



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102336678 A

(43) 申请公布日 2012. 02. 01

(21) 申请号 201110195309. 7

(22) 申请日 2011. 07. 13

(71) 申请人 中国人民解放军总医院
地址 100853 北京市复兴路 28 号
申请人 中国原子能科学研究院

(72) 发明人 张锦明 黄伟 田嘉禾 张晓军

(51) Int. Cl.

C07C 229/36 (2006. 01)

C07C 227/16 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种制备 ^{18}F -FET 的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种自动化合成及纯化 O-(2- ^{18}F -氟代乙基)-L-酪氨酸的方法,以乙二醇对甲苯磺酸酯为原料,在 FDG 模块上与 ^{18}F -亲核反应,反应产物不经纯化,在同一反应容器内与 L-酪氨酸盐反应,经高效液相色谱不同流动相纯化,分离物经中和后过无菌滤膜即符合注射要求。该工艺可在普通 FDG 模块上自动运行,具有合成时间短 (30min, 含 HPLC 纯化)、产率高 (40%, 校正) 的优点。

1. 一种制备 ^{18}F -FET 的方法,包括如下步骤:

- (1) 利用氟 -18 与乙二醇对甲苯磺酸酯反应合成氟 -18 乙基对甲苯磺酸酯;
- (2) 直接将含有 L-酪氨酸盐的 DMSO 溶液置入反应容器中加热反应合成 ^{18}F -FET;
- (3) 将合成的 ^{18}F -FET 进行 HPLC 纯化;

其特征在于:HPLC 流动相为乙醇和乙酸的混合水溶液,在纯化过程中,乙醇的体积浓度开始时为 6 ~ 9%,后改为 10 ~ 15%,乙酸的体积浓度为 0 ~ 10%。

2. 如权利要求 1 所述的制备 ^{18}F -FET 的方法,其特征在于:在纯化过程中流动相中乙酸的体积浓度为 2.5%。

3. 如权利要求 2 所述的制备 ^{18}F -FET 的方法,其特征在于:在纯化过程中,开始使用的乙醇体积浓度为 9%,后改为 10%。

4. 如权利要求 2 所述的制备 ^{18}F -FET 的方法,其特征在于:在纯化过程中,开始使用的乙醇体积浓度为 8%,后改为 12%。

5. 如权利要求 2 所述的制备 ^{18}F -FET 的方法,其特征在于:在纯化过程中,开始使用的乙醇体积浓度为 6%,后改为 15%。

6. 如权利要求 1 ~ 5 任一项所述的制备 ^{18}F -FET 的方法,其特征在于:改变乙醇浓度的时间是开始纯化后 10min,且流动相流速保持不变。

7. 如权利要求 6 所述的制备 ^{18}F -FET 的方法,其特征在于:制备过程是在 FDG 模块上进行的。

一种制备 ^{18}F -FET 的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种正电子断层显像 (PET) 诊断用放射性药物的自动化合成方法, 具体涉及一种在加热条件下以酪氨酸为前体合成 ^{18}F -FET (O-(2- ^{18}F - 氟代乙基)-L- 酪氨酸) 的方法。

背景技术

[0002] O-(2- ^{18}F - 氟代乙基)-L- 酪氨酸 (^{18}F -FET) 是一种可以大批量合成, 并可以采用配送中心方式供应于临床的 F-18 标记的氨基酸, 已应用于胶质瘤的分级及预后、胶质瘤的范围评估, 鉴别肿瘤复发与放疗的坏死, 评价各种肿瘤治疗的疗效等, 并取得了较满意的结果。

