

固相抽出法による迅速・効率的な PET 薬剤の製剤化

寺崎一典¹ 石川洋一² 小豆島正典³ 別府高明⁴ 後藤祥子⁵ 岩田 錬²

¹岩手医科大学サイクロトンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

²東北大学サイクロトン・ラジオアイソトープセンター
980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉

³岩手医科大学歯科放射線学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

⁴岩手医科大学脳神経外科学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

⁵日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1 はじめに

固相抽出 (SPE : Solid Phase Extraction) は、主に化学分析の前処理として化合物を分離、あるいは濃縮するために用いられ、目的とする化合物と不純物とを物理・化学的性質に基づいて分離する方法である。PET 製剤への応用としては、現在、標準的に使用されているカセット型の FDG 製造のように、¹⁸F-標識化合物合成の最初のステップである ¹⁸F の分離回収は、ほとんどの場合カートリッジ型の陰イオン交換樹脂が用いられ、C18 がアルカリ加水分解と精製に、さらには製造の最終工程である製剤化は tC18、アルミナで行われている。また、¹¹C]メチオニン¹⁾、¹¹C]コリン²⁾などのオンカラム標識合成、分取 HPLC に注入前の粗精製に用いられており、固相抽出は、もはや PET 薬剤製造にとって不可欠な手法になっている。近年、固相抽出が最終製剤の調製に広く用いられ、米国 FDA で認可された ¹⁸F-標識アミロイドイメージング剤が 10%エタノール製剤として販売されている背景もあり、固相抽出による製剤化法 (以下、SPE 法と略) は合理的、迅速、かつ確実な方法として今後急速に普及することが予想される。一方、固相抽出の溶出液であるエタノールは、放射線分解防止と可溶化にとって有効な添加剤ではあるが、国内での PET 領域におけるエタノール含有製剤の臨床利用は、エタノールに対する副作用の危惧から、積極的に行われていない。

通常 PET 薬剤の製剤化は、標識反応物を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分離・精製し、目的化合物のフラクションを分取し、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を加熱しながら減圧留去し、残渣を生理食塩水に溶解して製する (以下、エバポレーター法と略)。しかしながら、この方法は製剤ごとに設定さ

れる条件が異なり、工程の複雑さから、経験的な積み上げに頼る部分も多く、再現性と信頼性を確保することが難しい。製剤化は薬剤製造における重要な最終工程ではあるが、エバポレーター法は、安定な製造を妨げる多くの不確実要素を含んでおり、このことを十分に認識する必要がある。具体的な問題点を以下に示す。(1) 熱に不安定な化合物に対しては適応できず、放射線分解の影響を受けやすい。(2) 一定の乾燥状態を得るのが難しく、フラスコからの乾固物の回収率は不安定である。(3) 複数の製剤化に使用するエバポレーターに起因するクロスコンタミネーションの危険性を持っている。(4) 工程は比較的時間を要し、乾燥状態は目視に頼らなければならず合成の自動化には適していない、などである。一方、固相抽出法による製剤化は、使い捨ての固相抽出カラムを使い、目的化合物を含む HPLC 分取液の精製が短時間で済み、精製物は少量のエタノールで効率よく回収され、そのまま投与可能なエタノール濃度に希釈して注射製剤とすることができる。さらに、これらの工程は合成装置による完全自動化が可能であり、合成プログラムのパラメーターを大きく変更することなしに種々の薬剤に対応できる。また、エバポレーター法と異なり、SPE 法は PET 製剤 GMP (Good Manufacturing Practice) への適合性も高く、製造作業者の負担、放射線被曝を大幅に軽減できる方法として期待されている⁸⁾。

本報告は、臨床的有用性が高く、従来エバポレーター法で実施されてきた数種の PET 製剤、 $[^{18}\text{F}]$ FRP-170 (低酸素細胞イメージング剤)、 $[^{18}\text{F}]$ AV-45 (アミロイド β イメージング剤) $[^{11}\text{C}]$ PK11195 (末梢性ベンゾジアゼピンレセプターリガンド)、 $[^{11}\text{C}]$ PIB (アミロイド β イメージング剤) 製剤の調製を SPE 法で試み、カートリッジの選択、HPLC 分取液の希釈、洗浄およびエタノール溶出の各工程を最適化した。

