



(21)申請案號：111100487

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 06 日

(51)Int. Cl. :

*A61K33/24 (2019.01)**A61K51/00 (2006.01)**G21G1/00 (2006.01)**G21G4/08 (2006.01)**C22B3/42 (2006.01)**C22B60/02 (2006.01)**B01J20/22 (2006.01)**B01J20/28 (2006.01)**B01J39/04 (2017.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/01/08 日本

2021-002437

(71)申請人：日商日本醫事物理股份有限公司(日本) NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：本田芳雄 HONDA, YOSHIO (JP)；伊藤拓 ITO, TAKU (JP)；市瀨潤 ICHINOSE, JUN (JP)；市川浩章 ICHIKAWA, HIROAKI (JP)；今井智之 IMAI, TOMOYUKI (JP)；永津弘太郎 NAGATSU, KOTARO (JP)；鈴木寿 SUZUKI, HISASHI (JP)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：3 共 53 頁

(54)名稱

Ac-225 溶液之製造方法及使用 Ac-225 溶液的醫藥之製造方法

(57)摘要

本發明之一態樣係關於提供一種製造 ^{225}Ac 溶液之方法，該溶液係 ^{225}Ac 之衰減受到抑制且 ^{225}Ac 濃度較高者。本發明之一態樣係關於一種 ^{225}Ac 溶液之製造方法或使用該溶液的醫藥之製造方法，該 ^{225}Ac 溶液之製造方法包括：對 ^{226}Ra 靶照射粒子，生成至少包含 ^{225}Ac 之兩種以上之鈾之放射性同位素(Ac)之步驟；將該步驟後之 ^{226}Ra 靶溶解，獲得含有 ^{226}Ra 及 Ac 之溶液(1)之步驟；使溶液(1)所含之 ^{226}Ra 與 Ac 分離，獲得 Ac 濃度與溶液(1)相比得到提高之溶液(2)之步驟；使溶液(2)所含之除 ^{225}Ac 以外之 Ac 衰變，獲得包含藉由衰變所得之鐳之同位素(Ra)的溶液(3)之步驟；以及使溶液(3)所含之 Ra 與 Ac 分離，獲得 ^{225}Ac 濃度與溶液(3)相比得到提高之溶液(4)之步驟；且溶液(4)用以製造醫藥，該醫藥含有和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑與 Nd2 抗體或標靶劑(其中不包括 Nd2 抗體)之複合體作為有效成分。

【發明摘要】

【中文發明名稱】 Ac-225溶液之製造方法及使用Ac-225溶液的醫藥之製造方法

【中文】

本發明之一態樣係關於提供一種製造²²⁵Ac溶液之方法，該溶液係²²⁵Ac之衰減受到抑制且²²⁵Ac濃度較高者。本發明之一態樣係關於一種²²⁵Ac溶液之製造方法或使用該溶液的醫藥之製造方法，該²²⁵Ac溶液之製造方法包括：對²²⁶Ra靶照射粒子，生成至少包含²²⁵Ac之兩種以上之銻之放射性同位素(Ac)之步驟；將該步驟後之²²⁶Ra靶溶解，獲得含有²²⁶Ra及Ac之溶液(1)之步驟；使溶液(1)所含之²²⁶Ra與Ac分離，獲得Ac濃度與溶液(1)相比得到提高之溶液(2)之步驟；使溶液(2)所含之除²²⁵Ac以外之Ac衰變，獲得包含藉由衰變所得之鐳之同位素(Ra)的溶液(3)之步驟；以及使溶液(3)所含之Ra與Ac分離，獲得²²⁵Ac濃度與溶液(3)相比得到提高之溶液(4)之步驟；且溶液(4)用以製造醫藥，該醫藥含有和²²⁵Ac錯合之螯合劑與Nd2抗體或標靶劑(其中不包括Nd2抗體)之複合體作為有效成分。

【指定代表圖】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 Ac-225溶液之製造方法及使用Ac-225溶液的醫藥之製造方法

【技術領域】

【0001】 本發明之一態樣係關於一種 ^{225}Ac 溶液之製造方法或使用該溶液的醫藥之製造方法。

【先前技術】

【0002】 於核醫學領域進行有RI內用療法，其將包含放射線同位素(RI)之藥劑選擇性引入腫瘤等病灶中進行治療。放射線之中， α 射線具有射程短故對周圍正常細胞之不必要曝露之影響小之特徵。作為 α 射線釋出核種之一之 ^{225}Ac 係半衰期為10天之放射性核種，近年來，有望成為癌症治療等中之治療用核種。

【0003】 ^{225}Ac 例如藉由使用加速器對 ^{226}Ra 靶照射質子等粒子，而利用(p, 2n)之核反應加以製造。專利文獻1中揭示有一種方法，其自使粒子照射後之 ^{226}Ra 靶溶解所得之含有 ^{226}Ra 離子及 ^{225}Ac 離子之溶液中，將 ^{225}Ac 成分分離進行精製。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0004】

專利文獻1：日本專利特表2010-502965號公報

【發明內容】

第1頁，共 46 頁(發明說明書)

【0005】 作為生成 ^{225}Ac 之同時所獲得之錒之放射性同位素，可舉例如： ^{224}Ac (半衰期2.9天)及 ^{226}Ac (半衰期29小時)。 ^{224}Ac 及 ^{226}Ac 之半衰期比 ^{225}Ac 短，因此靜置一定時間使 ^{224}Ac 及 ^{226}Ac 衰變成錒以外之金屬異核種後，將 ^{225}Ac 與 ^{226}Ra 分離。然而，本發明人等注意到該方法未考慮因 ^{226}Ra 之核分裂而產生之產物。

【0006】 於生成 ^{225}Ac 時，藉由 ^{226}Ra 之核分裂而生成 ^{140}Ba 。 ^{140}Ba 以半衰期12.75天衰變成 ^{140}La ，故若設置使 ^{224}Ac 或 ^{226}Ac 衰變之時間段，則該時間段內會生成 ^{140}La 。已知 ^{140}La 及 ^{225}Ac 會表現出同樣之行為，故不易使該等分離，就品質之觀點而言產生疑慮。

【0007】 ^{140}La 之半衰期為1.7天，故亦考慮藉由衰變使其消滅，但於與 ^{140}Ba 共存時，由於放射平衡， ^{140}La 之半衰期亦變得與 ^{140}Ba 相同，因此若要藉由衰變使 ^{140}La 消滅，則需要比 ^{224}Ac 或 ^{226}Ac 衰變更長之靜置時間，而存在 ^{225}Ac 損耗之問題。

【0008】 本發明之一態樣係提供一種製造 ^{225}Ac 溶液之方法，該溶液係 ^{225}Ac 之衰減受到抑制且 ^{225}Ac 濃度較高者。

【0009】 本發明人等對解決上述課題之方法反覆進行了銳意研究，結果發現藉由下述構成例可解決上述課題，從而完成本發明。

【0010】 本發明之一態樣係 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其包括：

步驟(I)，其對 ^{226}Ra 靶照射自質子、氬核、中子及光子中選擇之至少一種粒子，生成至少包含 ^{225}Ac 之兩種以上之錒之放射性同位素(Ac)；

步驟(II)，其將上述步驟(I)後之 ^{226}Ra 靶溶解，獲得含有 ^{226}Ra 及Ac之Ra-Ac溶液(1)；

步驟(III)，其使上述Ra-Ac溶液(1)所含之來自 ^{226}Ra 靶之 ^{226}Ra 與Ac分離，獲得Ac濃度(尤其是純度)與上述Ra-Ac溶液(1)相比得到提高之Ac溶液(2)；

步驟(IV)，其使上述Ac溶液(2)所含之除 ^{225}Ac 以外之錒之放射性同位素衰變，獲得包含藉由衰變所得之鐳之同位素(Ra)的Ra-Ac溶液(3)；以及

步驟(V)，其使上述Ra-Ac溶液(3)所含之Ra與Ac分離，獲得 ^{225}Ac 濃度(尤其是純度)與上述Ra-Ac溶液(3)相比得到提高之Ac溶液(4)；且

上述Ac溶液(4)用以製造下述(a)或(b)所示之醫藥，

(a)含有和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑與Nd2抗體之複合體作為有效成分的醫藥

(b)含有和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑與標靶劑(其中不包括Nd2抗體)之複合體作為有效成分的醫藥。

【0011】 又，本發明之另一態樣係一種上述醫藥之製造方法，其包括：使用進行上述步驟(I)～上述步驟(V)所得之 ^{225}Ac 溶液，使上述螯合劑與 ^{225}Ac 錯合之步驟(VIa)。

【0012】 根據本發明之一態樣，能夠製造一種 ^{225}Ac 之衰減受到抑制且 ^{225}Ac 濃度(尤其是純度)較高之 ^{225}Ac 溶液。

【圖式簡單說明】

【0013】

圖1係實施例2之流程圖。

圖2係各種 ^{225}Ac 試樣之 γ 譜。圖2之(a)係實施例2中之自EOB起4天後之 ^{225}Ac 產物(一次分離)之 γ 譜，圖2之(b)係實施例2中之自EOB起20天後之 ^{225}Ac 產物(二次分離)之 γ 譜，圖2之(c)係市售之標準 ^{225}Ac (生成器製造)之 γ 譜。

圖3係於Al碟上乾燥之 ^{225}Ac (0.37~1.85 kBq)之等分試樣於無被覆下進行測定所得之 ^{225}Ac 產物之 α 譜。圖3之(a)係實施例2中之自EOB起19天後之精製 ^{225}Ac 產物之 α 譜，圖3之(b)係市售之標準 ^{225}Ac 之 α 譜。

【實施方式】

【0014】

[^{225}Ac 溶液之製造方法]

本發明之一態樣之 ^{225}Ac 溶液之製造方法(以下亦稱為「本製造方法」)包括：

步驟(I)，其對 ^{226}Ra 靶照射自質子、氬核、中子及光子中選擇之至少一種粒子，生成至少包含 ^{225}Ac 之兩種以上之銻之放射性同位素(Ac)；

步驟(II)，其將步驟(I)後之 ^{226}Ra 靶溶解，獲得含有 ^{226}Ra 及Ac之Ra-Ac溶液(1)；

步驟(III)，其使Ra-Ac溶液(1)所含之來自 ^{226}Ra 靶之 ^{226}Ra 與Ac分離，獲得Ac濃度(尤其是純度)與Ra-Ac溶液(1)相比得到提高之Ac溶液(2)；

步驟(IV)，其使Ac溶液(2)所含之除 ^{225}Ac 以外之銻之放射性同位素衰變，獲得包含藉由衰變所得之鐳之同位素(Ra)的Ra-Ac溶液(3)；以及

步驟(V)，其使Ra-Ac溶液(3)所含之Ra與Ac分離，獲得 ^{225}Ac 濃度(尤其是純度)與Ra-Ac溶液(3)相比得到提高之Ac溶液(4)；且

Ac溶液(4)用以製造下述(a)或(b)所示之醫藥，

(a)含有和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑與Nd2抗體之複合體作為有效成分的醫藥

(b)含有和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑與標靶劑(其中不包括Nd2抗體)之複合體作為有效成分的醫藥。

【0015】 再者，於本說明書中，例如於規定質量數225之銻之情形時，記為 ^{225}Ac ，於不特別限定銻之放射性同位素等之情形時，記為Ac。鐳等亦同樣。

【0016】

<步驟(I)>

於步驟(I)中，對 ^{226}Ra 靶照射自質子、氬核、中子及光子中選擇之至少一種粒子，生成至少包含 ^{225}Ac 之兩種以上之銻之放射性同位素(Ac)。藉由對 ^{226}Ra 靶照射粒子，視情況經由衰變等而生成Ac。

作為至少包含 ^{225}Ac 之兩種以上之銻之放射性同位素(Ac)，可舉例如： ^{225}Ac 與自 ^{224}Ac 及 ^{226}Ac 中選擇之至少一種。

【0017】 ^{226}Ra 靶並無特別限制，只要包含 ^{226}Ra 即可，較佳為 ^{226}Ra 固定於基材中。

作為 ^{226}Ra 靶之製作方法之一例，可舉例如藉由在碳化矽(SiC)過濾器上析出 $^{226}\text{RaCO}_3$ 並進行過濾分離而製作具有一定厚度之Ra靶之方法，就遠距操作亦可高效率地製作Ra靶之觀點而言，較佳為使溶液中之游離

Ra電性地固體化於基材中之電沉積法。作為該電沉積法，例如於日本專利特表2007-508531號公報中記載有自含有鐳離子之一種有機水溶液中將含鐳物質電沉積至鋁基板之方法，但就即便不施加高電壓亦可提高電沉積效率之觀點而言，更佳為使用含pH緩衝劑之電沉積液電沉積至基材之方法。作為此種技術，可舉例如本申請人之一所申請之國際公開第2020/256066號。

