(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5341512号
(P5341512)

(45)発行日　平成25年11月13日(2013.11.13)　(24)登録日　平成25年8月16日(2013.8.16)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 49/04	(2006.01)	A61K	49/04	K
A61K 47/12	(2006.01)	A61K	47/12	
A61K 9/08	(2006.01)	A61K	9/08	

請求項の数 7　(全 18 頁)

(21)出願番号	特願2008-520932 (P2008-520932)
(86)(22)出願日	平成18年3月31日 (2006.3.31)
(65)公表番号	特表2009-500441 (P2009-500441A)
(43)公表日	平成21年1月8日 (2009.1.8)
(86)国際出願番号	PCT/GB2006/001215
(87)国際公開番号	WO2007/007021
(87)国際公開日	平成19年1月18日 (2007.1.18)
審査請求日	平成21年3月19日 (2009.3.19)
(31)優先権主張番号	0514087.6
(32)優先日	平成17年7月11日 (2005.7.11)
(33)優先権主張国	英国(GB)

(73)特許権者　305040710
ジーイー・ヘルスケア・リミテッド
イギリス国エイチピー７・９エヌエイ，バッキンガムシャー，リトル・チャルフォント，アメルシャム・プレイス
(74)代理人　100137545
弁理士　荒川　聡志
(74)代理人　100105588
弁理士　小倉　博
(74)代理人　100129779
弁理士　黒川　俊久

最終頁に続く

(54)【発明の名称】１２３Ｉ標識放射性医薬品を安定化させるためのゲンチシン酸

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（ｉ）インビボでの投与時に哺乳動物体内の特定部位をターゲティングする、^{123}Ｉで標識された非ペプチド系合成化合物と、

（ｉｉ）上記^{123}Ｉ標識合成化合物の放射線分解を安定化させるのに有効な量のゲンチシン酸又はその生体適合性陽イオンとの塩とを含む安定剤と、

（ｉｉｉ）水性の生体適合性担持溶媒と

の３成分を含む安定化放射性医薬組成物であって、存在する唯一の安定剤がゲンチシン酸又はその生体適合性陽イオンとの塩であり、

溶媒中の^{123}Ｉの放射能濃度が８～１０００ＭＢｑ／ｃｍ^{3}の範囲であり、生体適合性担持溶媒のｐＨが４．５～８．５の範囲であるが、ただし、哺乳動物体内の特定部位をターゲティングする合成化合物が、ｍ－ヨードベンジルグアニジンの場合には、生体適合性担持溶媒のｐＨが５．０～８．５の範囲である、放射性医薬組成物。

【請求項２】

前記合成化合物がＩＢＺＭである、請求項１記載の組成物。

【請求項３】

当該組成物が酸素ガスが除去された環境で提供される、請求項１又は請求項２記載の組成物。

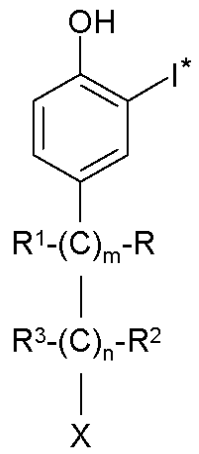
【請求項４】

酸素ガスが除去された環境下での生体適合性担持溶媒中に請求項１記載の成分（ｉｉ）

のゲンチシン酸安定剤を含む滅菌安定剤原液。
【請求項５】
加熱滅菌法によって滅菌されている、請求項４記載の原液。
【請求項６】
請求項１乃至請求項３のいずれか１項記載の安定化放射性医薬組成物の製造方法であって、以下の滅菌溶液：
（ｉ）請求項１又は請求項２記載の生体適合性担持溶媒中の^{123}Ｉ標識合成化合物と
（ｉｉ）請求項４又は請求項５記載のゲンチシン酸原液の一部分と
を混合する工程を含み、
得られる混合溶媒中の^{123}Ｉ標識放射性医薬品生成物の放射能濃度が８～１０００ＭＢｑ／ｃｍ^{3}の範囲であり、得られる放射性医薬組成物中の生体適合性担持溶媒のｐＨが、４．５～８．５の範囲である、方法。
【請求項７】
請求項１乃至請求項３のいずれか１項記載の生体適合性担持溶媒中の^{123}Ｉ標識合成化合物の溶液を放射線分解から安定化させるための安定剤としてのゲンチシン酸又はその生体適合性陽イオンとの塩の使用方法であって、生体適合性担持溶媒中の^{123}Ｉの放射能濃度が８～１０００ＭＢｑ／ｃｍ^{3}の範囲であり、生体適合性担持溶媒のｐＨが、４．５～８．５の範囲である、使用方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ゲンチシン酸又はその生体適合性陽イオンとの塩を含む安定剤を有する安定化^{123}Ｉ標識放射性医薬品組成物に関するものである。
【背景技術】
【０００２】
ゲンチシン酸は、^{99m}Ｔｃジホスホン酸放射性医薬品の製造に用いる凍結乾燥キットに用いる安定剤として開示されている［Ｔｏｆｅ ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，２１，３６６－３７０（１９８０）］。米国特許第４２３３２８４号及び米国特許第４４９７７４４号にも、似た内容が開示されている。
【０００３】
米国特許第５３８４１１３号には、ゲンチシン酸、ゲンチシン酸アルコール、水溶性の塩、エステル及びそれらの混合物が、^{111}Ｉｎ、^{67}Ｇａ、^{169}Ｙｂ、^{125}Ｉ、^{123}Ｉ又は^{201}Ｔｌで放射標識されたペプチドの自動放射線分解を防止するうえで有用なこと開示されている。米国特許第５３８４１１３号の実施例１～７には、^{111}Ｉｎ標識ペプチドが、実施例９には、^{186}Ｒｅ標識ペプチドが開示されている。実施例８には、^{123}Ｉ標識ＬＨ－ＲＨ（黄体ホルモン放出因子）の製造が記載されている。しかし、実施例８には、ゲンチシン酸が^{123}Ｉ標識ＬＨ－ＲＨの有効な安定剤であることを示す証左は何ら含まれていない。
【０００４】
米国特許第６３１５９７９号には、腎機能撮影用の放射性医薬品として、また近接照射療法に用いる下式の放射ヨウ素標識フェノール誘導体が開示されている。
【０００５】

【化１】



ここでｍ及びｎは各々独立に０、１、２又は３であり、
Ｘは、生理的ｐＨで負又は正に荷電した基であり、
Ｒ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、各々独立にＨ又はＣ$_{1-4}$アルキルであり、
Ｉ＊は、^{123}Ｉ、^{131}Ｉ又は^{125}Ｉである。

【０００６】

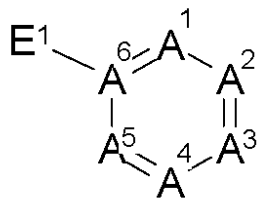
米国特許第６３１５９７９号には、放射ヨウ素標識フェノールが、ベンジルアルコール、アスコルビン酸、ゲンチシン酸、システイン、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、クエン酸、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）、グリセロール、システアミン、スルファレム（ｓｕｌｆａｒｅｍ）、グルタチオン、トリプトファン及びヨードアセトアミド選ばれる各種の安定剤によって安定化できる可能性があることが開示されている。ゲンチシン酸を放射ヨウ素標識フェノールの安定化に使用することについては、何ら、具体的な開示はない。

【０００７】

国際公開第０２／０４０３０号には、^{99m}Ｔｃ、^{131}Ｉ、^{125}Ｉ、^{123}Ｉ、^{117m}Ｓｎ、^{111}Ｉｎ、^{97}Ｒｕ、^{203}Ｐｂ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{32}Ｐ、^{211}Ａｔ、^{47}Ｓｃ、^{109}Ｐｄ、^{105}Ｒｈ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{60}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ及び^{67}Ｃｕ選ばれる放射性同位元素で放射標識された薬剤を含み、下式の化合物又はその薬学上許容される塩で安定化された医薬品組成物が開示されている。