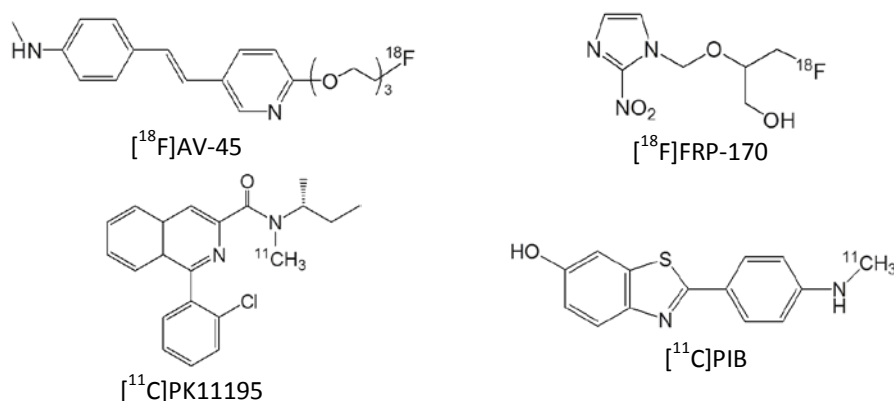


図 1 固相抽出法による製剤化を実施する PET 薬剤

2 方法

2-1 SPE・製剤化モジュール

SPE・製剤化装置は図 2 に示すように、モジュールの前面には、HPLC 分取液を水希釈するための希釈用リザーバー (容量 25~60 mL)、SPE カートリッジの洗浄液用 (20 mL) および溶出液用 (2 mL) のガラスリザーバーを配置している。また、SPE カートリッジの背面 (装置内部) に設置した放射能センサーによって、放射能のモニタリングが可能であり、カートリッジへの通液、水洗浄、および溶出の各工程を確実に実施でき、さらに生理食塩水による溶出液の希釈、濾過滅菌を経て最終の製剤調製までを自動で行うことができる。液の移送は窒素ガス圧利用し、モジュール導入口にはガス調圧器が設置されており、通液速度の可変が可能であるためイオン交換樹脂カラムなど低速での通液が必要な場合にも対応できる。また、HPLC 分取液を希釈リザーバーに導入した後、配管内に残留する液はガスパージによってロスなく回収できる機能を有している。本モジュールの制御には、USB 対応のインターフェースモジュールを通して動作する専用のプログラムを、LabView (National Instruments 社) を用いて開発した。

