



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2119458 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 51/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 229/48 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.09.16
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.05.15
(86)	Europeisk søknadsnr	08711095.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.02.12
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.11.18
(30)	Prioritet	2007.02.13, JP, 2007031692
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Nihon Medi-Physics Co., Ltd., 3-4-10 Shinsuna Koto-ku, Tokyo 136-0075, Japan
(72)	Oppfinner	NAKAMURA, Daisaku, c/o NIHON MEDI-PHYSICS CO. LTD.3-1 Kitasode, Sodegaura-shi Chiba 299-0266, Japan NAKAMURA, Soichi, c/o NIHON MEDI-PHYSICS CO. LTD.3-1 Kitasode, Sodegaura-shi Chiba 299-0266, Japan TOYAMA, Masahito, c/o NIHON MEDI-PHYSICS CO. LTD.3-1 Kitasode, Sodegaura-shi Chiba 299-0266, Japan HAYASHI, Akio, c/o NIHON MEDI-PHYSICS CO. LTD.3-1 Kitasode, Sodegaura-shi Chiba 299-0266, Japan
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av strålingsdiagnostisk avbildningsmiddel
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 1 356 827 EP-A1- 2 106 808 JP-A- 2000 500 442 US-A1- 2006 292 073 WO-A1-2004/056725 WO-A1-2006/037950 WO-A1-2006/134822 WO-A1-2007/132689 MCCONATHY J. ET AL.: 'IMPROVED SYNTHESIS OF ANTI-[18F] FACBC: IMPROVED PREPARATION F LABELING PRECURSOR AND AUTOMATED RADIOSYNTHESIS' APPL. RADIAT. ISOT. vol. 58, no. 6, 2003, pages 657 - 666, XP004429471 OKA S. ET AL.: 'A PRELIMINARY STUDY OF ANTI-1-AMINO-3-18F-FLUOROCYCLOBUTYL-1-CARBOXYLIC ACID FOR THE DETECTION OF PROSTATE CANCER' J. NUCL. MED. vol. 48, no. 1, January 2007, pages 46 - 55, XP008111963

Beskrivelse

TEKNISK OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av et radiodiagnostisk avbildningsmiddel inneholdende en radioaktiv halogenmerket organisk forbindelse som en effektiv bestanddel. Mer spesielt angår den en fremgangsmåte for fremstilling av et radioaktivt diagnostisk avbildningsmiddel som kan inhibere radiolyse av den radioaktive halogen-merkede organiske forbindelse.

BAKGRUNNSTEKNIKK

Det radioaktive diagnostiserende avbildningsmiddel er en medisin som administreres direkte til en menneskekropp og er en farmasøytisk sammensetning inneholdende en forbindelse som er merket med en spesifikk radioisotop som en effektiv bestanddel. Det radioaktive diagnostiserende avbildningsmiddel tillater diagnose ved administrasjon av et middel til et individ og påvisning av en stråling sendt ut fra forbindelsen, fulgt av avbildning basert på informasjon oppnådd fra strålingen. Den således utførte diagnostiske metode refereres til som kjernemedisinsk undersøkelse og er effektiv til diagnostisering av en mengde sykdommer innbefattende hjertesykdom og kreft. I tillegg er kjernemedisinsk undersøkelse særpreget ved at den har ikke bare høy spesifisitet og følsomhet overfor sykdommer, men har også en fordel ved å gi informasjon angående funksjonaliteten av lesjoner i forhold til andre undersøkelsesteknikker.

Forbindelser som blir forsket og utviklet på for radioaktive diagnostiske avbildningsmidler innbefatter 3- $[^{18}\text{F}]$ fluor-1-aminocyklobutankarboksylsyre (nedenfor referert til som $[^{18}\text{F}]$ FACBC). Det er kjent at $[^{18}\text{F}]$ FACBC blir tatt opp i en celle via en aminosyretransportør. Således er $[^{18}\text{F}]$ FACBC ventet å bli utviklet som et tumordiagnostisk middel siden den i stor grad blir tatt opp i tumorceller som er sterkt proliferative og aktive i proteinsyntese.

I radioaktive diagnostiske avbildningsmidler oppstår ofte et problem slik at forbindelser dekomponerer ved selv-bestråling under avlevering av midlene for å forårsake minskning i radiokjemisk renhet grunnet såkalt radiolyse. For generelle farmasøytika er det anbefalt i retningslinjene til av ICH at dersom dekomponert materiale i et middel overskrider 1,0% skal det dekomponerte materiale underkastes en strukturbestemmelse

når den maksimale daglige dose av en effektiv komponent derav er så liten som ikke mer enn 1 mg (Ikke-Patent Dokument 1). Imidlertid er for radiofarmasøytiske midler som er lave i en blandet mengde i seg selv i middelet, i de fleste tilfeller den fysiske mengde av urenheter som stammer fra radiolysen i middelet så liten som omkring 10^{-12} mol, selv om den er over 1,0%. Således er det meget vanskelig å anta en struktur for de dekomponerte materialer samt å utføre verifisering angående hvorvidt eller ikke det dekomponerte materialet påvirker effektiviteten så som tumorakkumulering av middelet.

Dessuten, spesielt i radioaktive diagnostiske avbildningsmidler, dersom urenheter blir dannet grunnet dekomponering, påvirker de ofte i vesentlig grad det resulterende bilde, selv om den dannede mengde derav er en liten mengde. Følgelig bør urenheter i det radioaktive diagnostiske avbildningsmiddel bli holdt så lave som mulig og det er foretrukket at radiolyse som kan forårsake dannelse av urenheter også bør bli hemmet så mye som mulig.

Forskjellige metoder for inhibering av radiolyse har blitt undersøkt og som fokuserer på anvendelsen av [^{18}F]fluorodeoksyglukose (nedenfor referert til som [^{18}F]FDG).

Internasjonal publikasjon nr. WO03/090789-pamfletten beskriver en fremgangsmåte for å redusere radiolysen av [^{18}F]FDG ved å tilsette en svak syre-basert buffer til en [^{18}F]FDG-oppløsning samt en injeksjon fremstilt ved fremgangsmåten (Patentdokument 1). I tillegg beskriver Internasjonal Publikasjon nr. WO04/043497-pamfletten tilsetning av etanol til en [^{18}F]FDG-oppløsning for å oppnå en sammensetning for injeksjon som kan være redusert i radiolyse av [^{18}F]FDG for å forbedre stabiliteten (patentdokument 2).

Japansk publisert patent (Kokai) nr. H10-147542 beskriver en teknikk for å benytte en organisk forbindelse med høy fysisk aksepterbarhet så som monosakkarider, disakkarider, organiske syrer eller estere derav som et strålingsbeskyttende middel (Patentdokument 3). I denne publikasjonen har den organiske forbindelse høy fysiologisk aksepterbarhet og er spesielt effektiv som strålingsbeskyttende middel som definert å ha en reaksjons hastighetskonstant med OH-radikaler, H-radikaler eller hydrerte elektroner i et område av 1×10^3 til $5 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ g}^{-1}$.

Internasjonal Publikasjon nr. WO06/134822-pamfletten beskriver et radioaktivt diagnostisk avbildningsmiddel redusert i radiolyse ved iblanding av forskjellig sukker eller sukkeralkohol.

