

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810179982. X

[51] Int. Cl.

C07D 407/12 (2006.01)

C07B 45/00 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 6 月 3 日

[11] 公开号 CN 101445503A

[22] 申请日 2008.11.28

[21] 申请号 200810179982. X

[30] 优先权

[32] 2007.11.30 [33] EP [31] 07023206.1

[71] 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 R·布林德 G·芬克 E·霍斯

H·-J·凯特兹亚

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张轶东 范 赤

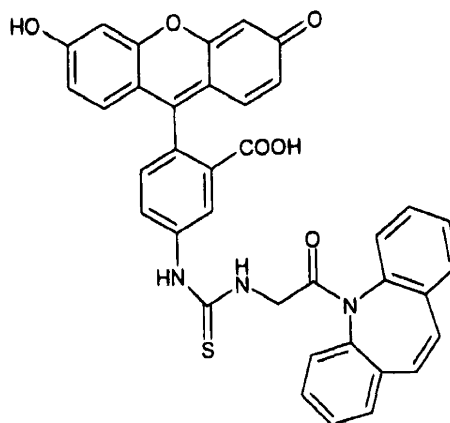
权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 4 页

[54] 发明名称

含有硫脲接头的轭合物的稳定化

[57] 摘要

本发明涉及含有硫脲接头的轭合物的稳定化。本发明公开了一种含有轭合物和游离形式的硫脲或其衍生物的组合物，该轭合物含有通过硫脲接头共价连接的两个部分。本发明还涉及稳定含有通过硫脲接头共价连接的两个部分的轭合物的方法，该方法包括提供轭合物，向其中加入游离形式的硫脲或其衍生物，从而使轭合物稳定的步骤，本发明还涉及包含轭合物和游离形式的硫脲或其衍生物的组合物的用途，该轭合物含有通过硫脲接头共价连接的两个部分。



1. 一种组合物, 含有
 - a) 含有通过硫脲接头共价连接的两个部分的纯化的轭合物和
 - b) 游离形式的硫脲或其衍生物。
2. 权利要求 1 的组合物, 其中所述的轭合物含有能够与结合配偶体结合的至少第一部分。
3. 权利要求 2 的组合物, 其中所述基团能够与抗体结合。
4. 权利要求 1-3 中任一项的组合物, 其中在所述的轭合物中包含作为标记基团的至少第二部分。
5. 权利要求 1-4 中任一项的组合物, 其中游离形式的硫脲以与轭合物中包含的硫脲接头相比至少等摩尔的浓度存在。
6. 一种用于稳定含有通过硫脲接头共价连接的两个部分的轭合物的方法, 该方法包括
 - a) 提供轭合物
 - b) 向其中加入游离形式的硫脲或其衍生物和
 - c) 从而使轭合物稳定。
7. 权利要求 6 的方法, 其中所述的轭合物含有能够与结合配偶体结合的至少第一部分。
8. 权利要求 6 或 7 的方法, 其中所述的轭合物含有作为标记基团的至少第二部分。
9. 权利要求 6-8 中任一项的方法, 其中所述游离形式的硫脲以与所述轭合物中包含的硫脲接头相比至少等摩尔浓度的最终浓度被加入到产物中。
10. 硫脲或其衍生物作为含有通过硫脲接头共价连接的两个部分的轭合物的稳定剂的用途。

含有硫脲接头的轭合物的稳定化

发明背景

本发明公开了一种含有轭合物和游离形式的硫脲或其衍生物的组合，该轭合物含有通过硫脲接头共价连接的两个部分。本发明还涉及用于稳定含有通过硫脲接头共价连接的两个部分的轭合物的方法，该方法包括提供轭合物，向其中加入游离形式的硫脲或其衍生物，从而使轭合物稳定的步骤，本发明还涉及包含轭合物和游离形式的硫脲或其衍生物的组合物的用途，该轭合物含有通过硫脲接头共价连接的两个部分。

许多不同的均一和杂双功能接头可供化学家使用，通过这种接头共价连接人们感兴趣的两个部分。硫脲是一种短的、方便使用的场双功能接头。

一旦评价场双功能接头的适用性，硫脲作为接头总是被尝试将两个部分的连接在一起，以获得通过硫脲接头共价连接的这两个部分的轭合物。

在某些情况下硫脲的应用会产生其他期望的和有利的效果。硫脲接头的这种优点例如被描述在 US 6,586,460 中。例如，硫脲接头也可表示使感兴趣的两个部分之间产生合适距离的接头。在某些其他情况中，存在于相互接头中的反应基团保证了硫脲的应用。或者，视情况而定，合成含有感兴趣的基团之一并且硫脲已经与其相连的第一中间产物，从而允许其通过硫脲上仍然可用于耦合的游离氨基与第二个感兴趣的基团耦合。

