

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2009 年 2 月 12 日 (12.02.2009)

(10) 国际公布号
WO 2009/018761 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 51/02 (2006.01) **TECHNOLOGY** [CN/CN]; 中国湖北省武汉市洪山区珞喻路 1037 号, Hubei 430074 (CN)。
- (21) 国际申请号: PCT/CN2008/071841 (71) 申请人及
(72) 发明人: 张胜民 (ZHANG, Shengmin) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市洪山区珞喻路 1037 号, Hubei 430074 (CN)。 周为 (ZHOU, Wei) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市洪山区珞喻路 1037 号, Hubei 430074 (CN)。
- (22) 国际申请日: 2008 年 7 月 31 日 (31.07.2008)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文 (74) 代理人: 北京市德权律师事务所 (BEIJING DE-QUAN LAW FIRM); 中国北京市东城区东直门南大街 14 号保利大厦写字楼 8 层 A 区, Beijing 100027 (CN)。
- (30) 优先权:
200710052893.4
2007 年 8 月 3 日 (03.08.2007) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 华中科技大学 (HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, [见续页]

(54) Title: AN APATITE DEVELOPING AGENT AND THE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY OF THE DEVELOPING AGENT

(54) 发明名称: 一种磷灰石显影剂及其正电子发射断层成像



图 1 / Fig. 1

(57) Abstract: The method of producing an apatite developing agent comprises the step that the positron nuclide is added during the apatite is synthesized. An apatite developing agent is provided and it can be used to the positron emission tomography. The animal experiment shows that: when the apatite developing agent is injected in the rabbit through the vein at the ear edge, it can give a real-time image of the entire rabbit with the positron emission tomography, also it can measure the blood thickness and the emission thickness of every organ with dynamic positron emission tomography, what is more, the dynamics parameter of drug metabolism of apatite and the drug metabolism speed can also be calculated. At the same time the pharmaceutical formulation which comprises the apatite developing agent and the pharmaceutical acceptable excipient is provided.

(57) 摘要:

一种磷灰石显影剂的制备方法, 包括在磷灰石合成过程中加入正电子核素的步骤。提供一种磷灰石显影剂, 并将其应用于正电子发射断层成像。动物实验表明, 从实验兔耳缘静脉将含磷灰石显影剂的注射液引入体内, 不仅可通过正电子发射断层成像法对实验兔全身实时成像, 而且用动态正电子发射断层显像测定不同时刻血液以及各个器官放射浓度, 可以计算磷灰石的药代动力学参数和药物代谢速率等。同时, 提供一种包括磷灰石显影剂和可药用赋形剂的药物制剂。

WO 2009/018761 A1



DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,

SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

— 关于发明人身份(细则4.17(i))

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

一种磷灰石显影剂及其正电子发射断层成像

技术领域

本发明涉及生物医学材料，医学成像领域，具体包括磷灰石显影剂的制备方法及其正电子发射断层（PET）成像。

背景技术

以正电子核素标记的磷灰石显影剂是专用于磷灰石正电子发射断层（PET）成像的显影剂。对 PET 医学成像技术而言，显像剂本身的研发是目前分子核医学和分子影像学领域最热门，最前沿的研究课题，因为 PET 显像的先决条件是制备各种特异 PET 药物（亦称正电子显像剂或正电子药物）。[唐刚华，正电子放射性核素的制备及其在药学领域中的应用。中国药物化学杂志，2003（13）1：p59]

磷灰石(Apatite) 是人体和动物骨组织的主要无机成份，主要包括有羟基磷灰石、氟取代磷灰石及掺杂镁，锶，锌，碳酸根等系列改性磷灰石的生物材料，具有优异的生物相容性和生物活性。自上世纪 70 年代问世以来，磷灰石已在临床被广泛用作生物医用填充材料，涂层材料等等。近年来研究发现，磷灰石还对 10 种以上的癌细胞具有抑制作用，而对正常细胞却影响轻微，基本无影响，从而表现出一定程度的靶向性和广谱抗癌作用。诸多独特的理化特性使得与磷灰石医用密切相关的在体评价工作成为国内外生物材料领域重要的研究课题之一。

迄今为止，国内外涉及普通磷灰石的标记物主要有 ^{45}Ca 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -二磷酸类配合物和铽的标记物等，这些方法仅能反映局部感兴趣区的分布和代谢情况，多数情况下需处死模型动物才能获得所需结果，技术操作难度较大，且难以获得全身完整的三维动态分布和代谢图像，目前尚未见其应用于磷灰石在体实时成像和磷灰石药代动力学方面的报道。