【0018】 當進行上述照射時，具體而言，宜使用迴旋加速器或直線加速器等加速器、較佳為迴旋加速器使粒子加速，將該加速粒子照射至 ^{226}Ra 靶。

作為粒子，較佳為質子、氦核或光子，更佳為質子。例如，於照射質子作為粒子之情形時，發生 $^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{Ac}$ 之核反應，作為雜質，生成 ^{224}Ac 及/或 ^{226}Ac 。又，於照射光子(γ 射線)作為粒子之情形時，發生 $^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra}$ 之核反應， ^{225}Ra 發生衰變從而生成 ^{225}Ac 。若使用質子、氦核或光子作為粒子，則理論上不會生成 ^{227}Ac (半衰期27年)，故出於獲得 ^{225}Ac 濃度(尤其是純度)較高之 ^{225}Ac 溶液之觀點考慮而言更佳。

照射粒子時之條件並無特別限制，以生成至少包含 ^{225}Ac 之兩種以上之銻之放射性同位素(Ac)之方式適當調節粒子之種類、能量、照射時間等即可，可採用各種條件。

【0019】 於 ^{225}Ac 與粒子發生核反應時，通常作為副反應，會發生 ^{226}Ra 之核分裂，而生成 ^{140}Ba 。

又， ^{226}Ra 靶之原料中通常除 ^{226}Ra 以外還會包含Ba，雖然如專利文獻1已開發出使 ^{226}Ra 與Ba分離之技術，但難以自 ^{226}Ra 靶中將Ba完全去

除，故若 ^{226}Ra 靶中包含Ba，則於使用上述粒子中之質子之情形時，會由於Ba與質子之核反應而生成 ^{132}La (半衰期4.8小時)或 ^{135}La (半衰期19.5小時)。

於本發明之一態樣中，在下述各步驟中依序去除該等放射性異核種。

【0020】

<步驟(II)>

於步驟(II)中，將步驟(I)後之 ^{226}Ra 靶溶解，獲得含有 ^{226}Ra 及Ac之Ra-Ac溶液(1)。

於步驟(I)結束後之較短時間內獲得之Ra-Ac溶液(1)中，例如包含 ^{224}Ac 、 ^{225}Ac 、 ^{226}Ac 、 ^{226}Ra 、 ^{140}Ba 、 ^{132}La 、 ^{135}La 。

【0021】 於將 ^{226}Ra 靶溶解時，可使用酸。該酸可為一種，亦可為兩種以上。

作為上述酸，例如可舉例如無機酸，作為該無機酸，可舉例如：硝酸、鹽酸、磷酸、硫酸、硼酸或氫氟酸。其中，就可使 ^{226}Ra 及Ac充分溶解，可高效率地進行下述步驟(III)等方面而言，較佳為硝酸、鹽酸，特佳為硝酸。

【0022】 為了將 ^{226}Ra 靶溶解，所使用之酸之莫耳量相對於 ^{226}Ra 之莫耳量，較佳為10倍以上，更佳為20倍以上，較佳為50倍以下，更佳為40倍以下。

【0023】

<步驟(III)>

於步驟(III)中，使上述Ra-Ac溶液(1)所含之來自 ^{226}Ra 靶之 ^{226}Ra 與Ac分離，獲得Ac濃度(尤其是純度)與上述Ra-Ac溶液(1)相比得到提高之Ac溶液(2)。

藉由該步驟(III)，例如可獲得包含 ^{224}Ac 、 ^{225}Ac 、 ^{226}Ac 之Ac溶液(2)、及包含 ^{226}Ra 、 ^{140}Ba 之Ra溶液(2)。於步驟(III)中，例如可自包含 ^{224}Ac 、 ^{225}Ac 、 ^{226}Ac 、 ^{226}Ra 及 ^{140}Ba 之Ra-Ac溶液(1)中將 ^{226}Ra 、 ^{140}Ba 分離去除，故Ac溶液(2)成為Ac濃度(尤其是純度)與Ra-Ac溶液(1)相比得到提高之溶液。

【0024】 於將步驟(I)結束後至開始進行步驟(III)為止之時間設為T1之情形時，該T1較佳為儘量短，該T1之下限只要為可實施步驟(II)之時間即可，該T1較佳為短於7天，更佳為5天以下。

藉由將T1設為上述範圍，可於早期使Ac與 ^{140}Ba 分離，故可容易地獲得因 ^{140}Ba 之衰變而產生之 ^{140}La 較少之Ac溶液(2)。

又，藉由將T1設為上述範圍，可於早期再次利用所得之Ra溶液(2)。

【0025】 自 ^{226}Ra 靶生成之 ^{225}Ac 屬微量，且大部分之 ^{226}Ra 未反應而殘留，由於 ^{226}Ra 為貴重核種且不易廢棄，故較佳為將Ra溶液(2)回收加以再次利用。Ra溶液(2)例如可視需要經過精製步驟等之後，作為用以製造 ^{226}Ra 靶之電沉積液等進行再利用。作為此種技術，可舉例如本申請人之一所申請之國際公開第2021/002275號。

【0026】 再者，於習知之方法中，當進行該步驟(III)時，需要預先使 ^{226}Ac 量充分衰減，故若於Ra-Ac溶液(1)中之 ^{226}Ac 量充分衰減後使Ra

與Ac分離，則所得之Ac組分中會包含相當量之 ^{140}La ，而要使該 ^{140}La 量衰減，需要耗費更多之時間。

若如此耗費較多之時間，則隨著時間經過而作為目標之 ^{225}Ac 量會衰減，故習知之方法不容易製造 ^{225}Ac 之衰減受到抑制且 ^{225}Ac 濃度(尤其是純度)較高之 ^{225}Ac 溶液，又，不容易製造 ^{140}La 量較少之同時 ^{225}Ac 濃度(尤其是純度)較高之 ^{225}Ac 溶液。

又，如上所述，由於大部分之 ^{226}Ra 並未轉換為 ^{225}Ac 而仍以 ^{226}Ra 之形式殘留，故有效率地回收殘留之 ^{226}Ra 而將其作為 ^{225}Ac 之原料進行再利用，但於習知之方法中，直至經過用於使 ^{226}Ac 量充分衰減之時間之前無法再利用 ^{226}Ra 。

然而，於本製造方法中，可容易地獲得 ^{225}Ac 濃度(尤其是純度)較高之 ^{225}Ac 溶液，且可於實施步驟(III)後立即進行 ^{226}Ra 之再利用，故可提高 ^{226}Ra 之利用效率。

【0027】 於步驟(III)中，可採用任意之可使 ^{226}Ra 與Ac分離之技術，作為其較佳例，可舉例如：使用捕捉Ra之固相萃取劑之技術、使Ac膠體化之技術。

作為上述固相萃取劑，可較佳地列舉自陽離子交換樹脂、包含下述式(A)所表示之化合物之固相萃取劑(a)、包含下述式(B)所表示之化合物之固相萃取劑(b)、及包含下述式(C)所表示之化合物之固相萃取劑(c)中選擇之至少一種。

步驟(III)中可將Ra與Ac之分離進行2次以上。例如，於使用陽離子交換樹脂之情形時，可使用同樣之陽離子交換樹脂進行2次以上之分離，

亦可使用不同之陽離子交換樹脂進行2次以上之分離，亦可使用陽離子交換樹脂及例如固相萃取劑(a)進行2次以上之分離。於此情形時，陽離子交換樹脂及固相萃取劑(a)之使用順序並無特別限制。使用固相萃取劑(a)、(b)或(c)之情形亦與使用陽離子交換樹脂之情形同樣。

再者，於進行了Ra與Ac之分離後，較佳為進行洗淨陽離子交換樹脂或固相萃取劑之洗淨步驟。

【0028】 關於上述步驟(III)，其中，就即便所使用之溶劑量較少，仍可容易地自Ra-Ac溶液(1)中獲得Ac純度較高之Ac溶液(2)等方面而言，較佳為使用固相萃取劑(a)進行Ra與Ac之分離後使用固相萃取劑(b)進行Ra與Ac之分離之步驟。

【0029】 又，關於步驟(III)，亦可使Ra-Ac溶液(1)鹼化，利用膜濾器等過濾膠體化之氫氧化銅而將其捕獲至過濾器上，將由此所獲得之溶液作為Ra溶液(2)，將於過濾器上所捕獲之Ac溶解，藉此獲得Ac溶液(2)。

【0030】

•陽離子交換樹脂

作為上述陽離子交換樹脂，例如可舉例如強酸性陽離子交換樹脂，作為該陽離子交換樹脂之市售品，例如可舉例如Bio-Rad公司製造之「AG 50W」。

作為上述陽離子交換樹脂，就可更高效率地使Ra與Ac分離等方面而言，較佳為具有選擇性吸附二價陽離子之功能之樹脂(以下亦稱為「樹脂(i)」)。

【0031】 作為使用樹脂(i)之情形時之步驟(III)之具體例，可舉例如以下方法：使Ra-Ac溶液(1)於鹼性條件下接觸樹脂(i)，使Ra離子吸附於樹脂(i)，獲得通過液作為Ac溶液(2)，於酸性條件下自樹脂(i)中洗提Ra離子，藉此獲得Ra溶液(2)。

【0032】 作為樹脂(i)，較佳為可於鹼性條件下與金屬離子錯合且於酸性條件下洗提金屬離子者，例如可舉例如具有二價陽離子交換基者。作為二價陽離子交換基，具體可舉例如：亞胺基二乙酸基、聚胺基、甲基聚糖基，較佳為亞胺基二乙酸基。

作為樹脂(i)之更佳之例，可舉例如保持亞胺基二乙酸基之苯乙烯-二乙烯苯共聚合體。作為此種具有亞胺基二乙酸基之樹脂之市售品，可舉例如：Bio-Rad公司製造之「Chelex」系列、三菱化學(股)製造之「Diaion」系列、陶氏化學公司製造之「Amberlite」系列等，更具體而言，可舉例如Bio-Rad公司製造之「Chelex 100」(粒徑：50~100目，離子型：Na型、Fe型)。

【0033】 樹脂(i)可填充至管體中進行使用。管體並無特別限定，只要可填充樹脂(i)且具有柔軟性即可，較佳為包含橡膠或樹脂等之軟管，更佳為醫療用管體。

藉由使用此種管體，可使長度長於一般之玻璃製管柱，即可提高理論板數，故可提高Ra離子之吸附效率。又，可於使放射性物質通過後之樹脂(i)填充於管體中之狀態下，不對其他器具或機器等造成放射性污染地簡便廢棄。

【0034】

- 固相萃取劑(a)

固相萃取劑(a)只要包含下述式(A)所表示之化合物即可，並無特別限制，亦可包含固相萃取劑所含之習知公知之成分。

固相萃取劑(a)可為僅包含下述式(A)所表示之化合物之固相萃取劑，亦可為包含下述式(A)所表示之化合物及其他成分(例如：習知公知之添加劑、惰性支持體)之固相萃取劑(亦包括惰性支持體中導入有下述式(A)所表示之化合物之固相萃取劑)。

固相萃取劑(a)可包含一種或兩種以上之下述式(A)所表示之化合物。

【0035】 固相萃取劑(a)較佳為包含下述式(A)所表示之化合物之惰性支持體，更佳為包含下述式(A)所表示之化合物之多孔質二氧化矽或有機聚合物。多孔質二氧化矽之孔徑並無特別限定，直徑較佳為50~150 μm左右。

【0036】 作為使用固相萃取劑(a)之情形時之步驟(III)之具體例，可舉例如以下方法：藉由使含高濃度酸(例如：硝酸之情形時為0.3 M以上)之Ra-Ac溶液(1)通過固相萃取劑(a)，使固相萃取劑(a)選擇性保持Ac離子，獲得通過液作為Ra溶液(2)，藉由使低濃度酸通過保持有Ac離子之固相萃取劑(a)，洗提所保持之Ac離子，而獲得Ac溶液(2)。

如此，關於固相萃取劑(a)，由於使Ra及Ac分離(使Ac離子保持於該固相萃取劑(a)，使Ra離子通過)時所用之酸之濃度較高，故於該步驟(III)中，藉由使用固相萃取劑(a)，即便自含有Ra離子及Ac離子之溶液中分離出Ac離子時所用之溶劑量較少，亦可使Ra離子與Ac離子充分分離。