通常硫脲接头只是表示最方便的均双功能接头的选择。

含有硫脲接头的轭合物需要被小心存储，而硫脲接头通常相当稳定。然而，在存储条件不能被广泛地控制的情况中，例如在非冷藏运输体系的运输期间，含有硫脲接头的轭合物可能会降解。

在运输应力条件下热应力的消极影响也可能会变得明显，并且需要补偿措施。例如，如果含有通过硫脲接头共价连接的两个部分，如被分析物和标记物的轭合物用作免疫检测中所谓的示踪剂，该试剂在运输和在分析仪的运输时应尽可能稳定。

显然，如果能够阻止含有通过硫脲接头共价连接的两个部分的轭合物降解，

脒合物从而得到保护或稳定, 将是十分有利的。通过该稳定作用, 脒合物的降解将减少。这将改善在装运中或长期储存条件下该脒合物的稳定性。

现已发现并可以确定的是如果在含有通过硫脒接头共价连接的两个部分的脒合物中加入游离形式的硫脒或其适当的衍生物可以非常有效地减少该脒合物的降解。

本发明描述的组合物和方法适合改善含有通过硫脒接头共价连接的两个部分的脒合物在运输条件下和在分析仪中运输时的稳定性。

发明概述

本发明公开了一种含有脒合物和游离形式的硫脒或其衍生物的组合物, 该脒合物含有通过硫脒接头共价连接的两个部分。

本发明描述了稳定含有通过硫脒接头共价连接的两个部分的脒合物的方法, 该方法包括提供脒合物, 向其中加入游离形式的硫脒或其衍生物, 以及从而使脒合物稳定的步骤。

本发明还公开了硫脒或其适当的衍生物作为含有通过硫脒接头共价连接的两个部分的脒合物的稳定剂的广泛的适用性和用途。

发明详述

在第一个具体实施方式中本发明涉及一种含有纯化的脒合物和游离形式的硫脒或其衍生物的组合物, 该脒合物含有通过硫脒接头共价连接的两个部分。

如上文所述, 本发明的发明人发现游离形式的硫脒可以稳定含有硫脒接头的脒合物, 尤其当需要稳定的脒合物被以液态储存时。本领域技术人员可以理解, 这种稳定作用不一定需要使用游离形式的硫脒, 因为也可以使用对于稳定作用具有相似化学性质的硫脒的衍生物。本领域技术人员可以容易地选择合适的硫脒衍生物。合适的非限制性的硫脒衍生物的例子是双硫脒、N-乙酰硫脒、2-咪唑啉硫脒、N,N'-二甲基硫脒、1-甲基-2-硫脒和1,1,3,3-四甲基-2-硫脒。优选的硫脒衍生物为硫脒的烷基化形式, 其中硫脒的一、二、三或全部四个氢原子被低级烷基, 即具有六个或更少碳原子的烷基取代。优选的烷基为甲基和/或乙基。其他优选的硫脒的一个或所有氮原子上的取代基包括乙酰基、C1-C6 烯基和硫脒。在更优选的硫脒衍生物中, 两个氮原子之间存在含有两个或三个碳原子的烷基或亚烷基桥。本领域技术人员可以理解, 也可以使用游离形式的硫脒和硫脒衍生物的混合物或使用不同硫脒衍生物的混合物来稳定含有硫脒接头的

轭合物。

术语“纯化的”是指与反应中间产物和反应副产物的浓度相比期望的轭合物的浓度。纯化的轭合物是指该轭合物的制剂包括至少 75%、或 80%、或 85%、或 90%、或 95%、96%、97%、98% 或至少 99% 感兴趣的轭合物。优选纯化的浓度分别为至少 90%、至少 95%、或至少 98%。

通过硫脲连接桥共价连接的基团可以是任何有机化学或生物化学中感兴趣的基团。优选至少一个基团具有 100 道尔顿或更大的分子量，或优选 150 或 200 道尔顿或更大。还优选所有基团都具有 100 道尔顿或更大的分子量，或优选 150 或 200 道尔顿或更大。优选至少通过硫脲接头连接的两个部分中的一个具有 20000 道尔顿或更小的分子量，优选 10000 道尔顿或更小或 5000 道尔顿或更小。

优选本发明的组合物中所含的轭合物为式 I 化合物。

式 I: $R_1R_2-N-CS-N-R_3R_4$

其中 R1 表示能与结合配偶体结合的第一部分，其中 R2 和 R3 独立地表示 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烯基或乙酰基，或其中 R2 和 R3 在两个氮原子之间 C2 或 C3 烷基链或形成亚烷基桥，其中 R4 代表标记物。

