



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101636183 B

(45) 授权公告日 2014.03.19

(21) 申请号 200880008655.6

C07C 229/48 (2006.01)

(22) 申请日 2008.02.12

A61K 47/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

031692/2007 2007.02.13 JP

(56) 对比文件

EP 0832654 A2, 1998.04.01, 说明书第4页第51行至第5页第5行, 第2页第55行至第3页第1行和权利要求7-10.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009.09.16

CN 1646175 A, 2005.07.27, 说明书第1页第16行至第2页第8行、实施例和权利要求书.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2008/052231 2008.02.12

US 2006/0039855 A1, 2006.02.23, 说明书[0004]和[0026]、实施例2.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/099800 JA 2008.08.21

W0 2006/134822 A1, 2006.12.21, 摘要和权利要求书.

(73) 专利权人 日本医事物理股份有限公司

地址 日本东京

W0 2006/037950 A1, 2006.04.13, 摘要、权利要求和说明书第5页第9-14行、第9页第15-19行.

(72) 发明人 中村大作 中村壮一 外山正人

林明希男

Jonathan McConathy et al. Improved synthesis of anti-[18F]FACBC: improved preparation of labeling precursor and automated radiosynthesis. 《Applied Radiation and Isotopes》. 2003, 第58卷657-666.

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 陈昕

审查员 左丽

(51) Int. Cl.

A61K 51/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

权利要求书1页 说明书14页 附图1页

(54) 发明名称

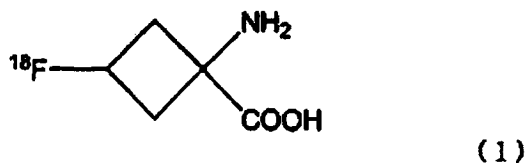
放射性诊断显像剂的制备方法

为0.40-2.8mmol的量。

(57) 摘要

本发明提供一种放射性诊断显像剂的制备方法, 该放射性诊断显像剂包含放射性卤素标记的氨基酸化合物作为有效成分, 并具有抑制有效成分放射分解、从而进一步改善稳定性的组成。公开了一种放射性诊断显像剂的制备方法, 包括制备包含放射性卤素标记的氨基酸化合物的溶液的溶液制备步骤, 和稀释包含该放射性氟标记的有机化合物的溶液以调节其放射浓度的稀释步骤, 还包括在溶液制备步骤后和稀释步骤前向包含该放射性氟标记的有机化合物的溶液中加入酸的加入步骤, 其中在酸加入步骤中以足够的量加入酸, 该量足以将稀释步骤得到的溶液的pH调节至2.0-5.9, 例如相对于每1L稀释步骤得到的溶液

1. 一种放射性诊断显像剂的制备方法,其包括制备溶液的溶液制备步骤,该溶液包含下式(1)表示的放射性氟标记的有机化合物:



和,

稀释包含该放射性氟标记的有机化合物的溶液以调节其放射性浓度的稀释步骤,还包括在溶液制备步骤后和稀释步骤前向包含该放射性氟标记的有机化合物的溶液中加入酸的酸加入步骤,

其中在酸加入步骤中以足够的量加入酸以将稀释步骤得到的溶液的 pH 调节至 2.0-5.9,且在酸加入步骤中酸的加入量相对于每 1L 稀释步骤得到的溶液为 0.40-2.8mmol。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中,稀释步骤包括向包含该放射性氟标记的有机化合物的溶液中加入水、生理盐水溶液或林格溶液。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法,其中在酸加入步骤中加入的酸选自抗坏血酸、苯甲酸、盐酸、醋酸、柠檬酸、龙胆酸和草酸。

4. 根据权利要求 1 或 2 的方法,其中酸加入步骤不仅包括加入酸,还包括以满足在稀释步骤得到的溶液中的浓度不小于 0.5mmol / L 的量加入糖或糖醇,和 / 或,稀释步骤不仅包括加入稀释液,还包括以满足在稀释步骤得到的溶液中的浓度不小于 0.5mmol / L 的量加入糖或糖醇。

5. 根据权利要求 4 的方法,其中,在酸加入步骤或稀释步骤中加入的糖醇是赤藓醇、木糖醇、山梨醇或甘露糖醇。

## 放射性诊断显像剂的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备包含放射性卤素标记的有机化合物作为有效成分的放射性诊断显像剂的方法。更具体地,它涉及一种制备放射性诊断显像剂的方法,该方法能抑制放射性卤素标记的有机化合物的放射分解。

### 背景技术

[0002] 放射性诊断显像剂是一种直接施用于人体的药物,并且是一种包含用特定放射性同位素标记的化合物作为有效成分的药物组合物。放射性诊断显像剂能通过检测给受试者施用的该化合物所发射的放射线,然后基于该放射线获得的信息显像来诊断。这样进行的诊断方法称作核医学检查法,其在各种疾病包括心脏疾病和癌症的诊断中是有效的。同时,核医学检查的特征为,与其它检查技术相比,其不仅对于疾病具有高特异性和灵敏度,而且具有提供病变部位功能的信息的优点。

[0003] 研究和发展作为这样的放射性诊断显像剂的化合物包括 3-[<sup>18</sup>F] 氟 -1- 氨基环丁烷甲酸(下文称为 [<sup>18</sup>F]FACBC)。已知, [<sup>18</sup>F]FACBC 通过氨基酸转运蛋白被吸收到细胞中。因此, [<sup>18</sup>F]FACBC 有望发展成为肿瘤诊断剂,因为其会大量吸收到高度增殖并在蛋白质合成中具有活性的肿瘤细胞中。

