

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4238353号
(P4238353)

(45) 発行日 平成21年3月18日(2009.3.18)

(24) 登録日 平成21年1月9日(2009.1.9)

(51) Int.Cl. F 1
C07C 17/10 (2006.01) C 0 7 C 17/10
C07C 19/07 (2006.01) C 0 7 C 19/07
C07B 59/00 (2006.01) C 0 7 B 59/00

請求項の数 12 (全 8 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2003-206542 (P2003-206542) (22) 出願日 平成15年8月7日(2003.8.7) (65) 公開番号 特開2005-53804 (P2005-53804A) (43) 公開日 平成17年3月3日(2005.3.3) 審査請求日 平成17年8月31日(2005.8.31)</p> <p>特許法第30条第1項適用 2003年5月12日発行の Nuclear Medicine and Biol ogy、30巻、3号、第335~343頁に発表</p>	<p>(73) 特許権者 301032942 独立行政法人放射線医学総合研究所 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号</p> <p>(74) 代理人 100099759 弁理士 青木 篤</p> <p>(74) 代理人 100077517 弁理士 石田 敬</p> <p>(74) 代理人 100087413 弁理士 古賀 哲次</p> <p>(74) 代理人 100080919 弁理士 田崎 豪治</p> <p>(74) 代理人 100082898 弁理士 西山 雅也</p>
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 [11C] CH₃Xの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

水素ガスを含む窒素ガスにプロトン照射することにより生成した¹¹Cを照射容器内で直接に[¹¹C]CH₄に変換し、ついでこれをハロゲンガスと反応管内で反応させて[¹¹C]CH₃X (Xはハロゲン原子を示す)を生成させる方法において、該照射容器内を予めプロトンにより予備照射して、混入している非放射性炭素を除去した後に本照射すること、ならびに該[¹¹C]CH₃Xおよび該ハロゲンガスを、該反応管内を循環させないシングルパス法により、該反応管内を通過させること、を特徴とする[¹¹C]CH₃Xの製造方法。

【請求項2】

予備照射が、本照射と同程度もしくはそれより大きい電流値で行われる請求項1記載の製造方法。 10

【請求項3】

水素ガスを含む窒素ガスにおける水素ガス濃度が2~20%である請求項1もしくは記載の製造方法。

【請求項4】

ハロゲンがヨウ素もしくは臭素である請求項1~3のいずれか記載の製造方法。

【請求項5】

照射容器がアルミニウム製またはアルミニウム合金製である請求項1~4のいずれか記載の製造方法。

【請求項6】

照射容器が、切削油を用いないで旋盤加工された請求項 1 ~ 5 のいずれか記載の製造方法。

【請求項 7】

反応管がハロゲン反応管部および主反応管部よりなる請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の製造方法。

【請求項 8】

主反応管部が石英製である請求項 7 記載の製造方法。

【請求項 9】

ハロゲン反応管部の温度が室温 ~ 90 である請求項 7 記載の製造方法。

【請求項 10】

主反応管部の温度が 500 ~ 850 である請求項 7 記載の製造方法。

【請求項 11】

反応系におけるガス流量が 10 ~ 300 mL/分である請求項 1 ~ 10 のいずれか記載の製造方法

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか記載の製造方法により得られた $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{X}$ を用いて $[^{11}\text{C}]$ 標識薬剤を製造することを特徴とする $[^{11}\text{C}]$ 標識薬剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{X}$ および $[^{11}\text{C}]$ 標識薬剤の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

医学、薬学、生化学等の分野において、PET（ポジトロン断層撮影診断法）は、生体機能の定量的な生理学的画像を得るための手段として有用である。 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 等のポジトロン放出核種は、生物学的に活性なトレーサー中にその化学的挙動に影響を与えないで導入できるからである。PETにおいて用いられるポジトロン放出核種のうち、 ^{11}C による被標識化合物の標識化は、通常 ^{11}C ヨウ化メチルを標識化剤として用いるが、 ^{11}C の半減期が20.4分と短いため、必要に応じて使用現場で迅速に合成することが必要である。

