



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0019362

(51)⁷ **A61K 51/04, C07B 59/00, 63/00**

(13) **B**

-
- | | | | |
|------|---|---------------|--------------------|
| (21) | 1-2012-01802 | (22) | 08.10.2010 |
| (86) | PCT/US2010/051891 | 08.10.2010 | (87) WO2011/044406 |
| (30) | 61/249,656 | 08.10.2009 US | 14.04.2011 |
| | 61/285,239 | 10.12.2009 US | |
| | 61/315,507 | 19.03.2010 US | |
| (45) | 25.07.2018 | 364 | (43) 27.05.2013 |
| (73) | GE HEALTHCARE LIMITED (GB)
Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, Great Britain | | |
| (72) | HORN, Eric (GB), FAIRWAY, Steven (GB), MANTZILAS, Dimitrios (GR),
POWELL, Nigel (GB) | | |
| (74) | Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW) | | |
-

(54) **QUY TRÌNH TÍNH CHẾ HỢP CHẤT [18F]FLUTEMETAMOL**

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình tinh chế hợp chất [¹⁸F]flutemetanol bằng cách sử dụng các ống chiết pha rắn (solid phase extraction - SPE) sử dụng đơn lẻ, chi phí thấp, và ống để thực hiện quy trình này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất tạo ảnh chẩn đoán hữu ích trong việc tạo ảnh bằng phương pháp chụp positron cắt lớp (positron emission tomography - PET) cũng như đề cập đến thiết bị được cải tiến để sản xuất các chất tạo ảnh như vậy. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến phương pháp tinh chế [^{18}F]flutemetamol thô, là chất sau này có thể quay lại để bào chế thành thuốc tiêm [^{18}F]flutemetamol để tạo ảnh các mảng β -amyloid trong não và các phương pháp và thiết bị để điều chế chất này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp và tinh chế tự động [^{18}F]flutemetamol bằng cách chiết pha rắn (solid phase extraction - SPE).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thuốc tiêm [^{18}F]flutemetamol là chất dùng trong phương pháp chụp positron cắt lớp (PET) dùng trong chẩn đoán để tạo ảnh các mảng β -amyloid trong não. Việc tổng hợp chất này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các giàn tổng hợp tự động có sử dụng hoặc không sử dụng các ống được cải biến đặc biệt. Ví dụ, việc tổng hợp có thể được thực hiện bằng cách sử dụng giàn TRACERlab FX F-N hoặc giàn FASTlab™, có bán sẵn trên thị trường từ GE Healthcare, một chi nhánh của General Electric Company cùng với thiết bị điều chế phụ trợ sắc ký lỏng áp suất cao. Sau khi tổng hợp, khối chất được đưa đến thiết bị sắc ký lỏng áp suất cao để tách các hợp chất [^{18}F]flutemetamol tương tự về mặt lý-hóa ra khỏi tiền chất đã khử bảo vệ của nó, AH111832 (6-hydroxy-2-(4'-(N-metyl)amino-3' nitro) phenylbenzothiazol) và vì vậy thu được [^{18}F]flutemetamol đã tinh chế.

Tuy nhiên, trong lĩnh vực kỹ thuật này vẫn cần phải có các phương pháp tinh chế khác để điều chế [^{18}F]flutemetamol. Sáng chế được mô tả dưới đây đáp ứng nhu cầu này. Cụ thể, hiện nay chủ đơn đã tìm ra quy trình giúp loại bỏ được việc sử dụng thiết bị điều chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC: High-performance liquid chromatography).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do [^{18}F]flutemetamol và tiền chất đã khử bảo vệ AH111832 (6-hydroxy-2-(4'-(N-metyl)amino-3'-nitro)phenylbenzothiazol) của nó rất giống nhau về mặt lý-hóa, nên

cần phải có HPLC điều chế để phân tách chúng. Tuy nhiên, hiện nay chủ đơn đã phát hiện ra rằng có thể thay thế thiết bị điều chế HPLC trong các quy trình tinh chế trước đây bằng các ống chiết pha rắn (solid phase extraction - SPE) sử dụng đơn lẻ, chi phí thấp để tinh chế [^{18}F]flutemetamol.

Theo đó, sáng chế đề xuất quy trình tinh chế [^{18}F]flutemetamol bao gồm các bước:

(a) đưa hỗn hợp phản ứng sản phẩm thô đã pha loãng chứa flutemetamol đi qua ống SPE pha đảo thứ nhất;

(b) rửa ống SPE pha đảo thứ nhất này bằng hỗn hợp nước/axetonitril, tetrahydrofuran(THF)/nước, metanol(MeOH)/nước hoặc isopropanol/nước; tốt hơn nếu rửa bằng hỗn hợp nước/axetonitril;

(c) tráng ống SPE pha đảo thứ nhất này bằng nước ngay khi thực hiện xong bước (b);

(d) rửa giải ống SPE pha đảo thứ nhất này bằng axetonitril hoặc tetrahydrofuran; tốt hơn nếu là bằng axetonitril;

(e) đưa trực tiếp hỗn hợp thu được từ bước rửa giải (d) đi qua ống SPE pha thường để tạo thành dung dịch axetonitril hoặc tetrahydrofuran; tốt hơn nếu là dung dịch axetonitril, chứa hợp chất flutemetamol đã tinh chế;

(f) pha loãng dung dịch axetonitril hoặc tetrahydrofuran; tốt hơn nếu là dung dịch axetonitril, chứa flutemetamol đã tinh chế, với nước để tạo thành dung dịch nước/axetonitril pha loãng hoặc dung dịch nước/tetrahydrofuran pha loãng; tốt hơn nếu là dung dịch nước/axetonitril pha loãng, chứa flutemetamol đã tinh chế, trong đó dung dịch nước/axetonitril chứa khoảng 40 đến 70% (thể tích/thể tích) là nước; tốt hơn nếu chứa ít nhất khoảng 40% (thể tích/thể tích) là nước; tốt hơn nữa nếu chứa ít nhất khoảng 50% (thể tích/thể tích) là nước;

(g) đưa dung dịch nước/axetonitril pha loãng hoặc dung dịch nước/tetrahydrofuran pha loãng; tốt hơn nếu là dung dịch nước/axetonitril pha loãng, chứa flutemetamol đã tinh chế ở bước (f) đi qua ống SPE pha đảo thứ hai và bắt flutemetamol lên ống SPE pha đảo thứ hai này;

(h) tráng ống SPE pha đảo thứ hai này bằng nước; và

(i) rửa giải flutemetamol đã tinh chế được bẫy ra khỏi ống SPE pha đảo thứ hai bằng dung môi hữu cơ tiêm được; tốt hơn nếu là etanol hoặc DMSO; tốt hơn nếu là etanol.

Theo sáng chế, có thể thu lấy flutemetamol đã tinh chế sau bước (i).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình tinh chế theo sáng chế, trong đó quy trình này được tự động hoá.

Sáng chế cũng đề xuất ống mà tại đó quy trình tinh chế theo sáng chế có thể được thực hiện.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là hình vẽ thể hiện các dẫn xuất tiền chất ưa nước.

Fig. 2 là hình vẽ thể hiện tác động của nhiệt độ môi trường và nồng độ axetonitril lên hiệu suất.

Fig. 3 là hình vẽ thể hiện tác động của nhiệt độ môi trường và nồng độ axetonitril hàm lượng tạp chất hoá học.

Fig. 4 là hình vẽ thể hiện sơ đồ khối mô tả việc sản xuất và bào chế thuốc tiêm flutemetamol (^{18}F) trên ống theo sáng chế.

Fig. 5 là hình vẽ ống đã lắp ráp hoàn chỉnh theo sáng chế để sản xuất thuốc tiêm flutemetamol (^{18}F), thể hiện toàn bộ hệ thống ống và các lọ chất phản ứng đã được nạp trước và ống SPE.

Fig. 6 thể hiện việc đánh số mỗi vị trí của ống góp ống theo sáng chế.

Fig. 7 và Fig. 8 là hình vẽ thể hiện các nguyên liệu cần có và vị trí của mỗi bộ phận chính trong số các bộ phận chính trên ống theo sáng chế.

Fig. 9 là hình vẽ thể hiện ống SPE theo sáng chế.

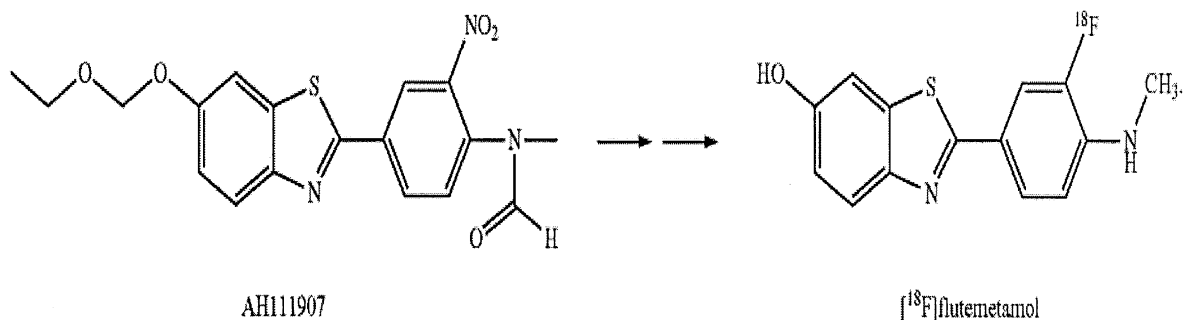
Fig. 10 là hình vẽ thể hiện tiền chất đã khử bảo vệ AH111832 (6-hydroxy-2-(4'-(N-methyl)amino-3'-nitro)phenylbenzothiazol).

