

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6726665号
(P6726665)

(45) 発行日 令和2年7月22日(2020.7.22)

(24) 登録日 令和2年7月1日(2020.7.1)

| | | |
|-----------------------|-------------|---|
| (51) Int.Cl. | F I | |
| CO7H 5/02 (2006.01) | CO7H 5/02 | |
| CO7B 59/00 (2006.01) | CO7B 59/00 | |
| CO7B 63/00 (2006.01) | CO7B 63/00 | F |
| CO7D 233/91 (2006.01) | CO7D 233/91 | |
| CO7H 19/073 (2006.01) | CO7H 19/073 | |

請求項の数 35 (全 25 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|--------------------|-------------------------------|-----------|----------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2017-522903 (P2017-522903) | (73) 特許権者 | 305040710 |
| (86) (22) 出願日 | 平成27年11月12日 (2015.11.12) | | ジーイー・ヘルスケア・リミテッド |
| (65) 公表番号 | 特表2017-537075 (P2017-537075A) | | イギリス国 バッキンガムシャー エイビー |
| (43) 公表日 | 平成29年12月14日 (2017.12.14) | | ー8 4エスピー, チャルフォント セン |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2015/076481 | | ト ジャイルズ, ナイチンゲールズ レー |
| (87) 国際公開番号 | W02016/075261 | | ン, ポラーズ ウッド |
| (87) 国際公開日 | 平成28年5月19日 (2016.5.19) | (74) 代理人 | 100092783 |
| 審査請求日 | 平成30年11月8日 (2018.11.8) | | 弁理士 小林 浩 |
| (31) 優先権主張番号 | 1420093.5 | (74) 代理人 | 100093676 |
| (32) 優先日 | 平成26年11月12日 (2014.11.12) | | 弁理士 小林 純子 |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 英国 (GB) | (74) 代理人 | 100120134 |
| | | | 弁理士 大森 規雄 |
| | | (74) 代理人 | 100131990 |
| | | | 弁理士 大野 玲恵 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PETトレーサー精製システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

¹⁸F 標識化合物を含む反応混合物の2つの連続するバッチを精製するためのシステム(1)であって、システム(1)が、
(i) 第1の端部(2a)及び第2の端部(2b)を有する逆相固相抽出(SPE)カラム(2)であって、第1の端部(2a)及び第2の端部(2b)の各々が共通流路(3)と選択的に流体接続されている、逆相固相抽出(SPE)カラム(2)と、
(ii) 共通流路(3)と選択的に流体接続されている第1の端部(4a、5a)及び生成物回収バイアル(6、7)と流体接続されている第2の端部(4b、5b)を各々有する、第1(4)及び第2の(5)順相SPEカラムと

10

を含み、
前記¹⁸F 標識化合物が [¹⁸F]フルオロデオキシグルコース([¹⁸F]FDG)であるシステム(1)。

【請求項2】

逆相SPEカラム(2)の化学的性状が、オクタデシル(C18又はtC18)、オクチル(C8)、シアノ(CN)、ジオール、親水性修飾スチレンポリマー(HLB)、ポリマーのポリ(ジビニルベンゼン-ビニルピロリドン)及びNH₂から選択される、請求項1に記載のシステム(1)。

【請求項3】

20

逆相 S P E カラム (2) が t C 1 8 カラム及び H L B カラムから選択される、請求項 2 に記載のシステム (1)。

【請求項 4】

逆相 S P E カラム (2) が t C 1 8 カラムである、請求項 3 に記載のシステム (1)。

【請求項 5】

第 1 (4) 及び第 2 (5) の順相 S P E カラムの各々がアルミナ S P E カラムである、請求項 1 乃至請求項 4 のいずれか 1 項に記載のシステム (1)。

【請求項 6】

^{18}F 標識化合物の合成のための使い捨てカセット (1 1) の部分である、請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項に記載のシステム (1)。

【請求項 7】

[^{18}F] 標識化合物の 2 つの連続するバッチを調製するための使い捨てカセット (1 1) であって、前記使い捨てカセット (1 1) が、

(a) 第 1 の端部 (1 2 a) 及び第 2 の端部 (1 2 b) を有する逆相 S P E カラム (1 2) であって、第 1 の端部 (1 2 a) 及び第 2 の端部 (1 2 b) の各々が共通流路 (1 3) と選択的に流体接続されている逆相 S P E カラム (1 2)、並びに S P E カラム (1 2) を洗浄するための手段 (1 2 c) と、

(b) 共通流路 (1 3) と選択的に流体接続されている第 1 の端部 (1 4 a、1 5 a) 及び生成物回収バイアル (1 6、1 7) と流体接続されている第 2 の端部 (1 4 b、1 5 b) を各々有する、第 1 (1 4) 及び第 2 の (1 5) 順相 S P E カラムと、

(c) 2 本の陰イオン交換 S P E カラム (1 8、1 9) と、

(d) 反応容器 (2 0 a) 及び反応容器 (2 0 a) を洗浄するための手段 (2 0 b) と、

(e) 2 つの連続するバッチのための十分な溶出剤を含有するバイアル (2 1) と、

(f) 2 つの連続するバッチのための十分な前駆体化合物を含有するバイアル (2 2) と

、
(g) 2 つの連続するバッチのための特定の試薬を十分な量で各々含有する試薬バイアル (2 3、2 4、2 5、2 6) と、

(h) 脱保護用の S P E カラム (2 7 a) 及び S P E カラムを洗浄するための手段 (2 7 b) と

を備え、

前記 ^{18}F 標識化合物が [^{18}F] フルオロデオキシグルコース ([^{18}F] F D G) である

、
使い捨てカセット (1 1) 。

【請求項 8】

逆相 S P E カラム (2) の化学的性状が、オクタデシル (C 1 8 又は t C 1 8)、オクチル (C 8)、シアノ (C N)、ジオール、親水性修飾スチレンポリマー (H L B)、ポリマーのポリ (ジビニルベンゼン - ビニルピロリドン) 及び NH_2 から選択される、請求項 7 に記載の使い捨てカセット (1 1) 。

【請求項 9】

逆相 S P E カラム (1 2) が、t C 1 8 及び H L B S P E カラムから選択される、請求項 8 に記載の使い捨てカセット (1 1) 。

【請求項 1 0】

逆相 S P E カラム (1 2) が t C 1 8 カラムである、請求項 9 に記載の使い捨てカセット (1 1) 。

【請求項 1 1】

第 1 (1 4) 及び第 2 (1 5) の順相 S P E カラムの各々がアルミナ S P E カラムである、請求項 7 乃至請求項 1 0 のいずれか 1 項に記載の使い捨てカセット (1 1) 。

【請求項 1 2】

陰イオン交換 S P E カラム (1 8、1 9) の各々が、第四級アンモニウム陰イオン交換 (Q M A) カラムである、請求項 7 乃至請求項 1 1 のいずれか 1 項に記載の使い捨てカセ

10

20

30

40

50

ット(11)。

【請求項13】

洗浄するための手段(12c、20b、27b)の各々が、逆相SPEカラム(12)、反応容器(20a)及び脱保護用のSPEカラム(27a)とそれぞれ選択的に流体接続されている滅菌水の供給源及び/又は有機溶媒の供給源を備える、請求項7乃至請求項12のいずれか1項に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項14】

溶出剤が、有機-水溶液に溶解した陽イオン性対イオンを含む、請求項7乃至請求項13のいずれか1項に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項15】

陽イオン性対イオンが、クリプタンド及びテトラアルキルアンモニウム塩と錯化したルビジウム、セシウム、カリウムから選択される、請求項14に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項16】

陽イオン性対イオンがクリプタンドと錯化したカリウムである、請求項15に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項17】

クリプタンドが、4,7,13,16,21,24-ヘキサオキサ-1,10-ジアザピシクロ[8.8.8]ヘキサコサン(Kryptofix(商標)222)である、請求項16に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項18】

試薬バイアル(23、24、25、26)が、エタノールを含有するバイアル、アセトニトリルを含有するバイアル、脱保護剤を含有するバイアル及び緩衝液(25)を含有するバイアルを含む、請求項7乃至請求項17のいずれか1項に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項19】

脱保護剤が、HCl、NaOH及びH₃PO₄から選択される、請求項18に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項20】

脱保護剤がNaOHである、請求項19に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項21】

緩衝液(25)が弱酸に基づく、請求項18乃至請求項20のいずれか1項に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項22】

緩衝液(25)が、クエン酸塩、リン酸塩、酢酸塩及びアスコルビン酸塩から選択される、請求項21に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項23】

緩衝液(25)がクエン酸緩衝液又はリン酸緩衝液である、請求項22に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項24】

脱保護用のSPEカラム(27a)が逆相SPEカラム(12)である、請求項7乃至請求項23のいずれか1項に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項25】

逆相カラム(27a)がtC18カラムである、請求項24に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項26】

tC18カラム(27a)が環境tC18カラムである、請求項25に記載の使い捨てカセット(11)。

【請求項27】

¹⁸F標識化合物を含む反応混合物の第1のバッチ及び第2のバッチを精製するための方

10

20

30

40

50

法であって、当該方法が、

- (I) 反応混合物の第 1 のバッチを逆相 S P E カラム (2) に通す工程と、
 - (I I) 逆相 S P E カラム (2) を溶出して、部分精製反応混合物の第 1 のバッチを得る工程と、
 - (I I I) 部分精製反応混合物の第 1 のバッチを第 1 の順相 S P E カラム (4) に通す工程と、
 - (I V) 第 1 の順相 S P E カラム (4) を溶出して、精製された反応混合物の第 1 のバッチを得る工程と、
 - (V) 精製反応混合物の第 1 のバッチを生成物回収バイアルに通す工程と、
 - (V I) 逆相 S P E カラム (2) を洗浄する工程と、
 - (V I I) 反応混合物の第 2 のバッチを洗浄された逆相 S P E カラム (2) に通す工程と、
 - (V I I I) 逆相 S P E カラム (2) を溶出して、部分精製反応混合物の第 2 のバッチを得る工程と、
 - (I X) 部分精製反応混合物の第 2 のバッチを第 2 の順相 S P E カラム (5) に通す工程と、
 - (X) 第 2 の順相 S P E カラム (5) を溶出して、精製された反応混合物の第 2 のバッチを得る工程と、
 - (X I) 精製反応混合物の第 2 のバッチを生成物回収バイアルに通す工程と
- を含み、
- 前記 ^{18}F 標識化合物が $[^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース ($[^{18}\text{F}]$ FDG) である