Ikke-patentdokument 1: Pharmaceutical Affairs Bureau Notification No: 0624001 (side 12)

Patentdokument 1: Internasjonal Publikasjon Nr. WO03/090789-pamflett

Patentdokument 2: Internasjonal Publikasjon Nr. WO04/043497-pamflett

Patentdokument 3: Japansk Offentliggjort (Kokai) Nr. H10-147542

Patentdokument 4: Internasjonal Publikasjon Nr. WO06/134822-pamflett

WO 2004/056725 A1 beskriver en fastfaseprosess for fremstilling av en ^{18}F -merket tracer, spesielt for fremstilling av ^{18}F -merkede aminosyrer så som $[^{18}\text{F}]$ -FACBC. WO 2004/056725 A1 beskriver formuleringen av den ^{18}F -merkede tracer som en vandig oppløsning ved å oppløse den ^{18}F -merkede tracer i steril isoton saline og tilsetning av et additiv så som askorbinsyre for å redusere radiolyse.

EP 1 356 827 beskriver en fremgangsmåte for å forbedre et eller flere fysiske/kjemiske karakteristika så som redusert radiolyse, av en $[^{18}\text{F}]$ -FDG-oppløsning hvor fremgangsmåten omfatter trinnene a) fremskaffe en $[^{18}\text{F}]$ -FDG-oppløsning og b) tilsette minst en buffer basert på en svak syre så som en citrat-buffer, til $[^{18}\text{F}]$ -FDG-oppløsningen. EP 1 356 827 A1 besover at de forbedrede fysiske/kjemiske karakteristika av $[^{18}\text{F}]$ -FDG-oppløsningen blir oppnådd når pH av bufferen er mellom 2 og 5.

EP 2 106 808 A1, som er en tidligere søknad i forhold til foreliggende søknad, beskriver en sammensetning som omfatter en oppløsning inneholdende en radioaktiv fluor-merket aminosyreforbindelse som en effektiv bestanddel hvor pH-verdien av oppløsningen holdes ved 2,0-5,9, mer foretrukket 2,0-4,9, for å inhibere radiolyse. EP 2 106 80 A1 beskriver også å inhibere videre radiolyse ved å tilsette et farmasøytisk additiv så som en sukker, en sukkeralkohol og et sukkerlakton til sammensetningen.

BSKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

PROBLEMER SOM SKAL LØSES VED OPPFINNELSEN

Som beskrevet ovenfor beskriver Internasjonal Publikasjon Nr. WO03/090789 og Internasjonal Publikasjon Nr. WO04/043497-pamflett betingelser for å forhindre radiolyse av [^{18}F]FDG i oppløsningen. Imidlertid beskriver disse dokumenter kun teknikker for å redusere radiolyse av [^{18}F]FDG alene, men beskriver ikke noen teknikk for å redusere radiolyse av en serie av radioaktive fluormerkede aminosyreforbindelser så som [^{18}F]FACBC.

Japansk offentliggjort (Kokai) Nr. H10-147542 beskriver en teknikk som benytter en organisk forbindelse med aksepterbarhet som et strålingsbeskyttende middel for radiofarmasøytika. Imidlertid er det ikke åpenbart hvilken forbindelse som velges som den organiske forbindelsen som har høy fysiologisk aksepterbarhet eller hvor mye av forbindelsen som tilsettes for å forhindre radiolyse av serien av radioaktive fluormerkede aminosyreforbindelser så som [^{18}F]FACBC. Internasjonal Publikasjon forskjellige sukkere eller sukkeralkoholer med et radioaktivt diagnostisk avbildningsmiddel. Imidlertid klarer denne publikasjonen heller ikke å beskrive en tilstand for effektivt å inhibere radiolyse av serien av radioaktive fluor-merkede aminosyreforbindelser så som [^{18}F]FACBC.

Foreliggende oppfinnere har funnet at radiolyse kan bli redusert ved å tilsette et sukkerlakton til et radioaktivt diagnostisk avbildningsmiddel inneholdende [^{18}F]FACBC som en effektiv bestanddel, og har således innlevert en patentsøknad (japansk Patentsøknad Nr. 2006-304338). Denne oppfinnelsen er svært nyttig ved at en effektiv mengde av sukkerlaktonet har blitt funnet å inhibere radiolyse av [^{18}F]FACBC.

Siden imidlertid sukkerlaktonet er en forbindelse som har en cyklisk ester i sitt molekyl, blir det hydrolysert når det blir brukt som en injeksjon så som et radioaktivt diagnostisk avbildningsmiddel. Dette problemet kan ikke bli unngått for sukkerlakton. Dessuten er askorbinsyre, som er et av sukkerlaktonene, en forbindelse som har en dobbeltbinding i sitt molekyl slik at det oppviser en reduserende virkning og kan lett bli oksydert av oppløst oksygen eller liknende. Således krever anvendelsen derav fjerning av oksygen i så stor grad som mulig, og dette er problematisk ved at håndteringsoperasjonen kan bli komplisert.

Foreliggende oppfinnelse har blitt gjort i betraktning av de ovennevnte forhold og har siktet mot å fremskaffe en fremgangsmåte for å fremstille et radiofarmasøytisk middel inneholdende en radioaktiv halogenmerket aminosyreforbindelse som en effektiv

bestanddel, som en injeksjon som har en sammensetning som kan inhibere radiolyse av den effektive bestanddel for ytterligere å forbedre stabiliteten.

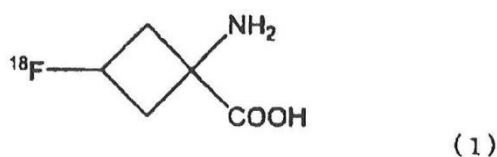
TILTAK FOR Å LØSE PROBLEMET

Som et resultat av undersøkelser har foreliggende oppfinnere funnet at radiolysen av $[^{18}\text{F}]\text{FACBC}$ blir redusert avhengig av pH. Spesielt har det blitt funnet at når pH-verdien ikke er mer enn 5,9, blir stabiliteten derav opprettholdt selv om det ikke eksisterer noen farmasøytiske additiver eller buffere som forhindrer radiolyse i motsetning til den konvensjonelle kunnskap.

Forliggende oppfinnere har også funnet at radiolysen kan bli ytterligere redusert ved å tilsette et farmasøytisk additiv som inhiberer radiolysen.

Basert på denne informasjonen har det blitt funnet at radiolysen under fremstillingstrinnet og til og med etter fremstillingen av middelet, kan bli redusert ved å tilsette en viss mengde av syre og et farmasøytisk additiv til en $[^{18}\text{F}]\text{FACBC}$ -oppløsning som ikke har blitt utsatt for konsentrasjonsjustering under fremstillingstrinnet.

I henhold til foreliggende oppfinnelse er det funnet en fremgangsmåte for å fremstille et radioaktivt diagnostisk avbildningsmiddel omfattende et oppløsnings fremstillingstrinn for fremstilling av en oppløsning inneholdende en radioaktiv fluormerket organisk forbindelse representert av den følgende formel (1):



samt et fortynningstrinn for fortynning av oppløsningen inneholdende den radioaktive fluormerkede organiske forbindelse for å justere radioaktiv konsentrasjon derav, og som ytterligere omfatter et syretilsetningstrinn for tilsetning av syre til oppløsningen inneholdende den radioaktive fluormerkede organiske forbindelse, etter oppløsning fremstillingstrinnet og før fortynningstrinnet, hvor syren tilsettes i syretilsetningstrinnet i en mengde som er tilstrekkelig til å justere pH av oppløsningen som resulterer fra fortynningstrinnet, til pH 2,0-4,9. Tilsetningsmengden av syre er 0,40-2,8 mmol per 1 l av oppløsningen som stammer fortynningstrinnet, og fortrinnsvis 0,52-2,8 mmol per 1 l av oppløsningen som stammer fra fortynningstrinnet.

