



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116528904 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 01

(21) 申请号 202180053207.3

(22) 申请日 2021.08.27

(30) 优先权数据

63/071,138 2020.08.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2021/000589 2021.08.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/043754 EN 2022.04.07

(71) 申请人 普罗博开发商业中心

地址 加拿大安大略省汉密尔顿

(72) 发明人 乔·麦肯 贾斯蒂娜·凯利

保罗·比隆

(74) 专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569

专利代理师 赵晓琳

(51) Int.Cl.

A61K 47/12 (2006.01)

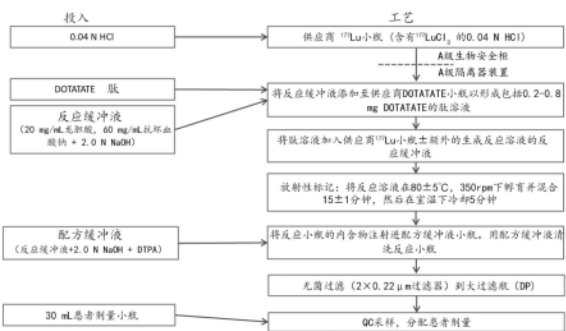
权利要求书8页 说明书30页 附图6页

(54) 发明名称

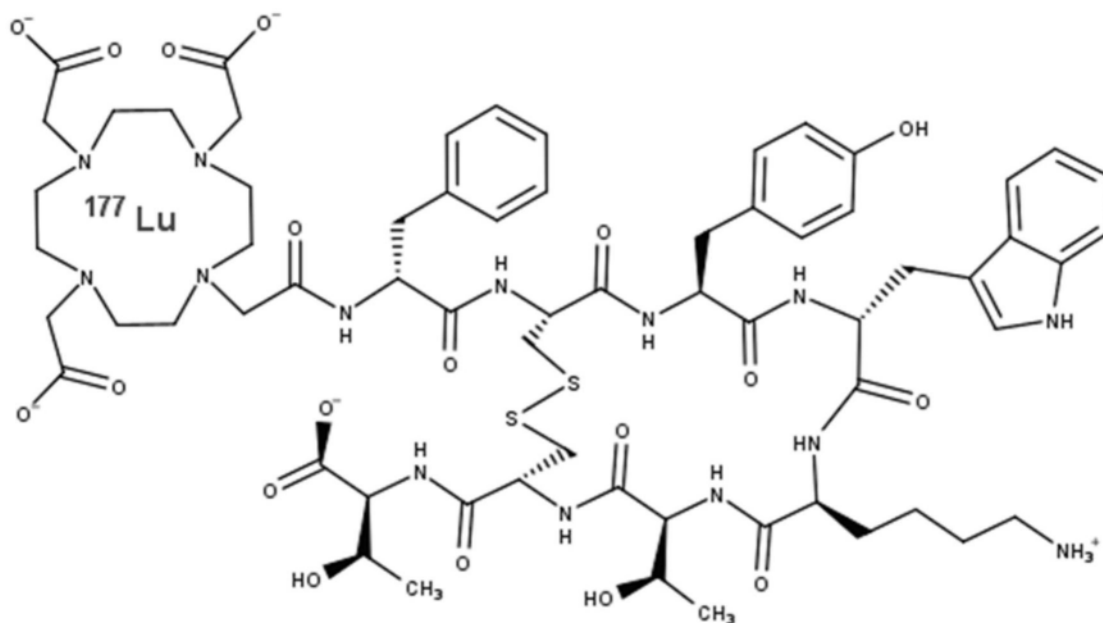
放射性药物和方法

(57) 摘要

本发明提供了放射性药物¹⁷⁷Lu-DOTATATE化合物、组合物和试剂盒。还提供了¹⁷⁷Lu-DOTATATE化合物的合成方法和包括¹⁷⁷Lu-DOTATATE化合物的治疗方法。