【0003】

従来、 $[^{11}\text{C}]$ 標識薬剤、たとえば $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 合成には $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ を出発物質として、 $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ およびHIとの反応により生成した $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を反応中間体として利用することにより得るのが最も一般的である（たとえば、非特許文献1）。この方法においては高収率で、しかも安定的に $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ が得られるが、難点は準備作業が大変であること、高い比放射能が得られにくいこと、繰り返し製造にも不向きなことである。これに対し、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ を出発物質とし、 I_2 との反応により直接 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を製造する方法は、収量は半分程度に低下するが、繰り返し製造に適していること、準備作業が簡単なこと、高比放射能化に適していること、等の利点を有する（たとえば、非特許文献2）。しかし、この方法は一般的に、第1段階で $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ を製造し、その後で触媒により、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ に変換し、これを I_2 蒸気と一緒に石英製反応管内を循環させることにより $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を生成させ、それを捕集して利用する方法である。この方法の難点は、 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ による汚染が避けられず、また、比較的高温で I_2 蒸気を循環させるため、7~8回の製造で I_2 を交換する必要があるが、さらに経路内で I_2 が詰まり易いことである。さらに循環などの作業のために時間がかかり、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ が減衰して消失し易い。

【0004】

一方、循環させないシングルパス法も提案されており、この方法は循環に伴う上記の難点は自動的に解消されるが、当然に収率は低下することになる（非特許文献3）。

【0005】

10

20

30

40

50

さらに、ターゲットガスに水素を混合し、ターゲット内で直接に $^{11}\text{C}\text{H}_4$ を製造する方法も知られており、この方法とシングルパス I_2 法を組合わせた $^{11}\text{C}\text{H}_3\text{I}$ の製造方法も検討されているが、高比放射能化を達成するための具体的方法などについては知られていなかった(非特許文献4)。

【0006】

【非特許文献1】

Suzuki K. et al., Computer Controlled Large Scale Production of High Specific activity [^{11}C]Ro15-1788 for PET Studies of Benzodiazepine Receptors. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 36, 971 - 976, 1985

【非特許文献2】

Larsen P., et al., Synthesis of [^{11}C]Iodomethane by Iodination of [^{11}C]Methane. Appl. Radiat. Isot. 48, 153 - 157, 1997.

【非特許文献3】

Link M. J. et al., Production of [^{11}C]CH₃I by single Pass Reaction of [^{11}C]CH₄ with I₂. Nucl. Med. & Biol. 24, 93 - 97, 1997.

【非特許文献4】

Noguchi J., Mutoh M., Suzuki K. Optimization of the single Pass I₂ Method for [^{11}C]CH₃I Synthesis and its application to [^{11}C]Ro15-4513 Synthesis. J. Labelled Cpd. Radiopharm. 44 (suppl.1), S995 - S996, 2001.

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記の従来法の難点を克服し、高比放射能化が期待でき、しかも高収率を維持しうる $^{11}\text{C}\text{H}_3\text{I}$ の製造方法を提供する。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明は、水素ガスを含む窒素ガスにプロトンを照射することにより生成した ^{11}C を照射容器内で直接に $^{11}\text{C}\text{H}_4$ に変換し、ついでこれをハロゲンガスと反応管内で反応させて $^{11}\text{C}\text{H}_3\text{X}$ (Xはハロゲン原子を示す)を生成させる方法において、該照射容器内を予めプロトンにより予備照射して、混入している非放射性炭素を除去した後に本照射すること、ならびに該 $^{11}\text{C}\text{H}_3\text{X}$ および該ハロゲンガスを、該反応管内を循環させないシングルパス法により、該反応管内を通過させること、およびその最適条件を提供すること、を特徴とする $^{11}\text{C}\text{H}_3\text{X}$ の製造方法、を要旨とする。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明の $^{11}\text{C}\text{H}_3\text{X}$ の製造方法においては、水素ガスを含む窒素ガスにプロトンを照射することにより生成した ^{11}C を照射容器内で直接に $^{11}\text{C}\text{H}_4$ に変換し、ついでこれをハロゲンガスと反応管内で反応させて $^{11}\text{C}\text{H}_3\text{X}$ (Xはハロゲン原子を示す)を生成させる方法において、該照射容器内を予めプロトンにより予備照射して、混入している非放射性炭素を除去した後に、本照射すること、ならびに該 $^{11}\text{C}\text{H}_3\text{X}$ および該ハロゲンガスを該反応管内を循環させないシングルパス法により、該反応管内を通過させる。上記の予備照射は、本照射と同程度もしくはそれより大きい電流値で比較的短時間行われるのが好適である。上記の水素ガスを含む不活性ガスにおける水素ガス濃度は、通常2~20%、好適には3~10%程度である。上記のハロゲンとしては通常ヨウ素もしくは臭素である。上記の照射容器はアルミニウム製もしくはアルミニウム合金製であるのが好ましく、さらには切削油等の炭素を含有する流体を用いずに旋盤加工されたものが好ましい。さらに、上記反応管はハロゲン反応管部および主反応管部よりなり、主反応管部は好ましくは石英製である。そして、ハロゲン反応管部内の温度は通常室温~90℃、好ましくは40~70℃である。一方、主反応管部内の温度は通常500~850℃、好ましくは580~700℃である。また、反応系におけるガス流量は通常10~300mL/分、好適には30~150mL/分である。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 0 】