Fig. 11 là hình vẽ khác của ống theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

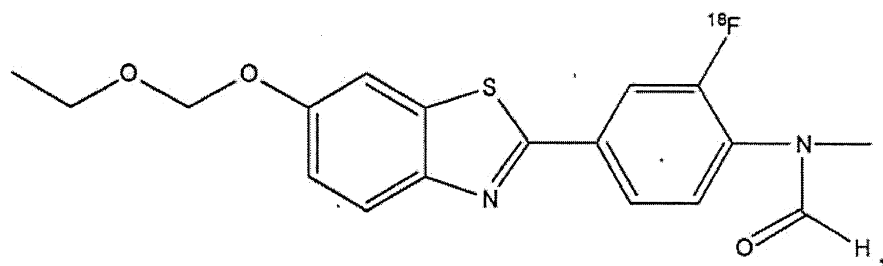
$[^{18}\text{F}]$ Flutemetamol có thể được điều chế bằng cách thế ái nhân nhóm nitơ trong tiền chất AH111907 (6-etoxy-metoxi-2-(4'-(N-formyl-N-metyl)amino-3'-nitro)phenylbenzothiazol) bằng $[^{18}\text{F}]$ florua sau khi khử bảo vệ như được minh họa trên sơ đồ 1:

Sơ đồ 1



Các nghiên cứu ban đầu được thực hiện trên AH111907 (6-etoxy-metoxi-2-(4'-(N-formyl-N-metyl)amino-3'-nitro)-phenylbenzothiazol) và flutemetamol (không phóng xạ) đã chứng minh rằng chất đầu phản ứng với các bazơ mạnh để tạo ra các loại ít ưa béo (ví dụ, các dẫn xuất tiền chất ưa nước trên Fig. 1) trong khi để chất sau không bị ảnh hưởng. Bất kỳ bazơ nào thích hợp đều được sử dụng. Theo một phương án, có thể sử dụng alkoxit, hydroxit kim loại kiềm, hoặc các bazơ thiooxit. Theo một phương án khác, bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrua, natri thiometoxit, natri etoxit, và natri metoxit. Theo một phương án khác, bazơ là natri etoxit hoặc natri metoxit. Theo một phương án khác, bazơ là natri metoxit.

Theo một phương án trong sáng chế, “hỗn hợp phản ứng sản phẩm thô chứa flutemetamol” trong bước (a) là hỗn hợp phản ứng thế $[^{18}\text{F}]$ florua thô chứa (i) flutemetamol, (ii) flutemetamol được bảo vệ amino và hydroxyl có cấu trúc sau đây:



và (iii) AH111907 (6-etoxy-metoxi-2-(4'-(N-formyl-N-metyl)amino-3'-nitro)phenylbenzothiazol), mỗi chất như đã mô tả trong bản mô tả này, và được xử lý với bazơ ở nhiệt độ khoảng $>100^\circ\text{C}$ sau đó là xử lý với axit. Theo một phương án

trong sáng chế, việc xử lý bazơ với “hỗn hợp phản ứng sản phẩm thô chứa flutemetamol”; tốt hơn nếu là hỗn hợp phản ứng thể [^{18}F]florua thô được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120 đến 140°C; tốt hơn nữa nếu ở nhiệt độ khoảng 130°C. Theo sáng chế, đối với việc xử lý axit sau đó, có thể sử dụng bất kỳ axit vô cơ nào. Ví dụ về các axit thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit sulfuric, axit nitric, axit clohydric, axit phosphoric, axit bromhydric (HBr); tốt hơn nếu axit được sử dụng là axit clohydric. Tiếp đó, các loại ít ưa béo thu được có thể tách ra khỏi [^{18}F]flutemetamol bằng cách sử dụng ống chiết pha rắn (SPE).

Theo sáng chế, flutemetamol được sử dụng ở đây có thể là flutemetamol chưa được đánh dấu hoặc đã được đánh dấu phóng xạ. Theo một phương án ưu tiên, flutemetamol sẽ là [^{18}F]flutemetamol. [^{18}F]flutemetamol có thể được điều chế bằng bất kỳ phương pháp nào đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp tổng hợp nêu trong Sơ đồ 1 như đã mô tả ở đây, để tạo ra “hỗn hợp phản ứng sản phẩm thô chứa flutemetamol” trong bước (a).

Có thể thu được nguồn ion [^{18}F]-florua ($^{18}\text{F}^-$) thích hợp dưới dạng dung dịch chứa nước từ phản ứng hạt nhân $^{18}\text{O}(\text{p,n})^{18}\text{F}$ và được tạo tính phản ứng bằng cách bổ sung ion đối cation và sau đó là loại bỏ nước. Các ion đối cation thích hợp cần có độ tan đủ trong dung môi phản ứng khan để duy trì độ tan của $^{18}\text{F}^-$. Do đó, các ion đối được sử dụng bao gồm các ion kim loại lớn nhưng mềm như rubidi hoặc xesi, kali được tạo phức với cryptant như KryptofixTM, hoặc muối tetraalkylamoni bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ion đối ưu tiên là muối tetrabutyl amoni. Thảo luận chi tiết hơn về các phương pháp đánh dấu ^{18}F đã biết có thể được thấy trong Chương 6 của tài liệu: “Handbook of Radiopharmaceuticals” (2003; John Wiley and Sons: M.J. Welch and c.s. Redvanly, Eds.). Theo sáng chế, bước rửa (b) loại bỏ các hợp chất ưa nước bao gồm các dẫn xuất tiền chất ưa nước được tạo ra trong phản ứng natri metoxit (xem Fig. 1) ra khỏi ống để thải sao cho flutemetamol và các loại kỵ nước tương tự được giữ lại trên ống SPE pha đảo thứ nhất. Như được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, thành phần cụ thể của hỗn hợp dung môi sẽ phụ thuộc vào ống SPE được sử dụng.

Theo sáng chế, ống SPE pha thường trong bước (e) của quy trình theo sáng chế, mỗi bước như đã mô tả ở đây, dùng để giữ nhiều tạp chất ưa nước còn lại. Flutemetamol và các chất kỵ nước khác đi qua ống SPE pha thường với mức giữ lại

thấp nhất.

Theo sáng chế, thực hiện bước tráng (h) cho đến khi axetonitril còn lại có mặt với mức chấp nhận được để tiêm.

Theo sáng chế, bước rửa giải (i) rửa giải flutemetamol và các chất kỵ nước tương tự chẳng hạn như các lượng dư của tiền chất đã khử bảo vệ AH111832 (6-hydroxy-2-(4'-(N-metyl)amino-3'-nitro)- phenylbenzothiazol) của nó. Flutemetamol đã tinh chế trong bước (i) phù hợp để bào chế.

Theo sáng chế, có thể thu lấy flutemetamol đã tinh chế vào trong lọ thu gom thích hợp bất kỳ như sẽ như được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Quy trình theo sáng chế còn có thể tùy ý có thêm bước tráng thêm/bổ sung ống SPE pha đảo thứ hai bằng nước để loại bỏ hoàn toàn flutemetamol và etanol bất kỳ trên ống SPE pha đảo thứ hai để chuyển đến lọ thu gom, như được mô tả ở đây.

Theo sáng chế, ống SPE pha đảo có thể là ống SPE pha đảo bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, có chiều dài mạch dài hơn C8; tốt hơn nếu dài hơn C18; tốt nhất nếu là ống SPE C30. Fig. 9 là hình vẽ thể hiện một ví dụ về ống SPE pha đảo sử dụng trong quy trình theo sáng chế. Ống SPE pha đảo chứa chất hấp thụ có bán trên thị trường được nhét giữa hai lớp vật liệu xốp trong thân ống thuôn dài. Thân ống bao gồm các chi tiết nối Luer để nối đơn giản hoá. Các ống SPE pha đảo được lắp ráp thích hợp để sử dụng trong sáng chế có thể là ống SPE pha đảo được lắp ráp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ống có sẵn trên thị trường từ Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Neumann-Neander-Strasse 6-8, D-52355 Dueren, Germany. Các chất hấp thụ thích hợp để sử dụng trong ống SPE pha đảo có thể là chất hấp thụ bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở các chất có sẵn trên thị trường từ Princeton Chromatography Inc., Cranbury, NJ 08512 USA. Ví dụ về chất hấp thụ thích hợp là chất hấp thụ C30. Theo sáng chế, ống C30 được ưu tiên vì nó tạo ra khả năng giữ cao hơn so với các ống pha đảo mạch ngắn hơn (C8, C18) và có thể được sử dụng để tách flutemetamol ra khỏi các dẫn xuất tiền chất ưa nước của nó.

Tinh chế sơ cấp - SPE pha đảo

Theo một phương án trong sáng chế, ống SPE pha đảo thứ nhất có thể là ống SPE pha đảo như đã mô tả ở đây. Theo một phương án ưu tiên trong sáng chế, ống

SPE pha đảo thứ nhất là ống C30.

Theo một phương án trong sáng chế, ống SPE pha đảo thứ nhất có thể tùy ý kiểm tra với axetonitril, sau đó là với nước trước bước (a) như được mô tả ở trên.