【0037】 作為固相萃取劑(a)所用之上述高濃度酸，可舉例如與上述Ra-Ac溶液(1)所用之酸同樣之酸，較佳之酸亦同樣。所用之酸可為一種，亦可為兩種以上。

就可更高效率地使Ra及Ac分離(Ac通過量及Ra保持量至少分離)等方面而言，關於固相萃取劑(a)所用之上述高濃度酸之濃度，於使用硝酸作為該酸之情形時，較佳為0.3 M以上，更佳為0.5 M以上，較佳為4.0 M以下，於使用鹽酸作為該酸之情形時，較佳為1 M以上，較佳為8 M以下。

【0038】 就可更高效率地使Ra及Ac分離等方面而言，Ra-Ac溶液(1)通過固相萃取劑(a)時之Ra-Ac溶液(1)之流速較佳為0.01 mL/min以上，更佳為0.1 mL/min以上，進而較佳為0.5 mL/min以上，較佳為5 mL/min以下，更佳為3 mL/min以下，進而較佳為2 mL/min以下。

【0039】 作為固相萃取劑(a)所用之上述低濃度酸，可舉例如與上述Ra-Ac溶液(1)所用之酸同樣之酸，較佳之酸亦同樣。所用之酸可為一種，亦可為兩種以上。

固相萃取劑(a)所用之上述低濃度酸之濃度並無特別限定，只要可使所保持之Ac離子自固相萃取劑(a)充分洗提出即可，作為所用之酸，於使用與上述Ra-Ac溶液(1)所用之酸同樣之酸之情形時，較佳為其等之濃度差較大。

關於固相萃取劑(a)所用之上述低濃度酸之濃度，於使用硝酸作為該酸之情形時，較佳為大於0 M，較佳為0.2 M以下，更佳為0.1 M以下，進而較佳為0.01 M以下，於使用鹽酸作為該酸之情形時，較佳為大於0 M且為0.2 M以下。

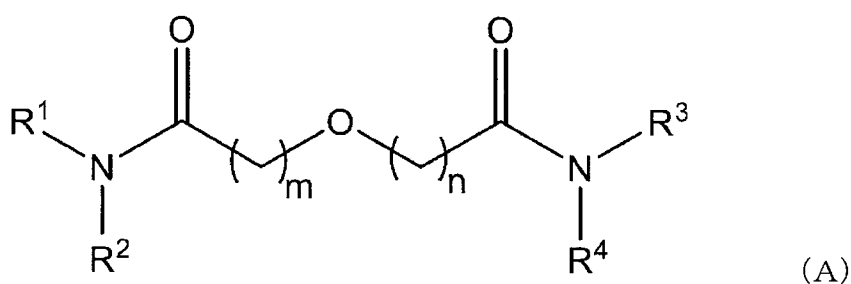
【0040】 又，固相萃取劑(a)中可能會殘留Ra-Ac溶液(1)所用之酸，於此情形時，就可確實地自固相萃取劑(a)中洗提出Ac離子等方面而言，亦較佳為上述高濃度酸之濃度與上述低濃度酸之濃度存在濃度差，於將上述低濃度酸之濃度設為1之情形時，上述高濃度酸之濃度較佳為15以上。

【0041】 就可自固相萃取劑(a)中充分洗提出所保持之Ac離子等方面而言，固相萃取劑(a)所用之上述低濃度酸之流速較佳為0.1 mL/min以上，更佳為0.5 mL/min以上，較佳為20 mL/min以下，更佳為10 mL/min以下。

【0042】 固相萃取劑(a)並無特別限定，作為一例，可使用市售品，例如可舉例如：Eichrom Technologies公司製造之「DGA樹脂」、「DGA枝化樹脂」。

【0043】

[化1]



【0044】 於式(A)中，m及n分別獨立地為0或1，m及n較佳為1。

於式(A)中，R¹~R⁴分別獨立地為碳數8~12之烷基。該烷基可為直鏈狀，亦可具有分支。R¹~R⁴分別獨立，較佳為辛基或2-乙基己基。

【0045】

•固相萃取劑(b)

固相萃取劑(b)並無特別限制，只要包含下述式(B)所表示之化合物即可，亦可包含固相萃取劑所含之習知公知之成分。

固相萃取劑(b)可為僅包含下述式(B)所表示之化合物之固相萃取劑，亦可為包含下述式(B)所表示之化合物及其他成分(例如：習知公知之添加劑、惰性支持體)之固相萃取劑(亦包括惰性支持體中導入有下述式(B)所表示之化合物之固相萃取劑)。

固相萃取劑(b)可包含一種或兩種以上之下述式(B)所表示之化合物。

【0046】 固相萃取劑(b)較佳為包含下述式(B)所表示之化合物之惰性支持體，更佳為包含下述式(B)所表示之化合物之多孔質二氧化矽或有機聚合物。多孔質二氧化矽之孔徑並無特別限定，直徑較佳為50~150 μm左右。

【0047】 作為使用固相萃取劑(b)之情形時之步驟(III)之具體例，可舉例如以下方法：藉由使包含低濃度酸(例如：於硝酸之情形時為0.2 M以下)之Ra-Ac溶液(1)通過固相萃取劑(b)，而使固相萃取劑(b)選擇性保持Ac離子，獲得通過液作為Ra溶液(2)，藉由使高濃度酸通過保持有Ac離子之固相萃取劑(b)，洗提出所保持之Ac離子，藉此獲得Ac溶液(2)。

【0048】 作為固相萃取劑(b)所用之上述低濃度酸，可舉例如與上述Ra-Ac溶液(1)所用之酸同樣之酸，較佳之酸亦同樣。所用之酸可為一種，亦可為兩種以上。

就可更高效地使Ra及Ac分離(Ac通過量及Ra保持量至少分離)等方面而言，關於固相萃取劑(b)所用之上述低濃度酸之濃度，於使用硝酸作為該酸之情形時，較佳為大於0 M，較佳為未滿0.2 M，更佳為0.1 M以下，進而較佳為0.01 M以下，於使用鹽酸作為該酸之情形時，較佳為大於0 M且為0.2 M以下。

【0049】 就使該固相萃取劑(b)充分保持Ac離子等方面而言，上述Ra-Ac溶液(1)通過固相萃取劑(b)時之流速較佳為1 mL/min以上，更佳為1.5 mL/min以上，較佳為30 mL/min以下，更佳為20 mL/min以下。

【0050】 作為固相萃取劑(b)所用之上述高濃度酸，可舉例如與上述Ra-Ac溶液(1)所用之酸同樣之酸，較佳之酸亦同樣。所用之酸可為一種，亦可為兩種以上。

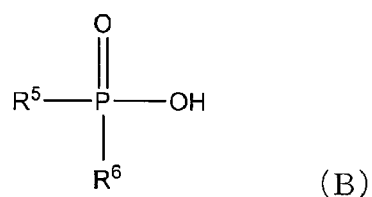
關於固相萃取劑(b)所用之上述高濃度酸之濃度，於使用硝酸作為該酸之情形時，較佳為0.2 M以上，更佳為0.3 M以上，進而較佳為0.5 M以上，較佳為4 M以下，更佳為2 M以下，進而較佳為1 M以下，於使用鹽酸作為該酸之情形時，較佳為0.3 M以上，較佳為8 M以下。

【0051】 就可自固相萃取劑(b)中充分洗提出所保持之Ac離子等方面而言，固相萃取劑(b)所用之上述高濃度酸之流速較佳為0.5 mL/min以上，更佳為1 mL/min以上，進而較佳為2 mL/min以上，較佳為30 mL/min以下，更佳為25 mL/min以下，進而較佳為20 mL/min以下。

【0052】 固相萃取劑(b)並無特別限定，作為一例，可使用市售品，例如可舉例如Eichrom Technologies公司製造之「Ln樹脂」、「Ln2樹脂」、「Ln3樹脂」。

【0053】

[化2]

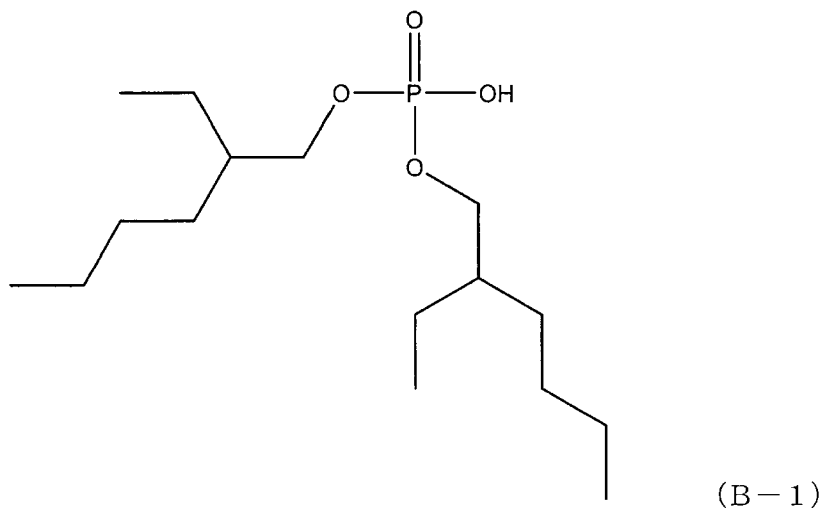


【0054】 於式(B)中， R^5 及 R^6 分別獨立地為 $-\text{R}'$ 或 $-\text{OR}'$ (R' 為碳數8之烷基)。該 R' 中之碳數8之烷基可為直鏈狀，亦可具有分支，作為較佳例，可舉例如：辛基、2-乙基己基、2-甲基-4,4-二甲基戊基。

【0055】 作為式(B)所表示之化合物之較佳例，可舉例如下述式(B-1)~(B-3)所表示之化合物。

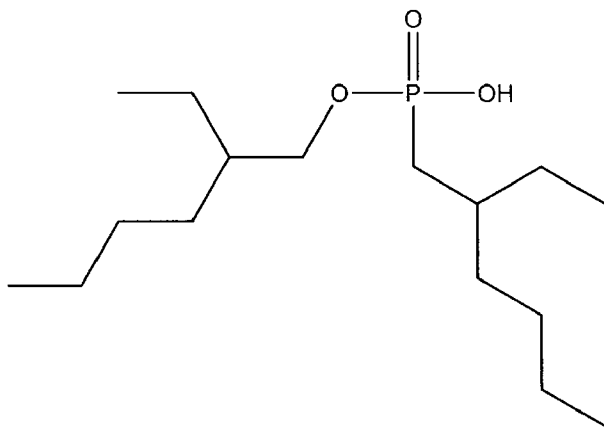
【0056】

[化3]



【0057】

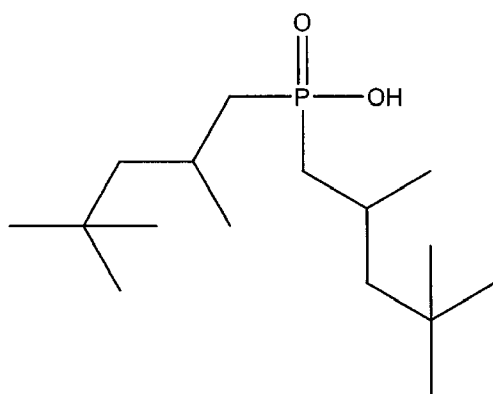
[化4]



(B-2)

【0058】

[化5]



(B-3)

【0059】

•固相萃取劑(c)

固相萃取劑(c)並無特別限制，只要包含下述式(C)所表示之化合物即可，亦可包含固相萃取劑所含之習知公知之成分。

固相萃取劑(c)可為僅包含下述式(C)所表示之化合物之固相萃取劑，亦可為包含下述式(C)所表示之化合物及其他成分(例如： R^{10} -OH(R^{10} 為碳數4~12之烷基，較佳為辛基)所表示之化合物、習知公知之添加劑、惰性支持體)之固相萃取劑(亦包括惰性支持體中導入有下述式(C)所表示之化合物之固相萃取劑)。

固相萃取劑(c)可包含一種或兩種以上之下述式(C)所表示之化合物。

【0060】 固相萃取劑(c)較佳為包含下述式(C)所表示之化合物之惰性支持體，更佳為包含下述式(C)所表示之化合物之多孔質二氧化矽或有機聚合物。多孔質二氧化矽之孔徑並無特別限定，直徑較佳為50~150 μm左右。

【0061】 作為使用固相萃取劑(c)之情形時之步驟(III)之具體例，可舉例如以下方法：藉由使含有高濃度酸之Ra-Ac溶液(1)通過固相萃取劑(c)，而使固相萃取劑(c)選擇性地保持²²⁶Ra離子，獲得通過液作為Ac溶液(2)，藉由使低濃度酸通過保持²²⁶Ra離子之固相萃取劑(c)，而洗提出所保持之²²⁶Ra離子，藉此獲得Ra溶液(2)。