[0003] ^{18}F -FET 的合成方法国内外均已有报道。《Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-Tyrosine for tumor imaging》(Wester H, et al, J Nucl Med, 1999, 40 :205-212)、《O-(2- ^{18}F - 氟代乙基)-L- 酪氨酸的合成及临床实验》(党永红等, 中国医学科学院学报, 2002, 24 :370)、《O-(2- ^{18}F - 氟代乙基)-L- 酪氨酸的全自动合成》(唐刚华等, 核化学与放射化学, 2003, 25 :41), 其特点是合成过程中需对中间产物氟-18 乙基对甲苯磺酸酯进行纯化处理, 再使之与酪氨酸钠在 DMSO 反应, 然后经 HPLC 纯化、萃取得到最终产品。另有报道合成 ^{18}F -FET 的方法是使氟-18 离子与羧基和 N-保护的 O-(2-对甲苯磺酸酯)-L-酪氨酸酯反应, 然后再脱保护, 经 HPLC 纯化后直接使用, 无需对中间产物氟-18 乙基对甲苯磺酸酯进行纯化处理 (Hamacher K, et al. Efficient routine production of ^{18}F -labelled amino acid O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine, Appl Radiat Isot, 2002, 57 :853 ;王明伟等, 直接亲核放射氟化法合成 O-(2-[^{18}F] 氟乙基)-L-酪氨酸, 核技术, 2006, 29 :522), 但这一过程繁琐, 不便于自动化合成, 且合成时间较长 (80min), 最快的为 63min (Bourdier T, et al. Fully automated one-pot radiosynthesis of O-(2- ^{18}F Fluoroethyl)-L-Tyrosine on Trace Lab FXFN module, Nucl Med Biol, 2011, in Press)。

[0004] 《一锅法自动化合成 3'-脱氧-3'- ^{18}F - 氟代胸苷和 O-(2- ^{18}F - 氟代乙基)-L-酪氨酸》(唐刚华等, 核技术, 2009, 32 :154-160) 披露了一种新型的合成 ^{18}F -FET 的方法, 该方法先使氟-18 与乙二醇对甲苯磺酸酯在容器中反应合成氟-18 乙基对甲苯磺酸酯, 然后直接将含有 L-酪氨酸盐的 DMSO 溶液置入反应容器中加热反应合成 ^{18}F -FET, 省去了中间的纯化步骤。该合成在氟多功能模块上进行, 由于操作复杂, 推广难度较大, 且采用单一流动相, 产品分离后化学纯度不高、合成时间长 (50min)、效率不高 (20%) 的缺点。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种可以在所有 PET 中心操作、提高合成效率、合成时间短、且纯度高的 ^{18}F -FET 制备方法。

[0006] 用于实现本发明目的技术方案为：

[0007] 一种制备 ^{18}F -FET 的方法, 包括如下步骤：

- [0008] (1) 利用氟-18 与乙二醇对甲苯磺酸酯反应合成氟-18 乙基对甲苯磺酸酯；
- [0009] (2) 直接将含有 L- 酪氨酸盐的 DMSO 溶液置入反应容器中加热反应合成 ^{18}F -FET；
- [0010] (3) 将合成的 ^{18}F -FET 进行 HPLC 纯化；
- [0011] 其中, HPLC 流动相为乙醇和乙酸的混合水溶液, 在纯化过程中, 乙醇的体积浓度开始时为 6 ~ 9%, 后改为 10 ~ 15%, 乙酸的体积浓度为 0 ~ 10%。
- [0012] 进一步的, 在纯化过程中流动相中乙酸的体积浓度为 2.5%。
- [0013] 进一步的, 改变乙醇浓度的时间是开始纯化后 10min。
- [0014] 进一步的, 合成是在 FDG 模块上进行的。
- [0015] 目前许多采用多功能合成的氟-18 的药物均通过改进采用 FDG 合成, 如细胞增殖显像剂 ^{18}F -FLT, 雌激素受体显像剂 ^{18}F -FES, ^{18}F - 乙基胆碱等均可以用 FDG 模块合成 (Oh SJ, Fully automated synthesis of [^{18}F]fluoromisonidazole using a conventional [^{18}F]FDG module, Nucl Med Biol, 2005 :899-905 ;Mor, Automatic synthesis of 16a- [^{18}F] fluoro-17h-estradiol using a cassette-type [^{18}F]Fluoro-deoxyglucose synthesizer ;Nucl Med Biol, 2006 :281-285)。
- [0016] 本发明直接将 L- 酪氨酸盐的 DMSO 溶液置入反应容器中与氟-18 乙基对甲苯磺酸酯反应生成 ^{18}F -FET, 既可利用现有的普通 FDG 模块便于推广应用, 又省去了对氟-18 乙基对甲苯磺酸酯进行纯化的操作, 减少了废物的产生量, 一次合成的时间由现有的 50 ~ 90min 缩短至 30min 左右 ;同时, 采用不同的流动相纯化产品, 在提高合成效率的同时提高了产品的化学纯度, 收集产品中和后即可注射。