Theo một phương án trong sáng chế, sau bước (b), ống SPE pha đảo thứ nhất có thể được phun tùy ý bằng nitơ và/hoặc chân không.

Theo một phương án trong sáng chế, trong bước (b) chất hấp thụ trong ống SPE pha đảo thứ nhất được rửa bằng 40% axetonitril:60% nước (thể tích/thể tích) và tiếp đó ống SPE pha đảo thứ nhất được phun bằng nitơ và/hoặc chân không.

Theo một phương án trong sáng chế, trong bước (b) chất hấp thụ của ống SPE pha đảo thứ nhất được rửa bằng nước và tiếp đó ống SPE pha đảo thứ nhất được phun bằng nitơ và/hoặc chân không.

Theo một phương án trong sáng chế, trong bước (d) flutemetamol được rửa giải từ ống SPE pha đảo thứ nhất bằng 35-45% axetonitril:nước (thể tích/thể tích).

Theo một phương án trong sáng chế, hiệu suất và độ tinh khiết có thể chấp nhận thu được bằng cách thực hiện các bước này trong ống SPE pha đảo thứ nhất ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 19°C đến 34°C; tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C (tức là, nhiệt độ xung quanh ngăn nóng nơi mà ống SPE pha đảo thứ nhất được đặt) và sử dụng hỗn hợp axetonitril/nước trong đó nồng độ nước nằm trong khoảng từ 35 đến 45% tổng thể tích (ví dụ, 40% nước + 60% axetonitril); tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 39,5 đến 40,5% tổng thể tích. (Xem Fig. 2 và Fig. 3). Ở nhiệt độ thấp hơn và nồng độ axetonitril thấp hơn, các hợp chất có liên quan đến flutemetamol được liên kết chặt hơn với pha rắn và do đó ít dễ bị mất hơn mà gây lãng phí trong quá trình rửa bằng axetonitril/nước. Kết quả là hiệu suất flutemetamol cao nhưng nhiều tạp chất hơn. Tác dụng ngược lại được quan sát thấy ở nhiệt độ cao hơn và nồng độ axetonitril cao hơn. Sự kết hợp này tạo ra độ tinh khiết cao hơn nhưng hiệu suất thấp hơn nhiều.

Tinh chế thứ cấp - SPE pha thường

Theo sáng chế, ống SPE pha thường có thể là ống SPE pha thường bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ về ống SPE pha thường thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ống SPE pha thường amino, xyano, diol, nhôm oxit, và silic oxit.

Theo một phương án trong sáng chế, ống SPE pha thường sẽ chứa các vật liệu pha thường như pha tĩnh amino trên cơ sở silic oxit để bẫy một cách chọn lọc các tạp chất ưa nước từ dung dịch axetonitril mà cũng không giữ lại flutemetamol. Pha tĩnh amino trên cơ sở silic oxit bất kỳ (tức là, chất hấp thụ amino) là chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng. Các ví dụ về “pha tĩnh amino trên cơ sở silic oxit” thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất có bán sẵn trên thị trường từ Waters (Milford, MA, USA). Theo một phương án trong sáng chế, trong suốt quy trình FASTlab™, như được mô tả ở đây, các ống amino, hoặc ống SPE pha thường, (ví dụ, ống Varian Bond Elut Jr NH2) có thể được sử dụng trên FASTlab™.

Theo một phương án trong sáng chế, chất hấp thụ amino của ống SPE pha thường trong bước (e) được kiểm tra đầu tiên bằng cách đưa axetonitril đi qua ống SPE pha thường và sau đó sấy khô ống dưới dòng nitơ, trước khi phân đoạn flutemetamol/axetonitril từ ống SPE pha đảo thứ nhất đang được đưa qua nó. Theo sáng chế, ống SPE pha thường trong bước (e) có thể tùy ý được tráng tiếp bằng axetonitril để tối đa hoá mức thu hồi flutemetamol trước khi tiến hành bước (f).

Theo một phương án trong sáng chế, chất hấp thụ amino được kiểm tra đầu tiên bằng cách đưa axetonitril qua ống SPE pha thường và sau đó sấy khô ống dưới dòng nitơ. Phân đoạn flutemetamol/axetonitril từ ống SPE pha đảo thứ nhất được đưa qua ống amino và đi vào trong bơm tiêm FASTlab™. Tiếp đó ống amino được tráng bằng axetonitril để tối đa hoá mức thu hồi flutemetamol.

Trao đổi dung môi - SPE pha đảo thứ hai

Sau khi tinh chế thứ cấp bằng ống SPE pha thường, có thể loại bỏ axetonitril (và metanol còn lại bất kỳ) trước khi được chất đã tinh chế (tức là flutemetamol) được chuyển đến lọ đựng sản phẩm. Có thể đạt được điều này bằng cách thực hiện phản ứng trao đổi dung môi trong ống SPE pha đảo thứ hai. Theo sáng chế, ống SPE pha đảo thứ hai có thể là ống SPE pha đảo như được mô tả ở đây. Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, ống SPE pha đảo thứ hai là ống C30.

Theo một phương án trong sáng chế, ống SPE pha đảo thứ hai có thể được tùy ý điều chỉnh trước bằng axetonitril và nước.

Theo một phương án trong sáng chế, trước khi đưa qua ống SPE pha đảo thứ hai, dung dịch sản phẩm axetonitril/flutemetamol từ ống SPE pha thường/amino được

pha loãng bằng nước sao cho dung dịch nạp thấp hơn khoảng 50% axetonitril để tẩy flutemetamol trên chất hấp thụ của ống SPE pha đảo thứ hai.

Theo một phương án trong sáng chế, ống SPE pha đảo thứ hai được tráng tiếp bằng nước để loại bỏ các dung môi còn lại, trước khi flutemetamol được rửa giải ra khỏi ống vào trong lọ đựng sản phẩm bằng cách sử dụng etanol trước sau đó là nước.

Quy trình tinh chế theo sáng chế có thể được thực hiện bằng tay. Quy trình tinh chế theo sáng chế có thể được tự động hoá. Theo một phương án ưu tiên, quy trình tinh chế theo sáng chế được thực hiện trên hệ thống/giàn tự động hoá.

Theo một phương án ưu tiên, quy trình theo sáng chế được tự động hoá. [^{18}F]flutemetamol có thể được điều chế một cách thuận tiện theo kiểu tự động hoá bằng thiết bị tổng hợp phóng xạ tự động hoá. Có một số ví dụ về thiết bị như vậy bán trên thị trường, bao gồm TRACERlabTM và FASTlabTM (cả hai đều có thể mua được trên thị trường từ GE Healthcare một chi nhánh của General Electric Company). Theo một phương án ưu tiên trong sáng chế, thiết bị tổng hợp phóng xạ tự động hoá là FASHabTM. Thiết bị tổng hợp phóng xạ tự động hoá thường bao gồm “ống”, thường dùng một lần, trong đó phản ứng hoá học phóng xạ được thực hiện, mà được lắp với thiết bị để thực hiện tổng hợp phóng xạ. Ống này thường có cấu tạo gồm đường dẫn chất lỏng, bình phản ứng, và các cửa để tiếp nhận các lọ chất phản ứng cũng như ống chiết pha rắn bất kỳ được sử dụng trong các bước làm sạch sau tổng hợp phóng xạ.

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất ống để tổng hợp và tinh chế [^{18}F]flutemetamol tự động như được xác định ở đây bao gồm:

- (i) bình chứa hỗn hợp phản ứng sản phẩm thô chứa flutemetamol;
- (ii) ống SPE pha đảo thứ nhất;
- (iii) bộ phận để rửa và rửa giải ống SPE pha đảo thứ nhất;
- (iv) ống SPE pha thường;
- (v) ống SPE pha đảo thứ hai; và
- (vi) bộ phận để tráng và rửa giải ống SPE pha đảo thứ hai; trong đó mỗi bộ phận như đã mô tả ở đây.

Ưu điểm của quy trình trên cơ sở ống SPE trên ống này bao gồm việc giảm thời

gian tổng hợp và chi phí tổng thể cũng như khả năng tái lập quy trình được cải thiện.

Bây giờ tham khảo các hình vẽ từ Fig. 5 đến Fig. 9 và Fig. 11, mô tả ống tổng hợp dùng một lần 110 và các bộ phận của nó dùng để thực hiện phương pháp theo sáng chế. Fig. 6 mô tả việc đánh số mỗi vị trí từ 1-25 của ống góp của ống theo sáng chế, mỗi vị trí cũng liên quan đến van ống góp của ống góp 112. Fig. 7 liệt kê các nguyên liệu thô cần có đối với ống theo sáng chế. Fig. 8 liệt kê vị trí của mỗi bộ phận chính trong số các bộ phận chính trên ống theo sáng chế.

