

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5817977号
(P5817977)

(45) 発行日 平成27年11月18日(2015.11.18)

(24) 登録日 平成27年10月9日(2015.10.9)

(51) Int.Cl. F 1
C O 1 G 99/00 (2010.01) C O 1 G 99/00
G 2 1 G 4/08 (2006.01) G 2 1 G 4/08 T
A 6 1 K 51/00 (2006.01) A 6 1 K 49/02 B

請求項の数 4 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2011-173260 (P2011-173260)	(73) 特許権者	505374783 国立研究開発法人日本原子力研究開発機構 茨城県那珂郡東海村大字舟石川765番地 1
(22) 出願日	平成23年8月8日(2011.8.8)	(73) 特許権者	591031430 株式会社千代田テクノ 東京都文京区湯島1丁目7番12号
(65) 公開番号	特開2013-35714 (P2013-35714A)	(74) 代理人	100074631 弁理士 高田 幸彦
(43) 公開日	平成25年2月21日(2013.2.21)	(72) 発明者	木村 明博 茨城県東茨城郡大洗町成田町4002番 独立行政法人日本原 子力研究開発機構 大洗研究開発センター 内
審査請求日	平成26年5月15日(2014.5.15)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高濃度かつ高放射能をもつテクネチウム-99m溶液の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

アルカリ溶液による、中性子照射された⁹⁹MoO₃ペレットの溶解、ケトン系有機溶剤による溶解液からの^{99m}Tc抽出、^{99m}Tc含有ケトン系有機相と水相の分離、分離された^{99m}Tc含有ケトン系有機相を連続した、一段目が塩基性アルミナカラムで、二段目が酸性アルミナカラムである2種類の異なったアルミナカラムを介して、⁹⁹Moなどを含む不純物の除去及び^{99m}Tcの吸着、並びに^{99m}Tc吸着酸性アルミナカラムから生理食塩水を用いて溶離する段階とから成る高濃度テクネチウム-99m溶液の製造方法において、

前記アルカリ溶液が、6M-NaOH溶液又は6M-KOH溶液であることを特徴とする高濃度かつ高放射能をもつテクネチウム-99m溶液の製造方法。

【請求項2】

請求項1に記載の製造方法において、前記酸性アルミナカラムに使用するアルミナとして、粒子径が均一なアルミナを0.1M-HNO₃中で24時間以上処理した酸性アルミナを使用することを特徴とする高濃度かつ高放射能をもつテクネチウム-99m溶液の製造方法。

【請求項3】

請求項1又は2に記載の製造方法において、前記2種類の異なったアルミナカラムのうち、^{99m}Tcを吸着する酸性アルミナカラムの径がφ10~14mmの範囲にあることを特徴とする高濃度かつ高放射能をもつテクネチウム-99m溶液の製造方法。

【請求項4】

請求項1乃至3のいずれかに記載の製造方法において、前記ケトン系有機溶媒がメチル

エチルケトン溶液であることを特徴とする高濃度かつ高放射能をもつテクネチウム-99m溶液の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般にテクネチウム-99m(^{99m}Tc)製剤の利用を目的として、高濃度かつ高放射能をもつ ^{99m}Tc 溶液を、短時間で大量に得るための製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

^{99m}Tc は核医学診断のために世界で幅広く利用されている。その ^{99m}Tc は、通常、親核種であるモリブデン-99 (^{99}Mo) を吸着させたジェネレータから得られる。薬剤メーカーでは大型のジェネレータを使用して ^{99m}Tc 製剤を製造しているが、病院などでは小型のジェネレータを使用して ^{99m}Tc 製剤を製造するか（例えば、特許文献1を参照）、薬剤メーカーから直接 ^{99m}Tc 製剤として供給を受けて利用している。