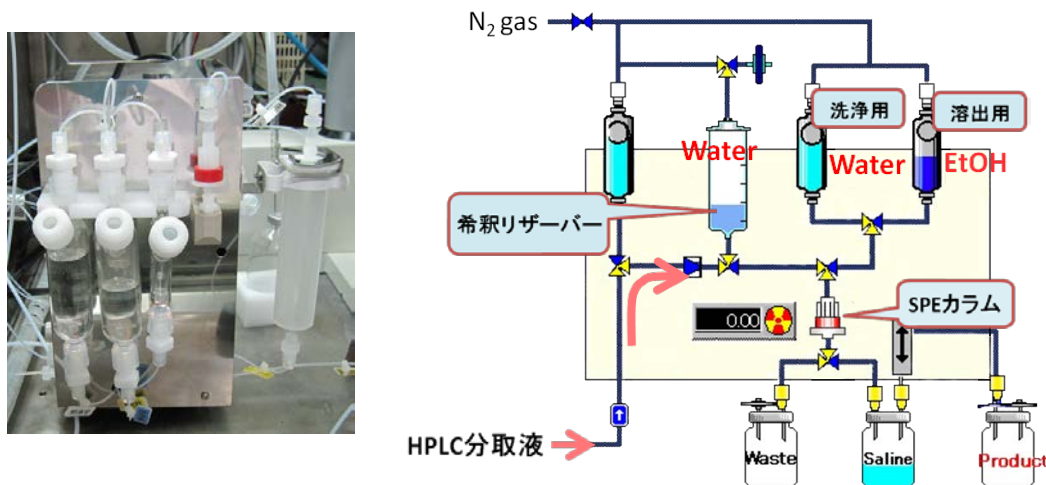


図3 SPE・製剤化モジュールの系統図

2-2 $[^{11}\text{C}]$ PK11195 および $[^{11}\text{C}]$ PIB のループ標識合成^{3,4)}

$[^{11}\text{C}]$ PK11195 にはメチルエチルケトン (MEK) (60 μL) を用い、約 1 mg の反応基質 Desmethyl-PK11195 (PharmaSynth AS, Estonia) を溶解し、1 M テトラブチルアンモニウムヒドロキッド (TBAOH) のメタノール溶液 (6 μL) を加えた。調製した反応基質溶液は標識ループ (テフゼル、 ϕ 0.75 mm、100 cm、ループ容量: 441 μL) に注入し、ループ全体に分散させ保持させた。 $[^{11}\text{C}]$ PIB に対しては反応基質 2-(4'-Aminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole (6-OH-BTA-0) (PharmaSynth AS, Estonia) 1 mg をシクロヘキサノン (CHO) (60 μL) に溶解し、反応ループに注入した。

標識前駆体 $[^{11}\text{C}]$ メチルトリフレート ($[^{11}\text{C}]$ MeOTf) の合成は次のように行った⁵⁾。 $[^{11}\text{C}]$ CO₂ を 0.1 M Lithium aluminium hydride/ THF (ABX) とヨウ化水素酸によって $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルを合成した後、ヘリウム気流下 (20 mL/min)、210°C に加熱した銀トリフレート (AgOTf)-Graphpac GC カラムに通し、 $[^{11}\text{C}]$ MeOTf へ変換、これをループに導入した。ループ近傍に設置した放射能センサーの値が最大に達した後、ガスフローを停止し、さらに反応を促進させるため 30 秒間放置させた。続いて、ループ内の反応物を 2 mL の HPLC 溶離液で洗い出し、HPLC インジェクションユニットのリザーバーに移送した後、HPLC で分離精製を行った。分離条件は次の通りである。HPLC 分取カラム: YMC-Pack ODS-A-323 (YMC)、溶離液: アセトニトリル/H₂O (PK11195: 70/30、PIB: 50/50)、流速: 4 mL/min。

2-3 $[^{11}\text{C}]$ PK11195 および $[^{11}\text{C}]$ PIB の製剤化

HPLC 分画液 (4~6 mL) をあらかじめ注射用蒸留水または 0.5% アスコルビン酸ナトリウム液 (20 mL) を入れた希釈用リザーバーに分取した後、ヘリウムガスで分取ラインをパージし残留液をリザーバーに導入した。その後、分取希釈液を 10 mL のエタノール、および注射用蒸留水で活性化した Sep-Pak C18 Light カートリッジ (日本ウォーターズ) に通した後、注射用蒸留水または 0.5% アスコルビン酸ナトリウム液 (15 mL) で洗浄した。精製物を無水エタノール (0.6 mL、扶桑薬品工業) で溶出し、これを生理食塩水 (5 mL) の入った無菌バイアルに回収し、Millex-GV フィルター (ϕ 13 mm、メルクミリポア) に通して、生理食塩水 (15 mL) の入った無菌バイアル (30 mL) に捕集し注射剤とした。

2.4 $[^{18}\text{F}]$ FRP-170 の合成⁶⁾

$[^{18}\text{F}]$ フッ素の製造は、サイクロトロン (MCY-1750、島津製作所) で加速した陽子ビームを $[^{18}\text{O}]$ H₂O ($\geq 98\%$ 、

太陽日酸)に照射し、 $[^{18}\text{F}]$ フッ素イオンを Sep-Pak QMA (Waters) (炭酸イオン型)に通じて吸着させた。

$[^{18}\text{F}]$ フッ素イオンを K.222 (20 mg) と炭酸カリウム (4 mg) を含むアセトニトリル (0.7 mL) と Milli-Q 水 (0.3 mL) との混液 1 mL で溶出し、反応容器に導入した。ヘリウムガス気流下で溶媒を加熱乾固し、無水アセトニトリル (0.7 mL) を加え、共沸留去によって無水化処理を行った。