[0004] 在放射性诊断显像剂中,通常会产生在递送制剂期间通过自放射而使化合物分解,由于所谓的放射分解而导致放射化学纯度降低的问题。对于一般的药物的场合,ICH 的指导中推荐,当其有效成分的最大每日剂量为不超过 1mg 的微量时,如果制剂中的分解物超过 1.0%,应该对该分解物进行结构确定(非专利文献 1)。但是,对于制剂中的混合量本身很低的放射性药物来说,即使制剂中的分解物超过了 1.0%,在大多数情况下由制剂中的放射线的分解所产生的杂质的物理量非常少,只有约  $10^{-12}$ mol。因此,难以推测该分解物的结构,同时,也难以鉴定该分解物是否影响制剂的有效性例如肿瘤的聚集。

[0005] 同时,特别是在放射性诊断显像剂中,如果由于分解产生了杂质,尽管其产生量是很小的量,它们通常会明显影响所得到的影像。因此,放射性诊断显像剂中的杂质应当维持在尽可能低的水平,优选应当尽可能大地抑制可以导致杂质产生的放射分解。

[0006] 已经检验了抑制放射分解的各种方法,焦点在于使用 [<sup>18</sup>F]- 氟脱氧葡萄糖(下文称作 [<sup>18</sup>F]FDG)。

[0007] 国际公开 W003/090789 号小册子披露了一种通过向 [<sup>18</sup>F]FDG 溶液中加入基于弱酸的缓冲液来减少 [<sup>18</sup>F]FDG 的放射分解的方法和由该方法制备的注射液(专利文献 1)。同时,国际公开 W004/043497 号小册子披露了将乙醇加入到 [<sup>18</sup>F]FDG 溶液中以获得注射用组合物,其可以减少 [<sup>18</sup>F]FDG 的放射分解以改善稳定性(专利文献 2)。

[0008] 日本特开平 10-147542 披露了一种技术,其使用生理可接受度高的有机化合物例如单糖、二糖、有机酸及其盐或酯作为放射保护剂(专利文献 3)。在该公开中,生理可接受度高的并且作为放射保护剂特别有效的有机化合物定义为与 OH 根、H 根或水合电子间的反应速度常数范围为  $1 \times 10^8$  至  $5 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 。

[0009] 国际公开 W006/134822 号小册子披露了一种通过混入各种糖或糖醇来减少放射分解的放射性诊断显像剂（专利文献 4）。

[0010] 非专利文献 1:Pharmaceutical Affairs Bureau NotificationNo.0624001(第 12 页)

[0011] 专利文献 1:国际公开 W003/090789 号小册子

[0012] 专利文献 2:国际公开 W004/043497 号小册子

[0013] 专利文献 3:日本特开平 10-147542

[0014] 专利文献 4:W0 06/134822 号小册子

## 发明内容

[0015] 发明要解决的问题

[0016] 如上所述,国际公开 W003/090789 号小册子和国际公开 W004/043497 号小册子披露了在溶液中防止 [<sup>18</sup>F]FDG 放射分解的条件。但是,这些文献仅公开了只减少 [<sup>18</sup>F]FDG 的放射分解的技术,但是并没有公开减少放射性氟标记的一系列氨基酸化合物例如 [<sup>18</sup>F]FACBC 的放射分解的技术。

[0017] 日本特开平 10-147542 披露了一种技术,其使用生理可接受度高的有机化合物作为放射性药物中的放射保护剂。但是,选择什么样的化合物作为生理可接受度高的有机化合物或者加入多少化合物以防止放射性氟标记的一系列氨基酸化合物例如 [<sup>18</sup>F]FACBC 的放射分解的技术并没有公开。

[0018] 国际公开 W0 06/134822 号小册子披露了一种技术,其通过将各种糖或糖醇与放射性诊断显像剂混合来抑制放射分解。但是,该公开也没有披露有效抑制放射性氟标记的一系列氨基酸化合物例如 [<sup>18</sup>F]FACBC 的条件。

[0019] 本发明人已经发现,可以通过向包含 [<sup>18</sup>F]FACBC 作为有效成分的放射性诊断显像剂中加入糖内酯来减少放射分解,因此进行了专利申请(日本专利申请 2006-304338)。该发明是非常有用的,其中发现了抑制 [<sup>18</sup>F]FACBC 放射分解的糖内酯的有效量。

[0020] 但是,由于糖内酯是在其分子中具有环酯的化合物,当其用作注射剂例如放射性诊断显像剂时会发生水解。糖内酯不能避免这种问题。同时,作为糖内酯之一的抗坏血酸是一种在其分子中具有双键且能发挥还原作用的化合物,因此可以容易地通过溶解氧等而被氧化。因此,使用时需要尽可能地减少氧,这使得处理操作变得复杂而问题重重。

[0021] 本发明是根据上述情况而完成的,其目的在于提供一种制备包含放射性卤素标记的氨基酸化合物作为有效成分的放射性药物的方法,该药物作为注射剂,含有能抑制该有效成分的放射分解而进一步改善稳定性的组合物。

[0022] 解决问题的方法

[0023] 作为辛勤研究的结果,本发明人已经发现,[<sup>18</sup>F]FACBC 的放射分解随着 pH 而减少。特别地,已经发现,与一般常识相反,当 pH 值不超过 5.9 时,尽管不存在防止放射分解的药物添加剂或缓冲液,但其稳定性仍得以维持。

[0024] 本发明人也发现,通过加入抑制放射分解的药物添加剂可以附加地减少放射分解。

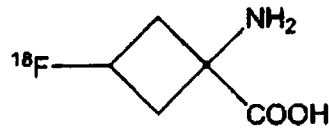
[0025] 基于这些信息,已经发现,通过在制备步骤中向浓度调节前的 [<sup>18</sup>F]FACBC 溶液中

加入一定量的酸和任选的药物添加剂,可以减少制备步骤期间、甚至在制备该制剂后的放射分解,由此完成了本发明。

[0026] 本发明提供了一种放射性诊断显像剂的制备方法,其包括

[0027] 制备溶液的溶液制备步骤,该溶液包含下式(1)表示的放射性氟标记的有机化合物:

[0028]



(1)