【０００８】

【化２】



ここで、Ｅ^{1}はＮＨ$_{2}$又はＯＨであり、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、Ａ^{4}及びＡ^{5}は各々独立にＮ、Ｃ（ＯＨ）又はＣＲ^{1}であり、ただし、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、Ａ^{4}及びＡ^{5}の少なくとも１つはＣＨではなく、各Ｒ^{1}は各々独立にＨ、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{2}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}、ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{2}、ＮＨＣ（＝Ｓ）ＮＨＲ^{2}、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{2}、ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{2}、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＯＲ^{2}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3}Ｒ^{4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3}ＯＲ^{4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{2}ＮＲ^{3}Ｒ^{4}、ＮＲ^{3}Ｒ^{4}、ＮＲ^{3}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、ＰＯ（ＯＲ^{3}）（ＯＲ^{4}）、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{3}Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{2}ＮＲ^{3}Ｒ^{4}、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{3}ＯＲ^{4}、０～５個のＲ^{5}で置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、０～５個のＲ^{5}で置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、０～５個のＲ^{5}で置換されたＣ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル又は０～５個のＲ^{5}で置換されたアリ

ールであり、R^2、R^3及びR^4は各々独立にH、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルケニル、ベンジル又はフェニルであり、あるいは、R^3とR^4は一緒になって、必要に応じてO、S、NH、S（＝O）、S（O）$_2$、P（＝O）（OH）、C（＝O）NH、NHC（＝O）、NH（C＝O）NH又はNH（C＝S）NHが介在するC_3～C_{10}シクロアルキル又はC_3～C_{10}シクロアルケニルを形成しており、各R^5は各々独立にH、NH_2、OH、CO_2H、C（＝O）NH_2、C（＝O）NHOH、C（＝O）$NHNH_2$、NH（C＝NH）NH_2、NH（C＝O）NH_2、NH（C＝S）NH_2、PO_3H_2、SO_3H又はS（O）$_2NH_2$である。

【０００９】

国際公開第０２／０４０３０では、A^6が定義されていないようである。「非ペプチド」という用語は、主鎖中に３未満のアミド結合又は３未満のアミノ酸を有する化合物というふうに、極めて広く定義されている。明細書には、安定剤がゲンチシン酸ではないことが望ましいと記載されている。放射ヨウ素の放射性医薬品に対して、ゲンチシン酸を安定剤として使用することについて、具体的な開示はない。

【００１０】

マリンクロッド（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ）は、^{123}Ｉで標識したｍ－ヨードベンジルグアニジンの放射性医薬品製品［ＭＩＢＧ（Ｉ－^{123}）　注射剤］を販売しており、この製剤は、ゲンチシン酸を約０．５ｍｇ／ｍｌの濃度で含有している。製剤のｐＨは、４．０±０．５である。

【００１１】

Ｅｅｒｓｅｌｓら［Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｏｍｐ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．，４８、２４１－２５７（２００５）］には、^{123}Ｉ標識放射性医薬品の製造方法が概説されている。２５４頁には、上記滅菌中の脱ヨウ素化を低減するうえでは、酸性の条件（ｐＨ３～４の緩衝液）が好ましいが、化合物によっては、さらに、ラジカルスカベンジャーを使用して、脱ヨウ素化を抑制せねばならないことが述べられており、アスコルビン酸やゲンチシン酸のような古典的なラジカルスカベンジャーは、変色の問題があるので、蒸気滅菌の間は加えないとされている。ラジカルスカベンジャーであるチオ尿素、Ｎ－アセチルシステイン、ｏ－ヨード馬尿酸（ＯＩＨ）は、特定の化合物（^{123}Ｉ標識Ｒ９１１５０）の放射線分解を安定させるうえで十分な効果があったとされているが、これらのうち、ＯＩＨのみが、ニトの静脈内注射に用いる組成物への使用に適当だとされている（２５４～５５頁）。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【００１２】

放射性ヨウ素を含む放射性医薬品のインビトロでの脱ヨウ素化のメカニズムとして一般に認められているのは、水溶液中の造影剤の放射線分解である。水性溶媒では、放射能の減衰によって、有機分子と反応する反応性の高い酸素種が形成される。こうした反応性の種は、水性溶媒の分解によって生じ、例としては、ヒドロキシルフリーラジカルやスーパーオキシドフリーラジカルなどのフリーラジカルを挙げることができる。

【００１３】

^{123}Ｉの半減期は、１３．２時間である。市販の^{123}Ｉ標識放射性医薬品の場合、最初に製造した後、品質管理を行って梱包し、それから薬剤を病院まで配送して患者が使用するまでに、時間が経過する。流通と顧客への配送には、航空便に要する時間と、道路での配送に要する時間が含まれるので、製造地点から使用地点にたどりつくまでに経過する時間は、約２４時間となる。つまり、^{123}Ｉの半減期の２倍近い時間が経過しているわけである。その結果、工業生産時点での放射能濃度（ＲＡＣ）は、放射能の減衰による放射能濃度の低下を見込んで、使用地点より、有意に高くする必要がある。さらに考慮しておかねばならないのは、製品として成功するうえでは、バッチサイズを大型化し、及び／又は前倒しで製造しておくことが必要となり、放射能の量を増やし、ＲＡＣを高くしておかねばならないということである。こうした要因の結果、放射線分解の危険性が増大す

る。
【００１４】
^{123}Ｉ標識放射性医薬品の脱ヨウ素化速度は溶媒のｐＨを下げることで（ｐＨ３以下）抑制できることが多いが、ｐＨ（特にｐＨ７以上）になると、脱ヨウ素化速度は上昇してしまう。しかし静脈内注射用の放射性医薬品製品は、生体適合性で、注射剤として不快感を感じないようなｐＨとして処方する必要がある。そのため、こうした製品は、通常、ｐＨ４．５～８．５の範囲で所要され、ＲＡＣが高い場合に、ｐＨの低い溶媒を用いて脱ヨウ素化を抑制することは、放射性医薬品では利用できない方法である。また、放射性医薬品は、製品によっては、アルカリ性のｐＨでは、エステル基がｐＨ８で加水分解してしまうなどして、化学的に不安定になる。したがって、静脈内注射に適した処方のｐＨでも安定となるようにした^{123}Ｉ標識放射性医薬品が必要とされている。
【００１５】
ゲンチシン酸は、これまでも、^{99m}Ｔｃ　放射性医薬品の安定剤として使用されてきたが、^{123}Ｉ標識放射性医薬品との使用は、おそらく、以下の事実のために限定されてきた。
（ａ）溶液として静置すると変色し、褐色に着色する。
（ｂ）溶液として加熱すると（すなわち、加熱滅菌の過程のような処理を行うと）　変色し、褐色に着色する。
【００１６】
こうした変色は、患者の静脈への投与を想定している製品としては、明らかに不適切である。
【００１７】
本発明は、変色の問題が解決された、ゲンチシン酸で安定化した^{123}Ｉ放射性医薬品組成物、並びにその製造方法を提供する。
【発明を実施するための最良の形態】
【００１８】
本発明の第一の態様では、安定化放射性医薬品組成物であって、
（ｉ）インビボでの投与時に哺乳動物体内の特定部位をターゲティングする、^{123}Ｉで標識された合成化合物と、
（ｉｉ）　上記の^{123}Ｉ標識合成化合物の放射線分解を安定化させるのに有効な量のゲンチシン酸又はその生体適合性陽イオンとの塩とを含む安定剤と、
（ｉｉｉ）水性の生体適合性担持溶媒
とを含み、
溶媒中の^{123}Ｉの放射能濃度が８～１０００ＭＢｑ／ｃｍ^{3}の範囲であり、生体適合性担持溶媒のｐＨが、４．５～８．５の範囲であり、
ただし、哺乳動物体内の特定部位をターゲティングする合成化合物が、ｍ－ヨードベンジルグアニジンの場合には、生体適合性担持溶媒のｐＨが５．０～８．５の範囲である放射性医薬品組成物を提供する。
【００１９】
「合成」という用語は、この用語の通常の意味、すなわち、天然原料、例えば、哺乳動物の身体から単離したのではなく、人造であることを意味するものである。こうした化合物には、製造過程や不純物のプロファイルを十分制御できるという利点がある。
【００２０】
放射性医薬品の分子量は、５０００Ｄａ以下とするのが適当であり、１５０～３０００Ｄａの範囲とすることが好ましく、２００～１５００Ｄａとするのが特に好ましく、２００～５００Ｄａとするのが最も好ましい。
【００２１】
こうした合成化合物は、哺乳動物の体内で、インビボで、生体ターゲティング特性を示し、この場合、当該領域での放射ヨウ素標識した化合物の取り込みが、診断上の有用な情報を得るうえで役に立つ。こうした薬剤として適当なものとしては、血流造影剤、例えば