【0062】 作為固相萃取劑(c)所用之上述高濃度酸，可舉例如與上述Ra-Ac溶液(1)所用之酸同樣之酸，較佳之酸亦同樣。所用之酸可為一種，亦可為兩種以上。

關於固相萃取劑(c)所用之上述高濃度酸之濃度，於使用硝酸作為該酸之情形時，較佳為超過0.1 M，更佳為1 M以上，較佳為8 M以下，更佳為4 M以下。

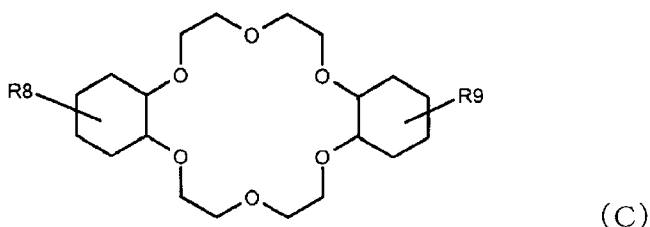
【0063】 作為固相萃取劑(c)所用之上述低濃度酸，可舉例如與上述Ra-Ac溶液(1)所用之酸同樣之酸，較佳之酸亦同樣。所用之酸可為一種，亦可為兩種以上。

關於固相萃取劑(c)所用之上述低濃度酸之濃度，於使用硝酸作為該酸之情形時，較佳為大於0 M，較佳為0.1 M以下，更佳為0.05 M以下。

【0064】 固相萃取劑(c)並無特別限定，作為一例，可使用市售品，例如可舉例如Eichrom Technologies公司製造之「Sr樹脂」。

【0065】

[化6]



【0066】 於式(C)中，R8及R9分別獨立地為氫原子或碳數1~6之烷基。該烷基可為直鏈狀，亦可具有分支，作為較佳例，可舉例如第三丁基。

【0067】

<步驟(IV)>

於步驟(IV)中，使上述Ac溶液(2)所含之除 ^{225}Ac 以外之錒之放射性同位素衰變，獲得包含藉由衰變所得之鐳之同位素(Ra)的Ra-Ac溶液(3)。

藉由該步驟(IV)，可較佳地獲得包含 ^{225}Ac 、 ^{224}Ra 及 ^{226}Ra 之Ra-Ac溶液(3)。

【0068】 此處，「使除 ^{225}Ac 以外之錒之放射性同位素衰變」係指使Ac溶液(2)所含之除 ^{225}Ac 以外之錒之放射性同位素衰變，具體而言，使 ^{224}Ac 、 ^{226}Ac 或該等兩者衰變，生成鐳之同位素(Ra)。 ^{224}Ac 衰變而生成 ^{224}Ra (半衰期3.66天)。 ^{226}Ac 衰變而生成 ^{226}Ra 及 ^{226}Th (半衰期30.9分

鐘)。於步驟(IV)中，只要 ^{224}Ac 及 ^{226}Ac 之一部分衰變即可，較佳為使 ^{224}Ac 及 ^{226}Ac 充分衰變。

【0069】 於將步驟(III)結束後至開始進行下述步驟(V)為止之時間設為T2之情形時，較佳為T2比T1長，即，滿足 $T2 > T1$ 之關係，更佳為滿足 $T2 \geq 2 \times T1$ 之關係。

T2之下限較佳為使 ^{226}Ac 充分衰變之時間。藉由設為該時間，可由 ^{224}Ac 及 ^{226}Ac 生成鐳之同位素，可使 ^{226}Th 消滅。

T2之上限較佳為基於儘可能地抑制 ^{225}Ac 之衰減之觀點進行設定。

例如，於將T2設為20天之情形時，可藉由使用模擬代碼PHITS(Particle and Heavy Ion Transport code System，粒子與重離子傳輸代碼系統)之模擬來預測 ^{226}Ac 成為 1×10^{-5} 以下。再者，模擬係於將步驟(I)之照射結束時之 ^{225}Ac 之放射能設為1之情形下預測經過任意時間後之其他放射性異核種之數值。

【0070】 於步驟(I)至步驟(III)期間，於 ^{140}Ba 衰變為 ^{140}La 之情形時，認為Ac溶液(2)中會混入 ^{140}La 。於該 ^{140}La 對下述步驟(V)中所得之Ac溶液(4)之品質產生影響之情形時，亦可將步驟(IV)作為用以去除Ac溶液(2)中之 ^{140}La 之步驟。於此情形時，T2可以如下方式設定，即，於自下述步驟(V)結束起7天後之時間點， ^{140}La 量/ ^{225}Ac 量較佳為 1×10^{-5} 以下，更佳為 1×10^{-6} 以下，進而較佳為 1×10^{-7} 以下。

如此，藉由設定T2，可使步驟(I)中所生成之 ^{132}La (半衰期4.8小時)或 ^{135}La (半衰期19.5小時)之異核種消滅。於習知之方法中，作為減少 ^{132}La 或 ^{135}La 之一個方法，考慮減少 ^{226}Ra 靶所含之Ba量，但藉由將T2設

為上述範圍，可不受 ^{226}Ra 靶所含之Ba量之影響地獲得La量較少之 ^{225}Ac 溶液(4)。因此，根據T2處於上述範圍內之本製造方法，所使用之 ^{226}Ra 靶並無限制， ^{226}Ra 靶之選擇自由度較高。

【0071】

<步驟(V)>

於步驟(V)中，使上述Ra-Ac溶液(3)所含之Ra與Ac分離，獲得 ^{225}Ac 純度與上述Ra-Ac溶液(3)相比得到提高之Ac溶液(4)。

Ac溶液(4)例如可自包含 ^{225}Ac 、 ^{224}Ra 及 ^{226}Ra 之Ra-Ac溶液(3)中將 ^{224}Ra 、 ^{226}Ra 分離去除，故而成為 ^{225}Ac 濃度(尤其是純度)與Ra-Ac溶液(3)相比得到提高之溶液。

【0072】 作為步驟(V)之具體方法，可舉例如與步驟(III)同樣之方法。

【0073】 自步驟(I)至步驟(V)結束為止之時間例如可設為1個月。

【0074】

<醫藥>

上述步驟(V)中所得之Ac溶液(4)可用以製造下述(a)或(b)所示之醫藥。

上述醫藥係指：(a)含有和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑與Nd2抗體之複合體作為有效成分的醫藥；或(b)含有和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑與標靶劑(其中不包括Nd2抗體)之複合體作為有效成分的醫藥。

【0075】 上述螯合劑只要為可與 ^{225}Ac 錯合之化合物，則並無特別限定，例如可舉例如以下化合物及包含來自該化合物之構造之化合物。

•DOTA(1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid , 1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四羧酸)

•DOTMA((1R,4R,7R,10R)- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane- 1,4,7,10-tetraacetic acid , (1R,4R,7R,10R)- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -四甲基-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四羧酸)

•DOTAM(1,4,7,10-tetrakis(carbamoylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane , 1,4,7,10-四(脞甲醯基甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷)

•DOTA-GA(α -(2-Carboxyethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10- tetraacetic acid , α -(2-羧乙基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四羧酸)

•DOTP(((1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetrayl)tetrakis(methylene)) tetrakisphosphonic acid , ((1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四基)四(亞甲基))四磷酸)

•DOTMP(1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetrakis(methylenephosphonic acid) , 1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四(亞甲基磷酸))

•DOTA-4AMP(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetrakis (acetamidomethylenephosphonic acid , 1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四(乙醯胺基亞甲基磷酸))

•DO2P(Tetraazacyclododecane dimethanephosphonic acid , 四氮雜環十二烷二甲烷磷酸)

【0076】 上述Nd2抗體並無特別限定，只要為來自作為與黏蛋白亞型5AC特異性結合之一種抗體之Nd2的抗體即可，可為單株抗體，亦可為多株抗體，可為小鼠抗體、嵌合抗體或人類抗體。作為此種Nd2抗體，可舉例如：Japanese Journal of Cancer Research, 87, 977-984, 199等所記載之小鼠抗體、日本專利特開平7-203974號公報或日本專利特開平11-5749號公報等所記載之嵌合抗體、國際公開第2013/157102號或國際公開第2013/157105號等所記載之人類抗體。

【0077】 上述標靶劑係除Nd2抗體以外之劑，係指具有用以表現對於生物體內之標的器官或者組織之指向性、或對標的分子之特異性之化學構造的製劑。於本說明書中，有時將標的器官、組織或標的分子統稱為「標的部位」。

作為標靶劑，可較佳地舉例如自鏈狀肽、環狀肽或該等之組合、蛋白質、抗體(其中不包括Nd2抗體)或其片段、生長因子、親和體(Affibody)、單抗體(UniBody)、奈米抗體(Nanobody)、單糖類、多糖類、維生素、反義核酸、小干擾RNA(siRNA)、微小RNA(miRNA)、核酸適體、誘餌核酸、cPG寡核酸、肽核酸、脂質體、微胞、奈米粒子及奈米碳管所組成之群組選擇之一種或兩種以上，更佳為多肽。

再者，作為上述標靶劑，較佳為包含胺基酸之標靶劑，構成該標靶劑之胺基酸可為天然形成者，亦可為合成者，分子量並無特別限定。

【0078】 多肽只要為構成其之胺基酸殘基為3個以上之殘基之肽即可，具體而言，為鏈狀肽、環狀肽或該等之組合、蛋白質、抗體(其中不包括Nd2抗體)或其片段，例如可舉例如：具有IgG、IgA、IgM、IgD、

IgE之類型之抗體(免疫球蛋白)、Fab片段、F(ab')₂片段等抗體片段、肽適體。

【0079】 於標靶劑為抗體(其中不包括Nd₂抗體)之情形時，較佳為具有與抗原特異性結合之能力之小鼠抗體、嵌合抗體或人類抗體，更佳為人類抗體，又，較佳為具有穩定之物性，且向標的部位之集聚性優異。該抗體可以其抗原結合片段之形式使用，該態樣亦包含於本發明之一態樣中。

【0080】 可用於標靶劑之除抗體(其中不包括Nd₂抗體)以外之各種肽可藉由習知公知之方法，例如：液相合成法、固相合成法、自動肽合成法、基因重組法、噬菌體顯示(Phage display)法、基因密碼重編碼、RaPID(Random non-standard Peptide Integrated Discovery，隨機非標準肽整合發現)法等方法而合成。於進行各種肽之合成時，可視需要對所使用之胺基酸之官能基進行保護。

【0081】 為了使Nd₂抗體或標靶劑與螯合劑進行複合化，例如可採用點擊(Click)反應等公知之反應。

於複合體中，Nd₂抗體及標靶劑可與螯合劑直接結合，亦可經由聚乙二醇(PEG，Polyethylene Glycol)等其他公知之連接構造進行間接結合。

又，於複合體中，Nd₂抗體及標靶劑亦可使用經可與其他構造結合之反應原子團改質者來與螯合劑進行複合化。

關於Nd2抗體或作為IgG抗體之標靶劑與螯合劑之複合化方法，例如可藉由使用國際公開第2016/186206號所記載之技術，對抗體之可結晶(Fc, fragment crystallizable)區域進行特異性改質。

【0082】再者，關於上述複合化，可藉由使螯合劑與²²⁵Ac錯合後，進行與Nd2抗體或標靶劑之複合化來製作複合體，於螯合劑已預先與Nd2抗體或標靶劑結合之情形時，亦可藉由使該螯合劑與²²⁵Ac錯合來製作複合體。

【0083】作為製作上述複合體之方法，例如可採用本申請人之一所申請之國際公開第2021/075546號所記載之方法。於該方法中，分別向Nd2抗體或標靶劑及螯合劑中預先導入可發生點擊反應之原子團作為反應原子團，使²²⁵Ac配位至螯合劑後，藉由點擊反應製作和²²⁵Ac錯合之螯合劑與Nd2抗體或標靶劑之複合體。

此處，本說明書中之「反應原子團」係指直接發生使一種化合物與另一種化合物結合時之反應之化學構造。

【0084】點擊反應例如為藉由炔烴與疊氮之組合、或二烯與親二烯物之組合而產生之反應。就謀求反應步驟之簡便性之觀點而言，可發生點擊反應之原子團較佳為可用於無金屬觸媒之點擊反應之原子團。作為利用此種原子團之組合之點擊反應之具體例，可舉例如：Huisgen環加成反應、逆電子需求型狄耳士-阿德爾反應。

【0085】可藉由向Nd2抗體或標靶劑、及螯合劑中之一者導入含炔烴之原子團並向另一者導入含疊氮之原子團作為可發生點擊反應之原子團，利用點擊反應而形成三唑骨架。又，可藉由向Nd2抗體或標靶劑、及

