

(21)申請案號：100131447

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl.：

G21G4/08 (2006.01)

A61K51/00 (2006.01)

(71)申請人：行政院原子能委員會核能研究所(中華民國) (TW)

桃園縣龍潭鄉文化路 1000 號

(72)發明人：李銘忻 LI, MING HSIN (TW)；林金陣 LIN, JIN JENN (TW)；丁澤錚 TING, THER JEN (TW)；戴以禮 DAI, I LEA (TW)

(74)代理人：林金東

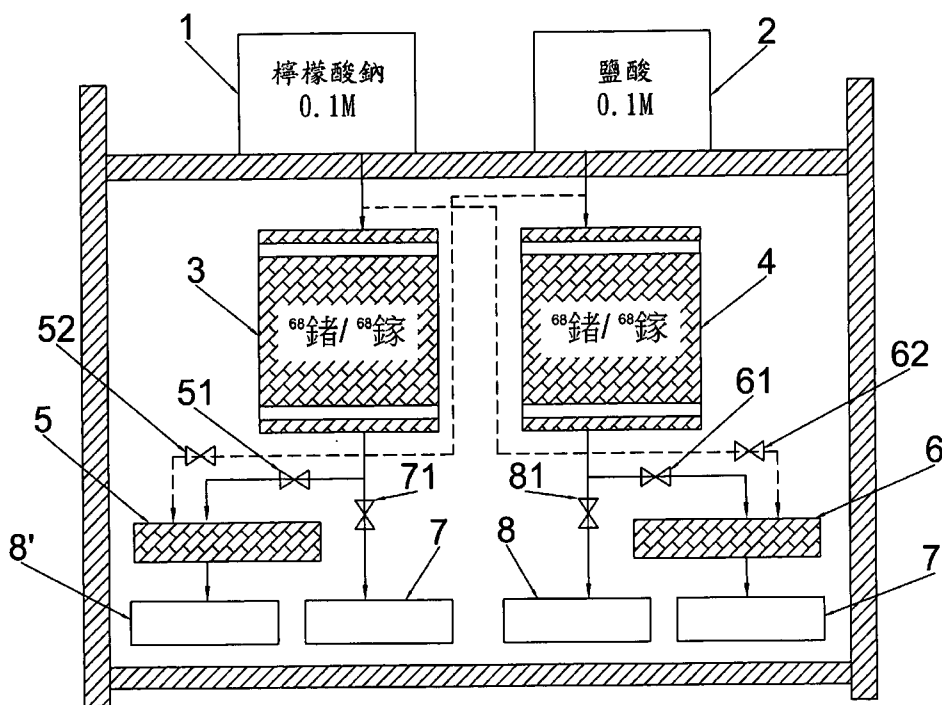
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：2 共 11 頁

(54)名稱

鎢-68 放射性核種發生器之組構方法

(57)摘要

本發明鎢-68 放射性核種發生器之新穎組構方法，係以兩種洗離液分別通過兩種鎢-68 吸附劑，可分別淘洗出不同化學形式鎢-68 核種之新穎鎢，包含第一方式自洗離液瓶抽出鹽酸溶液，使其通過無機樹脂吸附劑管柱後，產生放射線同位素溶液鎢-68 氯化鎢溶液，及第二方式將放射線同位素溶液鎢-68 檸檬酸鎢溶液通過有機樹脂吸附劑管柱後，使其流過矽膠萃取吸附管，再以洗離液瓶中之鹽酸溶液洗離，即可獲得放射線同位素溶液鎢-68 氯化鎢溶液。



1：第一洗離液瓶

2：第二洗離液瓶

3：有機樹脂吸附劑管柱

4：無機樹脂吸附劑管柱

5：矽膠萃取吸附管

6：檸檬酸鈉溶液

7：放射線同位素溶液鎢-68 檸檬酸鎢溶液

7'：放射線同位素溶液鎢-68 檸檬酸鎢溶液

8：放射線同位素溶液鎢-68 氯化鎢溶液

8'：放射線同位素溶液鎢-68 氯化鎢溶液

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100131447

G21G 4/08 (2006.01)

