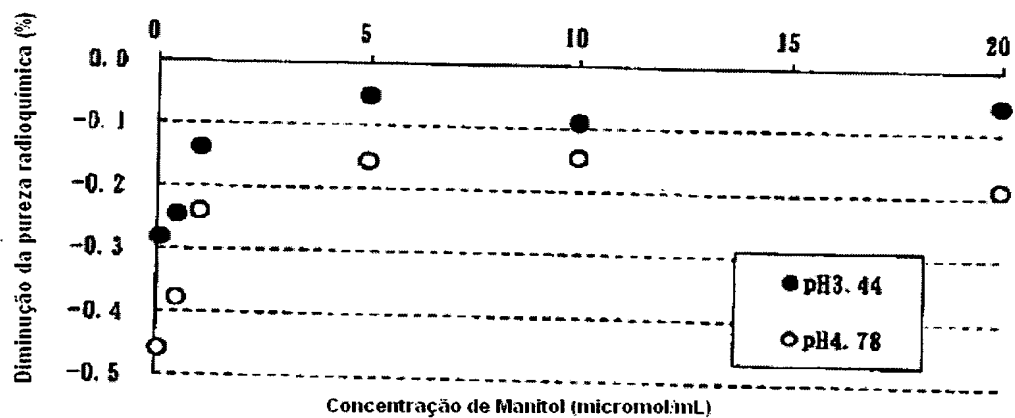


Figura 2

RESUMO

Patente de Invenção para “AGENTE RADIOATIVO PARA GERAÇÃO DE IMAGENS DE DIAGNÓSTICO”.

5 Trata-se de uma composição compreendendo um composto de aminoácido marcado com flúor radioativo, capaz de ser protegida contra a radiólise. É revelada uma composição que compreende uma solução contendo um composto de aminoácido marcado com flúor radioativo como um ingrediente
10 eficaz, no qual o valor de pH da solução é mantido em 2,0 a 5,9, mais preferencialmente 2,0 a 4,9, de modo a inibir a radiólise. Além disso, é possível adicionalmente inibir a radiólise por meio da adição de um aditivo farmacêutico capaz de inibir a radiólise, tal como um açúcar, um álcool de açúcar e uma lactona de açúcar,
15 enquanto o pH é mantido em 2,0 a 5,9.