

明 細 書

発明の名称：放射性ジルコニウム錯体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、放射性ジルコニウム錯体の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 標的分子の検出のための試薬及び診断薬、あるいは、疾患の治療のための医薬品への利用を目的として、放射性金属に配位子化合物が配位した放射性金属錯体の収率に関する検討が進められている。

[0003] 特許文献1には、放射性ジルコニウムと、配位子化合物の一種であるDTPAを用い、これと放射性金属である放射性ジルコニウムとを酸性の生理食塩水中で反応させて、Zr錯体の形成を行ったことが開示されている。

[0004] 特許文献2には、放射性ジルコニウムと、配位子化合物の一種であるDOTAとを中性のHEPES緩衝液中で加熱して反応させて、Zr錯体を形成したことが開示されている。

[0005] また非特許文献1には、放射性金属である⁸⁹Zrと、配位子化合物であるDOTAとを緩衝液中で反応させて、放射性金属錯体を形成する方法が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：米国特許出願公開第2014／147381号明細書

特許文献2：米国特許出願公開第2019／038785号明細書

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Pandya et al, Chem Sci, 2017;8(3):2309-14.

発明の概要

[0008] しかし、特許文献1及び2や非特許文献1に開示された条件では、DOTAと放射性ジルコニウムイオンとの間の錯形成がうまく進行せず、十分な標識率を達成できないことがあることが本発明者らの知見により明らかとなっ

た。このような知見から、高い標識率を安定的に達成できる反応条件が望まれていた。

[0009] したがって、本発明は、放射性ジルコニウムイオンと配位子化合物との反応において、高い標識率を安定的に達成できる放射性ジルコニウム錯体の製造方法を提供することにある。

[0010] 本発明は、放射性ジルコニウムイオンと、配位子化合物とを水を含む反応液中で反応させて、放射性ジルコニウムイオンを該配位子化合物に配位させる工程を備え、

前記反応液は、有機溶媒が非含有であり、且つ、前記配位子化合物と、スルホ基を1つ若しくは2つ有する水溶性有機化合物、又は、カルボキシ基を1つ若しくは2つ有する水溶性有機化合物と、を含み、

前記反応液のpHが酸性領域にある、放射性ジルコニウム錯体の製造方法を提供するものである。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明の放射性ジルコニウム錯体の製造方法を、その好ましい実施形態に基づき説明する。本発明の製造方法は、放射性金属イオンとしての放射性ジルコニウムイオンと、配位子化合物とを水を含む反応液中で反応させて、放射性ジルコニウムイオンを該配位子化合物に配位させる工程（以下、特に断りのない限り、単に「工程」ともいう。）を備える。本工程は、反応液のpHが酸性領域にある状態で行う。本工程を経て、放射性ジルコニウム錯体を得ることができる。

この放射性ジルコニウム錯体は、放射性ジルコニウム原子が、配位結合に加えて、共有結合、イオン結合などの組み合わせにより配位子化合物と結合した化合物であり、後述する反応原子団あるいはターゲティング剤が更に結合されている化合物も包含される。

[0012] 本明細書において、放射性ジルコニウムイオンと配位子化合物とを配位させて錯体形成させることと、放射性ジルコニウムイオンで配位子化合物を標識することは同義であり、錯体形成効率と標識率とは同義である。

また以下の説明では、特に断りのない限り、「放射性ジルコニウム」を単に「放射性Zr」と表記する。

- [0013] 本工程に用いられる放射性Zrは、標識率を高める観点から、水中で電離可能な化合物の態様で用いることが好ましく、Zrイオンの態様で用いることがより好ましい（以下、これらの態様を総称して「放射性Zr源」ともいう。）。放射性Zr源としては、例えば、水を主体とする溶媒に放射性Zrイオンが溶解又は分散した放射性Zrイオン含有液を用いることができる。

放射性Zrの核種としては、好ましくは ^{89}Zr である。 ^{89}Zr は、 β^+ 線壊変核種であるとともに、電子捕獲壊変核種である。 ^{89}Zr は、例えばサイクロトロンを用いて ^{89}Y (p, n) ^{89}Zr の核反応により製造することができる。詳細には、プロトン照射後の ^{89}Y ターゲットを酸で溶解した溶解液を、 ^{89}Zr を吸着可能な捕集剤を担持したカラムカートリッジ等に通液する。その後、該カラムカートリッジを水などの溶媒で洗浄したのちに、シュウ酸水溶液を通液することで、 ^{89}Zr イオンを溶出させて溶液として回収することができる。

- [0014] 本工程に用いられる配位子化合物は、放射性Zrと配位可能な化合物であれば特に限定されないが、例えば、以下の有機化合物及び該化合物に由来する構造を含む化合物が挙げられる。

- [0015] CB-TE2A (1, 4, 8, 11-Tetraazabicyclo [6. 6. 2] hexadecane-4, 11-diacetic acid)

CDTA (Cyclohexane-trans-1, 2-diamine tetra-acetic acid)

CDTPA (4-cyano-4-[[(dodecylthio) thioxomethyl] thio] -Pentanoic acid)

- [0016] DOTA (1, 4, 7, 10-Tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid)

DOTMA ((1R, 4R, 7R, 10R) - α , α' , α'' , α''' -tetramethyl-1, 4, 7, 10-tetraazacyc

l ododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid)

DOTAM (1, 4, 7, 10-tetrakis (carbamoyl methyl) -1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane)

DOTA-GA (α -(2-Carboxyethyl) -1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid)

DOTP (((1, 4, 7, 10-Tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetrayl) tetrakis (methylene)) tetraphosphonic acid)

DOTMP (1, 4, 7, 10-Tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetrakis (methylenephosphonic acid))

DOTA-4AMP (1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetrakis (acetamidomethylenephosphonic acid))

DO2P (Tetraazacyclododecane dimethanephosphonic acid)

[0017] Deferoxamine (DFO)

DTPA (N, N-bis [2-[bis (carboxymethyl) amino] ethyl] -glycine)

DTPA-BMA (5, 8-Bis (carboxymethyl) -11-[2-(methylamino) -2-oxoethyl] -3-oxo-2, 5, 8, 11-tetraazatridecan-13-oic acid)

EDTA (2, 2', 2'', 2''' - (ethane-1, 2-diylobis (azanetriyl)) tetraacetic acid)

)

NOTA (1, 4, 7-Triazacyclononane-1, 4, 7-triacetic acid)

OTP (1, 4, 7-Triazacyclononane-1, 4, 7-triyltris(methylenephosphonic acid))

[0018] TETPA (1, 4, 8, 11-tetraazacyclotetradecane-1, 4, 8, 11-tetrapropionic acid)

TETA (1, 4, 8, 11-Tetraazacyclotetradecane-N, N', N'', N'''-tetraacetic acid)

TTHA (3, 6, 9, 12-Tetrakis(carboxymethyl)-3, 6, 9, 12-tetraazatetradecanedioic acid)

HEHA (1, 2, 7, 10, 13-hexaazacyclooctadecane-1, 4, 7, 10, 13, 16-hexaacetic acid)

1, 2-HOPO (N, N', N'', N'''-tetra(1, 2-dihydro-1-hydroxy-2-oxopyridine-6-carbonyl)-1, 5, 10, 14-tetraazatetradecane)

PEPA (1, 4, 7, 10, 13-pentaazacyclopentadecane-N, N', N'', N''', N''''-pentaacetic acid)