※申請日：100. 9. 01

※IPC 分類：

A61K 51/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

鎶-68 放射性核種發生器之組構方法

二、中文發明摘要：

本發明鎶-68 放射性核種發生器之新穎組構方法，係以兩種洗離液分別通過兩種鎳-68 吸附劑，可分別淘洗出不同化學形式鎶-68 核種之新穎鎳，包含第一方式自洗離液瓶抽出鹽酸溶液，使其通過有機樹脂吸附劑管柱後，產生放射線同位素溶液鎶-68 氯化鎶溶液，及第二方式將放射線同位素溶液鎶-68 檸檬酸鎶溶液通過有機樹脂吸附劑管柱後，使其流過矽膠萃取吸附管，再以洗離液瓶中之鹽酸溶液洗離，即可獲得放射線同位素溶液鎶-68 氯化鎶溶液。

三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

- 1 第一洗離液瓶
- 2 第二洗離液瓶
- 3 有機樹脂吸附劑管柱
- 4 無機樹脂吸附劑管柱
- 5 矽膠萃取吸附管
- 6 檸檬酸鈉溶液
- 7, 7' 放射線同位素溶液鎂-68 檸檬酸鎂溶液
- 8, 8' 放射線同位素溶液鎂-68 氯化鎂溶液

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係一鎂-68 放射性核種發生器之新穎組構方法，即以兩種洗離液分別通過兩種鍍-68 吸附劑，可分別淘洗出不同化學形式鎂-68 核種之新穎鍍。

【先前技術】

由於母核種鍍-68 半衰期長，鍍-68/鎂-68 核種發生器可使用長達一年以上，可穩定提供鎂-68 核種。

以往鍍-68 是吸附於二氧化矽、氧化鋁或二氧化錫等無機物，製作成鎂-68 核種發生器。這些都有使用上不方便之處，例如：如果發生器是以氧化鋁為吸附管，便需利用 EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) 溶液淘洗出子核種鎂-68。由於鎂-68-EDTA 是結構相當穩定的錯化物，需要一些複雜的手續使鎂-68 轉化成核醫藥物。由於鎂-68 半衰期短，轉化程序會致使劑量耗損。如果發生器是以氧化錫為吸附管，便需利用 1N 以上之 HCl 溶液淘洗出子核種鎂-68，此時鎂-68 核種以氯化鎂之化學形式存在，經過中和後使用。但微量無機鹽類會被強酸（HCl 濃度大於 1N）溶液溶解帶出，容易造成金屬離子污染。其便利性為容易於進行鎂-68 核種之後續與配位基（Ligand）之標幟（labelling）工作。

以二氧化矽、氧化鋁或二氧化錫等無機物吸附鍍-68 所製作成鎂-68 核種發生器，其共同的特點如下：(1)以較高濃度之強酸（HCl 濃度大於 1N）溶液形式存在 (2)容易造成金屬離子污染 (3)如需鎂-68-檸檬酸鎂之化學形式時，較為耗時，且操作人員所接受之輻射劑量偏高，並不利藥物之生產或臨床之使用 (4)鎂-68 核種以氯化鎂之化學形式存在時，無法直接於臨床上直接使用，需進行鎂-68 核種之後續與配位基（ligand）之標幟（labelling）工作。

而以有機樹脂吸附鍍-68 製作之鎂-68 核種發生器，其特點如下：(1) 需以稀檸檬酸鈉或磷酸鈉溶液淘洗鎂-68 核種 (2)以鎂-68-檸檬酸鎂之化學形式存在 (3)不易造成金屬離子污染 (4)如需鎂-68-氯化鎂