DMF (0.7 ml) に溶解した反応基質 (4 mg) を加え、 110°C 、6 分間のフッ素化反応を行った。冷却後 0.05 M HCl (5 ml) を加え、中間精製モジュールに導入し、Sep-Pak C18 Long カートリッジ (日本ウォーターズ)に通した後、 H_2O (5 ml) で反応容器と C18 カートリッジを洗浄した。次に、C18 カートリッジに 0.5 M NaOH (1 ml) を満たし、室温下 3 分間放置してオンカラム的に加水分解を行った。C18 カートリッジを H_2O (1 ml) で洗浄して大部分の NaOH を除去後、加水分解生成物を無水アセトニトリルと酢酸の混合溶媒 (アセトニトリル 0.35 ml、酢酸 0.10 ml) で溶出し、水で希釈した後、分取 HPLC により目的生成物の分離精製を行った。分離条件は次の通りである。HPLC 分取カラム: YMC ODS A-324 (10×300 mm)、溶離液: アセトニトリル/ H_2O (12/88)、流速: 3.0 ml/min。

2-5 $[^{18}\text{F}]$ FRP-170 の製剤化

約 17 分後に溶出する $[^{18}\text{F}]$ FRP-170 の画分液 (約 4.5 mL) を、注射用蒸留水 (30 mL) を入れたリザーバーに分取し、分取液回収ラインの残留液をヘリウムガスでパージし、リザーバーに導入した。あらかじめ 10 mL のエタノール、および注射用蒸留水で活性化した Supelclean ENVI-Carb (Sigma-Aldrich) に通し、注射用蒸留水 (15 mL) で洗浄した。精製物を無水エタノール (0.6 mL、扶桑薬品工業) で溶出し、これを生理食塩水 (5 mL) の入った無菌バイアルに回収し、Millex-GV フィルターに通して、生理食塩水 (15 mL) の入った無菌バイアル (30 mL) に捕集し $[^{18}\text{F}]$ FRP-170 注射液とした。

2.6 製剤の溶解性と安定性の試験

SPE 法で得られるエタノール溶出液 (100%) を生理食塩水でエタノール濃度 10% から 1% まで段階的に希釈し、調製直後および経時的に ($[^{18}\text{F}]$ FRP-170、 $[^{18}\text{F}]$ AV-45 は 5 時間まで、 $[^{11}\text{C}]$ PK11195、 $[^{11}\text{C}]$ PIB では 2 時間まで) 放射化学的純度を測定し、放射線分解の抑制に効果的なエタノール濃度を設定した。同様に上記のエタノール濃度について、調製直後の UV クロマトグラムのピーク面積値を 100% として、時間経過後のピーク面積値との比から製剤の溶解性が保持されているか評価した。

表 1 SPE 法を適用する PET 薬剤の合成法のまとめ

	$[^{18}\text{F}]$ AV-45	$[^{18}\text{F}]$ FRP-170	$[^{11}\text{C}]$ PIB	$[^{11}\text{C}]$ PK11195
標識反応	$[\text{K}^+/\text{K}.222]^{18}\text{F}^-$	$[\text{K}^+/\text{K}.222]^{18}\text{F}^-$	$^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{OTf}$ (loop 法)	$^{11}\text{C}-\text{CHO}_3\text{Tf}$ (loop 法)
反応溶媒	DMSO	DMF	CHO	MEK (Base: TBAOH)
加水分解	HCl	NaOH	—	—
中間精製	SPE	SPE	—	—
分取 HPLC	$\text{CH}_3\text{CN}/0.5\% \text{ASC}$ (55/45)	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{Water}$ (12/88)	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{Water}$ (50/50)	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{Water}$ (70/30)

ASC: アスכולビン酸ナトリウム

3 結果および考察

SPE 法による製剤化は使い捨ての固相抽出カートリッジを使い、迅速な精製を可能にする。精製物の溶出は通常エタノールで行われるため、そのまま投与可能なエタノール濃度に希釈して注射製剤とすることができる。エタノールは放射線分解防止と可溶化のため理想的な添加剤であるが、コールド体の溶解性やエタノールの副作用を十分に考慮し、製剤の安定性が保持できる最適なエタノール濃度を設定する必要がある。