本专利首次报道的这类磷灰石显影剂，是在磷灰石合成过程中加入正电子核素，通过置换磷灰石中的部分 OH^- ，使正电子核素包含于磷灰石晶体结构中，获得正电子核素标记的磷灰石显影剂。

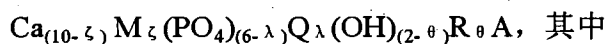
核素在衰变过程中发射正电子，这种正电子在机体组织中运行很短距离后（1mm），与周围物质中的电子发生湮灭辐射，产生方向相反，能量相等的两个 γ 光子。PET 显像即探测这些湮灭辐射光子，获得机体内正电子核素的断层分布图，从而揭示正电子核素标记的显影剂在机体内的空间位置分布、密度以及与特异受体靶组织或者细胞相结合的亲和力。

由于正电子核素与普通离子相比较,除放射性外,在化学性质上与普通离子是完全相同的。所以磷灰石显影剂与母体磷灰石的性质是一致的,在 PET 成像后可以直接对磷灰石进行相关的代谢动力学研究。在相关的动物实验中,不用处死动物,通过静脉注射将磷灰石显影剂引入动物体内后,一次 PET 成像即可实时获得磷灰石在动物全身的三维动态分布图像,而且用动态 PET 显像测定不同时刻血液以及各个器官放射浓度,可以计算磷灰石的药代动力学参数和药物代谢速率等,具有定量分析灵敏、准确及定位精确等特点,所用动物模型还可重复利用。

发明内容

本发明的目的是开发一类磷灰石显影剂,通过 PET 成像技术直接观测到磷灰石的在体分布情况,满足各类与磷灰石医用密切相关的在体评价工作。

一种磷灰石显影剂,其特征在于:该显影剂包含正电子核素的磷灰石晶体结构,通过在磷灰石合成过程中加入正电子核素置换磷灰石中的部分 OH^- 得到,其分子式为



M 为 Mg, Sr, La, Y, Ce 或 Zn, $0 \leq \zeta < 10$;

Q 为 CO_3^{2-} , $0 \leq \lambda < 6$;

R 为 CO_3^{2-} , F 或 Cl^- , $0 \leq \theta \leq 2$;

A 为 ^{18}F , ^{76}Br , ^{75}Br 或 ^{124}I 。

本发明的磷灰石显影剂的制备方法

其制备步骤包括:

(1) 配置步骤,按照所要制备的磷灰石的钙磷比,配制钙盐水溶液,浓度为 0.01~1 摩尔/升;配制磷盐水溶液,浓度为 0.006~0.6 摩尔/升;

(2) 调整 pH 值步骤,用氨水将步骤 (1) 配制的钙盐水溶液调至 pH 值 7.0~12,保持搅拌状态,恒温 60~90°C;

(3) 滴加步骤,将步骤 (1) 配制的磷盐水溶液滴加到钙盐水溶液中,随时向钙盐水溶液补充氨水,保持混合液 pH 值 7.0~12;

(4) 注入步骤,在步骤 (3) 的混合液中注入正电子核素,将混合液维持搅拌状态,在 60~90°C 恒温 2~3 小时,得到含磷灰石显影剂的悬浊液;所述的正电子核素是由回旋加速器或者发生器产生的 ^{18}F , ^{76}Br , ^{75}Br 或 ^{124}I ;

(5) 洗涤步骤,取出步骤 (4) 得到的含磷灰石显影剂的悬浊液,用去离子水洗涤 3~5

替换页(细则第26条)

次，得到磷灰石显影剂。

上述制备方法的配置步骤（1）中：所述的钙盐水溶液用四水硝酸钙、一水乙酸钙、氯化钙、氢氧化钙、碳酸钙中的任一种配制；所述的磷盐水溶液用磷酸、磷酸氢二铵、磷酸二氢铵中的任一种配制。

在配制所述的钙盐水溶液中添加改性阳离子镁、锶、锌、镧、铈、硼、钇中的一种或几种，改性阳离子占磷灰石显影剂中钙元素的摩尔比例为 $a\%$ ，其中， $0 \leq a < 100$ 。

在配制所述的磷盐水溶液中添加改性阴离子氟、氯、碳酸根中的一种或几种，改性阴离子占磷灰石显影剂中氢氧根基团和磷酸根基团的摩尔比例分别为 $b\%$ 和 $c\%$ ，其中， $0 \leq b < 100$ ， $0 \leq c < 100$ ，且 $b+c \neq 0$ ， $b+c \neq 200$ 。