[0019] H4octapa (N, N'-bis(6-carboxy-2-pyridylmethyl)-ethylenediamine-N, N'-diacetic acid)

H2bispa2 (6, 6' - ({9-hydroxy-1, 5-bis (methoxycarbonyl) -2, 4-di (pyridine-2-yl) -3, 7-diazabicyclo [3. 3. 1] nonane-3, 7-diyl} bis (-methylene)) dipicolinic acid)

H2dedpa (1, 2- [{6- (carboxy) -pyridine-2-yl} -methylamino] ethane)

H2macropa (6- (1, 4, 10, 13-tetraoxa-7, 16-diazacyclooctadecan-N, N' -methyl) picolinic acid)

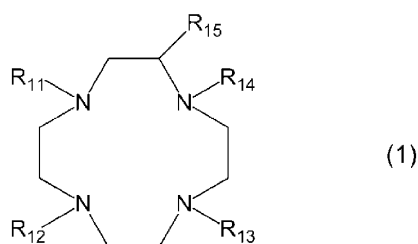
H5decapa (N, N' ' -bis (6-carboxy-2-pyridylmethyl) -diethylenetriamine-N, N' , N' ' -triacetic acid)

H6phospa (N, N' - (methylenephosphonate) -N, N' - [6- (methoxycarbonyl) pyridine-2-yl] -methyl-1, 2-diaminoethane)

HP-D03A (Hydroxypropyltetraazacyclododecanetriacetic acid)

[0020] これらのうち、本工程で用いられる配位子化合物は、以下の式 (1) で表される構造を有する有機化合物であることが好ましい。

[0021] [化1]



[0022] 式 (1) 中、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} は、それぞれ独立して、 $-(CH_2)_pCOOH$ 、 $-(CH_2)_pC_5H_5N$ 、 $-(CH_2)_pPO_3H_2$ 、又は $-(CH_2)_pCO$

NH₂からなる基である。

上記pは、それぞれ独立して、0以上3以下の整数である。

[0023] 式(1)中、R₁₄又はR₁₅の一方が、水素原子、 $-(CH_2)_pCOOH$ 、 $-(CH_2)_pC_5H_5N$ 、 $-(CH_2)_pPO_3H_2$ 、 $-(CH_2)_pCONH_2$ 、又は、 $-(CHCOOH)(CH_2)_pCOOH$ からなる基である。

式(1)中、R₁₄又はR₁₅の他方が、 $-(CH_2)_pCOOH$ 、 $-(CH_2)_pC_5H_5N$ 、 $-(CH_2)_pPO_3H_2$ 、若しくは、 $-(CH_2)_pCONH_2$ からなる基であるか、又は、ターゲティング剤と連結するための反応原子団若しくはターゲティング剤と連結している基である。

上記pは、それぞれ独立して、0以上3以下の整数である。

ターゲティング剤、及びターゲティング剤と連結するための反応原子団若しくはターゲティング剤と連結している基の詳細については後述する。

[0024] 本工程に用いられる配位子化合物は、より好ましくは1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトラ酢酸(DOTA)、又はその誘導体由来する構造を含む化合物であり、具体的には、以下に示される1つの化合物又は該化合物由来する構造を含むことが更に好ましい。本工程に用いられる配位子化合物は、好ましくは水溶性である。

[0025] DOTA (1, 4, 7, 10-Tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid)

DOTMA ((1R, 4R, 7R, 10R)- α , α' , α'' , α''' -tetramethyl-1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid)

DOTAM (1, 4, 7, 10-tetrakis(carbamoylmethyl)-1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane)

DOTA-GA (α -(2-Carboxyethyl)-1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-

tetraacetic acid)

DOTP ((1, 4, 7, 10-Tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetrayl) tetrakis (methylene) tetraphosphonic acid)

DOTMP (1, 4, 7, 10-Tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetrakis (methylenephosphonic acid))

DOTA-4AMP (1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetrakis (acetamidomethylenephosphonic acid))

DO2P (Tetraazacyclododecane dimethanephosphonic acid)

[0026] 本工程における反応液は、水と、所定の構造を有する水溶性の有機化合物を含む水系の反応液である。反応液は、有機溶媒が非含有である。

上述の水溶性有機化合物は、水に溶解する有機化合物であって、上述した配位子化合物及び後述する有機溶媒とは別の化合物である。したがって、本明細書における水溶性有機化合物は、配位子化合物及び有機溶媒に包含されない。本工程において用いられる水溶性有機化合物は、スルホ基を1つ若しくは2つ有するか、又は、カルボキシ基を1つ若しくは2つ有するものであれば特に限定されない。

以下の説明では、所定の構造を有し、配位子化合物及び有機溶媒に包含されない水溶性有機化合物を「第2有機化合物」ともいう。

[0027] 水としては、本技術分野で通常用いられるものを採用することができ、例えば、蒸留水やイオン交換水を用いることができる。

[0028] 本工程に用いられる反応液は、有機溶媒を非含有とする。非含有とする有機溶媒としては、例えば、メタノール及びエタノール等のプロトン性溶媒や、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルミアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド及びアセトン等のプロトン性溶媒等の極性溶媒等の水

溶性有機溶媒；ヘキサン、トルエン、酢酸エチル等の非水溶性有機溶媒が挙げられる。このような有機溶媒を非含有とすることによって、例えば固相抽出法などといった有機溶媒を分離する工程を行う必要がないので、濃縮による放射線分解を回避しつつ、高い標識率を安定的に達成することができる。

「有機溶媒が非含有である」とは、反応液中に意図的に有機溶媒を含有させないが、反応液中に不可避免的に有機溶媒が混入することは許容することを意味する。

[0029] 反応液中に含まれる第2有機化合物は、該化合物を水に溶解したときに、所定のpH範囲でpH緩衝作用を発揮するものであるが、本工程の反応液中で緩衝作用を発揮することをしていなくてもよい化合物である。つまり、本工程に用いられる第2有機化合物を含む反応液自体は、反応液全体のpHに応じて、pH緩衝作用を発揮していなくてもよく、pH緩衝作用を発揮していてもよい。

[0030] 反応液中に含まれる第2有機化合物は、その構造中に特定の官能基を有することを特徴の一つとしている。詳細には、第2有機化合物の一実施形態として、構造中にスルホ基を1つ又は2つ有する。スルホ基は、「 $-\text{SO}_3\text{H}$ 」又は「 $-\text{SO}_3^-$ 」で表される1価の官能基である。すなわち、本形態における第2有機化合物は、モノスルホン酸又はジスルホン酸であり得る。

構造中にスルホ基を有する場合、第2有機化合物の総炭素数が、好ましくは4以上10以下であり、更に好ましくは6以上8以下である。

また構造中にスルホ基を有する場合、第2有機化合物は、構造中にヘテロ原子を有することが好ましく、構造中に窒素原子を少なくとも有することが好ましく、構造中にシクロヘキサン環又は複素環を有することが更に好ましく、窒素原子を2つ有するか、又は窒素原子及び酸素原子を有する飽和複素環を構造中に含むことが一層好ましく、モルホリン環又はピペラジン環を構造中に含むことがより一層好ましい。

また構造中にスルホ基を有する場合、構造中にアルカンスルホン酸基を有することも好ましく、当該アルカンスルホン酸基がヘテロ原子と結合してい

ることも好ましく、構造中にアミノアルカンスルホン酸を有することがより好ましい。

上述したいずれの場合であっても、構造中にスルホ基を有する第2有機化合物は、両性イオン化合物であることが好ましく、アミノアルカンスルホン酸誘導体であることが更に好ましい。

