

ループ標識法を用いた $[^{11}\text{C}]$ PE2I の合成:臨床利用のための基礎的検討

寺崎一典 小豆島正典*¹ 高橋 智*² 後藤祥子*³ 岩田 鍊*⁴

岩手医科大学サイクロロンセンター
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

*²岩手医科大学神経内科学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

*³日本アイソトープ協会仁科記念サイクロロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

*⁴東北大学サイクロロン RI センター
980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉

1 はじめに

$[^{11}\text{C}]$ PE2I はコカインと類似の化合物でドーパミントランスポーター (DAT) に対する選択性の高い PET リガンドである。従来、良く用いられてきた β - $[^{11}\text{C}]$ CFT が投与後 3-4 時間で平衡状態に達するのに対して $[^{11}\text{C}]$ PE2I は PET 撮像時間内に平衡に達する。なおかつ $[^{11}\text{C}]$ PE2I は他のモノアミントランスポーターとの親和性は低く、特異的なドーパミン作動性のシナプス前神経系のプローブとして、錐体外路系の疾患、特に、パーキンソン病への応用が期待されている^{1,2)}。

ループ標識法は、反応容器に満たした反応液にガス状の標識前駆体を吹き込むバッチ式の合成法と異なり、小さな内径を有するチューブをループ状にしたものに基質を溶かした反応液を入れ、そこを流れる標識前駆体を反応させる迅速・高効率な標識合成法である。この方法の適用薬剤としては、既に報告のある $[^{11}\text{C}]$ ラクロプライド³⁾、 $[^{11}\text{C}]$ doxepin⁴⁾などがあるが、現在臨床で用いられている多くの PET 薬剤に適用可能である。本研究は、このループ標識法を用いて $[^{11}\text{C}]$ PE2I の合成を試み、臨床利用可能な薬剤に成熟させることを目的とする。今回はループ法に対応できるように改良した自動合成装置を用いて、本剤の合成条件の基礎的検討を行ったので報告する。

2 方法

$[^{11}\text{C}]$ PE2I の合成は $[^{11}\text{C}]$ ラクロプライドおよび $[^{11}\text{C}]$ 3NMPB の標識合成のため改良した住友重機製 $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチル自動合成装置を使用した⁵⁾。主要な改良部分として、AgOTf カラムを 200°C に加熱

できる小型電気炉、予備加熱された AgOTf の酸化分解を防ぐための He 導入ラインの追加、反応容器となるループと反応物を HPLC 試料のリザーバーへ洗い流すためのシリンジポンプの設置、および自動合成制御プログラムの変更等である。[¹¹C]ヨウ化メチル合成以降の合成装置の系統図を図 1 に、全体の反応式を図 2 に示した。