所述的磷灰石显影剂的制造方法，其进一步特征，在于可以在封闭的防护体系内实现整个过程的自动化，连续化，终产物磷灰石显影剂的放化纯度可控。

所述的磷灰石显影剂的应用，其特征在于，可用于正电子发射断层成像进行实时成像，为磷灰石的生物医用评价提供新的理论和方法学指导。

所述的磷灰石显影剂的应用，其特征在于，用于制备包括磷灰石显影剂和可药用赋形剂的药物制剂，该药物制剂中包括本发明的磷灰石显影剂；药物制剂适合于作为成像促进剂给药，并且磷灰石显影剂的存在量足以获得或提高正电子发射断层成像。PET 成像技术让磷灰石作为药物或药物载体进入实质性研究。

本发明首次描述了一种磷灰石显影剂的制备方法及其 PET 成像，动物实验表明，从实验兔耳缘静脉将含磷灰石显影剂的注射液引入体内，不仅可通过正电子发射断层成像法对实验兔全身实时成像，而且用动态 PET 显像测定不同时刻血液以及各个器官放射浓度，可以计算磷灰石的药代动力学参数和药物代谢速率等。

以每只实验兔注射 1mCi 左右放射量的磷灰石显影剂为例，实验过程中兔子均没有出现死亡，PET 图象表明纳米羟基磷灰石（HAP）颗粒主要分布在兔子的肺部，肝部，脾脏，胃部，肾脏等主要脏器区域，而且至少在随后的 5 小时内，依然可以获得稳定的实验兔全身实时 PET 图。由此显示了在相对较长时间内，对磷灰石进行相关代谢动力学研究的巨大潜力。这类磷灰石显影剂在 PET 成像方面的应用，其进一步特征是，不仅为磷灰石的代谢动力学提供了新的技术平台，为磷灰石作为药物或药物载体的研究提供新的方法学和理论指导，而且有可能导致一类新的作用类型药物的发现。

附图说明

替换页(细则第26条)

图 1. 实施例 2 制备的氟取代羟基磷灰石显影剂在实验兔全身的实时分布 CT-PET 融合图

图 2. 实施例 6 制备的锌取代羟基磷灰石显影剂在实验兔全身的实时分布 CT-PET 融合图

具体实施方式

以下通过具体实例对本发明作进一步阐释。

实施例 1

配制同体积的 0.01 摩尔/升氢氧化钙水溶液和 0.006 摩尔/升磷酸水溶液，将氢氧化钙水溶液用氨水调好 pH 值 10，然后通过恒流泵把磷酸水溶液缓慢的滴加到氢氧化钙水溶液中，在滴加过程中维持油浴 90℃，滴加完后，将由回旋加速器产生的正电子核素 ^{18}F （或者 ^{76}Br ， ^{75}Br 、 ^{124}I ）注入混合液中，继续维持搅拌状态，恒温 60℃。2.5 小时后取出含磷灰石显影剂的悬浊液，用去离子水洗涤 3 次，测比活度为 0.014mCi/mg。

取健康新西兰大白兔 1 只，充分麻醉后，通过耳缘静脉注入 1.02mCi 放射量的磷灰石显影剂注射液。立即将实验兔固定好送上采样平台，通过 GE 公司 Discovery LS 型 CT-PET 仪器采样，获得 ^{18}F 标记的磷灰石显影剂在实验兔体内实时分布 CT-PET 融合图。

实验过程中兔子均没有出现死亡，PET 图象表明纳米 HAP 颗粒主要分布在兔子的肺部，肝部，脾脏，胃部，肾脏等主要脏器区域。在随后的 5 小时内，依然可以获得稳定的实验兔全身实时采样图。

实施例 2

配制同体积的 1 摩尔/升一水乙酸钙水溶液和 0.6 摩尔/升磷酸二氢铵水溶液，将一水乙酸钙用氨水调至 pH 值 7.0，按照钙与氟摩尔比为 10:0.01 在磷酸二氢铵水溶液加入氟化铵，然后通过恒流泵把溶有氟化铵的磷酸二氢铵水溶液缓慢的滴加到一水乙酸钙水溶液中，维持油浴 80℃，滴加结束后，将由回旋加速器产生的正电子核素 ^{18}F 注入混合液中，继续维持搅拌状态，恒温 60℃。3 小时后取出含磷灰石显影剂的悬浊液，用去离子水洗涤 3 次，测比活度为 0.134mCi/mg。