Ống 110 có cấu tạo gồm ống góp 112 gồm lần lượt 25 van khoá vò 3 chiều/3 vị trí (1-25). Các van ống góp 1-25 cũng lần lượt chỉ các vị trí ống góp từ 1-25 của chúng. Các van ống góp 1, 4-5, 7-10, 17-23, và 25 có các đầu dây nối Luer có lỗ kéo dài lên trên từ đó. Các van 2, 6, và 12-16 có vỏ lọ hở thuận dài dựng thẳng đứng từ đó và đỡ ống thông dựng thẳng đứng trong đó để chọc thủng lọ chất phản ứng được đặt vào trong vỏ lọ tương ứng. Việc di chuyển của lọ chất phản ứng được chọc thủng bởi ống thông tương ứng được thực hiện dưới sự dẫn động bởi thiết bị tổng hợp. Các van 3, 11, và 24 đỡ ống tiêm hở thuận dài dựng thẳng đứng từ đó. Các van 1-25 bao gồm lỗ thông mở thông với các van ống góp liền kề và với các chi tiết nối Luer tương ứng của chúng, ống thông, và ống tiêm. Mỗi van bao gồm một khóa vò có thể quay đặt hai lỗ thông bất kỳ trong số ba lỗ thông kết hợp nối thông với nhau trong khi cô lập lỗ thông thứ ba. Ống góp 112 còn có thêm, tại các đầu đối diện của nó, các đầu liên kết có để thứ nhất 121 và thứ hai 123, lần lượt xác định các lỗ thông 121a và 123a. Ống góp 112 và các khoá vò của các van từ 1-25 được tạo ra theo cách mong muốn từ vật liệu polyme, ví dụ PP, PE, Polysulfon, Ultem, hoặc Peek.

Ống 110 là một biến thể của ống đã được lắp ráp trước được thiết kế để phù hợp với việc tổng hợp các mẻ lâm sàng thuốc có phóng xạ dùng để chẩn đoán bệnh khác nhau với hệ thống và các chi tiết nối tối thiểu. Ống 110 bao gồm bình phản ứng, lọ chất phản ứng, ống, bộ lọc, bơm tiêm, ống dẫn, và các chi tiết nối để tổng hợp chất phóng xạ đánh dấu theo sáng chế. Các chi tiết nối được nối một cách tự động với lọ chất phản ứng bằng cách điều khiển các vách ngăn của chúng lên các mũi xuyên thủng để cho phép tiếp cận thiết bị tổng hợp để sử dụng các chất phản ứng.

Ống 110 có thể gắn với thiết bị tổng hợp, như FASTLab, là thiết bị khớp nối theo cách phối hợp với ống để có thể dẫn động mỗi chi tiết khoá trong số các chi tiết

khoá và các bơm tiêm để điều khiển chất lỏng nguồn với đồng vị phóng xạ qua ống để thực hiện quy trình tổng hợp hoá học. Ngoài ra, thiết bị tổng hợp có thể cấp nhiệt cho bình phản ứng của ống 110 khi cần đối với các phản ứng hoá học. Thiết bị tổng hợp được lập trình để vận hành các máy bơm, bơm tiêm, van, bộ phận gia nhiệt, và điều khiển việc cấp nitơ và áp dụng chân không cho ống để hướng chất lỏng nguồn vào trộn với các chất phản ứng, thực hiện các phản ứng hoá học, thông qua các ống tinh chế thích hợp, và bơm một cách chọn lọc chất đánh dấu tạo ra và chất lỏng thải ra vào trong các lọ thích hợp bên ngoài ống. Chất lỏng được thu gom vào trong lọ bên ngoài ra thường được đưa vào một hệ thống khác để tiếp tục tinh chế và/hoặc phân phối. Sau khi phân phối sản phẩm, các bộ phận bên trong của ống 110 thường được phun để loại bỏ hoạt tính phóng xạ ẩn ra khỏi ống, mặc dù một vài hoạt tính vẫn còn lại. Do đó, ống 110 có thể được vận hành để thực hiện quy trình tổng hợp phóng xạ hai bước. Bằng cách kết hợp các ống SPE trên ống góp, ống 110 còn có thể thực hiện sự tinh chế đơn giản để làm giảm nhu cầu đối với HPLC.

Fig. 5 và Fig. 11 mô tả ống 110 đã lắp ráp hoàn thiện theo sáng chế để điều chế thuốc tiêm flutemetamol (18F), thể hiện toàn bộ hệ thống ống dẫn và lọ chất phản ứng đã nạp từ trước. Ống 110 gồm vỏ polyme 111 có mặt trước chính phẳng 113 và tạo ra khoang chứa 115 trong đó ống góp 112 được đỡ. Ống SPE pha đảo thứ nhất 114 được bố trí ở vị trí ống góp 18 trong khi ống SPE pha đảo thứ hai 116 được bố trí ở vị trí ống góp 22. Ống SPE (hoặc amino) pha thường 120 được bố trí ở vị trí ống góp 21. Ống SPE thứ nhất 114 được sử dụng để tinh chế sơ cấp. Ống amino 120 được sử dụng để tinh chế thứ cấp. Ống SPE thứ hai 116 được sử dụng để trao đổi dung môi. Một đoạn ống dẫn Tygon 118 dài từ 50cm đến hơn 2m được nối giữa vị trí ống 19 và lọ đựng sản phẩm 129 trong đó xảy ra quá trình bào chế dược chất. Đường ống 118 được thể hiện theo đường thẳng tưởng tượng một phần để biểu thị nơi nó được đưa qua mặt trước 113 ở phía xa của ống góp 112 khi nhìn. Trong khi một số đường ống của ống được, hoặc sẽ được, nhận ra là được làm từ vật liệu nhất định, sáng chế dự tính rằng các ống dẫn sử dụng trong ống 110 có thể được làm từ bất kỳ polyme thích hợp nào và có thể có độ dài bất kỳ theo yêu cầu. Bề mặt 113 của vỏ 111 tạo ra lỗ 119, là lỗ mà đường ống 118 đi qua giữa van 19 và lọ đựng sản phẩm 139. Fig. 11 mô tả ống góp được lắp ráp tương tự của ống và thể hiện các chi tiết nối với lọ đựng hỗn hợp gồm 40% MeCN và 60% nước tại vị trí ống góp 9, lọ gồm 100% MeCN ở vị trí ống góp 10,

lọ nước được nối ở đỉnh của vị trí ống góp 14, và lọ đựng sản phẩm được nối ở vị trí ống góp 19. Fig. 11 mô tả ống góp 112 từ mặt đối diện, sao cho các chi tiết khoá quay được và các cửa 121a và 123a được ẩn trên hình vẽ.

Đoạn ống dẫn 122 dài 14cm kéo dài giữa đầu tự do của ống 114 và chi tiết nối Luer của van ống góp 17. Một đoạn ống dẫn 124 dài 8cm kéo dài từ đầu tự do của ống 116 đến chi tiết nối Luer của van ống góp 23. Đoạn ống dẫn 126 dài 14cm kéo dài từ đầu tự do của ống 120 đến chi tiết nối Luer của van ống góp 20. Ngoài ra, ống dẫn 128 kéo dài từ chi tiết nối Luer của van ống góp 1 đến bình thu hồi sản phẩm 129 (được thể hiện trên Fig. 11), là bình thu hồi nước được làm giàu thải sau khi florua đã được loại bỏ bằng ống QMA. Đầu tự do của đường ống 128 đỡ chi tiết nối 131, như đầu nối Luer

hoặc kim dài và đường ống kết hợp, để nối khoang với bình thu hồi sản phẩm 129. Theo phương pháp trong sáng chế, đồng vị phóng xạ là [^{18}F]florua được tạo ra trong dung dịch với nước đích $\text{H}_2[^{18}\text{O}]$ và được đưa vào ở van ống góp 6.

Lọ chất rửa giải tetrabutylamoni bicacbonat 130 được đặt trong vỏ lọ ở van ống góp 2 và để được chọc lên mũi nhọn trong đó. Bơm tiêm 1 mL thuôn dài 132 được đặt ở van ống góp 3. Bơm tiêm 132 gồm thanh pittông thuôn dài 134, là thanh có thể di chuyển qua lại bằng thiết bị tổng hợp để hút và bơm chất lỏng qua ống góp 112 và các bộ phận được gắn. Ống QMA 136 được đỡ trên chi tiết nối Luer của van ống góp 4 và được nối bằng một đoạn ống dẫn silicon 138 dài 14cm với chi tiết nối Luer của vị trí ống góp 5. Tốt hơn nếu ống 136 là ống cacbonat nhẹ QMA được bán bởi Waters, một chi nhánh của Millipore. Tetrabutylamoni bicacbonat trong dung dịch 80% axetonitril: 20% nước (thể tích/thể tích) làm rửa giải [^{18}F]florua từ QMA và chất xúc tác chuyển pha. Bộ phận chứa nạp florua 140 được đỡ ở van ống góp 6.