[0029] 和,稀释包含该放射性氟标记的有机化合物的溶液以调节其放射性浓度的稀释步骤,还包括在溶液制备步骤后和稀释步骤前,向包含该放射性氟标记的有机化合物的溶液中加入酸的酸加入步骤,其中在酸加入步骤中以足够量加入酸以将由稀释步骤得到的溶液的pH调节至2.0-5.9。酸的加入量优选相对于每1L稀释步骤得到的溶液为0.40-2.8mmol,更优选相对于每1L稀释步骤得到的溶液为0.52-2.8mmol。

[0030] 作为在酸加入步骤中加入的酸,可以使用具有生理接受度的酸。优选地,可以使用抗坏血酸、苯甲酸、盐酸、醋酸、柠檬酸、龙胆酸、草酸等等,更优选地,可以使用抗坏血酸、盐酸或龙胆酸,特别优选地,可以使用盐酸。

[0031] 例如,通过向包含该放射性氟标记的有机化合物的溶液中加入水、生理盐水溶液或林格溶液来实施本发明的稀释步骤。

[0032] 在各酸加入步骤和稀释步骤中还可以加入糖或糖醇作为添加剂。在该情况下,如果加入糖或糖醇,可以使用各种化合物,优选的糖醇包括赤藓醇、木糖醇、山梨醇或甘露糖醇。优选将糖或糖醇的加入量调节至满足在稀释步骤得到的溶液中的浓度不小于0.5mmol/L的量。

[0033] 此外,从抑制放射分解的观点来看,对于糖或糖醇的量没有任何上限,但是从用于注射剂的安全性观点来看,应当维持至不超过一定浓度。首先,糖或糖醇的量需要在注射添加剂可接受的范围内,即,其总剂量需要不超过药物添加剂可接受的量。考虑各添加剂的每日可接受剂量来确定该范围。例如,在静脉内施用的情况下,文献中报道的糖和糖醇的各最大剂量是甘露糖醇:1.2g,木糖醇:200mg,山梨醇:1.5g,葡萄糖:8g,果糖:900mg,麦芽糖:10g,和乳糖:1250mg(日本医药品添加剂协会编辑的“日本医药品添加物辞典2000”,药事日报社,2000)。因此,为了混合这些糖或糖醇作为添加剂,设计添加量以使得注射剂中包含的最终剂量不超过该最大剂量。另一方面,为了用于注射,必须考虑注射剂的物理性质,包括渗透压和粘度。例如,当将它们与每次量为约2.5-5.0mL的静脉内施用的注射剂混合时,可以以不超过50mmol/L,更优选不超过20mmol/L的浓度混合。

[0034] 发明效果

[0035] 根据本发明,在其制备过程中,将酸和任选的糖或糖醇加入到包含放射性卤素标记的氨基酸化合物作为有效成分的放射性诊断显像剂中,这样可以在制备和储藏期间抑制有效成分的放射分解,因此更加改善了稳定性。

附图说明

[0036] 图 1 显示了 pH 与放射化学纯度降低之间的关系。

[0037] 图 2 显示了甘露糖醇浓度与放射化学纯度降低之间的关系。

### 具体实施方式

[0038] 在下文中,以制备 [ $^{18}\text{F}$ ]FACBC 注射剂为例,描述根据本发明的制备放射性诊断显像剂的方法的优选实施方案。

[0039] 根据该优选实施方案的制备放射性诊断显像剂的方法是这样一种方法,其包括制备包含放射性氟标记的有机化合物的溶液的溶液制备步骤,向包含放射性氟标记的有机化合物的溶液中加入酸的酸加入步骤,和稀释酸加入步骤得到的溶液以调节其放射性浓度的稀释步骤。

[0040] 制备包含放射性氟标记的有机化合物的溶液的溶液制备步骤包括:将放射性氟递送到前体的步骤(步骤 1);将已经递送了放射性氟的化合物进行脱保护的步骤(步骤 2);在脱保护后进行包含 [ $^{18}\text{F}$ ]FACBC 的溶液的精制的步骤(步骤 3)。

[0041] 可以通过已知方法获得用于标记的放射性氟,例如一种方法是,使用富含  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  的水作为靶点并暴露于质子轰击。在该情况下,放射性氟存在于用作靶点的富含  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  的水中。让包含该放射性氟的富含  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  的水通过例如阴离子交换柱以将放射性氟吸附收集到柱上,这样就与富含  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  的水分离。然后,让碳酸钾溶液通过该柱以洗脱放射性氟,洗脱液用相转移催化剂补充并蒸发至干燥,这样就激活了放射性氟。

[0042] 在步骤 1 中,将包含干燥后的放射性氟的混合物溶于乙腈,将作为前体的顺式 -1-(N-叔丁氧羰基)氨基 -3-[(三氟甲基)磺酰氧基]-环丁烷甲酸乙酯加入到该乙腈溶液中以使它们在加热下反应。结果,放射性氟被加入到了该前体中,这样就合成出了反式 -1-(N-叔丁氧羰基)氨基 -3- $^{18}\text{F}$  氟环丁烷甲酸乙酯。

[0043] 在步骤 2 中,将步骤 1 中获得的反式 -1-(N-叔丁氧羰基)氨基 -3- $^{18}\text{F}$  氟环丁烷甲酸乙酯溶液进行脱保护和去酯化而得到作为目标产物的包含 [ $^{18}\text{F}$ ]FACBC 的溶液。可以以各种方法进行该步骤,例如,给予该反应溶液酸性条件的方法。在该情况下,可以通过各种方法给予酸性条件,例如,向包含反式 -1-(N-叔丁氧羰基)氨基 -3- $^{18}\text{F}$  氟环丁烷甲酸乙酯的溶液中加入盐酸的方法。酸的加入量不受特殊限制,只要该量提供足以进行脱保护的酸性条件即可。