[0031] 構造中にスルホ基を1つ有する第2有機化合物としては、例えば、N-トリス（ヒドロキシメチル）メチル-2-アミノエタンスルホン酸（TES）等の鎖状アミンモノスルホン酸；2-モルホリノエタンスルホン酸（MES）、3-モルホリノプロパンスルホン酸（MOPS）等のモルホリン環を有するモノスルホン酸；及び／又はこれらの塩などが挙げられる。

構造中にスルホ基を2つ有する第2有機化合物としては、例えば、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-エタンスルホン酸（HEPES）、ピペラジン-1,4-ビス（2-エタンスルホン酸）（PIPES）などのピペラジン環を構造中に有するジスルホン酸；及び／又はこれらの塩などが挙げられる。

構造中にスルホ基を有する第2有機化合物の対イオンとしては、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属イオン、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム塩等の第1級ないし第4級アンモニウムなどの陽イオン、塩素等のハロゲン等の陰イオンが挙げられる。

[0032] 反応液中に含まれる第2有機化合物の別の実施形態として、構造中にカルボキシ基を1つ又は2つ有する。カルボキシ基は、「-COOH」又は「-COO⁻」で表される1価の官能基である。すなわち、本形態における第2有機化合物は、モノカルボン酸又はジカルボン酸であり得る。

構造中にカルボキシ基を有する場合、第2有機化合物の総炭素数が、好ましくは2以上10以下であり、更に好ましくは2以上8以下である。

また構造中にカルボキシ基を有する場合、第2有機化合物は、飽和若しくは不飽和の脂肪族カルボン酸又は芳香族カルボン酸であることが好ましく、飽和脂肪族カルボン酸であることがより好ましい。

[0033] 構造中にカルボキシ基を1つ有する第2有機化合物としては、例えば、酢酸、乳酸等の直鎖脂肪族モノカルボン酸；安息香酸やサリチル酸等の芳香族モノカルボン酸；及び／又はこれらの塩等が挙げられる。

構造中にカルボキシ基を2つ有する第2有機化合物としては、例えば、マロン酸、酒石酸等の直鎖脂肪族モノカルボン酸、フタル酸等の芳香族ジカルボン酸；及び／又はこれらの塩等が挙げられる。

構造中にカルボキシ基を有する第2有機化合物の対イオンとしては、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属イオン、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム塩等の第1級ないし第4級アンモニウムなどの陽イオン、塩素等のハロゲン等の陰イオンが挙げられる。

[0034] これらのうち、構造中にスルホ基又はカルボキシ基を有する第2有機化合物として、酢酸、フタル酸若しくはマロン酸、又は2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-エタンスルホン酸、N-トリス(ヒドロキシメチル)メチル-2-アミノエタンスルホン酸若しくは2-モルホリノエタンスルホン酸のいずれかを用いることが更に好ましく、酢酸又は2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-エタンスルホン酸であることが一層好ましい。

このような有機化合物は比較的入手が容易であるので、製造コストを低減しながらも、標識率を更に高めることができる。好適な第2有機化合物を含む反応液は、これらの有機化合物を含む水性の溶液として予め調製した状態で、本工程に用いることができる。これらは本工程において、pH緩衝作用を発揮する緩衝液となってもよく、pH緩衝作用を発揮しない液体であってもよい。

[0035] 標識効率を一層高める観点から、反応液中の第2有機化合物の濃度は、0.01 mol/L以上2.0 mol/L以下であることが好ましく、0.1 mol/L以上1.0 mol/Lであることが更に好ましい。

[0036] 本工程は、放射性Zrイオンの配位子化合物への標識反応が進行可能であれば、詳細には放射性Zrイオンと配位子化合物との錯体形成が可能であ

ば、放射性Zr源と配位子化合物との添加順序は問わない。例えば、反応液を構成する水及び第2有機化合物を添加し、有機溶媒を非含有とした混合溶媒を予め収容した反応容器に、放射性Zr源及び配位子化合物のうち一方を添加し、次いで他方を添加して反応させてもよい。あるいは、放射性Zr源及び配位子化合物のうち一方を混合溶媒に溶解した溶液に他方を添加して反応させてもよい。あるいは、混合溶媒を予め収容した反応容器に、放射性Zr源及び配位子化合物を同時に添加して反応させてもよい。

[0037] 本工程は、反応液のpHが酸性領域にある状態で、該反応液を反応させる。本工程では、反応開始から終了までの間において、pHの酸性状態が維持された状態で反応させる。反応液のpHが酸性領域であるとは、当該工程を行っているときの反応液のpHが7未満であることを意味する。

放射性標識を行うに当たり悪影響を及ぼし得る放射性Zrイオンとの相互作用を低減して、標識効率を更に高める観点から、反応液のpHは、好ましくは2.0以上6.0以下にある状態で本工程を行う。

上述のとおり、本工程に用いられる第2有機化合物を含む反応液は、反応開始から終了までの間に、pH緩衝作用を発揮する緩衝液であってもよく、pH緩衝作用を発揮していない液体であってもよい。

[0038] 反応液のpHは、反応開始前に、すなわち本工程の実施前に、酸性領域となるように予め調整しておくことによって、本工程中でも反応液のpHを酸性領域に維持することができる。

反応液のpHは、例えば予めpHを調整した第2有機化合物の水溶液を反応液中に混合して調整することができる。また、放射性Zrイオン含有液、配位子化合物の水溶液及び第2有機化合物の水溶液をそれぞれ予め調製して、これらの水溶液の混合比を調整して混合して、反応液のpHを調整することができる。あるいは、放射性Zrイオン、配位子化合物及び第2有機化合物を混合した液体に対して、塩酸などの無機酸や、水酸化ナトリウム等の金属水酸化物を添加して、反応液のpHを調整することもできる。

[0039] 本工程における反応条件としては、例えば以下の条件とすることができる

。

本工程で用いられる反応液として、水及び第2有機化合物を含み、有機溶媒を含まない水性液を用いる。

本工程で用いられる反応液は、そのpHを酸性領域に調整しておく。

反応圧力は、大気圧とすることができる。

[0040] 本工程においては、短い製造時間で標識効率のさらなる向上を達成する観点から、反応液を加熱して反応させることが好ましい。なお加熱とは、25℃を基準として、反応液の温度が25℃よりも高くなるように反応系外部から熱を付与することを指す。反応系外部から熱を付与する方法としては公知の方法を適宜用いることができ、例えば、水浴、油浴、ブロックヒーター、マントルヒーター等が挙げられる。

[0041] 反応液を加熱して反応させる場合、反応温度としては、配位子化合物の分解抑制と標識効率のさらなる向上とを両立する観点から、好ましくは30℃以上100℃以下、更に好ましくは50℃以上80℃以下に反応液を加熱して反応させる。

反応時間は、上述の反応温度であることを条件として、好ましくは15分以上150分以下、更に好ましくは30分以上120分以下である。

[0042] 本工程における反応液量は、製造スケールに応じて適宜変更してもよいが、製造工程における実用性の観点から、本工程の開始時において、0.01mL以上100mL以下が現実的である。