优选本发明的组合物含有至少能与结合配偶体结合的第一部分。

优选结合配偶体是特异性结合对的成员。生物学、生物化学或免疫化学中众所周知并且合适的结合对是能与抗体结合的半抗原或抗原，能与抗生物素蛋白或抗生蛋白链菌素结合的生物素或生物素类似物，例如氨基生物素、亚氨基生物素或脱硫生物素，能与凝集素结合的糖，能与互补核酸结合的核酸或核酸类似物，能与配体结合的受体，例如能够与类固醇激素结合的类固醇激素受体。这些结合对也可以是指生物亲合结合对。优选的结合对成员是半抗原或抗原，以及分别与这些半抗原或抗原结合的抗体。还优选肽类结合对，例如通过噬菌体展示可获得的（参见例如 Allen 等，TIBS 20（1995）511-516）。

在优选的实施例中，与至少第一部分结合的结合配偶体是抗体，第一部分表示被分析物或被分析物的衍生物。

结合配偶体对其相应的靶分子即结合对的第二个配偶体具有至少为 10^7 L/mol 的亲合力。结合配偶体对其靶分子优选具有 10^8 L/mol，更优选为 10^9 L/mol 的亲合力。

同样优选的是，结合配偶体与感兴趣的靶分子特异性结合。本领域技术人

员可以理解的是术语特异性通常还用于表示样品中除靶分子之外的双分子不会显著地与特异性结合试剂结合。优选地，与双分子而不与靶分子结合的水平得到的亲和力仅为对靶分子亲和力的 10% 或更小，更优选对靶分子只有 5% 或更小的亲和力。最优选特异性结合配偶体将达到上述亲和力和特异性的最小标准。

优选形成根据本发明的方法或在本发明的组合物中使其稳定的轭合物的一部分的至少第一部分为低分子量的被分析物或其免疫等效衍生物。

优选该低分子量的被分析物具有 2000 道尔顿或更小的分子量。术语免疫等效衍生物用于表示至少第一部分不一定与感兴趣的低分子量被分析物完全相同。相反常常使用与所述被分析物的结构类似物或衍生物形成如上所述的轭合物。只要被分析物衍生物以相同的方式与检测感兴趣的所述分析物中使用的结合配偶体结合，则其足以作为靶被分析物的等效物或取代物。优选地，第一部分能够与抗体结合。

优选的低分子量被分析物是治疗药物和滥用药物。治疗药物优选选自由氨基糖甙类，如阿米卡嗪、庆大霉素和妥布霉素 (trobramicin)、卡马西平、利多卡因、普鲁卡因胺，巴比妥类，如苯巴比妥酸盐和司可巴比妥、苯妥英、扑米酮、奎尼丁、甲状腺素、T3、茶碱、丙戊酸、万古霉素和所有其生理代谢物或衍生物组成的组。

滥用药物优选选自由苯丙胺、可卡因和可卡因代谢物如苯甲酰芽子碱、去氧麻黄碱、阿片和阿片衍生物、大麻素类，如四氢大麻酚和苯环立定组成的组。

更优选的靶分析物是叶酸盐，尤其是在血浆和红细胞中均含有的所谓的总叶酸。

优选靶被分析物是免疫抑制剂。该免疫抑制剂优选选自由环孢霉素 A (CsA)、霉酚酸酯 (MMF)、雷帕霉素 (RAPA，也被称为西罗莫司)、他克莫司 (FK-506)、硫唑嘌呤 (AZA) 和甲泼尼龙 (MP) 组成的组。

在更优选的具体实施方式中，在本发明组合物中含有的轭合物包含标记物。标记物分别是可直接或间接探测的物质。

本发明的标记物是可直接探测的标记物或可间接探测的标记物。这些类型的标记物都是本领域技术人员众所周知的，本领域技术人员可根据其需要选择合适的标记物。

众所周知和优选的可直接探测的标记物是发光基团，如化学发光基团，例

如吡啶酯或二氧杂环丁烷类，或荧光染料，例如荧光素、香豆素、罗丹明、噁嗪、试卤灵、青色素或其衍生物。其他优选的可直接探测的标记基团是发光金属络合物，如钆或镧络合物，酶，如 ELISA 方法中使用的酶或例如 CEDIA 中使用的部分酶（克隆酶供体免疫测定，如 EP-A 0 061 88），以及放射性同位素。

间接探测标记物是载有如前所述的直接探测标记物能够与特异性结合配偶体结合的基团。

优选的间接探测标记物是高亲和力结合对的低分子量结合配偶体，例如能与抗体结合的半抗原，能与抗生物素蛋白或抗生蛋白链菌素结合的生物素，或能与互补核酸结合的核酸。半抗原是分子量小于 2kDa，优选小于 1.5kDa，最优选小于 1kDa 的小分子。半抗原本身不是免疫原的。然而，当轭合物与适当载体分子结合时，该轭合物可用于使半抗原成为免疫原，从而产生适当的免疫效应。抑制不同种类半抗原的多克隆和单克隆抗体是本领域众所周知的。众所周知和优选的半抗原是例如生物素、二硝基苯基磷酸盐、类固醇荷尔蒙、许多低分子量药物、地高辛和异羟基洋地黄毒甙元。