10

20

方法。

【請求項 2 8】

工程 (I) ~ (X I) が順番に実行される、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

通過が、いずれの工程 (V 、 X I) でも順相 S P E カラムから生成物回収バイアルへの直接的通過である、請求項 2 7 又は請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

逆相 S P E カラム (2) の化学的性状が、オクタデシル (C 1 8 又は t C 1 8)、オクチル (C 8)、シアノ (C N)、ジオール、親水性修飾スチレンポリマー (H L B)、ポリマーのポリ (ジビニルベンゼン - ビニルピロリドン) 及び NH_2 から選択される、請求項 2 7 乃至請求項 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 3 1】

逆相 S P E カラム (2) が、 t C 1 8 及び H L B S P E カラムから選択される、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

逆相 S P E カラム (2) が、 t C 1 8 カラムである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

第 1 (4) 及び第 2 (5) の順相 S P E カラムの各々がアルミナ S P E カラムである、請求項 2 7 乃至請求項 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 3 4】

^{18}F 標識化合物の第 1 のバッチ及び第 2 のバッチを製造するための方法であって、当該方法が、

- (A) 前駆体化合物の第 1 のアリコートに ^{18}F - フッ化物で標識する工程と、
- (B) 適宜、逆相 S P E カラムで工程 (A) の ^{18}F 標識生成物を脱保護する工程と、
- (C) 請求項 3 3 に記載の工程 I ~ V I を、工程 (A) 及び (B) から得た ^{18}F 標識化合物を含む反応混合物で実行する工程と、
- (D) 1 以上の逆相 S P E カラムを洗浄する工程と、
- (E) 前駆体化合物の第 2 のアリコートに ^{18}F - フッ化物で標識する工程と、

50

(F) 適宜、逆相 S P E カラムで工程 (D) の ^{18}F 標識生成物を脱保護する工程と、
 (G) 請求項 33 に記載の工程 V I I ~ X I を、工程 (E) 及び (F) から得た ^{18}F 標識化合物を含む反応混合物で実行する工程と
 を含み、

前記 ^{18}F 標識化合物が $[^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース ($[^{18}\text{F}]$ F D G) である

方法。

【請求項 35】

コンピュータ読取可能プログラムコードを備える記録媒体であって、コンピュータ読取可能プログラムコードの実行が、プロセッサに請求項 27 又は請求項 34 のいずれかに記載の方法の工程を実行させることである、記録媒体。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、 $[^{18}\text{F}]$ 標識化合物、特に陽電子放射断層撮影 (P E T) のインビボ造影剤としての使用に適した $[^{18}\text{F}]$ 標識化合物の自動合成のための装置及び方法に関する。本発明の主眼は、使い捨てカセットを 1 つだけと、特に標識反応の次に続く $[^{18}\text{F}]$ 標識化合物の精製のための新規なシステムを使用して、複数のバッチの $[^{18}\text{F}]$ 標識化合物を自動合成することである。

20

【背景技術】

【0002】

インビボ造影剤として使用するための放射標識化合物は、現在一般的に自動合成装置 (或いは「放射性薬剤合成装置 (radio synthesizer) 」) を用いて調製される。そのような自動合成装置は G E H e a l t h c a r e 社、C T I 社、I o n B e a m A p p l i c a t i o n s 社 (ベルギー国、B - 1348 ルヴァン・ラ・ヌーブ、シュマン・デュ・シクロトロン 3)、R a y t e s t 社 (ドイツ) 及び B i o s c a n 社 (米国) を始めとする様々な供給業者から市販されている。放射化学は、装置に着脱可能かつ交換可能に装着されるように設計された「カセット」又は「カートリッジ」で、装置の可動部の機械的運動によってカセットの操作が制御されるように行われる。適したカセットは、いくつかの工程で装置の上に組み立てられるパーツキットとして提供されてもよいし、一工程で取り付けられ、それによりヒューマンエラーの危険性を低下させるシングルピースとして提供されてもよい。このシングルピースの配列は、通常、放射性医薬品の所与バッチの調製を実行するために必要な全ての試薬、反応容器及び装置を含む、使い捨ての単回使用カセットである。

30

【0003】

市販の G E H e a l t h c a r e 社製 F A S T l a b (商標) カセットは、試薬又はバイアルを取り付けることのできるポートに各々が連結されている直線状に並んだ弁を備えた、試薬が予め充填されている、使い捨てのシングルピース型のカセットの一例である。各々の弁は、自動合成装置の対応する可動アームと接続する雌雄継手を有する。したがって、カセットが装置に取り付けられると、アームの外旋が弁の開閉を制御する。装置の追加の可動部は、シリンジのプランジャーの先端にクリップで留められ、したがってシリンジ外筒を上昇又は降下させるように設計されている。F A S T l a b (商標) カセットは、直線状に並んだ 25 個の同一の三方弁を有し、その例が図 1 及び 2 に示される。図 1 は、市販の F D G リン酸塩 F A S T l a b (商標) カセットの略図であり、図 2 は市販の F D G クエン酸塩 F A S T l a b (商標) カセットの略図である。

40

【0004】

図 1 及び 2 のカセットでの $[^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース ($[^{18}\text{F}]$ F D G) の合成は、 $^{18}\text{O} (p, n) ^{18}\text{F}^-$ 反応によって生じる $[^{18}\text{F}]$ フッ化物を使用する求核的フ

50

ッ素化によって実行される。そのように生じた $^{18}\text{F}^-$ は、カセットの位置6（すなわち、左から6番目の弁）に入り、位置5の管を介して位置4に配置されるQMA（第四級メチルアンモニウム陰イオン交換）固相抽出（SPE）カラムまで移動する。 $^{18}\text{F}^-$ は、イオン交換反応で保持され、 $^{18}\text{O}^-$ 水はカセットの共通流路を流れて、位置1で回収される。次に、QMAで保持された $^{18}\text{F}^-$ は、溶出剤溶液（「溶出剤」と印した位置2のKryptofix（商標）222及び炭酸カリウムのアセトニトリル溶液）で溶出され、位置3のシリンジに取り出され、反応容器（図の下部に示される。3本の管で接続され、管は位置7、8及び25の各々につながっている）に入る。水は蒸発し、マンノーストリフラート前駆体が（「前駆体」と印した位置12から）反応容器に添加される。次に、 ^{18}F 標識されたマンノーストリフラート（ ^{18}F -フルオロ-テトラアセチル-グルコース、FTAG）は捕捉され、その後、位置17の管を介して位置18の環境tC18 SPEカラムで ^{18}F フッ化物から分離され、（「NaOH」と印した位置14のバイアルからの）NaOHによる加水分解を受けて、アセチル保護基を除去する。次に、結果として得られる加水分解された塩基性溶液を、位置24に配置されるシリンジ中で、リン酸塩構成（図1）の場合はリン酸で、又はクエン酸塩構成の場合はクエン酸緩衝液中に存在する塩酸で（図2）中和する。残留している可能性のある ^{18}F フッ化物の除去は、位置21の管を介して位置20のアルミナSPEカラムで行われ、弱親水性不純物の除去は、位置23の管を介して位置22のHLB SPEカラム（図1のリン酸塩カセットの場合）又はtC18 SPEカラム（図2のクエン酸塩カセットの場合）で行われる。 ^{18}F -FDGの最終精製溶液は、位置19に接続される長い管を介して回収バイアルに移される。

【0005】

図1及び2に示される公知の ^{18}F FDGカセットの各々の例では、FASTlab（商標）カセット上の2つの位置、すなわち、位置9及び10は使用されていない。これらの位置の弁の上には蓋が置かれている。

【0006】

典型的な ^{18}F FDGの製造現場では、1日に最低2バッチの ^{18}F FDGを製造する。しかし、バッチ完了後のFASTlab（商標）カセット、移送ライン、及び廃棄物瓶からのシャドウ（shadow）の残留放射能のために、同じ装置で上記のプロセスを連続して実行することは安全上の理由で不可能である。さらに、FASTlab（商標）装置は1つのホットセルに1個だけしか取り付けることができない。このプロセスを用いて同じ日に ^{18}F FDGの第2のバッチを製造するためには、第2のホットセルに第2の装置を取り付けることが必要である。

【0007】

そのため、同じ日に1つのホットセルでFASTlab（商標）を使用して ^{18}F FDGのバッチを2以上製造する手段を有することは望ましいであろう。上記の市販のFASTlab（商標） ^{18}F FDGカセットの両方に関して、合計25の位置のうち23が使用されている。2つの位置しか残っていないので、同じカセットに第2のバッチのためのまったく同じ構成要素を全て装着することはできない。

【0008】

国際公開第2015071288号は、2つのバッチの ^{18}F FDGの合成のためのFASTlab（商標）カセットを記載する。図3は、このカセットを示している。かなり良い収率が各々の ^{18}F FDGバッチについて報告されていて、入ってくる放射能をかなり良好に捕捉及び溶出するが、本発明者らはこの構成に問題を見出した。第一に、第2のバッチのマニホールドの右側に濃縮水の回収のためにとられた経路のために、濃縮水によるマニホールドの汚染が起こりうる。このことは、第2の標識反応に対する危険性を提起する。また、QMA配列に7つの位置を使ってしまったことの結果として、その他の構成要素を設置するための選択肢が限られる。特に、Oasis HLB精製カラムはアルミナカラムに直接接続されているので、アルミナカラムを有機溶媒で汚染する危険性のために、第1のバッチの後にOasis HLBをきちんと洗浄する方法がない。結果として、無視できない量のKryptofix 2.2.2が第2のバッチからの最終生成

10

20

30

40

50

物中に存在することになる危険性がある。

【0009】

そのため、 $[^{18}\text{F}]$ FDGの実行を2回実施するためにFASTlab(商標)カセットの配列が改善されることが望ましい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第2011/044406号パンフレット

【発明の概要】

【0011】

一態様では、本発明は、 ^{18}F 標識化合物を含む反応混合物の2つの連続するバッチを精製するためのシステム(1)を提供し、本システムは、

(i)第1の端部(2a)及び第2の端部(2b)を有する逆相固相抽出(SPE)カラム(2)(第1の端部(2a)及び第2の端部(2b)の各々は、共通流路(3)と選択的に流体接続されている)と、

(ii)共通流路(3)と選択的に流体接続されている第1の端部(4a、5a)及び生成物回収バイアル(6、7)と流体接続されている第2の端部(4b、5b)を各々有する、第1(4)及び第2の(5)順相SPEカラムと

を含む。別の態様では、本発明は、 $[^{18}\text{F}]$ 標識化合物の2つの連続するバッチを調製するための使い捨てカセット(11)を提供し、本カセットは、