[0043] 目的とする放射性Zr標識化合物の収率を高める観点から、放射性Zrイオン及び配位子化合物の反応液中の濃度は、それぞれ独立して、本工程の開始時において、好ましくは1μmol/L以上1000μmol/L以下、より好ましくは10μmol/L以上900μmol/L以下、更に好ましくは30μmol/L以上600μmol/L以下、一層好ましくは50μmol/L以上500μmol/L以下である。

[0044] 上述した工程を有する本発明の製造方法は、放射性Zrと配位子化合物とが反応液中に容易に溶解するので、液相で均一に標識反応を進行させること

ができる。これに加えて、本工程は、反応系に所定の構造を有する水溶性有機化合物を存在させた状態で、且つ酸性領域を維持した状態で反応させることによって、従来技術と比較して、標識率を更に高めて、目的とする放射性Zr錯体を安定的に生成することができる。また得られた放射性Zr錯体の収率が高いので、未反応の放射性Zrを分離精製することなく、該錯体を以後の工程に供することができる点でも有利である。

[0045] 反応系に所定の構造を有する第2有機化合物を存在させた状態で、且つ酸性条件を維持した状態で反応させることによって、標識率を安定的に向上させることができる理由を、本発明者は以下のように推測している。

酸性領域に維持された反応液中では、配位子化合物は、放射性Zrイオンと反応可能な化学構造が維持されており、また放射性Zrイオンも配位子化合物と反応可能な酸化状態が維持されている。一方で、所定の構造を有する第2有機化合物は、その反応液中の化学構造が、酸性領域下において放射性Zrイオンと意図せず配位してしまうなどの悪影響が生じないか、又は当該悪影響が生じる反応速度が配位子化合物との反応速度と比較して十分に遅く、主反応である標識反応が有利に進行する構造となっている。これによって、放射性Zrイオンと配位子化合物との反応が進行し、標識率を安定的に高めることができると推察される。

後述する実施例に示すとおり、所定の構造を有する第2有機化合物は、pH緩衝作用を発揮するpH範囲から大きく外れたpH条件であっても標識反応が良好に進行することから、本発明における標識反応の安定的な進行は、水溶性有機化合物が潜在的に有するpH緩衝作用が液中で発揮されることに起因するものではないと推察される。この点に関して、本発明者は、後述する実施例に示すとおり、特許文献1にて開示されている条件である、第2有機化合物を非含有とし且つ酸性の生理食塩水を反応液として用いた場合には、標識率が本発明の製造方法よりも劣ってしまうことを確認している。したがって、反応液中の第2有機化合物は、反応液のpHを酸性領域に維持することで、放射性Zrイオンと配位子化合物との標識反応を良好に進行させる

役割を担っていることも推測される。

[0046] 用いる配位子化合物の取扱い性向上と、得られる放射性Zr錯体の安定性、特に錯体の形成安定性の向上とを兼ね備える観点から、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} は、いずれも $-(CH_2)_pCOOH$ からなる基で表され、 p が1以上3以下の整数であるカルボキシアルキル基であることが好ましい。

この場合、 R_{14} 及び R_{15} のうち一方が、水素原子であるか、又は $-(CH_2)_pCOOH$ からなる基で表され、 p が1以上3以下の整数であるカルボキシアルキル基であることも好ましい。またこの場合、 R_{14} 及び R_{15} の他方が、 $-(CH_2)_pCOOH$ からなる基で表され、 p が1以上3以下の整数であるカルボキシアルキル基であるか、又はターゲティング剤と連結するための反応原子団若しくは連結している基であることも好ましい。

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及び R_{15} が上述した好適な基を有する場合、 R_{14} 及び R_{15} のうち一方が水素原子である場合には、 R_{14} 及び R_{15} の他方はターゲティング剤と連結するための反応原子団又はターゲティング剤と連結している基であることが好ましい。

つまり、 R_{14} がターゲティング剤と連結するための反応原子団若しくはターゲティング剤と連結している基である場合は R_{15} が水素原子であり、 R_{15} がターゲティング剤と連結するための反応原子団又はターゲティング剤と連結している基である場合は R_{14} が水素原子であることが好ましい。

[0047] 式(1)において、ターゲティング剤と連結している基を含む配位子化合物を用いる場合、ターゲティング剤としては、鎖状ペプチド、環状ペプチド、若しくはこれらの組み合わせ、タンパク質、抗体若しくはそのフラグメント、ペプチドアプタマー、成長因子、アフィボディ、ユニボディ、ナノボディ、単糖類、多糖類、ビタミン、アンチセンス核酸、siRNA、miRNA、核酸アプタマー、デコイ核酸、cPGオリゴ核酸、ペプチド核酸、リポソーム、ミセル、カーボンナノチューブ、又はナノ粒子から選ばれるものを含む原子団のうち一種又は二種以上であることが好ましい。

本明細書における「ターゲティング剤」は、生体内の標的臓器若しくは組

織に対する指向性、又は標的分子に対する特異性を発現させるための化学構造を指す。本明細書では、標的臓器若しくは組織又は標的分子を総称して「標的部位」ともいう。

これらのターゲティング剤は、配位子化合物と直接結合していてもよく、PEGなどの他の公知のリンカー構造を介して間接的に結合していてもよい。

[0048] また、これらのターゲティング剤は、他の構造と結合可能な反応原子団を修飾させたものを用いて、配位子化合物と連結可能に構成されていてもよい。配位子化合物と連結するためには、例えばクリック反応等の公知の反応を採用することができる。

連結にクリック反応を用いる場合は、例えば、ターゲティング剤が有する反応原子団、及び配位子化合物が有するターゲティング剤と連結するための反応原子団は、いずれもクリック反応可能な原子団を含む基とすることができる。

このような化学構造を有する配位子化合物を用いることによって、標的部位に対する特異性又は指向性を有するターゲティング剤と容易に結合させやすくでき、またターゲティング剤の標的部位に対する特異性又は指向性を十分維持した状態で、標的部位に対する特異性又は指向性を有する放射性Zr錯体を収率高く得ることができる。

[0049] ターゲティング剤がペプチドを含む場合、当該原子団は特定の分子と特異的に結合する鎖状ペプチド、環状ペプチド、若しくはこれらの組み合わせ、タンパク質、抗体若しくはそのフラグメントを含むことが好ましい。

このような原子団の例としては、構成するアミノ酸残基が3残基以上であるペプチドであればよく、例えばIgG、IgA、IgM、IgD及びIgEのクラスを有する抗体（免疫グロブリン）、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント等の抗体断片、ペプチドアプタマーが挙げられる。また、このようなターゲティング剤を構成するアミノ酸は天然のものであってもよく、合成されたものであってもよい。

またペプチドを含む上記原子団の分子量は特に限定されない。

[0050] ターゲティング剤に用いられ得る各種ペプチドは、従来公知の方法、例えば、液相合成法、固相合成法、自動ペプチド合成法、遺伝子組み換え法、ファージディスプレイ法、及び遺伝暗号リプログラミング、R a P I D (R a n d o m n o n - s t a n d a r d P e p t i d e I n t e g r a t e d D i s c o v e r y) 法等の手法により合成することができる。各種ペプチドの合成にあたっては、必要に応じて、用いられるアミノ酸の官能基の保護を行ってもよい。

[0051] ターゲティング剤が核酸を含む原子団である場合、当該原子団は特定の分子と特異的に結合するアンチセンス核酸、s i R N A、m i R N A、核酸アプタマー、デコイ核酸、c P Gオリゴ核酸、ペプチド核酸を含む原子団であることが好ましい。また、このようなターゲティング剤を構成する核酸塩基は、デオキシリボ核酸やリボ核酸などの天然のものであってもよく、合成されたものであってもよい。