取健康新西兰大白兔 2 只，充分麻醉后，分别通过耳缘静脉注入 1.01mCi 量的磷灰石缓冲盐水分散液。立即将实验兔固定好送上采样平台，通过 GE 公司 Discovery LS 型 CT-PET 仪器采样，获得 ^{18}F 标记的磷灰石显影剂在实验兔体内实时分布 CT-PET 融合图。实验过程中兔子均没有出现死亡，PET 图象表明纳米 HAP 颗粒主要分布在兔子的肺部，肝部，

脾脏, 胃部, 肾脏等主要脏器区域。在随后的 5 小时内, 依然可以获得稳定的实验兔全身实时采样图。

实施例 3

配制同体积的 0.5 摩尔/升氯化钙水溶液和 0.3 摩尔/升磷酸氢二铵水溶液, 将氯化钙水溶液用氨水调好 pH 值 8.5, 并按照钙锌摩尔比为 10: 0.5 在氯化钙水溶液加入氯化锌, 按照钙与氟摩尔比为 10: 1 在磷酸氢二铵水溶液加入氟化铵, 然后通过恒流泵把磷酸氢二铵水溶液缓慢的滴加到氯化钙水溶液中, 维持油浴 60℃, 将由回旋加速器产生的正电子核素 ^{18}F 注入混合液中, 继续维持搅拌状态, 恒温 60℃。3 小时后取出含磷灰石显影剂的悬浊液, 用去离子水洗涤 5 次, 测比活度为 0.078mCi/mg。

取健康新西兰大白兔 2 只, 充分麻醉后, 分别通过耳缘静脉注入 4.17mCi 量的磷灰石缓冲盐水分散液。立即将实验兔固定好送上采样平台, 通过 GE 公司 Discovery LS 型 CT-PET 仪器采样, 获得 ^{18}F 标记的磷灰石显影剂在实验兔体内实时分布 CT-PET 融合图。实验过程中兔子均没有出现死亡, PET 图象表明纳米 HAP 颗粒主要分布在兔子的肺部, 肝部, 脾脏, 胃部, 肾脏等主要脏器区域。至少在随后的 20 小时内, 依然可以获得稳定的实验兔全身实时采样图。

实施例 4

配制同体积的 0.6 摩尔/升四水硝酸钙水溶液和 0.36 摩尔/升磷酸氢二铵水溶液, 将四水硝酸钙水溶液用氨水调好 pH 值 12, 并按照钙锶摩尔比为 10: 1 加入硝酸锶, 然后通过恒流泵把磷酸氢二铵水溶液缓慢的滴加到四水硝酸钙水溶液中, 维持油浴 60℃, 将由回旋加速器产生的正电子核素 ^{18}F 注入混合液中, 继续维持搅拌状态, 恒温 60℃。3 小时后取出含磷灰石显影剂的悬浊液, 用去离子水洗涤 3 次, 含磷灰石显影剂的悬浊液, 用去离子水洗涤 3 次, 测比活度为 0.251mCi/mg。

取健康新西兰大白兔 2 只, 充分麻醉后, 分别通过耳缘静脉注入 2.03mCi 量的磷灰石缓冲盐水分散液。立即将实验兔固定好送上采样平台, 通过 GE 公司 Discovery LS 型 CT-PET 仪器采样, 获得 ^{18}F 标记的磷灰石显影剂在实验兔体内实时分布 CT-PET 融合图。实验过程中兔子均没有出现死亡, PET 图象表明纳米 HAP 颗粒主要分布在兔子的肺部, 肝部, 脾脏, 胃部, 肾脏等主要脏器区域。至少在随后的 10 小时内, 依然可以获得稳定的实验兔全身实时采样图。

替换页(细则第26条)

实施例 5

配制同体积的 1 摩尔/升氯化钙水溶液和 0.6 摩尔/升磷酸氢二铵水溶液，将氯化钙水溶液用氨水调好 pH 值 12，并按照钙与锶摩尔比为 10: 0.01 加入氯化锶，然后通过恒流泵把磷酸氢二铵水溶液缓慢的滴加到氯化钙水溶液中，维持油浴 60℃，将由回旋加速器产生的正电子核素 ^{18}F 注入混合液中，继续维持搅拌状态，恒温 60℃。3 小时后取出含磷灰石显影剂的悬浊液，用去离子水洗涤 4 次，测比活度为 0.134mCi/mg。

取健康新西兰大白兔 2 只，充分麻醉后，分别通过耳缘静脉注入 1.18mCi 量的磷灰石缓冲盐水分散液。立即将实验兔固定好送上采样平台，通过 GE 公司 Discovery LS 型 CT-PET 仪器采样，获得 ^{18}F 标记的磷灰石显影剂在实验兔体内实时分布 CT-PET 融合图。实验过程中兔子均没有出现死亡，PET 图象表明纳米 HAP 颗粒主要分布在兔子的肺部，肝部，脾脏，胃部，肾脏等主要脏器区域。在随后的 5 小时内，依然可以获得稳定的实验兔全身实时采样图。