本発明の好適な実施態様についてさらに説明する。

1) 照射容器内における $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ の直接製造:

たとえば5%程度の H_2 を含む N_2 ガスに、たとえば1.4 MeV程度のエネルギーを有するプロトンを照射すると、生成した ^{11}C の90%程度は照射容器内で直接 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ として生成する。この $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ を標識反応の出発物質として利用することにより、大気中および試薬中に吸蔵されている CO_2 によるその後の汚染が回避できる。また、 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ を捕集し、還元剤で $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ に変換する必要がないため、合成経路が簡略化され、汚染のリスクが回避できるとともに、そのための時間も不要となるため、 ^{11}C の時間減衰による損失も防ぐことができ、高比放射能化に有利である。

10

2) シングルパスヨウ素法の採用:

これにより、循環用のポンプ、生成した $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 捕集用のトラップ、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 離脱用のヒータ、これらに関連するバルブ類等も不要となり、装置が極めて簡素化される。さらに、合成時間も短縮しうる。この結果、1)と同様に、非放射性炭素による同位体希釈が低減され、時間減衰による ^{11}C の損失も低下する。また、これらの簡素化により装置の小型化が可能になり、狭いホットセル内に設置するのに有利である。

3) 反応条件の最適化:

シングルパス法を採用した場合、収率の低下が予想される。これを防ぐために、ヨウ素カラム温度、反応温度、ガス流量の最適化を図り、循環法に近い反応収率を達成し得る。これにより、合成経路の大幅な簡素化、合成時間の短縮、同位体希釈の回避が可能となる。

20

4) 予備照射の採用:

本照射の前に照射容器を実際の条件で短時間照射し、照射容器内もしくは表面に混入している非放射性炭素を焼出し、生成物を廃棄して再度ガスを充填した。この操作を数回繰り返して残留非放射性炭素の除去を行なった。この際、 ^{11}C 、 ^{13}N 等の短寿命核種が高濃度に生成するため、そのままガスを外部に排出できない。したがって、たとえばモレキュラーシーブを充填した捕集管、および内部に邪魔板のある100L程度の排気タンクを通して生成ガスを廃棄することにより、放射能を減衰させうる。このようにして、本来混入するであろう照射容器内の非放射性炭素の混入を防止しうる。

5) 照射容器のクリーン加工:

照射容器材料としては、たとえばアルミニウムまたはアルミニウム合金、好適にはA5056等が用いられる。通常、これらの材料は切削油を用いて旋盤加工されるが、本発明においては切削油を使用しないのが好適である。これは、微量に残存した油が照射により分解され非放射性炭素として系内に混入することを防ぐためである。さらに、組み立てに際しては、ゴム製のオーリング等を使用しないですべて金属製のシールを使用するのが好適である。

30

【 0 0 1 1 】

本発明の合成系統図の一例を図1に示す。

【 0 0 1 2 】

この図1は $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 合成とそれを利用して $[^{11}\text{C}]$ 標識化合物を製造するまでの系統図の1例を示す。

40

【 0 0 1 3 】

V1~V12; 電磁弁(特にV1, V2は高圧用)、PG-1~PG-2; 圧力センサー、RG; 圧力レギュレーター、RI-1~RI-2; 放射能センサー、FM/FC; マスフローメーター/コントローラー、1; アルミニウムまたはアルミニウム合金製照射容器、2; ヨウ素反応部で、ヨウ素結晶数グラムを石英管内に充填し前後を石英ウールで挟み込んだ構造になっている。周りは電気炉1で囲まれ温度調節ができる。3; 石英製主反応管部; 石英製空カラムを電気炉2で囲み、800℃まで温度調節できるようにしたもの; である。