Som en syre som kan tilsettes i syretilsetningstrinnet, kan det benyttes en syre som har fysiologisk akseptabilitet. Foretrukket kan askorbinsyre, benzosyre, saltsyre, sitronsyre, gentisinsyre, oksalsyre og liknende bli brukt, mer foretrukket askorbinsyre, saltsyre eller gentisinsyre bli brukt, og spesielt foretrukket kan saltsyre bli brukt.

- 5 Fortynningstrinnet i foreliggende oppfinnelse blir for eksempel utført ved å tilsette vann, en fysiologisk salineoppløsning eller en Ringers oppløsning til oppløsningen inneholdende den radioaktive fluormerkede organiske forbindelse.

10 Sukker eller sukkeralkohol blir videre tilsatt som t tilsetningsmiddel i hvert av syretilsetningstrinnet og fortynningstrinnet. I dette tilfellet kan, som sukker eller sukkeralkohol som skal tilsettes, forskjellige forbindelser bli brukt, og fortrinnsvis innbefatter sukkeralkohol erytritol xylitol, sorbitol eller mannitol. Tilsetningsmengden av sukker eller sukkeralkohol blir justert til en mengde som tilfredsstiller en konsentrasjon på ikke mindre enn 0,5 mmol/l i oppløsningen som stammer fra fortynningstrinnet.

- 15 Videre har mengden av sukker eller sukkeralkohol ikke noen øvre grense ut fra betraktningen av inhibering av radiolyse, men fra betraktningen angående sikkerhet ved anvendelse for injeksjon bør den bli holdt til å være ikke mer enn en viss konsentrasjon. For det første må mengden av sukker eller sukkeralkohol ligge innenfor et område som er akseptabelt for tilsetningsmidler for injeksjon, det vil si den total dose derav må ikke
- 20 være større enn en mengde som er akseptabel for farmasøytiske tilsetninger. Dette område blir bestemt i betraktning av en akseptabel daglig dose av hvert tilsetningsmiddel. For eksempel er den maksimale dose hver av sukker og sukkeralkohol rapportert i litteraturen i tilfelle av intravenøs administrasjon mannitol: 1,2 g, xylitol: 200 mg, sorbitol: 1,5 g, glukose: 8 g, fruktose: 900 mg, maltose: 10 g og
- 25 laktose: 150 mg (Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000, utgitt av Japanese Pharmaceutical Excipients Council, YAKUUI NIPPO, LTD, 2000). Følgelig for å blande disse sukkere eller sukkeralkoholer som additiver, blir tilsetningsmengden satt slik at sluttdosen inneholdt i injeksjonen ikke overskrider denne maksimale dose. På den annen side for anvendelse i injeksjoner må fysiske egenskaper av injeksjoner
- 30 innbefattende osmotisk trykk, og viskositet bli tatt i betraktning. For eksempel kan den, når de blandes med en injeksjon intravenøst administrert i en mengde på omkring 2,5-5,0 ml på en gang, bli blandet ved en konsentrasjon på ikke mer enn 50 mmol/l, mer foretrukket ikke mer enn 20 mmol/l.

EFFEKT AV OPPFINNELSEN

I henhold til foreliggende oppfinnelse blir en syre og en sukker eller sukkeralkohol tilsatt til et radioaktivt diagnostisk avbildningsmiddel inneholdende en radioaktiv halogenmerket aminosyreforbindelse som en effektiv bestanddel i fremstillingsprosessen derav, og således kan radiolyse av den effektive bestanddel bli hemmet under produksjon og lagring for derved å ytterligere forbedre stabiliteten.

BESTE MÅTE Å UTFØRE OPPFINNELSEN

Nedenfor vil en foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten for fremstilling av et radioaktivt diagnostisk avbildningsmiddel i henhold til foreliggende oppfinnelse bli beskrevet ved å ta tilfellet med fremstilling av et [^{18}F]FACBC injeksjonsmiddel.

En fremgangsmåte for fremstilling av et radioaktivt diagnostisk avbildningsmiddel i henhold til den foretrukne utførelsesform, er en fremgangsmåte omfattende et oppløsnings fremstillingstrinn for fremstilling av en oppløsning inneholdende en radioaktiv fluormerket organisk forbindelse, et syretilsetningstrinn med tilsetning av en syre til oppløsningen inneholdende en radioaktiv fluormerket organisk forbindelse og et fortynningstrinn for fortynning av en oppløsning som stammer fra syretilsetningstrinnet for å justere dens radioaktive konsentrasjon.

Oppløsnings fremstillingstrinnet for fremstilling av den radioaktive fluormerkede organiske forbindelsesinneholdende oppløsning omfatter; et trinn med tilsetning av en radioaktiv fluor til en prekursor (Trinn 1); et trinn med utføring av deblokkering av en forbindelse til hvilken et radioaktivt fluor har blitt tilsatt (Trinn 2); og et trinn med å utføre opprensning av en oppløsning inneholdende [^{18}F]FACBC etter deblokkeringen (Trinn 3).

Radioaktivt fluor benyttet for merking kan bli oppnådd ved en kjent metode, for eksempel en metode hvor H_2^{18}O anrikt vann blir benyttet som en målforbindelse og eksponert til et protonbombardement. I dette tilfellet eksisterer radioaktivt fluor i det H_2^{18}O -anrikede vann benyttet som et målmateriale. Det H_2^{18}O -anrikede vannet inneholdende radioaktivt fluor blir tillatt å passere gjennom for eksempel en anionebytterkolonne slik at det radioaktive fluor blir adsorbert og samlet opp på kolonnen for derved å bli separert fra det H_2^{18}O -anrikede vannet. Deretter blir en kaliumkarbonatoppløsning tillatt å passere gjennom kolonnen for å eluere det

radioaktive fluor og eluatet blir supplementert med en faseoverføringskatalysator og blir inndamper til tørrhet for derved å aktivere det radioaktive fluor.

I trinn 1 blir blandingen inneholdende det tørkede radioaktive fluor oppløst i acetonitril og cis-1-(N-tert-butoksykarbonyl)amino-3-([trifluormetyl]cyklobutan karboksylsyre etylester som en prekursor, tilsettes til acetonitriloppløsningen for å tillate dem å reagere under oppvarming. Som et resultat av dette tilsettes radioaktivt fluor til prekursoren hvorved trans-1-(N-tert-butoksykarbonyl)amino-3-[¹⁸F] fluorcyklobutan karboksylsyre etylester blir syntetisert.

I trinn 2 blir oppløsningen av trans-1-(N-tert-butoksykarbonyl)amino-3-[¹⁸F] fluorcyklobutan karboksylsyre etylester oppnådd i Trinn 1 underkastet debløkkering og deesterifisering for å gi en oppløsning inneholdende [¹⁸F]FACBC som et målprodukt. Dette trinnet kan bli utført på forskjellige måter, f.eks. en metode for å gi en sur tilstand til reaksjonsoppløsningen. I dette tilfellet kan den sure tilstanden bli gitt på forskjellige måter, for eksempel en metode ved tilsetning av saltsyre til en oppløsning inneholdende trans-1-(N-tert-butoksykarbonyl)amino-3-[¹⁸F] fluorcyklobutan karboksylsyre etylester. Mengden av syre som skal tilsettes er ikke spesielt begrenset så lenge mengden kan gi en sur tilstand som er tilstrekkelig for debløkkeringen.