1. 一种药物组合物,所述药物组合物包括:
 - (a) 镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的络合物;
 - (b) 一种或多种浓度至少25mg/mL的稳定剂化合物。
2. 权利要求1所述的组合物,其中镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的络合物以至少5mCi/mL的量存在。
3. 权利要求1所述的组合物,其中镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的络合物以至少10mCi/mL的量存在。
4. 权利要求1至3中任一项所述的组合物,其中所述组合物包括两种或多种稳定剂。
5. 权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种抗坏血酸类化合物。
6. 权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种龙胆酸类化合物。
7. 权利要求1至6中任一项所述的组合物,其中所述组合物包括至少一种抗坏血酸类化合物和至少一种龙胆酸类化合物。
8. 权利要求1至7中任一项所述的组合物,其中所述一种或多种稳定剂化合物以30mg/mL或更大的量存在。
9. 权利要求1至7中任一项所述的组合物,其中所述一种或多种稳定剂化合物以40mg/mL或更大的量存在。
10. 权利要求1至7中任一项所述的组合物,其中所述一种或多种稳定剂化合物以50mg/mL或更大的量存在。
11. 权利要求1至10中任一项所述的组合物,其中所述组合物是水性制剂。
12. 权利要求1至11中任一项所述的组合物,其中镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的络合物具有以下结构:



13. 权利要求1至12中任一项所述的药物组合物,其中通过HPLC分析,所述组合物的放射化学纯度在3天内为95%或高于95%。

14. 权利要求1至12中任一项所述的药物组合物,其中通过HPLC分析,所述组合物的放射化学纯度在5天内为95%或高于95%。

15. 一种制备¹⁷⁷Lu-DOTATATE的方法,包括:

在一种或多种稳定剂化合物的存在下混合镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE),

其中所述一种或多种稳定剂化合物以10mg/mL或大于10mg/mL的量存在,

从而形成镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的络合物。

16. 权利要求15所述的方法,其中将包含四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的水性制剂与镱177混合。

17. 权利要求15或16所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂化合物以20mg/mL或大于20mg/mL的量存在。

18. 权利要求15至17中任一项所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂化合物以30mg/mL或大于30mg/mL的量存在。

19. 权利要求15至17中任一项所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂化合物以40mg/mL或大于40mg/mL的量存在。

20. 权利要求15至17中任一项所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂化合物以50mg/mL或大于50mg/mL的量存在。

21. 权利要求15至20中任一项所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂化合物中的每一种以10mg/mL或大于10mg/mL的量存在。

22. 权利要求15至21中任一项所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种抗坏血酸类化合物。

23. 权利要求15至22中任一项所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种龙胆酸类化合物。

24. 根据权利要求15至23中任一项所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种至少10mg/mL的量的龙胆酸类化合物和一种或多种至少30mg/mL的量的抗坏血酸类化合物。

25. 根据权利要求15至23中任一项所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种至少15mg/mL的量的龙胆酸类化合物和一种或多种至少40mg/mL的量的抗坏血酸类化合物。

26. 权利要求15至25中任一项所述的方法,其中加热镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的混合物。

27. 权利要求26所述的方法,其中所述混合物加热60分钟或少于60分钟。

28. 权利要求26所述的方法,其中所述混合物加热50分钟或少于50分钟。

29. 权利要求26所述的方法,其中所述混合物加热40分钟或少于40分钟。

30. 权利要求26所述的方法,其中所述混合物加热30分钟或少于30分钟。

31. 权利要求26所述的方法,其中所述混合物加热20分钟或少于20分钟。

32. 权利要求26所述的方法,其中所述混合物加热15分钟或少于15分钟。

33. 根据权利要求15至32中任一项所述的方法,其中将镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的混合物在约80°C ± 10°C加热。

34. 权利要求15至32中任一项所述的方法,其中将镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的混合物在约80°C $\pm$ 5°C加热。

35. 根据权利要求15至34中任一项所述的方法,还包括加热后冷却所述混合物。

36. 权利要求15至35中任一项的方法,其中在混合之后,将所述镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的络合物与配方组合物混合。