螯合劑中之一者導入含1,2,4,5-四吡之原子團並向另一者導入含烯烴(親二烯物)之原子團，利用點擊反應而形成嗒吡骨架。

【0086】 作為可發生點擊反應之原子團之具體例，可舉例如：包含二苯并環辛炔(DBCO)作為炔烴之原子團、包含疊氮基作為疊氮之原子團、包含1,2,4,5-四吡作為二烯之原子團、包含反-環辛烯(TCO)作為烯烴(親二烯物)之原子團。於導入可發生點擊反應之原子團之情形時，可使用市售之各種試劑進行導入。具體而言，於導入包含二苯并環辛炔(DBCO)之原子團作為可發生點擊反應之原子團之情形時，例如可使用：DBCO-C6-Acid(二苯并環辛炔-C6-酸)、DBCO-Amine(二苯并環辛炔-胺)、DBCO-Maleimide(二苯并環辛炔-馬來醯亞胺)、DBCO-PEG acid(二苯并環辛炔-聚乙二醇-酸)、DBCO-PEG-NHS ester(二苯并環辛炔-聚乙二醇-羥基丁二醯亞胺酯)、DBCO-PEG-Alcohol(二苯并環辛炔-聚乙二醇-醇)、DBCO-PEG-amine(二苯并環辛炔-聚乙二醇-胺)、DBCO-PEG-NH-Boc(二苯并環辛炔-聚乙二醇-第三丁氧羰基亞胺基)、Carboxyrhodamine-PEG-DBCO(羧基玫瑰紅-聚乙二醇-二苯并環辛炔)、Sulforhodamine-PEG-DBCO(磺基玫瑰紅-聚乙二醇-二苯并環辛炔)、TAMRA-PEG-DBCO(四甲基玫瑰紅-聚乙二醇-二苯并環辛炔)、DBCO-PEG-Biotin(二苯并環辛炔-聚乙二醇-生物素)、DBCO-PEG-DBCO(二苯并環辛炔-聚乙二醇-二苯并環辛炔)、DBCO-PEG-Maleimide(二苯并環辛炔-聚乙二醇-馬來醯亞胺)、TCO-PEG-DBCO(反-環辛烯-聚乙二醇-二苯并環辛炔)、DBCO-mPEG(二苯并環辛炔-甲氧基聚乙二醇)等DBCO試劑。

【0087】

[溶解精製液]

作為本發明之其他態樣，可舉例如：將經粒子(例如：自質子、氘核、中子及光子中選擇之至少一種)照射之 ^{226}Ra 靶溶解，對所得之溶液進行精製而成之溶解精製液。

自粒子照射起1個月後，該溶解精製液中之 ^{140}La 量與 ^{225}Ac 量之比(^{140}La 量/ ^{225}Ac 量)為 1×10^{-5} 以下，較佳為 1×10^{-6} 以下，更佳為 1×10^{-7} 以下。

此種溶解精製液係 ^{140}La 量較少且 ^{225}Ac 濃度(尤其是純度)較高之液。

具體而言，該溶解精製液可作為藉由本製造方法而製造之Ac溶液(4)。

又，該溶解精製液具體而言較佳為用於製造上述(a)或(b)所示之醫藥。

【0088】

[醫藥之製造方法]

作為本發明之其他態樣之醫藥之製造方法包括下述步驟(VIa)。

步驟(VIa)：使用實施本製造方法而獲得之 ^{225}Ac 溶液，使螯合劑與 ^{225}Ac 錯合之步驟

【0089】 使上述螯合劑與 ^{225}Ac 錯合之反應可於任意之溶劑之存在下，一面適當地進行加熱等一面進行。作為此種反應，可舉例如本申請人之一所申請之國際公開第2021/033530號或國際公開第2021/075546號。

【0090】 步驟(VIa)可進而包括製作和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑與Nd2抗體或標靶劑之複合體之步驟，較佳為包括該步驟。

作為製作該複合體之步驟，可舉例如與本製造方法之欄所記載之步驟同樣之步驟等。

【0091】 步驟(VIa)可進而包括製劑化步驟，該製劑化步驟用以獲得含有和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑與Nd2抗體或標靶劑之複合體作為有效成分的醫藥。

該製劑化步驟可適當添加：檸檬酸緩衝液、磷酸緩衝液、硼酸緩衝液等pH調節劑；聚山梨糖醇酯等助溶劑；穩定劑；抗氧化劑等各種添加劑，或者藉由等張液如水或生理鹽水等進行稀釋以調整放射能濃度。

又，作為製劑化步驟，於進行各種添加劑之添加或濃度調整後，可包括利用膜濾器等進行殺菌過濾而製成注射劑之步驟。

【0092】

[本發明之其他態樣]

作為本發明之其他態樣，以可舉例如關於以下[1]~[7]之 ^{225}Ac 溶液之製造方法及溶解精製液。

【0093】 [1]一種 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其包括：

步驟(I)，其對 ^{226}Ra 靶照射自質子、氘核、中子及光子中選擇之至少一種粒子，生成至少包含 ^{225}Ac 之兩種以上之銻之放射性同位素(Ac)；

步驟(II)，其將上述步驟(I)後之 ^{226}Ra 靶溶解，獲得含有 ^{226}Ra 及Ac之Ra-Ac溶液(1)；

步驟(III)，其使上述Ra-Ac溶液(1)所含之來自 ^{226}Ra 靶之 ^{226}Ra 與Ac分離，獲得Ac濃度(尤其是純度)與上述Ra-Ac溶液(1)相比得到提高之Ac溶液(2)；

步驟(IV)，其使上述Ac溶液(2)所含之除 ^{225}Ac 以外之錒之放射性同位素衰變，獲得包含藉由衰變所得之鐳之同位素(Ra)的Ra-Ac溶液(3)；
以及

步驟(V)，其使上述Ra-Ac溶液(3)所含之Ra與Ac分離，獲得 ^{225}Ac 濃度(尤其是純度)與上述Ra-Ac溶液(3)相比得到提高之Ac溶液(4)。

【0094】 [2]如[1]所記載之 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其中
於將上述步驟(I)結束後至開始進行上述步驟(III)為止之時間設為T1，

將上述步驟(III)結束後至開始進行上述步驟(V)為止之時間設為T2
之情形時，

滿足 $T2 > T1$ 之關係。

【0095】 [3]如[1]或[2]所記載之 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其中上述Ac溶液(4)中之 ^{140}La 量與 ^{225}Ac 量之比(^{140}La 量/ ^{225}Ac 量)於自上述步驟(V)結束起7天後之時間點為 1×10^{-5} 以下。

【0096】 [4]如[2]所記載之 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其中上述T1為短於7天之時間。

【0097】 [5]如[1]至[4]中任一項所記載之 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其中上述步驟(III)或上述步驟(V)中包括使用捕捉Ra之固相萃取劑或者使Ac膠體化之操作。

【0098】 [6]如[5]所記載之 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其中上述固相萃取劑係自陽離子交換樹脂、包含上述式(A)所表示之化合物之固相萃取劑(a)、包含上述式(B)所表示之化合物之固相萃取劑(b)、及包含上述式(C)所表示之化合物之固相萃取劑(c)中選擇之至少一種。

【0099】 [7]一種溶解精製液，其係經粒子照射之 ^{226}Ra 靶之溶解精製液，且

自粒子照射起1個月後，該溶解精製液中之 ^{140}La 量與 ^{225}Ac 量之比(^{140}La 量/ ^{225}Ac 量)為 1×10^{-5} 以下。

[實施例]

【0100】 以下，基於實施例，更具體地對本發明之一態樣進行說明，但本發明並不限定於該等實施例。

【0101】

<計算化學方法>

使用模擬代碼PHITS(Particle and Heavy Ion Transport code System)，基於以下假設，藉由模擬算出下述各溶液所含之放射性元素之量。

【0102】

[模擬1]

假設進行步驟(I)，其以照射能量16 MeV對 ^{226}Ra 靶($\phi 20$ mm， ^{226}Ra 質量：50 mg，Ba質量：50 mg)照射質子1小時。

【0103】 假設於實施步驟(I)後立刻進行步驟(II)，其將步驟(I)中所得之 ^{226}Ra 靶溶解，獲得含有 ^{226}Ra 及Ac之Ra-Ac溶液(1)。

將該步驟(II)中所得之Ra-Ac溶液(1)中之 ^{225}Ac 之放射能(^{225}Ac 量)標準化為1.00(1.00E+00)。於此情形時，算出所得之Ra-Ac溶液(1)中之 ^{224}Ac 量為5.05E+01， ^{226}Ac 量為1.07E+00，除來自 ^{226}Ra 靶之 ^{226}Ra 以外之來自 ^{226}Ac 之 ^{226}Ra 量為4.53E-09， ^{140}Ba 量為3.44E-03， ^{140}La 量為2.89E-05。

【0104】 假設進行步驟(III)，其使上述Ra-Ac溶液(1)所含之來自 ^{226}Ra 靶之 ^{226}Ra 與Ac分離，獲得Ac溶液(2)。再者，將上述步驟(I)結束後至開始進行該步驟(III)為止之時間設為6小時(0.25天)。

假設於該 ^{226}Ra 與Ac之分離時，週期表第3族元素、鑷系元素及錒系元素無法與Ac分離，其他元素可實現100%分離。

算出該步驟(III)中所得之Ac溶液(2)中之 ^{225}Ac 量為9.83E-01， ^{224}Ac 量為1.20E+01， ^{226}Ac 量為9.31E-01， ^{226}Ra 量為0.00(開始進行步驟(III)時之 ^{226}Ra 量為5.50E-08)， ^{140}Ba 量為0.00(開始進行步驟(III)時之 ^{140}Ba 量為3.45E-03)， ^{140}La 量為3.67E-04。

【0105】 假設進行步驟(IV)，其使上述Ac溶液(2)所含之除 ^{225}Ac 以外之錒之放射性同位素衰變，獲得包含藉由衰變所得之鐳之同位素(Ra)的Ra-Ac溶液(3)，並進行步驟(V)，其使所得之Ra-Ac溶液(3)所含之Ra與Ac分離，獲得Ac溶液(4)。再者，將上述步驟(I)結束後至開始進行該步驟(V)為止之時間設為504小時(21天)。

假設於該Ra與Ac之分離時，週期表第3族元素、鑷系元素及錒系元素無法與Ac分離，其他元素可實現100%分離。

算出該步驟(V)中所得之Ac溶液(4)中之 ^{225}Ac 量為 $2.33\text{E}-01$ ， ^{224}Ac 量為 0.00 ， ^{226}Ac 量為 $6.30\text{E}-06$ ， ^{226}Ra 量為 0.00 (開始進行步驟(V)時之 ^{226}Ra 量為 $3.28\text{E}-07$)， ^{140}La 量為 $6.96\text{E}-08$ 。

【0106】又，算出自上述步驟(V)起7天後(步驟(I)結束後經過672小時(28天)後)之Ac溶液(4)中之 ^{225}Ac 量為 $1.44\text{E}-01$ ， ^{224}Ac 量為 0.00 ， ^{226}Ac 量為 $1.14\text{E}-07$ ， ^{226}Ra 量為 $2.20\text{E}-12$ ， ^{140}La 量為 $3.86\text{E}-09$ 。

【0107】將該等結果彙總於下述表1中。

【0108】

[表1]

測定溶液種類	Ra-Ac溶液(1)	Ac溶液(2)	Ac溶液(4)	Ac溶液(4)
自步驟(I)結束後起之時間	0	6h (0.25d)	504h (21d)	672h (28d)
Ac-225	1.00E+00	9.83E-01	2.33E-01	1.44E-01
Ac-224	5.05E+01	1.20E+01	0	0
Ac-226	1.07E+00	9.31E-01	6.30E-06	1.14E-07
Ra-226 (除靶Ra以外，來自Ac-226)	4.53E-09	5.50E-08→0.00	3.28E-07→0.00	2.20E-12
Ba-140	3.44E-03	3.45E-03→0.00		
La-140	2.89E-05	3.67E-04	6.96E-08	3.86E-09

【0109】

[比較模擬1]

假設進行步驟(I)，其以照射能量16 MeV對 ^{226}Ra 靶($\phi 20\text{ mm}$ ， ^{226}Ra 質量：50 mg，Ba質量：50 mg)照射質子1小時。

【0110】假設於實施步驟(I)後立刻進行步驟(II)，其將步驟(I)中所得之 ^{226}Ra 靶溶解，獲得含有 ^{226}Ra 及Ac之Ra-Ac溶液(1)。

將該步驟(II)中所得之Ra-Ac溶液(1)中之 ^{225}Ac 之放射能(^{225}Ac 量)標準化為 $1.00(1.00\text{E}+00)$ 。於此情形時，算出所得之Ra-Ac溶液(1)中之 ^{224}Ac 量為 $5.05\text{E}+01$ ，