附图说明

- [0017] 附图 1 为本发明所用装置示意图。
- [0018] 附图 2 实施例 1 的半制备 HPLC 放射性分离图谱。
- [0019] 附图 3 为实施例 2 的半制备 HPLC 放射性分离图谱。
- [0020] 附图 4 实施例 2 的分析 HPLC 图谱, 左为紫外, 右为放射性。

具体实施方式

- [0021] 下面通过具体实施例对本发明的方案作进一步的描述。
- [0022] 实施例 1.
- [0023] 在如附图 1 所示的普通 FDG 模块上合成 ^{18}F -FET, 由加速器生产的含放射性 F-18 离子通过氮气传到 FDG 模块的 QMA 柱上, K₂CO₃ 乙腈水溶液 (A 瓶) 将 F-18 从 QMA 柱上淋到反应管, 加热开放条件下除乙腈, 再次加入 2mL 乙腈 (B 瓶) 到反应管, 除乙腈。将 0.6mL 含有 10mg 乙二醇对甲苯磺酸酯的 DMSO 溶液 (C 瓶) 加入反应管中, 加热到 85°C 反应 5min, 向反应管内加入 0.6mL 含 9mg 酪氨酸钠 /40 μ L 10% KOH 的 DMSO 溶液 (D 瓶), 加热反应管到 120°C 反应 5min。向反应管内加入 3mL 的 8% 乙醇的水溶液, 将混合液传到半制备的 HPLC 柱上分离, 分离柱为 C-18 柱, 流动相为 9% 乙醇、2.5% 乙酸 (v/v) 的水溶液, 流速为 6ml/min ;10min 后改变流动相的比例, 为 11% 乙醇、2.5% 乙酸 (v/v) 的水溶液, 流速不变, 收集产品放射性峰。半制备 HPLC 分离效果图见图 2, 可见采用两种流动相, 产品和杂质离子两者 Rt 则能有效分开。向纯化产物中加入 1mL 1mol/L 的柠檬酸钠中和, 过无菌膜即

可。制备用时总计为 30min, 合成效率为 38%。

[0024] 实施例 2.

[0025] 在如附图 1 所示的普通 FDG 模块上合成 ^{18}F -FET, 但改变半制备 HPLC 流动相, 提高产品化学纯度: 由加速器生产的含放射性 F-18 离子通过氮气传到 FDG 模块的 QMA 柱上, $\text{K}_2.2.2/\text{K}_2\text{CO}_3$ 乙腈水溶液 (A 瓶) 将 F-18 从 QMA 柱上淋到反应管, 加热开放条件下除乙腈, 再次加入 2mL 乙腈 (B 瓶) 到反应管, 除乙腈。将 0.6mL 含有 10mg 乙二醇对甲苯磺酸酯的乙腈溶液 (C 瓶) 加入反应管中, 加热到 85°C 反应 5min, 通氮气除乙腈至 0.1mL, 向反应管内加入 0.6mL 含 9mg 酪氨酸钠 / $40\ \mu\text{L}$ 10% KOH 的 DMSO 溶液 (D 瓶), 加热反应管到 120°C 反应 4min, 通入氮气混合, 再加热反应 1min。向反应管内加入 3mL 的 8% 乙醇的水溶液, 将混合液传到半制备的 HPLC 柱上分离, 分离柱为 C-18 柱, 流动相为 8% 乙醇、2.5% 乙酸 (v/v) 的水溶液, 流速为 6ml/min; 10min 后改变流动相的比例, 为 12% 的乙醇水溶液, 流速不变, 收集产品放射性峰。半制备 HPLC 分离效果图见图 3, 产品和杂质离子两者 R_t 则明显分开。向纯化产物中加入 1mL 1mol/L 的柠檬酸钠中和, 过无菌膜即可。制备用时总计为 30min, 合成效率为 42%。合成产品分析 HPLC 结果见附图 4。其中, 左图为紫外, 此时 $R_t = 7.5\text{min}$ 紫外峰明显减小, 峰高: 0.003AU, 化学纯度明显提高; 右图为放射性峰, 产品 ^{18}F -FET 的放化纯度大于 99%。