之化學形式時，較為耗時，且操作人員所接受之輻射劑量偏高，並不利藥物之生產或臨床之使用。

蓋鎳-68 核種於 PET 核醫藥物之應用日趨廣泛，單一離子形式之鎳-68 核種發生器已不足以因應多元發展之鎳-68 核醫藥物之應用上，又目前文獻與專利發明中，如美國專利申請號 12/745,715 係自 Fe (III)經由自動化裝置進行純化，製作單一化學型式之鎳-68 核種；另外，美國專利申請號 60/928,723 係利用洗離液及吸附劑管柱之多重純化操作，製作單一化學型式之鎳-68 核種，並無如同本發明所述結合兩種不同之洗離液及兩種不同之吸附劑管柱之操作過程，可獲得不同化學型式之鎳-68 核種，即鎳-68 檸檬酸鎳與鎳-68 氯化鎳。

【發明內容】

本發明之目的在提出一種新穎性鎳-68 放射性核種發生器之組構方法，即以兩種洗離液分別通過兩種鎳-68 吸附劑，可分別淘洗出不同化學形式鎳-68 核種之鎳-68/鎳-68 核種發生器。

蓋鎳-68 核種於 PET 核醫藥物之應用日趨廣泛，單一離子形式之鎳-68 核種發生器已不足以因應多元發展之鎳-68 核醫藥物之應用，又目前文獻與專利發明中，並無如同本發明，係以兩種洗離液分別通過兩種鎳-68 吸附劑，分別淘洗出不同化學形式鎳-68 核種之新穎鎳-68/鎳-68 核種發生器。鎳-68 檸檬酸鎳溶液或鎳-68 氯化鎳溶液，可用以與螯合劑 DotA (1,4,7,10 -tetraazacyclododecane -1,4,7,10 - tetraacetic acid) 螯合的放射線同位素溶液。

本發明利用有機樹脂吸附鎳-68，以稀檸檬酸鈉或磷酸鈉溶液淘洗鎳-68 核種時，便不致產生金屬離子污染淘洗液，此時鎳-68 核種以檸檬酸鎳之化學形式存在，雖應用範圍較鎳-68-氯化鎳較為狹窄，惟其優點為所含之金屬離子含量較為輕微，鎳-68 總量約為 0.0004%。

此外，鎳-68 核種適合用於 PET（正子造影）核醫藥物分子之標幟，例如：藉由交聯（cross-link）的方式與配位基或胜肽(peptide)或某一種蛋白質等共價鍵結，可用於腫瘤造影診斷之造影應用。

蓋鎳-68 為鎳-68 衰變時產生之子核種，鎳-68 半衰期長達 271 天，

最大能量 511KeV，是鎳-69 利用迴旋加速器照射產生，核反應式 $^{69}\text{Ga}(p,2n)^{68}\text{Ge}$ ，鎳-68 半衰期 68.1 分鐘，最大能量 $\beta^+=1.89\text{MeV}$ ，鎳-68 由於半衰期短，並以正子形式衰變，主要用於製備核醫藥物臨床診斷之正子造影劑，且非常適合於未有迴旋加速器之醫院或研究單位使用。

【實施方式】

本發明之目的及特徵在於，結合以兩種不同之洗離液及兩種不同之吸附劑管柱之操作過程，可獲得不同化學型式之鎳-68 核種，即鎳-68 檸檬酸鎳與鎳-68 氯化鎳。第一圖係本發明之鎳-68 產生器所使用之操作流程方塊圖，其中以兩種洗離液分別通過兩種鎳-68 吸附劑，分別淘洗出不同化學形式鎳-68 核種之詳細說明如第二圖所示。

如第二圖所示，本發明之組構方法包含：(1)第一洗離液瓶 1，內裝 0.1M 之檸檬酸鈉溶液 sodium citrate (2)第二洗離液瓶 2，內裝 0.1M 之鹽酸溶液 (hydrogen chloride) (3)有機樹脂吸附劑管柱 3 (styrene-divinylbenzene copolymer column) (4)無機樹脂吸附劑管柱 4 (TiO₂ column) (5)矽膠萃取吸附管 5 (silica-gel cartridge) (6)檸檬酸鈉溶液 6 (sodium citrate stock)。經前述方法生成兩種化學形式之放射線同位素溶液，包含(7)放射線同位素溶液鎳-68 檸檬酸鎳溶液 7，以及(8)放射線同位素溶液鎳-68 氯化鎳溶液 8，其可用於 PET 造影診斷等不同應用領域的多功能應用。