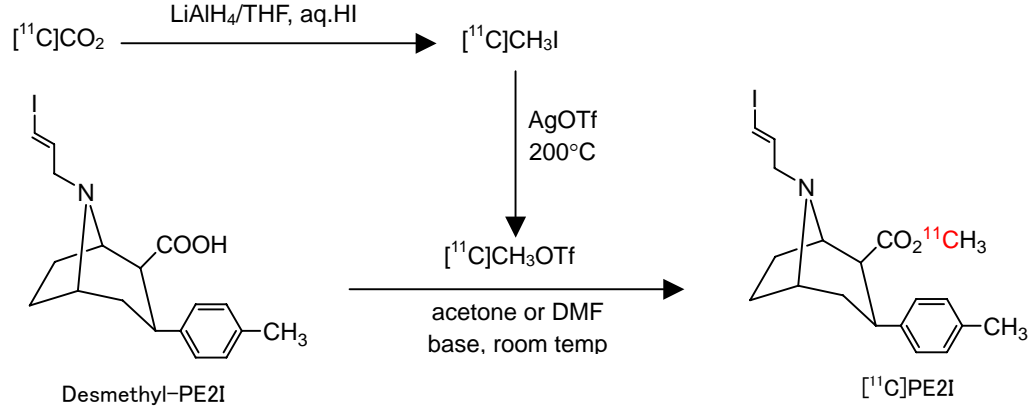


図 1 [¹¹C]PE2I の合成スキーム

自動合成条件は、放射線医学研究所などで実施されている実績のある液相法による合成条件の一部を変更し⁶⁻⁷、これをループ法に適応した。合成の詳細は次のとおりである。1 mg の PE2I acid (PharmaSynth AS, Estonia) をジメチルホルムアミド(DMF)50 μL に溶解し、これに 1 M テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(TBAOH)のメタノール溶液 1 μL を加えアルカリ溶液 (PH 8) とした後、その全量をループ (内径 0.75 mm×50 cm のテフロンチューブをループ状にしたもの) に注入し保持させた。続いて、サイクロトロンのプロトン照射 (電流値: 30 μA、照射時間: 30 分間) によって得られる [¹¹C]CO₂ を常法によって [¹¹C]ヨウ化メチルに合成した後、ヘリウム気流下 (30 mL/min)、200°C に加熱した AgOTf カラムを通し、 [¹¹C]メチルトリフレートへ変換し、これをループに導入した。 [¹¹C]ヨウ化メチルから [¹¹C]メチル化反応はオンライン的に進行する。続いて、ループ内の反応物を 0.6 mL の HPLC 溶媒で洗い出し、HPLC リザーバーに導き、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分離精製を行った。 [¹¹C]PE2I のフラクシ

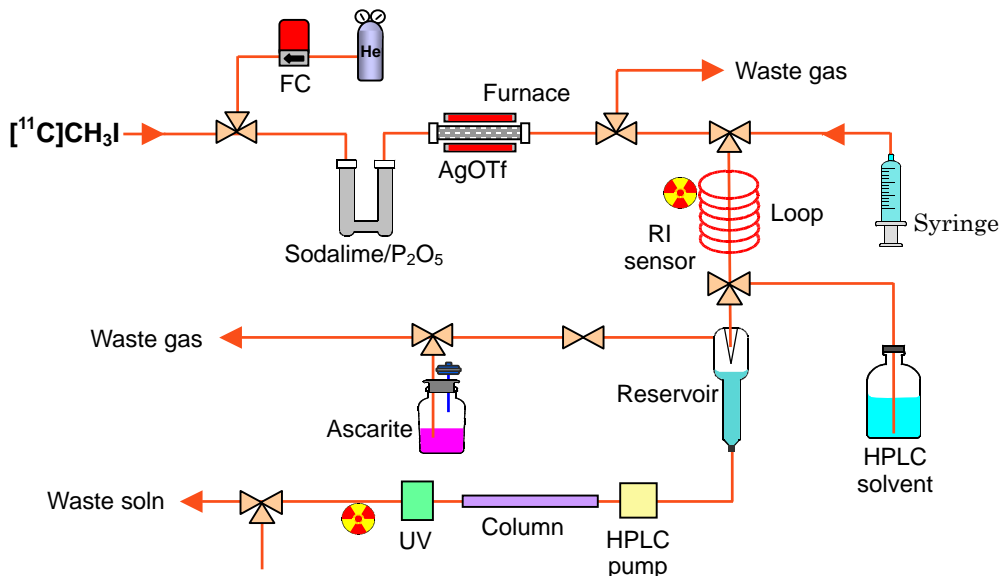


図 2 ループ法による合成の系統図

ヨンは 25%アスコルビン酸注射剤 (400 μL)、ポリソルベート 80 (75 μL)、およびメタノール (300 μL) をあらかじめ添加した小型ロータリーエバポレータのフラスコに分取し、溶媒を留去した後、注射用生理食塩水で溶解し、滅菌フィルター (0.22 μm) に通して ^{11}C]PE2I 注射剤とした。

HPLC の分取条件は以下のとおりである。

- カラム : YMC-Pack ODS-A-323
- 溶離液 : 10 mM 塩酸/アセトニトリル=60/40
- 流 速 : 4 mL/min
- 検出器 : UV (254 nm)

3 結果および考察

高反応性の ^{11}C]メチルトリフレートが開発され手軽に合成できるようになって⁸⁾、いままで液相中で行われてきた標識反応がフロー式のループ標識法やオンカラム法によって迅速・高効率で達成されるようになった。一般的に、 ^{11}C]ヨウ化メチルによる標識反応では反応を促進させるために、その反応液を加熱する必要があった。これに対して ^{11}C]メチルトリフレートを用いた場合、その高い反応性によって反応時間は短く、加熱操作は必ずしも必要としないため、熱に不安定な生成物分子の分解や目的としない生成物への変換反応の可能性が小さくなり、さらに、反応溶媒の留去などの合成プロセスの簡略化を実現できる。