(a)第1の端部(12a)及び第2の端部(12b)を有する逆相SPEカラム(12)(第1の端部(12a)及び第2の端部(12b)の各々は、共通流路(13)と選択的に流体接続されている)、並びにSPEカラムを洗浄するための手段(12c)と、

(b)共通流路(13)と選択的に流体接続されている第1の端部(14a、15a)及び生成物回収バイアル(16、17)と流体接続されている第2の端部(14b、15b)を各々有する、第1(14)及び第2の(15)順相SPEカラムと、

(c)2本の陰イオン交換SPEカラム(18、19)と、

(d)反応容器(20a)及び反応容器を洗浄するための手段(20b)と、

(e)2つの連続するバッチのための十分な溶出剤を含有するバイアル(21)と、

(f)2つの連続するバッチのための十分な前駆体化合物を含有するバイアル(22)と

、

(g)2つの連続するバッチのための特定の試薬を十分な量で各々含有する試薬バイアル(23、24、25、26)と、

(h)脱保護用のSPEカラム(27a)及びSPEカラムを洗浄するための手段(27b)と

を備える。

【0012】

別の態様では、本発明は、 ^{18}F 標識化合物を含む反応混合物の第1のバッチ及び第2のバッチを精製するための方法を提供し、本方法は、

(I)反応混合物の第1のバッチを逆相SPEカラム(2)に通す工程と、

(II)逆相SPEカラム(2)を溶出して、部分精製反応混合物の第1のバッチを得る工程と、

(III)部分精製反応混合物の第1のバッチを第1の順相SPEカラム(4)に通す工程と、

(IV)第1の順相SPEカラム(4)を溶出して、精製された反応混合物の第1のバッチを得る工程と、

(V)精製された反応混合物の第1のバッチを生成物回収バイアルに通す工程と、

(VI)逆相SPEカラム(2)を洗浄する工程と、

(VII)反応混合物の第2のバッチを洗浄された逆相SPEカラム(2)に通す工程と

、

10

20

30

40

50

(VII) 逆相SPEカラム(2)を溶出して、部分精製反応混合物の第2のバッチを得る工程と、

(IX) 部分精製反応混合物の第2のバッチを第2の順相SPEカラム(5)に通す工程と、

(X) 第2の順相SPEカラム(5)を溶出して、精製された反応混合物の第2のバッチを得る工程と、

(XI) 精製反応混合物の第2のバッチを生成物回収バイアルに通す工程とを含む。

【0013】

さらに別の態様では、本発明は、 ^{18}F 標識化合物の第1のバッチ及び第2のバッチを製造するための方法を提供し、本方法は、

(A) 前駆体化合物の第1のアリコートに ^{18}F -フッ化物で標識する工程と、

(B) 適宜、逆相SPEカラムで工程(A)の ^{18}F 標識生成物を脱保護する工程と、

(C) 本明細書に定義される ^{18}F 標識化合物を含む反応混合物の第1のバッチ及び第2のバッチを精製するための方法の工程I~VIを、工程(A)及び(B)から得た ^{18}F 標識化合物を含む反応混合物で実行する工程と、

(D) 1以上の逆相SPEカラムを洗浄する工程と、

(E) 前駆体化合物の第2のアリコートに ^{18}F -フッ化物で標識する工程と、

(F) 適宜、逆相SPEカラムで工程(D)の ^{18}F 標識生成物を脱保護する工程と、

(G) 本明細書に定義される ^{18}F 標識化合物を含む反応混合物の第1のバッチ及び第2のバッチを精製するための方法の工程VII~XIを、工程(E)及び(F)から得た ^{18}F 標識化合物を含む反応混合物で実行する工程と

を含む。

【0014】

別の態様では、本発明は、コンピュータ読取可能プログラムコードを備える記録媒体を提供し、該コンピュータ読取可能プログラムコードの実行は、プロセッサに本明細書上文に定義される本発明の方法の工程を実行させる。

【0015】

本発明は、 ^{18}F 標識化合物の2つのバッチの製造について良好な収率を可能にする。本発明のシステムで、エタノールは、第1のバッチと第2のバッチの間の洗浄工程でSPEカラムのコンディショニングに使用することができ、必要に応じて放射性安定剤として使用することができる。本発明のシステムで精製に使用される逆相カラムは、 ^{18}F 標識化合物の両方のバッチに無視できる量のKryptofix(商標)222しか存在しないように、アルミナカラムと関係なく、実行と実行の間にエタノール及び水ですぐことができ、それによって第2のバッチがより高い濃度を有する国際公開第2015071288号に優る利点を提供する。

【0016】

さらに、実施例2に記載されるように、アルミナカラムが本発明の例示的なシステムで使用する前に水で洗浄されない事実のために、アルミナカラムからは抽出物が放出されなかった。そのため、両方のバッチから得られる生成物の品質に影響はなく、類似する化学及び放射化学特性を有する ^{18}F FDGの2つの連続するバッチが本発明の1つの使い捨てカセットから得られた。このことは、規定された薬局方パラメータを満たさなければならない ^{18}F FDG及びその他の ^{18}F 標識PETトレーサーに重要である。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】カセットにつき1つのバッチの ^{18}F 標識化合物を製造するための公知のカセットの例を示す図である。

【図2】カセットにつき1つのバッチの ^{18}F 標識化合物を製造するための公知のカセットの例を示す図である。

【図3】国際公開第2015071288号に記載される例示的なカセットを示す図であ

10

20

30

40

50

る。

【図4】カセットにつき2つの連続するバッチの、 ^{18}F 標識化合物を含む反応混合物を精製するための本発明の例示的なシステムを示す図である。

【図5】カセットにつき2つの連続するバッチの [^{18}F] 標識化合物を調製するための本発明の例示的な使い捨てカセットを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

特許請求される本発明の主題をより明白かつ簡潔に記載し示すために、本明細書及び特許請求の範囲を通して使用される特定の用語には、以下の定義が与えられる。本明細書中の特定の用語のどんな例示も、限定されない例と考えられるべきである。

【0019】

用語「精製する」は、本明細書において、実質的に純粋な ^{18}F 標識化合物を得るためのプロセスを意味すると考えられてよい。用語「実質的に」とは、完全又はほぼ完全な範囲又は程度の作用、特徴、性質、状況、構造、項目、又は結果をさす。用語「実質的に純粋な」とは、そうであれば理想的でありうる完全に純粋な ^{18}F 標識化合物を意味すると考えることもできるが、PETトレーサーとして使用するのに適した程度に十分に純粋な ^{18}F 標識化合物を意味するとも考えることができる。用語「PETトレーサーとしての使用に適した」とは、実質的に純粋な ^{18}F 標識化合物が、 ^{18}F 標識化合物の位置及び/又は分布の1以上の臨床上有用な画像を得る、哺乳動物被験体への静脈内投与とそれに続くPETイメージングに適していることを意味する。

【0020】

「 ^{18}F 標識化合物」は、 ^{18}F 原子を含む化学物質である。 ^{18}F 標識化合物の限定されない例としては、[^{18}F]フルオロデオキシグルコース([^{18}F]FDG)、[^{18}F]フルオロミソナダゾール([^{18}F]FMISO)、[^{18}F]フルオロチミジン([^{18}F]FLT)、[^{18}F]フルオロアゾマイシンアラビノフラノシド([^{18}F]FAZA)、[^{18}F]フルオロエチル-コリン([^{18}F]FECH)、[^{18}F]フルオロシクロブタン-1-カルボン酸([^{18}F]FACBC)、[^{18}F]-フルマネジル([^{18}F]FMZ)、[^{18}F]-チロシン、[^{18}F]-アルタナセリン、4-[^{18}F]-フルオロ-3-ヨードベンジルグアニジン([^{18}F]-FIBG)、メタ-[^{18}F]フルオロベンジルグアニジン([^{18}F]-mFBG)及び[^{18}F]-5-フルオロウラシルが挙げられる。本発明の一実施形態では、 ^{18}F 標識化合物は、[^{18}F]FDG、[^{18}F]FMISO、[^{18}F]FLT及び[^{18}F]FACBCから選択される。本発明のもう一つの実施形態では、 ^{18}F 標識化合物は、[^{18}F]FDGである。

【0021】

本発明の文脈において、用語「第1のバッチ」及び「第2のバッチ」は、同じカセットで生成された ^{18}F 標識化合物の2つの別々の連続合成を表し、第2のバッチは第1のバッチの製造が完了した後、すなわち、生成物が生成物回収バイアルに回収された後に初めて製造される。用語「バッチ」は、最終の ^{18}F 標識生成物と、最終の ^{18}F 標識生成物を得る前の反応混合物を様々にさすために使用される。2つのバッチは同じ日に、カセット及び自動合成装置が存在するホットセルを開ける必要なく製造することができることが意図される。

【0022】

「カセット」という用語は、自動合成装置の可動部の機械的運動が、カセットの外側から、すなわち外部からカセットの操作を制御するように、自動合成装置に着脱可能かつ交換可能に装着されるように設計された装置のピースを意味する。適したカセットは、直線状に並んだ弁を備え、各々の弁は、倒立したセプタムシールバイアルの針穿刺によるか、又は気密な連結継手によって試薬又はバイアルを取り付けることのできるポートに連結されている。一実施形態では、各々の弁は、三方弁である。一実施形態では各々の弁は、回転できる止水栓を備える止水栓弁である。各々の弁は、自動合成装置の対応する可動アームと接続する雌雄継手を有する。したがって、カセットが自動合成装置に取り付けられて

10

20

30

40

50

いる場合は、アームの外旋が弁の開閉を制御する。自動合成装置の追加の可動部は、シリンジのプランジャーの先端をつかみ、したがってシリンジ外筒を上昇又は降下させるように設計されている。カセットは汎用性であり、一般的に、試薬を取り付けることができる数個の位置、及び試薬のシリンジバイアル又はクロマトグラフィーカラムの取り付けに適している数個の位置を有する。カセットは常に反応容器を備え、一般にカセットの3以上のポートが反応容器と接続され、カセットの様々なポートから試薬又は溶媒の移送をすることが可能になるように構成されている。カセットは、放射性医薬品の製造に適しているように設計される必要があり、そのために医薬品グレードの材料から製造され、放射線分解にも抵抗性である。本発明の一実施形態では、使い捨てカセットはFAST Lab (商標) カセット、すなわち、FAST Lab (商標) 自動合成装置による使用に適したカセットである。