为了获得含有硫脲接头的轭合物适当的稳定化，本领域技术人员将测定最适合达到所需效果的轭合物与游离硫脲的分子比例。在优选的具体实施方式中本发明的组合物将含有与轭合物中硫脲接头至少等摩尔浓度的游离形式的硫脲或其衍生物。本发明的组合物还优选含有超过轭合物中硫脲接头至少 10 摩尔的游离形式的硫脲或其衍生物。

优选本发明组合物含有超过需要稳定/保护的含硫脲接头的轭合物浓度约 100 倍摩尔的游离形式的硫脲或其衍生物。

高浓度的硫脲或其衍生物对需要稳定的轭合物不具有消极的影响。本领域技术人员可以容易地选择其所需要使用的硫脲或其衍生物的最高浓度。与需要稳定/保护的含硫脲接头的轭合物的浓度相比，优选本发明的组合物含有超过或小于约 10^5 倍摩尔的游离形式的硫脲或其衍生物。还优选与需要稳定/保护的含硫脲接头的轭合物的浓度相比，超过的摩尔数为 10^4 倍或更小，或 5000 倍或更小。

在优选的具体实施方式中，本发明涉及稳定含有通过硫脲接头共价连接的两个部分的轭合物的方法，该方法包括：提供轭合物，向其中加入游离形式的硫脲或其衍生物，从而使轭合物稳定。

通常含有通过硫脲接头共价连接的两个部分的轭合物是化学合成的, 通过适当的方法, 例如色谱法纯化目标轭合物。通常在适当的储存条件下存放轭合物, 优选在制造含有轭合物的液体组合物之前将轭合物一直冷冻。液体, 优选缓冲液, 在被加入轭合物中时, 可以已经含有游离形式的硫脲或其衍生物, 或者这些稳定剂可以与轭合物一起, 或在其之后被加入液体中。

本领域技术人员可以理解, 稳定含有共价连接两个部分的硫脲接头的轭合物的方法可以分别使用如上文进一步描述的任意优选的轭合物和基团来实施。

优选将以含有共价连接两个部分的硫脲接头的轭合物实施该方法, 该轭合物含有可以与结合配偶体结合的至少第一部分。

还优选本方法可以用于稳定含有硫脲接头的轭合物, 该硫脲接头共价连接两个部分, 该轭合物含有的至少第二部分是标记基团。

还优选本方法可以用于稳定含有硫脲接头的轭合物, 该硫脲接头共价连接两个部分, 该轭合物含有可以与结合配偶体结合的至少第一部分和是标记基团的至少第二部分。

优选该用于稳定含有共价连接两个部分的硫脲接头的轭合物的方法通过加入游离形式的硫脲或其衍生物来实施, 该游离形式的硫脲或硫脲衍生物的最终浓度至少与轭合物中硫脲接头的浓度相等或最多超过 10^5 倍摩尔。

更优选的具体实施方式涉及硫脲或其衍生物作为含有通过硫脲接头共价连接的两个部分的轭合物的稳定剂的用途。

提供下列实施例和附图以帮助理解本发明, 本发明的实际范围如所附的权利要求中所述。应理解的是, 可以按照不背离本发明精神的步骤进行修改。

附图说明

图1 卡马西平-荧光素轭合物的结构

所述轭合物含有能够与结合配偶体结合的基团(通过抗体结合至此的卡马西平)和通过硫脲相互连接的标记物(荧光素)。

图2 卡马西平示踪剂的应力稳定性

描述了示踪剂制剂在 45°C 的示踪剂稳定性, 所述示踪剂制剂不含添加剂(无添加剂), 或分别含有抗坏血酸(AA)、硫脲(THU)、亚硫酸钠(Na_2SO_3) (亚硫酸盐)、1,4-二硫苏糖醇(DTE)。所示时间点分别为0、1、2、3和4周。

图3 在对照组对比条件下示踪剂轭合物的移动稳定性/不稳定性

通过将其和示踪剂制剂在分析仪中放置 12 周来测定含有三种不同浓度卡马西平对照样品。对照组的计算浓度取决于移动储存时间。较高的值代表示踪剂的降解。分别显示不含（图 3A）和含有硫脲（图 3B）作为稳定剂的两种示踪剂轭合物（参见图 1）的制剂的数据。

实施例 1

不同抗氧化剂对含有硫脲的轭合物的稳定性的影响

图 1 所示的含有作为能够与结合配偶体结合的基团的卡马西平、作为指示剂的荧光素和硫脲接头的轭合物用作模型轭合物，用来说明该轭合物可能遇到的稳定性问题和稳定该轭合物的方法。

研究卡马西平-荧光素轭合物在含有不同抗氧化剂的缓冲液中的稳定性。测试各种抗氧化剂稳定在示踪剂中使用的轭合物的作用。在卡马西平检测的示踪剂中加入抗坏血酸（AA）、硫脲（THU）、亚硫酸钠（ NaSO_3 ）和 1,4-二硫苏糖醇（DTE），最终浓度为 20nmol/L。含有或不含有 20mM 氧化剂的 pH7.5 320 μl 50mM 氨基丁三醇缓冲液与 40 μl DMF 混合，40 μg 轭合物溶于该 40 μl DMF 中。