ループ標識法は、小さな内径を有するチューブをループ状にしたものに少量の反応基質を溶かした反応液を入れ、そこを流れる標識前駆体を捕集・反応させる標識合成法であることから、反応の効率をいかに制御するかが重要となり、ループ内の標識反応における反応溶媒の適切な選択が反応効率を決定する上での支配的な因子になる。たとえば、ループ内の標識反応に揮発性の溶媒を使用すると、 ^{11}C]メチルトリフレートがループ内を通過中に反応溶媒が蒸発し、これが反応収率の低下を招く恐れがある。したがって、より高沸点の溶媒の使用が望ましく、また、その後の HPLC の分離・精製に影響を与えない溶媒を用いる必要である。液相法の ^{11}C]PE2I 合成において実績のある溶媒としては DMF、アセトンな

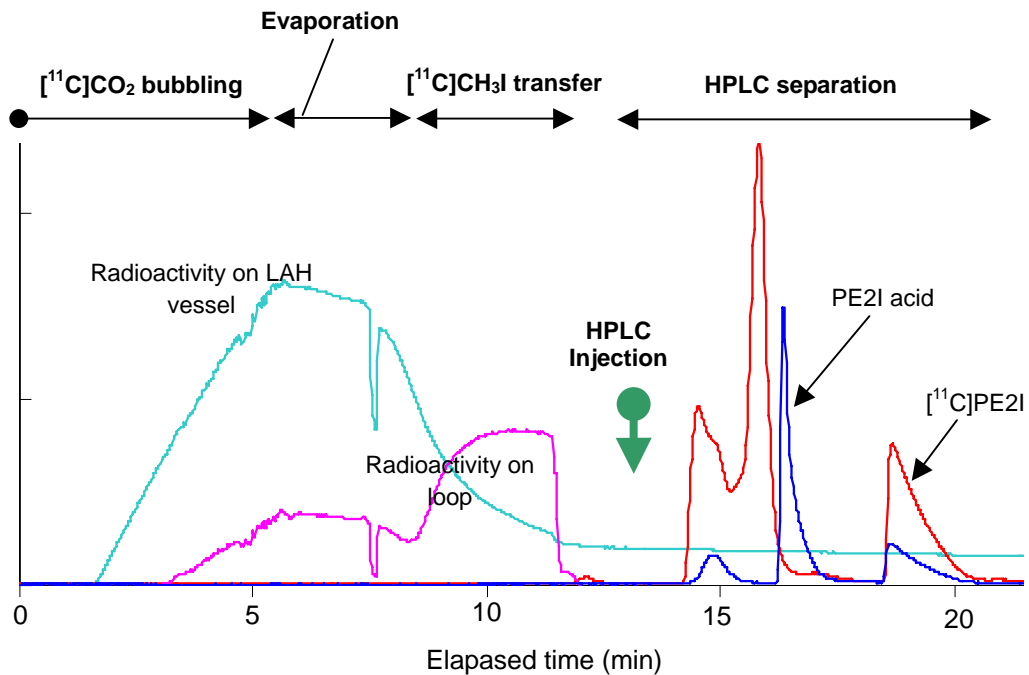


図3 放射能の推移と HPLC 分離プロフィール

どであるが、今回は、上述した反応溶媒の適用条件を充たす DMF を用いたところ、良好に反応が進行することが確認できたため、他の溶媒の検討は行わなかった。

図 3 は精製を目的としたセミ分取 HPLC による分離プロフィールを示している。 $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルの移送開始とともに反応容器の放射能が減少し、ループに捕集・集積してその後にループから洗い出され、続く HPLC 精製過程が明確にわかる。本装置で採用されている試料の注入法は、HPLC ポンプ入り口側のリザーバーに試料を集めそのまま HPLC カラムに送り込む方式による。従って分離されるピークに若干の広がりが見られるが、原料の前駆体と $[^{11}\text{C}]$ PE2I は完全に分離されている。同様に図 3 から明らかなように、上記の全合成過程は照射終了後 20 分以内に完了する。30 μA のビーム電流、30 分間照射で製造された $[^{11}\text{C}]$ CO₂ から出発して、HPLC の分取時点で 59-88 mCi の $[^{11}\text{C}]$ PE2I が得られた。 $[^{11}\text{C}]$ PE2I は高比放射能、高放射能濃度では放射能分解を起こしやすく、この防止のためアスコルビン酸、およびポリソルベートなどの可溶化剤を HPLC 分取フラクションに添加した後、HPLC 溶媒の留去、生理食塩水の回収工程が必要になるため、分取後さらに約 10 分を要するが、この実収量は通常の PET 検査を行うのに十分であり、合成に要する時間もまた実用的な範囲内にある。以上の結果から、ループ法を適用した $[^{11}\text{C}]$ PE2I 合成はきわめて簡便で、かつ高効率化が実現できたことから、自動合成の諸条件を決定するという所期の目的を達成したものと判断した。