抗がん剤など比較的高濃度のエタノールを含む多くの非放射性医薬品が使用されているが、PET エタノール製剤に関してはほとんど普及していない。その要因として、国内メーカーの供給する自動合成装置がエバポレーターによる製剤化を想定した仕様であり、SPE 法に対応できる新たな装置開発が進展しなかったこと、また、静脈内投与を基本とする PET 薬剤の場合、エタノールに対する副作用に関して、安全な臨床利用についての信頼できる指針がないことが国内で普及しない要因と考えられる。また、エタノールを含む放射性薬剤を安全に使用するためにはいくつかの問題に対処しなければならない。PET 製剤のエタノールの濃度は多くの場合、10%程度に設定される場合が多いが、国内での使用を考えた時、人種的にアルコールに対する耐性が低いことから、より低濃度のエタノール製剤として使用することが重要となってくる。

SPE による製剤化を実施するにあたり、目的化合物の物理・化学的特性に基づいて SPE カラムの種類と充填剤の容量を適切に選定することが重要である。通常、PET 製剤の多くが脂溶性化合物であるため、逆送系の C18 あるいは tC18 (trifunctional C18) カラムなどが適用できる。今回、SPE 製剤化を試みる^[18F]AV-45、^[11C]PK11195、^[11C]PIB は高脂溶性化合物であるので、C18 による SPE 精製が可能であることが想到できる。しかしながら、^[18F]FRP-170 は極性化合物であることから C18 とは異なる保持モードの充填剤を用いなければならない。

SPE 固定相への効率的な保持を実現するためには、溶離液の有機溶媒組成、目的化合物の性質を考慮しながら、HPLC 分取液を水希釈によって、溶媒の極性を高くして、目的物の疎水性を増加させる状態に最適な希釈率を設定する必要がある。表 2 に示すように、いずれの化合物も HPLC 分取液 (4~5 mL) に対して 4~5 倍の希釈水 (15~30 mL)、5~7 mL/min の通液速度でほとんどブレイクスルーなく、目的物は確実に C18、あるいは ENVI-Carb に保持されることが確認された。SPE 精製後のエタノール溶出は、レギュラータイプの Sep-Pak plus C18 の充填剤量は 360 mg であるため、効率的な回収には 2 mL 以上のエタノールを必要とし、その結果、注射液のエタノール濃度を高くしてしまう。一方、Light タイプの C18 (Sep-Pak plus C18 light) は 130 mg であり、より少量のエタノールで効率的な回収が可能となる。したがって、また、本実験では C18 Light あるいは充填剤量が 100 mg 程度の固相カラムを用いて製剤化を行った。エタノールによる回収操作は、カートリッジ内に残留するエタノール量を 0.1 mL とし、その上で効果的な回収率が得られる最小エタノールを 0.6 mL (回収されるエタノール量は 0.5 mL) に設定した。さらに、注射剤の調製は、回収されるエタノール 0.5 mL を 20 mL の生理食塩水で希釈し、その結果得られるエタノール濃度 2.5% (v/v) の注射剤について安定性試験を実施した。

^[11C]PIB および^[11C]PK11195 の製剤化

¹¹C-標識薬剤の場合、その短半減期核種 ¹¹C (T=20 min) ゆえに製剤化は迅速に実施されなければならない。図 3 は C18 カートリッジの放射能の推移を示している。C18 への通液で放射能が上昇し、カートリッジの洗浄の間に ¹¹C の半減期に従って放射能値は低下するが、0.6 mL のエタノールで ¹¹C-標識体が効率的に回収されていることが明確わかる。通常、エバポレーター法では 10 分以上を要するのに対して、SPE 法では^[11C]PIB、^[11C]PK11195 とともに C18 カートリッジに通液を開始して 6 分以内に注射剤を得ることができる。しかしながら、C18 カートリッジの微小容積に放射能が濃縮するため放射線分解が生じる傾向があり、特に^[11C]PIB ではその影響が強く表れ、実際に注射用水を精製に用いた場合、放射線分解に由来すると思われる放射性分解物が確認された (ゲーターは示していない)。このため、HPLC 分取液の希釈、洗浄液には 0.5% (v/w) アスコルビン酸ナトリウム液を用いた。その結果、注射用水を用いた場合に比べ、放射化学的純度は