10

【0023】

本発明のカセットの文脈において使用される用語「使い捨て」は、カセットが、2バッチの ^{18}F 標識化合物の製造のために1回使用してから廃棄されることを目的とすることを意味する。

【0024】

用語「自動合成装置」とは、Satyamurthy et al (1999 Clin Posit R Imag; 2(5): 233-253) に記載される単位操作の原理に基づいて自動化されたモジュールを意味する。用語「単位操作」とは、複雑なプロセスが一連の簡単な操作又は反応になることを意味し、それは様々な材料に適用することができる。そのような自動合成装置は、本発明の方法、特に放射性医薬組成物が望ましい場合に好ましい。それらは、GE Healthcare社; CTI Inc; Ion Beam Applications社 (Chemindu Cyclotron 3, B-1348 Louvain-La-Neuve, Belgium) と、Raytest (Germany) 及び Bioscan (USA) を始めとする様々な供給業者 (上記 Satyamurthy et al) から市販されている。自動合成装置は、好適に構成された放射性作業セル、又は「ホットセル」内で用いられるように設計され、放射性作業セルは、オペレーターを潜在的放射線量から保護するのに適した放射線遮蔽、並びに化学蒸気及び/又は放射性蒸気を除去するための換気を提供する。カセットを使用することで、自動合成装置は単にカセットを変えることによって、相互汚染の危険性は最小に、多様な異なる放射性医薬品を製造する柔軟性をもつ。このアプローチはまた、設定の簡略化と、そのためにオペレーターエラーの危険性の低下、GMP (優良医薬品製造基準) 順守の向上、マルチトレーサー性能、製造運転間の迅速な変更、カセット及び試薬の自動診断チェックの事前実施、実行される合成に対する試薬の自動バーコードクロスチェック、試薬トレーサビリティ、使い捨てであることとそのために相互汚染の危険性がないこと、改ざん及び誤用されにくいという利点を有する。

20

30

【0025】

本発明のシステムで言及される「 ^{18}F 標識化合物を含む反応混合物」は、前駆体化合物を ^{18}F で標識した直後に、すなわち、保護基の除去の前に、かつ精製工程の前に得られる溶液である。

40

【0026】

用語「標識」は、前駆体化合物を ^{18}F で標識することに関して使用され、 ^{18}F が前駆体化合物と共有結合するようになることをいう。標識は、多くの場合、反応容器中で反応性 [^{18}F] フッ化物を前駆体化合物の溶液に添加し、約2~10分の短時間で温度を例えば約100~150 に上昇させることによって実行される。

【0027】

「前駆体化合物」は、本明細書において、検出可能な標識の便宜な化学形との化学反応が最小限の数の工程 (理想的には1つの工程) で部位特異的に起こり、望ましい放射性標識化合物を得るように設計された、放射性標識化合物の非放射性誘導体と理解される。そのような前駆体化合物は合成によるものであって、良好な化学純度で簡便に得ることがで

50

きる。いくつかの前駆体化合物が¹⁸F標識化合物の合成に適していることは周知であり、例えば「Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications」(2003 John Wiley & Sons Ltd., Wench & Redvanly, Eds.)の7章に教示される。

【0028】

用語「保護基」とは、不都合な化学反応を阻害又は抑制するが、分子の残部を修飾しない程度の穏和な条件下で所望の生成物を得るために問題の官能基から切断されうるほど十分に反応性であるように設計されている基をさす。保護基は当業者に周知であり、「Protective Groups in Organic Synthesis」, Theodore W. Greene and Peter G.M. Wuts, (Forth Edition, John Wiley & Sons, 2007)に記載されている。

10

【0029】

用語「固相抽出(SPE)」とは、溶液中の化合物が、試料が通過する固体(「固相」、又は「固定相」)及びそれらが溶解している溶媒(「移動相」又は「液相」)に対するそれらのそれぞれの親和性に基づいて互いに分離される試料調製プロセスをさす。その結果、目的の化合物は、固相又は移動相のいずれかに保持される。固相を通過する部分は、それが目的化合物を含むか否かによって回収又は廃棄される。固定相に保持される部分が目的化合物を含む場合、固定相を「溶出剤」として公知の別の溶液ですすぐ追加の工程において、回収のためにそれを固定相から取り出すことができる。本発明に関して、SPEは「SPEカラム」(多くの場合「SPEカートリッジ」とも呼ばれる)を使用して好適に実行される。SPEカラムは商業的に容易に入手可能であり、一般に固相を充填したシリンジの形状のカラムの形態である。最もよく知られている固相は、特定の官能基、例えば様々な長さの炭化水素鎖(逆相SPEに適している)、第四級アンモニウム又はアミノ基(陰イオン交換に適している)、及びスルホン酸又はカルボキシル基(陽イオン交換に適している)に結合したシリカに基づくものである。

20

【0030】

「逆相SPE」は、無極性修飾固相と極性移動相を使用する。化合物は疎水性相互作用によって保持され、化合物と固相を結びつける力を妨害する無極性溶出溶媒を使用して溶出される。逆相SPEカラムの限定されない例としては、化学的性状がオクタデシル(C18又はtC18)、オクチル(C8)、シアノ(CN)、ジオール、親水性修飾スチレンポリマー(HLB、例えばWaters製Oasis(登録商標)HLB)、ポリマーのポリ(ジビニルベンゼン-ビニルピロリドン)(例えばWatersより入手可能なPorapak(登録商標)RDX樹脂)、及びNH₂ SPEカラムから選択される逆相SPEカラムが挙げられる。SPEカラムの文脈において用語「化学的性状(chemistry)」とは、精製される溶液と相互作用する表面基をさし、一般に、SPEカラムは、その化学的性状で呼ばれる。例えば、C18の化学的性状をもつSPEカラムは、「C18カラム」と呼ばれる。一実施形態では、逆相SPEカラムの化学的性状は、tC18カラム又はHLBカラムである。本発明のもう一つの実施形態では、逆相SPEカラムはtC18カラムである。本発明の一部の実施形態では、tC18カラムは、環境tC18カラムであり、時々、長鎖tC18カラム又はtC18プラスカラムと呼ばれることがある。

30

40

【0031】

「順相SPE」は、極性修飾固相と無極性移動相を使用する。化合物は親水性相互作用によって保持され、最初の移動相よりも極性の高い、結合機構を妨害する溶媒を使用して溶出される。順相SPEカラムの限定されない例としては、アルミナ、ジオール及びシリカSPEカラムが挙げられる。

【0032】

「陰イオン交換SPE」は、吸着剤表面の荷電基に対する化合物の荷電基の静電引力を

50

利用し、溶液中で帯電している化合物に使用することができる。化合物の主な保持機構は、主として、シリカ表面と結合している荷電基に対する化合物の荷電官能基の静電引力に基づく。化合物の官能基が又は吸着剤表面の官能基のいずれかを中和するpHを有する溶液を使用して目的の化合物を溶出する。陰イオン交換SPEカラムの限定されない例は、第四級アンモニウム陰イオン交換(QMA)SPEカラムである。

【0033】

本明細書上文で一般にSPEに関して使用される用語「溶出剤」は、具体的には本発明の使い捨てカセットに関しても使用され、陰イオン交換カラムで捕捉した ^{18}F -フッ化物を溶出するために使用される溶出剤をさす。 ^{18}F 標識化合物の合成での使用に適した ^{18}F -フッ化物は、通常、核反応 $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ から水溶液として得られる。 ^{18}F -フッ化物の反応性を高め、水の存在から生じるヒドロキシル化された副生成物を減らすか又は最小限にするために、水は一般に反応の前に ^{18}F -フッ化物から除去され、フッ素化反応は無水反応溶媒を用いて実施される(Aigbirhio et al 1995 J Fluor Chem; 70:279-87)。放射性フッ素化反応の ^{18}F -フッ化物の反応性を改善するために使用されるさらなる工程は、水の除去の前に陽イオン性対イオンを添加する工程である。この陽イオン性対イオンを有機-水溶液に溶解し、この溶液を、 ^{18}F -フッ化物が捕捉された陰イオン交換カラムから ^{18}F -フッ化物を溶出するための溶出剤として使用する。好適には、対イオンは、 ^{18}F -フッ化物の溶解度を維持するために、無水反応溶媒内で十分な溶解度を有するべきである。そのため、一般に使用される対イオンには、Kryptofix(商標)222などのクリプタンド、又はテトラアルキルアンモニウム塩と錯化したルビジウム又はセシウム、カリウムなどの大型であるが軟質の金属イオンが含まれ、Kryptofix(商標)222などのクリプタンド、又はテトラアルキルアンモニウム塩と錯化したカリウムが好ましい。用語Kryptofix(商標)222(又はK222)とは、本明細書において、化合物4, 7, 13, 16, 21, 24-ヘキサオキサ-1, 10-ジアザピシクロ[8.8.8]ヘキサコサンの市販の調製物をさす。

【0034】

「脱保護用のSPEカラム」は、本発明の文脈において、保護基を除去して所望の ^{18}F 標識化合物を得るために、 ^{18}F 標識反応の後の保護基を有する前駆体化合物が保持される固相を有するSPEカラムである。一実施形態では、脱保護用のSPEカラムは、本明細書に定義される逆相SPEカラムである。

【0035】

用語「第1の端部」及び「第2の端部」は、SPEカラムの2つの端部の文脈において使用される。ある種の実施形態では、第1の端部は共通流路に対して近位にあり、第2の端部は共通流路に対して遠位にある。

【0036】

本発明の特徴に関して使用される用語「選択的に流体接続される」とは、流体が本発明の特徴まで、かつ/又はその特徴から別の特徴まで流れることができるか否かを、例えば適した弁を使用することによって、選択することが可能であることを意味する。本発明の一実施形態では、適した弁は、3つのポート、及び3つの関連するポートの任意の2つを互いと流体連通させ、同時に第3のポートを流体的に孤立させるための手段を有する三方弁である。本発明のもう一つの実施形態では、適した弁は、回転できる止水栓を備える止水栓弁である。

【0037】

用語「共通流路」は、本発明のシステム又は使い捨てカセットの他の構成要素と選択的に流体接続される流体経路であると理解される。一実施形態では、共通流路は、直線状の流体経路である。一実施形態では、共通流路は、放射線に対して抵抗性の硬質な医薬品等級のポリマー材料で製造されている。適したそのような材料の限定されない例としては、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリスルホン及びUltem(登録商標)が挙げられる。一実施形態では、共通流路はポリプロピレン又はポリエチレンで製造されている。