Van ống góp 7 đỡ ống dẫn 142 ở chi tiết nối Luer của nó, là chi tiết kéo dài đến lỗ thông thứ nhất 144 của bình phản ứng 146. Chi tiết nối Luer của van ống góp 8 được nối bằng đoạn ống dẫn 148 dài 14cm đến lỗ thông thứ hai 150 của bình phản ứng 146. Chi tiết nối Luer của van ống góp 9 được nối bằng đoạn ống dẫn 152 dài 42cm với lọ 154 chứa hỗn hợp gồm 40% MeCN và 60% nước (thể tích/thể tích). Hỗn hợp axetonitril và nước được sử dụng để tinh chế sơ cấp flutemetamol tại ống SPE thứ nhất 114. Chi tiết nối Luer của van ống góp 10 được nối bằng đoạn ống dẫn 156 dài 42 cm với lọ 158 chứa 100% MeCN được sử dụng để điều chỉnh các ống và rửa giải hợp chất

flutametamol ra khỏi ống SPE thứ nhất 114. Van ống góp 11 đỡ thành ống của bơm tiêm 5ml 160. Bơm tiêm 160 bao gồm thanh pittông thuận dài 162, là thanh di chuyển qua lại bằng thiết bị tổng hợp để hút và bơm chất lỏng qua ống góp 112. Vỏ lọ ở van ống góp 12 tiếp nhận lọ 164 chứa 6-etoxy-metoxi-2-(4'-(N-formyl-N-metyl)amino-3'-nitro)phenylbenzothiazol). Vỏ lọ ở van ống góp 13 tiếp nhận lọ 166 chứa axit clohydric 4M. Axit clohydric giúp khử bảo vệ hợp chất trung gian được đánh dấu phóng xạ. Vỏ lọ ở van ống góp 14 tiếp nhận lọ 168 chứa dung dịch metanol của natri metoxit. Vỏ lọ ở van ống góp 15 tiếp nhận phần kéo dài mũi rồng thuận dài 170, được bố trí trên ống thông ở van ống góp 15 và tạo thành mũi túi nước thuận dài 170a ở đầu tự do của nó. Mũi 170 chọc thủng nắp 172 của chai nước 174 chứa nước để pha loãng và tráng các đường dẫn chất lỏng của ống 110. Vỏ lọ ở van ống góp 16 tiếp nhận lọ 176 chứa etanol. Etanol được sử dụng để rửa giải được chất ra khỏi ống SPE thứ hai 116. Chi tiết nối Luer của van ống góp 17 được nối với đoạn ống dẫn silicon 122 dài 14cm với ống SPE 114 ở vị trí 18. Van ống góp 24 đỡ ống thuận dài của bơm tiêm 5ml 180. Bơm tiêm 180 bao gồm thanh pittông thuận dài 182 có thể di chuyển qua lại bởi thiết bị tổng hợp để hút và bơm chất lỏng qua ống góp 112 và các bộ phận được gắn. Chi tiết nối Luer của van ống góp 25 được nối với đoạn ống dẫn 184 dài 42cm đến cửa thứ ba 186 của bình phản ứng 146.

Ống 110 được lắp với thiết bị tổng hợp tự động hoá có các cần quay được mà khớp với mỗi trong số các chi tiết khoá của các van 1-25 và có thể định vị mỗi chi tiết này theo hướng mong muốn suốt quá trình vận hành ống. Thiết bị tổng hợp này cũng bao gồm một cặp đầu nối, mỗi đầu nối trong số đó luồn vào trong các lỗ thông 121a và 123a của các chi tiết nối 121 và 123 theo kiểu nối kín chất lỏng. Hai đầu nối này lần lượt cấp nguồn nitơ và chân không cho ống góp 112 để trợ giúp chuyển chất lỏng qua đó và vận hành ống 110 theo sáng chế. Các đầu tự do của các pit tông trong bơm tiêm được khớp nối bởi các chi tiết phối hợp hoạt động từ thiết bị tổng hợp, sau đó sẽ tác dụng chuyển động qua lại với đó trong các bơm tiêm. Chai chứa nước được lắp vào thiết bị tổng hợp, tiếp đó được ép lên mũi 170 để tạo ra sự tiếp xúc với chất lỏng để dẫn các hợp chất trong quá trình vận hành các bơm tiêm được tính đến khác nhau. Bình phản ứng sẽ được đặt trong giếng phản ứng của thiết bị tổng hợp và lọ đựng sản phẩm và lọ chất thải được nối. Thiết bị tổng hợp bao gồm ống dẫn phân phối đồng vị phóng xạ kéo dài từ nguồn đồng vị phóng xạ, thường là lọ hoặc ống sản phẩm ra khỏi

xyclotron, đến pit tông phân phối. Pittông phân phối có thể di chuyển bởi thiết bị tổng hợp từ vị trí nâng lên thứ nhất cho phép ống được gắn với thiết bị tổng hợp, đến vị trí hạ xuống thứ hai ở đó pit tông được luồn vào vỏ ở van ống góp 6. Pittông tạo ra khớp kín với vỏ ở van ống góp 6 để chân không được đặt bởi thiết bị tổng hợp lên ống góp 112 sẽ hút đồng vị phóng xạ qua ống dẫn phân phối đồng vị phóng xạ và vào trong ống góp 112 để xử lý. Ngoài ra, trước khi bắt đầu quy trình tổng hợp, các cần từ thiết bị tổng hợp sẽ ép các lọ chất phản ứng lên các ống thông của ống góp 112. Sau đó, có thể bắt đầu quy trình tổng hợp.

Fig. 9 mô tả ống SPE 210 theo sáng chế. Chất độn hấp thụ 212 của các ống SPE pha đảo sẽ khác với chất độn hấp thụ của ống SPE pha thường. Ống 210 bao gồm thân ống thôn dài 214 tạo ra khoang hình trụ 216. Đầu thứ nhất 214a của thân 214 bao gồm thành hình khuyên nằm ngang 218 tạo ra lỗ ra 220 trong sự nối thông chất lỏng với khoang 216. Thành hình khuyên 218 cũng đỡ thành ống hở thôn dài 222 tạo ra mũi Luer 224. Đầu thứ hai đối diện 214b của thân 214 đỡ nắp đầu 226 có thân nắp 228 tạo ra lỗ vào 230 nối thông chất lỏng với khoang 216. Thân nắp 228 bao gồm vành hình khuyên bên ngoài 232 khớp với mặt bên ngoài 234 của thân ống 214 ở đầu thứ hai 214b và thành hình khuyên bên trong 236 khớp với bề mặt bên trong 238 của thân ống 214 ở đầu thứ hai 214b. Ống 210 cũng bao gồm các chi tiết lọc xấp dạng đĩa tròn 240 và 242 đi ngang qua khoang 216 có chất độn hấp thụ 212 giữa đó. Bằng minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, ống 210 thường có độ dài khoảng 48,6mm, đường kính khoảng 15,2mm ở đầu thứ hai 214b, đường kính khoảng 12,0mm ở đầu thứ nhất 214a và khoang 216 có độ dài khoảng 34,6mm, mặc dù kích cỡ và hình dạng của ống 210 có thể được lựa chọn dưới dạng sẽ thích hợp cho mục đích dự tính của nó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 - Tổng hợp FASTlab™ trong thuốc tiêm [^{18}F]flutemetamol sử dụng tinh chế SPE

Trên các hình vẽ Fig. 4, Fig. 7 và Fig. 8, việc sản xuất và bào chế thuốc tiêm [^{18}F]flutemetamol trong ống theo sáng chế được mô tả. Đối với quy trình này, ống trong các Fig. 5 và Fig. 11 được tạo ra để vận hành bởi thiết bị FASTlab™. Trước tiên, dung dịch [^{18}F]florua được truyền bằng chân không đến FASTlab™ và được bẫy trên

ống QMA (có thể mua được trên thị trường từ Waters (Milford, MA USA)) đã được điều chỉnh trước. Nước được làm giàu [^{18}O] được thu hồi và không tham dự thêm vào quá trình tổng hợp. Tiếp đó [^{18}F]florua được rửa giải trực tiếp từ ống QMA vào trong bình phản ứng bằng dung dịch tetrabutylamonium bicarbonat (350 μl , 0,15 M trong hỗn hợp axetonitril: nước với tỷ lệ 80:20).

Bình phản ứng được đun nóng bởi bộ phận tổng hợp trong dòng nitơ và chân không để làm khô [^{18}F]florua và loại bỏ các dung môi rửa giải QMA. Đối với phản ứng đánh dấu phóng xạ, hợp chất trung gian cuối, AH111907 (6-ethoxymethoxy-2-(4'-(N-formyl-N-methyl)amino-3'-nitro)-phenylbenzothiazol) trong dimethyl sulfoxit khan (dimethyl sulfoxide - DMSO) được bổ sung vào bình phản ứng. Sau đó bình này được bịt kín, bằng cách bố trí các van ống góp 7, 8, và 25 để bịt kín các bình, và đun nóng. Bổ sung thêm natri metoxit trong metanol vào bình phản ứng, sau đó đun nóng bình này. Để khử bảo vệ hiệu quả, axit clohydric được thêm vào bình phản ứng, sau đó đun nóng bình này. Hỗn hợp phản ứng đã khử bảo vệ thô chứa [^{18}F]flutemetamol được pha loãng bằng nước tinh khiết vô trùng (khoảng 2 ml) trước khi được đưa qua ống SPE pha đảo thứ nhất 114.

Đối với việc tinh chế SPE sơ cấp, ống SPE pha đảo thứ nhất 114 được rửa với 12 ml hỗn hợp 40% axetonitril:60% nước (thể tích/thể tích), tiếp theo là 5ml nước để loại bỏ phần lớn các tạp chất (bao gồm các dẫn xuất tiền chất ưa nước). Flutemetamol đã tinh chế một phần được rửa giải từ ống SPE pha đảo thứ nhất 114 trong 2 ml axetonitril.

Đối với sự tinh chế SPE thứ cấp, pha thường, 2 ml dung dịch axetonitril từ ống SPE pha đảo thứ nhất được đưa đi qua đi lại thông qua ống amino (hoặc ống SPE pha thường) 120 để bắt các tạp chất ưa nước còn lại. Tiếp đó, ống amino được tráng bằng 1 ml axetonitril nữa để tối đa hoá mức độ thu hồi flutemetamol.