鎳-68 檸檬酸鎳之取得，如第二圖所示，可透過兩種方式：第一種，抽出第一洗離液瓶 1 中之檸檬酸鈉溶液，使其通過有機樹脂吸附劑管柱 3 後，流出放射線同位素溶液鎳-68 檸檬酸鎳溶液 7；第二種，將放射線同位素溶液鎳-68 氯化鎳溶液 8 通過檸檬酸鈉溶液 6，使其與檸檬酸鈉溶液 6 混合後，即可獲得放射線同位素溶液鎳-68 檸檬酸鎳溶液 7'。

鎳-68 氯化鎳之取得，如第二圖所示，可透過兩種方式：第一種，抽出第二洗離液瓶 2 中之鹽酸溶液，使其通過無機樹脂吸附劑管柱 4 後，流出放射線同位素溶液鎳-68 氯化鎳溶液 8；第二種，將放射線同位素溶液鎳-68 檸檬酸鎳溶液 7 通過有機樹脂吸附劑管柱 3 後，使其流

過矽膠萃取吸附管 5，再以第二洗離液瓶 2 中之鹽酸溶液洗離，即可獲得放射線同位素溶液鎂-68 氯化鎂溶液 8'。

前述方法中，第二圖所示之開關閥 51 與開關閥 52 為同時開啟或關閉，開關閥 61 與開關閥 62 為同時開啟或關閉。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為本發明之鎂-68 產生器所使用之操作流程方塊圖。

第 2 圖為本發明之鎂-68 結構配置圖。

【主要元件符號說明】

- 1 第一洗離液瓶
- 2 第二洗離液瓶
- 3 有機樹脂吸附劑管柱
- 4 無機樹脂吸附劑管柱
- 5 矽膠萃取吸附管
- 51、52、61、62 開關閥
- 6 檸檬酸鈉溶液
- 7, 7' 放射線同位素溶液鎂-68 檸檬酸鎂溶液
- 71、81 開關閥
- 8, 8' 放射線同位素溶液鎂-68 氯化鎂溶液