^{226}Ac 量為 $1.07\text{E}+00$ ，除來自 ^{226}Ra 靶之 ^{226}Ra 以外之來自 ^{226}Ac 之 ^{226}Ra 量為 $4.53\text{E}-09$ ， ^{140}Ba 量為 $3.44\text{E}-03$ ， ^{140}La 量為 $2.89\text{E}-05$ 。

【0111】 假設進行步驟(III)，其使上述Ra-Ac溶液(1)所含之來自 ^{226}Ra 靶之 ^{226}Ra 與Ac分離，獲得Ac溶液(2)。再者，將上述步驟(I)結束後至開始進行該步驟(III)為止之時間設為504小時(21天)。

假設於該 ^{226}Ra 與Ac之分離時，週期表第3族元素、鑷系元素及錒系元素無法與Ac分離，其他元素可實現100%分離。

算出該步驟(III)中所得之Ac溶液(2)中之 ^{225}Ac 量為 $2.33\text{E}-01$ ， ^{224}Ac 量為 0.00 ， ^{226}Ac 量為 $6.30\text{E}-06$ ， ^{226}Ra 量為 0.00 (開始進行步驟(III)時之 ^{226}Ra 量為 $3.82\text{E}-07$)， ^{140}Ba 量為 0.00 (開始進行步驟(III)時之 ^{140}Ba 量為 $1.12\text{E}-03$)， ^{140}La 量為 $1.29\text{E}-03$ 。

【0112】 算出自上述步驟(III)起7天後(步驟(I)結束後經過672小時(28天)後)之Ac溶液(2)中之 ^{225}Ac 量為 $1.44\text{E}-01$ ， ^{224}Ac 量為 0.00 ， ^{226}Ac 量為 $1.14\text{E}-07$ ， ^{226}Ra 量為 $2.20\text{E}-12$ ， ^{140}La 量為 $7.14\text{E}-05$ 。

【0113】 將該等結果彙總於下述表2中。

【0114】

[表2]

測定溶液種類	Ra-Ac溶液(1)	Ac溶液(2)	Ac溶液(2)
自步驟(I)結束後起之時間	0	504h (21d)	672h (28d)
Ac-225	$1.00\text{E}+00$	$2.33\text{E}-01$	$1.44\text{E}-01$
Ac-224	$5.05\text{E}+01$	0.00	0.00
Ac-226	$1.07\text{E}+00$	$6.30\text{E}-06$	$1.14\text{E}-07$
Ra-226 (除靶Ra以外，來自Ac-226)	$4.53\text{E}-09$	$3.82\text{E}-07 \rightarrow 0.00$	$2.20\text{E}-12$
Ba-140	$3.44\text{E}-03$	$1.12\text{E}-03 \rightarrow 0.00$	
La-140	$2.89\text{E}-05$	$1.29\text{E}-03$	$7.14\text{E}-05$

【0115】

<實驗化學方法>

繼而，藉由下述方法製造 ^{225}Ac 溶液。

【0116】

[實施例1]

•步驟(I)

藉由迴旋加速器，於18 MeV、15 μA 、0.5 hr之條件下，對金板(Φ 30)上電沉積有247 μCi 之 ^{226}Ra 之靶照射質子((p、2n)反應)。

【0117】

•步驟(II)

自照射起3天後，將經過照射之靶溶解於16 mL之0.7 M硝酸中。

【0118】

•步驟(III)

使所得之溶解液通過DGA樹脂(Eichrom Technologies公司製造)(通過液(1))。隨後，以0.7 M硝酸5 mL洗淨該DGA樹脂(洗淨液(2))。將通過液(1)及洗淨液(2)作為 ^{226}Ra 回收液，製成用以再利用Ra之電沉積液。

隨後，進而以0.7 M硝酸15 mL洗淨DGA樹脂(洗淨液(3))。將洗淨液(3)作為廢液。

使0.005 M硝酸20 mL通過上述洗淨後之DGA樹脂，溶出 ^{225}Ac 。使溶出之 ^{225}Ac 通過Ln樹脂(Eichrom Technologies公司製造)(通過液(4))。

繼而，以0.05 M硝酸10 mL洗淨Ln樹脂(洗淨液(5))。將通過液(4)及洗淨液(5)作為廢液。

使0.7 M硝酸10 mL通過上述洗淨後之Ln樹脂，溶出 ^{225}Ac (^{225}Ac 溶液(6))。藉由鍺半導體檢測器對所得之 ^{225}Ac 溶液(6)進行測定，結果 ^{225}Ac 以EOB(照射結束時)換算計為0.2 μCi 。

【0119】

•步驟(IV)

獲得 ^{225}Ac 溶液(6)後，經過17天。

【0120】

•步驟(V)

經過上述17天後，使 ^{225}Ac 溶液(6)10 mL通過DGA樹脂(通過液(7))。以0.7 M硝酸20 mL洗淨DGA樹脂(洗淨液(8))。將通過液(7)、洗淨液(8)作為廢液。

隨後，使0.005 M硝酸20 mL通過DGA樹脂，溶出 ^{225}Ac 。使溶出之 ^{225}Ac 通過Ln樹脂(通過液(9))。繼而，以0.05 M硝酸10 mL洗淨Ln樹脂(洗淨液(10))。將通過液(9)及洗淨液(10)作為廢液。

使0.5 M硝酸10 mL通過上述洗淨後之Ln樹脂，溶出 ^{225}Ac (^{225}Ac 溶液(11))。藉由鍺半導體檢測器對所得之 ^{225}Ac 溶液(11)進行測定，結果 ^{225}Ac 以EOB(照射結束時)換算計為0.2 μCi 。

【0121】

[實施例2]

•利用迴旋加速器之射束照射製造Ac-225

藉由NIRS-AVF-930迴旋加速器之34 MeV H_2^+ (離子化分子狀氫)射束，以標稱強度10 μA 進行3~5小時之射束照射。藉由真空隔絕箔使 H_2^+ 離子分裂，以約20 μA 獲得17 MeV之質子射束。關於入射至靶材料之質子能量，由於射束自真空箔(Al, 100 μm)、He冷卻層(30 mm)及靶箔(Nb, 50 μm)中通過，而由計算代碼SRIM推測其為15.6 MeV。為了最大限度地提高預期之 ^{225}Ac 產率，而以 $^{226}Ra(p, 2n)^{225}Ac$ 反應截面面積達到最大之方式設定靶材料中之質子能量15.6 MeV，這採用了藉由ALICE計算代碼所得之結果(於15 MeV下最大為700 mb)與先前研究之Apostolidis C, Molinet R, McGinley J, Abbas K, Mollenbeck J, Morgenstern A. Cyclotron production of Ac-225 for targeted alpha therapy. Appl Radiat Isot 2005;62:383-387之結果(於16.8 MeV下最大為710 mb)之間之能量。

【0122】

• ^{225}Ac 自靶基質之分離

將自照射結束時(EOB)起3~4天後實施之分離手續示於圖1中。將用迴旋加速器照射過之靶溶解於3 mL之0.7 M HNO_3 中，使所得之溶液以0.8 mL/分鐘以下之速度通過DGA濾筒(N,N,N',N'-四-正辛基二乙二醇醯胺, 1m L, Eichrom Technologies公司製造)，將 ^{225}Ac 捕獲至濾筒中。為了提高對殘留於靶容器內之Ac/Ra之回收，進而向靶容器中添加2次3 mL之0.7 M HNO_3 ，每次之洗淨組分亦通過上述DGA濾筒，將 ^{225}Ac 捕獲至濾筒中。

【0123】 以20 mL之0.7 M HNO₃洗淨該DGA濾筒，將殘留於DGA濾筒中之²²⁶Ra洗淨去除。繼而，使5 mM HNO₃(20 mL)以0.8 mL/分鐘以下之速度通過上述DGA，藉此溶出²²⁵Ac，將該組分回收至小瓶中。繼而，使粗²²⁵Ac組分通過Ln濾筒(二(2-乙基己基)正磷酸，2 mL，Eichrom Technologies公司製造)，以10 mL之50 mM HNO₃洗淨該濾筒，去除混入之微量²²⁶Ra，繼而，充分進行沖洗。將上述洗淨液之組分全部回收作為下次使用中再處理之Ra回收組分。最終，藉由使0.7 M HNO₃(10 mL)通過Ln濾筒，而溶出²²⁵Ac，將其回收至其他小瓶中。

【0124】 表3中示出本實施例中所進行之製造(3次)之結果。再者，表3中之#1係將上述T1設為5天並將上述T2設為14天之情形時之結果，#2係將上述T1設為4天並將上述T2設為21天之情形時之結果，#3係將上述T1設為4天並將上述T2設為28天之情形時之結果。

利用電沉積於陰極表面製作之²²⁶Ra靶可視作1.0~1.5 mg/cm²之薄狀靶。推測²²⁶Ra(p, 2n)²²⁵Ac之截面面積(σ)於15.6 MeV下為353 mb。根據與該核反應相關之習知之研究，於16.8 MeV下約為710 mb (Apostolidis C, Molinet R, McGinley J, Abbas K, Mollenbeck J, Morgenstern A. Cyclotron production of Ac-225 for targeted alpha therapy. Appl Radiat Isot 2005;62:383-387)，於16.0 MeV下為600 + mb(基於ALICE代碼之計算，Apostolidis C, Molinet R, McGinley J, Abbas K, Mollenbeck J, Morgenstern A. Cyclotron production of Ac-225 for targeted alpha therapy. Appl Radiat Isot 2005;62:383-387)，於16.0 MeV下為522 mb(基於TENDL-2019之計算，TALYS-based

evaluated nuclear data library (TENDL-2019) website
https://tendl.web.psi.ch/tendl_2019/proton_html/Ra/ProtonRa226xs.html
 Accessed Sep 4, 2020), 分別顯示出比本次高得多之值。然而，如上所述，此次之靶由於表面之不均勻，約2/3之面積由 ^{226}Ra 覆蓋，因此，上述 σ 例如可設為1.56(=1/0.64)倍。結果，作為此次實際條件下之 $^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{Ac}$ 及 $^{226}\text{Ra}(p, n)^{226}\text{Ac}$ 之推測截面面積之修正值所得之值分別為552 mb及14 mb(參考：16 MeV下，相對於(p, n)通道為34 mb，TALYS-based evaluated nuclear data library (TENDL-2019) website
https://tendl.web.psi.ch/tendl_2019/proton_html/Ra/ProtonRa226xs.html
 Accessed Sep 4, 2020)。Ac分離效率、射束剖面、Ba/Ra比可能對評價造成一定誤差，但於本實施例中，針對該等可能性因素之定量修正均無法適用。因此，該等不確定度並未包含於上述推測中，但上述修正截面面積顯示與基於ALICE代碼及TENDL代碼之計算值或先前研究之實測值充分吻合。

【0125】

[表3]

實驗	#1	#2	#3
射束條件 ($E_p = 15.6 \text{ MeV}$)	20 $\mu\text{A} \times 3 \text{ h}$	20 $\mu\text{A} \times 5 \text{ h}$	20 $\mu\text{A} \times 5 \text{ h}$
Ra沉積			
初始電解 ^{226}Ra	14.5 MBq (391 μCi)	36.4 MBq (984 μCi)	38.8 MBq (1.05 mCi)
沉積 ^{226}Ra	13.5 MBq (366 μCi)	35.4 MBq (956 μCi)	37.5 MBq (1.01 mCi)
沉積率(%)	94	97	97

一次精製試樣中之相關核種※(kBq、EOB修正衰變)

^{225}Ac (150 keV, 0.6%)	522	2.23×10^3	2.43×10^3
^{226}Ac (230 keV, 26.9%)	111	451	488
^{226}Ra (186 keV, 3.64%)	未檢出	未檢出	未檢出
^{214}Pb (352 keV, 35.6%)	未檢出	未檢出	未檢出
^{214}Bi (609 keV, 45.5%)	5.2	13.5	33.3
^{135}La (481 keV, 1.52%)	84.5	333	344
^{140}La (487 keV, 43.9%)	0.0571	0.165	0.231

※將自以下內容獲得之括號內核資料用於定量化

National Nuclear Data Center, NuDat 2.8 website

<https://www.nndc.bnl.gov/nudat2/chartNuc.jsp> Accessed Sep 24, 2020。

定量化係藉由4096通道之井型校正HPGe進行，其不確定度及檢測極限分別為9%、3.7 Bq(感度最高之情形時， ^{225}Ac ： $1.2 \times 10^{-3}\%$)。

【0126】

•分離

如圖2(a)所示，於一次分離後之 ^{225}Ac 試樣中檢測出 ^{226}Ac 及其他放射性異核種之存在。 ^{226}Ac 與 ^{226}Ra 同樣地係於冷卻期間生成較多子核種之 $4n+2$ 系列放射性核種。因此，可將於 ^{226}Ac 衰減之過程中釋出之 $4n+2$ 系列雜質藉由作為二次精製之重複分離而去除，以生成高品質 ^{225}Ac 。於上述照射條件下，本應經由 $^{226}\text{Ra}(p, 3n)$ 通道($E_{\text{TH}}=13.6 \text{ MeV}$)副產出 ^{224}Ac (EC：91%， α ：9%， $T_{1/2}=2.8$ 小時)，但 ^{224}Ac 之半衰期非常短，而於自EOB起經過4天之分離結束時點未檢測出。然而， $4n$ 系列中之伴隨著 γ 釋出之兩種 ^{224}Ac 子核種、即 ^{212}Bi ($T_{1/2}=61$ 分鐘，727 keV，6.7%)及 ^{208}Tl ($T_{1/2}=3.1$ 分鐘，2615 keV，99%)於洗淨組分及各分離物二者中檢

測出顯著分佈，進而於精製 ^{225}Ac 試樣中亦檢測出極微量之存在。此為 ^{224}Ac 之生成證據。關於 ^{225}Ac 組分中之 ^{212}Bi 及 ^{208}Tl 之存在，於此次分離條件下， Bi 與 Ac 具有部分相似性，因此是合理之結果。另一方面，作為 ^{212}Bi 之母核種之 ^{212}Pb ($T_{1/2} = 10.6$ 小時， 239 keV， 44%)於精製 ^{225}Ac 試樣中未檢測出。有可能成為 ^{212}Pb 之母核種之 $4n$ 系列核種($^{224}\text{Ac} \sim ^{216}\text{Po}$ (除 ^{224}Ra 以外))均半衰期短於 ^{212}Pb ， ^{224}Ra 與 ^{226}Ra 一併被去除。因此，於分離過程中應注意之副產放射性核種可以 $4n + 2$ 系列為中心來考慮。

【0127】其他應關注之副產物為 ^{135}La (EC， $T_{1/2} = 19.5$ 小時)及 ^{140}La (β ， $T_{1/2} = 1.68$ 天)。前者係自舊 Ra 放射源所含之天然 Ba 載體中藉由 $^{135}\text{Ba}(p, n)$ 通道而副產出。然而， ^{135}La 之半衰期與 ^{225}Ac 之半衰期相比短得多，因此，即便不將所萃取之 Ra 中混入之 Ba 去除， ^{135}La 與 ^{225}Ac 之比率亦會藉由適當之冷卻時間而緩慢減小。另一方面， Ba 最重之穩定同位素為 ^{138}Ba ，故 ^{140}La 對於藉由質子照射生成而言原子質量過大。即，暗示有可能於 ^{226}Ra 之照射中藉由 ^{226}Ra 之核分裂而生成。進而，作為 ^{140}La 之母核種之 ^{140}Ba (β ， $T_{1/2} = 12.6$ 天)亦可能作為另一種核分裂產物而生成。 ^{140}Ba 之半衰期比 ^{225}Ac 長，故不能指望藉由衰減使得 ^{140}Ba 及作為其子核種之 ^{140}La 相對於 ^{225}Ac 之比率減小。因此，於迴旋加速器照射結束後數天以內實施一次分離，使化學行為與 ^{226}Ra 類似之 ^{140}Ba 與 ^{226}Ra 一起藉由一次分離而自 ^{225}Ac 組分去除，而使 ^{225}Ac 組分中僅存在 ^{140}La 。實際上， ^{225}Ac 組分中檢測出之極少之 ^{140}La 以與其公稱半衰期 1.68 天極其一致之半衰期 1.67 ± 0.10 天顯示出衰減，隨後，藉由 $2 \sim 3$ 週之冷卻而衰減至 γ 譜

上無法檢測出之程度。即，藉由進行一次精製，可使 ^{140}La 相對於 ^{225}Ac 之比率減小。例如，上述試樣於EOB後冷卻19~20天、或分離結束後冷卻2週時，獲得與來自作為其他製法之 $^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$ 發生器(圖2(b)、圖2(c))之 ^{225}Ac 同等之能譜。如圖3所示，此次之 ^{225}Ac 產物之 α 譜亦顯示出與上述參照物同樣之輪廓，尤其是未確認到 ^{226}Ra ($E\alpha = 4.78 \text{ MeV}$ ，94%)及 ^{210}Po ($E\alpha = 5.30 \text{ MeV}$ ，100%)之檢出。因此得出如下結論，藉由伴隨著適當之冷卻時間之2次分離，生成具有可媲美來自 $^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$ 發生器的 ^{225}Ac 之品質之精製 ^{225}Ac 。

【0128】

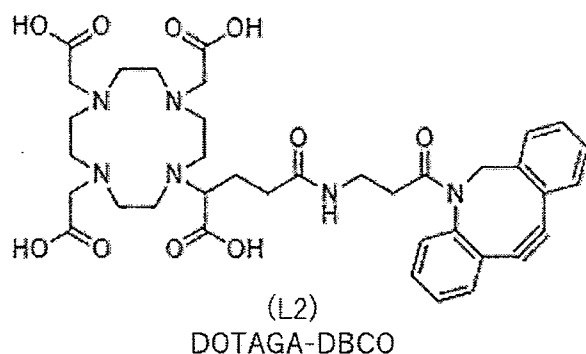
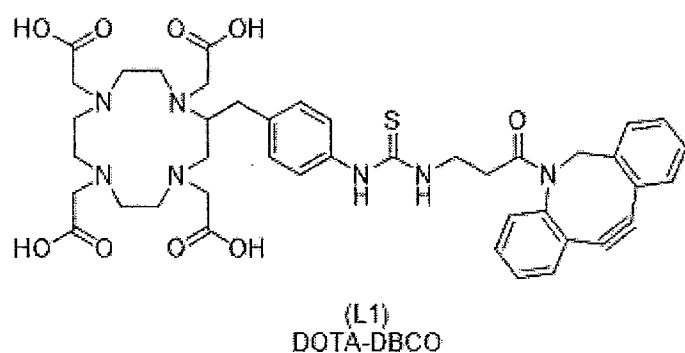
[實施例3]

(1-1.錯合步驟)

使用下述式(L1及L2)所表示之螯合劑。再者，下述式(L1)所表示之DOTA-DBCO係根據Wang H et al. Selective in vivo metabolic cell-labeling-mediated cancer targeting. Nat Chem Biol. 13 (4): 415-424. (2017)所記載之方法而合成。又，下述式(L2)所表示之DOTAGA-DBCO係根據Bernhard et al. DOTAGA-Anhydride: A Valuable Building Block for the Preparation of DOTA-Like Chelating Agents, Chem. Eur. J. 18(25): 7834-7841. (2012)所記載之方法而合成。

【0129】

[化10]



【0130】使螯合劑及根據實施例1所記載之方法獲得之 ^{225}Ac 溶液於乙酸钠緩衝液(pH6.0)中於 70°C 下反應90分鐘，藉此獲得包含與 ^{225}Ac 錯合之螯合劑之液(^{225}Ac 錯合液)。

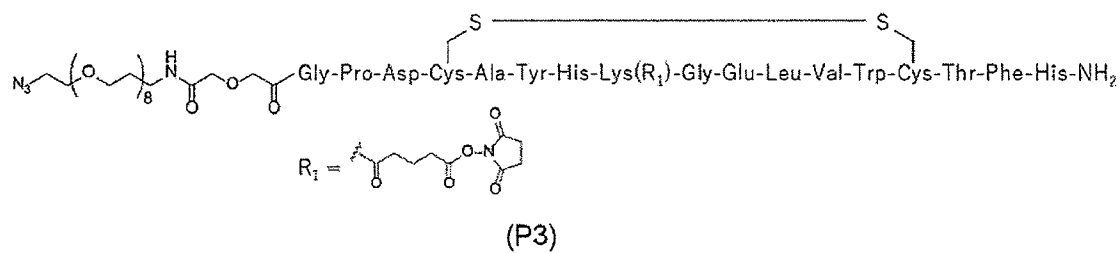
【0131】

(1-2.抗體改質步驟)

另外，藉由國際公開第2017/217347號所記載之方法製造肽，獲得下述式(P3)所表示之包含17個胺基酸殘基之肽。該肽之胺基酸序列與序列編號(2)之Xaa2為離胺酸殘基之序列相同，離胺酸殘基之側鏈末端胺基經 R_1 所示之構造改質。又，兩個半胱胺酸殘基彼此雙硫鍵結，肽之N末端經由具有二甘醇酸及8個PEG之連接構造而鍵結有乙基疊氮作為包含疊氮基之原子團，該原子團作為反應原子團。

【0132】

[化11]



[於式(P3)中，Gly表示甘胺酸，Pro表示脯胺酸，Asp表示天冬胺酸，Cys表示半胱胺酸，Ala表示丙胺酸，Tyr表示酪胺酸，His表示組胺酸，Glu表示麩胺酸，Leu表示白胺酸，Val表示纈胺酸，Trp表示色胺酸，Phe表示苯丙胺酸]

【0133】 將上述式(P3)所表示之肽及人類IgG抗體(曲妥珠單抗；Roche公司製造)混合於乙酸钠緩衝液(pH6)中，使所得之混合液於室溫下反應30分鐘，獲得包含肽改質抗體之溶液。該肽改質抗體係藉由上述肽對抗體之Fc區域進行定點改質所得者。

【0134】

(2. 標記步驟)

於包含1-2.抗體改質步驟中所得之肽改質抗體之溶液中，以未精製狀態添加經由1-1.錯合步驟而獲得之各²²⁵Ac錯合液，於37°C下進行120分鐘點擊反應，獲得複合體。進而，使用超濾過濾器(Merck公司製造，型號：UFC505096)對所得之複合體之溶液進行精製。

【0135】 該複合體之放射化學純度及放射化學產率之測定方法如下所述。

藉由薄層層析儀(Agilent公司製造；型號：SGI0001；展開溶劑：乙腈與0.1 mmol/L之乙二胺四乙酸(EDTA，Ethylenediamine tetraacetic acid)溶液(pH5.0)的混合液(體積比1:1))、及掃描型圖像解析裝置(GE

Healthcare公司製造，MODEL Typhoon FLA 7000)進行測定、檢測，將所得之原點附近之峰值放射能(計數)相對於檢測出之總放射能(計數)的百分率作為放射化學純度(%)。又，藉由伽瑪射線能譜儀(ORTEC公司製造，MODEL GMX15P4)進行測定，將標記步驟之精製後所得之複合體之放射能(計數)相對於錯合步驟時所加之總放射能(計數)的百分率作為放射化學產率(%)。將其測定結果示於表5中。

【0136】

[表5]

螯合劑	投入放射能量(kBq)	放射化學純度(%)	放射化學產率(%)
DOTA-DBCO	259	92	32
DOTAGA-DBCO	267	99	30

【0137】 以生理鹽水稀釋所得之複合體，獲得含有和²²⁵Ac錯合之螯合劑與曲妥珠單抗之複合體作為有效成分的醫藥。

【0138】

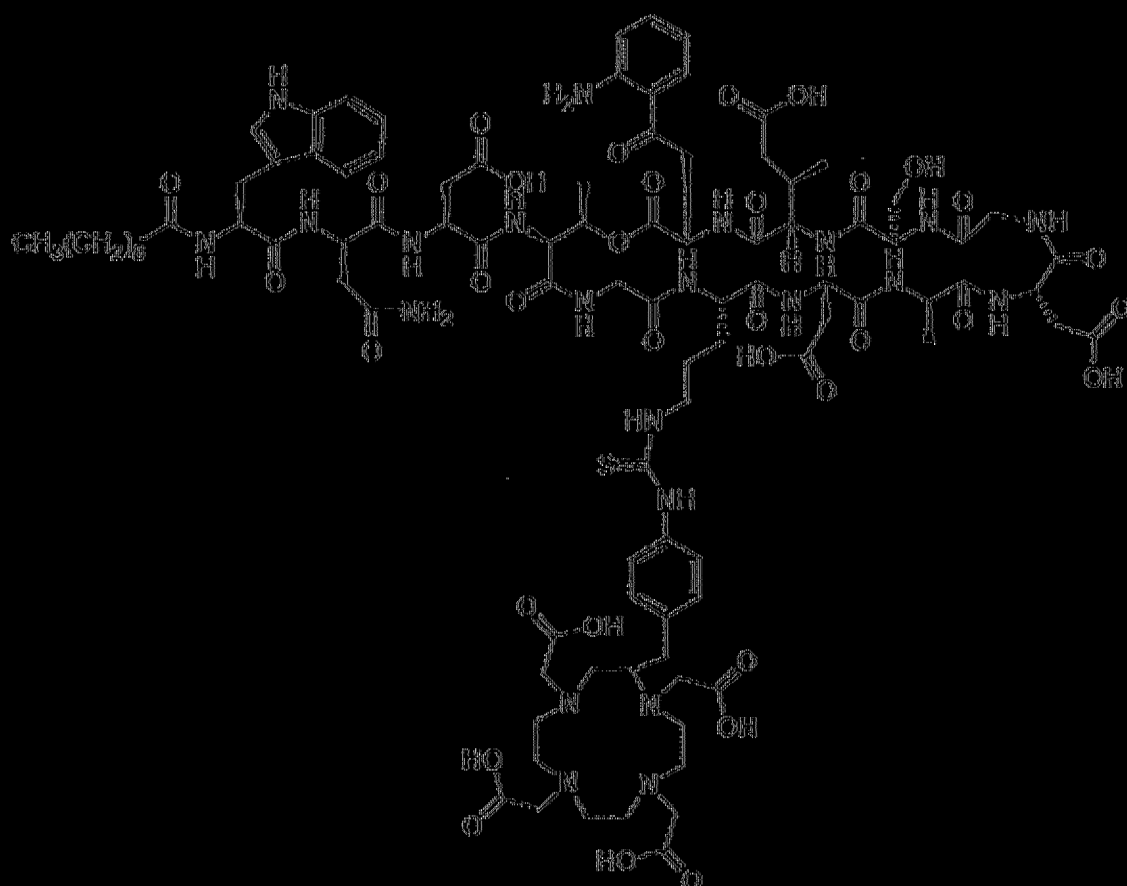
[實施例4]

使市售之Daptomycin(達托黴素)(東京化成工業公司製造)溶解於二甲基甲醯胺中，添加三乙胺及DOTABnSCN，於50°C下反應120分鐘。藉由逆相矽膠層析法對所得之反應液進行分離精製，獲得DOTA-Daptomycin(下述式(L3))。

使DOTA-Daptomycin、及根據實施例1所記載之方法獲得之²²⁵Ac溶液258 kBq，於0.5 mol/L之四甲基乙酸銨緩衝液(pH7.8)及乙醇水溶液的混合液中於70°C、1小時之加熱條件下進行反應，獲得複合體。

【0139】

[化:12]



(1.3)

DOTA-達托黴素

[0140] 按照如下方法測定所得之複合體之放射化學純度。即，使用薄層析儀(Agilent公司製造; iTLC-SG; 展開溶劑: 0.1 mol/L EDTA 溶液(pH5.0))，將和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑之放射能計數相對於包含未反應之 ^{225}Ac 之全部 ^{225}Ac 放射能計數的百分率作為放射化學純度(%)。結果，放射化學純度為99.9%以上。

[0141] 以生理鹽水稀釋所得之複合體，獲得含有和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑與達托黴素之複合體作為有效成分的醫藥。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其包括：

步驟(I)，其對 ^{226}Ra 靶照射自質子、氘核、中子及光子中選擇之至少一種粒子，生成至少包含 ^{225}Ac 之兩種以上之錒之放射性同位素(Ac)；

步驟(II)，其將上述步驟(I)後之 ^{226}Ra 靶溶解，獲得含有 ^{226}Ra 及Ac之Ra-Ac溶液(1)；

步驟(III)，其使上述Ra-Ac溶液(1)所含之來自 ^{226}Ra 靶之 ^{226}Ra 與Ac分離，獲得Ac濃度與上述Ra-Ac溶液(1)相比得到提高之Ac溶液(2)；

步驟(IV)，其使上述Ac溶液(2)所含之除 ^{225}Ac 以外之錒之放射性同位素衰變，獲得包含藉由衰變所得之鐳之同位素(Ra)的Ra-Ac溶液(3)；及

步驟(V)，其使上述Ra-Ac溶液(3)所含之Ra與Ac分離，獲得 ^{225}Ac 濃度與上述Ra-Ac溶液(3)相比得到提高之Ac溶液(4)；且

上述Ac溶液(4)用以製造下述(a)或(b)所示之醫藥，

(a)含有和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑與Nd2抗體之複合體作為有效成分的醫藥

(b)含有和 ^{225}Ac 錯合之螯合劑與除Nd2抗體以外之標靶劑之複合體作為有效成分的醫藥。

【請求項2】 如請求項1之 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其中，

於將上述步驟(I)結束後至開始進行上述步驟(III)為止之時間設為T1，

將上述步驟(III)結束後至開始進行上述步驟(V)為止之時間設為T2之情形時，

滿足 $T2 > T1$ 之關係。

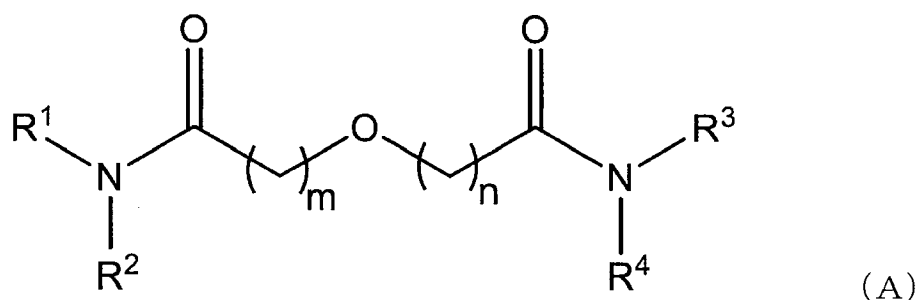
【請求項3】 如請求項1或2之 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其中，上述Ac溶液(4)中之 ^{140}La 量與 ^{225}Ac 量之比、即 ^{140}La 量/ ^{225}Ac 量係於上述步驟(V)結束起7天後之時間點為 1×10^{-5} 以下。

【請求項4】 如請求項2之 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其中，上述T1為短於7天之時間。

【請求項5】 如請求項1之 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其中，上述步驟(III)或上述步驟(V)中包括使用捕捉Ra之固相萃取劑或者使Ac膠體化之操作。

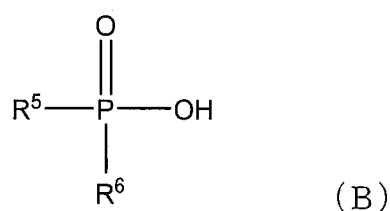
【請求項6】 如請求項5之 ^{225}Ac 溶液之製造方法，其中，上述固相萃取劑為自陽離子交換樹脂、包含下述式(A)所表示之化合物之固相萃取劑(a)、包含下述式(B)所表示之化合物之固相萃取劑(b)、及包含下述式(C)所表示之化合物之固相萃取劑(c)中選擇之至少一種：

[化1]



於式(A)中，m及n分別獨立地為0或1， $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 分別獨立地為碳數8~12之烷基；

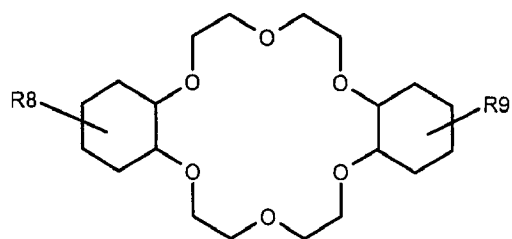
[化2]



第2頁，共3頁(發明申請專利範圍)

於式(B)中， R^5 及 R^6 分別獨立地為碳數8之烷基或碳數8之烷氧基；

[化3]



(C)

於式(C)中， $R8$ 及 $R9$ 分別獨立地為氫原子或碳數1~6之烷基。

【請求項7】 一種上述醫藥之製造方法，其包括：使用藉由如請求項1至6中任一項之製造方法所得之 ^{225}Ac 溶液，使上述螯合劑與 ^{225}Ac 錯合之步驟(VIa)。

(發明圖式)

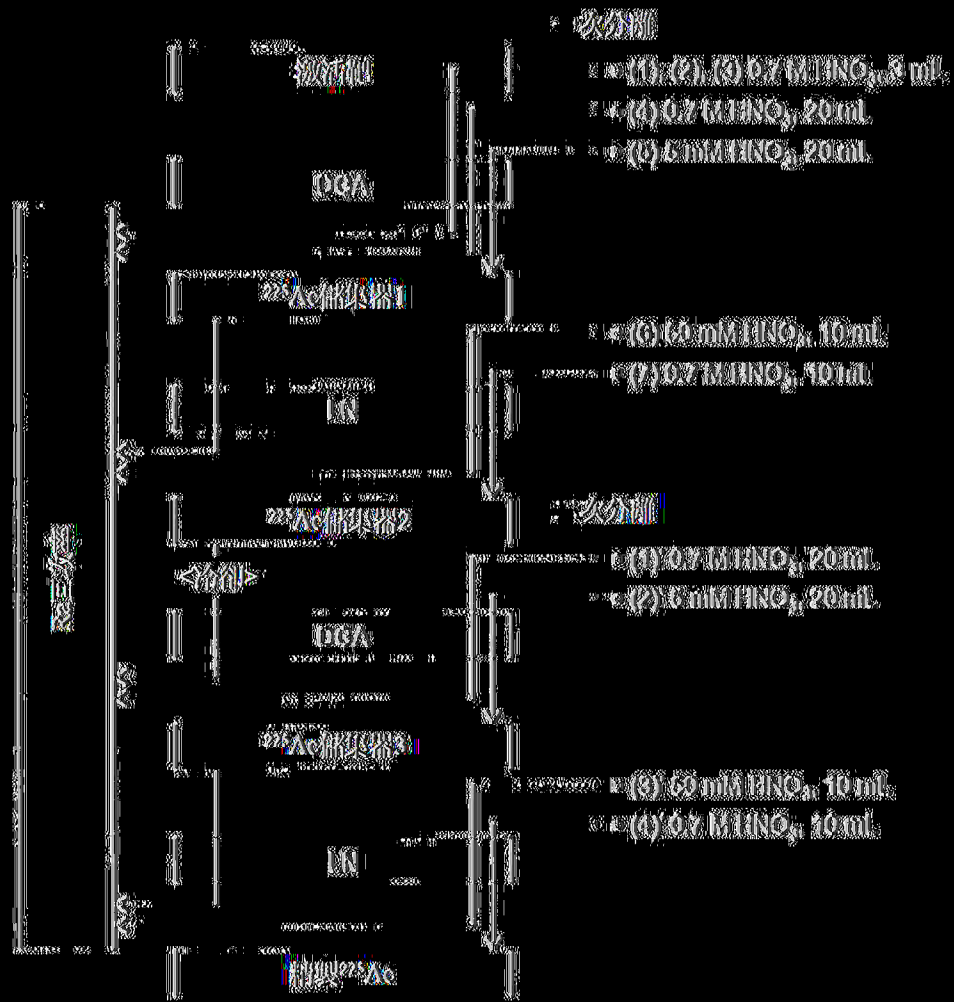


圖 1

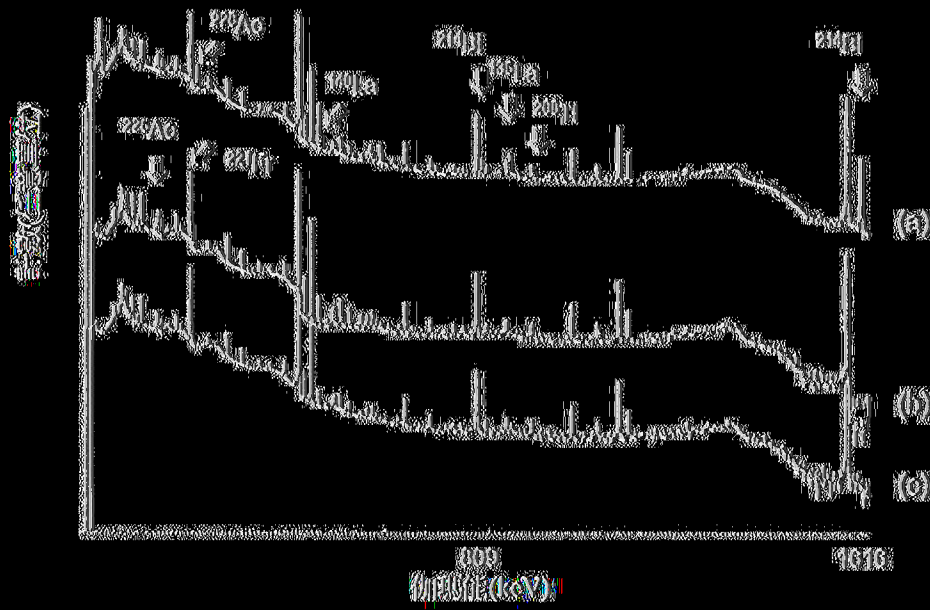


圖 1