わずかながら改善した。また、エバポレーター法では乾燥後の残渣の溶解にはポリソルベート 80 などの可溶性剤の添加を必要とするが、SPE 法を適用する場合は、エタノールを含有 (2.5% v/v) するので添加剤は不要となった。

[¹⁸F]FRP-170 の製剤化

[¹⁸F]FRP-170 のエバポレーターを用いる製剤化は、水と共沸混合液をつくるエタノールを数回に分けて添加し、迅速に溶媒を留去して残渣を生理食塩水に溶解して製する。しかしながら、[¹⁸F]FRP-170 は放射線分解を起こしやすく、特に、エバポレーターの際に分解が促進し、その結果として放射化学的純度を低下させ、高純度の[¹⁸F]FRP-170 を安定に再現性良く得るのは困難であった。また、放射線分解防止に有効とされるアスコルビン酸の添加は逆に分解を助長することが報告されている⁶⁾。この問題点を解決するためエバポレーター法に替わる SPE 法による製剤化を検討した。SPE 法を実施するにあたっては、FRP-170 が比較的極性が高く、逆相系の C18 ではトラップされにくいいため、グラファイトカーボンを充填剤する Supelclean ENVI-Carb (充填剤量: 100 mg, Sigma-Aldrich) の適用を試みた。この固相は極性化合物の濃縮が可能で、活性炭にみられるようなマイクロポーラが存在しないため少量の溶媒で高い回収率が得られる。図 3 に示すように、トラップ効率は、C18 を用いる他の薬剤に比べ低い傾向にあり (90~95%)、また、0.6 mL のエタノールによる回収率も低値を示した (80~88%)。送液は 0.1 MPa のガス加圧で行っており、加圧を制御することによってトラップ率、回収率は改善する可能性があるが、SPE 工程の迅速性を考慮して、上記条件は妥当であると判断した。

[¹⁸F]AV-45 の製剤化

[¹⁸F]AV-45 は高脂溶性化合物で、放射線分解を起こしやすい。エバポレーター法による製剤化では乾固の際に、わずかながら光異性化に起因する放射性不純物が生じるため、蛍光灯照明下を避けて遮光で実施しなければならない。しかしながら、エバポレーターの工程は、その乾燥状態を目視で判断する必要があり、遮光下で行うことは難しい。また、溶媒留去中は放射線分解を抑制するため、アスコルビン酸の添加が必要となり、また、AV-45 は水に溶解しないため、生理食塩液に溶解する際にはポリソルベート 80 などの溶解補助剤の使用が必須となる。以上のように、エバポレーター法による[¹⁸F]AV-45 の製剤化は、各工程で煩雑な操作が要求され、作業者の負担が大きく実用的ではない。それに対して SPE 法を適用することで、ほとんどの問題を解決できる。希釈液、洗浄液ともに 0.5%アスコルビン酸ナトリウム液を用いて、カートリッジへの通液を開始して、7 分以内に注射剤を得ることができた。また、注射剤の放射化学的純度は、多少放射性分解物が認められるものの、基準値 95%を満たしていた。洗浄液に注射水を用いた場合、カートリッジ内で著しく放射線分解が起り、固相抽出の工程にはアスコルビン酸の存在が不可欠であった。

表 2 に SPE 法による製剤化の設定条件を示す。薬剤によって SPE カラム、分取液の希釈倍率は多少異なるが、いずれの薬剤においても、良好なトラップ率、回収率が得られた。また、注射液中のアセトニトリルは基準値以下、他の残留溶媒は検出感度以下だった。実用時間内で純度は基準範囲内、溶解性の低下は認められず、2.5%のエタノール濃度は適切であると判断した。