^{123}Ｉ標識ＩＭＰ又は^{123}Ｉ標識ＨＩＰＤＭ及び腎機能造影剤、例えば^{123}Ｉ標識ＯＩＨを挙げることができる。合成化合物は、哺乳動物の体内にインビボで投与したときに、器官、例えば脳、心臓又は腎臓の機能に影響を及ぼすような生体の受容体又はトランスポーターをターゲティングするものとするのが好ましい。

【００２２】

放射線分解を受ける危険性が最も高い合成ターゲティング化合物は、生体の受容体、酵素又は生体のトランスポーターを、インビボでターゲティングする化合物である。これは、こうしたターゲティング化合物が、通常、非放射性の担体化合物の量を最小限として使用されるからであり、これは、非放射性の化合物も生物学的に活性であるので、生体内の部位をめぐって、インビボで、^{123}Ｉ標識放射性医薬品と競合するからである。こうした担体非添加又は特異的活性が高いレベルでは、ＲＡＣがかなり高いこともあり、放射線分解の危険性が増大する。したがって、本発明の安定化組成物は、合成ターゲティング化合物が生体の受容体、酵素又は生体のトランスポーターをインビボでターゲティングするような放射性医薬品に対して、特に有用である。こうした生体ターゲットの例としては、ドーパミンＤ－１及びＤ－２受容体、脳のドーパミントランスポーター、コリン作動性の系、セロトニン受容体、ベンゾジアゼピン受容体、心筋の神経系、心筋の代謝（β酸化）及びメタロプロテイナーゼを挙げることができる。

【００２３】

脳のドーパミンＤ－２受容体をターゲティングする^{123}Ｉ標識合成化合物の例としては、^{123}Ｉ標識エピデプリド（Ｅｐｉｄｅｐｒｉｄｅ）及び^{123}Ｉ－ＩＢＺＭを挙げることができ、これらは、ｄｅ Ｐａｕｌｉｓ［Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓｉｇｎ，９，６７３－６９６（２００３）］に記載されている。

【００２４】

ドーパミントランスポーターについては、適当な薬剤としては、^{123}Ｉ標識トロパン、好ましくは^{123}Ｉ標識ＣＩＴ、^{123}Ｉ標識ＣＩＴ－ＦＰ（ＤａＴＳＣＡＮ（登録商標））及びＡｌｔｒｏｐａｎｅ（登録商標）を挙げることができる。これらは、Ｍｏｒｇａｎ及びＮｏｗｏｔｎｉｋ［Ｄｒｕｇ Ｎｅｗｓ Ｐｅｒｓｐｅｃｔ．，１２（３），１３７－１４５（１９９９）］に記載されている。

【００２５】

コリン作動性の系については、ムスカリンアセチルコリン系の撮影は、^{123}Ｉ標識キヌクリジニルベンジレー（ＱＮＢ）を用いて行うことができる［Ｍｉｎｏｓｈｉｍａ ｅｔ ａｌ，Ｓｅｍｉｎ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，３４（１），７０－８２（２００４）］。

【００２６】

セロトニン受容体については、適当は薬剤は、^{123}Ｉ標識５－ＨＴ（２Ａ）受容体アンタゴニスト、例えばＲ９１１５０である［Ｅｅｒｓｅｌｓ ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｏｍｐ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．，４８，２４１－２５７（２００５）］。

【００２７】

ベンゾジアゼピン受容体については、適当な薬剤は、^{123}Ｉ標識イオマゼニル（ｉｏｍａｚｅｎｉｌ）である［Ｍｉｎｏｓｈｉｍａ ｅｔ ａｌ，Ｓｅｍｉｎ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，３４（１），７０－８２（２００４）］。

【００２８】

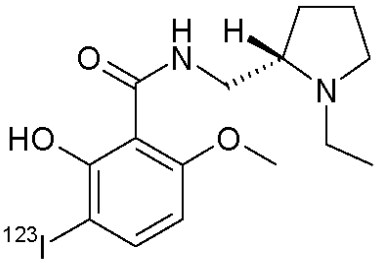
心筋神経系については、適当な薬剤は、^{123}Ｉ標識ＭＩＢＧ である［Ｗａｆｅｌｍａｎ ｅｔ ａｌ，Ａｐｐｌ．Ｒａｄ．Ｉｓｏｔ．，４５（１０） ９９７－１００７（１９９４）及びＫｕｌｋａｒｎｉ ｅｔ ａｌ，Ｓｅｍｉｎ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，２０（２），１１９－１２９（１９９０）］。心筋の代謝の撮影については、適当な薬剤として、脂肪酸、好ましくはＢＭＩＰＰ及びＩＰＰＡを挙げることができる［Ｃｏｒｂｅｔｔ ｅｔ ａｌ，Ｓｅｍｉｎ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，２９（３），２３７－２５８（１９９９）］。

【００２９】

合成化合物がベンズアミドを含む場合、好適なベンズアミドは、ＩＢＺＭである。対応する好適な放射性医薬品は、^{123}Ｉ－ＩＢＺＭである。

【００３０】

【化３】



^{123}I-IBZM

^{123}Ｉ－ＩＢＺＭ　は、脳内で、インビボで、ドーパミンＤ－２受容体をターゲティングする。^{123}Ｉ－ＩＢＺＭの合成については、Ｂｏｂｅｌｄｉｊｋら［Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｏｍｐ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．、２８、１２４７－１２５６（１９９０）、Ｋｕｎｇら　［Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．、３２、３３９－３４２（１９９１）］及びＺｅａ－Ｐｏｎｃｅら　［Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．、２６、６６１－６６５（１９９９）］に記載されている。

【００３１】

合成化合物は、非ペプチドとすることが好ましい。「非ペプチド」という用語は、ペプチド結合、すなわち、２つのアミノ酸残基間のアミド結合をまったく持たない化合物のことをいう。