实施例 6

配制同体积的 0.8 摩尔/升一水乙酸钙水溶液和 0.48 摩尔/升磷酸氢二铵水溶液，将一水乙酸钙水溶液用氨水调好 pH 值 12，按照钙与锌摩尔比为 10: 0.01 在乙酸钙水溶液加入乙酸锌，然后通过恒流泵把磷酸氢二铵水溶液缓慢的滴加到一水乙酸钙水溶液中，维持油浴 70℃。将由回旋加速器产生的正电子核素 ^{18}F 注入混合液中，继续维持搅拌状态，恒温 60℃。3 小时后取出含磷灰石显影剂的悬浊液，用去离子水洗涤 3 次，测比活度为 0.134mCi/mg。

取健康新西兰大白兔 2 只，充分麻醉后，分别通过耳缘静脉注入 3.12mCi 量的磷灰石缓冲盐水分散液。立即将实验兔固定好送上采样平台，通过 GE 公司 Discovery LS 型 CT-PET 仪器采样，获得 ^{18}F 标记的磷灰石显影剂在实验兔体内实时分布 CT-PET 融合图。实验过程中兔子均没有出现死亡，PET 图象表明纳米 HAP 颗粒主要分布在兔子的肺部，肝部，脾脏，胃部，肾脏等主要脏器区域。在随后的 15 小时内，依然可以获得稳定的实验兔全身实时采样图。

实施例 7

配制同体积的 0.2 摩尔/升四水硝酸钙水溶液和 0.012 摩尔/升磷酸氢二铵水溶液，将四

替换页(细则第26条)

水硝酸钙水溶液用氨水调好 pH 值 9, 并按照钙钇摩尔比为 10: 0.5 在四水硝酸钙水溶液加入氧化钇, 按钙与碳酸根摩尔比为 10: 2 在磷酸氢二铵水溶液中通入 CO_2 , 然后通过恒流泵把磷酸氢二铵水溶液缓慢的滴加到四水硝酸钙水溶液中, 维持油浴 70°C 。将由回旋加速器产生的正电子核素 ^{18}F 注入混合液中, 继续维持搅拌状态, 恒温 60°C 。3 小时后取出含磷灰石显影剂的悬浊液, 用去离子水洗涤 3 次, 测比活度为 0.124mCi/mg 。

取健康新西兰大白兔 2 只, 充分麻醉后, 分别通过耳缘静脉注入 3.10mCi 量的磷灰石缓冲盐水分散液。立即将实验兔固定好送上采样平台, 通过 GE 公司 Discovery LS 型 CT-PET 仪器采样, 获得 ^{18}F 标记的磷灰石显影剂在实验兔体内实时分布 CT-PET 融合图。实验过程中兔子均没有出现死亡, PET 图象表明纳米 HAP 颗粒主要分布在兔子的肺部, 肝部, 脾脏, 胃部, 肾脏等主要脏器区域。在随后的 15 小时内, 依然可以获得稳定的实验兔全身实时采样图。

实施例 8

配制同体积的 0.1 摩尔/升碳酸钙水溶液和 0.06 摩尔/升磷酸铵水溶液, 将碳酸钙水溶液用氨水调好 pH 值 9.5, 按照钙钡摩尔比为 10: 0.1 在碳酸钙水溶液加入氯化钡, 然后通过恒流泵把磷酸铵水溶液缓慢的滴加到碳酸钙水溶液中, 维持油浴 60°C , 将由回旋加速器产生的正电子核素 ^{18}F 注入混合液中, 继续维持搅拌状态, 恒温 60°C 。3 小时后取出含磷灰石显影剂的悬浊液, 用去离子水洗涤 3 次, 测比活度为 0.058mCi/mg 。

取健康新西兰大白兔 2 只, 充分麻醉后, 分别通过耳缘静脉注入 3.00mCi 量的磷灰石缓冲盐水分散液。立即将实验兔固定好送上采样平台, 通过 GE 公司 Discovery LS 型 CT-PET 仪器采样, 获得 ^{18}F 标记的磷灰石显影剂在实验兔体内实时分布 CT-PET 融合图。实验过程中兔子均没有出现死亡, PET 图象表明纳米 HAP 颗粒主要分布在兔子的肺部, 肝部, 脾脏, 胃部, 肾脏等主要脏器区域。至少在随后的 15 小时内, 依然可以获得稳定的实验兔全身实时采样图。