10

【0003】

^{99m}Tc はその親核種である ^{99}Mo の β^- 崩壊により生成されるが、従来の ^{99}Mo 製造法では、濃縮ウランを原料とし、原子炉で照射（以下、(n,f)法）を行い、複雑な工程を経て、 ^{99}Mo を抽出している。 $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ 反応（以下、(n, γ)法）により製造された ^{99}Mo から100 Ci(3.7TBq)を超える大量の ^{99m}Tc を商業レベルで製造する方法の概要が非特許文献1に記載されている。その概要は、「三酸化モリブデンに中性子を照射した250g（比放射能1Ci(3.7x10¹⁰Bq)/gMoO₃)をKOH溶液に溶解する。その溶液は、還元による沈殿を防ぐため90~95℃の環境下で空気バブリングされ、MEKを加えて、バブリングによる攪拌でメチルエチルケトン(MEK)に ^{99m}Tc を抽出する。この抽出液を水相と分離して蒸発容器に移し、加熱によりMEKを蒸発・乾固する。残った ^{99m}Tc は、生理食塩水で溶解し、製品とする。」という内容になっている。

20

【0004】

また、非特許文献2には、本発明の製造方法を実施するための製造装置の基本となる、実験室規模の ^{99m}Tc 製造装置が開示されている。この文献が開示された製造装置では、高品質の ^{99m}Tc を抽出するため、装置の最終段に、直列接続された塩基性アルミナカラムと酸性アルミナカラムを備えている。ここには、塩基性アルミナカラムでは、 ^{99}Mo などの不純物を除去し、 ^{99m}Tc を酸性アルミナカラムに吸着させた後、水で酸性アルミナカラムからMEKを除き、生理食塩水で ^{99m}Tc を溶離することができる旨示されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開2011-105567

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】R.E.BOYD, Radiochimica Acta, 30, 123-145(1982).

【非特許文献2】Sankha Chattopadhyay, et. al., Appl. Radiat. Isot, 68, 1-4(2010)

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

^{99m}Tc の親核種の ^{99}Mo は、現状、原子炉内での ^{235}U の核分裂を利用する(n,f)法により、生産されている。この(n,f)法は、370 TBq・g⁻¹以上の高い比放射能の ^{99}Mo が得られる反面、核燃料を扱うこと、多種・多量に生成する核分裂生成物から ^{99}Mo を分離しなければならないこと、ウランを含む大部分の核分裂生成物がそのまま放射性廃棄物となることなどの欠点を持っている。

【0008】

50

そのため、本発明では、 ^{99}Mo を得るための方策の1つとして、原子炉内で ^{98}Mo の中性子捕獲反応を利用する中性子放射化法を採用する。この方法は、天然のMo中に約24%存在する ^{98}Mo と中性子との(n, γ)法を利用するもので、製造工程が簡単、放射線の遮蔽が容易、放射性廃棄物の発生が少ないなどの長所がある反面、得られる ^{99}Mo の比放射能が74 GBq \cdot g $^{-1}$ 前後と、(n, f)法に比べて4桁も低いという欠点がある。そのため、小型ジェネレータとして使うために、かなりの工夫が必要となり、その利用は限られている。そこで考え出されたのが、薬剤メーカーで製造される $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤用の、大量かつ高濃度の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を、(n, γ)法から得ようとするものである。

【0009】

(n, γ)法により100 Ci(3.7TBq)を超える大量の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を商業レベルで製造する製造方法の概要が先に説明した非特許文献1に記載されているが、この方法は、抽出後の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を含んだMEKの蒸発操作に長時間要し、かつ、MEKの相分離の際、水相が僅量混入することにより得られる製品が若干着色してしまう恐れもある。そのため、この蒸発操作を避ける方法が望まれている。

10

【0010】

また、先に説明した非特許文献2の製造装置は、水相を除去する機能を有するアルミナカラムを使用していることから、得られる製品が着色されることもなく、高品質の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶液が得られるが、まだ実験室規模の装置であって、すなわち高々500 mCi(18.5 GBq)の取り扱いに過ぎず、短時間で、大量かつ高濃度の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を生産するためには、様々な研究開発が求められている。