I Trinn 3 blir opprensning av oppløsningen inneholdende [¹⁸F]FACBC som er oppnådd i Trinn 2 utført. Opprensningsprosessen som skal benyttes innbefatter forskjellige prosesser så som en væske-væske-ekstraksjonsprosess og en kolonneseparasjonsprosess. For eksempel en prosess hvor reaksjonsoppløsningen injiseres inn i HPLC for å oppnå en fraksjon inneholdende [¹⁸F]FACBC og en prosess hvor forskjellige fastfasekolonner blir brukt og kan bli brukt. [¹⁸F]FACBC-oppløsningen kan bli oppnådd i dette trinnet og således er oppløsnings fremstillingstrinnet for fremstilling av en radioaktiv fluor-merket forbindelsesinnholdende oppløsning fullstendig.

Etter oppløsnings fremstillingstrinnet for fremstilling av en radioaktiv fluormerket forbindelsesinnholdende oppløsning har blitt behandlet, blir et syretilsetningstrinn utført. Dette trinnet blir utført ved å tilsette en syre i en mengde som er tilstrekkelig til å ha en radiolysehemmingseffekt til [¹⁸F]FACBC-oppløsningen som blir oppnådd i det ovennevnte oppløsnings fremstillingstrinn. Siden syren tilsettes for det formål å justere pH av det radioaktive diagnostiske avbildningsmiddel, kan flere syrer som er akseptable for farmasøytiske additiver bli brukt som syre. Eksempler på syrer som fortrinnsvis blir

brukt innbefatter askorbinsyre, benzosyre, saltsyre, eddiksyre, sitronsyre, gentisinsyre og oksalsyre, og mer foretrukket blir askorbinsyre, saltsyre og gentisinsyre brukt, og spesielt foretrukket blir saltsyre brukt. Mengden av en syre som skal tilsettes er en mengde som er tilstrekkelig til å gjøre pH av oppløsningen etter fortynningstrinnet til
 5 2,0-4,9 og en mengde som tilsvarer 0,40-2,8 mmol per 1 l av det radioaktive diagnostiske avbildningsmiddel som kommer fra fortynningstrinnet beskrevet senere. For eksempel når mengden av oppløsning som stammer fra fortynningstrinnet, er 75 ml, kan syren som tilsvarer 0,030-0,21 mmol (dvs. 0,30-2,1 ml når syren som skal tilsettes har en konsentrasjon på 0,1 mol(l), bli tilsatt.

10 Videre kan mengden av oppløsning som stammer fra fortynningstrinnet, lett bli bestemt ved metoder som vanligvis benyttes av fagpersonen. For eksempel kan den lett bli bestemt ved en metode hvor den radioaktive konsentrasjonen av [^{18}F]FACBC-oppløsningen oppnådd i det ovennevnte oppløsnings fremstillingstrinn blir delt med en radioaktiv konsentrasjon av målmaterialet, fulgt av multiplikasjon av den oppnådde
 15 kvotient med mengden av [^{18}F]FACBC-oppløsning som ble oppnådd i det ovennevnte oppløsnings fremstillingstrinn.

Etter syretilsetningstrinnet har blitt utført, blir fortynningstrinnet utført for å oppnå et radioaktivt diagnostisk avbildningsmiddel som en målforbindelse i fremstillingsmetoden ifølge foreliggende oppfinnelse. Fortynningstrinnet kan bli utført
 20 ved å tilsette vann, en fysiologisk salineoppløsning eller en Ringers oppløsning for å gjøre mengden av oppløsning bestemt som nevnt ovenfor. Etter avslutning av fortynningstrinnet kan oppløsningen bli oppdelt i alikvoter i en hensiktsmessig mengde i en ampulle for anvendelse som det radioaktive diagnostiske avbildningsmiddel.

Sukker eller sukkeralkohol tilsettes til [^{18}F]FACBC-oppløsningen i
 25 syretilsetningstrinnet og/eller fortynningstrinnet. Sukker eller sukkeralkohol kan bli tilsatt i forskjellige former så som en oppløsning, pulver eller krystall, men blir fortrinnsvis tilsatt i form av en oppløsning ut fra synspunktet med anvendelighet.

Det radioaktive diagnostiske avbildningsmiddel oppnådd ved foreliggende oppfinnelse, bør ha en radioaktivitet som tillater PET-avbildning når det blir brukt. For eksempel
 30 med målet å utføre PET-avbildning på voksne, bør den ha en radioaktivitet på 50-225 MBq når den blir brukt.

Det oppnådde radioaktive diagnostiske avbildningsmiddel kan bli brukt på samme måte som andre generelt kjente radioaktive diagnostiske avbildningsmidler. Spesielt kan det bli administrert intravenøst eller lokalt til individet. Fordeling av det administrerte middel kan bli avbildet ved å bruke en PET-anordning i samsvar med en konvensjonell metode.

EKSEMPEL

Nedenfor blir foreliggende oppfinnelse beskrevet i større detalj som Eksempler og Referanseeksempler. Imidlertid er foreliggende oppfinnelse ikke begrenset til disse Eksempler.

10 Eksempel 1-7

[¹⁸F] fluoridion-inneholdende H₂¹⁸O (med en radioaktivitet på 138-158 GBq ved oppstart av fremstillingen, se Tabell1) ble tillatt å passere gjennom en anionebytterkolonne for å adsorbere og samle opp [¹⁸F] fluoridion på kolonnen. Derpå ble kolonnen vasket med vann, og en blandet oppløsning bestående av [¹⁸F] fluoridion, en kaliumkarbonatoppløsning og en faseoverføringskatalysator ble oppnådd i samsvar med en vanlig metode (for eksempel en metode beskrevet i referansene (Radioisotopes, 50, (2001), s. 205-227; Radioisotopes, 50, (2001), s. 228-556; «Production and quality control of radioactive agents for PET – Handbook of synthesis and clinical use – (2. utg.)» utgitt av PET Chemistry Workshop).

20 Etter at den fremstilte blandete oppløsning var oppvarmet i et reaksjonskammer for å inndampe til tørrhet ble en oppløsning av cis-1-(N-tert-butoksykarbonyl)amino-3-[(trifluormetyl)sulfonyloksy]-cyklobutan karboksylsyre etylester i acetonitril satt til dette. Den oppnådde oppløsningen ble oppvarmet slik at nitril ikke fordampet for derved å tillate nukleofil substitusjonsreaksjon å foregå for å oppnå en [¹⁸F] fluormerket forbindelse.

25 Etter at reaksjonskammeret var avkjølt til omkring 40°C, ble vann tilsatt til reaksjonsoppløsningen for fortynning, og blandingen ble passert gjennom en reversfasekolonne for å samle opp den [¹⁸F]-fluormerkede forbindelse. Denne kolonnen ble vasket med vann, og derpå spylt med en strøm av heliumgass. Derpå ble kolonnen tilsatt en natriumhydroksydoppløsning og en alkalisk oppløsning ble eluert fra kolonnen og samlet opp i et beger. Denne fremgangsmåten ble gjentatt to ganger. Derpå ble

kolonnen vasket med vann, og så ble vaskevannet slått sammen med de ovenfor oppsamlede alkaliske oppløsninger.

Derpå ble til den ovenfor oppsamlede oppløsning, saltsyre tilsatt og blandingen ble oppvarmet for å utføre deblokkeringsreaksjon. Blandingene ble så passert gjennom en ioneretarderingskolonne, en aluminakolonne og en reversfasekolonne i denne rekkefølge for å utføre opprensning og oppnå en stamoppløsning av [^{18}F]FACBC. Radioaktiviteten av oppløsningsmengden av den oppnådde stamoppløsning av [^{18}F]FACBC er vist i Tabell 1.