实施例 9

配制同体积的 0.5 摩尔/升氯化钙水溶液和 0.3 摩尔/升磷酸氢二铵水溶液, 将氯化钙水溶液用氨水调好 pH 值 8.5, 并按照钙镁摩尔比为 10: 5 在氯化钙水溶液加入氯化镁, 按钙与碳酸根摩尔比为 10: 0.8 在在磷酸氢二铵水溶液加通入 CO_2 , 然后通过恒流泵把磷酸氢二铵水溶液缓慢的滴加到氯化钙水溶液中, 维持油浴 60°C , 将由回旋加速器产生的正电子

核素 ^{18}F 注入混合液中，继续维持搅拌状态，恒温 60°C 。3 小时后取出含磷灰石显影剂的悬浊液，用去离子水洗涤 4 次，测比活度为 0.140mCi/mg 。

取健康新西兰大白兔 2 只，充分麻醉后，分别通过耳缘静脉注入 1.17mCi 量的磷灰石缓冲盐水分散液。立即将实验兔固定好送上采样平台，通过 GE 公司 Discovery LS 型 CT-PET 仪器采样，获得 ^{18}F 标记的磷灰石显影剂在实验兔体内实时分布 CT-PET 融合图。实验过程中兔子均没有出现死亡，PET 图象表明纳米 HAP 颗粒主要分布在兔子的肺部，肝部，脾脏，胃部，肾脏等主要脏器区域。至少在随后的 5 小时内，依然可以获得稳定的实验兔全身实时采样图。

实施例 10

配制同体积的 0.1 摩尔/升氯化钙水溶液和 0.06 摩尔/升磷酸二氢铵水溶液，将氯化钙水溶液用氨水调好 pH 值 8.5 ，并按照钙锶摩尔比为 $10:0.5$ 在氯化钙水溶液加入氯化锶，按照钙氟摩尔比为 $10:0.25$ 在磷酸二氢铵水溶液加入氟化铵，然后通过恒流泵把磷酸二氢铵水溶液缓慢的滴加到氯化钙水溶液中，维持油浴 60°C ，将由回旋加速器产生的正电子核素 ^{18}F 注入混合液中，继续维持搅拌状态，恒温 60°C 。3 小时后取出含磷灰石显影剂的悬浊液，用去离子水洗涤 5 次，测比活度为 0.164mCi/mg 。

取健康新西兰大白兔 2 只，充分麻醉后，分别通过耳缘静脉注入 2.58mCi 量的磷灰石缓冲盐水分散液。立即将实验兔固定好送上采样平台，通过 GE 公司 Discovery LS 型 CT-PET 仪器采样，获得 ^{18}F 标记的磷灰石显影剂在实验兔体内实时分布 CT-PET 融合图。实验过程中兔子均没有出现死亡，PET 图象表明纳米 HAP 颗粒主要分布在兔子的肺部，肝部，脾脏，胃部，肾脏等主要脏器区域。至少在随后的 10 小时内，依然可以获得稳定的实验兔全身实时采样图。

权 利 要 求 书

1. 一种磷灰石显影剂，其特征在于：该显影剂为包含正电子核素的磷灰石晶体结构，通过在磷灰石合成过程中加入正电子核素置换磷灰石中的部分 OH^- 得到，其分子式为：

$\text{Ca}_{(10-\zeta)}\text{M}_{\zeta}(\text{PO}_4)_{(6-\lambda)}\text{Q}_{\lambda}(\text{OH})_{(2-\theta)}\text{R}_{\theta}\text{A}$ ，其中

M 为 Mg, Sr, La, Y, Ce 或 Zn, $0 \leq \zeta < 10$;

Q 为 CO_3^{2-} , $0 \leq \lambda < 6$;

R 为 CO_3^{2-} , F⁻ 或 Cl^- , $0 \leq \theta \leq 2$;

A 为 ^{18}F , ^{76}Br , ^{75}Br 或 ^{124}I 。

2. 如权利要求 1 所述的磷灰石显影剂的制备方法，其特征在于包括：

(1) 配置步骤，按照所要制备的磷灰石的钙磷比，配制钙盐水溶液，浓度为 0.01~1 摩尔/升；配制磷盐水溶液，浓度为 0.006~0.6 摩尔/升；

(2) 调整 pH 值步骤，用氨水将步骤 (1) 配制的钙盐水溶液调至 pH 值 7.0~12，保持搅拌状态，恒温 60~90℃；

(3) 滴加步骤，将步骤 (1) 配制的磷盐水溶液滴加到钙盐水溶液中，随时向钙盐水溶液补充氨水，保持混合液 pH 值 7.0~12；

(4) 注入步骤，在步骤 (3) 的混合液中注入正电子核素，将混合液维持搅拌状态，在 60~90℃ 恒温 2~3 小时，得到含磷灰石显影剂的悬浊液；所述的正电子核素是由回旋加速器或者发生器产生的 ^{18}F , ^{76}Br , ^{75}Br 或 ^{124}I ；