【００３２】

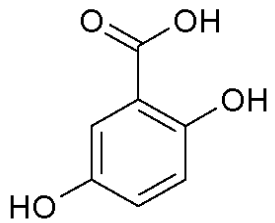
^{123}Ｉは、γ線を放出するヨウ素の放射性同位元素で、半減期は、１３．２時間である。^{123}Ｉは、合成化合物のフェニル基　又はビニル基に結合していることが好ましく、これは、炭素原子がｓｐ^{2}混成しているＣ－Ｉ結合は、インビトロでも、インビボでも、炭素原子がｓｐ又はｓｐ^{3}混成しているＣ－Ｉ結合より安定で、したがって、代謝されたり、脱ヨウ素化されたりしにくいからである。^{123}Ｉが結合したフェニル基が、さらに、１以上の「活性化基」を含む場合は、化合物はさらに脱ヨウ素化されやすいので、したがって、本発明の安定剤組成物は、特段に有用である。「活性化基」（Ｘ^{a}）の例は、－ＯＨ及び－ＮＨ$_{2}$から選ぶことができる。

【００３３】

「安定剤」という用語は、反応性の高いフリーラジカル、例えば、水の放射線分解の際に生じる酸素含有フリーラジカルを捕捉することによって、分解反応、例えば酸化還元のプロセスを阻害する化合物のことをいう。本発明の安定剤は、ゲンチシン酸（すなわち２，５－ジヒドロキシ安息香酸）及びその生体適合性陽イオンとの塩から選択することが適当である。

【００３４】

【化４】



ゲンチシン酸

本発明の安定剤は、^{123}Ｉ標識合成化合物の放射線分解を安定化させるのに有効な量を含有させる。このことは、安定剤が主たる安定化の手段であって、他の安定剤を含有させることもできるものの、ゲンチシン酸安定剤が安定化の主要な手段であり、すなわち、

それ以外の安定剤は、いずれも、それ自体で安定化を実現する効果はない量を含有させるということを意味している。放射性医薬品組成物には、ゲンチシン酸安定剤のみを安定剤として含有させることが好ましい。ゲンチシン酸安定剤は、０．０２～１．０％（ｗ／ｖ）の濃度で使用することが適当であり、０．０３～０．４％の濃度で使用することが好ましく、０．０５～０．２％の濃度で使用するのが特に好ましく、０．１％で使用するのが最も好ましい。ゲンチシン酸の濃度を上昇させると、組成物のｐＨが下がる傾向があるので、安定剤の濃度が高い場合には、ｐＨの調整又は緩衝液の使用が必要となる場合もある。

【００３５】

「生体適合性陽イオン」という用語は、イオン化した負に荷電した基とともに塩を形成する正に荷電した対イオンであって、この正に荷電した対イオンが、毒性がなく、哺乳動物、特にヒトの体内に投与するのに適しているもののことをいう。適当な生体適合性陽イオンの例としては、アルカリ金属であるナトリウム又はカリウム、アルカリ土類金属であるカルシウム及びマグネシウム、並びにアンモニウムイオンを挙げることができる。生体適合性陽イオンは、ナトリウム及びカリウムが好ましく、ナトリウムが特に好適である。本発明の安定剤としては、ゲンチシン酸及びゲンチシン酸ナトリウムが好ましく、これらは、単独で使用することも、組み合わせて使用することもできる。

【００３６】

「生体適合性担持溶媒」　は、流体、特に液体であって、この溶媒に、標識合成化合物を懸濁又は溶解させて、生理学的に許容される、すなわち、哺乳動物の体内に毒性や不必要な不快感を示すことなく投与できる組成物を形成する。生体適合性担持溶媒は、注射可能な液状担体、例えば滅菌パイロジェンフリー注射用水、塩類溶液のような水溶液（注射剤用の最終生成物が、等張液又は非高張液となるよう調整することが望ましい）又は一種以上の張性調整用物質（例えば、血漿の陽イオンの生体適合性対イオンとの塩）、糖（例えば、グルコース又はスクロース）、糖アルコール（例えば、ソルビトール又はマンニトール）、グリコール（例えばグリセロール）又は他の非イオン性ポリオール物質（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、など）の水溶液とするのが適当である。生体適合性担持溶媒は、生体適合性有機溶剤、例えばエタノールを含むものとすることもできる。こうした有機溶剤は、親油性の度合いの高い化合物や製剤を可溶化するうえで有用である。生体適合性担持溶媒は、パイロジェンフリーの注射用水、等張塩類溶液又は水性エタノール溶液とすることが好ましい。こうした水性エタノール溶液は、各種の組成とすることができるが、最終組成物は、エタノールを５～１０％とするのが好適である。上述したように、静脈内注射用の生体適合性担持溶媒は、ｐＨ４．０～１０．５の範囲とするのが適当である。本発明の^{123}Ｉ標識放射性医薬品には、生体適合性担持溶媒は、ｐＨ４．５～８．５とするのが適当であり、ｐＨ４．６～８．０とするのが好ましく、ｐＨ５．０～７．５とするのが特にこ好ましい。

【００３７】

^{123}Ｉ標識放射性医薬品が^{123}Ｉ－ＩＢＺＭの場合には、生体適合性担持溶媒は、５～１０％のエタノールと残部の緩衝水溶液の混合溶剤溶液とすることが好ましい。^{123}Ｉ－ＩＢＺＭ用の生体適合性担持溶媒として最も好適なのは、８％エタノールと９２％緩衝水溶液のものである。

【００３８】

溶媒中の^{123}Ｉの放射能濃度（ＲＡＣ）は、８～１０００ＭＢｑ／ｃｍ^{3}の範囲が適当であり、１８～５００ＭＢｑ／ｃｍ^{3}の範囲が好適である。ＲＡＣが高いほど、放射線分解の危険性が高く、したがって、本発明の有効な安定剤の重要性が高い。通常のかたちで実施した場合、製造時のＲＡＣが最大で、放射能が減衰するため、ＲＡＣも、処方、試験、梱包、顧客への配送の各段階では、相当程度低減しているわけである。

【００３９】

本発明の放射性医薬品組成物は、滅菌状態を十分保ちつつ、皮下針で単回又は複数回穿刺するのに適した封止部材（例えば、圧着された隔膜封止部材）を備えた臨床等級のシリ

ンジ又は容器に入れて供給することが適当である。こうした容器は、患者の一回分の用量（「単位用量」）又は複数回分の用量の入るものとすることができる。適当な容器としては、滅菌状態及び／又は放射能に関する安全性を十分保持しつつ、シリンジによる薬液を出し入れも可能な密封容器を挙げることができる。こうした容器として好適なのは、気密な封止部材が、オーバーシール（通常はアルミニウム製）とともに圧着されている隔膜封止バイアルである。こうした容器には、上部空間の気体の交換や溶液の脱気を行うために必要に応じて内部を減圧しても、そうした減圧に耐えることができるという利点もある。

【００４０】

放射性医薬品を、複数回分が入る容器で供給する場合、好適な容器としては、複数の患者に投与するのに十分な量の放射性医薬品が入るシングルバルクバイアル（例えば容積１０～３０ｃｍ^3）を挙げることができる。この場合、バイアルに入った製剤の使用可能な期限内の任意の各種の時点で、臨床の状況に応じて、患者の１回分の用量を臨床等級のシリンジに吸入する。

【００４１】

したがって、ヒトの単回分の用量、すなわち「単位用量」を封入するよう設計された放射性医薬品のシリンジは、ディスポーザブルなシリンジ、あるいは、他の臨床用途のシリンジとすることが好ましい。こうしたシリンジは、必要に応じて、作業者を放射線被曝から保護するためのシリンジシールドを備えたものとすることもできる。こうした放射性医薬品シリンジとして適当なものは、当業界で公知であり、各種のデザインのものが市販されている。鉛又はタングステンを含むものが好適である。