Sau đó, để thực hiện sự trao đổi dung môi và bào chế, dung dịch axetonitril (khoảng 3 mL) từ ống amino 120 được pha loãng bằng nước (khoảng 5,5 mL) và được đưa qua ống C30 thứ hai 116. Tiếp đó, ống C30 thứ hai 116 được tráng ba lần với nước (cho đến tổng khoảng 20 mL) để làm giảm nồng độ axetonitril và metanol. Dược chất [^{18}F]flutemetamol được giữ lại trên ống 116 và được rửa giải với etanol (khoảng 3,5 ml) vào trong lọ đựng sản phẩm đã nạp trước Polysorbate 80, dung dịch đậm

phosphat và natri clorua để tạo ra thuốc tiêm [^{18}F]flutemetamol, ống C30 thứ hai 116 tiếp tục được rửa giải với nước (khoảng 9,3 mL) để đẩy bất kỳ ethanol còn lại ra và chất này được đưa trực tiếp vào trong lọ đựng sản phẩm. Tiếp đó, một trong số các bơm tiêm FASTlab™ hút lượng chất trong lọ đựng sản phẩm lên và xuống để đồng nhất hoá thành phẩm được chất.

Tất cả các sáng chế, bài tạp chí, các công bố và các tài liệu khác đã thảo luận và/hoặc trích dẫn ở trên được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu.

Trong khi các phương án cụ thể của sáng chế đã được trình bày và mô tả, nó sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng có thể có những thay đổi và cải biến mà không xuất phát từ những chỉ dẫn trong sáng chế. Vấn đề nêu trong phần mô tả ở trên và các hình vẽ kèm theo chỉ nhằm mục đích minh họa và không nhằm mục đích giới hạn. Phạm vi thực của sáng chế được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ dưới đây khi được nhìn từ khía cạnh thích hợp dựa trên lĩnh vực kỹ thuật trước đó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình tinh chế hợp chất [^{18}F]flutemetamol bao gồm các bước:

(a) đưa hỗn hợp phản ứng sản phẩm thô đã được pha loãng chứa [^{18}F]flutemetamol đi qua ống chiết pha rắn (SPE: Solid Phase Extraction) pha đảo thứ nhất;

(b) rửa ống SPE pha đảo thứ nhất nêu trên bằng hỗn hợp nước/axetonitril, tetrahydrofuran(THF)/nước, metanol(MeOH)/nước hoặc isopropanol/nước;

(c) tráng ống SPE pha đảo thứ nhất này bằng nước ngay khi thực hiện xong bước (b);

(d) rửa giải ống SPE pha đảo thứ nhất nêu trên bằng axetonitril hoặc tetrahydrofuran;

(e) đưa trực tiếp hỗn hợp thu được ở bước rửa giải (d) đi qua ống SPE pha thường để tạo thành dung dịch axetonitril hoặc tetrahydrofuran chứa [^{18}F]flutemetamol đã tinh chế;

(f) pha loãng dung dịch axetonitril hoặc tetrahydrofuran chứa [^{18}F]flutemetamol đã tinh chế với nước để tạo thành dung dịch nước/axetonitril hoặc nước/tetrahydrofuran chứa [^{18}F]flutemetamol đã tinh chế, trong đó dung dịch nước/axetonitril hoặc nước/tetrahydrofuran này chứa từ 40 đến 70% (thể tích/thể tích) là nước;

(g) đưa dung dịch nước/axetonitril hoặc nước/tetrahydrofuran chứa [^{18}F]flutemetamol đã tinh chế ở bước (f) đi qua ống SPE pha đảo thứ hai và bắt [^{18}F]flutemetamol lên ống SPE pha đảo thứ hai này;

(h) tráng ống SPE pha đảo thứ hai này bằng nước; và

(i) rửa giải phần [^{18}F]flutemetamol đã tinh chế được bắt ra khỏi ống SPE pha đảo thứ hai bằng dung môi hữu cơ tiêm được, trong đó dung môi hữu cơ tiêm được này là etanol hoặc dimetyl sulfoxit (DMSO).

2. Quy trình tinh chế hợp chất [^{18}F]flutemetamol theo điểm 1, trong đó ống SPE pha đảo thứ nhất ở bước (b) được rửa bằng hỗn hợp nước/axetonitril.

3. Quy trình tinh chế hợp chất [^{18}F]flutemetamol theo điểm 1, trong đó hỗn hợp nước/axetonitril ở bước (f) chứa ít nhất 50% (thể tích/thể tích) là nước.

4. Quy trình tinh chế hợp chất [^{18}F]flutemetamol theo điểm 1, trong đó [^{18}F]flutemetamol đã tinh chế được bày ở bước (i) nêu trên được rửa giải bằng etanol.

5. Quy trình tinh chế hợp chất [^{18}F]flutemetamol theo điểm 1, trong đó:

(i) ống SPE pha đảo thứ nhất ở bước (b) được rửa bằng hỗn hợp nước/axetonitril;

(ii) hỗn hợp nước/axetonitril ở bước (f) chứa ít nhất 50% (thể tích/thể tích) là nước; và

(iii) [^{18}F]flutemetamol đã tinh chế được bày ở bước (i) được rửa giải bằng etanol.

6. Quy trình tinh chế hợp chất [^{18}F]flutemetamol theo điểm 5, trong đó quy trình này được tự động hóa.

7. Quy trình tinh chế hợp chất [^{18}F]flutemetamol theo điểm 1, trong đó mỗi ống SPE pha đảo thứ nhất và ống SPE pha đảo thứ hai là ống SPE C30.

8. Quy trình tinh chế hợp chất [^{18}F]flutemetamol theo điểm 7, trong đó:

(i) ống SPE pha đảo thứ nhất ở bước (b) được rửa bằng hỗn hợp nước/axetonitril;

(ii) hỗn hợp nước/axetonitril ở bước (f) chứa ít nhất 50% (thể tích/thể tích) là nước; và

(iii) [^{18}F]flutemetamol đã tinh chế được bày ở bước (i) được rửa giải bằng etanol.

9. Quy trình tinh chế hợp chất [^{18}F]flutemetamol theo điểm 8, trong đó quy trình này được tự động hóa.
10. Quy trình tinh chế hợp chất [^{18}F]flutemetamol theo điểm 1, trong đó mỗi ống SPE pha đảo thứ nhất và ống SPE pha đảo thứ hai đã được xử lý sơ bộ bằng axetonitril và nước.
11. Quy trình tinh chế hợp chất [^{18}F]flutemetamol theo điểm 1, trong đó bước pha loãng (f) được thực hiện cho đến khi hỗn hợp nước/axetonitril pha loãng chứa [^{18}F]flutemetamol đã tinh chế mà chứa ít hơn 50% axetonitril.
12. Quy trình tinh chế hợp chất [^{18}F]flutemetamol theo điểm 1, trong đó quy trình này được tự động hóa.

FIG. 1

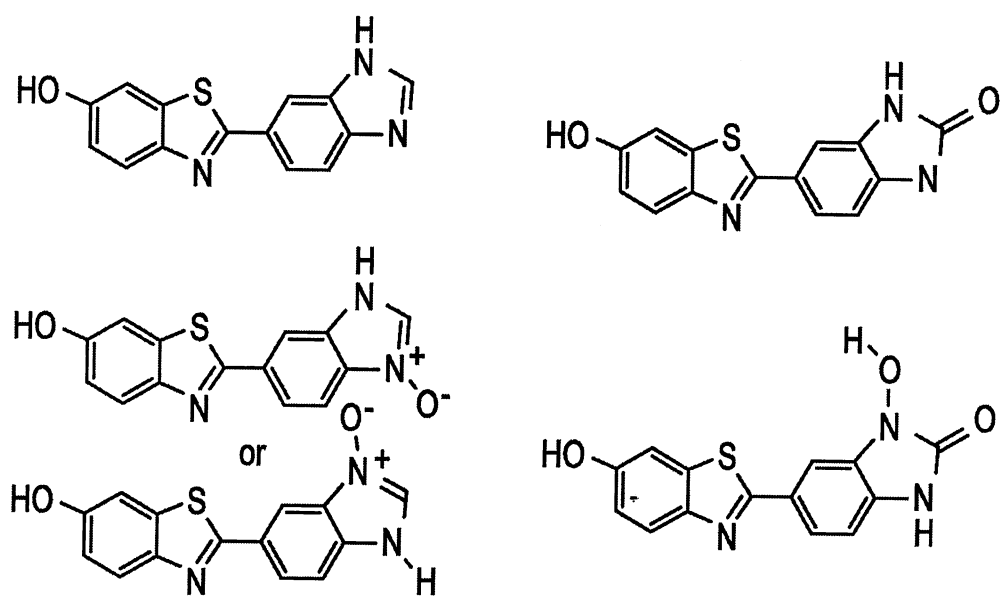
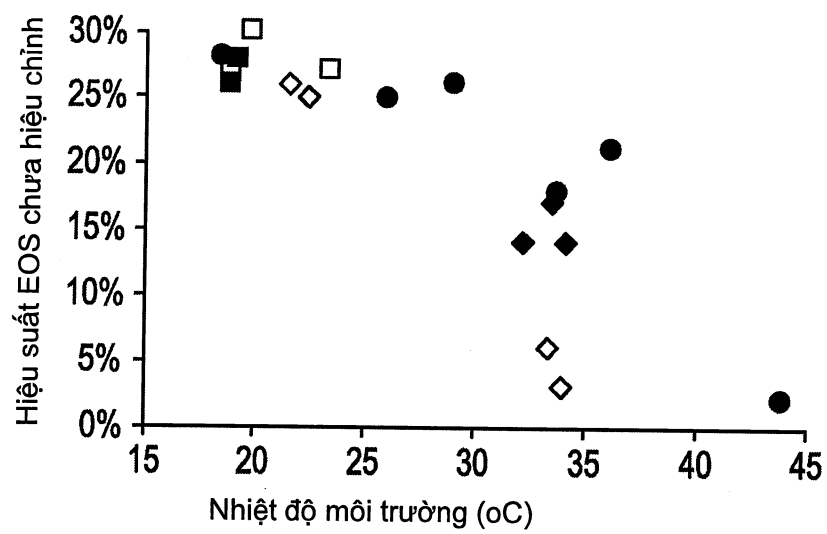