文献

- 1) Halldin C, Erixon-Lindroth N, Pauli S, Chou YH, Okubo Y, Karlsson P, Lundkvist C, Olsson H, Guilloteau D, Emond P, Farde L. $[^{11}\text{C}]$ PE2I: a highly selective radioligand for PET examination of the dopamine transporter in monkey and human brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Sep;30(9):1220-30.
- 2) Jucaite A, Odano I, Olsson H, Pauli S, Halldin C, Farde L. Quantitative analyses of regional $[^{11}\text{C}]$ PE2I binding to the dopamine transporter in the human brain: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Jun;33(6):657-68.
- 3) Iwata R, Pascali C, Bogni A, Miyake Y, Yanai K, Ido T. A simple loop for the automated preparation of $[^{11}\text{C}]$ raclopride form $[^{11}\text{C}]$ methyl triflate. *Appl Radiat Isot*. 2001; 55: 17-22.
- 4) Iwata R, Pascali C, Bogni A, Yanai K, Kato M, Ido T. and Ishiwata, K. A combine loop-SPE method for the automated preparation of $[^{11}\text{C}]$ doxetin. *J. Labeld. Compd. Radiopharm*. 2002; 45: 271-280.
- 5) Terasaki K, Takahashi K, Sasaki M, Shozushima M, Iwata R. Adaptation of an Automated $[^{11}\text{C}]$ Methylation System for the Loop Method Using $[^{11}\text{C}]$ Methyl Triflate. *Radioisotopes*. 2003; 52: 623-629.
- 6) Dollé F, Bottlaender M, Demphel S, Emond P, Fuseau C, Coulon C, Ottaviani M, Valette H, Loc'h, Halldin C, Mauclair L, Guilloteau D, Mazière B, Crouzel C. High efficient synthesis of $[^{11}\text{C}]$ PE2I, a selective radioligand for the quantification of the dopamine transporter using PET. *J Label Cpd Radiopharm*. 2000;43:997-1004.
- 7) Inaji M, Yoshizaki T, Okauchi T, Maeda J, Nagai Y, Nariai T, Ohno K, Ando K, Okano H, Obayashi S, Suhara T. In vivo PET measurements with $[^{11}\text{C}]$ PE2I to evaluate fetal mesencephalic transplantations to unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Cell Transplant*. 2005;14(9):655-63.
- 8) Jewett DM. A simple synthesis of $[^{11}\text{C}]$ methyl triflate. *Appl. Radiat Isot*. 1992; 43: 1383-1385.

Effective synthesis of [^{11}C]PE2I for clinical application by using loop method

K. Terasaki, M. Shozushima^{*1}, S. Takahashi^{*2}, S. Goto^{*3} and R. Iwata^{*4}

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

^{*1} Department of Dental Radiology, Iwate Medical University
19-1 Uchimaruru, Morioka, 020-8505, Japan

^{*2} Department of Neurology, Iwate Medical University
19-1 Uchimaruru, Morioka, 020-8505, Japan

^{*3} Japan Radioisotope Association, Nishina Memorial Cyclotron Center.
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

^{*4} CYRIC, Tohoku University
Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan

Abstract

Unlike many other DAT ligands, [^{11}C]PE2I is a highly selective ligand for dopamine transporter (DAT), and does not accumulate in regions rich in the serotonin or noradrenaline transporter. PE2I has been dedicated to the diagnostics of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease in human using PET. Preparation of [^{11}C]PE2I was adapted for the loop labeling method using [^{11}C]methyl triflate. The automated system successfully produced [^{11}C]PE2I in 59-88 mCi within 40 min from the start of radiosynthesis. in high radiochemical purity (> 99%).