【００４２】

放射性医薬品組成物は、必要に応じて、さらに別の成分、例えば、抗菌保存剤、ｐＨ調整剤、充填剤などを含むこともできる。「抗菌保存剤」という用語は、有害な可能性のある細菌、酵母、カビなどの微生物の成長を抑制する物質のことである。抗菌保存剤は、用量によっては、ある程度、殺菌剤としての特性を示してもよい。本発明の抗菌保存剤の主要な役割は、放射性医薬品組成物中のそうした微生物すべての成長を抑制することである。適当な抗菌保存剤としては、パラベン類、すなわち、メチル、エチル、プロピル、またブチルパラベン又はそれらの混合物、ベンジルアルコール、フェノール、クレゾール、セトリミド及びチオメルサールを挙げることができる。好適な抗菌保存剤は、パラベンである。

【００４３】

「ｐＨ調整剤」　という用語は、放射性医薬品組成物のｐＨを、確実に、ヒト又は哺乳動物に投与する際の許容範囲内（ｐＨ約４．０～８．５）とするうえで有用な化合物又は化合物の混合物のことを意味するものである。適当な、ｐＨ調整剤としては、製薬学的に許容しうる緩衝液、例えば、トリシン、リン酸緩衝液又はＴＲＩＳ［すなわち、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン］、並びに製薬学的に許容しうる塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム又はそれらの混合物を挙げることができる。^{123}Ｉ－ＩＢＺＭについては、好適な緩衝液は、リン酸緩衝液である。

【００４４】

「充填剤」という用語は、製品の製造時に材料の取り扱いを容易にしうるような製薬学的に許容しうる増量剤のことをいう。適当な充填剤としては、無機塩、例えば塩化ナトリウム及び水溶性の糖又は糖アルコール、例えばスクロース、マルトース、マンニトール、あるいはトレハロースを挙げることができる。

【００４５】

ゲンチシン酸及びその塩、例えば、ゲンチシン酸ナトリウムは、多くの供給業者から市販されている。

【００４６】

本発明の放射性医薬品は、無菌的な製造条件で製造することによって、所望の滅菌されたパイロジェンフリー製品を得ることができる。また、非滅菌状態で製造しておいてから、最後に、ガンマ線の照射、蒸気滅菌、乾熱滅菌、膜による濾過（滅菌濾過と称されるこ

ともある）、化学的処理（例えばエチレンオキサイドを用いた処理）などによって滅菌を行うこともできる。本発明の放射性医薬品組成物は、後述する第三の形態のようにして製造することが好ましい。^{123}Ｉ標識合成化合物は、前駆体から製造するのが適当である。この「前駆体」は、合成化合物の非放射性の類似体であって、その化学構造内に（Ｙ）を含んでいて、適当な化学様態の^{123}Ｉ　放射性同位元素との化学反応が、このＹで生じるようなものとするのが適当であり、この化学反応が、最小限の工程数（理想的には、１工程）ですみ、有意な精製工程を必要とせずに（理想的には、それ以上精製を行わずに）所望の放射性生成物を得ることができるものとすることが適当である。この前駆体は、合成物であるため、良好な化学純度で得られ、好都合である。適当な前駆体及びその製造方法は、Ｂｏｌｔｏｎ，　Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｏｍｐ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．，　４５，４８５－５２８（２００２）に記載されている。

【００４７】

^{123}Ｉ源は、ヨウ化物イオン及びヨードニウムイオン（Ｉ$^{+}$）から選択する。化学様態としては、通常、標識合成時に酸化性物質によって求電子性の化学種に転化されるヨウ化物イオンが好ましい。

【００４８】

前駆体は、ゲンチシン酸安定剤を含まない組成物とするのが好ましい。好適な前駆体としては、Ｙが、求電子性又は求核性ヨウ素化を生じる誘導体又は標識ずみのアルデヒド又はケトンと縮合する誘導体を含むものを挙げることができる。第一のカテゴリーの例としては、下記のものを挙げることができる。

【００４９】

（ａ）有機金属誘導体、例えば、トリアルキルスタンナン（例えば、トリメチルスタニル又はトリブチルスタニル）又はトリアルキルシラン（例えば、トリメチルシリル）、

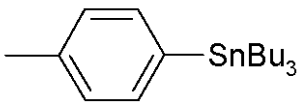
（ｂ）　活性化して求電子性ハロゲン化した芳香環（例えば、フェノール化合物）、及び活性化して求核性ハロゲン化した芳香環（例えば、アリールヨードニウム、アリールジアゾニウム、ニトロアリール）。

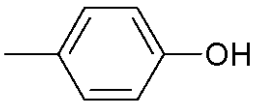
【００５０】

Ｙは、非放射性ハロゲン原子前駆体、例えば、アリールヨウ化物又は臭化物（放射性ヨウ素との交換を行う）、活性化アリール環前駆体（例えば、フェノール基）、有機金属化合物前駆体（例えば、トリアルキル錫又はトリアルキルシリル）又は有機物前駆体、例えばトリアジン又は求核性置換用の良好な脱離基、例えばヨードニウム塩を含むことが適当である。^{123}Ｉの導入方法は、Ｂｏｌｔｏｎ　［Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｏｍｐ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．，　４５，　４８５－５２８（２００２）］に記載されている。放射性ヨウ素を付加させることのできるアリール基前駆体（Ｙ）の適当な例としては、以下のものを挙げることができる。

【００５１】

【化５】

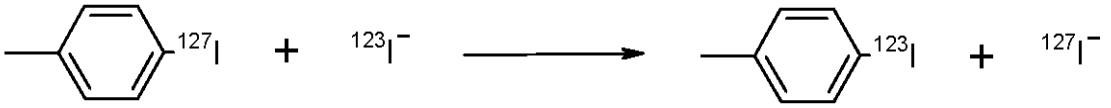




これらは、いずれも、放射性ヨウ素による芳香環の置換が容易な置換基を含んでいる。もっと別の放射性ヨウ素を含む置換基は、例えば、放射性ハロゲンによる交換を介しての直接的なヨード化によって合成することができる。

【００５２】

【化６】



「前駆体」は、必要に応じて、固相担体マトリクスに共有結合させることもできる。こうすると、所望の放射性医薬品が溶液中に形成されるのに対し、出発物質と不純物は、固相に結合したままとなる。したがって、カートリッジを含むキットを用意し、このカートリッジを、対応する適当な自動合成装置に挿入できるようにしておくことも可能である。カートリッジは、固相担体に結合させた前駆体の他に、不要な放射活性ヨウ化物イオンを除去するためのカラム、反応混合物を蒸発させて、生成物を必要に応じて処方できるようカートリッジに接続した適切な容器を備えるものとしてもよい。合成に必要な反応物質、溶剤、他の消耗品も、放射能濃度、容量、送達時間などについて顧客の要求にあったかたちで合成装置を運転できるようにするソフトウェアを収載したＣＤとともに、キットに含めることができる。キットの構成要素は、すべて、ディスポーザブルなものとして、各回ごとに汚染が生じる可能性を低減し、滅菌状態及び品質を確保するのが好都合である。

【００５３】

本発明の第二の態様では、第一の形態のゲンチシン酸安定剤の、生体適合性担持溶媒への溶液を含む、滅菌した安定剤の原液を提供する。この溶液は、酸素ガスを除去した環境に保持されている。

【００５４】

「生体適合性担持溶媒」と、その好適な態様については、第一の形態に記載したとおりである。

【００５５】

「酸素ガスを除去した環境」という表現は、酸素のレベルを絶対的制定レベルに保つべく適切な処置を講じたことを意味する。

【００５６】

（ａ）安定剤が溶液の場合には、酸素ガスを溶液から排除し、溶液の上部空間を酸素を含まない状態に保つ処置を講じる。これは、環境が、溶液そのものと、溶液が接触する気体雰囲気の双方を含むからである。