[0052] 本発明に用いられ得る上述の核酸を含む原子団は、従来公知の方法で製造することができる。例えば核酸アプタマーの場合は、タンパク質などの特定の標的物質に特異的に結合する核酸アプタマーをS E L E X法 (S y s t e m a t i c E v o l u t i o n o f L i g a n d s b y E x p o n e n t i a l E n r i c h m e n t) を用いて製造することができる。

[0053] 本発明に用いられるターゲティング剤と連結するための反応原子団を含む配位子化合物として、クリック反応可能な原子団を含む配位子化合物を用いる場合、クリック反応可能な原子団は、クリック反応に使用できる公知の試薬に由来するものを適宜用いることができる。

本明細書における「反応原子団」とは、一方の化合物と他方の化合物とを結合させる際の反応が直接生じる化学構造を指す。このような反応原子団としては、例えばクリック反応可能な原子団が挙げられるが、これに限られない。

[0054] 反応工程の簡便性を図る観点から、反応原子団としてのクリック反応可能

な原子団は、金属触媒フリーのクリック反応に用いることができる原子団であることが好ましい。このような構造としては、例えば、アルキニル基若しくはアジド基、又は1, 2, 4, 5-テトラジンもしくはアルケニル基等のジエン若しくはジエノフィルが挙げられる。

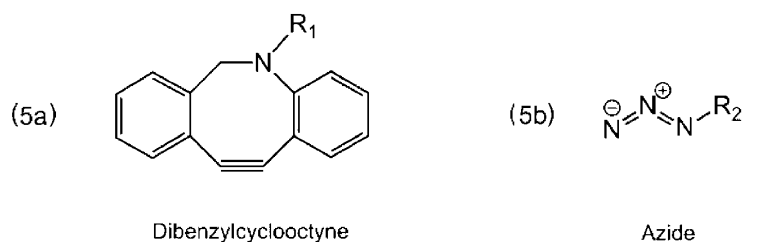
[0055] クリック反応は、アルキンとアジドとの組み合わせ、又は1, 2, 4, 5-テトラジンとアルケン等のジエンとジエノフィルとの組み合わせによって生じる反応である。このような原子団の組み合わせによるクリック反応の具体例として、ヒュスゲン環化付加反応、あるいは逆電子要請型ディールスアルダー反応等が挙げられる。

[0056] 典型的には、アルキンとアジドとの組み合わせでのクリック反応により生成する化学構造はトリアゾール骨格を含むものであり、ジエンとジエノフィルとの組み合わせとして1, 2, 4, 5-テトラジンとアルケンとの組み合わせでのクリック反応により生成する化学構造はピリダジン骨格を含む。したがって、ターゲティング剤と連結するための反応原子団に含まれ得るクリック反応可能な原子団として、アルキン又はアジドを含む原子団であれば、クリック反応によりトリアゾール骨格を形成可能である。また、ターゲティング剤と連結するための反応原子団に含まれ得るクリック反応可能な原子団として、ジエン又はジエノフィルである1, 2, 4, 5-テトラジン又はアルケンを含む原子団が含まれば、クリック反応によりピリダジン骨格を形成可能である。

[0057] クリック反応可能な原子団の具体例としては、以下の式に示すように、アルキンとしてジベンジルシクロオクチン（DBCO）を含む原子団（式（5 a））、アジドとしてアジド基を含む原子団（式（5 b））、1, 2, 4, 5-テトラジンを含む原子団（式（5 c））、又はアルケンとしてtrans-シクロオクテン（TCO）を含む原子団（式（5 d））が挙げられる。

[0058]

[化2]



[0059] [化3]



[0060] 式(5a)中、 R_1 は、配位子化合物又はターゲティング剤を含む原子団との結合部位を示す。

式(5b)中、 R_2 は、配位子化合物又はターゲティング剤を含む原子団との結合部位を示す。

式(5c)中、 R_3 及び R_4 のうち一方が配位子化合物又はターゲティング剤を含む原子団との結合部位を示し、他方が水素原子、メチル基、フェニル基又はピリジル基を示す。

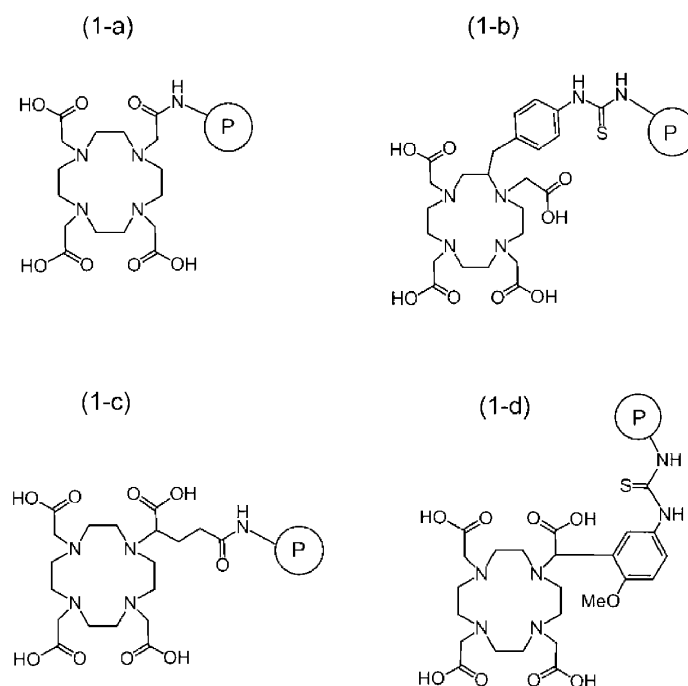
式(5d)中、 R_5 は、配位子化合物又はターゲティング剤を含む原子団との結合部位を示す。

[0061] クリック反応可能な原子団を配位子化合物に導入する場合には、市販されている種々の試薬を用いて導入することができる。具体的には、クリック反応可能な原子団として、ジベンジルシクロオクチン(DBCO)を含む原子団を導入する場合は、例えば、DBC0-C6-Acid、DBC0-Amine、DBC0Maleimide、DBC0-PEG acid、DBC0-PEG-NHS ester、DBC0-PEG-Alcohol、DBC0-PEG-amine、DBC0-PEG-NH-Boc、Carboxyrhodamine-PEG-DBC0、Sulforhodamine-PEG-DBC0、TAMRA-PEG-DBC0、DBC0-PEG-Biotin、DBC0-PEG-DBC0、DBC0-PEG-Maleimide、T

CO-PEG-DBCO、DBCO-mPEGなどのDBCO試薬を用いることができる。

[0062] 配位子化合物として式(1)の構造を用いる場合、本発明に用いられる好適な配位子化合物として、例えば以下の式(1-a)～(1-e)に示す構造を有するものを用いることができるが、これらに限られない。いずれの構造を有する配位子化合物であっても、標識率の安定的な向上という効果は十分に奏される。以下の各式中、Pは反応原子団を含む原子団、またはターゲティング剤を含む原子団を表す。標識率の安定的な向上を図る観点から、上記式(1-b)、(1-d)又は(1-e)で示される構造を有する配位子化合物がより好ましく用いられる。