20

【0011】

したがって、本発明の目的は、上記従来技術によって時間当たり製造される $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶液の量及び濃度を格段に超え、実用に供することができる、高濃度かつ高放射能をもつ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶液を、短時間で大量に得るための製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本願発明者は、従来開発された製造装置と類似の製造装置を使用し、その製造方法に抜本的な改良、すなわち、三酸化モリブデン(MoO_3)を溶解する溶液のアルカリ濃度を高める、好ましくは、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を抽出するに際用いるケトン系有機溶剂量を減量する、さらに、好ましくは、粒子径が均一なアルミナを0.1M- HNO_3 中で24時間以上処理した酸性アルミナを使用する、さらに、好ましくは、酸性アルミナを充填するカラムを ϕ 10~14mmにすることにより、従来のGBq単位とは異なるTBqの単位の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を得ることに成功した。実際には、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と同族で化学的性質が類似しているレニウム(Re)を利用して、大量かつ高濃度の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶液を得るための製造方法を明らかにした。これにより、2.5TBq(69Ci)から36TBq(966 Ci)までの $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を製造することができるようになった。

30

【0013】

具体的には、本発明の一つの観点に係る高濃度 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶液の製造方法では、アルカリ溶液による照射された MoO_3 ペレットの溶解、ケトン系有機溶剤による溶解液からの $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 抽出、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 含有ケトン系有機相と水相の分離、分離された $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 含有ケトン系有機相を連続した2種類のアルミナカラム(一段目が塩基性アルミナカラム、二段目が酸性アルミナカラム)を介した、 ^{99}Mo などを含む不純物の除去及び $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の吸着濃縮、並びに $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 吸着酸性アルミナカラムから生理食塩水を用いて溶離する段階とから成る高濃度テクネチウム-99m溶液の製造方法において、前記アルカリ溶液が、6M-NaOH溶液又は6M-KOH溶液であり、これによって、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶液の品質を最高に保ちながら、生産効率を最大としている。

40

【0014】

上述の製造方法においては、酸性アルミナカラムに使用するアルミナとして、粒子径が均一なアルミナを0.1M- HNO_3 中で24時間以上処理した酸性アルミナを使用することが好ましい。

【0015】

上述の製造方法においては、さらに、前記2種類の異なったアルミナカラムのうち、 $^{99\text{m}}$

50

Tcを吸着する酸性アルミナカラムの径がφ10~14mmの範囲にあることが好ましい。

【発明の効果】

【0016】

本発明の方法によれば、 $^{99}\text{MoO}_3$ ペレットを溶解させるアルカリ溶液として、6M-NaOH溶液又は6M-KOH溶液を用いることで、 $^{99}\text{MoO}_3$ ペレットの溶解に使用する液量を最小に抑えられ、生産の効率化が図れる。

【0017】

また、本発明によれば、従来のGBqの単位とは大きく異なる2.5TBq(69Ci)から36TBq(966Ci)規模の高濃度かつ高放射能をもつ ^{99m}Tc を、短時間で大量に抽出分離・濃縮でき、(n,f)法により製造した ^{99}Mo から得られる ^{99m}Tc 溶液と同等の放射能濃度の ^{99m}Tc 溶液を得ることができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】 $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ 抽出分離・濃縮装置の概念図。

【図2】アルミナカラムを用いたReの溶離曲線を示す図。

【図3】 ^{99m}Tc 換算放射能と回収率との関係を示す図。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明では、 $^{99}\text{MoO}_3$ ペレットを溶解した溶解液から ^{99m}Tc を直接MEKに抽出分離する従来の方法と、アルミナカラムを用いて ^{99m}Tc を精製し、濃縮する従来の方法を組み合わせた、 ^{99m}Tc 製造装置を使用し、 ^{99m}Tc の製造過程において使用される各種液体の成分や液量を最適化することで、高品質を保持しながら、高効率に ^{99m}Tc を分離し、濃縮するようにしている。