FIG. 2



khóa : EOS= kết thúc tổng hợp

□ 39,0% MeCN

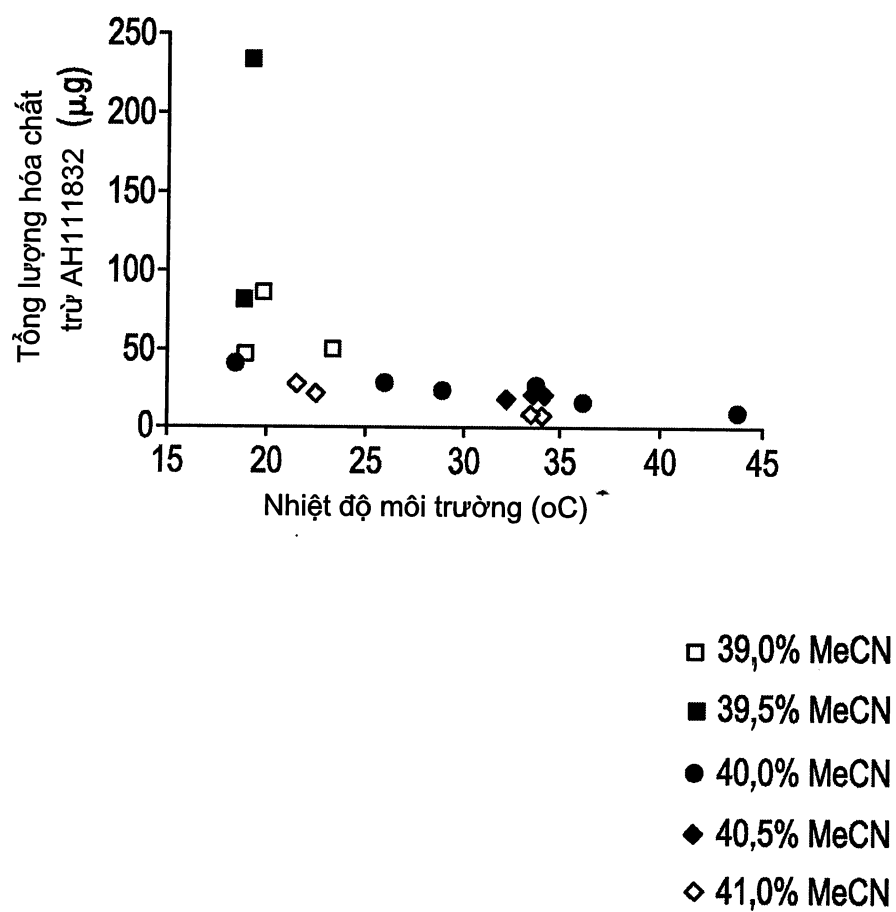
■ 39,5% MeCN

● 40,0% MeCN

◆ 40,5% MeCN

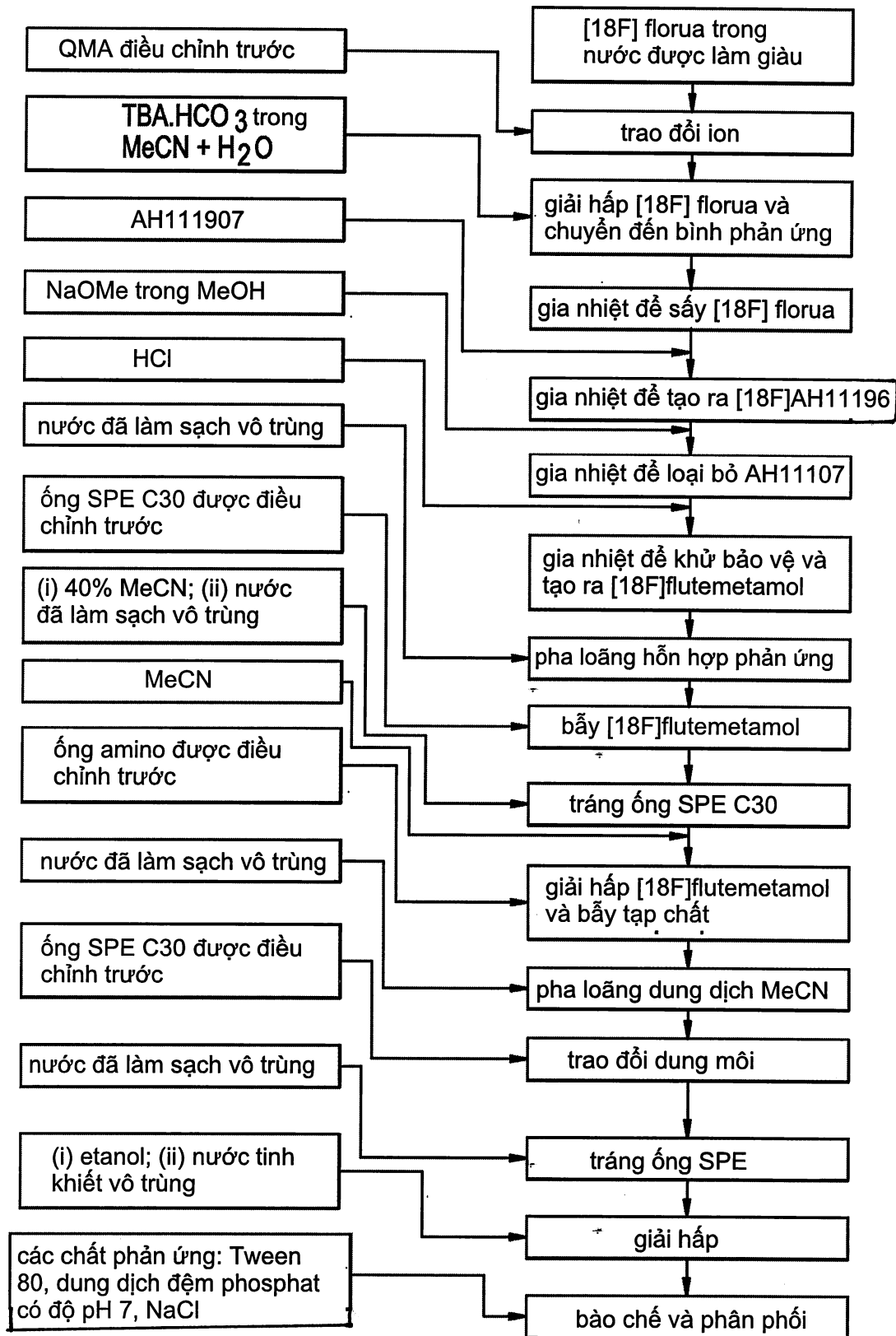
◇ 41,0% MeCN

FIG. 3



4/11

FIG. 4



5/11

FIG. 5

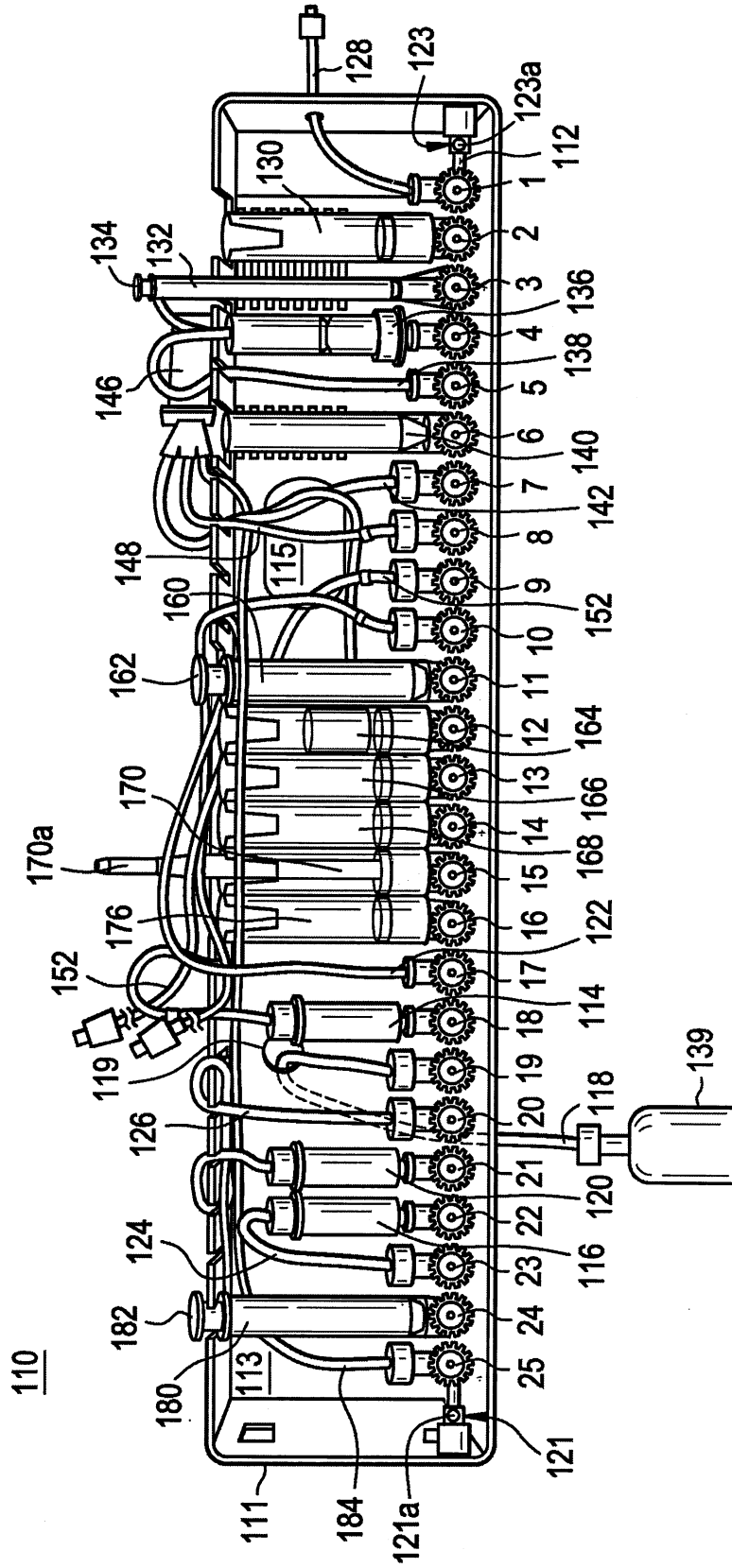
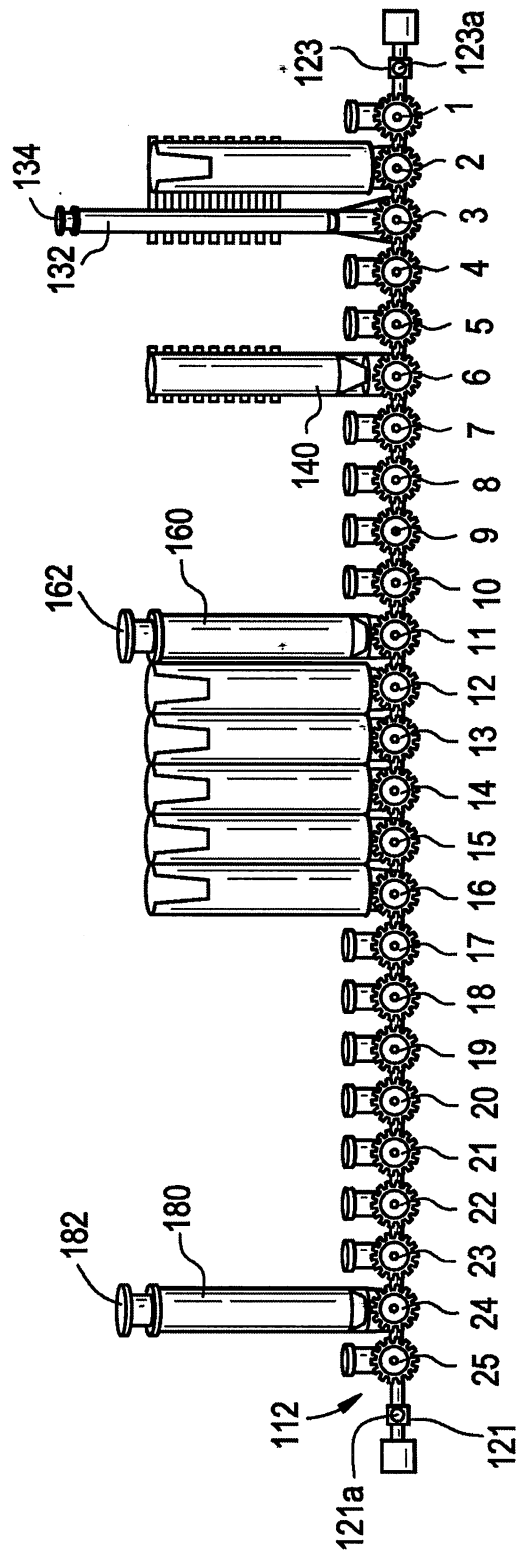


FIG. 6



7/11
FIG. 7

Nguyên liệu	Chức năng
dung dịch [¹⁸ F] florua trong nước đích H ₂ [¹⁸ O]	cấp [¹⁸ F] florua vào FASTlab
dung dịch tetrabutylamoni bicacbonat trong hỗn hợp 80% axetonil:20% nước (thể tích/thể tích)	giải hấp [¹⁸ F] florua ra khỏi QMA và chất xúc tác chuyển pha
dung dịch AH111907 (6-etoxy-methoxy-2-(4'-N-formyl-N-metyl)amino-3'-nitro) phenylbenzothiazol) trong DMSO	hợp chất trung gian cuối
dung dịch natri metoxit trong metanol	chuyển hóa tiền chất chưa đánh dấu
dung dịch nước của axit clohydric	khử bảo vệ hợp chất trung gian được đánh dấu phóng xạ
túi nước FASTlab	đa mục đích (bao gồm pha loãng và tráng hộp)
etanol	giải hấp dược chất ra khỏi ống C30
axetonitril/nước	rửa tạp chất ra khỏi ống C30
axetonitril	điều chỉnh các ống, giải hấp flutemetamol ra khỏi ống C30
lọ thu gom sản phẩm	bào chế và làm ổn định dược chất
cacbonat nhẹ QMA của Waters	thu hồi florua từ nước được làm giàu [¹⁸ O]
ống SPE C30	tinh chế sơ cấp sản phẩm thô, trao đổi dung môi
ống Varian Bond Elut JR-NH2	tinh chế thứ cấp dược chất

8/11
FIG. 8

Vị trí ống góp	Bộ phận của hộp