将每个所得试剂混合物部分存储于 4°C，其它部分则使其存储于 45°C 的热应力条件下。这些等份相互比较以及与不含抗氧剂的示踪剂制剂比较。分别在一、二、三和四周后分析示踪剂的稳定性。

每周在 60°C 使用反相柱（Zorbax C3）和酸性水/乙腈梯度通过 HPLC 分析样品。根据 HPLC 分析所得峰值计算轭合物的稳定性。

从图 2 中可以明显看出，对卡马西平-荧光素轭合物的稳化作用，即在两个部分之间含有硫脲接头的轭合物，似乎不能仅归因于抗氧化作用，因为在 45°C 时只有硫脲提供了稳定化作用，而抗氧化剂，如抗坏血酸或二硫苏糖醇甚至对轭合物的稳定性产生了消极的作用。

实施例 2

硫脲与免疫试剂的相容性

可以用例如市售的 Roche Diagnostics 生产的卡马西平分析试剂盒（订单号 20737828）检测卡马西平。在该检测中卡马西平-荧光素轭合物被用作示踪剂。

简而言之，由 Roche 市售的卡马西平分析试剂盒按如下使用。标准或校准曲线通过用不同数量的卡马西平和图 1 所示的轭合物反应以及和卡马西平的抗体反应来确定，按照相似的方法将分析的部分样品与含有卡马西平-荧光素轭合

物的试剂以及含有卡马西平的抗体的试剂混合。样品（或标准品）中的卡马西平和轭合物竞争与抗体的结合。特异性地检测抗体—卡马西平—荧光素复合物。样品中的卡马西平越多，则样品所产生的信号越弱。样品信号由校准曲线读取，由此换算成样品中卡马西平的浓度。市售分析试剂盒的完整操作细节可以由 Roche 诊断试剂目录号 20737828 的包装说明书获得，在此不再复述。关于与测量方法细节相关的问题，在此特别参考包装说明书。

使用含有卡马西平-荧光素轭合物的示踪剂，即基团卡马西平和荧光素通过硫脲连接的轭合物。为了检测硫脲对市售卡马西平分析试剂盒的免疫试剂的作用，按生产商的指导进行该检测方法。分别制备了含有或不含有硫脲（20mM）的用于该试验的示踪剂。

由表 1 中可见，由于测定了含有或不含有硫脲的示踪剂的对比信号，加入硫脲（THU）的示踪剂混合物与市售产品中使用的示踪剂类似，硫脲的加入（THU）不会干扰卡马西平的检测。

表 1
含有或不含有硫脲作为稳定剂的信号输出

标准	卡马西平 $\mu\text{g/mL}$	不含 THU 的比例 (任意单位)	含有 THU 的比例 (任意单位)
标准-F	20	125.91	126.54
标准-E	10	148.96	150.65
标准-D	5	180.09	181.52
标准-C	2,5	213.43	215.87
标准-B	1,25	240.25	242.35
标准-A	0	268.88	269.48

实施例 3

硫脲对硫脲连接轭合物热应力稳定性的影响

常常通过短期热应力模型来评估在冷冻温度下长期储存的条件和运输温度应力条件。分别制备了含有或不含有硫脲（20mM）用于该实验的示踪剂，根据

生产商的指导进行测定。在存在或不存在游离硫脲（20mM）作为稳定剂的情况下，于 45℃ 储存 3 周后评价含有卡马西平—荧光素轭合物的溶液的稳定性，与 0 天时不含有稳定剂的示踪剂溶液比较。

由表 2 可见，加入硫脲的示踪剂混合物与市售产品中使用的示踪剂类似，即使储存于热应力条件下，即于 45℃ 储存 3 周，硫脲的加入也能够使试剂混合物稳定。

表 2
游离硫脲对热应力条件下示踪剂稳定性的影响

比例	0 天	在 45℃ 3 周	在 45℃ 3 周
标准	不含硫脲	不含硫脲	含有硫脲
标准-F	127.42	119.78	125.74
标准-E	151.18	141.23	148.57
标准-D	180.14	168.25	178.86
标准-C	213.34	201.40	210.42
标准-B	242.59	227.37	238.27
标准-A	277.80	262.60	272.62

如上所述，校准溶液，即用于确定可以读出和计算出吸光度和相应的浓度的校准曲线的溶液，也含有图 1 的轭合物。

实施例 4

硫脲浓度对硫脲连接共轭物稳定性的影响

分别评价了三种不同浓度的硫脲，即 10mM、20mM 和 30mM 对 4 种不同的卡马西平—荧光素轭合物制剂的稳定化作用。按上文所述进行测定。通过读取与 0 天的信号比较所得的市售卡马西平分析试剂盒在 45℃ 储存 2 周后具有的最高校准值的信号来评价示踪剂轭合物的稳定性。

由表 3 明显看出，所有检测的三种浓度的硫脲均可以稳定卡马西平—荧光素轭合物。尽管没有稳定剂时信号降低程度有所变化，但是，游离硫脲的稳定作用消除了不依赖于该卡马西平—荧光素轭合物的基本稳定性质（即不加入硫

脲)的不稳定性。

表 3
最高校准器的信号损失

校准器 A (Δ mP)	批号 1	批号 2	批号 3	批号 4
0 mmol/L	18.10	11.89	7.94	8.15
10 mmol/L	4.01	3.41	4.75	4.18
20 mmol/L	4.94	5.60	3.48	3.45
30 mmol/L	4.82	4.20	3.81	4.37

实施例 5

硫脲介导的示踪剂稳定化作用对卡马西平恢复的影响

许多相当不稳定的卡马西平-荧光素铈合物用于制备含有或不含有硫脲作为稳定剂的示踪剂溶液,在 16 周内研究该试剂的移动稳定性。示踪剂稳定性通过定量测定分别含有 3.33、9.66 和 15.07 μ g/ml 卡马西平的三种不同样品来间接评价。

从图 3a 和 3b 的比较可以容易地看出,游离硫脲的加入可以使示踪剂铈合物在分析仪移动过程中保持稳定。如果将游离形式的硫脲加入含有硫脲接头的铈合物中可以在不同的条件下改善铈合物的稳定性,例如短期的热应力条件或自动分析仪的移动条件。

实施例 6

对各种硫脲衍生物的评价

以 20 毫摩尔的最终浓度向卡马西平示踪剂中加入不同的硫脲衍生物。分别在 0 天和 15 天后在 4°C 和 35°C 测量校准信号。将表 4 和 5 中的所有数值分别用相对于 0 天的相应数值的%表示。在该栏中被标记的参照硫脲被用作稳定剂,而在 CARB1 中二硫代二脲、在 CARB2N-乙酰硫脲、在 CARB3 中 2-咪唑啉硫酮、在 CARB4 中 N,N'-二甲基硫脲、在 CARB5 中 1-甲基-2-硫脲和在 CARB6 中 1,1,3,3-四甲基-2-硫脲分别用作稳定剂。

表 4

在 4℃ 储存 15 天后校准器信号的恢复

标准	参照	CARB1	CARB2	CARB3	CARB4	CARB5	CARB6
标准-F	99%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
标准-E	100%	100%	101%	100%	100%	101%	100%
标准-D	99%	100%	101%	100%	100%	101%	100%
标准-C	99%	100%	100%	100%	100%	101%	99%
标准-B	100%	100%	101%	100%	100%	101%	100%
标准-A	100%	100%	100%	100%	100%	100%	99%

所有使用硫脲衍生物的恢复均良好。

表 5

在 35℃ 储存 15 天后校准器信号的恢复

标准	参照	CARB1	CARB2	CARB3	CARB4	CARB5	CARB6
标准-F	97%	99%	101%	99%	100%	99%	99%
标准-E	98%	100%	101%	99%	99%	99%	99%
标准-D	98%	100%	101%	99%	99%	100%	99%
标准-C	97%	100%	101%	99%	100%	99%	98%
标准-B	98%	99%	101%	99%	99%	99%	98%
标准-A	98%	99%	100%	99%	99%	99%	98%