Tabell 1: Radioaktivitet benyttet i hvert forsøk samt radioaktivitet og mengde av [^{18}F]FACBC stamoppløsning.

	Initial radioaktivitet [GBq]	[^{18}F]FACBC stamoppløsning	
		Radioaktivitet* [GBq]	Oppløsningsmengde [ml]
Eksempel 1	138	32,1	14,7
Eksempel 2	155	38,3	14,8
Eksempel 3	151	34,0	15,6
Eksempel 4	152	30,3	15,2
Eksempel 5	156	37,1	15,3
Eksempel 6	158	40,6	15,6
Eksempel 7	150	38,4	14,7
*verdi forventet 2 timer etter oppstart av fremstilling			

Til et 16,5 ml beger ble en saltsyreoppløsning inneholdende mannitol ved en

konsentrasjon vist i Tabell 2 porsjonert ut i en mengde vist i Tabell 2, og videre ble hver stamoppløsning av [^{18}F]FACBC vist i Tabell 1 opphelt fullstendig og blandet deri.

Tabell 2: En mannitol-inneholdende saltsyreoppløsning tilsatt i hvert forsøk og dens tilsetningsmengde

	Tilsatt mannitol-inneholdende saltsyreoppløsning		Tilsatt mengde av oppløsning	Konsentrasjon av tilsatt saltsyre [mmol/l]
	Konsentrasjon av mannitol [mmol/l]	Konsentrasjon av saltsyre [mmol/l]		
Eksempel 1	396,6	41,9	0,86	0,57
Eksempel 2	662,2	101,9	0,49	0,67
Eksempel 3	272,3	53,9	1,2	0,98
Eksempel 4	276,9	53,4	1,2	1,1
Eksempel 5	554,6	333,1	0,60	2,8
Eksempel 6	550,1	338,5	0,59	2,5
Eksempel 7	426,7	39,0	0,78	0,40
*Konsentrasjon av tilsatt saltsyre er indikert som en konsentrasjon som resulterte etter avslutning av fortynningstrinnet				

Til oppløsningen oppnådd i det ovennevnte trinn ble det tilsatt en fysiologisk salineoppløsning inneholdende mannitol ved en konsentrasjon vist i Tabell 3 i en mengde vist i Tabell 3 for å danne en prøveoppløsning. Videre ble hver prøveoppløsning fremstilt for å ha en mannitolkonsentrasjon på 10 mmol/l.

	Innhold av mannitol [mmol/l]	Tilsetningsmengde av oppløsning [ml]	Mengde av oppløsning etter fortynningstrinnet [ml]
Eksempel 1	6,08	47,5	63,0
Eksempel 2	7,11	59,9	75,2
Eksempel 3	6,64	50,1	65,7
Eksempel 4	5,82	43,2	58,4
Eksempel 5	6,95	56,8	72,7
Eksempel 6	7,44	63,8	80,0
Eksempel 7	7,03	60,0	75,5

For hver prøveoppløsning ble en pH målt ved å bruke et pH-meter (type: HM-30R fremstilt av DKK-TOA CORPROATION).

Resultatene er vist i Tabell 4. Som vist i Tabell 4, hadde prøvene (i Eksempler 1-7) på 10 mmol/l mannitol-inneholdende sluttmiddel til hvilket saltsyre ble tilsatt i en mengde tilsvarende 0,40-2,8 mmol/l, en pH-verdi 2,8-5,9 som var i pH-området med en radiolyseinhiberende effekt.

De ovennevnte resultater har indikert at et sluttmiddel som har en pH med en radiolyseinhiberende effekt, kan bli fremstilt ved å tilsette en saltsyre i en mengde som tilsvarer 0,40-2,8 mmol per 1 l av et 10 mmol/l mannitol-inneholdende sluttmiddel.

Tabell 4:

	Konsentrasjon av saltsyre [mmol/l]	pH
Eksempel 1	0,57	4,78
Eksempel 2	0,67	3,93
Eksempel 3	0,98	3,53
Eksempel 4	1,1	3,51
Eksempel 5	2,8	2,75
Eksempel 6	2,5	2,77
Eksempel 7	0,40	5,86
*konsentrasjon av tilsatt saltsyre er angitt som en konsentrasjon som resulterte etter avslutning av fortynningstrinnet		

Eksempel 8-12. Sammenligningseksempel 1

5 En stamoppløsning av [^{18}F]FACBC ble fremstilt på samme måte som i Eksempel 1, og ble oppbevart ved romtemperatur i ikke mindre enn 72 timer for å svekke radioaktiviteten.

10 Denne oppløsningen ble respektivt delt opp i alikvoter i en mengde på 1,0 ml (Eksempler 8-9), 1,5 ml (Eksempler 10-12) og 2.5 ml (Sammenligningseksempel 1) og en saltsyreoppløsning inneholdende mannitol ved en konsentrasjon vist i Tabell 5 ble tilsatt til dette i en mengde vist i Tabell 5 fulgt av blanding.

Tabell 5: En mannitol-inneholdende saltsyreoppløsning tilsatt i hvert forsøk samt dens tilsetningsmengde.

	Tilsatt mannitol-inneholdende saltsyreoppløsning		Tilsatt mengde av oppløsning [ml]	Konsentrasjon av tilsatt saltsyre [mmol/l]
	Konsentrasjon av mannitol [mmol/l]	Konsentrasjon av saltsyre [mmol/l]		
Eksempel 8	229,0	58,0	0,090	2,4
Eksempel 9	269,2	54,2	0,077	1,9
Eksempel 10	360,0	45,4	0,087	0,52
Eksempel 11	381,0	43,4	0,082	0,47
Eksempel 12	404,6	41,1	0,078	0,42
Sammenlignings- eksempel 1	434,3	38,3	0,120	0,37
*Konsentrasjon av tilsatt saltsyre er angitt som en konsentrasjon som resulterte etter avslutning av fortynningstrinnet				

Til oppløsningen oppnådd i det ovennevnte trinn ble en fysiologisk salineoppløsning inneholdende mannitol ved en konsentrasjon vist i Tabell 6 tilsatt i en mengde vist i Tabell 6 for å danne en prøveoppløsning. Videre ble hver prøveoppløsning fremstilt for å ha en mannitolkonsentrasjon på 10 mmol/l.

5

Tabell 6: Innhold av mannitol i en mannitol-inneholdende fysiologisk salineoppløsning brukt i fortynningstrinnet, tilsetningsmengde av den fysiologiske salineoppløsning og mengde av oppløsningen etter fortynningstrinnet.

	Mengde av mannitol [mmol/l]	Tilsatt mengde av oppløsning [ml]	Mengde av oppløsningen etter fortynningstrinnet
Eksempel 8	0,00	1,1	2,17
Eksempel 9	0,00	1,1	2,15
Eksempel 10	7,33	6,0	7,55
Eksempel 11	7,33	6,0	7,54
Eksempel 12	7,33	6,0	7,54
Sammenlignings-eksempel 1	7,30	10,0	12,56

Resultatene er vist i Tabell 7. Som vist i Tabell 7, hadde prøvene (i Eksempel 8-12) på 10 mmol/l mannitol-inneholdende sluttmiddel til hvilket saltsyre ble tilsatt i en mengde tilsvarende 0,42-2,4 mmol/l, en pH-verdi på 2,9-5,3 som var i pH-området med en radiolyse-inhiberende effekt. På den annen side hadde prøven (i Sammenligningseksempel 1) på 10 mmol/l mannitol-inneholdende sluttmiddel til hvilket saltsyre ble tilsatt i en mengde tilsvarende 0,37 mmol/l, en pH-verdi på 6,0 som var utenfor pH-området med en radiolyse-inhiberende effekt.