(5) 洗涤步骤，取出步骤 (4) 得到的含磷灰石显影剂的悬浊液，用去离子水洗涤 3-5 次，得到磷灰石显影剂。

3. 如权利要求 2 所述的磷灰石显影剂的制备方法，其特征在于，所述配置步骤 (1) 中：所述的钙盐水溶液用四水硝酸钙、一水乙酸钙、氯化钙、氢氧化钙、碳酸钙中的任一种配制；所述的磷盐水溶液用磷酸、磷酸氢二铵、磷酸二氢铵中的任一种配制。

4. 如权利要求 3 所述的磷灰石显影剂的制备方法，其特征在于，在配制所述的钙盐水溶液中添加改性阳离子镁、锶、锌、镧、铈、硼、钇中的一种或几种，改性阳离子占磷灰石显影剂中钙元素的摩尔比例为 a%，其中， $0 \leq a < 100$ 。

替换页(细则第26条)

5. 如权利要求 3 所述的磷灰石显影剂的制备方法, 其特征在于, 在配制所述的磷盐水溶液中添加改性阴离子氟、氯、碳酸根中的一种或几种, 改性阴离子占磷灰石显影剂中氢氧根基团和磷酸根基团的摩尔比例分别为 $b\%$ 和 $c\%$, 其中, $0 \leq b < 100$, $0 \leq c < 100$, 且 $b+c \neq 0$, $b+c \neq 200$ 。

6. 权利要求 1 所述的磷灰石显影剂的应用, 其特征在于用于正电子发射断层成像进行实时成像。

7. 包括磷灰石显影剂和可药用赋形剂的药物制剂, 其特征在于, 该药物制剂中包括权利要求 1 所述的磷灰石显影剂; 药物制剂适合于作为成像促进剂给药, 并且磷灰石显影剂的存在量足以获得或提高正电子发射断层成像。

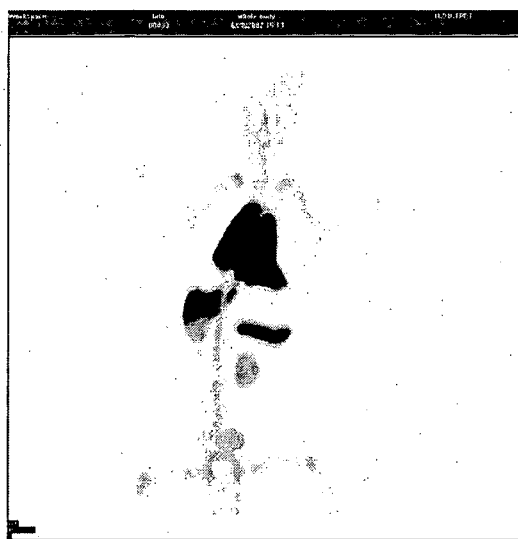


图 1

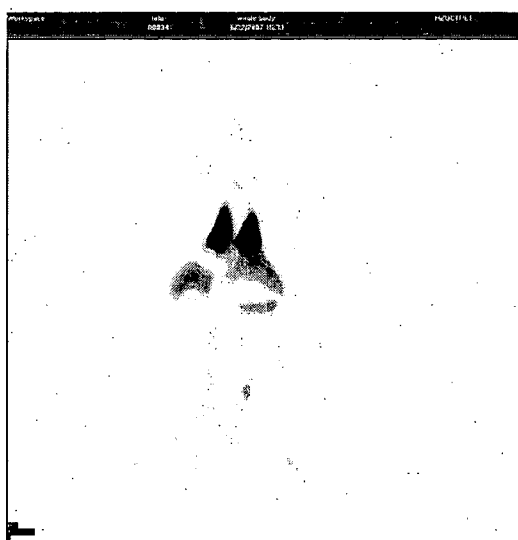


图 2

替换页(细则第26条)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/071841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K51/02 (2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K51/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, WPI, EPODOC, PAJ: apatite, imaging agent, developer, developing agent, labelled, nuclein, nuclide, positron, halogen, fluorine, brine, iodine, modified