[0026] 实施例 3.

[0027] 在如附图 1 所示的普通 FDG 模块上合成 ^{18}F -FET, 由加速器生产的含放射性 F-18 离子通过氮气传到 FDG 模块的 QMA 柱上, $\text{K}_2.2.2/\text{K}_2\text{CO}_3$ 乙腈水溶液 (A 瓶) 将 F-18 从 QMA 柱上淋到反应管, 加热开放条件下除乙腈, 再次加入 2mL 乙腈 (B 瓶) 到反应管, 除乙腈。将 0.6mL 含有 10mg 乙二醇对甲苯磺酸酯的乙腈溶液溶液 (C 瓶) 加入反应管中, 加热到 85°C 反应 5min, 直接向反应管内加入 0.6mL 含 9mg 酪氨酸钠 / $40\ \mu\text{L}$ 10% KOH 的 DMSO (D 瓶), 加热反应管到 120°C 反应 5min。向反应管内加入 3mL 的 8% 乙醇的水溶液, 将混合液传到半制备的 HPLC 柱上分离, 分离柱为 C-18 柱, 流动相为 6% 乙醇、2.5% 乙酸 (v/v) 的水溶液, 流速为 5ml/min; 12min 后改变流动相的比例, 为 15% 乙醇、10 乙酸 (v/v) 的水溶液, 流速不变, 收集产品放射性峰。向纯化产物中加入 1mL 1mol/L 的柠檬酸钠中和, 过无菌膜即可。制备用时总计为 31min, 合成效率为 40%。半制备 HPLC 分离效果与图 3 所示相似, 产品分析 HPLC 结果图 4 所示相似。

[0028] 在上述实施例中, 对合成产品进行 HPLC 纯化时, 流动相中乙醇浓度改变的时机是与流速相关的, 若流速较低, 乙醇浓度改变的时间要晚些, 若流动相流速较高, 则乙醇浓度改变要早些。其具体时机选择为: 根据半制备柱上紫外指示的前体峰切换, 紫外上出现了前体的峰, 即可以切换高浓度的乙醇, 以加速产品从柱上淋洗下来。) 通过大量的实验发现, 利用本发明的方法可将 ^{18}F -FET 合成时间、合成效率分别保持在 30min 和 40% 左右。