Tabell 7:

	Konsentrasjon av saltsyre [mmol/l]	pH
Eksempel 8	2,4	2,90
Eksempel 9	1,9	3,09
Eksempel 10	0,52	4,30

Eksempel 11	0,47	4,72
Eksempel 12	0,42	5,31
Sammenlignings-eksempel 1	0,37	5,96
*Konsentrasjon av tilsatt saltsyre er angitt som en konsentrasjon som resulterte etter avslutning av fortynningstrinnet		

Referanseeksempler 1-6, Sammenligningseksempler 2-6; Sammenheng mellom pH og minskning av radiokjemisk renhet

5 [^{18}F]fluorid-inneholdende H_2^{18}O ble tillatt å passere gjennom en anionebytterkolonne for å adsorbere og samle opp [^{18}F]fluorion på kolonnen. Derpå ble kolonnen vasket med vann og en blandet oppløsning bestående av [^{18}F]fluoridion, en kaliumkarbonatoppløsning og en faseoverføringskatalysator ble oppnådd i samsvar med en vanlig metode (for eksempel en metode beskrevet i referansene (Radioisotopes, 50, (2001), s. 205-227; Radioisotopes, 50, (2001), s. 228-256; "Production and quality control of radioactive agents for PET – Handbook of synthesis and clinical use – (2. utg.)", utgitt av PET Chemistry Workshop).

15 Etter at den oppnådde blandete oppløsningen var oppvarmet i t reaksjonskammer for å inndampe vann til tørrhet ble en oppløsning av cis-1-(N-tert-butoksykarbonyl)amino-3-[(trifluormetyl)sulforyloksy]-cyklobutan karboksylsyre etylester i acteonitril tilsatt til dette. Den oppnådde oppløsning ble oppvarmet under omrøring for ikke å fordampe acetonitril for derved å tillate nukleofil substitusjonsreaksjon å fortsette for å oppnå en [^{18}F] fluormerket forbindelse.

20 Etter at reaksjonskammeret var avkjølt til omkring 40°C b vann for injeksjon tilsatt til reaksjonsoppløsningen for fortynning og blandingen ble passert gjennom en revers fasekolonne for å samle opp den [^{18}F] fluormerkede forbindelse. Denne kolonnen ble vasket og spylt med en strøm av heliumgass. Derpå ble kolonnen ladet med en 4 mol/l natriumhydroksydoppløsning og utløpet av kolonnen ble lukket. Etter at tre minutter hadde gått ble utløpet åpnet for å eluere en alkalisk oppløsning fra kolonnen og sal den

opp i et beger. Denne operasjonen ble utført to ganger. Derpå ble kolonnen vasket med vann, og vaskevæsken ble slått sammen med de ovenfor oppsamlede alkaliske oppløsninger.

Derpå ble det til den ovenfor oppsamlede oppløsning tilsatt saltsyre og blandingen ble oppvarmet til omkring 60°C for å utføre deblokkeringsreaksjon. Blandingen ble så passert gjennom en ioneretarderingskolonne, en aluminakolonne og en revers fasekolonne for å utføre opprensning og oppnå en stamoppløsning av anti-[¹⁸F]-FACBC. Videre ble en saltsyreoppløsning tidligere plassert i et kammer som mottok stamoppløsningen av anti-[¹⁸F]-FACBC, slik at pH av stamoppløsningen av anti-[¹⁸F]-FACBC ble justert til omkring 3,5.

Radioaktivitet av den oppnådde stamoppløsningen av anti-[¹⁸F]-FACBC ble målt og derpå ble stamoppløsningen fortynnet med en fysiologisk salineoppløsning for å ha en radioaktiv konsentrasjon på omkring 510 MBq/ml ved tiden da forsøket ble startet opp (0 time i Tabell 9). 2,23 ml av denne oppløsningen ble porsjonert ut i en ampulle på 5 ml i volum og en på forhånd bestemt mengde av en på forhånd bestemt oppløsning angitt i Tabell 8 ble satt til denne for å oppnå en prøveoppløsning. Den radioaktive konsentrasjonen av prøveoppløsningene ved slutten av fremstillingen var 653-686 MBq/ml.

Tabell 8: Oppløsningen tilsatt til hver prøveoppløsning og pH ved slutten av fremstillingen

	Tilsatt oppløsning (tilsatt mengde)	pH ved slutten av fremstillingen
Referanseeksempel 1	500 mmol/l HCl (40 µl)	2,00
Referanseeksempel 2	500 mmol/l HCl (40 µl), fysiologisk salineoppløsning (40 µl)	2,05
Referanseeksempel 3	100 mmol/l HCl (50 µl)	2,66
Referanseeksempel 4	Fysiologisk	3,41

	salineoppløsning (80 µl)	
Referanseeksempel 5	Fysiologisk salineoppløsning (50 µl)	3,46
Referanseeksempel 6	11 mmol/l NaOH (70 µl), fysiologisk salineoppløsning (10 µl)	3,97
Referanseeksempel 7	10 mmol/l NaOH (70 µl)	4,04
Referanseeksempel 8	12 mmol/l NaOH (70 µl), fysiologisk salineoppløsning (10 µl)	4,55
Referanseeksempel 9	11 mmol/l NaOH (70 µl)	4,58
Referanseeksempel 10	12 mmol/l NaOH (70 µl)	4,88
Referanseeksempel 11	17 mmol/l NaOH (60 µl), fysiologisk salineoppløsning (20 µl)	5,03
Referanseeksempel 12	13 mmol/l NaOH (70 µl)	5,11
Referanseeksempel 13	15 mmol/l NaOH (70 µl), fysiologisk salineoppløsning (10 µl)	5,46
Referanseeksempel 14	14,3 mmol/l NaOH (60 µl)	5,54
Referanseeksempel 15	17 mmol/l NaOH (70 µl), fysiologisk salineoppløsning (10 µl)	5,90
Referanseeksempel 16	14 mmol/l NaOH (70 µl)	5,94

Sammenligningseksempel 2	18,5 mmol/l NaOH (60 µl), fysiologisk salineoppløsning (20 µl)	6,28
Sammenligningseksempel 3	14,1 mmol/l NaOH (70 µl)	6,31
Sammenligningseksempel 4	16 mmol/l NaOH (80 µl), fysiologisk salineoppløsning (10 µl)	6,57
Sammenligningseksempel 5	15 mmol/l NaOH (70 µl)	6,83
Sammenligningseksempel 6	17 mmol/l NaOH (80 µl), fysiologisk salineoppløsning (0 µl)	7,70

Prøveoppløsningen ble lagret i et elektrisk termostatkammer justert til 25°C og ble så utsatt for TLC-analyse som ble utført under de følgende forhold ved tiden for oppstart av forsøket (0 timer) og 8,5 timer etter oppstart av forsøket. Verdier for radiokjemisk renhet ble regnet ut i samsvar med den følgende likning (1). Måling av radiokjemisk renhet ble gjentatt tre ganger for hver prøveoppløsning.

TLC analysebetingelser:

Mobil fase: Acetonitril/vann/100% eddiksyre = 4/1/1

TLC-plate: Silikagel 60F₂₅₄ (varemerke, tykkelse: 0,25 mm, fremstilt av Merck & Co., Inc.)