【００５７】

（ｂ）安定剤溶液を調製するときには、酸素を含まない溶液と、反応容器を使用する。

【００５８】

（ｃ）安定剤が固体状態の場合には、固体の周囲を、酸素を含まない雰囲気に保つ。

【００５９】

酸素ガスの除去は、生体適合性担持溶液を、化学的に非反応性のガスで長時間にわたって置換して、溶存酸素をすべて排除する方法、生体適合性担持溶液を化学的に非反応性のガスとともに凍結融解して脱気する方法、非反応性のガスを雰囲気として使用しつつ凍結乾燥する方法など、当業界で公知の各種の方法によって実施することができる。

【００６０】

ゲンチシン酸の安定剤を従来技術にしたがって使用した場合に見られることのある褐色の変色の問題については、本発明の発明者らは、ゲンチシン酸が酸化される際にキンヒドロン複合体が形成されるためだと考えている。［Ｔ．Ｊ．　Ｈｏｌｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ，Ｊ．　Ｏｒｇ．　Ｃｈｅｍ．，　４９，　４７３６－４７３８（１９８４）］

「化学的に非反応性のガス」という用語は、当業界で公知の「不活性雰囲気」を実現するために化学において用いられる気体のことである。こうした気体は、（例えば、酸素や水素のように）容易に酸化又は還元されることはないし、（例えば塩素のように）有機化合物と各種の化学反応を生じることもない。したがって、こうした「化学的に非反応性のガス」は、多岐にわたる合成化合物とともに使用することができ、長期（長時間、場合に

よっては、何週間にもわたる）保存時にも、気体と接触している合成化合物と反応を生じることがない。こうした気体として適当なものとしては、窒素又は不活性ガス、例えばヘリウム又はアルゴンを挙げることができる。化学的に非反応性のガスは、好ましくは窒素又はアルゴンである。特に好ましくは、化学的に非反応性のガスは、空気より重く、安定剤組成物をブランケット状態で包みこむことのできるものである。したがって、化学的に非反応性のガスとして好適なのは、アルゴンである。酸素を除去ずみの溶液に再度酸素ガスが侵入することがないよう、安定剤上部の空間に加圧した非反応性ガスを充填するか、あるいは、安定剤を（上述のように）気密容器に入れて、上部の空間に化学的に非反応性のガスを充填する。製薬用途の等級の化学的に非反応性のガスは、市販されている。

【００６１】

安定剤の原液として好適な生体適合性担持溶媒は、静脈経由の投与に適したｐＨの水溶液を含むものである。水溶液として好適なのは、緩衝液であり、特に好適なのは、リン酸緩衝液である。放射性医薬品が、^{123}Ｉ－ＩＢＺＭの場合、緩衝液を加えた原液は、ｐＨ５～８とするのが適当であり、ｐＨ５．４～７とするのが好ましく、ｐＨ５．７～６．３とするのが特に好ましい。上述のように、ゲンチシン酸溶液には、変色しやすいという問題がある。本発明では、適切な処置を講じて、環境内の酸素ガスを減らせば、１年以上保存しても変色しない滅菌ゲンチシン酸の水性緩衝液への溶液を調製できることを見いだした。原液は、非滅菌条件で調製し、最後に、例えばγ線の照射、蒸気滅菌、乾熱滅菌、化学的処理（例えばエチレンオキサイドを用いた処理）などを使用して滅菌することができる。原液は、また、無菌的な製造条件で製造して、所望の滅菌されたパイロジェンフリーの製品を製造することもできる。滅菌原液は、最後に滅菌することによって製造するのが好ましく、蒸気滅菌を用いることがさらに好ましい。こうした蒸気滅菌では、１２１℃を超える温度で蒸気加熱が行われ、こうした条件では、望ましくない化学反応が生じることも十分考えられる。安定剤として、ゲンチシン酸でなくアスコルビン酸を用いた場合、アスコルビン酸は、緩衝液中での、こうした加熱滅菌には耐えられない。したがって、こうした条件のもとでも、ゲンチシン酸が変色しないことは、予想外である。一方、酸素を除去せずにゲンチシン酸溶液の蒸気滅菌を行った場合には、目に見える変色が進行し、褐色の溶液が得られ、この溶液は、時間の経過とともに、色が濃くなる。

【００６２】

原液は、放射性医薬品について上述したように、密封容器に入れて使用する。ゲンチシン酸の原液は、無酸素溶媒への溶液とするのが、変色の問題なしに使用できるため、^{123}Ｉ標識放射性医薬品の安定剤として、はるかに有用かつ汎用性がある。したがって、本発明の滅菌安定剤溶液は、無色又はほぼ無色であり、これは、ゲンチシン酸の酸化生成物、特にキンヒドロンを含まないためである。調製後、ゲンチシン酸の原液は、暗所で２～８℃で保存することが好ましく、これは、こうした保存状態が変色防止に役立つからである。

【００６３】

非放射性の原液には、前もって、調製、検定、品質管理を行っておいて、滅菌状態で保存し、異なる時刻及び／又は日に、異なるバッチの^{123}Ｉ標識放射性医薬品を製造する際に使用できるという利点がある。こうすれば、各バッチごとに時間をかけて製造する必要がなくなり、このことは、当該製品の半減期が１３．２時間であることからも、重要である。原液中でのゲンチシン酸の濃度は、ＨＰＬＣなどの標準的な方法で調べることができる。

【００６４】

本発明の第三の態様では、第一の形態の安定化放射性医薬品組成物の製造方法を提供する。この方法は、以下の滅菌溶液：

（ｉ）第一の形態の^{123}Ｉ標識合成化合物の生体適合性担持溶媒への溶液、及び

（ｉｉ）第二の形態のゲンチシン酸原液の一部

を混合する工程を含み、

得られた混合溶媒中の^{123}Ｉ標識放射性医薬品生成物の放射能濃度が８～１０００Ｍ

Ｂｑ／ｃｍ^{3}の範囲であり、得られた放射性医薬品組成物中の生体適合性担持溶媒のｐＨが、４．５～８．５の範囲である。

【００６５】

（ｉ）及び（ｉｉ）で用いる「生体適合性担持溶媒」は、同じものを用いても、異なるものを用いてもよく、第一及び第二の形態、並びにその好適な側面に関して上述した通りである。したがって、工程（ｉ）で、溶媒として１００％エタノールを用い、これを、工程（ｉｉ）で緩衝水溶液で希釈して、最終エタノール性緩衝水溶液組成物とすることができる。放射性医薬品が^{123}Ｉ－ＩＢＺＭの場合、溶液（ｉ）の溶剤は、エタノールとすることが好ましく、溶液（ｉｉ）の溶剤は、リン酸緩衝液とし、最終組成物のエタノール含量が５～１０％となるようにすることが好ましい。安定剤の好適な形態は、第一の形態に上述した通りである。安定剤の原液（ｉｉ）の、適切な安定剤濃度などの他の側面については、第二の形態に関して述べた通りである。

【００６６】

なお、^{123}Ｉ標識合成化合物は、前もって調製し、精製して不純物（例えば過剰な反応物質など）を除去しておいてから、ゲンチシン酸安定剤との混合を実施することが好ましい。これは、放射性同位元素源として、^{123}Ｉをヨウ化物から導入する方法では、大抵、酸化剤を使用するためである。ゲンチシン酸は還元剤であり、その結果、放射標識を妨害したり、望ましくない酸化還元反応生成物や変色を生じたりする可能性もある。