37. 权利要求36所述的方法,其中所述配方组合物是包括一种或多种稳定剂化合物的水性组合物。

38. 权利要求37所述的方法,其中所述配方组合物包括10mg/mL或大于10mg/mL的量的的一种或多种稳定剂化合物。

39. 权利要求37所述的方法,其中所述配方组合物包含20mg/mL或大于20mg/mL的量的的一种或多种稳定剂化合物。

40. 权利要求37所述的方法,其中所述配方组合物包含30mg/mL或大于30mg/mL的量的的一种或多种稳定剂化合物。

41. 权利要求37所述的方法,其中所述配方组合物包含40mg/mL或大于40mg/mL的量的的一种或多种稳定剂化合物。

42. 权利要求37所述的方法,其中所述配方组合物包含50mg/mL或大于50mg/mL的量的的一种或多种稳定剂化合物。

43. 权利要求36至42中任一项所述的方法,其中所述配方组合物还包括一种或多种螯合剂。

44. 权利要求15至43中任一项所述的方法,其中镱177与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的嵌入提供了大于98摩尔当量的¹⁷⁷Lu-DOTATATE。

45. 权利要求15至43中任一项所述的方法,其中镱177与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的嵌入提供了大于99摩尔当量的¹⁷⁷Lu-DOTATATE。

46. 权利要求15至43中任一项所述的方法,其中将镱177的酸性水剂与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)混合。

47. 权利要求15至43中任一项所述的方法,其中将镱177的卤化氢或酸性卤化物水剂与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)混合。

48. 权利要求1至47中任一项所述的方法,其中将镱177的盐酸水剂与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)混合。

49. 一种制备¹⁷⁷Lu-DOTATATE的方法,包括:

在一种或多种抗坏血酸类化合物的存在下,将镱177与包含四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的水性制剂混合,

其中所述一种或多种抗坏血酸类化合物以30mg/mL或大于30mg/mL的量存在,从而形成镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的络合物。

50. 一种制备¹⁷⁷Lu-DOTATATE的方法,包括:

在一种或多种龙胆酸类化合物的存在下,将镱177与包含四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的水性制剂混合,

其中所述一种或多种龙胆酸类化合物以10mg/mL或大于10mg/mL的量存在,从而形成镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的络合物。

51. 一种制备¹⁷⁷Lu-DOTATATE的方法,包括:

在一种或多种稳定剂化合物的存在下,将镧177与包含四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的水性制剂混合,所述一种或多种稳定剂化合物选自一种或多种抗坏血酸类化合物和一种或多种龙胆酸化合物,

其中所述一种或多种稳定剂化合物以10mg/mL或大于10mg/mL的量存在,从而形成镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的络合物。

52. 权利要求51所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂化合物以20mg/mL或大于20mg/mL的量存在。

53. 权利要求51所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂化合物以25mg/mL或大于25mg/mL的量存在。

54. 权利要求51所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂化合物以30mg/mL或大于30mg/mL的量存在。

55. 权利要求51所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂化合物以40mg/mL或大于40mg/mL的量存在。

56. 权利要求51所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂化合物以50mg/mL或大于50mg/mL的量存在。

57. 权利要求51至56中任一项所述的方法,其中所述一种或多种龙胆酸类化合物以10mg/mL或大于10mg/mL的量存在。

58. 根据权利要求51至57中任一项所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种至少10mg/mL的量龙胆酸类化合物和一种或多种至少30mg/mL的量的抗坏血酸类化合物。

59. 根据权利要求51至57中任一项所述的方法,其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种至少15mg/mL的量的龙胆酸类化合物和一种或多种至少40mg/mL的量的抗坏血酸类化合物。

60. 根据权利要求51至57中任一项所述的方法,其中加热镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的混合物。

61. 权利要求60所述的方法,其中所述混合物加热40分钟或少于40分钟。

62. 权利要求60所述的方法,其中所述混合物加热30分钟或少于30分钟。

63. 权利要求60所述的方法,其中所述混合物加热20分钟或少于20分钟。

64. 根据权利要求51至63中任一项所述的方法,其中将镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的混合物在约80°C ± 10°C下加热。