20

【0020】

本装置の概念設計及び実用化のために、各系統におけるシステム設計を行った。以下にその実施例を示す。ここでは、 $^{99}\text{MoO}_3$ ペレットを溶解するためのアルカリ溶液としてNaOHを使用し、溶解液から ^{99m}Tc を抽出するための溶液としてメチルエチルケトン(MEK)を使用した。しかし、前述の特許文献1にも説明されているように、NaOHの代わりに同様の機能を有するKOHを使用しても良く、MEKの代わりにアセトンなどの他のケトン系有機溶媒を使用しても良い。

30

【実施例】

【0021】

図1は、本発明に係る $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ 抽出分離・濃縮装置の概念図を示したものである。本装置は、主に $^{99}\text{MoO}_3$ ペレット溶解槽10、 ^{99m}Tc 抽出槽20、 ^{99m}Tc 分離槽30、不純物除去カラム40及び ^{99m}Tc 濃縮カラム50から構成されている。さらに各槽には洗浄ライン等を設け、 ^{99m}Tc 製剤の抗体標識の妨害となる不純物を除去できる構造になっている。

【0022】

三角フラスコ、スターラなどで構成される $^{99}\text{MoO}_3$ ペレット溶解槽10では、中性子照射された $^{99}\text{MoO}_3$ ペレットを、スターラを用いてアルカリ溶液中で溶解する構造となっている。また、 ^{99m}Tc 抽出槽20では、攪拌機により効率よく ^{99}Mo 溶解液から ^{99m}Tc をMEKへ直接抽出できる構造となっている。次に、得られた ^{99m}Tc 含有MEK相は、分液ロート等で構成される ^{99m}Tc 分離槽30に移され ^{99m}Tc 含有MEK相とアルカリ溶液の水相を分離し、 ^{99m}Tc 含有MEK相のみを採取できる構造となっている。塩基性アルミナが充填された不純物除去カラム40では、 ^{99m}Tc 含有MEK中に含まれる ^{99}Mo などの不純物が除去される。酸性アルミナが充填された ^{99m}Tc 濃縮カラム50では、 ^{99m}Tc 含有MEK相から ^{99m}Tc を吸着させ、その後、少量の生理 ^{99m}Tc 食塩水で溶離し、濃縮する構造となっている。

40

【0023】

ここで、以下の試験においては、上述の酸性アルミナとして、粒子径が均一なアルミナを0.1M-HNO₃中で24時間以上処理した酸性アルミナを使用した。なお、そのような酸性アルミナを充填する ^{99m}Tc 濃縮カラム50の径は、 ^{99m}Tc の吸着効率を良くし、かつ少量の生理

50

食塩水で効率良く ^{99m}Tc を溶離させるため、 ϕ 10~14mmの範囲にあることが好ましい。

1) NaOHによる MoO_3 溶解試験

【0024】

$^{99}\text{MoO}_3$ ペレット溶解槽10において、中性子照射された MoO_3 ペレットのNaOH溶液による溶解条件を決定するための MoO_3 溶解試験を行った。まず、NaOH濃度を順次変えMEKと混合し、5分間攪拌した。その水相とMEK相の界面状態等から考察し、NaOHの濃度は6Mに決定した。このアルカリ溶液の濃度は7Mや8Mなど高い値ほど全体の体積を低減でき、システムを小型化できるので好ましいが、実験結果から6Mを超えると溶解後、沈殿が生じ始めるため、6Mが最適であることがわかった。

【0025】

次に、 MoO_3 を溶解するために必要な6M-NaOH量を決定するため、6M-NaOHの液量を順次変え MoO_3 を溶解した。その結果、 MoO_3 の量50gに対し100mlの割合が適当であった。