Mobil lengde: 10 cm

TLC-skanner: Rita Star (produsert av Raytest)

Antall analyser: Tre ganger

$$\text{Radiokjemisk renhet (\%)} = (\text{Radioaktivitet av } [^{18}\text{F}]\text{FACBC-topp} / \text{Total radioaktivitet på TLC-plate}) \times 100 \quad (1)$$

Resultatene er vist i Tabell 9 og Fig. 1.

Tabell 9: Endringer av radiokjemisk renhet og minskning av radiokjemisk renhet av anti-[^{18}F]-FACBC-oppløsning ved hver pH

	pH	Radiokjemisk renhet (5)		Minskning (%)
		0 timer	8,5 timer	8,5 timer
Referanseeksempel 1	2,00	99,41	99,44	0,03
Referanseeksempel 2	2,05	99,59	99,42	- 0,17
Referanseeksempel 3	2,66	99,38	99,33	-0,05
Referanseeksempel 4	3,41	99,51	99,21	-0,30
Referanseeksempel 5	3,46	99,39	99,26	-0,13
Referanseeksempel 6	3,97	99,48	99,02	-0,46
Referanseeksempel 7	4,04	99,38	99,11	-0,27
Referanseeksempel 8	4,55	99,56	99,01	-0,55
Referanseeksempel 9	4,58	99,35	98,98	-0,37
Referanseeksempel 10	4,88	99,44	99,07	-0,37
Referanseeksempel 11	5,03	99,46	98,89	-0,57
Referanseeksempel 12	5,11	99,51	98,93	-0,58
Referanseeksempel 13	5,46	99,52	99,06	-0,46
Referanseeksempel 14	5,54	99,49	99,03	-0,46

Referanseeksempel 15	5,90	99,51	98,86	-0,65
Referanseeksempel 16	5,94	99,45	98,93	-0,52
Sammenligningseksempel 2	6,28	99,53	98,81	-0,72
Sammenligningseksempel 3	6,31	99,37	89,80	-0,57
Sammenligningseksempel 4	6,57	99,43	98,67	-0,76
Sammenligningseksempel 5	6,83	99,32	98,35	-0,97
Sammenligningseksempel 6	7,70	99,37	97,31	-2,06
*Minskning (%) = Radiokjemisk renhet etter 8,5 timer) – (radiokjemisk renhet etter 0 timer)				

Under henvisning til relasjonen mellom pH og minskningen av den radiokjemiske renhet ble en relativt mild minskning av radiokjemisk renhet observert med en pH-økning fra 2,00 til 5,94. Helningen basert på lineær tilnærming ble regnet ut, og som et resultat var helningen -0,145 i pH-området fra 2,00-4,88 og var -0,010 i pH-området 5,03-5,94.

På den annen side når pH-verdien ikke var mindre enn 6,28 opptrådte en skarp minskning av radiokjemisk renhet med pH-økningen. Helningen basert på lineær tilnærming ble regnet ut, og som et resultat var den -1,000. Denne verdien var omkring 6,7 ganger verdien i pH-området 2,00-4,88 og omkring 100 ganger verdien i pH-området 5,03-5,94. Disse har indikert at når pH-verdien ikke er mindre enn 6,28 opptrer en drastisk minskning av radiokjemisk renhet i forhold til med pH-området 2,00-5,94.

Referanseeksempler 17-28: Relasjon mellom mannitol-konsentrasjonen og radiokjemisk renhet ved pH-verdier på 3,44 og 4,78

En stamoppløsning av anti-[^{18}F]-FACBC ble fremstilt fra anti-[^{18}F]fluoridioninnholdende H_3^{18}O på samme måte som i Referanseeksempel 1. Derpå ble det til den fremstilte stamoppløsning av anti-[^{18}F]-FACBC tilsatt saltsyre og en fysiologisk salineoppløsning for å ha en radioaktiv konsentrasjon på omkring 500 MBq/ml og en pH-verdi på omkring 4,8 på den tiden forsøket ble satt i gang (0 timer i Tabell 11). 2,23 ml av den oppnådde oppløsningen ble oppdelt i alikvoter i en ampulle på 5 ml i volum, og en mannitoloppløsning eller saltsyre ved konsentrasjonen vist i Tabell 10 ble tilsatt i en mengde vist i Tabell 10 for å oppnå en prøveoppløsning. Den radioaktive konsentrasjonen av prøveoppløsningen ved slutten av fremstillingen var 553-565 MBq/ml.

Tabell 10: Tilsatt mengde av mannitoloppløsning i hver prøveoppløsning

	pH	Tilsatt oppløsning (tilsatt mengde)	Mannitolkonsentrasjon ved tiden for fremstilling ($\mu\text{mol/ml}$)
Referanseeksempel 17	3,44	Mannitol 0,83 mg/ml oppløsning (50 μl) 40 mmol/l HCl (20 μl)	0,1
Referanseeksempel 18	3,44	Mannitol 4,17 mg/ml oppløsning (50 μl) 40 mmol/l HCl (20 μl)	0,5
Referanseeksempel 19	3,44	Mannitol 8,34 mg/ml oppløsning (50 μl) 40 mmol/l HCl (20 μl)	1,0
Referanseeksempel 20	3,44	Mannitol 41,72 mg/ml oppløsning (50 μl) 40 mmol/l HCl (20 μl)	5,0
Referanseeksempel 21	3,44	Mannitol 83,43 mg/ml oppløsning (50 μl) 40 mmol/l HCl	10,0

		(20 µl)	
Referanseeksempel 22	3,44	Mannitol 166,87 mg/ml oppløsning (50 µl) 40 mmol/l HCl (20 µl)	20,0
Referanseeksempel 23	4,78	Mannitol 0,83 mg/ml oppløsning (50 µl)	0,1
Referanseeksempel 24	4,78	Mannitol 4,17 mg/ml oppløsning (50 µl)	0,5
Referanseeksempel 25	4,78	Mannitol 8,34 mg/ml oppløsning (50 µl)	1,0
Referanseeksempel 26	4,78	Mannitol 41,72 mg/ml oppløsning (50 µl)	5,0
Referanseeksempel 27	4,78	Mannitol 83,43 mg/ml oppløsning (50 µl)	10,0
Referanseeksempel 28	4,78	Mannitol 166,87 mg/ml oppløsning (50 µl)	20,0

Prøveoppløsningen ble lagret i et elektrisk termostatkammer justert til 25°C og verdien av radiokjemisk renhet ble regnet ut på samme måte som i Referanseeksempel 1 på tiden for oppstart av forsøket (0 timer) og 8,5 timer etter oppstarten av forsøket. Måling av den radiokjemiske renhet ble gjentatt tre ganger for hver prøveoppløsning.

Resultatene er vist i Tabell 11 og Fig. 2. I alle referanseeksemplene ved pH-verdier på 3,44 og 4,78 ble minskning av radiokjemisk renhet drastisk hemmet med økning av

mannitolkonsentrasjonen og den reduserende effekt var mettet ved en mannitolkonsentrasjon på ikke mindre enn 5,0 $\mu\text{mol/ml}$.

Dessuten var minskningen av radiokjemisk renhet mer hemmet ved begge mannitolkonsentrasjoner ved pH-verdien på 3,44 enn 4,78.

- 5 Fra de ovennevnte resultater ble det bekreftet at pH-verdien av oppløsningen hjelper til med radiokjemisk stabilitet. Dessuten ble det vist at radiolyse kan bli ytterligere redusert ved å tilsette mannitol.