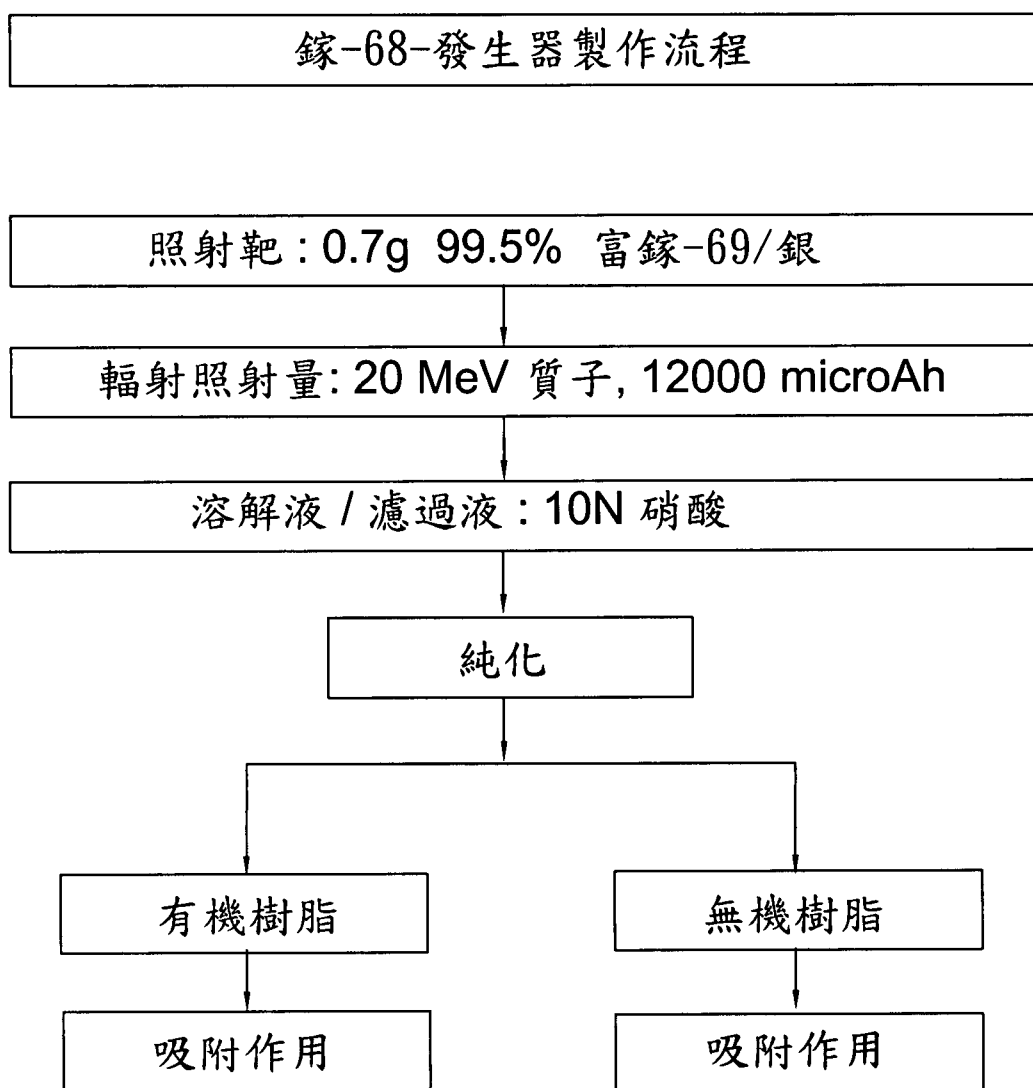
七、申請專利範圍：

1. 一種鍮-68/鎳-68 核種發生器之組構方法，包含六個部份：(1)第一洗離液裝置 (2) 第二洗離液裝置 (3) 有機樹脂吸附劑管柱 (styrene-divinylbenzene copolymer column) (4)無機樹脂吸附劑管柱 (TiO₂ column) (5)矽膠萃取吸附管 (silica-gel cartridge) (6)檸檬酸鈉溶液 (sodium citrate stock)，用以製成兩種化學形式之放射線同位素溶液。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之鍮-68/鎳-68 核種發生器之組構方法，其中第一洗離液瓶內裝有液體，以檸檬酸鈉(sodium citrate)溶液及濃度約為 0.1M；第二洗離液瓶內裝有液體，以鹽酸(hydrogen chloride)溶液及濃度為約為 0.1M，其中洗離液濃度係依使用之洗離液種類而定。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之鍮-68/鎳-68 核種發生器之組構方法，其中第一洗離液裝置係用以將抽出洗離液裝置中之檸檬酸鈉溶液，使其通過有機樹脂吸附劑管柱後，流出放射線同位素溶液鎳-68 檸檬酸鎳溶液。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之鍮-68/鎳-68 核種發生器之組構方法，其中放射線同位素溶液鎳-68 檸檬酸鎳溶液，使其流過矽膠萃取吸附管，並以第二洗離液裝置中之鹽酸溶液洗離，即可獲得放射線同位素溶液鎳-68 氯化鎳溶液。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之鍮-68/鎳-68 核種發生器之組構方法，其中第二洗離液裝置係用以將抽出洗離液裝置中之鹽酸溶液，使其通過無機樹脂吸附劑管柱後，流出放射線同位素溶液鎳-68 氯化鎳溶液。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之鍮-68/鎳-68 核種發生器之新穎組構方法，其中放射線同位素溶液鎳-68 氯化鎳溶液，使其通過檸檬酸鈉溶液，並與檸檬酸鈉溶液混合後，即可獲得放射線同位素溶液鎳-68 檸檬酸鎳溶液。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之鍮-68/鎳-68 核種發生器之組構方法，其中所生成之放射線同位素溶液是指鎳-68 檸檬酸鎳溶液或鎳-68 氯化鎳溶液，可用以與螯合劑 (chelate compound) DotA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid)螯合的放射線