2) MEKによる溶媒抽出試験

【0026】

^{99m}Tc 抽出槽20において、溶解液からMEKによる ^{99m}Tc 抽出条件を決定するための溶媒抽出試験を行った。アルカリ溶液と液量を順次変えたMEKを混合し、5分間攪拌した。水相とMEK相をそれぞれ分離回収し容量を測定した。その結果、6M-NaOH 300mlに対し、MEK 60mlの時にMEK相の90%以上を回収できることが確認できた。即ち、6M-NaOH溶液:MEK=5:1の割合で、 ^{99m}Tc をMEK相に効率的に分離・濃縮することができた。このようにNaOHの濃度を最適化することで、必要とするMEKの量を低減することができる。

3) アルミナカラムからのレニウム(Re)溶離試験

【0027】

Tcと同族であるReを用いた、Re溶離試験を行った。 ^{99m}Tc の放射能2.5TBq(69Ci)から36TBq(966Ci)相当のReを使用した。6M-NaOH 150mlにReを溶解した溶液にMEK 30mlを混合し溶媒抽出した。Re含有MEKを塩基性アルミナカラム、酸性アルミナカラムの順に通液した。これらのカラムにはアルミナがそれぞれ5g充填されている。Reを吸着した酸性アルミナカラムに、流速約1ml/minで生理食塩水を通液しReを溶離した。

【0028】

そのRe溶離曲線を図2に、 ^{99m}Tc 換算放射能と回収率との関係を図3に示す。図2は、次のようにして得た結果を示している。すなわち、 ^{99m}Tc の放射能2.5TBq~36TBqに対応したRe含有アルカリ溶液をそれぞれMEKで5分間溶媒抽出し、30分静置後、MEK相を塩基性アルミナで精製して酸性アルミナでReを吸着させる。酸性アルミナに吸着したReは、生理食塩水で溶離する。その過程で、2mlまたは3mlずつ生理食塩水を酸性アルミナに通液し、その回収液をICP-AESでRe量を定量する。その回収作業を合計30mlまで行った結果を示す。縦軸のRe溶離率は、はじめに添加したRe量に対する溶離されたRe量の割合(%)である。また、図3の回収率と放射能の関係を示したグラフは、 ^{99m}Tc の放射能2.5TBq~36TBqに対応したそれぞれのRe量に対して、どれだけの回収率が得られたかを示している。

【0029】

溶離曲線を元に、初期の溶出液3mlを捨て、4mlから15mlの計12mlの溶出液を採取した。この結果、80%以上の回収率でReを回収できること、回収したReすなわち ^{99m}Tc の濃度が元の ^{99}Mo 溶液と比較して10倍以上の ^{99m}Tc 溶液が得られることを確認できた。すなわち、放射能2.5TBq(69Ci)から50TBq(966Ci)の ^{99m}Tc を80%以上回収することが可能である。

【0030】

これまで、 ^{99m}Tc を抽出したMEKの蒸発操作は長時間を要した。さらに、MEK相と水相との分離回収の際、水相がMEK相に僅量混入することにより製品が若干着色してしまう恐れがあった。そのため、これを避ける方法として、 ^{99m}Tc を含んだMEKをアルミナカラムにて精製・濃縮することにより、製品の着色現象を回避でき、操作が簡便で、短時間で処理できることが特徴である。