SPE 法による製剤化を最適化したエタノール濃度を 2.5% (最終濃度) と設定した。この場合、製造量を 1850 MBq (液量: 20 mL)、投与放射エネルギーを 370 MBq (4 mL) と仮定すると、投与されるエタノール量は 100 μ L となる。エタノールを含む製剤が投与されたとき、最初に想定される副作用は、痛みと溶血である。このようなリスクを回避する方法はゆっくり投与することであり、大量の血液で急速に混じるため、注射部位でのアルコール濃度を下げることができる。実際の静脈投与に際しては、エタノールに対する過敏症、肝障害、神経疾患のないことを十分に確認し、投与に要する時間を可能な限りゆっくり注入することによって、エタノールの副作用の発現を防ぐことができる。

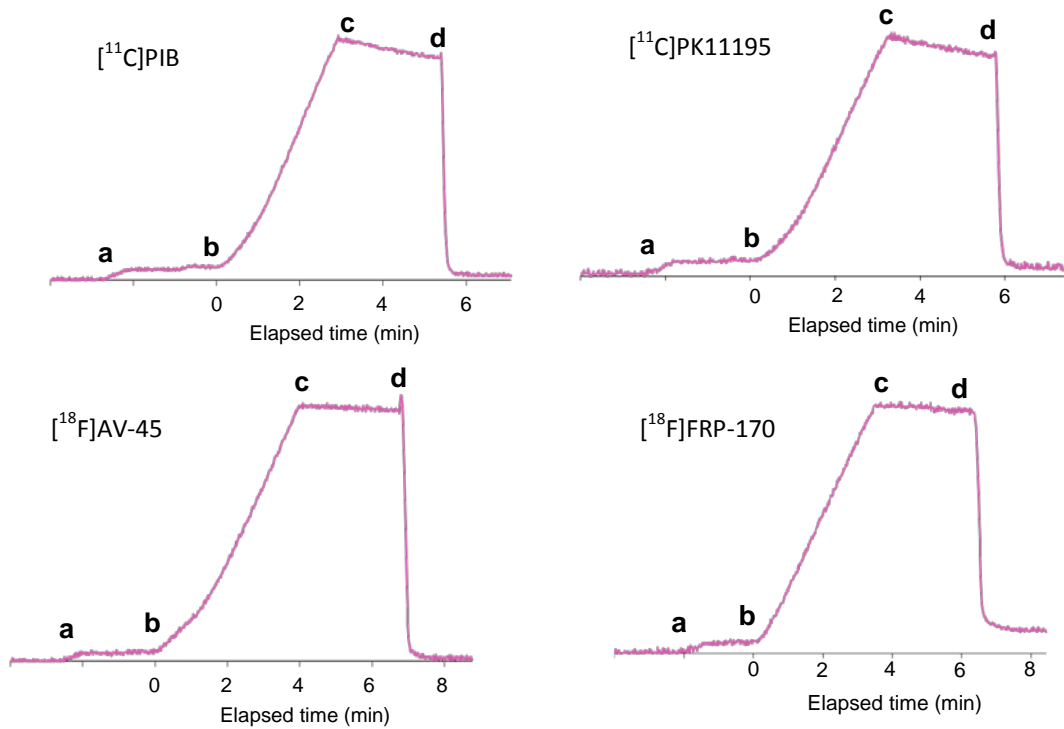


図3 SPE カートリッジの放射能の推移

a: 希釈リザーバーに HPLC 分取を導入、b: SPE カラムに通液、c: カラムの洗浄、d: エタノール (0.6 mL) で溶出。^[11C]PIB、^[18F]AV-45、^[18F]FRP-170 は Sep-Pak C18 Light を^[18F]FRP-170 は ENVI-Carb を使用した。

表2 固相抽出による製剤化のまとめ

	^[18F] AV-45	^[18F] FRP-170	^[11C] PIB	^[11C] PK11195
SPE カラム	Sep-Pak C18 Light	ENVI-Carb (100 mg)	Sep-Pak C18 Light	Sep-Pak C18 Light
希釈水	0.5% ASC 15 mL	注射用水 30 mL	0.5% ASC 15 mL	注射用水 20 mL
洗浄水	0.5% ASC 15 mL	注射用水 15 mL	0.5% ASC 15 mL	注射用水 15 mL
溶出液	EtOH (0.6 mL)	EtOH (0.6 mL)	EtOH (0.6 mL)	EtOH (0.6 mL)