【 0 0 1 4 】

水素を5%含む高純度窒素ガスをV1を開いてPG-1が1.5気圧になるまで照射容器中

50

に充填し、V1を閉じる。18MeVプロトン20 μ Aで30分程度照射し、V2, V3, V5, V6, V7経由で照射ガスを流す。このとき照射容器中で、 $^{14}\text{N}(p, \)^{11}\text{C}$ 反応で生成した ^{11}C CH₄は液体Ar温度下、Porapak Q(商標)トラップに捕集される。捕集終了後、液体Arを除き、トラップを加熱しながら所定の温度に保った反応管に、V4, V5, V6、反応管、V8, V9, V10, V11経由でHeガスを所定の流速で流し、 ^{11}C CH₄を ^{11}C CH₃Iに変換し、反応容器中に捕集する。この際、不純物は反応管出口のアスカライト(商標)および途中に挿入したアスカライトで除去される。反応容器は事前に反応基質を含んだ溶媒を入れ、冷風で冷却しておくこと ^{11}C CH₃Iの捕集効率も向上し、時間も短縮されるため収率の向上にも効果的である。反応終了後反応混合物はHPLC(高速液体クロマトグラフ)に送られ、精製され、調剤処理を施された後、薬剤となる。

10

【0015】

図1に示すように、事前に照射容器(1)に5%水素ガスを含む窒素ガスを15気圧程度充填し、サイクロトロンで加速した18MeVのプロトンを20 μ A程度で数分間照射し、排気する。この処置を2~3回繰り返す。その後、同一条件で本照射を30分程度行う。これにより照射容器(1)内で $^{14}\text{N}(p, \)^{11}\text{C}$ 反応で ^{11}C を製造すると同時に ^{11}C CH₄に変換した。照射終了後、直ちに ^{11}C CH₄をターゲットガスとともに液体アルゴンで冷却したPorapak Q(商標)トラップに通すことにより ^{11}C CH₄を捕集した。照射容器(1)内に生成した ^{11}C CH₄を液体アルゴンで冷却したPorapak Q(商標)に捕集し、その他のガスは廃棄ライン経由で排気される。捕集終了を放射能モニターRI-1で確認し、液体アルゴンを取り除く。Heガスをマスフローコントローラ・モニタ(図中FM/FC)で好ましくは50mL/分に制御しつつPorapak Qカラムに流し、 ^{11}C CH₄を反応管(ヨウ素反応管部(2)、石英製主反応カラム(3))に輸送する。ヨウ素を充填したヨウ素反応管部(2)(50)、何も充填していない石英製主反応管部(3)(630)を通過する際に ^{11}C CH₄は ^{11}C CH₃Iに変換され、固体二酸化炭素(「ドライアイス」)または液体窒素の吹き付け等で冷却した容器中に捕集する。この際、反応管出口付近および途中に挿入した精製管で導入されたヨウ素は除去される。このとき、好ましくはアスカライト(商標)(水酸化ナトリウム系の二酸化炭素吸収剤)を充填しておくことさらに効率が良くなるので好適である。さらに、上記ヨウ素を除去した後、 ^{11}C CH₃Iを反応容器中に前もって入れておいた溶媒中に捕集し、このとき、溶媒中に反応基質を予め入れておき、所定の反応をさせた後、高速液体クロマトグラフ(HPLC)等を用いて分離精製し、調剤処理を施すことにより様々な ^{11}C 標識薬剤を得ることができる。

20

30

【0016】

本発明方法によれば、照射容器内における ^{11}C CH₄の直接生成は、数 μ A程度の弱い電流値では98%程度と極めて高い収率が得られるが、電流値を増大させるとその収率は次第に低下し、20 μ A(程度)では90%程度にまで低下したが、実用的には十分な収率である。

【0017】

一方、 ^{11}C CH₄から ^{11}C CH₃Iへの変換に対し、ヨウ素反応管部温度、石英製主反応管部温度、Heガス流速をパラメータとしてその最適化を図った。 ^{11}C CH₄から ^{11}C CH₃Iへ変換する際の最適条件を求めるため、ヨウ素反応管温度、主反応管温度、Heガス流速をパラメータとして実験を行った。

40

【0018】

(a)ヨウ素反応管温度の影響;主反応管温度を660、Heガス流速を50mL/分と固定し、ヨウ素反応管温度を40~70まで変化させその収率変化を測定した。その結果、50で最大の収率が得られた。また、ヨウ素反応管温度が今回の測定範囲温度外であっても収量は低下するが ^{11}C CH₃Iは生成するであろうことが推測された。

【0019】

(b)主反応管温度の影響;ヨウ素反応管温度を50、Heガス流速を50mL/分と固定し、主反応管温度を580~700まで変化させ、 ^{11}C CH₃Iの収率に対す

50

る影響を調べた。その結果、630 で最大の収率が得られた。また、主反応管温度が今回の測定範囲温度外であっても収量は低下するが $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ は生成するであろうことが推測された。