[0044] 在步骤 3 中,对步骤 2 中获得的包含 [ $^{18}\text{F}$ ]FACBC 的溶液进行精制。所使用的精制方法包括各种方法例如液-液萃取法和柱分离法。例如,可以使用将反应溶液注入到 HPLC 中以获得包含 [ $^{18}\text{F}$ ]FACBC 的级分的方法,以及使用各种固相柱的方法。在本步骤中可以获得 [ $^{18}\text{F}$ ]FACBC 溶液,因此完成了制备包含放射性氟标记的化合物的溶液的溶液制备步骤。

[0045] 在制备包含放射性氟标记的化合物的溶液的溶液制备步骤已经完成后,进行酸加入步骤。进行该步骤,包括向上一溶液制备步骤中获得的 [ $^{18}\text{F}$ ]FACBC 溶液中以足以具有抑制放射分解效果的量加入酸。由于加入酸的目的在于调节放射性诊断显像剂的 pH,可以将作为药物添加剂可接受的各种酸用作这种酸。优选使用的酸的例子包括抗坏血酸、苯甲酸、盐酸、乙酸、柠檬酸、龙胆酸和草酸,更优选使用抗坏血酸、盐酸或龙胆酸,特别优选使用盐酸。酸的加入量是足以在稀释步骤后使溶液的 pH 为 2.0-5.9,更优选 2.0-4.9 的量,优选相对于 1L 的后述的稀释步骤得到的放射性诊断显像剂,其量为 0.40-2.8mmol。例如,当稀释

步骤得到的溶液的量 75mL 时,可以加入相当于 0.030-0.21mmol 的酸(即,当所加入的酸的浓度为 0.1mol/L 时,酸的加入量为 0.30-2.1mL)。

[0046] 同时,可以通过本领域技术人员常用的方法容易地确定稀释步骤得到的溶液的量。例如,可以通过这样一种方法来容易地确定,其中,将上述溶液制备步骤中获得的 [<sup>18</sup>F] FACBC 溶液的放射性浓度除以目标制剂的放射性浓度,然后将所得到的商乘以上述溶液制备步骤中得到的 [<sup>18</sup>F] FACBC 溶液的量。

[0047] 在已经完成酸加入步骤后,进行稀释步骤以获得作为本发明制备方法的目标化合物的放射性诊断显像剂。可以通过加入水、生理盐水溶液或林格溶液来进行稀释步骤,以得到如上确定的溶液的量。在完成稀释步骤后,可以将溶液在试管中等分成目标量以用作放射性诊断显像剂。

[0048] 此外,当制备还包含糖或糖醇的放射性诊断显像剂时,可以在酸加入步骤和/或稀释步骤中向 [<sup>18</sup>F] FACBC 溶液中加入糖或糖醇。可以加入各种形态例如溶液、粉末或晶体的糖或糖醇,但是从操作性的观点来看,优选加入溶液的形式。

[0049] 本发明获得的放射性诊断显像剂应当在使用时具有能够实现 PET 显像的放射性。例如,出于进行成年人 PET 显像的目的,当使用时其应当具有 50-225MBq 的放射性。

[0050] 可以与其他公知的放射性诊断显像剂相同的方法来使用所获得的放射性诊断显像剂。具体地,其可以静脉内或局部施用于患者。可以根据常规方法通过使用 PET 装置来使所施用制剂的分布显像。

[0051] 实施例

[0052] 下面,通过实施例和参考例更详细地描述本发明。但是,本发明并不限于这些例子。

[0053] 实施例 1-7

[0054] 让包含 [<sup>18</sup>F] 氟离子的 H<sub>2</sub><sup>18</sup>O(在制备开始时放射性为 138-158GBq,见表 1) 通过阴离子交换柱,将 [<sup>18</sup>F] 氟离子吸附收集到柱上。然后,用水洗涤该柱,根据常规方法(例如,在参考文献(Radioisotopes, 50, (2001), p205-227 ;Radioisotopes, 50, (2001), p. 228-556 ;“Production and quality control of radioactive agents for PET-Handbook of synthesis and clinical use-(第 2 版)”,由 PET Chemistry Workshop 编著)中所述的方法),获得包含 [<sup>18</sup>F] 氟离子、碳酸钾溶液和相转移催化剂的混合溶液。

[0055] 将所获得的混合溶液在反应容器中加热以蒸发水至干燥后,向其中加入顺式-1-(N-叔丁氧羰基)氨基-3-[(三氟甲基)磺酰氧基]-环丁烷甲酸乙酯的乙腈溶液。加热所获得的溶液,但不蒸发乙腈,这样就发生了亲核取代反应,得到了 [<sup>18</sup>F] 氟标记的化合物。

[0056] 在将反应容器冷却至约 40°C 后,向反应溶液中加入水进行稀释,让该混合溶液通过反相柱以收集 [<sup>18</sup>F] 氟标记的化合物。用水洗涤该柱,并用氦气流吹洗。然后向柱中充入氢氧化钠溶液,从柱中洗脱碱溶液并收集到玻璃瓶中。重复该操作 2 次。然后用水洗涤该柱,然后合并洗液与如上收集的碱溶液。

[0057] 接着,向上述收集的溶液中加入盐酸,并加热该混合物以发生脱保护反应。然后让该混合物依次通过离子阻滞柱、氧化铝柱和反相柱以进行精制,获得 [<sup>18</sup>F] FACBC 的原液。所获得的 [<sup>18</sup>F] FACBC 的原液的放射性和溶液量如表 1 所示。

[0058] 表 1:各实验中所用的放射性(放射能)以及 [<sup>18</sup>F]FACBC 原液的放射性和溶液量  
[0059]

	初始放射性(GBq)	[ <sup>18</sup> F]FACBC 原液	
		放射性*(GBq)	溶液量(mL)
实施例 1	138	32.1	14.7
实施例 2	155	38.3	14.8
实施例 3	151	34.0	15.6
实施例 4	152	30.3	15.2
实施例 5	156	37.1	15.3
实施例 6	158	40.6	15.6
实施例 7	150	38.4	14.7