Tabell 11: Endringer av radiokjemisk renhet og minskning av radiokjemisk renhet av anti-[^{18}F]-FACBC-oppløsning ved nærvær av mannitol

	pH	Mannitol-konsentrasjon ($\mu\text{mol/ml}$)	Radiokjemisk renhet (%)		Minskning* (%)
			0 timer	8,5 timer	8,5 timer
Referanse-eksempel 17	3,44	0,1	99,38	99,10	-0,28
Referanse-eksempel 18	3,44	0,5	99,46	99,22	-0,24
Referanse-eksempel 19	3,44	1,0	99,39	99,25	-0,14
Referanse-eksempel 20	3,44	5,0	99,47	99,42	-0,05
Referanse-eksempel 21	3,44	10,0	99,42	99,33	-0,09
Referanse-eksempel 22	3,44	20,0	99,47	99,41	-0,06

Referanse- eksempel 23	4,78	0,1	99,39	98,93	-0,46
Referanse- eksempel 24	4,78	0,5	99,47	99,09	-0,38
Referanse- eksempel 25	4,78	1,0	99,38	99,14	-0,24
Referanse- eksempel 26	4,78	5,0	99,45	99,30	-0,15
Referanse- eksempel 27	4,78	10,0	99,41	99,26	-0,15
Referanse- eksempel 28	4,78	20,0	99,46	99,27	-0,19
*Minskning (%) = (radiokjemisk renhet etter 8,5 timer) – (radiokjemisk renhet etter 0 timer)					

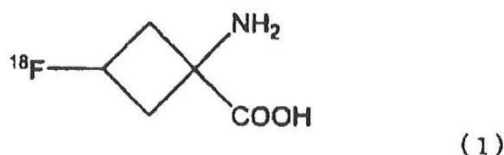
KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

Fig. 1 er en kurve som viser en relasjon mellom pH og minskningen av radiokjemisk renhet.

- 5 Fig. 2 er en kurve som viser en relasjon mellom mannitolkonsentrasjonen og minskningen av radiokjemisk renhet.

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av t radioaktivt diagnostisk avbildningsmiddel omfattende et oppløsnings fremstillingstrinn for fremstilling av en oppløsning inneholdende en radioaktiv fluormerket organisk forbindelse representert av den følgende formel (1):

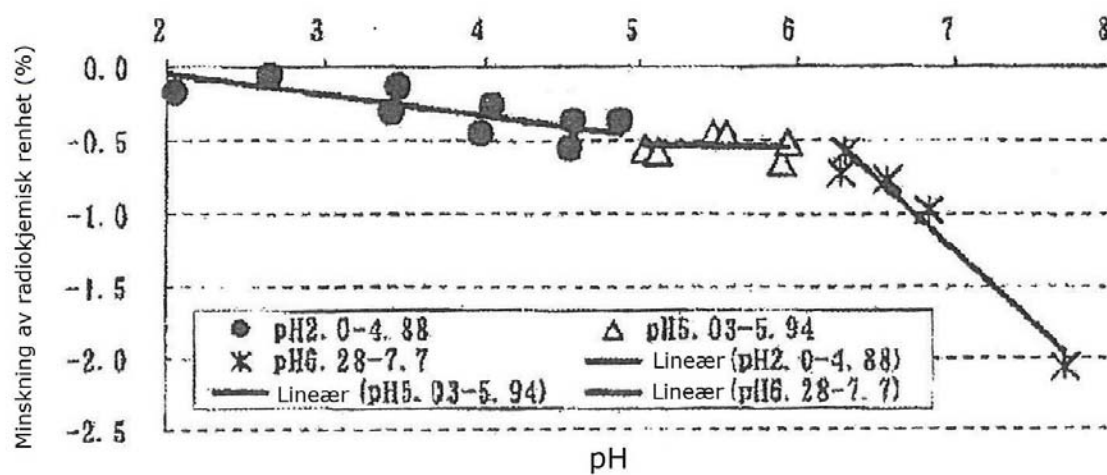


- og et fortynningstrinn av fortynning av oppløsningen inneholdende den radioaktive fluormerkede organiske forbindelse for å justere den radioaktive konsentrasjon derav, og som videre omfatter et syretilsetningstrinn av tilsetning av en syre til oppløsningen inneholdende den radioaktive fluormerkede organiske forbindelse, etter oppløsnings fremstillingstrinnet og før fortynningstrinnet,
- hvor syren tilsettes i syretilsetningstrinnet i en mengde som er tilstrekkelig til å justere pH av oppløsningen som resulterer fra fortynningstrinnet til 2,0-4,9 og i en mengde som tilsvare 0,40-2,8 mmol pr 1 l av oppløsningen som resulterer fra fortynningstrinnet, og hvor syretilsetningstrinnet omfatter ikke bare å tilsette en syre, men også tilsette en sukker eller sukkeralkohol i en mengde som gir en konsentrasjon på ikke mindre enn 0,5 mmol/l i oppløsningen som resulterer fra fortynningstrinnet og/eller fortynningstrinnet omfatter ikke bar å tilsette en væske for fortynning, men også å tilsette en sukker eller sukkeralkohol i en mengde som gir en konsentrasjon på ikke mindre enn 0,5 mmol/l i oppløsningen som resulterer fra fortynningstrinnet.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor fortynningstrinnet omfatter å tilsette vann, en fysiologisk salineoppløsning eller en Ringers oppløsning til oppløsningen inneholdende den radioaktive fluormerkede organisk forbindelse.
3. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1 – 2, hvor syren tilsatt i syretilsetningstrinnet er valgt fra gruppen bestående av askorbinsyre, benzosyre, saltsyre, eddiksyre, sitronsyre, gentisinsyre og oksalsyre.
4. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1 – 3, hvor sukkeralkoholen tilsatt i syretilsetningstrinnet eller fortynningstrinnet er erytritol xylitol, sorbitol eller mannitol.

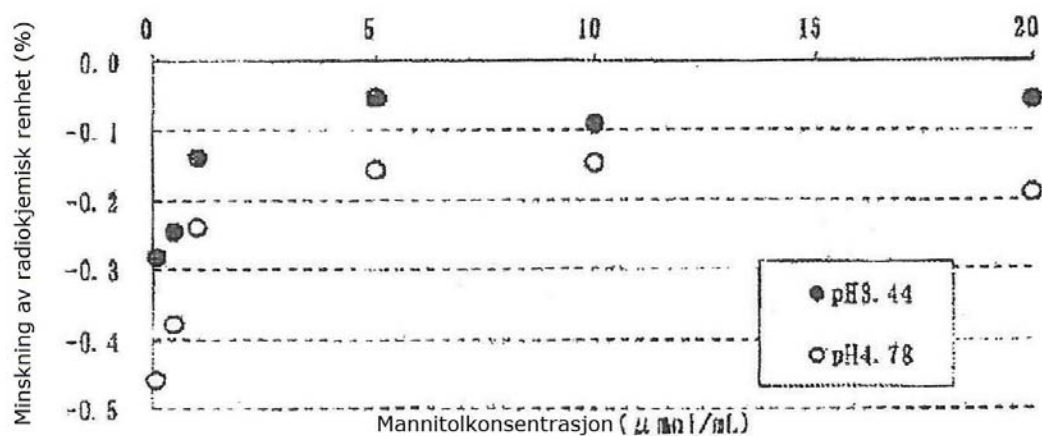
1/1

FIG. 1: Relasjon mellom pH og radiokjemisk renhet



Figur 1

FIG. 2: Relasjon mellom mannitolkonsentrasjon og minskning av radiokjemisk renhet



Figur 2