【0038】

「生成物回収バイアル」は、好適には、無菌完全性を維持しながらも皮下注射針による1回又は複数回の穿刺に適した封止（例えば圧着セプタムシールクロージャー）を備えた臨床等級シリンジ又は容器である。適した容器は、シリンジによる溶液の添加及び取り出しを可能にする一方で、無菌完全性及びノ又は放射性安全性の維持を可能にする密封容器からなる。好ましいそのような容器はセプタムシールバイアルであり、気密クロージャーがオーバーシール（一般にアルミニウム製）で圧着されている。そのような容器は、例えばヘッドスペースガスを交換するか又は溶液を脱気することを望む場合にはクロージャーが真空に耐えることができるというさらなる利点を有する。

【0039】

「反応容器」は、本発明の文脈において、合成に必要な反応体及び試薬を反応容器に送ることができ、1以上の生成物を適当な順序で除去することができるように、本発明の使い捨てカセットの共通流路と選択的に流体接続される容器である。反応容器は、反応体及び試薬を含有するのに適した内部体積を有し、放射線に抵抗性の医薬品等級材料から製造されている。

【0040】

用語「洗浄手段」とは、洗浄される構成要素と選択的に流体接続される試薬の供給源をさす。選択的な流体接続は、好適には弁と特定の長さの管を備える。洗浄に適した試薬としては、エタノール及びアセトニトリル、その水溶液、並びに水が挙げられる。用語「洗浄」とは、本発明の文脈において、第2のバッチの ^{18}F 標識化合物の調製での使用に適したものにするために、適量の1以上の試薬を洗浄する構成要素に流すプロセスをさす。

【0041】

用語「試薬バイアル」は、 ^{18}F 標識化合物の製造で使用するための試薬の1つを含有するバイアルを意味するものと解釈される。典型的な試薬バイアルは、放射線に対して抵抗性の硬質な医薬品等級のポリマーで製造されている。試薬バイアルに含有される適した試薬としては、エタノール、アセトニトリル、脱保護剤及び緩衝液が挙げられる。一実施形態では、脱保護剤は、 HCl 、 NaOH 及び H_3PO_4 から選択される。一実施形態では、脱保護剤は NaOH である。一実施形態では、緩衝液は、弱酸、例えばクエン酸塩、リン酸塩、酢酸塩及びアスコルビン酸塩から選択されるものに基づく。本発明の ^{18}F 標識化合物が $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ である例に関して、使い捨てカセットは、エタノールを含有する試薬バイアル、アセトニトリルを含有する試薬バイアル、 NaOH を含有する別の試薬バイアル、及びクエン酸塩又はリン酸塩から選択される弱酸に基づく緩衝液を含有する別の試薬バイアルを含む。

【0042】

用語「十分な」とは、2つの連続するバッチの溶出剤及び前駆体化合物の文脈において、2バッチの ^{18}F 標識化合物を得られることを確実にするために適したその量を意味する。一般に、この量は必要とされる正確な量よりも少し多い。

【0043】

用語「通過」とは、弁を選択的に開けることによって反応体、試薬又は反応溶液を特定の構成要素に流す行為をさす。

【0044】

用語「溶出する」とは、固相に結合した1以上の目的化合物を放出させる目的で、溶液をSPEカラムに通すことをさす。

【0045】

用語「部分精製」とは、 ^{18}F 標識目的の化合物を含む反応溶液が精製工程に供されたがまだ実質的に純粋でないことをさし、用語「実質的に純粋な」は本明細書の上文に定義される。

【0046】

本発明の方法の一実施形態では、工程は順番に実行される。

【0047】

10

20

30

40

50

本発明の方法の工程(v)及び(xi)の一実施形態では、いずれの例でも通過とは、順相SPEカラムから生成物回収バイアルへの直接的通過である。

【0048】

本発明の実施形態の限定されない例を図4及び5に例示する。

【0049】

図4は、本発明の例示的なシステムを例示し、共通流路(3)に対して近位の第1の端部(2a)と、共通流路(3)に対して遠位の第2の端部(2b)を備える逆相SPEカラム(2)を示す。逆相SPEカラム(2)の第1の端部(2a)は、弁(2c)によって共通流路(3)と選択的に流体接続されている。逆相SPEカラム(2)の第2の端部(2b)は、弁(2d)及び特定の長さの管(2e)によって共通流路(3)と選択的に流体接続されている。また、第1(4)及び第2(5)の順相SPEカラムも例示され、各々はそれぞれの第1(4a、5a)及び第2(4b、5b)の端部を有する。第1(4)及び第2(5)の順相SPEカラムのそれぞれの第1の端部(4a、5a)は、それぞれの弁(4c、5c)によって共通流路(3)と選択的に流体接続されている。第1(4)及び第2(5)の順相SPEカラムのそれぞれの第2の端部(4b、5b)は、それぞれの長さの柔軟な管(4d、5d)によってそれぞれの生成物回収バイアル(6、7)と流体接続されている。

10

【0050】

図5は、 $[^{18}\text{F}]$ FDGの2つの連続したバッチの製造に適した、本発明の例示的な使い捨てカセットを例示する。全ての構成要素は、直線状の一連の同一の三方弁(例えば12c、12d、14c、15c、18c、18d、21c、22c、23c、24c、25c、27c、28c、29c、31c)によって共通流路13と選択的に流体接続されている。各々の弁は、回転できる止水栓を備える止水栓弁である。各々の弁は、構成要素が取り付けられるポートに連結され、カセットを装置に取り付けた場合に弁の開閉を制御する自動合成装置の対応する可動アームと接続する雌雄継手を有する。

20

【0051】

図5のカセットを使用する $[^{18}\text{F}]$ FDGの第1のバッチの製造は、 $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}^-$ 反応によって生じた $[^{18}\text{F}]$ フッ化物がバイアル28を介してカセットに入り、共通流路13に沿って弁28c及び18d及び管18eを介してQMA18まで移動すると開始される。 $^{18}\text{F}^-$ は陰イオン交換反応によって保持され、 $^{18}\text{O}^-$ 水は、弁18cと、バイアル29に回収するために29cを介してカセットの共通流路13に流される。QMA18に保持された $^{18}\text{F}^-$ フッ化物は、次にバイアル21の溶出剤(Kryptofix(商標)222及び炭酸カリウムのアセトニトリル溶液)で溶出され、シリンジ31に取り出され、反応容器20aに入る。水は蒸発し、マンノーストリフラート前駆体22が反応容器20aに添加される。 ^{18}F 標識マンノーストリフラート(^{18}F -フルオロ-テトラアセチル-グルコース、FTAG)は捕捉され、その後、管27eを介して環境tC18SPE27aで ^{18}F フッ化物から分離され、NaOH24による加水分解を受けて、アセチル保護基を除去する。次に、結果として得られる加水分解された塩基性溶液は、シリンジ32で緩衝液25によって中和される。弱親水性不純物の除去は、管12eを介してtC18SPEカラム12で行われる。残留 ^{18}F フッ化物の除去は、第1のアルミナSPE14で行われ、 ^{18}F -FDGの最終精製溶液は、管14dを介して回収バイアルに移される。

30

40

【0052】

tC18環境27a及びtC1812の洗浄は、(バイアル23からの)エタノール及び(ウォーターバッグ30からの)水で実行され、その後 $[^{18}\text{F}]$ FDGの第2のバッチの製造が開始される。第2のバッチ製造は、QMA SPE19及びアルミナSPE15を使用することを除いて、第1のバッチについて上に記載されるものと同じ工程によって進行する。

【0053】

本発明の共通して存在する特徴及び実施形態はどれも本発明の様々な態様に等しく応

50

用できる。

【0054】

実施例の簡単な説明

実施例1は、クエン酸緩衝液中の $[^{18}\text{F}]$ FDGの2つの連続するバッチがFASTLab (商標)カセットを使用してFASTLab (商標)でどのように製造されたかを説明する。

【0055】

実施例2は、1つのFASTLab (商標)カセットでの $[^{18}\text{F}]$ FDGの2つの連続するバッチの製造で使用したアルミナカラムからの抽出物の分析を説明する。

【0056】

実施例で使用される略語リスト

EtOH エタノール

$[^{18}\text{F}]$ FDG ^{18}F - フルオロデオキシグルコース

$[^{18}\text{F}]$ FDGc クエン酸塩で緩衝された ^{18}F - フルオロデオキシグルコース

$[^{18}\text{F}]$ FTAG ^{18}F - フルオロ - テトラアセチル - グルコース

IC イオンクロマトグラフィー

ICP - MS 高周波誘導結合プラズマ質量分析

K222 4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ

[8.8.8]ヘキサコサン

KI ヨウ化カリウム

LB 低ブリード相

mCi ミリキュリー

MeCN アセトニトリル

ppm 百万分率

QMA 第四級メチルアンモニウム

TLC 薄層クロマトグラフィー

【実施例】

【0057】

実施例1：FASTLab (商標)での $[^{18}\text{F}]$ FDGクエン酸塩の二重実施

2バッチの $[^{18}\text{F}]$ FDGを、図5に例示されるFASTLab (商標)カセットを使用して、以下の工程を用いて合成した。

(1) tC18環境カラム及びtC18プラスカラムを、(位置13からの)エタノール及び(位置15からの)水でそれぞれ状態調節した。

(2) サイクロトロンCyclone 18/9 (IBA)から抽出され、FASTLab (商標)カセットに移送された高エネルギー陽子線による $[^{18}\text{O}]$ -H₂Oの照射から、円錐形リザーバに $[^{18}\text{F}]$ フッ化物を得た。

(3) $[^{18}\text{F}]$ フッ化物を位置4のQMAカラムで捕捉し、濃縮水から分離した。濃縮水は位置5 - 4 - 1を通る経路を介して外部バイアルに回収した。

(4) 溶出剤を位置3のシリンジに取り出し、QMAカラムに通して $[^{18}\text{F}]$ フッ化物を放出し、反応容器に送った。

(5) 反応容器中の水の蒸発は、120 のマンノーストリフラート前駆体 (25 mg / mL ; 位置12のバイアル)を少量添加することによって触媒した。

(6) マンノーストリフラート前駆体を位置11のシリンジに取り出し、125 で2分間行う標識反応のために反応容器 (管を介して位置9、10及び25に接続されている)に移送した。

(7) 結果として得られる放射標識化合物 (^{18}F - フルオロ - テトラアセチル - グルコース、 $[^{18}\text{F}]$ FTAG)を捕捉し、その後、位置18のtC18環境カラムの上部側で、未反応のフッ化物から分離した。

(8) 水酸化ナトリウムをカラムに流して、 $[^{18}\text{F}]$ FTAGを $[^{18}\text{F}]$ FDGに変換し、位置24のシリンジによって回収した。