ASC: アスコルビン酸ナトリウム

ENVI-Carb: グラファイトカーボンブラック

謝辞

本研究に関して、ご協力いただいた住友重機機械工業 加藤潤氏、および日本アイソトープ協会 仁科記念サイクロトロンセンターのスタッフのご協力を感謝申し上げます。

参考文献

1. Pascali C, Bogni A, Iwata R, Decise D, Crippa F, Bombardieri E. High efficiency preparation of [^{11}C]methionine by on-column [^{11}C]methylation on C18 Sep-Pak. *J Labelled Comp Radiopharm.* 1999; 42:715–724.
2. Pascali C, Bogni A, Iwata R, Cambie M, Bombardieri E. [^{11}C]Methylation on C18 Sep-Pak cartridge: a convenient way to produce [N-methyl- ^{11}C]choline. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2000; 43:195–203
3. Verdurand M, Bort G, Tadino V, Bonnefoi F, Le Bars D, Zimmer L. Automated radiosynthesis of the Pittsburg compound-B using a commercial synthesizer. *Nucl Med Commun.* 2008; 29(10):920–926.
4. Iwata R, Pascali C, Bogni A, Miyake Y, Yanai K, Ido T. A simple loop method for the automated preparation of [^{11}C]raclopride from [^{11}C]methyl triflate. *Appl Radiat Isotop.* 2001; 55:17–22.
5. Wilson A A, Garcia A, Houle S, Vasdev N. Utility of commercial radiosynthetic modules in captive solvent [^{11}C]methylation reactions. *J Label Compd Radiopharm.* 2009; 52:490–492.
6. Ishikawa Y, Iwata R, Furumoto S, Takai Y. Automated preparation of hypoxic cell marker [^{18}F]FRP-170 by on-column hydrolysis. *Appl Radiat Isot.* 2005; 62:705–710.
7. Liu Y, Zhu L, Plössl K, Choi SR, Qiao H, Sun X, Li S, Zha Z, Kung HF. Optimization of automated radiosynthesis of [^{18}F]AV-45: a new PET imaging agent for Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol.* 2010; 37(8):917-925.
8. Lemaire C, Plenevaux A, Aerts J, Del Fiore G, Brihaye C, Le Bars D, Comar D, Luxen A. Solid phase extraction: an alternative to the use of rotary evaporators for solvent removal in the rapid formulation of PET radiopharmaceuticals. *J Label Compd Radiopharm.* 1999; 42(1):63–75

Efficient formulation for PET radiopharmaceuticals using solid phase extraction

K. Terasaki¹, Y. Ishikawa², M. Shozushima³, T. Beppu⁴, S. Goto⁵ and R. Iwata²

¹ Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

² CYRIC, Tohoku University
Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan¹

³ Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505, Japan

⁴ Department of Neurosurgery, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505, Japan

⁵ Japan Radioisotope Association, Nishina Memorial Cyclotron Center
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

Abstract

Solid phase extraction (SPE) was used for the formulation of several radiopharmaceuticals. The products of the reaction are transferred by passing mobile phase to a semi-preparative HPLC system. The HPLC fraction containing the purified radiopharmaceutical was collected in a reservoir containing water for injection (15–30 mL). The diluted solution was passed through Sep Pak C18 or ENVI-Carb cartridge and the trapped radiopharmaceutical was washed with 15 mL of water for injection, elution of the radiopharmaceutical with 0.6 mL of ethanol into 5 mL of sterile isotonic saline solution. This solution was then dispensed through a 0.22 µm sterilizing filter into a 30 mL sterile pre-crimped septum-sealed vial containing 15 mL of sterile isotonic saline solution. The addition of 2.5% (v/v) ethanol to the radiopharmaceuticals composition was evaluated to determine if the solubility of the non-radioactive radiopharmaceuticals was sufficient to avoid the potential of precipitate formation. In all cases, a high radiochemical purity (>95%), organic solvent levels in the injectable solution were below the recommended limits. The SPE formulation proceeds with high yield, allows mild treatment of volatile molecules and heat sensitive compounds. This fast (6-8 min.) and easy to automate process can be considered as an alternative to the conventional methods (rotary evaporators).