【００６７】

安定剤を導入するタイミングは、^{123}Ｉ標識化合物の製造後のなるべく早い時点で安定剤を混合するようにすべきであり、これは、^{123}Ｉ標識合成化合物が安定剤なしに溶液中に存在する時間が長くなればなるほど、放射線分解の危険性が高くなるからである。^{123}Ｉ標識化合物が精製ずみで、生体適合性溶媒（例えばエタノール）に溶解されている場合には、この点は、さほど必須ではない。というのも、精製化合物が、１００％有機溶剤の溶媒に溶解している場合には、比較的安定だからである。

【００６８】

安定剤の溶液［溶液（ｉｉ）］は、酸素ガスが除去された環境で提供することが好ましい。酸素ガスを除去する方法については、上記の第二の形態について記載した通りである。溶液（ｉ）と放射性医薬品製品も、必要に応じて、酸素ガスが除去された環境に保つことが好ましいが、この点は、溶液（ｉｉ）の場合にのみ、極めて重要である。

【００６９】

本発明の第四の態様では、第一の形態に記載した^{123}Ｉ標識合成化合物の生体適合性担持溶媒への溶液であって、溶媒中の^{123}Ｉの放射能濃度が８～１０００ＭＢｑ／ｃｍ^{3}の範囲であり、生体適合性担持溶媒のｐＨが、４．５～８．５の範囲である溶液の放射線分解を安定化させるにあたっての、ゲンチシン酸又はその生体適合性陽イオンとの塩の安定剤としての使用を提供する。

【００７０】

安定剤、合成化合物及び生体適合性担持溶媒の好適な側面は、第一の形態について上述したとおりである。

【００７１】

この使用は、放射性医薬品としてヒトに投与するのに適した状態、すなわち上述ような滅菌状態の水溶液とするのに、特に有用である。

【実施例】

【００７２】

本発明を、以下の実施例によって、さらに詳述するが、本発明は、これらの実施例によって限定されるものではない。アスコルビン酸で安定化した^{123}Ｉ－ＩＢＺＭは、オランダのＧＥヘルスケアから市販されている。実施例１では、ゲンチシン酸による^{123}Ｉ－ＩＢＺＭの安定化を、従来技術の安定剤であるアスコルビン酸の場合と比較する。その結果、ゲンチシン酸を用いた場合には、使用時の放射性医薬品製剤の主要な放射化学的不純物（すなわち、遊離^{123}Ｉ標識ヨウ化物）が、約４～５％から２～３％へとほぼ半減

した。^{123}Ｉ標識ヨウ化物は、血液脳関門を通過することはないものの、こうした改善によって、患者に投与される放射化学的不純物が低減する。

【００７３】

実施例２は、０．０６～０．３４％（ｗ／ｖ）の濃度範囲では、ゲンチシン酸が有効な安定剤であり、０．１３～０．３４％（ｗ／ｖ）の範囲では、極めて似た結果が得られることを示す。実施例３は、１２１℃でのオートクレーブ（すなわち蒸気）滅菌工程によって滅菌したゲンチシン酸原液が、^{123}Ｉ－ＩＢＺＭに対する安定剤として、有効であることを示す。実施例４及び図１は、^{123}Ｉ－ＩＢＺＭの安定化に関しては、ゲンチシン酸安定剤の安定効果が飽和する濃度があることを示す。実施例５は、ゲンチシン酸が^{123}Ｉ標識ＭＩＢＧの安定化にも効果があり、ベンジルアルコールよりはるかに低い濃度で効果が得られることが示す.

実施例１：ゲンチシン酸（ＧＡ）対アスコルビン酸（ＡＡ）による、^{123}Ｉ－ＩＢＺＭの安定化

^{123}Ｉ－ＩＢＺＭは、Ｂｏｂｅｌｄｉｊｋら［Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｏｍｐ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．，　２８，　１２４７－１２５６（１９９０）］の方法によって調製した。^{123}Ｉ－ＩＢＺＭ溶液の小系列の調製を、各バイアルに、２００μｌの^{123}Ｉ－ＩＢＺＭのＥｔＯＨ溶液（９２５ＭＢｑ／ｃｍ^{3}）を加え、その後、必要に応じて安定剤を含む２．３ｍｌのリン酸緩衝水溶液を、エタノール含量が８％となり、キャリブレーション時点での放射能濃度が７４ＭＢｑ／ｃｍ^{3}（２ｍＣｉ／ｍｌ）となるように加えることによって行った。

【００７４】

各バイアルを周囲温度で保存し、放射化学的純度（ＲＣＰ）を、リン酸緩衝液による希釈時と、その後２４時間及び４８時間が経過した時点で、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）によって測定した。結果を表１に示す。

【００７５】

【表１】

表1: AA及びGAによる ^{123}I-IBZM の安定化

バイアル	緩衝液中の安定剤の濃度	pH	各時点(h)での RCP (%IBZM)		
			0h*	24h	48h
C (185 MBq)	0.05 % GA	5.7	*99.0**	98.2	97.7
D (111 MBq)	0.05 % AA (従来技術)	5.7	*99.0**	95.0	93.8

AA＝アスコルビン酸; GA＝ゲンチシン酸

*) 製造日(EOS)のRCPはバッチからランダムに選択したバイアルで測定し、代表的なものと推定した。EOSのRCPは異なる組成間で有意の差がないことが判明した。

実施例２：　^{123}Ｉ－ＩＢＺＭの安定化に対する、ゲンチシン酸の濃度の影響

^{123}Ｉ－ＩＢＺＭのＥｔＯＨ溶液を、実施例１と同様の手順で調製した。^{123}Ｉ－ＩＢＺＭ溶液の小系列の調製を、各バイアルに、１２０μｌの^{123}Ｉ－ＩＢＺＭのＥｔＯＨ溶液（９２５ＭＢｑ／ｃｍ^{3}）を加え、その後、１．３８ｍｌの安定剤含有リン酸緩衝水溶液を、エタノール含量が８％となり、キャリブレーション時点での放射能濃度が７４ＭＢｑ／ｃｍ^{3}（２ｍＣｉ／ｍｌ）となるように加えることによって行った。各バイアルを周囲温度で保存し、ＲＣＰを、リン酸緩衝液による希釈後２４時間及び４６時間の時点で、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）によって測定した。結果を表２に示す。

【００７６】

【表２】

表2: ^{123}I-IBZMの安定化に対するGA濃度の影響

バイアル	緩衝液中の安定剤の濃度	放射能濃度 (キャリブレーション時)	pH	各時点でのRCP (%IBZM)	
				24h	46h
Q	0.05 % **AA**$^{\$}$	20 MBq, 0.25 ml中	5.8	95.5	95.3
A	0.05 % **AA**$^{\$}$	111 MBq, 1.5 ml中	5.8	96.3	96.0
B	0.06 % GA	111 MBq, 1.5 ml中	6.1	97.5	97.3
C	0.13% GA	111 MBq, 1.5 ml中	6.2	98.0	97.5
D	0.20% GA	111 MBq, 1.5 ml中	6.1	98.1	97.8
E	0.34% GA	111 MBq, 1.5 ml中	6.1	98.0	97.9

AA＝アスコルビン酸; GA＝ゲンチシン酸

$^{\$}$ AAの原液は滅菌せず

実施例３：ゲンチシン酸を用いた^{123}Ｉ－ＩＢＺＭの安定化に対する滅菌原液の影響

表に示す安定剤の原液を調製し、アルゴンガスで置換し、アルゴン中で、テフロン（登録商標）コーティングしたゴム栓を装着した、隔膜封止バイアル中に封入した。溶液は、１２１℃で１５分間上記滅菌することによって滅菌し、その後、周囲温度まで冷却させてから使用した。

【００７７】

^{123}Ｉ－ＩＢＺＭ溶液の小系列の調製を、各バイアルに、^{123}Ｉ－ＩＢＺＭのＥｔＯＨ溶液（９２５ＭＢｑ／ｃｍ^{3}）を加え、その後、下記の表３に示す１．３８ｍｌの安定剤含有リン酸緩衝水溶液を、エタノール含量が８％となり、キャリブレーション時点での放射能濃度が７４ＭＢｑ／ｃｍ^{3}（２ｍＣｉ／ｍｌ）となるように加えることによって行った。各バイアルのＲＣＰを、調製の３時間後及び室温で５１時間の保存後に測定した。

【００７８】

【表３】

表3.