10

20

30

40

50

(9) クエン酸緩衝液に含まれる塩酸を使用して、結果として得られる塩基性溶液の中和を実行した。

(10) 生成物を最初に (位置 22 の) t C 18 プラスカラムに通し、次に (位置 20 の) アルミナ A に通すことによって精製し、その後、直接に第 1 の生成物回収バイアルに送った。

(11) 環境 t C 18 を 1 m L のエタノール及び 4 m L の水ですすぎ、t C 18 プラスを 1 m L のエタノール及び 2 m L の水ですすいだ。

(12) サイクロトロンからの [¹⁸F] フッ化物の第 2 のバッチを、工程 (2) と同様に F A S T L a b (商標) カセットに移送した。

(13) [¹⁸F] フッ化物を位置 8 に見出される新しい Q M A カラムで捕捉し、濃縮水から分離した。濃縮水は位置 7 - 8 - 19 - 1 を通る経路を介して外部バイアルに回収される。

(14) 位置の Q M A の [¹⁸F] フッ化物を用いて、工程 (4) ~ (9) を第 1 のバッチと同様に実行した。

(15) 第 2 のバッチの最終 [¹⁸F] F D G を、第 2 の生成物回収バイアルに直接接続されている、経路 : t C 18 プラスカラム (位置 22) - 位置 21 に見出されるアルミナ A で精製した。

【 0058 】

開始時放射能、最終放射能及び残留放射能を、較正された電離箱 V E E N S T R A (V I K - 202) によって測定した。

【 0059 】

収率を求めるために、以下の収率計算を行った。

T f = 合成の開始時点からの経過時間 (分) であり、

A f = 最終放射能 (m C i) である場合、

c A f = 合成の開始 (分) に関して補正した最終放射能 (m C i) = A f . E x p (l n (2) * (T f / 110)) (ここで、110 は [¹⁸F] フッ素の半減期 (分) である) であって、

c A i = 合成の開始 (分) に関して補正した開始時放射能 (m C i) であり、

T s = 合成の持続時間である場合、

補正収率 (C Y) = (c A f / c A i) * 100

未補正収率 (N C Y) = C Y * E x p (l n (2) * (- T s / 110)) である。

【 0060 】

最終生成物中の K r y p t o f i x (商標) 222 の量は、ヨード白金酸塩の展開溶液 (0.5 g の塩化白金酸六水和物 : H₂PtCl₆ · 6H₂O (! 高吸湿性 !)、9 g のヨウ化カリウム : K I、200 m L の蒸留水) を含浸させた T L C プレートの上に試料をスポットし、これを K r y p t o f i x (商標) 222 1、5、10、50 及び 100 p p m) の標準液と比較することによって求めた。得られるしみの色彩強度は、溶液中に存在する K r y p t o f i x (商標) 222 の量に比例する。

【 0061 】

最終生成物中のエタノールの量は、ガスクロマトグラフィーと呼ばれるクロマトグラフィーシステム (V A R I A N C P - 3800、オートサンブラ、カラム入口、カラムオープン及び水素炎イオン化検出器を含む) に試料を注入することによって求めた。

【 0062 】

G C カラムは、M a c h e r e y - N a g e l O P T I M A 624 (シアノプロピルフェニル 6 % - ジメチルポリシロキサン 94 %)、L B (= 低ブリード相)、30 m (= 長さ)、0.32 mm (= 内径)、1.8 μ m (= 膜厚) であった。

【 0063 】

以下のパラメータを使用した。

- 移動相 = ヘリウム (流量 = 5 m L / 分)

- 注入試料 (注入量 = 0.5 μ L)

10

20

30

40

50

1. 水 1.6 mL (= ブランク)
2. 標準液 1.6 mL (EtOH中5000 ppm; MeCN中273 ppm)
3. 分析を要する試料 1.6 mL
 - 検出器までのガス流: - ヘリウム (= 20 mL / 分)
 - 水素 (= 35 mL / 分)
 - 圧縮空気 (= 360 mL / 分)
 - インジェクタ温度 = 200
 - カラムオープン温度 = 温度傾斜 50 ~ 220
 - 検出器温度 = 250
 - 捕捉時間 = 15 分。

10

【0064】

以下の結果はこのカセット構成で得られるものである(1つのカセットから得た実験1a及び1bと、別のカセットから得た実験2a及び2b)。

【0065】

【表1】

| 実験 | 出発時放射能 (mCi) | 収率 (未補 正; %) | QMA上の残 留放射能 (%) | 濃縮水パイアル中 の残留放射能 (%) | 最終生成物中 のK222 (ppm) | 最終生成物中 のEtOH (ppm) |
|----|-----------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1a | 8.403 | 67.72 | 0.11 | - | 1 | 1329 |
| 1b | 7.970 | 31.21 | 0.85 | - | 1 | 2495 |
| 2a | 9.050 | 66.56 | 0.14 | 0.04 | 1 | 1987 |
| 2b | 9.116 | 29.45 | 0.71 | 0.04 | 1 | 4258 |

20

実施例2: アルミナカラムからの抽出物の分析

図2に例示されるFAST1labカセットを使用して公知のクエン酸緩衝[¹⁸F]FDG合成に由来する試料(アルミナカラムは使用前に水で洗浄)と、本発明の例示的なシステムによる合成に由来する試料(図5、アルミナカラムは使用前に水で洗浄せず)の比較調査を行った。

【0066】

化学元素の濃度は、ICP-MS(誘導結合プラズマ質量分析装置)により分析し、非放射性不純物は、IC(イオンクロマトグラフィー)により分析した。

30

【0067】

ICP-MS分析は、5×2バッチの、本発明の例示的な方法(図5のカセット)を使用して得た試料で実施した。結果を下の表に提示する。

【0068】

【表2】

| 試料ID | Al (ppm) | Si (ppm) |
|----------|----------|----------|
| 3a | 5.8 | 2.0 |
| 3b | 10.0 | 2.5 |
| 4a | 6.0 | 2.3 |
| 4b | 10.0 | 2.9 |
| 5a | 6.6 | 2.5 |
| 5b | 10.0 | 3.0 |
| 6a | 10.0 | 1.3 |
| 6b | 23.0 | 4.0 |
| 7a | 13.0 | 1.3 |
| 7b | 18.0 | 2.1 |
| 平均 (ppm) | 11.2 | 2.4 |

40

下の表は、先行技術のプロセス(すなわち、合成プロセス中にアルミナカラムを水ですぐ; 図2のカセット)を使用して得た3つの試料の分析から得られるICP-MSデー

50

タを示す。

【 0 0 6 9 】

【表 3】

| 試料 I D (O s l o) | A l (p p m) | S i (p p m) |
|--------------------|---------------|---------------|
| 8 | 30 | 19 |
| 9 | 29 | 15 |
| 10 | 24 | 17 |
| 平均 (p p m) | 27.7 | 17 |

10

本発明は以下の態様を含む。

< 1 >

^{18}F 標識化合物を含む反応混合物の 2 つの連続するバッチを精製するためのシステム (1) で

あって、システム (1) が、

(i) 第 1 の端部 (2 a) 及び第 2 の端部 (2 b) を有する逆相固相抽出 (S P E) カラム (2) であって、第 1 の端部 (2 a) 及び第 2 の端部 (2 b) の各々が共通流路 (3) と選択的に流体接続されている、逆相固相抽出 (S P E) カラム (2) と、

20

(i i) 共通流路 (3) と選択的に流体接続されている第 1 の端部 (4 a 、 5 a) 及び生成物回収バイアル (6 、 7) と流体接続されている第 2 の端部 (4 b 、 5 b) を各々有する、第 1 (4) 及び第 2 の (5) 順相 S P E カラムと

を含む、システム (1) 。

< 2 >

逆相 S P E カラム (2) の化学的性状が、オクタデシル (C 1 8 又は t C 1 8) 、オクチル (C 8) 、シアノ (C N) 、ジオール、親水性修飾スチレンポリマー (H L B) 、ポリマーのポリ (ジビニルベンゼン - ビニルピロリドン) 及び NH_2 から選択される、< 1 > に記載のシステム (1) 。

< 3 >

逆相 S P E カラム (2) が t C 1 8 カラム及び H L B カラムから選択される、< 2 > に記載のシステム (1) 。

30

< 4 >

逆相 S P E カラム (2) が t C 1 8 カラムである、< 3 > に記載のシステム (1) 。

< 5 >

第 1 (4) 及び第 2 (5) の順相 S P E カラムの各々がアルミナ S P E カラムである、< 1 > 乃至 < 4 > のいずれかに記載のシステム (1) 。

< 6 >

^{18}F 標識化合物の合成のための使い捨てカセット (1 1) の部分である、< 1 > 乃至 < 5 > のいずれかに記載のシステム (1) 。

40

< 7 >

使い捨てカセット (1 1) が F A S T 1 a b (商標) カセットである、< 6 > に記載のシステム (1) 。

< 8 >

^{18}F 標識化合物が、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース ($[\text{}^{18}\text{F}]$ F D G) 、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ フルオロミソニダゾール ($[\text{}^{18}\text{F}]$ F M I S O) 、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ フルオロチミジン ($[\text{}^{18}\text{F}]$ F L T) 、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ フルオロアゾマイシンアラビノフラノシド ($[\text{}^{18}\text{F}]$ F A Z A) 、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ フルオロエチル - コリン ($[\text{}^{18}\text{F}]$ F E C H) 、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ フルオロシクロブタン - 1 - カルボン酸 ($[\text{}^{18}\text{F}]$ F A C B C) 、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ - フルマネジル ($[\text{}^{18}\text{F}]$ F M Z) 、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ - チロシン、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ - アルタナセリン、4 - $[\text{}^{18}\text{F}]$ - フルオロ - 3 - ヨー

50

ドベンジルグアニジン ([¹⁸F] - F I B G)、メタ - [¹⁸F]フルオロベンジルグアニジン ([¹⁸F] - m F B G) 及び [¹⁸F] - 5 - フルオロウラシルから選択される、 < 1 > 乃至 < 7 > のいずれかに記載のシステム (1)。

< 9 >

¹⁸F 標識化合物が、 [¹⁸F] F D G、 [¹⁸F] F M I S O、 [¹⁸F] F L T 及び [¹⁸F] F A C B C から選択される、 < 8 > に記載のシステム (1)。

< 10 >

[¹⁸F] 標識化合物の 2 つの連続するバッチを調製するための使い捨てカセット (1 1) であって、

(a) 第 1 の端部 (1 2 a) 及び第 2 の端部 (1 2 b) を有する逆相 S P E カラム (1 2) であって、第 1 の端部 (1 2 a) 及び第 2 の端部 (1 2 b) の各々が共通流路 (1 3) と選択的に流体接続されている逆相 S P E カラム (1 2)、並びに S P E カラム (1 2) を洗浄するための手段 (1 2 c) と、

(b) 共通流路 (1 3) と選択的に流体接続されている第 1 の端部 (1 4 a、1 5 a) 及び生成物回収バイアル (1 6、1 7) と流体接続されている第 2 の端部 (1 4 b、1 5 b) を各々有する、第 1 (1 4) 及び第 2 の (1 5) 順相 S P E カラムと、

(c) 2 本の陰イオン交換 S P E カラム (1 8、1 9) と、

(d) 反応容器 (2 0 a) 及び反応容器 (2 0 a) を洗浄するための手段 (2 0 b) と、

(e) 2 つの連続するバッチのための十分な溶出剤を含有するバイアル (2 1) と、

(f) 2 つの連続するバッチのための十分な前駆体化合物を含有するバイアル (2 2) と

、

(g) 2 つの連続するバッチのための特定の試薬を十分な量で各々含有する試薬バイアル (2 3、2 4、2 5、2 6) と、

(h) 脱保護用の S P E カラム (2 7 a) 及び S P E カラムを洗浄するための手段 (2 7 b) と

を備える、使い捨てカセット (1 1)。

< 11 >

逆相 S P E カラム (2) の化学的性状が、オクタデシル (C 1 8 又は t C 1 8)、オクチル (C 8)、シアノ (C N)、ジオール、親水性修飾スチレンポリマー (H L B)、ポリマーのポリ (ジビニルベンゼン - ビニルピロリドン) 及び N H₂ から選択される、 < 1 0 > に記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 12 >

逆相 S P E カラム (1 2) が、 t C 1 8 及び H L B S P E カラムから選択される、 < 1 1 > に記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 13 >

逆相 S P E カラム (1 2) が t C 1 8 カラムである、 < 1 2 > に記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 14 >

第 1 (1 4) 及び第 2 (1 5) の順相 S P E カラムの各々がアルミナ S P E カラムである、 < 1 0 > 乃至 < 1 3 > のいずれかに記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 15 >

陰イオン交換 S P E カラム (1 8、1 9) の各々が、第四級アンモニウム陰イオン交換 (Q M A) カラムである、 < 1 0 > 乃至 < 1 4 > のいずれかに記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 16 >

洗浄するための手段 (1 2 c、2 0 b、2 7 b) の各々が、逆相 S P E カラム (1 2)、反応容器 (2 0 a) 及び脱保護用の S P E カラム (2 7 a) とそれぞれ選択的に流体接続されている滅菌水の供給源及び / 又は有機溶媒の供給源を備える、 < 1 0 > 乃至 < 1 5 > のいずれかに記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 17 >

10

20

30

40

50

溶出剤が、有機 - 水溶液に溶解した陽イオン性対イオンを含む、< 1 0 >乃至< 1 6 >のいずれかに記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 1 8 >

陽イオン性対イオンが、クリプタンド及びテトラアルキルアンモニウム塩と錯化したルビジウム、セシウム、カリウムから選択される、< 1 7 >に記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 1 9 >

陽イオン性対イオンがクリプタンドと錯化したカリウムである、< 1 8 >に記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 2 0 >

クリプタンドが、4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ [8 . 8] ヘキサコサン (K r y p t o f i x (商 標) 2 2 2) である、< 1 9 >に記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 2 1 >

試薬バイアル (2 3, 2 4, 2 5, 2 6) が、エタノールを含有するバイアル、アセトニトリルを含有するバイアル、脱保護剤を含有するバイアル及び緩衝液 (2 5) を含有するバイアルを含む、< 1 0 >乃至< 2 0 >のいずれかに記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 2 2 >

脱保護剤が、H C l、N a O H 及び H₃ P O₄ から選択される、< 2 1 >に記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 2 3 >

脱保護剤が N a O H である、< 2 2 >に記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 2 4 >

緩衝液 (2 5) が弱酸に基づく、< 2 1 >乃至< 2 3 >のいずれかに記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 2 5 >

緩衝液 (2 5) が、クエン酸塩、リン酸塩、酢酸塩及びアスコルビン酸塩から選択される、< 2 4 >に記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 2 6 >

緩衝液 (2 5) がクエン酸緩衝液又はリン酸緩衝液である、< 2 5 >に記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 2 7 >

脱保護用の S P E カラム (2 7 a) が逆相 S P E カラム (1 2) である、< 1 0 >乃至< 2 6 >のいずれかに記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 2 8 >

逆相カラム (2 7 a) が t C 1 8 カラムである、< 2 7 >に記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 2 9 >

t C 1 8 カラム (2 7 a) が環境 t C 1 8 カラムである、< 2 8 >に記載の使い捨てカセット (1 1)。

< 3 0 >

¹⁸F 標識化合物が、[¹⁸F]フルオロデオキシグルコース ([¹⁸F] F D G)、[¹⁸F]フルオロミソナゾール ([¹⁸F] F M I S O)、[¹⁸F]フルオロチミジン ([¹⁸F] F L T)、[¹⁸F]フルオロアゾマイシンアラビノフラノシド ([¹⁸F] F A Z A)、[¹⁸F]フルオロエチル - コリン ([¹⁸F] F E C H)、[¹⁸F]フルオロシクロブタン - 1 - カルボン酸 ([¹⁸F] F A C B C)、[¹⁸F] - フルマネジル ([¹⁸F] F M Z)、[¹⁸F] - チロシン、[¹⁸F] - アルタナセリン、4 - [¹⁸F] - フルオロ - 3 - ヨードベンジルグアニジン ([¹⁸F] - F I B G)、メタ - [¹⁸F]フルオロベンジルグアニジン ([¹⁸F] - m F B G) 及び [¹⁸F] - 5 - フルオロウラシルから選択される、< 1

10

20

30

40

50

0 > 乃至 < 29 > のいずれかに記載の使い捨てカセット (11) 。

< 31 >

¹⁸F 標識化合物が、[¹⁸F]FDG、[¹⁸F]FMISO、[¹⁸F]FLT 及び [¹⁸F]FACBC から選択される、< 30 > に記載の使い捨てカセット (11) 。

< 32 >

¹⁸F 標識化合物が [¹⁸F]FDG である、< 31 > に記載の使い捨てカセット (11)

。

< 33 >

¹⁸F 標識化合物を含む反応混合物の第 1 のバッチ及び第 2 のバッチを精製するための方法であって、当該方法が、

(I) 反応混合物の第 1 のバッチを逆相 SPE カラム (2) に通す工程と、

(I I) 逆相 SPE カラム (2) を溶出して、部分精製反応混合物の第 1 のバッチを得る工程と、

(I I I) 部分精製反応混合物の第 1 のバッチを第 1 の順相 SPE カラム (4) に通す工程と、

(I V) 第 1 の順相 SPE カラム (4) を溶出して、精製された反応混合物の第 1 のバッチを得る工程と、

(V) 精製反応混合物の第 1 のバッチを生成物回収バイアルに通す工程と、

(V I) 逆相 SPE カラム (2) を洗浄する工程と、

(V I I) 反応混合物の第 2 のバッチを洗浄された逆相 SPE カラム (2) に通す工程と

、

(V I I I) 逆相 SPE カラム (2) を溶出して、部分精製反応混合物の第 2 のバッチを得る工程と、

(I X) 部分精製反応混合物の第 2 のバッチを第 2 の順相 SPE カラム (5) に通す工程と、

(X) 第 2 の順相 SPE カラム (5) を溶出して、精製された反応混合物の第 2 のバッチを得る工程と、

(X I) 精製反応混合物の第 2 のバッチを生成物回収バイアルに通す工程とを含む、方法。

< 34 >

工程 (I) ~ (X I) が順番に実行される、< 33 > に記載の方法。

< 35 >

通過が、いずれの工程 (V , X I) でも順相 SPE カラムから生成物回収バイアルへの直接的通過である、< 33 > 又は < 34 > に記載の方法。

< 36 >

逆相 SPE カラム (2) の化学的性状が、オクタデシル (C 18 又は t C 18)、オクチル (C 8)、シアノ (C N)、ジオール、親水性修飾スチレンポリマー (H L B)、ポリマーのポリ (ジビニルベンゼン - ビニルピロリドン) 及び N H₂ から選択される、< 33 > 乃至 < 35 > のいずれかに記載の方法。

< 37 >

逆相 SPE カラム (2) が、t C 18 及び H L B SPE カラムから選択される、< 36 > に記載の方法。

< 38 >

逆相 SPE カラム (2) が、t C 18 カラムである、< 37 > に記載の方法。

< 39 >

第 1 (4) 及び第 2 (5) の順相 SPE カラムの各々がアルミナ SPE カラムである、< 33 > 乃至 < 38 > のいずれかに記載の方法。

< 40 >

¹⁸F 標識化合物が、[¹⁸F]フルオロデオキシグルコース ([¹⁸F]FDG)、[¹⁸F]フルオロミソニダゾール ([¹⁸F]FMISO)、[¹⁸F]フルオロチミジン ([¹⁸F

10

20

30

40

50

] F L T)、[¹⁸F]フルオロアゾマイシンアラビノフラノシド ([¹⁸F] F A Z A)、[¹⁸F]フルオロエチル - コリン ([¹⁸F] F E C H)、[¹⁸F]フルオロシクロブタン - 1 - カルボン酸 ([¹⁸F] F A C B C)、[¹⁸F] - フルマネジル ([¹⁸F] F M Z)、[¹⁸F] - チロシン、[¹⁸F] - アルタナセリン、4 - [¹⁸F] - フルオロ - 3 - ヨードベンジルグアニジン ([¹⁸F] - F I B G)、メタ - [¹⁸F]フルオロベンジルグアニジン ([¹⁸F] - m F B G) 及び [¹⁸F] - 5 - フルオロウラシルから選択される、< 3 3 >乃至< 3 9 >のいずれかに記載の方法。

< 4 1 >

¹⁸F 標識化合物が、[¹⁸F] F D G、[¹⁸F] F M I S O、[¹⁸F] F L T 及び [¹⁸F] F A C B C から選択される、< 4 0 >に記載の方法。

10

< 4 2 >

¹⁸F 標識化合物の第 1 のバッチ及び第 2 のバッチを製造するための方法であって、当該方法が、

- (A) 前駆体化合物の第 1 のアリコートを¹⁸F - フッ化物で標識する工程と、
 - (B) 適宜、逆相 S P E カラムで工程 (A) の¹⁸F 標識生成物を脱保護する工程と、
 - (C) < 3 3 に記載の工程 I ~ V I を、工程 (A) 及び (B) から得た¹⁸F 標識化合物を含む反応混合物で実行する工程と、
 - (D) 1 以上の逆相 S P E カラムを洗浄する工程と、
 - (E) 前駆体化合物の第 2 のアリコートを¹⁸F - フッ化物で標識する工程と、
 - (F) 適宜、逆相 S P E カラムで工程 (D) の¹⁸F 標識生成物を脱保護する工程と、
 - (G) < 3 3 に記載の工程 V I I ~ X I を、工程 (E) 及び (F) から得た¹⁸F 標識化合物を含む反応混合物で実行する工程と
- を含む、方法。

20

< 4 3 >

¹⁸F 標識化合物が、[¹⁸F]フルオロデオキシグルコース ([¹⁸F] F D G)、[¹⁸F]フルオロミソナダゾール ([¹⁸F] F M I S O)、[¹⁸F]フルオロチミジン ([¹⁸F] F L T)、[¹⁸F]フルオロアゾマイシンアラビノフラノシド ([¹⁸F] F A Z A)、[¹⁸F]フルオロエチル - コリン ([¹⁸F] F E C H)、[¹⁸F]フルオロシクロブタン - 1 - カルボン酸 ([¹⁸F] F A C B C)、[¹⁸F] - フルマネジル ([¹⁸F] F M Z)、[¹⁸F] - チロシン、[¹⁸F] - アルタナセリン、4 - [¹⁸F] - フルオロ - 3 - ヨードベンジルグアニジン ([¹⁸F] - F I B G)、メタ - [¹⁸F]フルオロベンジルグアニジン ([¹⁸F] - m F B G) 及び [¹⁸F] - 5 - フルオロウラシルから選択される、< 3 3 >乃至< 3 9 >のいずれかに記載の方法。

30

< 4 4 >

¹⁸F 標識化合物が、[¹⁸F] F D G、[¹⁸F] F M I S O、[¹⁸F] F L T 及び [¹⁸F] F A C B C から選択される、< 4 0 >に記載の方法。

< 4 5 >

コンピュータ読取可能プログラムコードを備える記録媒体であって、コンピュータ読取可能プログラムコードの実行が、プロセッサに< 3 3 >又は< 4 2 >のいずれかに記載の方法の工程を実行させることである、記録媒体。

40

【図1】

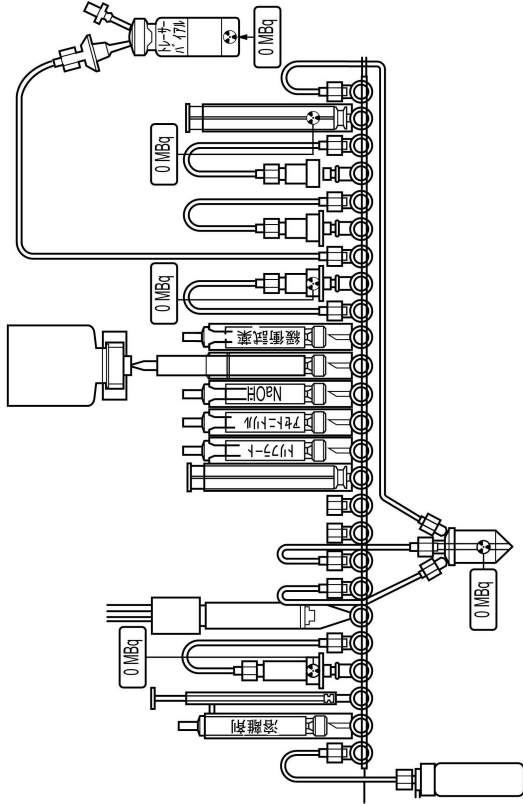


FIG. 1

【図2】

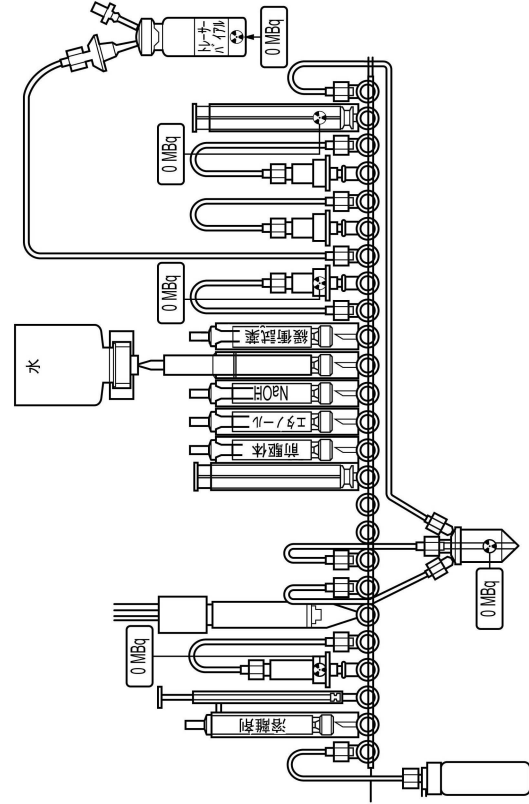


FIG. 2

【図3】

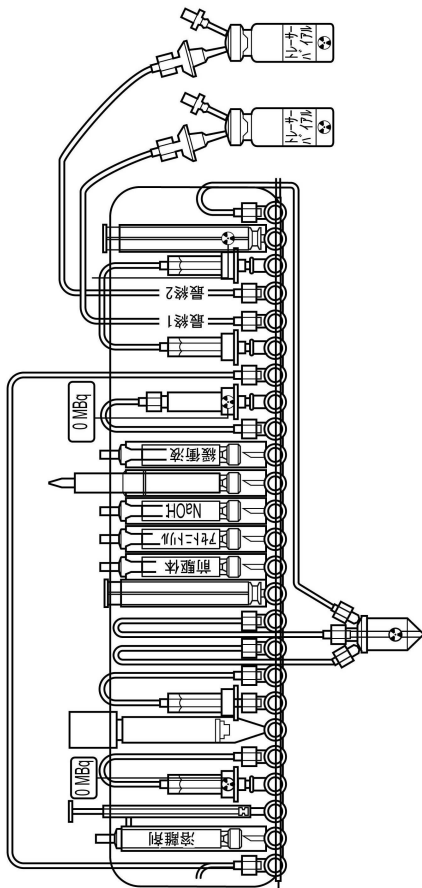


FIG. 3

【図4】

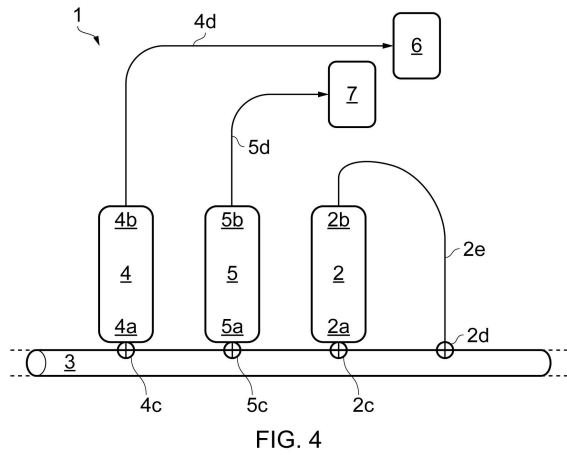


FIG. 4

【 図 5 】

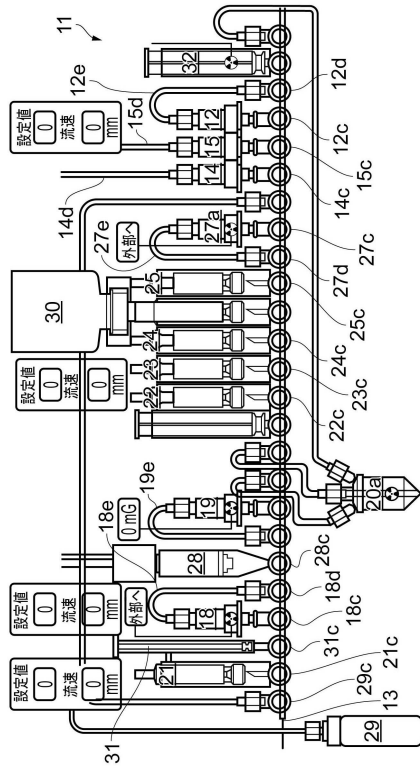


FIG. 5

フロントページの続き

| | | | |
|-----------------|-----------|-----------------|-------|
| (51)Int.Cl. | | F I | |
| C 0 7 H 19/052 | (2006.01) | C 0 7 H 19/052 | |
| C 0 7 D 239/553 | (2006.01) | C 0 7 D 239/553 | A |
| C 0 7 D 487/04 | (2006.01) | C 0 7 D 487/04 | 1 5 4 |

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(74)代理人 100137545

弁理士 荒川 聡志

(74)代理人 100105588

弁理士 小倉 博

(74)代理人 100129779

弁理士 黒川 俊久

(74)代理人 100113974

弁理士 田中 拓人

(72)発明者 フランチ, グザヴィエ

ベルギー、ビー - 0 4 4 3 1・ロンサン、ルー・マリー・キュリー・7 8、ルー・マリー・キュリー、1 0、ジーイー・ヘルスケア

(72)発明者 リグノン, スティーブ

ベルギー、ビー - 0 4 4 3 1・ロンサン、ルー・マリー・キュリー・7 8、ルー・マリー・キュリー、1 0、ジーイー・ヘルスケア

(72)発明者 ラング, オードリー・マリー

ベルギー、ビー - 0 4 4 3 1・ロンサン、ルー・マリー・キュリー・7 8、ルー・マリー・キュリー、1 0、ジーイー・ヘルスケア

(72)発明者 ヴェルブラッジ, ニコラス

ベルギー、ビー - 0 4 4 3 1・ロンサン、ルー・マリー・キュリー・7 8、ルー・マリー・キュリー、1 0、ジーイー・ヘルスケア

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 国際公開第2013/079578(WO, A1)

特開2010-270068(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 H 5 / 0 2

C 0 7 B 5 9 / 0 0

C 0 7 B 6 3 / 0 0

C 0 7 D 2 3 3 / 9 1

C 0 7 D 2 3 9 / 5 5 3

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

C 0 7 H 1 9 / 0 5 2

C 0 7 H 1 9 / 0 7 3