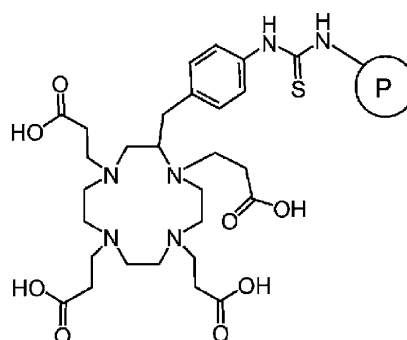
[0063] [化4]



[0064]

[化5]

(1-e)



[0065] また配位子化合物として、式（１）の構造を有し且つ反応原子団を含む配位子化合物を用いる場合、反応原子団は、クリック反応可能な原子団が好ましく、配位子化合物とクリック反応可能な原子団とは、以下の式（P）に示すリンカー構造によって間接的に結合していることも好ましい。当該構造はエチレングリコール由来の構造であり、式（P）中、 n は、好ましくは2以上10以下の整数、更に好ましくは2以上8以下の整数である。

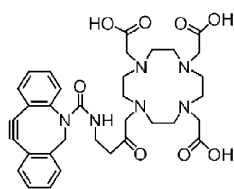
[0066] [化6]



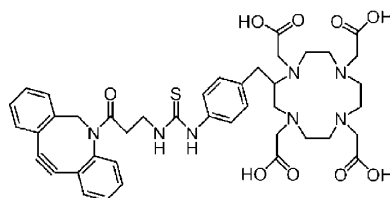
[0067] クリック反応可能な原子団を含む配位子化合物は、本発明の効果が奏される限りにおいて、その構造は特に限定されないが、以下に示す構造を有することが更に好ましい。すなわち、配位子化合物は、以下に示すDO3A-DBCO、DOTA-DBCO、DO3A-PEG4-DBCO及びDO4A-PEG7-Tz、DOTAGA-DBCOのうち少なくとも一種を有することが更に好ましい。

[0068]

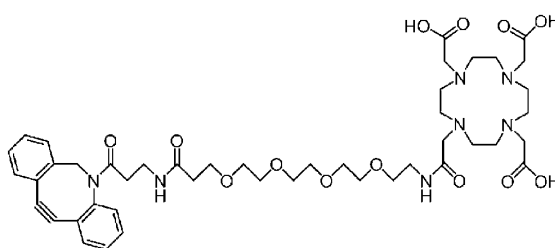
[化7]



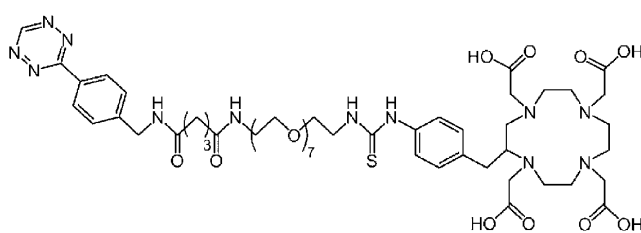
DO3A-DBCO



DOTA-DBCO

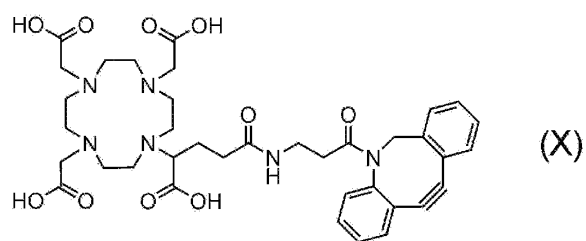


DO3A-PEG4-DBCO



DO4A-PEG7-Tz

[0069] [化8]



DOTAGA-DBCO

[0070] 反応原子団としてクリック反応可能な原子団を含む配位子化合物を用いた場合、例えば、上述の方法で放射性Zrイオンを該配位子化合物に配位させ

、その後、放射性Zrイオンが配位した配位子化合物が有するクリック反応可能な原子団と、ターゲティング剤におけるクリック反応可能な原子団とをクリック反応等で反応させて、放射性Zr錯体を製造することができる。

この場合、ターゲティング剤は、配位子化合物における反応原子団と特異的に結合するクリック反応可能な原子団で修飾されている化合物を用いることができる。

ターゲティング剤を修飾するクリック反応可能な原子団としては上述のものと同様のものを用いることができる。このような化合物を用いることで、標的部位に対する特異性又は指向性を備えた放射性Zr錯体を製造できる。

[0071] 上述の工程を経て生成した放射性Zr錯体は、反応液中に溶解した状態で存在する。つまり、放射性Zr錯体は水性液として得ることができる。放射性Zr錯体を含む水性液は、これをそのまま用いてもよく、あるいは、ろ過フィルター、メンブレンフィルター、種々の充填剤を充填したカラム、クロマトグラフィー等を用いて精製してもよい。

[0072] 放射性Zr錯体が得られた後の工程としては、例えば、放射性Zr錯体を有効成分とする放射性薬剤を得るための製剤化工程が挙げられる。製剤化工程は、適宜、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液等のpH調節剤、ポリソルベート等の可溶化剤、安定剤若しくは酸化防止剤などの各種添加剤を添加したり、水や生理食塩液等の等張液で希釈して放射能濃度を調整したりすることにより行うことができる。また、製剤化工程として、各種添加剤の添加あるいは濃度調整を行った後、メンブレンフィルター等で滅菌ろ過を行って注射剤として調製する工程を含んでいてもよい。

実施例

[0073] 以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。しかしながら本発明の範囲は、かかる実施例に制限されない。以下の実施例はすべて大気圧にて実施した。また以下の説明において、特に断りのない限り、当該工程を行っているときのpHを単に「pH」と表記する、以下の表中、「—」で示す欄は未実施を示す。

[0074] [実施例 1～4]

放射性 Zr 元素として⁸⁹Zr を用いた。また配位子化合物として、DOTA (上記式 (1) 中、R₁₁、R₁₂、R₁₃ 及び R₁₄ が全て「-CH₂COOH」基であり、R₁₅ が水素原子である。) を用いた。

[0075] 上記配位子化合物を注射用水に溶解させて、上記配位子化合物を 20 mmol/L 含む水溶液 (実施例 1～3)、又は上記配位子化合物を 0.2 mmol/L 含む水溶液 (実施例 4) を調製した。

実施例 1～3 については、配位子化合物水溶液を 1.5 μL と、放射性 Zr 源として⁸⁹Zr イオン含有溶液 (溶媒: 0.1 mol/L 塩酸水溶液、放射能濃度 1.57～6.51 MBq/mL) を 100 μL と、第 2 有機化合物として 0.1 mol/L 酢酸-酢酸ナトリウム水溶液 (pH: 4.0～6.0) を 198.5 μL とを反応容器 (ガラスバイアル) 内でそれぞれ混合して、以下の表 1 に示す各種濃度及び pH を有する反応液をそれぞれ調製した。これらの反応液はいずれも有機溶媒が非含有のものである。

実施例 4 については、配位子化合物水溶液を 150 μL 添加し、第 2 有機化合物として 0.78 mol/L 酢酸-酢酸ナトリウム水溶液 (pH: 6.0) を 50 μL 添加した以外は、実施例 1 と同様に混合して、以下の表 1 に示す各種濃度及び pH を有する反応液を調製した。この反応液は有機溶媒が非含有のものである。