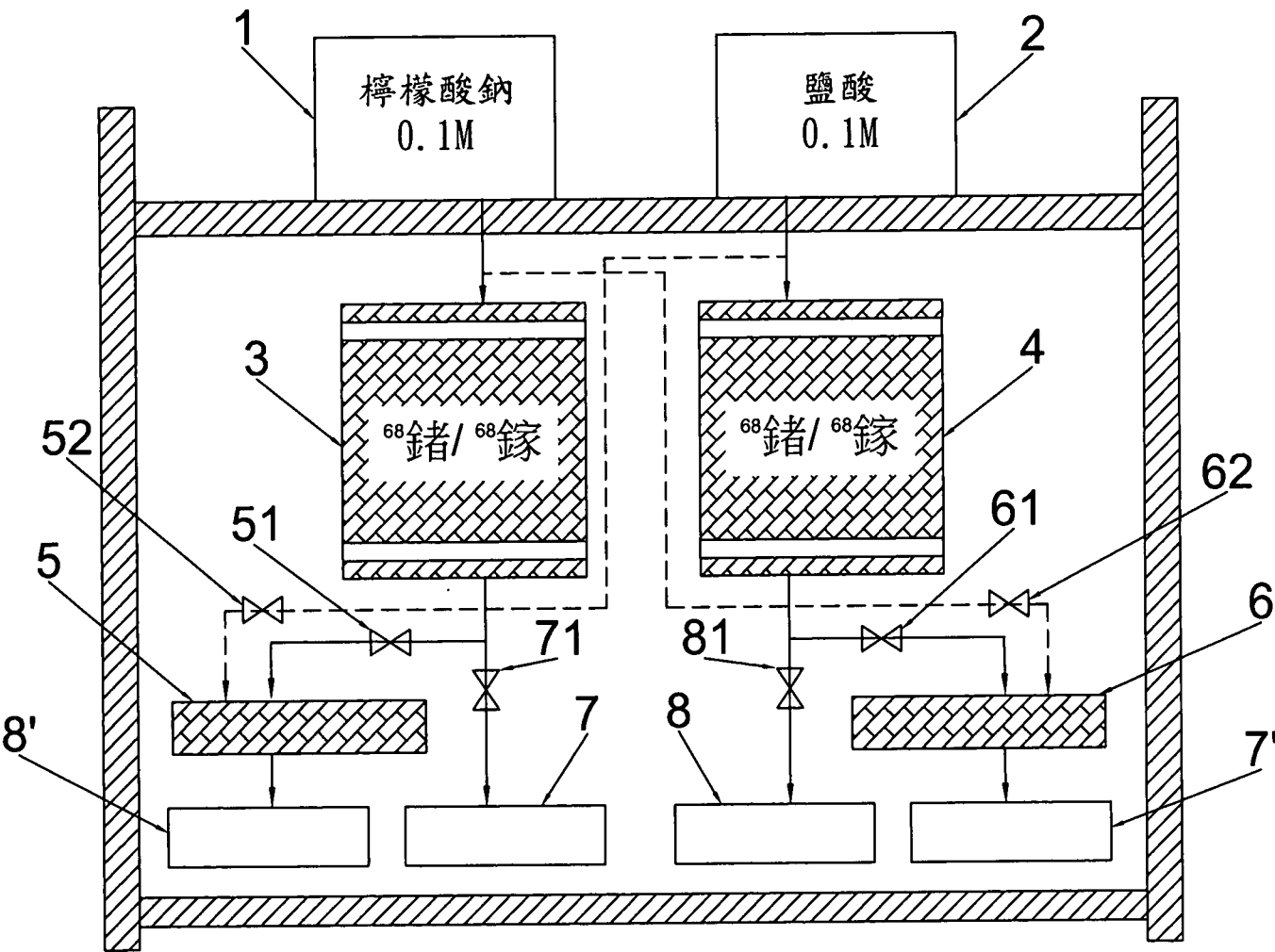
201312593

同位素溶液。

八、圖式：



第1圖



第2圖