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN101125208A (HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 20 Feb.2008 (20.02.2008) claims 1-7	1-7
X	Markus Mitterhauser et al. Binding studies of [¹⁸ F]-fluoride and polyphosphonates radiolabelled with [¹¹¹ In],[^{99m} Tc],[¹⁵³ Sm],and [¹⁸⁸ Re] on bone compartments: a new model for the pre vivo evaluation of bone seekers? Bone, 2004, Vol.34, No.5, pages 835-844, ISSN 8756-3282	1-7
X	Sally Joyston-bechal et al. The role of iso-ionic exchange in the uptake of ¹⁸ F labelled fluoride by hydroxyapatite and enamel. Archs oral Biol. 1967, Vol.12, pages 1097-1105, ISSN 0003-9969	1-7
A	US4243652A (PROCTER & GAMBLE CO.) 06 Jan.1981(06.01.1981) Columns 3-4	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 28 Oct.2008 (28.10.2008)	Date of mailing of the international search report 13 Nov. 2008 (13.11.2008)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer WANG Jing Telephone No. (86-10)62414023

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/071841

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO2005/079867A2 (ALGETA AS et al.) 01 Sep.2005 (01.09.2005) description, pages 4-21	1-7
A	JP 6-58932A (YAMASA SHOYU KK) 04 Mar.1994(04.03.1994) all document	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2008/071841

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101125208A	20.02.2008	NONE	
US4243652A	06.01.1981	GB2027258A	13.02.1980
		JP55015484A	02.02.1980
		CA1124175A	25.05.1982
		CH640739A	31.01.1984
WO2005/079867A2	01.09.2005	NO20064232A	19.09.2006
		EP1735013A2	27.12.2006
		AU2005215234A1	01.09.2005
		MXPA06009375A	01.11.2006
		BRPI0507824A	10.07.2007
		KR20070038030A	09.04.2007
		CN1972720A	30.05.2007
		JP2007528373T	11.10.2007
		INDELNP200604764E	31.08.2007
		ZA200606728A	27.12.2007
JP 6-58932A	04.03.1994	NONE	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2008/071841

A. 主题的分类

A61K51/02 (2006.01)i

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: A61K51/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, WPI, EPODOC, PAJ: 磷灰石, 显影剂, 显像剂, 标记, 核素, 正电子, 卤素, 氟, 溴, 碘, 改性, apatite, imaging agent, developer, developing agent, labelled, nuclein, nuclide, positron, halogen, fluorine, brine, iodine, modified

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN101125208A (华中科技大学) 20.2 月 2008 (20.02.2008), 权利要求 1-7	1-7
X	Markus Mitterhauser et al. Binding studies of [¹⁸ F]-fluoride and polyphosphonates radiolabelled with [¹¹¹ In],[^{99m} Tc],[¹⁵³ Sm],and [¹⁸⁸ Re] on bone compartments: a new model for the pre vivo evaluation of bone seekers? Bone, 2004, Vol.34, No.5, pages 835-844, ISSN 8756-3282	1-7
X	Sally Joyston-bechal et al. The role of iso-ionic exchange in the uptake of ¹⁸ F labelled fluoride by hydroxyapatite and enamel. Archs oral Biol. 1967, Vol.12, pages 1097-1105, ISSN 0003-9969	1-7
A	US4243652A (PROCTER & GAMBLE CO.) 06.1 月 1981(06.01.1981) 第 3-4 栏	1-7

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
28.10 月 2008 (28.10.2008)

国际检索报告邮寄日期
13.11 月 2008 (13.11.2008)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员
王静
电话号码: (86-10) 62414023

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO2005/079867A2 (ALGETA AS et al.) 01.9 月 2005 (01.09.2005) 说明书第 4-21 页	1-7
A	JP 特开平 6-58932A (YAMASA SHOYU KK) 04.3 月 1994(04.03.1994) 全文	1-7

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/071841

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101125208A	20.02.2008	无	
US4243652A	06.01.1981	GB2027258A	13.02.1980
		JP55015484A	02.02.1980
		CA1124175A	25.05.1982
		CH640739A	31.01.1984
WO2005/079867A2	01.09.2005	NO20064232A	19.09.2006
		EP1735013A2	27.12.2006
		AU2005215234A1	01.09.2005
		MXPA06009375A	01.11.2006
		BRPI0507824A	10.07.2007
		KR20070038030A	09.04.2007
		CN1972720A	30.05.2007
		JP2007528373T	11.10.2007
		INDELNP200604764E	31.08.2007
		ZA200606728A	27.12.2007
JP 特开平 6-58932A	04.03.1994	无	