表 5 中所示的所有硫脲衍生物具有和硫脲本身相当的稳定化作用。

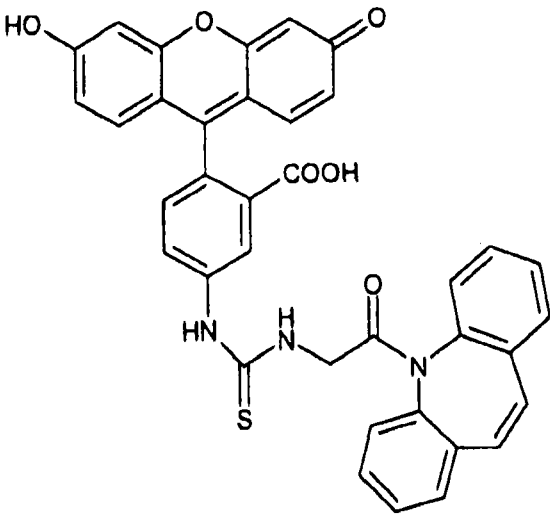


图 1

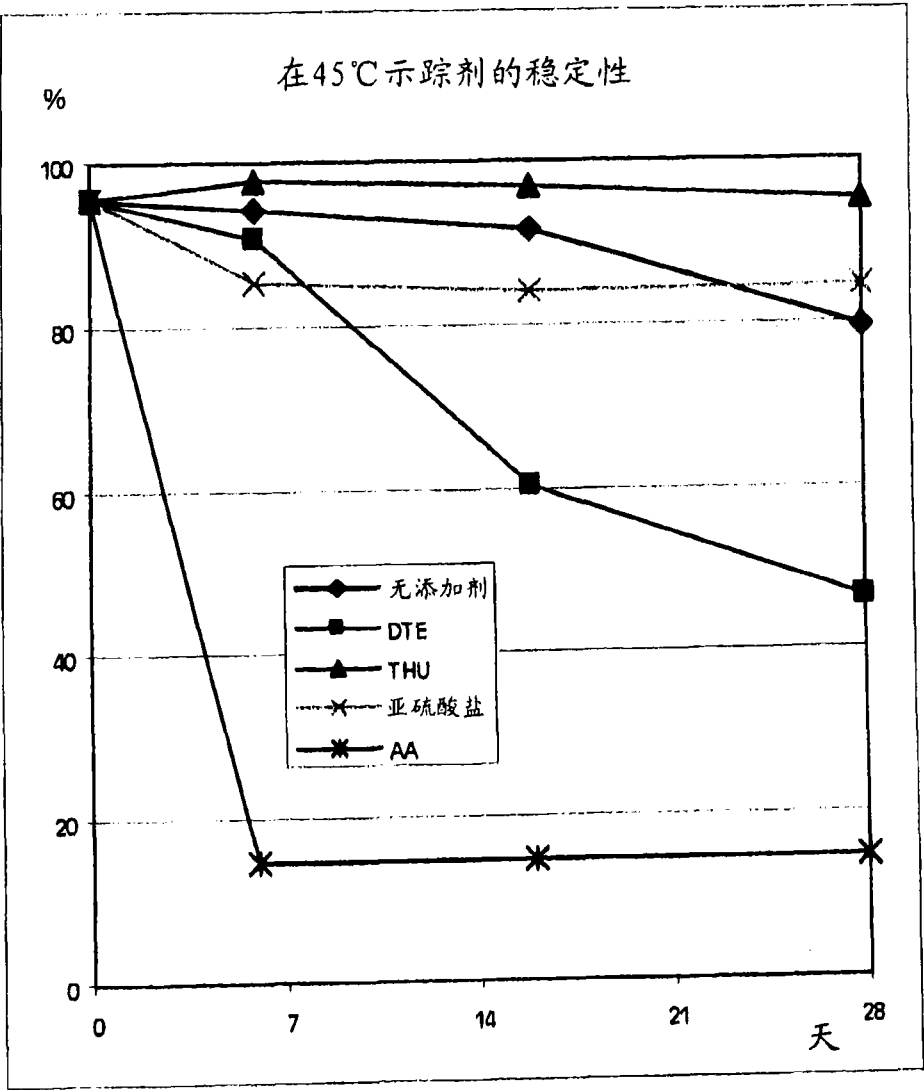


图 2

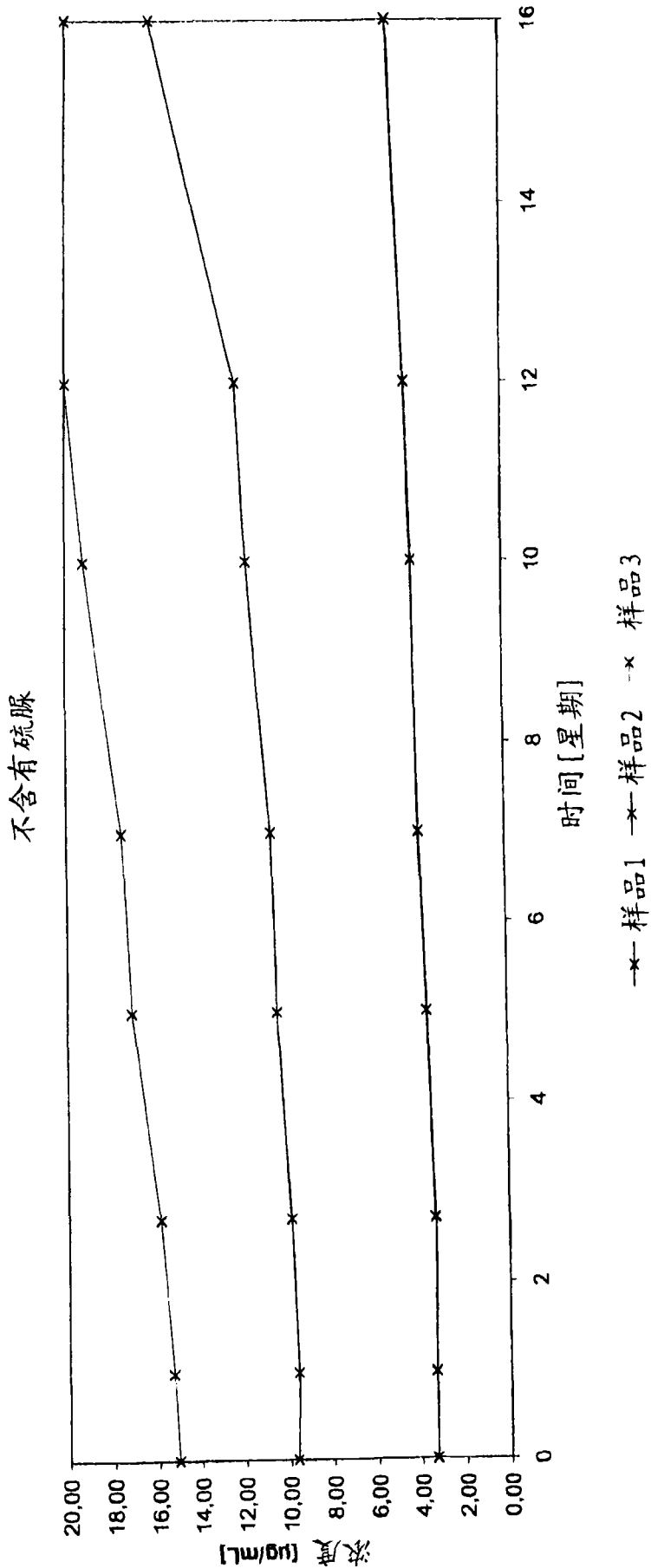


图 3A

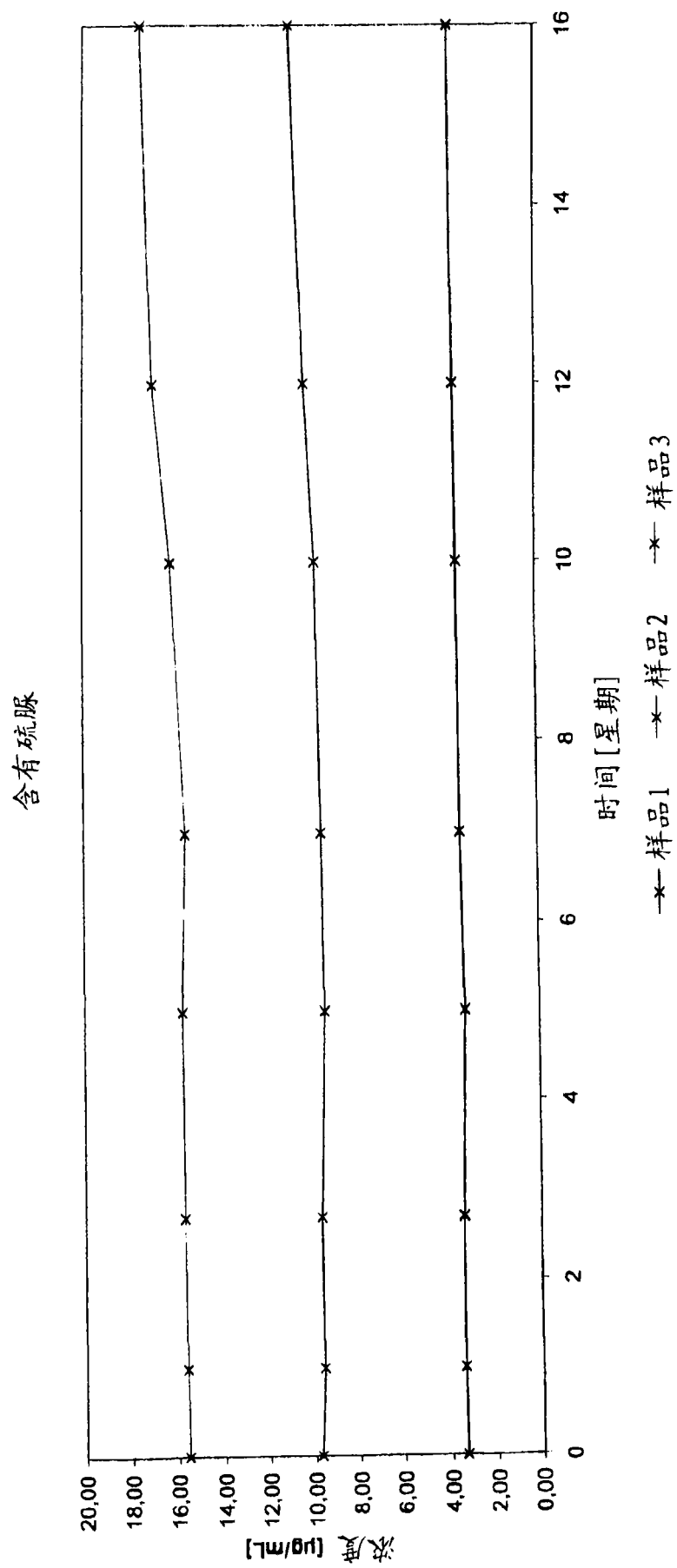


图 3B