バイアル	活性 (mCi)	緩衝液中の安定剤の濃度	pH	各時点でのRCP (%IBZM)	
				3h	51h
C	3.75	0.05 % GA	5.8	99.1	97.5
D	3.75	0.10 % GA	5.6	99.2	97.7
Q	0.5	0.05 % **AA**	5.7	98.6	94.2
S	5.0	0.05 % **AA**	5.7	98.6	93.0

AA＝アスコルビン酸; GA＝ゲンチシン酸

実施例４：^{123}Ｉ－ＩＢＺＭの安定化に対する原液中のゲンチシン酸の濃度の影響

工程（ａ）：ゲンチシン酸溶液

リン酸緩衝液（３００ｍｌ）を各５０ｍｌの６本のバイアルに分け、０％、０．０２４％、０．０５０％、０．１０％、０．２０％及び０．３９％の濃度（ｗ／ｖ）に相当する量のゲンチシン酸をそれぞれ加えた。ｐＨをチェックし、必要に応じてＮａＯＨを加えて調整し、ｐＨを５．８（±０．１）とした。バイアルは、テフロン（登録商標）コーティングしたゴム栓をして、１２１℃で１５分間滅菌した。

【００７９】

工程（ｂ）：^{123}Ｉ－ＩＢＺＭ溶液

^{123}Ｉ－ＩＢＺＭのエタノール溶液（活性濃度（ＲＥＦ）：９２５ＭＢｑ／ｍｌ（２

５ｍＣｉ／ｍｌ））を６本のバイアルに分け、それぞれに、工程（ａ）で調整した６本のゲンチシン酸の緩衝液を加え、合計活性分が１８５ＭＢｑ（５ｍＣｉ）、ＲＡＣが７４ＭＢｑ／ｍｌ（２ｍＣｉ／ｍｌ）、エタノール含量が８％の最終溶液を得た。バイアルは、テフロン（登録商標）コーティングしたゴム栓をして、室温で保存した。ＲＣＰを、ＥＯＳ後の各時点で測定した。代表的な結果を図１に示す。

【００８０】

実施例５：　リン酸緩衝液中でのゲンチシン酸の^{123}Ｉ標識ｍＩＢＧに対する安定化効果

^{123}Ｉ標識ｍＩＢＧ溶液（２系列、それぞれバイアル５本）の調製を、各バイアルに、新たに調製した^{123}Ｉ標識ｍＩＢＧの（安定剤なし）のリン酸緩衝液（３６０ＭＢｑ／ｃｍ^{3}）への溶液を加え、その後、下記の表４に示す安定剤含有リン酸緩衝水溶液２．０ｃｍ^{3}を加え、混合することによって行った。この最終混合物は、加熱滅菌しなかった。１バイアルあたりの合計活性は、１８５ＭＢｑで、ＲＡＣは７４ＭＢｑ／ｍｌであった。比活性は、ｍＩＢＧ　１ｇあたり、９９２ＧＢｑであった。バイアルＡ１～Ｅ１は４０℃で保存し、バイアルＡ２～Ｅ２は２０℃で保存した。ＲＣＰを、ＥＯＳ（合成終了時点）並びに、その後３、２０及び４５時間が経過した時点で測定した。結果を表５に示す。

【００８１】

【表４】

表 4:　リン酸緩衝液 (pH 6)

緩衝液	安定剤の濃度
A	1% ベンジルアルコール
B	安定剤なし
C	0.03 % GA
D	0.06 % GA
E	0.13 % GA

【００８２】

【表５】

表 5: ベンジルアルコール及びゲンチシン酸による ^{123}I-MIBG の安定化

バイアル	緩衝液中の安定剤濃度	各時点(h)での RCP (% mIBG) 20°C で保存			
		EOS	EOS+3h	EOS+20h	EOS+45h
A2	0.8% ベンジルアルコール	99.7	99.5	98.8	98.1
B2	安定剤なし	99.6	98.8	95.6	93.2
C2	0.024% GA	99.7	99.5	98.2	97.6
D2	0.048% GA	99.7	99.5	98.7	98.3
E2	0.104% GA	99.7	99.5	99.2	99.0

バイアル	緩衝液中の安定剤濃度	各時点(h)での RCP (% mIBG) 40°C で保存			
		EOS	EOS+3h	EOS+20h	EOS+45h
A1	0.8% ベンジルアルコール	99.7	99.5	98.6	98.2
B1	安定剤なし	99.6	98.3	94.0	92.0
C1	0.024% GA	99.7	99.3	98.1	97.2
D1	0.048% GA	99.7	99.5	98.6	98.3
E1	0.104% GA	99.7	99.6	99.0	98.9

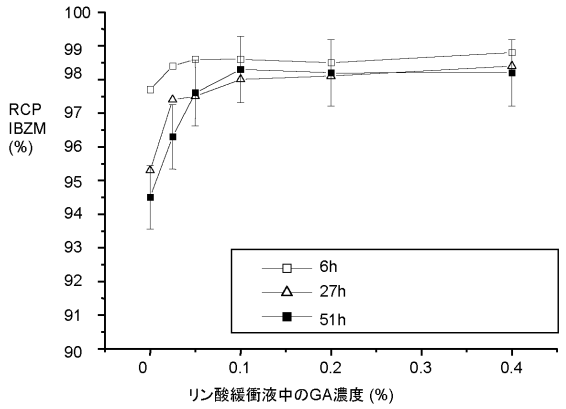
【図面の簡単な説明】

【００８３】

【図１】この図は、^{123}Ｉ－ＩＢＺＭの安定剤の濃度が、製造後の各時点での放射化学的純度に及ぼす影響を示す。

【図１】

Figure 1:
調製後の様々な時点での^{123}I-IBZMの放射化学的純度に対する安定剤濃度の影響



フロントページの続き

(72)発明者　ヤンセン，トン
オランダ、エンエル－５６１２・アーペー・アインドホーフェン、ロンダム・８、シーニュ・センター・デ、ジーイー・ヘルスケア・ヨーロップ
(72)発明者　ヴァン・デン・ボス，ヤン
オランダ、エンエル－５６１２・アーペー・アインドホーフェン、ロンダム・８、シーニュ・センター・デ、ジーイー・ヘルスケア・ヨーロップ

審査官　安藤　公祐

(56)参考文献　特開昭６１－０００２４（ＪＰ，Ａ）
特表平０６－５１０５３９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００５／００９３９３（WO，Ａ１）
国際公開第９９／０６２５６４（WO，Ａ１）
国際公開第０２／００４０３０（WO，Ａ１）
MAFFIOLI,L. et al, Scintigraphic detection of melanoma metastases with a radiolabeled benzamide ([iodine-123]-(S)-IBZM), J Nucl Med, １９９４年, Vol.35, No.11, p.1741-7
MERTENS,J. et al, New fast preparation of 123I labelled radiopharmaceuticals, Eur J Nucl Med, １９８７年, Vol.13, No.7, p.380-1

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　４９／０４
Ａ６１Ｋ　　９／０８
Ａ６１Ｋ　４７／１２
Ｇ２１Ｇ　　４／０８
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＰｕｂＭｅｄ