

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391094** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.06.21**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.10.14**

(51) Int. Cl. **C07D 257/02** (2006.01)  
**C07K 7/06** (2006.01)  
**C07K 7/64** (2006.01)  
**A61K 47/62** (2017.01)  
**A61K 47/64** (2017.01)  
**A61K 47/68** (2017.01)  
**A61K 38/08** (2019.01)  
**A61K 38/12** (2006.01)  
**A61K 51/04** (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА РАДИОАКТИВНОГО ЦИРКОНИЯ**

---

(31) **2020-177567**

(32) **2020.10.22**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2021/038138**

(87) **WO 2022/085571 2022.04.28**

(71) Заявитель:  
**НИХОН МЕДИ-ФИЗИКС КО., ЛТД.**  
**(JP)**

(72) Изобретатель:

**Имаи Томоюки, Итикава Хироаки,  
Кисимото Сатоси, Идзава Акихиро**  
**(JP)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Способ получения комплекса радиоактивного циркония по настоящему изобретению включает стадию проведения реакции иона радиоактивного циркония, соединения-лиганда, содержащего DOTA или производное DOTA, и добавки, такой как гидроксibenзойная кислота и ее производное, друг с другом в реакционном растворе с образованием комплекса радиоактивного циркония. В качестве реакционного раствора используют реакционный раствор, в котором величина активности иона радиоактивного циркония составляет 60 МБк или более в начале проведения реакции, и величина активности иона радиоактивного циркония составляет 5 МБк или более на 1 нмоль соединения-лиганда в начале проведения реакции.

---

**A1**

**202391094**

**202391094**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577149EA/085

### СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА РАДИОАКТИВНОГО ЦИРКОНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001]

Настоящее изобретение относится к способу получения комплекса радиоактивного циркония.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002]

Были проведены исследования по получению комплекса радиоактивного металла, в котором соединение, являющееся лигандом, образует координационные связи с радиоактивным металлом, с целью применения такого комплекса в реагентах и диагностических средствах для обнаружения молекул-мишеней или в лекарственных препаратах для лечения заболеваний.

[0003]

В патентных документах 1 и 2 раскрыто, что комплекс Zr образуют в жидкости, содержащей гентизиновую кислоту, используя радиоактивный цирконий и антители, с которым был связан дефероксамин (DFO), являющийся соединением-лигандом.

[0004]

Кроме того, в непатентной литературе 1 раскрыт способ, в котором  $^{89}\text{Zr}$ , который представляет собой радиоактивный металл, и антители, с которым связан DFO, реагируют друг с другом в буферном растворе, содержащем гентизиновую кислоту и доведенном до pH приблизительно 7, с образованием комплекса радиоактивного металла.

Список цитируемой литературы

Патентные документы

[0005]

Патентный документ 1: US 2007/092940 A

Патентный документ 2: US 2020/181196 A

Непатентные документы

[0006]

Непатентный документ 1: Wei et al, J Labelled Comp Radiopharm. 57(1): 25-35, 2014.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007]

Однако, в патентных документах 1 и 2 и непатентном документе 1 не приводятся результаты исследований по образованию комплексов между DOTA и ионом радиоактивного циркония. Кроме того, авторами настоящего изобретения было обнаружено, что при любых условиях, раскрытых в указанных выше литературных источниках, образование комплекса между DOTA и ионом радиоактивного циркония не происходит в той степени, в которой это необходимо, и, в некоторых случаях, невозможно достижение достаточного индекса мечения радиоактивным изотопом. В частности,

желательно проводить реакцию в таких условиях, при которых может достигаться высокий индекс мечения при увеличении величины получаемой радиоактивности.

[0008]

Поэтому, настоящее изобретение относится к способу получения комплекса радиоактивного циркония, который позволяет достигать высокого индекса мечения при проведении реакции с соединением-лигандом, содержащим DOTA или производное DOTA.

[0009]

В настоящем изобретении предлагается способ получения комплекса радиоактивного циркония, включающий стадию реакции иона радиоактивного циркония и соединения-лиганда, представленного формулой (1) ниже, в реакционном растворе с образованием комплекса радиоактивного циркония, где

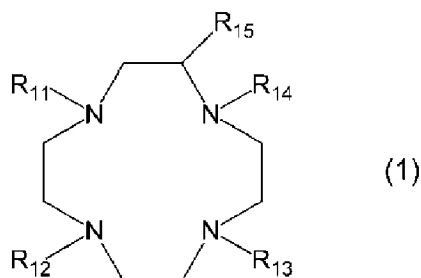
реакционный раствор имеет:

величину активности иона радиоактивного циркония 60 МБк или более в начале проведения реакции; и

величину активности иона радиоактивного циркония 5 МБк или более на 1 нмоль соединения-лиганда в начале проведения реакции, и

стадию проводят в присутствии добавки, представленной формулой (2) ниже, или ее соли.

[0010]

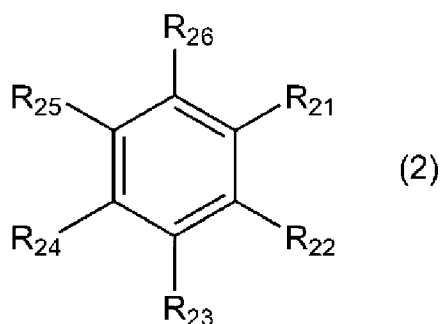


где  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  и  $R_{13}$  каждый независимо представляет группу  $-(CH_2)_pCOOH$ , группу  $-(CH_2)_pC_3H_4N$ , группу  $-(CH_2)_pPO_3H_2$  или группу  $-(CH_2)_pCONH_2$ ,

один из  $R_{14}$  и  $R_{15}$  представляет атом водорода, группу  $-(CH_2)_pCOOH$ , группу  $-(CH_2)_pC_3H_4N$ , группу  $-(CH_2)_pPO_3H_2$ , группу  $-(CH_2)_pCONH_2$  или группу  $-(CHCOOH)(CH_2)_pCOOH$ , а другой представляет собой группу  $-(CH_2)_pCOOH$ , группу  $-(CH_2)_pC_3H_4N$ , группу  $-(CH_2)_pPO_3H_2$ , группу  $-(CH_2)_pCONH_2$ , реакционноспособную группу атомов, которую связывают с нацеливающим средством, или группу, связанную с нацеливающим средством, и

$p$  каждый независимо представляет целое число от 0 или более и до 3 или менее;

[0011]



где  $R_{21}$  представляет группу  $-COOH$ , группу  $-CH_2COOH$ , группу  $-CH_2OH$ , группу  $-COOR_{28}$ , группу  $-CONH_2$  или группу  $-CONHR_{28}$ ,

1 или более и 3 или менее группы  $R_{22} - R_{26}$  представляют гидроксильные группы, остальные группы представляют атомы водорода, и

$R_{28}$  представляет замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный алкиларил.

#### ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012]

Далее будет описан способ получения комплекса радиоактивного циркония по настоящему изобретению на основе предпочтительного варианта его осуществления. Способ получения по настоящему изобретению включает стадию (далее называемую просто "стадией") проведения реакции в реакционном растворе, содержащем ион радиоактивного циркония в качестве иона радиоактивного металла, соединение-лиганд, представленное формулой (1), описанное ниже, и добавку, представленную формулой (2), описанную ниже, или ее соль для координации иона радиоактивного циркония с соединением-лигандом, вследствие чего образуется комплекс радиоактивного циркония.

Комплекс радиоактивного циркония, полученный на данной стадии, представляет собой соединение, в котором атом радиоактивного циркония связан с соединением-лигандом комбинацией ковалентной связи, ионной связи и другой подобной связи в дополнение к координационной связи. Комплекс радиоактивного циркония также включает соединение, с которым дополнительно связано реакционноспособная группа атомов или нацеливающее средство, описанные ниже.

[0013]

В настоящем изобретении, комплексообразование иона радиоактивного циркония с соединением-лигандом и мечение соединения-лиганда ионом радиоактивного циркония являются синонимами, и эффективность комплексообразования и индекс мечения являются синонимами.

Если не указано иное, то, в настоящем изобретении, "радиоактивный цирконий" просто обозначают как "радиоактивный Zr".

[0014]

С точки зрения повышения индекса мечения, предпочтительно, когда используемый на данной стадии Zr применяют в форме соединения, способного ионизироваться в воде,

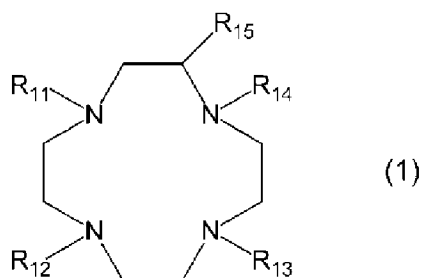
более предпочтительно, применяют в форме иона Zr (далее эти формы также в совокупности называют "источником радиоактивного Zr"). В качестве источника радиоактивного Zr, может быть использован, например, раствор, содержащий ион радиоактивного Zr, в котором ионы радиоактивного Zr растворены или диспергированы в растворителе, состоящим, главным образом, из воды.

Предпочтительно, когда нуклид радиоактивного Zr представляет собой  $^{89}\text{Zr}$ .  $^{89}\text{Zr}$  представляет собой нуклид с  $\beta^+$  распадом и является нуклидом, захватывающим электрон из своей электронной оболочки.  $^{89}\text{Zr}$  может быть получен, например, путем проведения ядерной реакции  $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$  с использованием циклотрона. А именно, раствор, полученный растворением в кислоте мишени  $^{89}\text{Y}$  после протонного облучения, пропускают через колоночный картридж или подобное устройство, поддерживающее коллектор, способный адсорбировать  $^{89}\text{Zr}$ . После этого, колоночный картридж промывают растворителем, таким как вода, и затем через колоночный картридж пропускают водный раствор щавелевой кислоты, для того чтобы элюировать ионы  $^{89}\text{Zr}$  и собрать их в виде раствора.

[0015]

Используемое на данной стадии соединение-лиганд имеет структуру, представленную формулой (1) ниже.

[0016]



[0017]

В формуле (1),  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  и  $R_{13}$  каждый независимо представляет группу  $-(\text{CH}_2)_p\text{COOH}$ , группу  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ , группу  $-(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3\text{H}_2$  или группу  $-(\text{CH}_2)_p\text{CONH}_2$ .

$p$  каждый представляет собой независимо целое число от 0 или более до 3 или менее.

[0018]

В формуле (1), один из  $R_{14}$  и  $R_{15}$  представляет атом водорода, группу  $-(\text{CH}_2)_p\text{COOH}$ , группу  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ , группу  $-(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3\text{H}_2$ , группу  $-(\text{CH}_2)_p\text{CONH}_2$  или группу  $-(\text{CHCOOH})(\text{CH}_2)_p\text{COOH}$ .

В формуле (1), другой один из  $R_{14}$  и  $R_{15}$  представляет группу  $-(\text{CH}_2)_p\text{COOH}$ , группу  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ , группу  $-(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3\text{H}_2$ , группу  $-(\text{CH}_2)_p\text{CONH}_2$ , реакционноспособную группу атомов, которую связывают с нацеливающим средством, или группу, связанную с нацеливающим средством.

$p$  каждый представляет собой независимо целое число от 0 или более до 3 или менее.

Нацеливающее средство и реакционноспособная группа атомов, которую связывают

с нацеливающим средством, или группа, связанная с нацеливающим средством, будут описаны более подробно ниже.

[0019]

Более конкретно, более предпочтительно, когда используемое на данной стадии соединение-лиганд содержит одно представленное ниже соединение или структуру, образованную из этого соединения. Предпочтительно, когда используемое на данной стадии соединение-лиганд является водорастворимым.

[0020]

DOTA (1,4,7,10-Тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота)

DOTMA ((1R,4R,7R,10R)- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -тетраметил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота)

DOTAM (1,4,7,10-тетракис(карбамоилметил)-1,4,7,10-тетра-азациклододекан)

DOTA-GA ( $\alpha$ -(2-Карбоксиэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота)

DOTP (((1,4,7,10-Тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраил)-тетракис(метилен))тетрафосфоновая кислота)

DOTMP (1,4,7,10-Тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис-(метиленфосфоновая кислота))

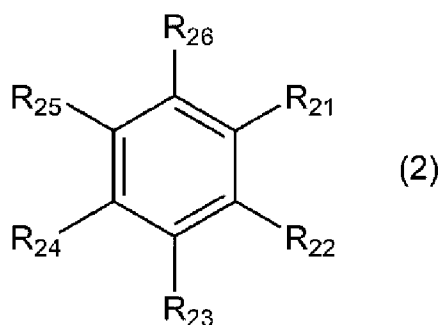
DOTA-4AMP (1,4,7,10-Тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис-(ацетамидометиленфосфоновая кислота)

DO2P (Тетраазациклододекандиметанфосфоновая кислота)

[0021]

Используемая на данной стадии добавка или ее соль имеет структуру, представленную формулой (2) ниже. Добавка может быть использована в единственном числе или в комбинации двух или более ее типов. Путем введения такой добавки в реакционный раствор, может быть увеличен индекс мечения даже в том случае, когда повышают величину активности (приготовленную величину активности) в начале проведения реакции в связи с целями промышленного производства или другими подобными целями. В результате, может быть увеличен выход целевого комплекса радиоактивного Zr.

[0022]



[0023]

В формуле (2),  $R_{21}$  представляет группу  $-COOH$ , группу  $-CH_2COOH$ , группу  $-CH_2OH$ , группу  $-COOR_{28}$ , группу  $-CONH_2$  или группу  $-CONHR_{28}$ .

В формуле (2), одна или более и три или менее группы из  $R_{22}$  -  $R_{26}$  представляют собой гидроксильные группы (форму  $OH$ ), а остальные группы представляют собой атомы водорода.

В формуле (2), когда  $R_{21}$  включает  $R_{28}$ , то тогда  $R_{28}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный алкиларил.  $R_{28}$  может быть линейным или разветвленным и может быть насыщенным или ненасыщенным.

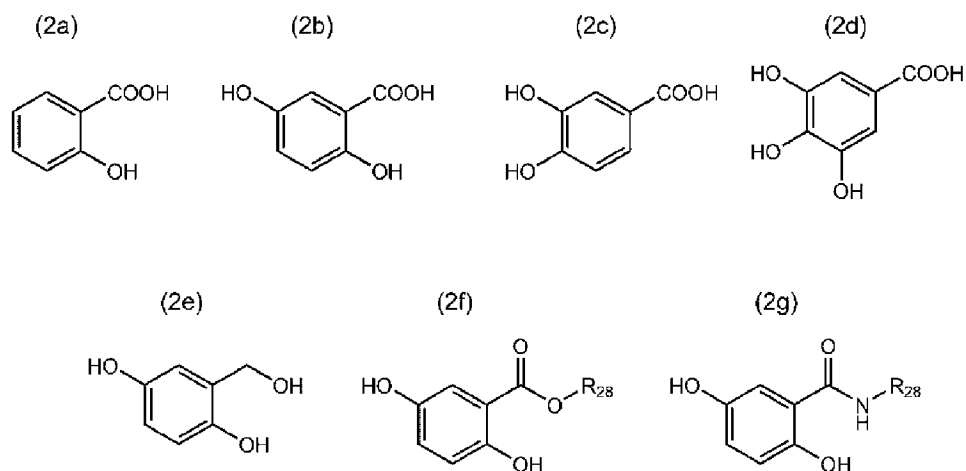
Предпочтительно, когда суммарное количество углеродных атомов в  $R_{28}$  составляет от 1 или более и до 10 или менее, более предпочтительно, от 1 или более и до 8 или менее.

В случае, когда добавку, представленную формулой (2), используют в форме соли, примеры противоиона включают ионы щелочных металлов, таких как натрий и калий, катионы, такие как катионы первичного до четвертичного аммония, таких солей как соли аммония и тетраметиламмония, и анионы галогенов и других подобных элементов, таких как хлор.

[0024]

Примеры структуры добавки, представленной формулой (2), включают, но этим не ограничивая, структуры, представленные любой из формул (2a) - (2g) ниже.

[0025]



[0026]

Вариант осуществления добавки, представленной формулой (2), представляет собой вариант осуществления, в котором  $R_{21}$  является карбоксильной группой (формой  $COOH$ ). То есть, добавка в настоящем варианте осуществления представляет собой гидроксibenзойную кислоту.

Примеры гидроксibenзойной кислоты, представленной формулой (2), включают моногидроксibenзойную кислоту, дигидроксibenзойную кислоту и тригидроксibenзойную кислоту.

[0027]

Примеры моногидроксибензойной кислоты включают следующие формы.

- 2-Гидроксибензойная кислота (салициловая кислота). В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ ,  $R_{22}$  представляет собой  $OH$ , и все из  $R_{23} - R_{26}$  представляют собой атомы водорода. Этот вариант осуществления соответствует формуле (2a).

- 3-Гидроксибензойная кислота. В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ ,  $R_{23}$  представляет собой  $-OH$ , и все из  $R_{22}$  и  $R_{24} - R_{26}$  представляют собой атомы водорода.

- 4-Гидроксибензойная кислота. В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ ,  $R_{24}$  представляет собой  $-OH$ , и все из  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{25}$  и  $R_{26}$  представляют собой атомы водорода.

[0028]

Примеры дигидроксибензойной кислоты включают следующие формы.

- 2,3-Дигидроксибензойная кислота (2-пирокатехиновая кислота). В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ , оба из  $R_{22}$  и  $R_{23}$  представляют собой  $-OH$ , и все из  $R_{24} - R_{26}$  представляют собой атомы водорода.

- 2,4-Дигидроксибензойная кислота ( $\beta$ -резорциловая кислота). В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ , оба из  $R_{22}$  и  $R_{24}$  представляют собой  $-OH$ , и все из  $R_{23}$ ,  $R_{25}$  и  $R_{26}$  представляют собой атомы водорода.

- 2,5-Дигидроксибензойная кислота (гентизиновая кислота). В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ , оба из  $R_{22}$  и  $R_{25}$  представляют собой  $-OH$ , и все из  $R_{23}$ ,  $R_{24}$  и  $R_{26}$  представляют собой атомы водорода. Этот вариант осуществления соответствует формуле (2b).

- 2,6-Дигидроксибензойная кислота ( $\gamma$ -резорциловая кислота). В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ , оба из  $R_{22}$  и  $R_{26}$  представляют собой  $-OH$ , и все из  $R_{23}$ ,  $R_{24}$  и  $R_{25}$  представляют собой атомы водорода.

- 3,4-Дигидроксибензойная кислота (протокатеховая кислота). В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ , оба из  $R_{23}$  и  $R_{24}$  представляют собой  $-OH$ , и все из  $R_{22}$ ,  $R_{25}$  и  $R_{26}$  представляют собой атомы водорода. Этот вариант осуществления соответствует формуле (2c).

- 3,5-Дигидроксибензойная кислота ( $\alpha$ -резорциловая кислота). В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ , оба из  $R_{23}$  и  $R_{25}$  представляют собой  $-OH$ , и все из  $R_{22}$ ,  $R_{24}$  и  $R_{26}$  представляют собой атомы водорода.

[0029]

Примеры тригидроксибензойной кислоты включают, но этим не ограничивая, следующие формы.

- 3,4,5-Тригидроксибензойная кислота (галловая кислота). В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ , все из  $R_{23} - R_{25}$  представляют собой  $-OH$ , и оба из  $R_{22}$  и  $R_{26}$  представляют собой атомы водорода. Этот вариант осуществления соответствует формуле (2d).

- 2,4,6-Тригидроксибензойная кислота. В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ , все из  $R_{22}$ ,  $R_{24}$  и  $R_{26}$  представляют собой  $-OH$ , и оба из  $R_{23}$  и  $R_{25}$  представляют собой атомы водорода.



[0030]

Еще один вариант осуществления добавки, представленной формулой (2), представляет собой вариант осуществления, в котором  $R_{21}$  представляют собой группу  $-CH_2OH$ , группу  $-COOR_{28}$  или группу  $-CONHR_{28}$ . Примеры соединений, соответствующих этому варианту осуществления, включают, но этим не ограничивая, следующие формы.

- Гентизиловый спирт. В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой группу  $-CH_2OH$ , оба из  $R_{22}$  и  $R_{25}$  представляют собой  $-OH$ , и все из  $R_{23}$ ,  $R_{24}$  и  $R_{26}$  представляют собой атомы водорода. Этот вариант осуществления соответствует формуле (2e).

- Алкиловый эфир гентизиновой кислоты. В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой группу  $-COOR_{28}$ , оба из  $R_{22}$  и  $R_{25}$  представляют собой  $-OH$ , все из  $R_{23}$ ,  $R_{24}$  и  $R_{26}$  представляют собой атомы водорода, и  $R_{28}$  представляет собой насыщенную линейную алкильную группу, имеющую количество углеродных атомов от одного или более до восьми или менее. Этот вариант осуществления представляет собой один вариант осуществления, входящий в формулу (2f).

- Этаноламид гентизиновой кислоты. В формуле (2),  $R_{21}$  представляет собой группу  $-CONHR_{28}$ , оба из  $R_{22}$  и  $R_{25}$  представляют собой  $-OH$ , все из  $R_{23}$ ,  $R_{24}$  и  $R_{26}$  представляют собой атомы водорода, и  $R_{28}$  представляет собой группу  $-CH_2-CH_2OH$ . Этот вариант осуществления представляет собой один вариант осуществления, входящий в формулу (2g).

[0031]

Среди них, с точки зрения снижения степени разложения соединения-лиганда или продукта под действием радиоактивности с целью дальнейшего повышения индекса мечености, предпочтительно, когда в качестве добавки используют соединение, имеющее структуру, представленную любой из формул (2a) - (2g), или его соль, более предпочтительно, использовать соединение, имеющее структуру, представленную любой из формул (2a)-(2d), или его соль, и, еще более предпочтительно, использовать соединение, имеющее структуру, представленную формулой (2b), или его соль. То есть, более предпочтительно, когда добавка представляет собой салициловую кислоту, гентизиновую кислоту, протокатеховую кислоту, галловую кислоту или их соль, еще более предпочтительно, гентизиновую кислоту или ее соль.

[0032]

Реакционный раствор на данной стадии представляет собой водный реакционный раствор, дополнительно включающий воду помимо описанных выше источника радиоактивного  $Zr$ , соединения-лиганда и добавки.

Что касается воды, то может быть применена вода, обычно используемая в данной области, и, например, может быть применена дистиллированная вода или вода, очищенная методом ионного обмена.

[0033]

На данной стадии, реакционный раствор нагревают для инициирования реакции, и одним из отличительных признаков является то, что величина активности в реакционном растворе и отношение величины активности к количеству соединения-лиганда в начале

проведения данной стадии устанавливают до заранее определенных величин или более высоких значений.

Конкретно, что касается величины активности в реакционном растворе в начале проведения реакции, то величина активности иона радиоактивного Zr составляет 60 МБк или более, предпочтительно, 100 МБк или выше, более предпочтительно, 150 МБк или выше.

Кроме того, что касается соотношения между соединением-лигандом и величиной активности в реакционном растворе в начале проведения реакции, то величину активности иона радиоактивного Zr на 1 нмоль соединения-лиганда устанавливают до величины 5 МБк или выше, предпочтительно, 10 МБк или выше, более предпочтительно, 20 МБк или выше. На верхний предел не накладывают конкретных ограничений, но он, например, составляет 10000 МБк или ниже.

На верхний предел величины активности в реакционном растворе в начале проведения реакции не накладывают конкретных ограничений, при условии, что величина активности, которая может быть применена при производстве в промышленном масштабе, может составлять, например, 1000 ГБк или ниже.

Для достижения такой величины активности в реакционном растворе, например, раствор щавелевой кислоты, содержащий радиоактивный Zr, полученный как описано выше, пропускают через колоночный картридж, содержащий анионообменную смолу, проводят промывку водой или другим подобным растворителем, и затем пропускают кислотный раствор с целью элюирования из колонки. Затем, продукт нагревают с целью сушки и отверждения в токе инертного газа. Операция может быть проведена путем растворения полученного таким образом осушенного твердого вещества, содержащего радиоактивный Zr, используя требуемое количество жидкой кислоты для соответствующей корректировки концентрации радиоактивного вещества.

[0034]

Путем достижения описанной выше величины активности в реакционном растворе и описанного выше соотношения между величиной активности и количеством соединения-лиганда, например, даже при увеличении масштабов производства в случае промышленного производства радиофармацевтической композиции, содержащей радиоактивный комплекс Zr в качестве активного ингредиента, могут быть достигнуты высокий индекс мечения, и соответственно, увеличение выхода. В результате, может быть повышена эффективность производства комплекса радиоактивного циркония.

[0035]

На данной стадии, на порядок добавления источника радиоактивного Zr, соединения-лиганда и добавки не накладывают конкретных ограничений, при условии, что может протекать реакция мечения соединения-лиганда с помощью иона радиоактивного Zr, а именно, образование комплекса между ионом радиоактивного Zr и соединением-лигандом может быть осуществлено при условии, что выполняются описанные выше соотношение между величиной активности и отношением величины активности к

количеству соединения-лиганда в реакционном растворе. Например, один источник радиоактивного Zr и соединение-лиганд могут быть добавлены в реакционный сосуд, в котором уже находится перемешиваемая жидкость, в которой смешаны растворитель, такой как вода, формирующая реакционный раствор, и добавка, а затем могут быть добавлены остальные компоненты и проведена реакция. В качестве варианта, один источник радиоактивного Zr и соединение-лиганд могут быть добавлены в раствор, полученный путем предварительного растворения остальных компонентов в перемешанной жидкости с целью проведения реакции. В качестве варианта, источник радиоактивного Zr, соединение-лиганд и добавка могут быть одновременно добавлены в реакционный сосуд, уже содержащий растворитель, такой как вода, с целью инициирования реакции.

[0036]

Используемый на данной стадии реакционный раствор может не содержать органического растворителя, или органический растворитель может быть добавлен в зависимости от физических свойств соединения-лиганда и добавки. Примеры такого органического растворителя включают растворимые в воде органические растворители, такие как полярные растворители, такие как протонные растворители, такие как метанол и этанол, и апротонные растворители, такие как ацетонитрил, N, N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и ацетон. Путем введения такого органического растворителя, даже когда в качестве соединения-лиганда и добавки используют слабо растворимые в воде вещества, соединение-лиганд и добавка могут быть в достаточной степени растворены или диспергированы в растворителе, и может стабильно достигаться высокий индекс мечения.

Фраза "не содержит органический растворитель" означает, что органический растворитель специально не содержится в реакционном растворе, но допустимо, в случае необходимости, добавление органического растворителя в реакционный раствор.

[0037]

Условия проведения реакции на данной стадии могут представлять собой, например, следующие условия.

В качестве реакционного раствора, применяемого на данной стадии, используют водный раствор, содержащий воду, соединение-лиганд, добавку и источник радиоактивного Zr, и содержащий, в случае необходимости, добавляемый органический растворитель. При этом, реакционный раствор приготавливают так, чтобы величина активности иона радиоактивного Zr в реакционном растворе и соотношение между величиной активности и количеством соединения-лиганда удовлетворяли заранее определенному описанному выше соотношению.

При проведении реакции может быть использовано атмосферное давление.

[0038]

На данной стадии, с точки зрения достижения дополнительного повышения эффективности мечения в течение короткого времени проведения технологической операции, предпочтительно проводить реакцию путем нагревания реакционного раствора.

Нагревание означает подвод тепла из внешней среды, окружающей реакционную систему, в результате чего температура реакционного раствора становится выше чем 25°C при исходной температуре 25°C. В качестве метода подвода тепла из внешней среды, окружающей реакционную систему, может быть соответствующим образом использован известный метод, и его примеры включают применение водяной бани, масляной бани, нагревательного блока и колбонагревателя.

[0039]

В случае, когда реакционный раствор нагревают для проведения реакции, с точки зрения достижения как предотвращения разложения соединения-лиганда, так и дополнительного повышения эффективности мечения, предпочтительно, когда реакционный раствор нагревают до температуры реакции 30°C или выше и 100°C или ниже, более предпочтительно, 50°C или выше и 80°C или ниже.

Время проведения реакции составляет, предпочтительно, 15 минут или более и 150 минут или менее, более предпочтительно, 30 минут или более и 120 минут или менее, при условии, когда температура реакции представляет собой температуру, описанную выше.

[0040]

Количество реакционного раствора на данной стадии может соответствующим образом изменяться в зависимости от масштаба производства. С точки зрения целесообразности при проведении технологического процесса, в начале проведения данной стадии целесообразно применять 0,01 мл или более. На количество реакционного раствора не накладывают конкретных ограничений, но на практике оно составляет приблизительно 100 мл или менее.

[0041]

В способе получения по настоящему изобретению, включающему описанную выше стадию, в связи с тем, что радиоактивный Zr и соединение-лиганд легко растворяются в реакционном растворе, реакция мечения может равномерно протекать в жидкой фазе. Кроме того, на данной стадии, реакцию проводят путем нагревания в условии, при котором в реакционной системе присутствует добавка, имеющая описанную выше указанную структуру, в результате чего даже в том случае, когда величина активности, используемая в начале проведения реакции на данной стадии, установлена до величины, намного более высокой, чем в традиционном способе, индекс мечения может быть дополнительно увеличен, и может быть получено большое количество целевого комплекса радиоактивного Zr. Это дает положительный эффект, заключающийся в возможности повышения эффективности производства, поскольку выход целевого комплекса радиоактивного Zr может быть увеличен даже в случае увеличения объема получаемого продукта до промышленных масштабов.

Считается, что добавка, имеющая описанную выше структуру, представляет собой соединение, уменьшающее радиолит, при котором излучение разрушает химическую структуру соединения-лиганда или комплекса радиоактивного Zr, или при котором происходит непредусмотренная химическая реакция. Поэтому, авторы настоящего

изобретения предполагают, что, в результате введения такой добавки в реакционный раствор, реакция на данной стадии протекает легко без радиолита соединения-лиганда, и что комплекс радиоактивного Zr, в качестве продукта, также практически не подвергается разложению, даже когда увеличивают используемую в реакции величину активности (приготовленную величину активности) в начале проведения реакции. Это предположение также подтверждается тем фактом, что индекс мечения увеличивается при увеличении содержания добавки в реакционном растворе, как показано в описанных ниже примерах.

[0042]

На данной стадии, предпочтительно проводить реакцию путем нагревания реакционного раствора в условиях, когда величина pH реакционного раствора находится в кислой области. То есть, на данной стадии, предпочтительно проводить реакцию при условии, когда величина pH поддерживается в кислой области от начала до конца проведения реакции. Факт того, что величина pH реакционного раствора находится в кислой области, означает, что величина pH реакционного раствора составляет менее 7. Путем проведения реакции при условии, когда величина pH реакционного раствора находится в кислой области, удается соответствующим образом поддерживать функциональную группу соединения-лиганда, которая взаимодействует с радиоактивным Zr, и/или поддерживать радиоактивный Zr в ионном состоянии, и поддерживать состояние, при котором легко происходит их координация друг с другом в реакционном растворе. В результате, может быть дополнительно повышен выход комплекса радиоактивного Zr.

Более конкретно, данную стадию проводят при условии, когда величина pH реакционного раствора предпочтительно составляет от 2,0 или более и до 6,0 или менее, более предпочтительно, от 3,0 или более и до 5,0 или менее.

[0043]

Величину pH реакционного раствора корректируют заранее, для того чтобы она находилось в кислой области перед началом проведения реакции, то есть, перед началом проведения данной стадии, в результате чего величина pH реакционного раствора может поддерживаться в кислой области даже в процессе проведения данной стадии.

Величина pH реакционного раствора может быть подвергнута корректировке, например, путем смешения водного раствора добавки с реакционным раствором. Кроме того, величина pH реакционного раствора может быть подвергнута корректировке путем приготовления заранее каждого из содержащего радиоактивный ион Zr раствора, водного раствора соединения-лиганда и водного раствора добавки и путем смешения этих водных растворов при скорректированном соотношении при смешении. В качестве варианта, величина pH реакционного раствора может быть подвергнута корректировке путем добавления неорганической кислоты, такой как хлористоводородная кислота, или гидроксида металла, такого как гидроксид натрия, к жидкости, в которой смешаны ион радиоактивного Zr, соединение-лиганд и добавки.

[0044]

С точки зрения дополнительного повышения эффективности мечения,

предпочтительно, когда концентрация добавки в реакционном растворе составляет от 0,1 ммоль/л или более и до 500 ммоль/л или менее, более предпочтительно, от 1 ммоль/л или более и до 400 ммоль/л или менее, еще более предпочтительно, от 1 ммоль/л или более и до 300 ммоль/л или менее, в начале проведения данной стадии. Кроме того, с точки зрения предотвращения радиолиза и дополнительного повышения эффективности мечения, предпочтительно, когда концентрация добавки в реакционном растворе является более высокой, чем концентрация иона радиоактивного Zr и концентрация соединения-лиганда в реакционном растворе.

[0045]

С точки зрения дополнительного повышения выхода целевого комплекса радиоактивного Zr, предпочтительно, когда концентрации соединений-лигандов в реакционном растворе каждые независимо составляют от 1 мкмоль/л или более и до 100 мкмоль/л или менее, более предпочтительно, от 10 мкмоль/л или более и до 9000 мкмоль/л или менее, еще более предпочтительно, от 30 мкмоль/л или более и до 600 мкмоль/л или менее, еще более предпочтительно, от 50 мкмоль/л или более и до 500 мкмоль/л или менее, в начале проведения данной стадии.

[0046]

Что касается взаимосвязи между добавкой и величиной pH реакционного раствора, то помимо использования соединения формулы (2), в котором R<sub>21</sub> представляет собой группу -COOH, одна или более и три или менее групп из R<sub>22</sub> - R<sub>26</sub> представляют собой гидроксильные группы, и остальные группы представляют собой атомы водорода, или его соли, то есть, гидроксibenзойной кислоты или ее соли, в качестве добавки, предпочтительно проводить данную стадию в условиях, когда величина pH реакционного раствора составляет предпочтительно от 2,0 или более и до 6,0 или менее, более предпочтительно, от 3,0 или более и до 5,0 или менее. Также предпочтительно, когда величину pH реакционного раствора корректирует путем использования добавки.

В настоящем варианте осуществления, более предпочтительно в качестве добавки использовать добавку, имеющую структуру, представленную любой одной из формул (2a) - (2d), или ее соль, и еще более предпочтительно использовать добавку, имеющую структуру, представленную формулой (2b), или ее соль.

[0047]

Что касается взаимосвязи между количеством добавки и величиной активности в реакционном растворе, то помимо использования в качестве добавки соединения формулы (2), в котором R<sub>21</sub> представляет собой группу -COOH, одна или более и три или менее группы из R<sub>22</sub> - R<sub>26</sub> представляют собой гидроксильные группы, и остальные группы представляют собой атомы водорода, или его соли, то есть, гидроксibenзойной кислоты или ее соли, предпочтительно, когда устанавливается нижний предел содержания добавки на единицу величины активности (1 МБк) иона радиоактивного Zr в реакционном растворе, то есть, отношение содержания добавки к величине активности (МБк) иона радиоактивного циркония, равное 5 нмоль/МБк или более, более предпочтительно, 20 нмоль/МБк или более,

в начале проведения данной стадии. Верхний предел приведенного выше отношения может быть установлен соответствующим образом, принимая во внимание поддержание величины рН реакционного раствора при заранее определенных условиях кислотности и принимая во внимание растворимость гидроксibenзойной кислоты или ее соли в реакционном растворе.

Путем установления отношения содержания добавки к величине активности в упомянутом выше заранее определенном диапазоне, эффективность мечения может быть дополнительно повышена даже в том случае, когда увеличивают величину активности в реакционном растворе.

В настоящем варианте осуществления, в качестве добавки более предпочтительно применять добавку, имеющую структуру, представленную любой одной из формул (2a) - (2d), или ее соль, и еще более предпочтительно применять добавку, имеющую структуру, представленную формулой (2b), или ее соль.

[0048]

В частности, в случае, когда в качестве добавки используют добавку формулы (2), в которой  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ , оба из  $R_{22}$  и  $R_{25}$  представляют собой гидроксильные группы, и все из  $R_{23}$ ,  $R_{24}$  и  $R_{26}$  представляют собой атомы водорода, или ее соль, то есть, гентизиновую кислоту или ее соль, нижний предел содержания добавки на единицу величины активности (1 МБк) иона радиоактивного Zr в реакционном растворе, то есть, отношение содержания добавки к величине активности (МБк) иона радиоактивного циркония, устанавливают, предпочтительно, 5 нмоль или более, более предпочтительно, 7 нмоль или более, в начале проведения данной стадии. Предпочтительно, когда верхний предел отношения составляет 125 нмоль или менее, более предпочтительно, 100 нмоль или менее, еще более предпочтительно, 30 нмоль или менее, с точки зрения достижения как поддержания величины рН реакционного раствора в заранее определенной кислой области, так и поддержания достаточной растворимости гентизиновой кислоты в реакционном растворе.

Путем соответствующего регулирования содержания гентизиновой кислоты в зависимости от величины активности иона радиоактивного Zr, может быть дополнительно повышена эффективность мечения при поддержании величины рН реакционного раствора в требуемом диапазоне.

[0049]

Что касается зависимости между количеством соединения-лиганда и количеством добавки в реакционном растворе, то помимо использования в качестве добавки соединения формулы (2), в котором  $R_{21}$  представляет собой  $-COOH$ , одна или более и три или менее групп из  $R_{22}$  -  $R_{26}$  представляют собой гидроксильные группы, и остальные группы представляют собой атомы водорода, или его соли, то есть, гидроксibenзойной кислоты или ее соли, предпочтительно устанавливать отношение молярного количества (нмоль) добавки в реакционном растворе к молярному количеству (нмоль) соединения-лиганда в реакционном растворе от 60 или более и до 1400 или менее, более предпочтительно, от 70

или более и до 700 или менее, еще более предпочтительно, от 250 или более и до 500 или менее, в начале проведения данной стадии.

Путем установления мольного отношения добавки к соединению-лиганду в указанной выше области, может быть дополнительно повышена эффективность мечения при поддержании величины рН реакционного раствора в требуемой области.

В настоящем варианте осуществления, более предпочтительно в качестве добавки использовать добавку, имеющую структуру, представленную любой одной из формул (2a) - (2d), или ее соль, и еще более предпочтительно использовать добавку, имеющую структуру, представленную формулой (2b), или ее соль.

[0050]

В частности, в случае, когда в качестве добавки используют добавку формулы (2), в которой  $R_{21}$  представляет собой  $-\text{COOH}$ , оба из  $R_{22}$  и  $R_{25}$  представляют собой гидроксильные группы, и все из  $R_{23}$ ,  $R_{24}$  и  $R_{26}$  представляют собой атомы водорода, или ее соль, то есть, гентизиновую кислоту или ее соль, предпочтительно устанавливать отношение молярного количества (нмоль) добавки в реакционном растворе к молярному количеству (нмоль) соединения-лиганда в реакционном растворе от 60 или более и до 1500 или менее, более предпочтительно, от 100 или более и до 700 или менее, еще более предпочтительно, от 300 или более и до 500 или менее, в начале проведения данной стадии.

[0051]

Предпочтительно, когда используемый на данной стадии реакционный раствор дополнительно содержит воду и растворимое в воде органическое соединение. Растворимое в воде органическое соединение в настоящем изобретении представляет собой соединение, которое проявляет буферное действие в заданном диапазоне рН, но, по факту, не может проявлять буферного действия при реакции образования комплекса в растворе, при этом соединение отличается от описанных выше соединений-лигандов и органического растворителя. Кроме того, в настоящем изобретении, сам по себе реакционный раствор, содержащий растворимое в воде органическое соединение, используемое на данной стадии, может не оказывать буферного действия на величину рН или может оказывать буферное действие на величину рН всего реакционного раствора.

[0052]

Например, такое растворимое в воде органическое соединение представляет собой соединение уксусной кислоты и ее соли, фосфорной кислоты и ее соли, 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (Tris), 2-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]этансульфоновую кислоту (HEPES), и аминокислоты с основными свойствами. Примеры противоиона для растворимого в воде органического соединения включают описанные выше различные катионы и анионы. Кроме того, может быть дополнительно введена нейтральная соль, такая как хлорид натрия. Предпочтительно, когда эти растворимые в воде органические соединения также выбирают в соответствии с типами и комбинацией соединения-лиганда и добавки.

[0053]



Из них, в качестве растворимого в воде органического соединения более предпочтительно использовать уксусную кислоту и ее соль или HEPES, и еще более предпочтительно использовать уксусную кислоту и ее соль. То есть, предпочтительно использовать буферный раствор уксусная кислота-ацетат натрия или буферный раствор HEPES в качестве водного раствора, в котором растворимое в воде органическое соединение растворяют в воде, и предпочтительно использовать буферный раствор уксусная кислота-ацетат натрия для реакционного раствора.

[0054]

С точки зрения предотвращения нежелательного изменения величины pH в процессе проведения реакции и с целью дополнительного повышения эффективности мечения, предпочтительно, когда концентрация растворимого в воде органического соединения в реакционном растворе составляет от 0,01 моль/л или более и до 5,0 моль/л или менее, более предпочтительно, от 0,05 моль/л или более и до 2,0 моль/л или менее. Например, когда уксусную кислоту и ее соль используют в качестве растворимого в воде органического соединения, предпочтительно, когда их концентрация в реакционном растворе составляет от 0,05 моль/л или более и до 2,0 моль/л или менее, более предпочтительно, от 0,1 моль/л или более и до 1 моль/л или менее.

[0055]

С точки зрения как улучшения удобства обращения с используемым соединением-лигандом, так и стабильности получаемого комплекса радиоактивного Zr, предпочтительно, когда каждый из  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  и  $R_{13}$  является карбоксиалкильной группой, представленной группой  $-(CH_2)_pCOOH$ , где  $p$  представляет собой целое число от 1 или более и до 3 или менее.

В этом случае, также предпочтительно, когда один из  $R_{14}$  и  $R_{15}$  является атомом водорода или карбоксиалкильной группой, представленной группой  $-(CH_2)_pCOOH$ , где  $p$  представляет собой целое число от 1 или более и до 3 или менее. В этом случае, также предпочтительно, когда оставшийся один из  $R_{14}$  и  $R_{15}$  является карбоксиалкильной группой, представленной группой  $-(CH_2)_pCOOH$ , где  $p$  представляет собой целое число от 1 или более и до 3 или менее, или реакционноспособной группой атомов, которую связывают с нацеливающим средством, или группой, связанной с нацеливающим средством.

В случае, когда  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ , и  $R_{15}$  имеют описанные выше подходящие группы и когда один из  $R_{14}$  и  $R_{15}$  представляет собой атом водорода, предпочтительно, когда другой из  $R_{14}$  и  $R_{15}$  представляет собой реакционноспособную группу атомов, которую связывают с нацеливающим средством, или группу, связанную с нацеливающим средством.

То есть, в случае, когда  $R_{14}$  представляет собой реакционноспособную группу атомов, которую связывают с нацеливающим средством, или группу, связанную с нацеливающим средством, предпочтительно, когда  $R_{15}$  представляет собой атом водорода, и в случае, когда  $R_{15}$  представляет собой реакционноспособную группу атомов, которую связывают с нацеливающим средством, или группу, связанную с нацеливающим средством, предпочтительно, когда  $R_{14}$  представляет собой атом водорода.

[0056]

В случае, когда используют соединение-лиганд, содержащее группу, связанную с нацеливающим средством в формуле (1), предпочтительно, когда нацеливающее средство представляет собой один тип или два или более типов групп атомов, включающих группы, выбранные из группы, состоящей из цепочечных пептидов, циклических пептидов или их комбинаций, белков, антител или их фрагментов, пептидных аптамеров, факторов роста, антитела Affibody<sup>®</sup>, антитела UniBody<sup>®</sup>, нанотела, моносахаридов, полисахаридов, витаминов, антисмысловых нуклеиновых кислот, малой интерферирующей РНК, микроРНК, аптамеров на основе нуклеиновых кислот, имитаторов нуклеиновых кислот, сРГ олигомерных нуклеиновых кислот, пептидных нуклеиновых кислот, липосом, мицелл, углеродных нанотрубок и наночастиц

"Нацеливающее средство" в настоящем изобретении относится к химической структуре, которая обеспечивает направленное воздействие на орган-мишень или ткань-мишень в живом организме или специфичность в отношении молекулы-мишени. В настоящем изобретении, орган-мишень или ткань-мишень и молекулу-мишень в совокупности также называют "сайтом-мишенью".

Эти нацеливающие средства могут быть непосредственно связаны с соединением-лигандом или косвенно связаны через другие известные линкерные структуры, такие как PEG (полиэтиленгликоль).

[0057]

Кроме того, эти нацеливающие средства могут быть сконфигурированы, для того чтобы они были способны соединяться с соединением-лигандом, используя модифицированную реакционноспособную группу атомов, которая может быть связана с другой структурой. Для достижения образования связи с соединением-лигандом, может быть использована, например, известная реакция, такая как клик-реакция.

В случае, когда клик-реакцию используют для образования связей, то, например, как реакционноспособная группа атомов нацеливающего средства, так и реакционноспособная группа атомов соединения-лиганда, связываемая с нацеливающим средством, могут представлять собой группы, содержащие клик-реакционноспособные группы атомов.

Путем использования соединения-лиганда, имеющего такую химическую структуру, можно легко достигать связывания с нацеливающим средством, имеющим специфичность или направленность в отношении сайта-мишени, и можно получать с высоким выходом комплекс радиоактивного Zr, имеющий специфичность или направленность в отношении сайта-мишени, в состоянии, когда в достаточной степени поддерживается специфичность или направленность нацеливающего средства в отношении сайта-мишени.

[0058]

В случае, когда нацеливающее средство включает пептид, предпочтительно, когда группа атомов включает цепочечный пептид, циклический пептид или их комбинацию, белок или антитело, или его фрагмент, которые специфически связываются с конкретной

молекулой.

Примеры такой группы атомов включают пептиды, имеющие три или более составляющих аминокислотных остатков, такие как антитела (иммуноглобулины) IgG, IgA, IgM, IgD и IgE классов, фрагменты антител, такие как Fab фрагменты и F(ab')<sub>2</sub> фрагменты, и пептидные аптамеры. Кроме того, аминокислота, образующая такое нацеливающее средство, может быть природный или синтетической.

На молекулярную массу упомянутой выше группы атомов, включающей пептид, не накладывают конкретных ограничений.

[0059]

Различные пептиды, которые могут быть использованы в качестве нацеливающего средства, могут быть синтезированы хорошо известными традиционными методами, такими как метод жидкофазного синтеза, метод твердофазного синтеза, метод автоматизированного пептидного синтеза, метод рекомбинации генов, метод фагового дисплея, перепрограммирование генетического кода и метод случайного нестандартного комплексного обнаружения пептидов (RAPID). При синтезе различных пептидов, функциональные группы используемых аминокислот, в случае необходимости, могут быть подвергнуты защите.

[0060]

В случае, когда нацеливающий фрагмент представляет собой группу атомов, содержащую нуклеиновую кислоту, предпочтительно, когда группа атомов представляет собой группу атомов, содержащую антисмысловую нуклеиновую кислоту, малую интерферирующую РНК, микроРНК, аптамер на основе нуклеиновой кислоты, имитатор нуклеиновой кислоты, сРГ олигомерную нуклеиновую кислоту или пептидную нуклеиновую кислоту, которые специфически связываются с конкретной молекулой. Кроме того, нуклеиновое основание, образующее такое нацеливающее средство, может представлять собой природные нуклеиновые основания, такие как дезоксирибонуклеиновая кислота и рибонуклеиновая кислота, или синтетические нуклеиновые основания.

[0061]

Группа атомов, содержащая описанную выше нуклеиновую кислоту, которая может быть использована в настоящем изобретении, может быть получена обычным известным методом. Например, в случае аптамера на основе нуклеиновой кислоты, аптамер на основе нуклеиновой кислоты, который специфически связывается с конкретным веществом-мишенью, таким как белок, может быть получен методом систематической эволюции лигандов экспоненциальным обогащением (SELEX).

[0062]

В случае, когда соединение-лиганд, содержащее клик-реакционноспособную группу атомов, используют в качестве соединения-лиганда, содержащего реакционноспособную группу атомов, которую связывают с нацеливающим средством, используемым в настоящем изобретении, может быть соответствующим образом использована клик-

реакционноспособная группа атомов, образованная из известного реагента, который может быть использован для клик-реакции.

"Реакционноспособная группа атомов" в настоящем изобретении относится к химической структуре, которая непосредственно подвергается реакции для связывания одного соединения с другим соединением. Примеры такой реакционноспособной группы атомов включают, но этим не ограничивая, клик-реакционноспособные группы атомов.

[0063]

С точки зрения упрощения проведения процесса реакции, предпочтительно, когда клик-реакционноспособная группа атомов в качестве реакционноспособной группы атомов представляет собой группу атомов, которая может быть использована для проведения клик-реакции в отсутствие металлического катализатора, и ее примеры включают алкинильную группу, азидогруппу и диен или диенофил, такой как 1,2,4,5-тетразин, и алкенильную группу.

[0064]

Клик-реакция представляет собой реакцию комбинации алкина и азиды или комбинации диена и диенофила, такого как 1,2,4,5-тетразин, и алкена. Конкретные примеры клик-реакции такой комбинации групп атомов включают реакцию циклоприсоединения Хьюсгена и реакцию Дильса-Адлера с обратной зависимостью в потребности в электронах.

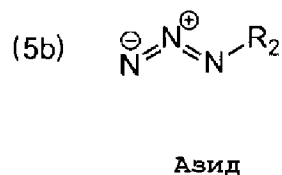
[0065]

Обычно, химическая структура, полученная путем проведения клик-реакции комбинации алкина и азиды, содержит скелет триазола, и химическая структура, полученная путем проведения клик-реакции комбинации 1,2,4,5-тетразина и алкена в качестве комбинации диена и диенофила, содержит скелет пиридазина. Поэтому, скелет триазола может быть сформирован путем проведения клик-реакции в случае, когда клик-реакционноспособная группа атомов, которая может содержаться в реакционноспособной группе атомов, которую связывают с нацеливающим средством, представляет собой группу атомов, содержащую алкин или азид. В качестве варианта, скелет пиридазина может быть сформирован путем проведения клик-реакции в случае, когда клик-реакционноспособная группа атомов, которая может содержаться в реакционноспособной группе атомов, которую связывают с нацеливающим средством, представляет собой группу атомов, содержащую 1,2,4,5-тетразин или алкен в качестве диена или диенофила.

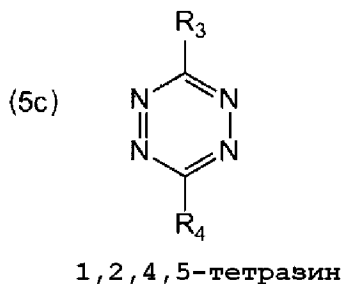
[0066]

Конкретные примеры клик-реакционноспособной группы атомов включают группу атомов, содержащую дибензилциклооктин (DBCO) в качестве алкина (формула (5a)), группу атомов, содержащую азидогруппу в качестве азиды (формула (5b)), группу атомов, содержащую 1,2,4,5-тетразин (формула (5c)), и группу атомов, содержащую транс-циклооктен (TCO) в качестве алкена (формула (5d)), представленные следующими формулами.

[0067]



[0068]



[0069]

В формуле (5a), R<sub>1</sub> представляет сайт связывания с группой атомов, включающей соединение-лиганд или нацеливающее средство.

В формуле (5b), R<sub>2</sub> представляет сайт связывания с группой атомов, включающей соединение-лиганд или нацеливающее средство.

В формуле (5c), один из R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> представляет сайт связывания с группой атомов, включающей соединение-лиганд или нацеливающее средство, а другой представляет атом водорода, метильную группу, фенильную группу или пиридинильную группу.

В формуле (5d), R<sub>5</sub> представляет сайт связывания с группой атомов, включающей соединение-лиганд или нацеливающее средство.

[0070]

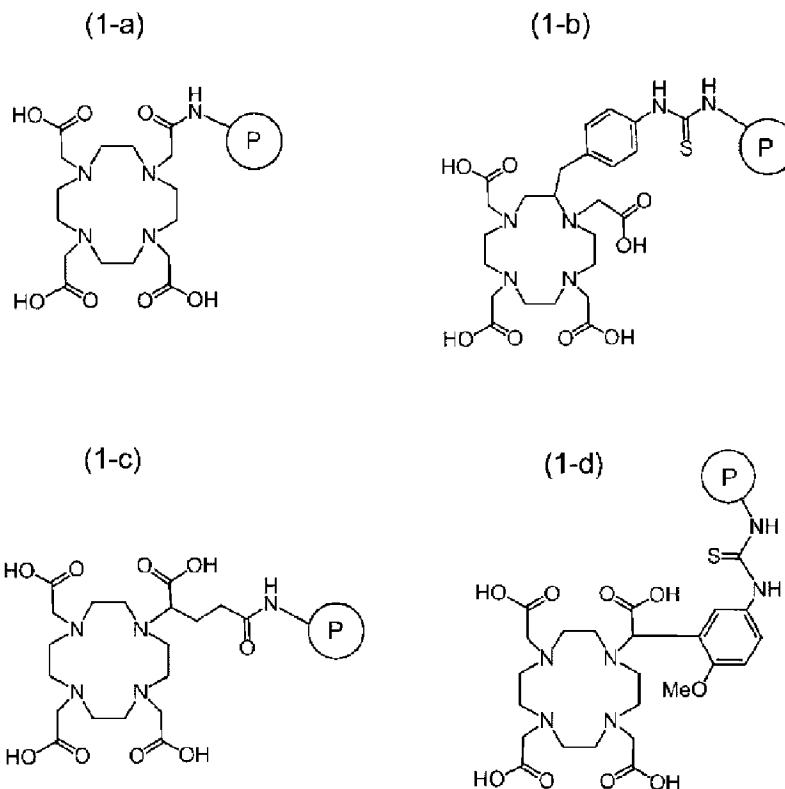
В случае, когда клик-реакционноспособную группу атомов вводят в соединение-лиганд, она может быть введена с использованием различных выпускаемых промышленностью реагентов. Конкретно, в случае, когда группу атомов, содержащую дибензилциклооктин (DBCO), вводят в качестве клик-реакционноспособной группы атомов, например, могут быть использованы реагенты DBCO, такие как DBCO-С6-Кислота, DBCO-Амин, DBCO-Малеимид, DBCO-PEG кислота, DBCO-PEG-NHS эфир, DBCO-PEG-Спирт, DBCO-PEG-амин, DBCO-PEG-NH-Вос, карбоксиродамин-PEG-DBCO, сульфородамин-PEG-DBCO, TAMRA-PEG-DBCO, DBCO-PEG-Биотин, DBCO-PEG-DBCO, DBCO-PEG-Малеимид, TCO-PEG-DBCO и DBCO-mPEG.

[0071]

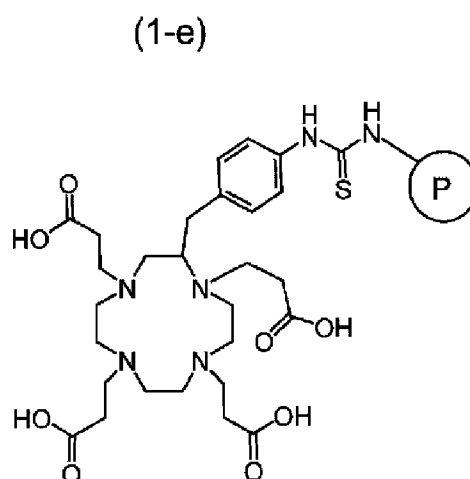
В качестве подходящего соединения-лиганда, используемого в настоящем изобретении, например, может быть использовано соединение-лиганд, имеющее структуру, представленную любой из следующих формул (1-a) - (1-e), но соединение-лиганд не ограничивается этими соединениями. Даже в случае соединения-лиганда, имеющего любую структуру, в достаточной степени проявляется эффект стабильного улучшения индекса мечения. В каждой из следующих формул, Р представляет группу атомов,

содержащую реакционноспособную группу атомов, или группу атомов, содержащую нацеливающее средство. С точки зрения стабильного улучшения индекса мечения, более предпочтительно использовать соединение-лиганд, имеющее структуру, представленную приведенной ниже формулой (1-b), (1-d) или (1-e).

[0072]



[0073]



[0074]

В случае, когда используют соединение-лиганд формулы (1), содержащее клик-реакционноспособную группу атомов, также предпочтительно, чтобы соединение-лиганд и клик-реакционноспособная группа атомов были связаны косвенно линкерной структурой, представленной следующей формулой (P). Эта структура представляет собой структуру, образованную из этиленгликоля, и в формуле (P), n представляет собой предпочтительно

целое число от 2 или более и до 10 или менее, более предпочтительно, целое число от 2 или более и до 8 или менее.

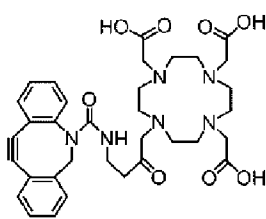
[0075]



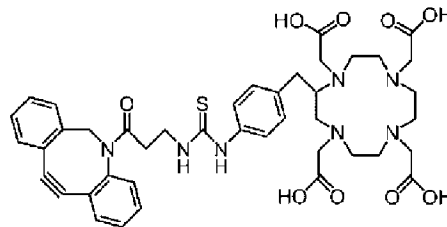
[0076]

На структуру соединения-лиганда, содержащего клик-реакционноспособную группу атомов, не накладывают конкретных ограничений, при условии, что проявляется эффект настоящего изобретения, но, более предпочтительно, иметь следующую структуру. То есть, более предпочтительно, когда соединение-лиганд содержит по меньшей мере, одну из структур DO3A-DBCO, DOTA-DBCO, DO3A-PEG4-DBCO, DO4A-PEG7-Tz и DOTAGA-DBCO, представленных ниже.

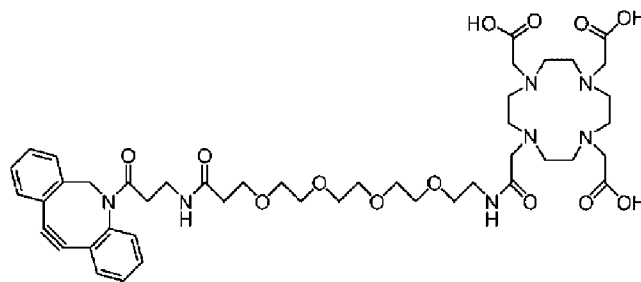
[0077]



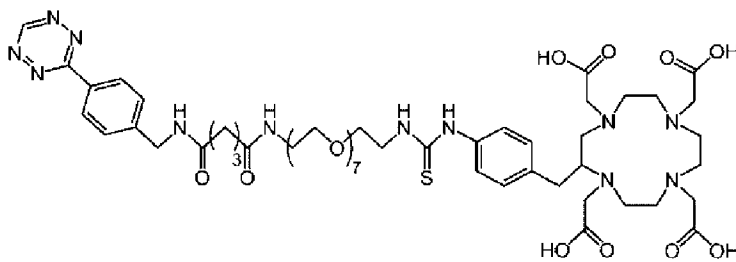
DO3A-DBCO



DOTA-DBCO

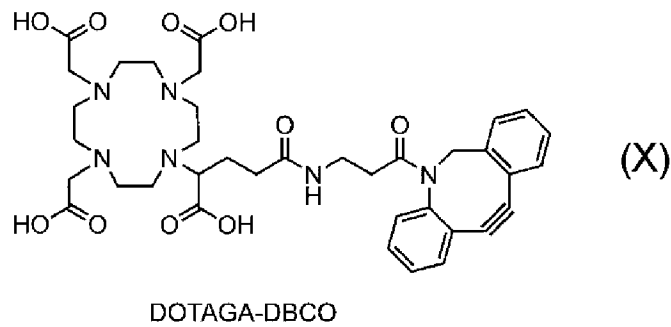


DO3A-PEG4-DBCO



DO4A-PEG7-Tz

[0078]



[0079]

В случае, когда используют соединение-лиганд, содержащее клик-реакционноспособную группу атомов в качестве реакционноспособной группы атомов, например, ион радиоактивного Zr координируют описанным выше методом с соединением-лигандом, и затем проводят клик-реакцию или другую подобную реакцию клик-реакционноспособной группы атомов соединения-лиганда, с которым был скоординирован ион радиоактивного Zr, и клик-реакционноспособной группы атомов нацеливающего средства, в результате чего может быть получен комплекс радиоактивного Zr.

В этом случае, в качестве нацеливающего средства может быть использовано соединение, модифицированное с помощью клик-реакционноспособной группы атомов, которое специфически связано с реакционноспособной группой атомов в соединении-лиганде.

В качестве клик-реакционноспособной группы атомов для модифицирования нацеливающего средства может быть использована такая же группа, как описанная выше. Путем использования такого соединения, может быть получен комплекс радиоактивного Zr, обладающий специфичностью или направленностью на сайт-мишень.

[0080]

Комплекс радиоактивного Zr, образованный путем проведения описанных выше стадий, существует в реакционном растворе в растворенном состоянии. То есть, комплекс радиоактивного Zr может быть получен в форме водной жидкости. Водная жидкость, содержащая комплекс радиоактивного Zr, может быть применена сама по себе или может быть очищена с использованием фильтрования через фильтр, мембранный фильтр, колонку, заполненную различными наполнителями, с использованием метода хроматографии и других подобных методов.

[0081]

Примеры стадии, которую проводят после получения комплекса радиоактивного Zr, включают стадию приготовления лекарственной формы радиоактивного лекарственного средства, содержащей комплекс радиоактивного Zr в качестве активного ингредиента. Стадия приготовления лекарственной формы может быть осуществлена путем добавления соответствующим образом различных добавок, таких как регулятор величины pH, например, раствор цитратного буфера, раствор фосфатного буфера и раствор боратного буфера, солюбилизующее вещество, например, полисорбат, стабилизатор и



антиоксидант, или путем корректирования концентрации радиоактивного вещества путем разбавления водой или изотоническим раствором, таким как физиологический раствор. Кроме того, стадия приготовления лекарственной формы может включать стадию добавления различных добавок или корректирования концентрации, и затем проведение стерилизующей фильтрации через мембранный фильтр или другое подобное устройство для получения инъекционной лекарственной формы.

[0082]

Примеры заместителя, который может быть использован для  $R_{28}$  в формуле (2) выше, включают атом галогена, насыщенную или ненасыщенную алкильную группу, гидроксильную группу, альдегидную группу, карбоксильную группу, ацильную группу, аминогруппу, нитрогруппу, эфирную группу, изотиоцианатную группу, тиоксигруппу, цианогруппу, амидную группу, имидную группу, фосфатную группу, фенильную группу, бензильную группу и пиридилную группу. Один из этих заместителей может быть использован в единственном числе, или может быть использована комбинация двух или более этих заместителей.

#### ПРИМЕРЫ

[0083]

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на примеры. Однако эти примеры никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения. Приведенные далее примеры проводили при атмосферном давлении. В таблице 1 ячейка, обозначенная как "-", означает, что она не содержит данных.

[0084]

Пример 1 и сравнительный пример 1

В качестве радиоактивного Zr использовали  $^{89}\text{Zr}$ . DOTA (в формуле (1) выше,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  и  $R_{14}$  все представляют собой группы  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ", и  $R_{15}$  представляет собой атом водорода) использовали в качестве соединения-лиганда.

[0085]

Упомянутое выше соединение-лиганд растворяли в воде для инъекции с целью приготовления водного раствора, содержащего 10 ммоль/л упомянутого выше соединения-лиганда.

В реакционном сосуде (стеклянном флаконе) смешивали 7,5 мкл водного раствора соединения-лиганда, 25 мкл раствора, содержащего ион  $^{89}\text{Zr}$  (растворитель: 0,1 моль/л водный раствор хлористоводородной кислоты, концентрация радиоактивности: 3,4 ГБк/мл, удельная активность: 11,4 МБк/нмоль) в качестве источника радиоактивного Zr, и 12,5 мкл 0,13 моль/л буфера уксусная кислота-ацетат натрия (pH 5,5) в качестве буфер-содержащего водного раствора.

В примере 1, затем добавляли 300 ммоль/л водный раствор, полученный путем растворения гентизиновой кислоты формула (2b) выше), в качестве добавки в воде для инъекции, для того чтобы достигнуть конечной концентрации, представленной в таблице 1 ниже.

В сравнительном примере 1, гентизиновую кислоту не добавляли.

Таким способом приготавливали реакционные растворы, имеющие различные концентрации и величины рН, представленные в таблице 1 ниже. Все реакционные растворы не содержали органического растворителя.

[0086]

Затем, при поддержании требуемой величины рН каждого реакционного раствора, реакционный раствор нагревали при температуре нагревания 70°C и времени нагревания 1 час с получением раствора, содержащего комплекс  $^{89}\text{Zr}$  в виде Zr-меченого соединения.

[0087]

Используя тонкослойную хроматографию (фирмы Agilent Technologies, Inc., номер модели: iTLC-SG, проявляющий растворитель: вода/ацетонитрил (1 : 1)), 2 мкл полученного раствора комплекса  $^{89}\text{Zr}$  подвергали проявлению при расстоянии проявления 10 см.

Тонкослойную хроматограмму после проявления вводили в TLC анализатор (GITA Star), и измеряли суммарное количество импульсов активности  $^{89}\text{Zr}$ , включая непрореагировавший  $^{89}\text{Zr}$ , и количество импульсов активности комплекса  $^{89}\text{Zr}$  в растворе комплекса  $^{89}\text{Zr}$ . Затем, рассчитывали процент импульсов радиоактивности комплекса  $^{89}\text{Zr}$  относительно суммарного количества импульсов  $^{89}\text{Zr}$  в качестве индекса мечения (%). Индекс мечения указывает на степень протекания реакции мечения, и более высокий индекс мечения означает, что образуется более высокое количество целевого меченого радиоактивным Zr соединения, и что реакция мечения протекает эффективно. Результаты представлены в таблице 1 ниже.

[0088]

Пример 2 и сравнительный пример 2

В данных примерах, соединение-лиганд, полученное традиционным методом путем связывания p-SCN-Bn-DOTA и физалемина (молекулярная масса: 1265 Да) в качестве цепочечного пептида, использовали в качестве соединения-лиганда. Это соединение-лиганд присутствует в форме, включенной в формулу (1-b) выше. Подробности химической структуры этого соединения-лиганда приведены в следующей формуле (E1).

В примере 2, затем добавляли 300 ммоль/л водный раствор, полученный путем растворения гентизиновой кислоты формула (2b) выше), в качестве добавки в воде для инъекции, для того чтобы достигнуть конечной концентрации, представленной в таблице 1 ниже.

В сравнительном примере 2, гентизиновую кислоту не добавляли.

Таким способом приготавливали реакционные растворы, имеющие различные концентрации и величины рН, представленные в таблице 1 ниже. Каждый из реакционных растворов примера 2 и сравнительного примера 2 содержал DMSO в качестве органического растворителя при конечной концентрации 50 об.%.

Манипуляции и оценку проводили таким же способом, как в примере 1, за исключением добавления DMSO. Результаты представлены в таблице 1 ниже.

[0089]

## Примеры 3-7 и сравнительные примеры 3 и 4

В данных примерах, соединение-лиганд, полученное традиционным методом путем связывания p-SCN-Bn-DOTA и даптомицина (молекулярная масса: 1619 Да) в качестве циклического пептида, использовали в качестве соединения-лиганда. Это соединение-лиганд присутствует в форме, включенной в формулу (1-b) выше. Подробности химической структуры этого соединения-лиганда приведены в следующей формуле (E2).

В примерах 3-7, затем добавляли 300 ммоль/л водный раствор, полученный путем растворения гентизиновой кислоты формула (2b) выше), в качестве добавки в воде для инъекции, для того чтобы достигнуть конечных концентраций в реакционных растворах, представленных в таблице 1 ниже.

В обоих сравнительных примерах 3 и 4, гентизиновую кислоту не добавляли.

Таким способом приготавливали реакционные растворы, имеющие различные концентрации и величины pH, представленные в таблице 1 ниже. Каждый из реакционных растворов примеров 3-7 и сравнительных примеров 3 и 4 содержал DMSO в качестве органического растворителя при конечной концентрации 50 об.%.

Манипуляции и оценку проводили таким же способом, как в примере 1, за исключением добавления DMSO. Результаты представлены в таблице 1 ниже.

[0090]

## Пример 8

Манипуляции и оценку проводили таким же способом, как в примере 1, за исключением того, что осуществляли корректировку, в результате которой концентрация гентизиновой кислоты в реакционном растворе представляла собой концентрацию, представленную в таблице 1 ниже, и что DMSO содержался при конечной концентрации 50 об.%. Результаты представлены в таблице 1.

[0091]

## Пример 9

Манипуляции и оценку проводили таким же способом, как в примере 1, за исключением того, что в качестве добавки использовали салициловую кислоту (формула (2a) выше), и что приготовление осуществляли так, что концентрация салициловой кислоты в реакционном растворе представляла собой концентрацию, представленную в таблице 1 ниже, и что DMSO содержался при конечной концентрации 50 об.%. Результаты представлены в таблице 1.

[0092]

## Пример 10

Манипуляции и оценку проводили таким же способом, как в примере 1, за исключением того, что в качестве добавки использовали протокатеховую кислоту (формула (2c) выше), и что приготовление осуществляли так, что концентрация протокатеховой кислоты в реакционном растворе представляла собой концентрацию, представленную в таблице 1 ниже, и что DMSO содержался при конечной концентрации 50 об.%. Результаты представлены в таблице 1.

[0093]

## Пример 11

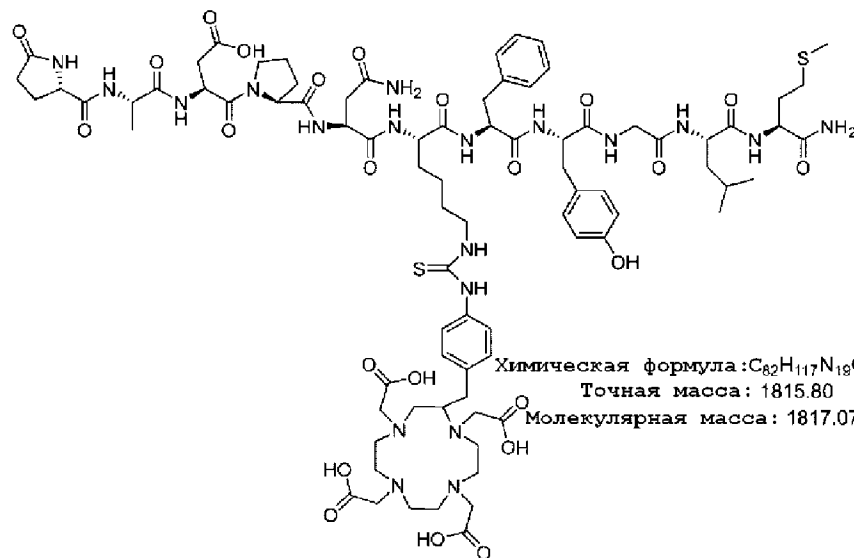
DOTAGA-DVCO (формула (X) выше) в качестве соединения-лиганда растворяли в 0,156 моль/л буфере уксусная кислота-ацетат натрия (pH: 5,5) с получением раствора, содержащего 0,3 ммоль/л соединения-лиганда.

В реакционном сосуде (стеклянном флаконе) смешивали 128,9 мкл упомянутого выше раствора соединения-лиганда и 85,9 мкл раствора, содержащего ион  $^{89}\text{Zr}$  (растворитель: 0,1 моль/л водный раствор хлористоводородной кислоты, концентрация радиоактивности: 8,0 ГБк/мл, удельная активность: 25,4 МБк/нмоль) в качестве источника радиоактивного Zr.

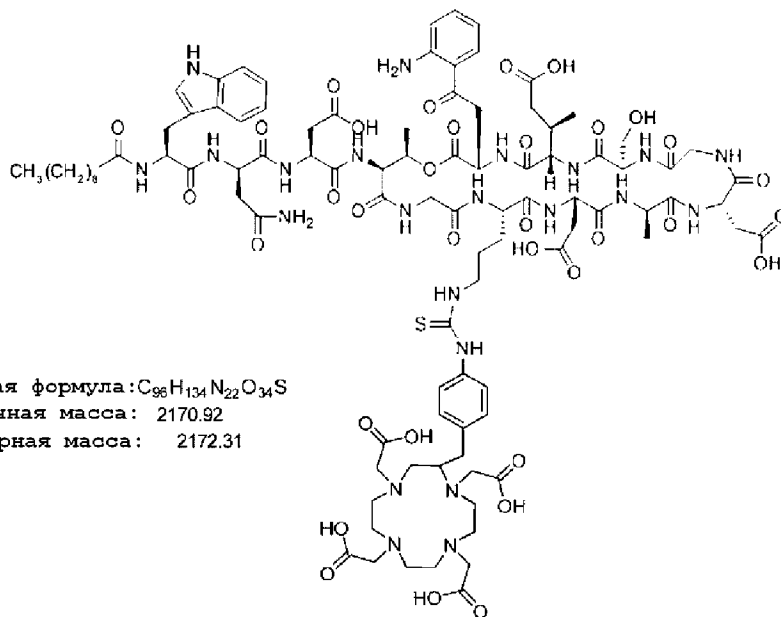
В примере 11, затем добавляли 150 ммоль/л раствор, полученный растворением гентизиновой кислоты в качестве добавки в 0,156 моль/л буфере уксусная кислота-ацетат натрия (pH: 5,5), для того чтобы достигнуть конечной концентрации, представленной в таблице 1 ниже.

Манипуляции и оценку проводили таким же способом, как в примере 1, за исключением использования для растворения буфера уксусная кислота-ацетат натрия. Результаты представлены в таблице 1.

[0094]

**(E1) DOTA - физалемин**

## (E2) DOTA - Даптомидин



[0095]

[Таблица 1]

Композиция реакционного раствора																	
Соединение-лиганд			Радиоактивный Zr				Добавка			Растворимо е в воде органическо е соединение		DM SO	pH	C/A отно шен ие	C/B отно шени е [нмоль /МБк]	B/A отнош ение [МБк /нмоль ]	Индекс мечени я компле кса радиоа ктивно го Zr [%]
Тип	Концент рация [мкмоль/ л]	Моляр ное количе ство А [нмоль ]	Вели чина актив ности в начал е В [МБк ]	Концен трация иона Zr [нмоль/ л]	Колич ество иона Zr [нмоль ]	Тип	Концен трация [ммоль/ л]	Моляр ное количе ство С [нмоль]	Тип	Конц ентра ция [моль /л]							
Сравните льный пример 1	DOTA	100	7,5	85,7	772,9	0,058	-	-	-	Уксус ная кисло та-Na ацета т	0,13	Отс утст вует	5,50	-	-	11,4	0
Пример 1		100	7,5	84,9	765,7	0,057	Генти зиновая кислота	8,5	637,5				4,00	85	7,5	11,3	54
Сравните	DOTA-	100	7,5	85,2	768,4	0,058	-	-	-		При	6,00	-	-	-	11,4	0



Пример 7		100	7,5	170,9	1541,3	0,116	Генти- зиновая кислота	50	3750			5,00	500	21,9	22,8	75
Пример 8		100	7,5	93,7	845,0	0,063	Генти- зиновая кислота	28,8	2163			5,18	288, 4	23,1	12,5	70
Пример 9	ДОТА- дапто- мицин	100	7,5	122,0	1100,3	0,083	Салици- ловая кислота	138,4	10377			5,27	1383 ,6	85,1	16,3	72
Пример 10		100	7,5	101,4	914,5	0,069	Протока- теховая кислота	69,2	5190			4,98	692	51,2	13,5	96
Пример 11	DOTAG А- DBCO	129	27,09	689,0	1549,8	0,466	Генти- зиновая кислота	42,9	12885	0,11	От- сут- ству -ет	4,00	475, 6	18,7	25,4	97



[0096]

Как было описано выше, обнаружено, что в примерах способа получения, в котором реакционный раствор, содержащий добавку, имеющую специфическую структуру, нагревают с целью инициирования реакции, реакция мечения протекает хорошо даже в условиях, когда величина активности в начале проведения реакция является высокой, и высокий индекс мечения может быть достигнут в реакции ионов Zr с соединением-лигандом, содержащим DOTA или производное DOTA, по сравнению со способом получения в сравнительных примерах. Кроме того, также обнаружено, что высокая степень мечения может быть достигнута в способе получения в каждом примере, в котором реакцию проводят путем нагревания при величине pH реакционных растворов в подходящей кислой области. В частности, в примерах 6-10, в которых увеличивали содержание добавки в реакционном растворе, удавалось дополнительно повышать индекс мечения Zr.

[0097]

В таблице не представлены данные о том, что гентизиновую кислоту растворяли до концентрации 900 ммоль/л в 0,78 моль/л буферном растворе уксусная кислота-ацетат натрия (pH 5,5) при 25°C, и величина pH составляла 3,59. Салициловую кислоту растворяли в таком же буферном растворе до концентрации 500 ммоль/л, pH 4,36. Протокатеховую кислоту растворяли в таком же буферном растворе до концентрации 400 ммоль/л, pH 4,77.

Авторы настоящего изобретения также подтвердили, что при использовании этих буферных растворов в качестве реакционных растворов, индекс мечения с использованием DOTA, измеренный методом тонкослойной хроматографии, составляет 50% или более. Кроме того, использование кислоты в качестве добавки имеет преимущество, обусловленное тем, что можно регулировать величину pH реакционного раствора и добавлять заданное количество добавки за один прием, и может быть улучшен индекс мечения.

[0098]

Как описано выше, в настоящем изобретении предлагается способ получения, который позволяет достигать высокого индекса мечения в реакции иона радиоактивного циркония с соединением-лигандом, содержащим DOTA или производное DOTA

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

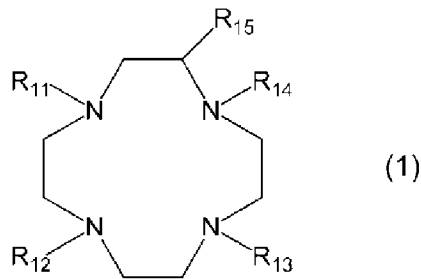
1. Способ получения комплекса радиоактивного циркония, где способ включает стадию реакции иона радиоактивного циркония и соединения-лиганда, представленного формулой (1) ниже, в реакционном растворе с образованием комплекса радиоактивного циркония, где

реакционный раствор имеет:

величину активности иона радиоактивного циркония 60 МБк или более в начале проведения реакции; и

величину активности иона радиоактивного циркония 5 МБк или более на 1 нмоль соединения-лиганда в начале проведения реакции, и

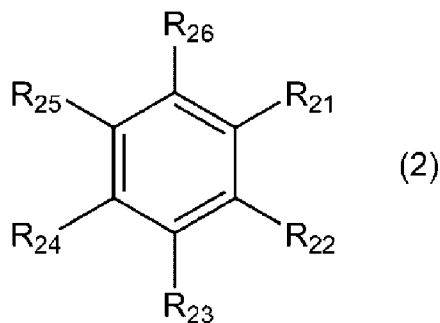
стадию проводят в присутствии добавки, представленной формулой (2) ниже, или ее соли:



где  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ , и  $R_{13}$  каждый независимо представляет группу  $-(CH_2)_pCOOH$ , группу  $-(CH_2)_pC_3H_4N$ , группу  $-(CH_2)_pPO_3H_2$  или группу  $-(CH_2)_pCONH_2$ ,

один из  $R_{14}$  и  $R_{15}$  представляет атом водорода, группу  $-(CH_2)_pCOOH$ , группу  $-(CH_2)_pC_3H_4N$ , группу  $-(CH_2)_pPO_3H_2$ , группу  $-(CH_2)_pCONH_2$  или группу  $-(CHCOOH)(CH_2)_pCOOH$ , а другой один представляет собой группу  $-(CH_2)_pCOOH$ , группу  $-(CH_2)_pC_3H_4N$ , группу  $-(CH_2)_pPO_3H_2$ , группу  $-(CH_2)_pCONH_2$ , реакционноспособную группу атомов, которую связывают с нацеливающим средством, или группу, связанную с нацеливающим средством, и

$p$  каждый независимо представляет целое число от 0 или более и до 3 или менее;



где  $R_{21}$  представляет группу  $-COOH$ , группу  $-CH_2COOH$ , группу  $-CH_2OH$ , группу  $-COOR_{28}$ , группу  $-CONH_2$  или группу  $-CONHR_{28}$ , 1 или более и 3 или менее групп из  $R_{22}$  -  $R_{26}$  представляют гидроксильные группы, остальные группы представляют атомы водорода, и

$R_{28}$  представляет замещенный или незамещенный алкил, замещенный или

незамещенный арил или замещенный или незамещенный алкиларил.

2. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по п. 1, где стадию проводят в условиях, когда величина рН реакционного раствора находится в кислой области.

3. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по п. 2, где стадию проводят в условиях, когда величина рН реакционного раствора составляет от 2,0 или более и до 6,0 или менее.

4. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по любому одному из пп. 1-3,

где используют добавку или ее соль, в которой  $R_{21}$  представляет собой группу -COOH, одна или более и три или менее групп из  $R_{22}$  -  $R_{26}$  представляют собой гидроксильные группы, и остальные группы представляют собой атомы водорода в формуле (2), и

стадию проводят в условиях, когда величина рН реакционного раствора составляет от 2,0 или более и до 6,0 или менее.

5. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по любому одному из пп. 1-4,

где используют добавку или ее соль, в которой  $R_{21}$  представляет собой группу -COOH, одна или более и три или менее групп из  $R_{22}$  -  $R_{26}$  представляют собой гидроксильные группы, и остальные группы представляют собой атомы водорода в формуле (2), и

отношение содержания добавки к величине активности (МБк) иона радиоактивного циркония в начале проведения реакции составляет 5 нмоль/МБк или более.

6. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по любому одному из пп. 1-5,

где используют добавку или ее соль, в которой  $R_{21}$  представляет группу -COOH, оба из  $R_{22}$  и  $R_{25}$  представляют гидроксильные группы, и все из  $R_{23}$ ,  $R_{24}$  и  $R_{26}$  представляют атомы водорода в формуле (2), и

отношение содержания добавки к величине активности (МБк) иона радиоактивного циркония в начале проведения реакции составляет от 5 нмоль/МБк или более и до 125 нмоль/МБк или менее.

7. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по любому одному из пп. 1-6,

где используют добавку или ее соль, в которой  $R_{21}$  представляет группу -COOH, оба из  $R_{22}$  и  $R_{25}$  представляют гидроксильные группы, и все из  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ , и  $R_{26}$  представляют атомы водорода в формуле (2), и

отношение молярного количества (нмоль) добавки к молярному количеству (нмоль) соединения-лиганда составляет от 60 или более и до 1500 или менее.

8. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по любому одному из пп. 1-7,

где реакционный раствор дополнительно содержит воду и растворимое в воде органическое соединение, и

растворимое в воде органическое соединение включает, по меньшей мере, органическое соединение из уксусной кислоты и ее соли, фосфорной кислоты и ее соли, 2-амино-2-(гидрокси-метил)пропан-1,3-диола, 2-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-этансульфоновой кислоты, тетраметиламмония ацетата и аминокислоты с основными свойствами.

9. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по п. 8, где концентрация растворимого в воде органического соединения, содержащегося в реакционном растворе, составляет от 0,01 моль/л или более и до 5,0 моль/л или менее.

10. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по п. 8 или 9, где реакционный раствор содержит уксусную кислоту и ее соль в качестве растворимого в воде органического соединения.

11. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по любому одному из пп. 1-10, где реакционный раствор нагревают до температуры от 30°C или выше и до 100°C или ниже для проведения реакции иона радиоактивного циркония с соединением-лигандом.

12. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по любому одному из пп. 1-11,

где в формуле (1) выше, все из  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  и  $R_{13}$  представляют группы  $-(CH_2)_pCOOH$ , один из  $R_{14}$  и  $R_{15}$  представляет атом водорода или группу  $-(CH_2)_pCOOH$ , другой из  $R_{14}$  и  $R_{15}$  представляет группу  $-(CH_2)_pCOOH$ , реакционноспособную группу атомов, которую связывают с нацеливающим средством, или группу, связанную с нацеливающим средством,

$R_{15}$  представляет атом водорода в случае, когда  $R_{14}$  представляет реакционноспособную группу атомов, которую связывают с нацеливающим средством, или группу, связанную с нацеливающим средством, и

$R_{14}$  представляет атом водорода в случае, когда  $R_{15}$  представляет реакционноспособную группу атомов, которую связывают с нацеливающим средством, или группу, связанную с нацеливающим средством.

13. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по любому одному из пп. 1-12, где нацеливающее средство в формуле (1) выше включает группу атомов, содержащую одну или две или более групп, выбранных из группы, состоящей из цепочечного пептида, циклического пептида, их комбинации, белка, антитела или его фрагмента, фактора роста, антитела Affibody®, антитела UniBody®, нанотела, моносахарида, полисахарида, витамина, антисмысловой нуклеиновой кислоты, малой интерферирующей РНК, микроРНК, аптамера на основе нуклеиновой кислоты, имитатора нуклеиновой кислоты, сРГ олигомерной нуклеиновой кислоты, пептидной нуклеиновой кислоты, липосомы, мицеллы, углеродной нанотрубки и наночастицы.

14. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по п. 12, где в формуле (1) выше, реакционноспособная группа атомов, связываемая с нацеливающим средством

включает азидогруппу, алкинильную группу, диен или диенофил.

15. Способ получения комплекса радиоактивного циркония по любому одному из пп. 1-14,

где ион радиоактивного циркония координируют с соединением-лигандом, используя соединение-лиганд, имеющее реакционноспособную группу атомов, которую связывают с нацеливающим средством в формуле (1) выше, и

реакционноспособную группу атомов затем подвергают реакции с нацеливающим средством.

По доверенности