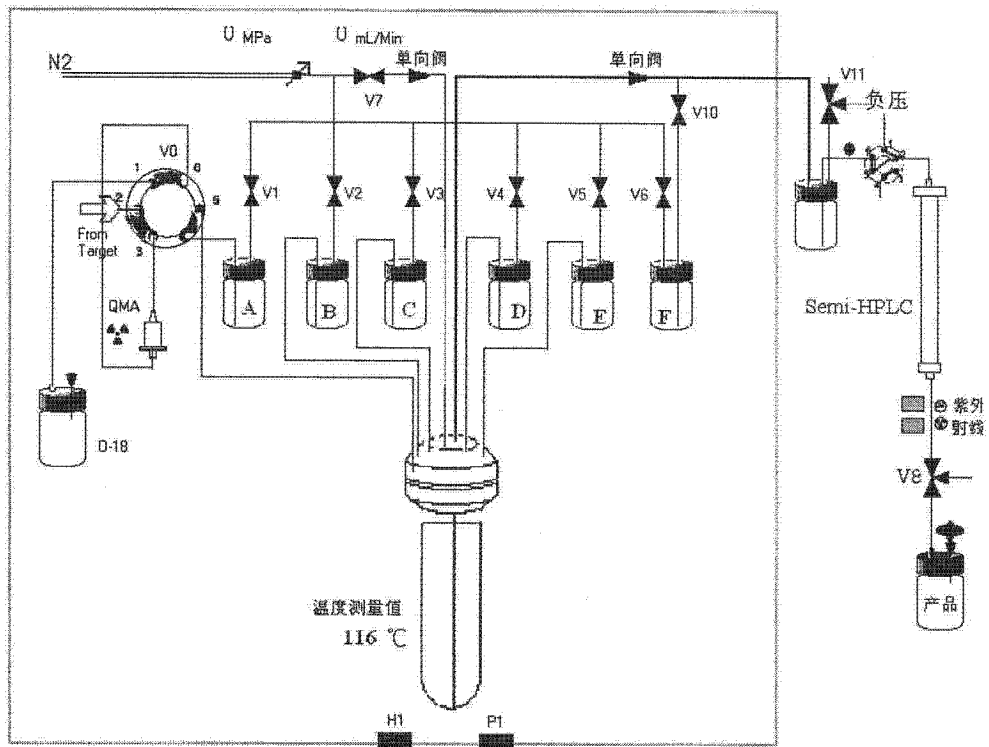


图 1

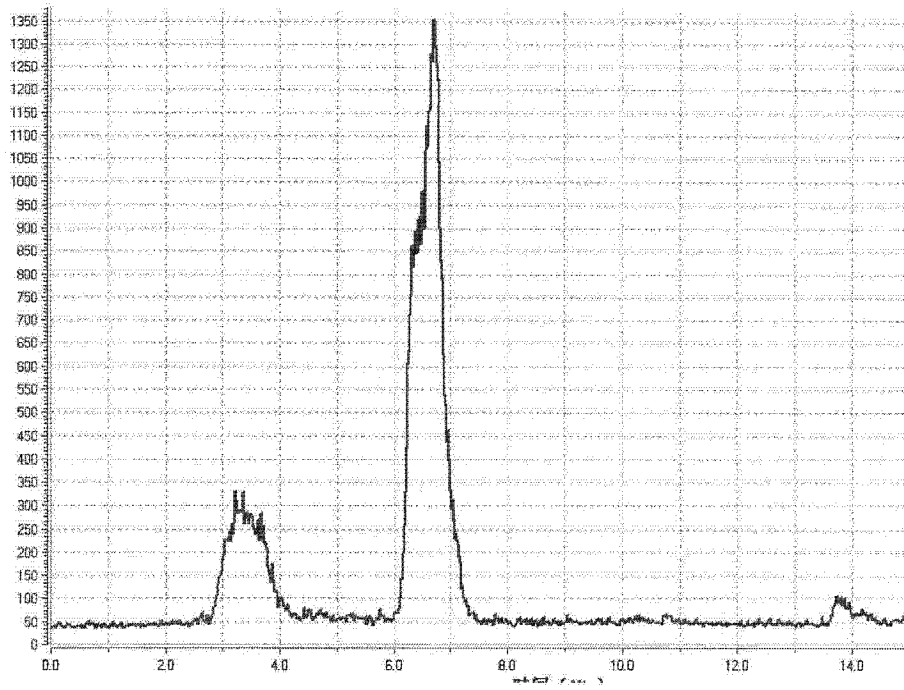


图 2