[0076] そして、各反応液の pH を維持した状態で、以下の表 1 に示す加熱温度及び加熱時間にて反応液を加熱して、放射性 Zr 標識化合物としての⁸⁹Zr 錯体を含む溶液を得た。[0077] 得られた⁸⁹Zr 錯体溶液のうち 2 μL を薄層クロマトグラフィー (Merck 社製、型番: RP-18、展開溶媒: 10 体積% 塩化アンモニウム水溶液/メタノール (1:1)) を用いて、展開距離を 10 cm として展開した。

展開後の薄層クロマトグラムを TLC 解析装置 (GITA Star) に導入して、⁸⁹Zr 錯体溶液中の未反応の⁸⁹Zr を含む全⁸⁹Zr 放射能カウン

ト及び ^{89}Zr 錯体の放射能カウントをそれぞれ測定した。そして、全 ^{89}Zr 放射能カウントに対する ^{89}Zr 錯体の放射能カウントの百分率を標識率（％）として算出した。標識率は、標識反応の進行度合いを示すものであり、標識率が高いほど、目的とする放射性 Zr 標識化合物が多く生成しており、標識反応が良好に進行していることを意味する。結果を以下の表 1 に示す。

[0078] これとは別に、反応容器中に残存した放射能カウントを測定し、反応液中の全放射能カウント（仕込み放射能）に対する残存放射能カウントの百分率を吸着率（％）として算出した。また、以下の計算式（1）を用いて、放射化学的収率（％；以下、RCYとも表記する）を算出した。吸着率が少なく、且つRCYが高いほど、目的とする放射性 Zr 標識錯体を以後の工程に多く利用することができるので、生産性が向上することを意味する。結果を以下の表 1 に示す。

$$\text{放射化学的収率（％）} = \text{標識率} \times (100 - \text{吸着率}) / 100 \quad \cdot \cdot \cdot (1)$$

[0079] [実施例 5 ～ 6 及び比較例 1 ～ 2]

第 2 有機化合物として、酢酸－酢酸ナトリウム水溶液に代えて、0.1 mol/L の HEPES－NaOH 水溶液（pH：6.0 ～ 8.0）を用い、以下の表 1 に示す各種濃度及び pH を有する反応液をそれぞれ調製した。これらの反応液はいずれも有機溶媒が非含有のものである。これ以外は実施例 1 と同様の方法で実施、評価した。結果を以下の表 1 に示す。

[0080] [実施例 7]

第 2 有機化合物として、酢酸－酢酸ナトリウム水溶液に代えて、0.1 mol/L フタル酸ナトリウム水溶液（pH：4.0）を用い、以下の表 1 に示す各種濃度及び pH を有する反応液を調製した。この反応液は有機溶媒が非含有のものである。そして、反応液の加熱時間を以下の表 1 に示すように変更した。これ以外は実施例 1 と同様の方法で実施、評価した。結果を以下の表 1 に示す。

[0081] [実施例 8]

第2有機化合物として、酢酸－酢酸ナトリウム水溶液に代えて、0.1 mol/L マロン酸ナトリウム水溶液（pH：4.0）を用い、以下の表1に示す各種濃度及びpHを有する反応液を調製した。この反応液は有機溶媒が非含有のものである。そして、反応液の加熱時間を以下の表1に示すように変更した。これ以外は実施例1と同様の方法で実施、評価した。結果を以下の表1に示す。

[0082] [実施例9]

第2有機化合物として、酢酸－酢酸ナトリウム水溶液に代えて、0.1 mol/L のMES水溶液（pH：4.0）を用い、以下の表1に示す各種濃度及びpHを有する反応液を調製した。この反応液は有機溶媒が非含有のものである。そして、反応液の加熱時間を以下の表1に示すように変更した。これ以外は実施例1と同様の方法で実施、評価した。結果を以下の表1に示す。

[0083] [実施例10]

第2有機化合物として、酢酸－酢酸ナトリウム水溶液に代えて、0.1 mol/L のTES水溶液（pH：4.0）を用い、以下の表1に示す各種濃度及びpHを有する反応液を調製した。この反応液は有機溶媒が非含有のものである。そして、反応液の加熱時間を以下の表1に示すように変更した。これ以外は実施例1と同様の方法で実施、評価した。結果を以下の表1に示す。

[0084] [実施例11]

配位子化合物として、DOTAに代えて、DOTAGA-DBCO（上記式（X））を用いた。

上記配位子化合物を0.1 mol/L 酢酸－酢酸ナトリウム水溶液（pH：5.0）に溶解させて、上記配位子化合物を300 mmol/L 含む溶液を調製した。

実施例11については、配位子化合物水溶液を150 μ Lと、放射性Zr源として⁸⁹Zrイオン含有溶液（溶媒：0.1 mol/L 塩酸溶液、放射能濃

度 6.2 MBq/mL) を $100 \mu\text{L}$ と、第2有機化合物として 0.1 mol/L 酢酸－酢酸ナトリウム水溶液 ($\text{pH} : 5.0$) を $100 \mu\text{L}$ とを反応容器 (ガラスバイアル) 内でそれぞれ混合して、以下の表1に示す各種濃度及び pH を有する反応液を調製した。この反応液は有機溶媒が非含有のものである。これ以外は実施例1と同様の方法で実施、評価した。結果を以下の表1に示す。

[0085] [比較例3及び4]

第2有機化合物として、酢酸－酢酸ナトリウム水溶液に代えて、 0.1 mol/L の Tris-HCl 水溶液 ($\text{pH} : 8.0 \sim 9.0$) を用い、以下の表1に示す各種濃度及び pH を有する反応液を調製した。この反応液は有機溶媒が非含有のものである。これ以外は実施例1と同様の方法で実施、評価した。結果を以下の表1に示す。

[0086] [比較例5]

第2有機化合物として、酢酸－酢酸ナトリウム水溶液に代えて、 0.1 mol/L クエン酸ナトリウム水溶液 ($\text{pH} : 4.5$) を用い、以下の表1に示す各種濃度及び pH を有する反応液を調製した。この反応液は有機溶媒が非含有のものである。これ以外は実施例1と同様の方法で実施、評価した。結果を以下の表1に示す。

[0087] [比較例6]

第2有機化合物として、酢酸－酢酸ナトリウム水溶液に代えて、生理食塩水 (0.154 mol/L 塩化ナトリウム水溶液) を用い、以下の表1に示す各種濃度及び pH を有する反応液を調製した。この反応液は有機溶媒が非含有のものである。そして、反応液を室温 (25°C) で維持した状態で、加熱せずに反応を行った。これ以外は実施例1と同様の方法で実施、評価した。結果を以下の表1に示す。

[0088] [比較例7]

第2有機化合物として、酢酸－酢酸ナトリウム水溶液に代えて、生理食塩水 (0.154 mol/L 塩化ナトリウム水溶液) を用い、以下の表1に示す

す濃度及びpHを有する反応液を調製した。この反応液は有機溶媒が非含有のものである。これ以外は実施例1と同様の方法で実施、評価した。結果を以下の表1に示す。

[0089]

[表1]