【0020】

(c) He ガス流速の影響；ヨウ素反応管温度を50、主反応管温度を630と固定し、He ガス流速を30~100 mL/分まで変化させ、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ の収率に対する影響を調べた。その結果、50 mL/分で最大の収率が得られた。また、He ガス流速が今回の測定範囲流量外であっても収量は低下するが $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ は生成するであろうことが推測された。

【0021】

その結果を図2に示す。図2において、すなわち、ヨウ素反応管部温度50、石英製主反応管部温度630、He ガス流速50 mL/分のとき、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ についての $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ への変換収率は最高の43%に達した。

【0022】

このようにして合成した $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を用いて、ベンゾジアゼピン受容体の部分インバーサントゴニストである、臨床利用可能な $[^{11}\text{C}]\text{Ro15-4513}$ を比放射能127 +/- 69 Ci/ μmol 、合成終了時における収量41 +/- 13 mCiを得ることができた。この水準は、比放射能で従来の最高水準の10倍程度、収量は1/2~1/3程度であった。収量は少ないとはいえ、2例のPET検査を行うのに十分な量であった。

【0023】

【発明の効果】

本発明によれば、高比放射能 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 等を比較的高収率で安定的に、しかも、同じセットでたとえば30回以上、繰り返し製造しうる製造方法を提供しうる。従って、極微量で強い生理活性を発現する超高生理活性物質の生体内挙動、脳内において極微量しか存在しない神経受容体の定量化等、従来未開拓の分野であった極低濃度領域の研究の発展に寄与することが期待される。これは、医学、生理学分野だけでなく、超高感度計測を必要とし、また非侵襲的外部計測を必要とするような一般的な領域にも応用が期待される。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の合成系統図の一例を示す。

【図2】反応条件の最適化を図るため種々の条件で反応を行った結果を示す。

【符号の説明】

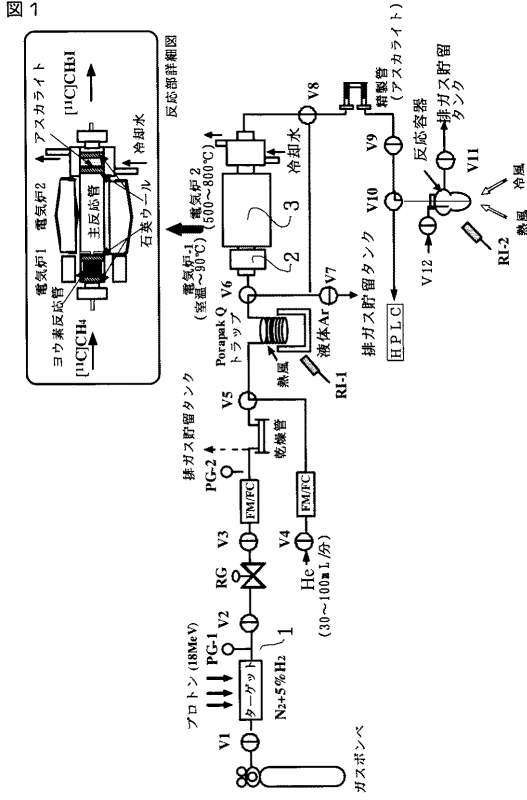
- 1 ... 照射容器
- 2 ... ヨウ素反応管部
- 3 ... 石英製主反応管部

10

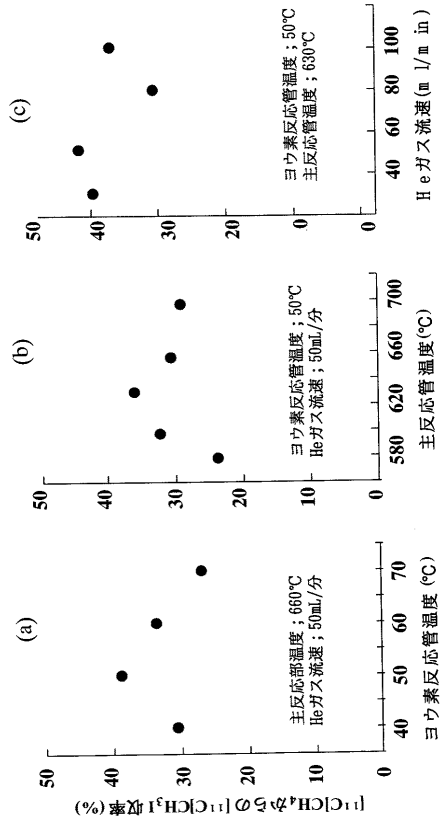
20

30

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(72)発明者 鈴木 和年

千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内

審査官 藤森 知郎

(56)参考文献 特開昭60-243034(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)

C07B 59/00