	ống góp hộp
1	đường ống silicon (14cm) đến bình thu hồi đích
2	lọ chất giải hấp tetrabutylamoni bicacbinat
3	bơm tiêm 1ml (một phần của ống góp)
4	ống QMA có đường ống silicon (14cm) đến vị trí 5
5	đường ống silicon (14cm) đến ống QMA ở vị trí 4
6	bộ phận chứa nạp florua (một phần của ống góp)
7	đường ống silicon (14cm) đến phía bên trái bình phản ứng
8	đường ống silicon (14cm) có các dấu màu vàng đến cửa ở giữa bình phản ứng
9	đường ống silicon (42cm) có các dấu màu đỏ đến đến lọ chứa 40%MeCN:60% nước
10	đường ống silicon (42cm) có các dấu màu xanh đến lọ chứa 100%MeCN
11	bơm tiêm 5ml (một phần của ống góp)
12	lọ AH111907 (6-etoxy-methoxy-2-(4'-N-formyl-N-methyl)amino-3'-nitro)phenylbenzothiazol)
13	lọ axit clohydric
14	lọ natri metoxit
15	mũi nhọn túi nước
16	lọ etanol
17	đường ống silicon (14cm) đến ống C30 ở vị trí 18
18	ống C30 có đường ống silicon (14cm) đến vị trí 17
19	đường ống Tygon (50cm) đến lọ thu gom sản phẩm
20	đường ống silicon (14cm) đến ống amino ở vị trí 21
21	ống amino có đường ống silicon (14cm) đến vị trí 20
22	ống C30 có đường ống tygon (8cm) đến vị trí 23
23	đường ống tygon (8cm) đến ống C30 ở vị trí 22
24	bơm tiêm 5ml (một phần của ống góp)
25	đường ống silicon (42cm) đến phía bên phải bình phản ứng

FIG. 9

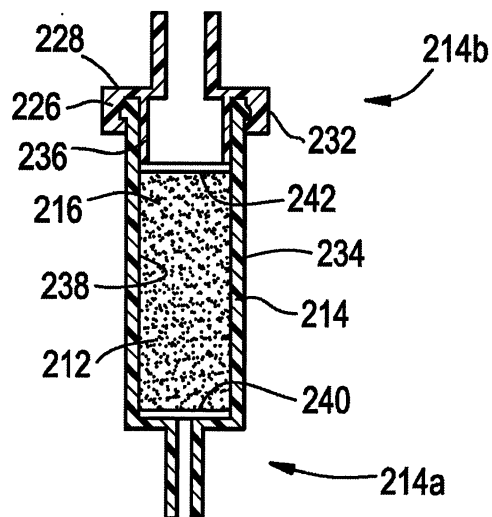
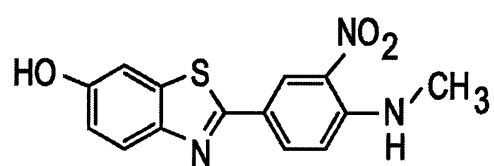
210

FIG. 10



AH111832

FIG. 11