	反応液組成										加熱条件		放射性Zr標識結果	
	Zr放射能 濃度[MBq/μL]	Zrイオン 濃度[pmol/L]	第2有機化合物		配位子化合物		pH	温度 [°C]	時間 [min]	標識率 [%]	吸着率 [%]	RCY [%]		
			種類	濃度[mol/L]	種類	濃度[μmol/L]								
実施例1	2133	1443	酢酸－酢酸Na	0.07	DOTA	100	4.0	70	30	93	9	85		
実施例2	2143	1450	酢酸－酢酸Na	0.07	DOTA	100	4.7	70	30	92	16	77		
実施例3	523	354	酢酸－酢酸Na	0.07	DOTA	100	5.8	70	30	79	57	34		
実施例4	2170	1468	酢酸－酢酸Na	0.13	DOTA	100	4.7	70	30	83	27	61		
実施例5	2157	1459	HEPES	0.07	DOTA	100	2.0	70	30	93	9	84		
実施例6	2163	1463	HEPES	0.07	DOTA	100	3.0	70	30	96	8	89		
比較例1	513	347	HEPES	0.07	DOTA	100	7.0	70	30	0	40	0		
比較例2	2143	1450	HEPES	0.07	DOTA	100	8.0	70	30	8	39	5		
実施例7	2507	1695	フタル酸Na	0.07	DOTA	100	4.0	70	60	83	－	－		
実施例8	2627	1777	マロン酸Na	0.07	DOTA	100	4.0	70	60	80	－	－		
実施例9	2630	1779	MES	0.07	DOTA	100	4.0	70	60	83	－	－		
実施例10	2497	1689	TES	0.07	DOTA	100	4.0	70	60	94	－	－		
実施例11	17714	11980	酢酸－酢酸Na	0.07	DOTAGA-DBCO		4.0	70	30	89	27	65		
比較例3	2120	1434	Tris	0.07	DOTA	100	2.0	70	30	50	16	42		
比較例4	2150	1454	Tris	0.07	DOTA	100	8.5	70	30	58	78	13		
比較例5	1007	681	クエン酸Na	0.07	DOTA	100	4.5	70	30	10	－	－		
比較例6	9167	6200	NaCl	0.154	DOTA	100	1.0	25	30	6	－	－		
比較例7	9067	6133	NaCl	0.154	DOTA	100	1.0	70	30	53	－	－		

[0090] 以上のとおり、所定の構造を有する第2有機化合物を用い、反応液のpHを酸性領域にした状態で加熱反応させる実施例の製造方法は、比較例の製造方法と比較して、標識反応が良好に進行し、ZrイオンとDOTA又はDOTA誘導体を含む配位子化合物との反応において、高い標識率を達成できることが判る。

[0091] また、反応液のpHを好適な酸性領域の範囲として加熱反応させた実施例1、2、5及び6は、高い標識率を達成しつつ、反応容器への吸着が少なく、高いRCYを達成できる。その結果、Zr錯体の生産性をより一層高めることができる。

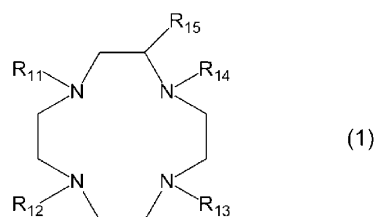
また、実施例2と実施例4とを比較すると、第2有機化合物の濃度が少ないほうが、標識率及びRCYをとにより一層向上できることも判る。

[0092] 以上、本発明によれば、放射性ジルコニウムイオンと配位子化合物との反応において、高い標識率を達成できる製造方法が提供される。

請求の範囲

- [請求項1] 放射性ジルコニウムイオンと、配位子化合物とを水を含む反応液中で反応させて、放射性ジルコニウムイオンを該配位子化合物に配位させる工程を備え、
- 前記反応液は、有機溶媒が非含有であり、且つ、
- 前記配位子化合物と、
- スルホ基を1つ若しくは2つ有する水溶性有機化合物、又は、カルボキシ基を1つ若しくは2つ有する水溶性有機化合物と、を含み、
- 前記反応液のpHが酸性領域にある、放射性ジルコニウム錯体の製造方法。
- [請求項2] 前記反応液のpHが2.0以上6.0以下である、請求項1に記載の製造方法。
- [請求項3] 前記反応液に含まれる前記水溶性有機化合物の濃度が、0.01 mol/L以上2.0 mol/L以下である、請求項1又は2に記載の製造方法。
- [請求項4] 前記水溶性有機化合物が、酢酸、フタル酸若しくはマロン酸又は2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-エタンスルホン酸、N-トリス(ヒドロキシメチル)メチル-2-アミノエタンスルホン酸若しくは2-モルホリノエタンスルホン酸である、請求項1～3のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項5] 30℃以上100℃以下に前記反応液を加熱して、前記放射性ジルコニウムイオンと前記配位子化合物とを反応させる、請求項1～4のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項6] 前記配位子化合物が下記式(1)で表される、請求項1～5のいずれか一項に記載の製造方法。

[化1]



(式中、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} は、それぞれ独立して、 $-(CH_2)_pCOOH$ 、 $-(CH_2)_pC_5H_5N$ 、 $-(CH_2)_pPO_3H_2$ 、又は $-(CH_2)_pCONH_2$ からなる基であり、 R_{14} 又は R_{15} の一方が、水素原子、 $-(CH_2)_pCOOH$ 、 $-(CH_2)_pC_5H_5N$ 、 $-(CH_2)_pPO_3H_2$ 、 $-(CH_2)_pCONH_2$ 、又は、 $-(CHCOOH)(CH_2)_pCOOH$ からなる基であり、他方が、 $-(CH_2)_pCOOH$ 、 $-(CH_2)_pC_5H_5N$ 、 $-(CH_2)_pPO_3H_2$ 、若しくは、 $-(CH_2)_pCONH_2$ からなる基であるか、又は、ターゲティング剤と連結するための反応原子団若しくはターゲティング剤と連結している基であり、 p はそれぞれ独立して0以上3以下の整数である。)

[請求項7]

前記式中、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} はいずれも、 $-(CH_2)_pCOOH$ からなる基であり、

R_{14} 又は R_{15} の一方が、水素原子であるか、又は $-(CH_2)_pCOOH$ からなる基であり、

R_{14} 又は R_{15} の他方が、 $-(CH_2)_pCOOH$ からなる基であるか、又は、ターゲティング剤と連結するための反応原子団若しくはターゲティング剤と連結している基であり、

R_{14} がターゲティング剤と連結するための反応原子団若しくはターゲティング剤と連結している基である場合は、 R_{15} は水素原子であり、

R_{15} がターゲティング剤と連結するための反応原子団若しくはターゲティング剤と連結している基である場合は、 R_{14} は水素原子である

、請求項6に記載の製造方法。

[請求項8] 前記ターゲティング剤が、鎖状ペプチド、環状ペプチド若しくはこれらの組み合わせ、タンパク質、抗体若しくはそのフラグメント、成長因子、アフィボディ、ユニボディ、ナノボディ、単糖類、多糖類、ビタミン、アンチセンス核酸、s i R N A、m i R N A、核酸アプタマー、デコイ核酸、c P Gオリゴ核酸、ペプチド核酸、リポソーム、ミセル、カーボンナノチューブ、ナノ粒子から選ばれる一種又は二種以上を含む原子団である、請求項6又は7に記載の製造方法。

[請求項9] 前記ターゲティング剤と連結するための反応原子団が、アジド基若しくはアルキニル基、または、ジエン若しくはジエノフィルである、請求項6又は7に記載の製造方法。

[請求項10] ターゲティング剤と連結するための反応原子団を有する前記配位子化合物を用いて、前記放射性ジルコニウムイオンを該配位子化合物に配位させ、然る後に、

前記反応原子団と、前記ターゲティング剤とを反応させる、請求項6～9のいずれか一項に記載の製造方法。