[0060] \* 制备开始后 2 小时的期望值

[0061] 向 16.5mL 的玻璃瓶中,以表 2 所示的量等分成如表 2 所示的浓度的包含甘露糖醇的盐酸溶液,此外,将如上表 1 所示的各 [<sup>18</sup>F]FACBC 的原液完全倒入其中并混合。

[0062] 表 2:各实验中加入的包含甘露糖醇的盐酸溶液及其加入量

[0063]

	加入的包含甘露糖醇的盐酸溶液		溶液的加入量 [mL]	加入的盐酸的 浓度 [mmol/L]
	甘露糖醇浓度 [mmol/L]	盐酸浓度 [mmol/L]		
实施例 1	396.6	41.9	0.86	0.57
实施例 2	662.2	101.9	0.49	0.67
实施例 3	272.3	53.9	1.2	0.98
实施例 4	276.9	53.4	1.2	1.1
实施例 5	554.6	333.1	0.60	2.8
实施例 6	550.1	338.5	0.59	2.5
实施例 7	426.7	39.0	0.78	0.40

[0064] \* 所加入的盐酸的浓度显示的是稀释步骤完成后所得到的浓度。

[0065] 向上一步骤获得的溶液中以表 3 所示的量加入如表 3 所示浓度的包含甘露糖醇的生理盐水溶液,以制备样品溶液。此外,制备各样品溶液以使甘露糖醇的浓度为 10mmol/L。

[0066] 表 3:在稀释步骤中使用的包含甘露糖醇的生理盐水溶液中甘露糖醇的含量,生理盐水溶液的加入量和稀释步骤后的溶液量

[0067]

	甘露糖醇的含量 [mmol/L]	溶液的加入量 [mL]	稀释步骤后的溶液 量 [mL]
实施例 1	6.08	47.5	63.0

实施例 2	7.11	59.9	75.2
实施例 3	6.64	50.1	65.7
实施例 4	5.82	43.2	58.4
实施例 5	6.95	56.8	72.7
实施例 6	7.44	63.8	80.0
实施例 7	7.03	60.0	75.5

[0068] 对于各样品溶液,用 pH 计(型号:HM-30R,由 DKK-TOA 公司制造)测定 pH。

[0069] 结果如表 4 所示。如表 4 所示,在包含 10mmol/L 甘露糖醇的最终制剂样品(实施例 1-7)中的盐酸的加入量相应地为 0.40-2.8mmol/L,该样品具有的 pH 值为 2.8-5.9,这在具有抑制放射分解效果的 pH 范围内。

[0070] 上述结果表明,具有抑制放射分解效果的 pH 的最终制剂可以通过向相对于每 1L 包含 10mmol/L 甘露糖醇的最终制剂中加入 0.40-2.8mmol 的盐酸来制备。

[0071] 表 4

[0072]

	盐酸的浓度*[mmol/L]	pH
实施例 1	0.57	4.78
实施例 2	0.67	3.93
实施例 3	0.98	3.53
实施例 4	1.1	3.51
实施例 5	2.8	2.75
实施例 6	2.5	2.77
实施例 7	0.40	5.86

[0073] \*所加入的盐酸的浓度显示的是稀释步骤完成后所得到的浓度。

[0074] 实施例 8-12,比较例 1

[0075] 以与实施例 1 相同的方式制备 [<sup>18</sup>F]FACBC 原液,并置于室温下 72 小时以上以减弱放射性。

[0076] 将该溶液分别等分成 1.0mL(实施例 8-9),1.5mL(实施例 10-12)和 2.5mL(比较例 1),向其中以如表 5 所示的量加入如表 5 所示浓度的包含甘露糖醇的盐酸溶液,然后混合。

[0077] 表 5:各实验中加入的包含甘露糖醇的盐酸溶液及其加入量

[0078]

	加入的包含甘露糖醇的盐酸溶液		溶液的加入量 [mL]	加入的盐酸的 浓度*[mmol/L]
	甘露糖醇的浓 度 [mmol/L]	盐酸的浓度 [mmol/L]		
实施例 8	229.0	58.0	0.090	2.4
实施例 9	269.2	54.2	0.077	1.9
实施例 10	360.0	45.4	0.087	0.52
实施例 11	381.0	43.4	0.082	0.47
实施例 12	404.6	41.1	0.078	0.42
比较例 1	434.3	38.3	0.120	0.37

[0079] \* 所加入的盐酸的浓度标示的是稀释步骤完成后所得到的浓度。

[0080] 向上一步骤获得的溶液中以表 6 所示的量加入如表 6 所示浓度的包含甘露糖醇的生理盐水溶液,以制备样品溶液。此外,制备各样品溶液以使甘露糖醇的浓度为 10mmol/L。

[0081] 表 6:在稀释步骤中使用的包含甘露糖醇的生理盐水溶液中甘露糖醇的含量,生理盐水溶液的加入量和稀释步骤后的溶液量

[0082]

	甘露糖醇的含量 [mmol/L]	溶液的加入量 [mL]	稀释步骤后的溶液 量 [mL]
实施例 8	0.00	1.1	2.17
实施例 9	0.00	1.1	2.15
实施例 10	7.33	6.0	7.55
实施例 11	7.33	6.0	7.54
实施例 12	7.33	6.0	7.54
比较例 1	7.30	10.0	12.56

[0083] 结果如表 7 所示。如表 7 所示,在包含 10mmol/L 甘露糖醇的最终制剂样品(实施例 8-12)中的盐酸的加入量相应地为 0.42-2.4mmol/L,这些样品具有的 pH 值为 2.9-5.3,这在具有抑制放射分解效果的 pH 范围内。另一方面,包含 10mmol/L 甘露糖醇的最终制剂样品(比较例 1)中盐酸的加入量对应为 0.37mmol/L,该样品具有的 pH 值为 6.0,其在具有抑制放射分解效果的 pH 范围外。

[0084] 表 7

[0085]

	盐酸的浓度*[mmol/L]	pH
实施例 8	2.4	2.90

实施例 9	1.9	3.09
实施例 10	0.52	4.30
实施例 11	0.47	4.72
实施例 12	0.42	5.31
比较例 1	0.37	5.96

[0086] \* 所加入的盐酸的浓度标示的是稀释步骤完成后所得到的浓度。

[0087] 参考例 1-16, 比较例 2-6 :pH 和放射化学纯度降低之间的关系

[0088] 让包含 [<sup>18</sup>F] 氟离子的 H<sub>2</sub><sup>18</sup>O 通过阴离子交换柱, 以将 [<sup>18</sup>F] 氟离子吸附收集到柱上。然后, 用水洗涤该柱, 根据常规方法 (例如, 在参考文献 (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-(第 2 版)”, 由 PET Chemistry Workshop 编著) 中所述的方法), 获得包含 [<sup>18</sup>F] 氟离子、碳酸钾溶液和相转移催化剂的混合溶液。

[0089] 将所获得的混合溶液在反应容器中加热以蒸发水至干燥后, 向其中加入顺式-1-(N-叔丁氧羰基)氨基-3-[(三氟甲基)磺酰氧基]-环丁烷甲酸乙酯的乙腈溶液。搅拌下加热所获得的溶液, 但不蒸发乙腈, 这样就发生了亲核取代反应, 得到了 [<sup>18</sup>F] 氟标记的化合物。

[0090] 在将反应容器冷却至约 40°C 后, 向反应溶液中加入注射用水进行稀释, 让该混合物通过反相柱以收集 [<sup>18</sup>F] 氟标记的化合物。洗涤该柱, 并用氦气流吹洗, 然后向柱中充入 4mol/L 的氢氧化钠溶液, 然后封闭柱出口。3 分钟后, 打开柱出口, 从柱中洗脱碱溶液并收集到玻璃瓶中。重复该操作 2 次。然后用水洗涤该柱, 合并洗液与如上收集的碱溶液。

[0091] 接着, 向上述收集的溶液中加入盐酸, 并加热该混合物至约 60°C 以发生脱保护反应。然后让该混合物依次通过离子阻滞柱、氧化铝柱和反相柱以进行精制, 获得抗-[<sup>18</sup>F] FACBC 原液。此外, 通过预先放入的接受了抗-[<sup>18</sup>F] FACBC 原液的容器中的盐酸将抗-[<sup>18</sup>F] FACBC 原液的 pH 调节至约 3.5。

[0092] 测定所获得的抗-[<sup>18</sup>F] FACBC 原液的放射性, 然后用生理盐水溶液稀释该原液, 使在实验开始时 (表 9 中的 0 小时) 的放射性浓度是约 510MBq/mL。等分 2.23mL 的溶液至体积 5mL 的玻璃瓶中, 向其中加入如表 8 所示的预定量的预定溶液, 获得样品溶液。刚制成后样品溶液的放射性浓度是 653-686MBq/mL。

[0093] 表 8 : 加入各样品溶液中的溶液及制备后的 pH

[0094]

	加入的溶液 (加入量)	调节后的 pH
参考例 1	500mmol/L HCl (40 μL)	2.00

参考例 2	500mmol/L HCl(40 $\mu$ L), 生理盐水溶液 (40 $\mu$ L)	2.05
参考例 3	100mmol/L HCl(50 $\mu$ L)	2.66
参考例 4	生理盐水溶液 (80 $\mu$ L)	3.41
参考例 5	生理盐水溶液 (50 $\mu$ L)	3.46
参考例 6	11mmol/L NaOH(70 $\mu$ L), 生理盐水溶液 (10 $\mu$ L)	3.97
参考例 7	10mmol/L NaOH(70 $\mu$ L)	4.04
参考例 8	12mmol/L NaOH(70 $\mu$ L), 生理盐水溶液 (10 $\mu$ L)	4.55
参考例 9	11mmol/L NaOH(70 $\mu$ L)	4.58
参考例 10	12mmol/L NaOH(70 $\mu$ L)	4.88
参考例 11	17mmol/L NaOH(60 $\mu$ L), 生理盐水溶液 (20 $\mu$ L)	5.03
参考例 12	13mmol/L NaOH(70 $\mu$ L)	5.11
参考例 13	15mmol/L NaOH(70 $\mu$ L), 生理盐水溶液 (10 $\mu$ L)	5.46
参考例 14	14.3mmol/L NaOH(60 $\mu$ L)	5.54

[0095]

参考例 15	17mmol/L NaOH(70 $\mu$ L), 生理盐水溶液 (10 $\mu$ L)	5.90
参考例 16	14mmol/L NaOH(70 $\mu$ L)	5.94
比较例 2	18.5mmol/L NaOH(60 $\mu$ L), 生理盐水溶液 (20 $\mu$ L)	6.28
比较例 3	14.1mmol/L NaOH(70 $\mu$ L)	6.31

比较例 4	16mmol/L NaOH(80 μ L), 生理盐水溶液 (10 μ L)	6.57
比较例 5	15mmol/L NaOH(70 μ L)	6.83
比较例 6	17mmol/L NaOH(80 μ L), 生理盐水溶液 (0 μ L)	7.70

[0096] 将样品溶液放置于调节至 25℃ 的电恒温箱中, 在实验开始时 (0 小时) 和实验开始后 8.5 小时, 在下列条件下进行 TLC 分析, 根据下述式 (1) 计算放射化学纯度值。各样品溶液的放射化学纯度的测定重复 3 次。

[0097] TLC 分析条件 ;

[0098] 流动相 : 乙腈 / 水 / 100% 乙酸 = 4/1/1

[0099] TLC 板 : 硅胶 60F<sub>254</sub> (商品名, 膜厚 : 0.25mm, 默克公司制)

[0100] 展开长度 : 10cm

[0101] TLC 扫描器 : Rita Star (由 Raytest 制造)

[0102] 分析次数 : 3 次

[0103]

$$\text{放射化学纯度 (\%)} = \frac{[^{18}\text{F}]\text{-FACBC 峰的放射性}}{\text{TLC 板上的总放射性}} \times 100 \quad (1)$$

[0104] 结果如表 9 和图 1 所示。

[0105] 表 9 : 在不同 pH 下, 抗-[<sup>18</sup>F]-FACBC 溶液的放射化学纯度的变化和放射化学纯度的降低

[0106]

	pH	放射化学纯度 (%)		降低* (%)
		0 小时	8.5 小时	8.5 小时
参考例 1	2.00	99.41	99.44	0.03
参考例 2	2.05	99.59	99.42	-0.17
参考例 3	2.66	99.38	99.33	-0.05
参考例 4	3.41	99.51	99.21	-0.30
参考例 5	3.46	99.39	99.26	-0.13
参考例 6	3.97	99.48	99.02	-0.46
参考例 7	4.04	99.38	99.11	-0.27
参考例 8	4.55	99.56	99.01	-0.55
参考例 9	4.58	99.35	98.98	-0.37
参考例 10	4.88	99.44	99.07	-0.37
参考例 11	5.03	99.46	98.89	-0.57
参考例 12	5.11	99.51	98.93	-0.58
参考例 13	5.46	99.52	99.06	-0.46
参考例 14	5.54	99.49	99.03	-0.46
参考例 15	5.90	99.51	98.86	-0.65
参考例 16	5.94	99.45	98.93	-0.52
比较例 2	6.28	99.53	98.81	-0.72
比较例 3	6.31	99.37	98.80	-0.57
比较例 4	6.57	99.43	98.67	-0.76
比较例 5	6.83	99.32	98.35	-0.97
比较例 6	7.70	99.37	97.31	-2.06

[0107] \*降低 (%) = (8.5 小时后的放射化学浓度) - (0 小时后的放射化学浓度)

[0108] 对于 pH 与放射化学纯度降低之间的关系,当 pH 从 2.00 升高至 5.94 时,观察到放射化学纯度随着 pH 的升高比较缓和的降低。计算近似直线的斜率,结果, pH 在 2.00-4.88 的范围时斜率为 -0.145, pH 在 5.03-5.94 的范围时斜率为 -0.010。

[0109] 另一方面,当 pH 值不小于 6.28 时,放射化学纯度随着 pH 的升高而发生快速降低。计算近似直线的斜率,结果,其为 -1.000。该值是 pH 在 2.00-4.88 范围时的约 6.7 倍,是 pH 在 5.03-5.94 范围时的约 100 倍。由此表明,当 pH 值不小于 6.28 时,与 pH 范围为 2.00-5.94 时相比,放射化学纯度急剧降低。

[0110] 参考例 17-28 :pH 值为 3.44 和 4.78 时的甘露糖醇浓度与放射化学纯度之间的关系

[0111] 用包含  $^{18}\text{F}$  氟离子的  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ , 以与参考例 1 相同的方式制备抗  $^{-18}\text{F}$  FACBC 原液。然后,向制备的抗  $^{-18}\text{F}$  FACBC 原液中,加入盐酸和生理盐水溶液以使在实验开始时(表 11 中的 0 小时)的放射性浓度为约 500MBq/mL, pH 值为约 4.8。等分 2.23mL 的所得溶液至体积 5mL 的玻璃瓶中,加入如表 10 所示的量的如表 10 所示浓度的甘露糖醇溶液或盐酸,获得样品溶液。刚制成后样品溶液的放射性浓度是 553-565MBq/mL。

[0112] 表 10 :各样品溶液中甘露糖醇溶液的加入量

[0113]

	pH	所加入的溶液 (加入量)	调节后甘露糖醇的 浓度 ( $\mu\text{mol/mL}$ )
参考例 17	3.44	0.83mg/mL 甘露糖醇溶液 (50 $\mu\text{l}$ ), 40mmol/L HCl (20 $\mu\text{l}$ )	0.1
参考例 18	3.44	4.17mg/mL 甘露糖醇溶液 (50 $\mu\text{l}$ ), 40mmol/L HCl (20 $\mu\text{l}$ )	0.5
参考例 19	3.44	8.34mg/mL 甘露糖醇溶液 (50 $\mu\text{l}$ ), 40mmol/L HCl (20 $\mu\text{l}$ )	1.0
参考例 20	3.44	41.72mg/mL 甘露糖醇溶液 (50 $\mu\text{l}$ ), 40mmol/L HCl (20 $\mu\text{l}$ )	5.0
参考例 21	3.44	83.43mg/mL 甘露糖醇溶液 (50 $\mu\text{l}$ ), 40mmol/L HCl (20 $\mu\text{l}$ )	10.0
参考例 22	3.44	166.87mg/mL 甘露糖醇溶液 (50 $\mu\text{l}$ ), 40mmol/L HCl (20 $\mu\text{l}$ )	20.0
参考例 23	4.78	0.83mg/mL 甘露糖醇溶液 (50 $\mu\text{l}$ )	0.1
参考例 24	4.78	4.17mg/mL 甘露糖醇溶液 (50 $\mu\text{l}$ )	0.5
参考例 25	4.78	8.34mg/mL 甘露糖醇溶液 (50 $\mu\text{l}$ )	1.0
参考例 26	4.78	41.72mg/mL 甘露糖醇溶液 (50 $\mu\text{l}$ )	5.0
参考例 27	4.78	83.43mg/mL 甘露糖醇溶液 (50 $\mu\text{l}$ )	10.0
参考例 28	4.78	166.87mg/mL 甘露糖醇溶液 (50 $\mu\text{l}$ )	20.0

[0114] 将样品溶液放置于调节至 25°C 的电恒温器中,在实验开始时 (0 小时) 和实验开始后 8.5 小时,以与参考例 1 相同的方式计算放射化学纯度的值。各样品溶液的放射化学纯度的测定重复 3 次。

[0115] 结果如表 11 和图 2 所示。在所有 pH 值为 3.44 和 4.78 的参考例中,随着甘露糖醇浓度的升高,放射化学纯度的降低受到急剧抑制,该抑制效果在甘露糖醇浓度不小于 5.0  $\mu\text{mol/mL}$  时达到平衡。

[0116] 同时,在任意的甘露糖醇浓度下,在 pH 值为 3.44 时放射化学纯度的降低受到了比

pH 值为 4.78 时更大的抑制。

[0117] 由上述结果证明,溶液的 pH 值对放射化学稳定性是有影响的。同时,它表明,加入甘露糖醇可以附加地减少放射分解。

[0118] 表 11 :在甘露糖醇存在下的抗-[<sup>18</sup>F]FACBC 溶液的放射化学纯度的变化和放射化学纯度的降低

[0119]

	pH	甘露糖醇浓度 ( $\mu\text{mol}/\text{mL}$ )	放射化学纯度 (%)		降低* (%)
			0 小时	8.5 小时	8.5 小时
参考例 17	3.44	0.1	99.38	99.10	-0.28
参考例 18	3.44	0.5	99.46	99.22	-0.24
参考例 19	3.44	1.0	99.39	99.25	-0.14
参考例 20	3.44	5.0	99.47	99.42	-0.05
参考例 21	3.44	10.0	99.42	99.33	-0.09
参考例 22	3.44	20.0	99.47	99.41	-0.06
参考例 23	4.78	0.1	99.39	98.93	-0.46
参考例 24	4.78	0.5	99.47	99.09	-0.38
参考例 25	4.78	1.0	99.38	99.14	-0.24
参考例 26	4.78	5.0	99.45	99.30	-0.15
参考例 27	4.78	10.0	99.41	99.26	-0.15
参考例 28	4.78	20.0	99.46	99.27	-0.19

[0120] \* 降低 (%) = (8.5 小时后的放射化学浓度) - (0 小时后的放射化学浓度)

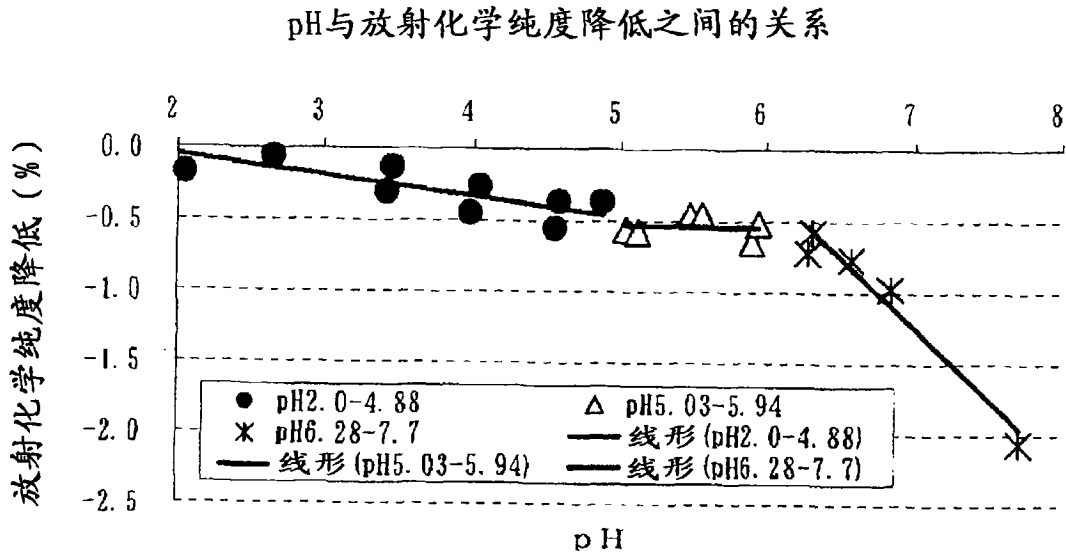


图 1

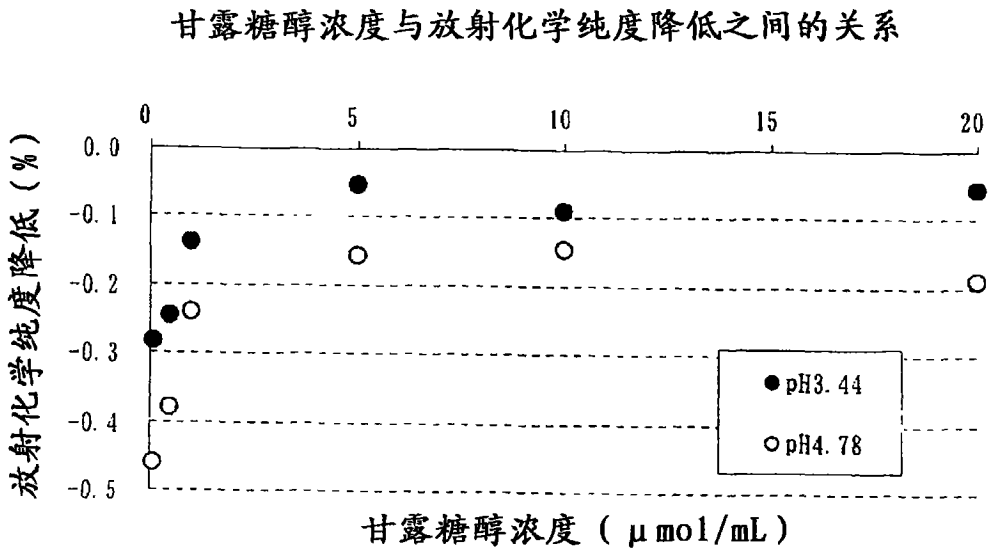


图 2