【0031】

また、本法と類似の手法については、これまで18.5 GBq(500mCi)程度でしか行われてい

10

20

30

40

50

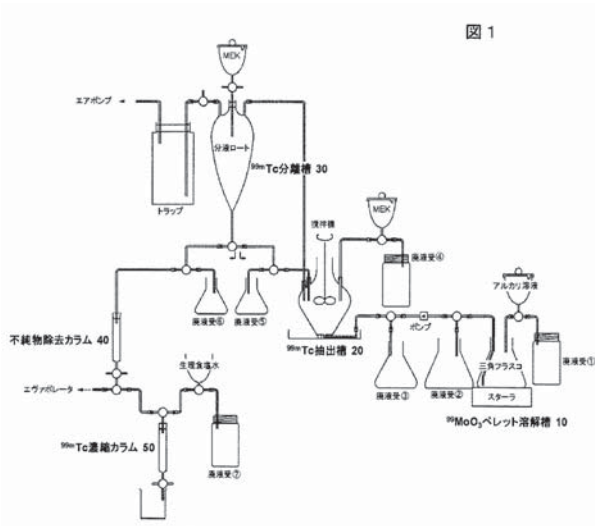
なかったが、本法では、^{99m}Tcと同族で化学的性質が同じであるReを使用してその吸着及び溶離性能を明らかにし、これにより、2.5TBq(69Ci)から36TBq(966Ci)までの大量の放射能の^{99m}Tc製品の製造に適用可能であることが実証された。

【符号の説明】

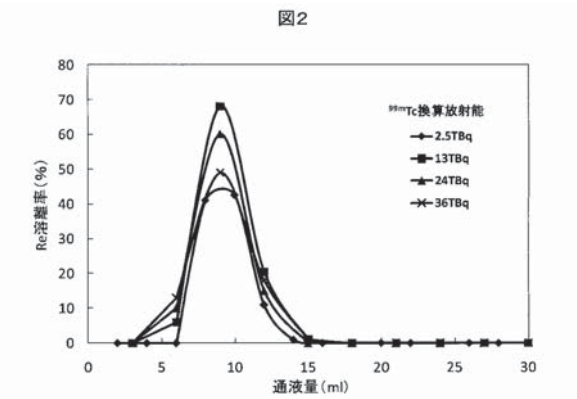
【0032】

- 10 … ⁹⁹Moペレット溶解槽
- 20 … ^{99m}Tc抽出槽
- 30 … ^{99m}Tc分離槽
- 40 … 不純物除去カラム
- 50 … ^{99m}Tc濃縮カラム

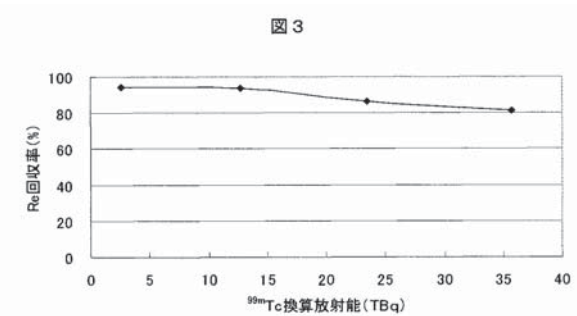
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

- (72)発明者 西方 香緒里
茨城県東茨城郡大洗町成田町4002番
機構 大洗研究開発センター内 独立行政法人日本原子力研究開発
- (72)発明者 土谷 邦彦
茨城県東茨城郡大洗町成田町4002番
機構 大洗研究開発センター内 独立行政法人日本原子力研究開発
- (72)発明者 石原 正博
茨城県東茨城郡大洗町成田町4002番
機構 大洗研究開発センター内 独立行政法人日本原子力研究開発
- (72)発明者 棚瀬 正和
茨城県東茨城郡大洗町成田町3681番地
研究所内 株式会社千代田テクノロ 大洗研
- (72)発明者 藤崎 三郎
茨城県東茨城郡大洗町成田町3681番地
研究所内 株式会社千代田テクノロ 大洗研
- (72)発明者 太田 朗生
茨城県東茨城郡大洗町成田町3681番地
研究所内 株式会社千代田テクノロ 大洗研

審査官 村岡 一磨

- (56)参考文献 米国特許第03436354 (U.S., A)
特表2013-518265 (J.P., A)
国際公開第2011/050728 (WO, A1)
特開昭52-140799 (J.P., A)
米国特許第03382152 (U.S., A)
特開昭54-133295 (J.P., A)
米国特許第04158700 (U.S., A)
特開2011-105567 (J.P., A)
特開2011-002370 (J.P., A)
特開2004-150977 (J.P., A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C01G 99/00
G21G 4/08
A61K 51/00