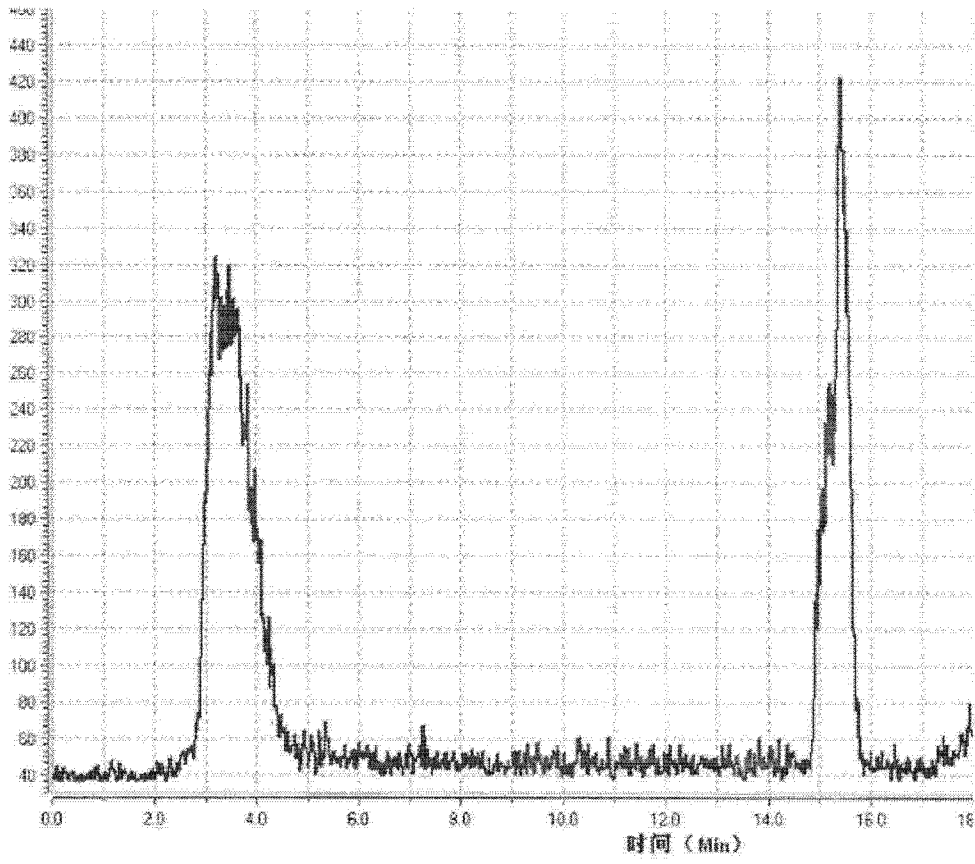


图 3

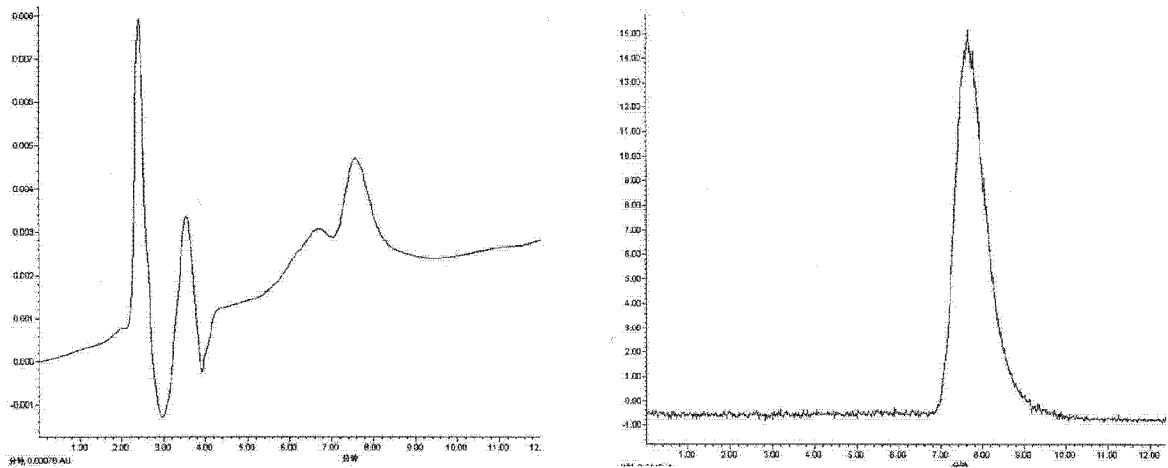


图 4