65. 根据权利要求51至64中任一项所述的方法,还包括加热后冷却所述混合物。

66. 权利要求51至65中任一项所述的方法,其中在混合之后,将镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的络合物与配方组合物混合。

67. 权利要求66所述的方法,其中所述配方组合物是包括一种或多种稳定剂化合物的水性组合物。

68. 权利要求67所述的方法,其中所述配方组合物包括10mg/mL或大于10mg/mL的量的的一种或多种稳定剂化合物。

69. 权利要求67所述的方法,其中所述配方组合物包含20mg/mL或大于20mg/mL的量的

一种或多种稳定剂化合物。

70. 权利要求67所述的方法, 其中所述配方组合物包含30mg/mL或大于30mg/mL的量的
一种或多种稳定剂化合物。

71. 权利要求67所述的方法, 其中所述配方组合物包含40mg/mL或大于40mg/mL的量的
一种或多种稳定剂化合物。

72. 权利要求67所述的方法, 其中所述配方组合物包含50mg/mL或大于50mg/mL的量的
一种或多种稳定剂化合物。

73. 权利要求66至72中任一项所述的方法, 其中所述配方组合物还包括一种或多种螯
合剂。

74. 权利要求51至73中任一项所述的方法, 其中镱177与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽
(DOTATATE) 的嵌入提供了大于98摩尔当量的¹⁷⁷Lu-DOTATATE。

75. 权利要求51至73中任一项所述的方法, 其中镱177与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽
(DOTATATE) 的嵌入提供了大于99摩尔当量的¹⁷⁷Lu-DOTATATE。

76. 权利要求51至75中任一项所述的方法, 其中将镱177的卤化氢或酸性卤化物水剂与
四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE) 混合。

77. 权利要求51至75中任一项所述的方法, 其中将镱177的盐酸水剂与四氮杂环十二烷
四乙酸奥曲肽(DOTATATE) 混合。

78. 权利要求51至77中任一项所述的方法, 其中提供的组合物包括1) 镱177和四氮杂环
十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE) 的络合物和2) 浓度为至少25mg/mL的一种或多种稳定剂化
合物。

79. 权利要求78所述的方法, 其中所述组合物包括30mg/mL或大于30mg/mL的量的
一种或多种稳定剂化合物。

80. 权利要求78所述的方法, 其中所述组合物包括40mg/mL或大于40mg/mL的量的
一种或多种稳定剂化合物。

81. 权利要求78所述的方法, 其中所述组合物包括50mg/mL或大于50mg/mL的量的
一种或多种稳定剂化合物。

82. 根据权利要求51至81中任一项所述的方法, 其中所述组合物包括以至少5mCi/mL的
量存在的镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE) 的络合物。

83. 权利要求51至81中任一项所述的方法, 其中所述组合物包括以至少10mCi/mL的
量存在的镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE) 的络合物。

84. 权利要求51至83中任一项所述的方法, 其中所述组合物包括两种或多种稳定剂。

85. 权利要求51至84中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多
种抗坏血酸类化合物。

86. 权利要求51至85中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多
种龙胆酸类化合物。

87. 根据权利要求15至86中任一项所述的方法, 还包括向有需要的患者施用包含镱177
和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE) 的络合物的组合物。

88. 一种治疗癌症患者的方法, 包括:

(a) 在一种或多种稳定剂化合物的存在下, 将镱177与包含四氮杂环十二烷四乙酸奥曲

肽 (DOTATATE) 的水性制剂混合, 所述稳定剂化合物选自一种或多种抗坏血酸类化合物和一种或多种龙胆酸类化合物, 从而形成镧-177 和四氮杂十二烷四乙酸奥曲肽的络合物 (DOTATTE),

其中提供的组合物包括1) 镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的络合物和2) 浓度为至少25mg/mL的一种或多种稳定剂化合物; 以及

b) 向患者施用所述组合物。

89. 权利要求88所述的方法, 其中所述组合物包括30mg/mL或大于30mg/mL的量的一种或多种稳定剂化合物。

90. 权利要求88所述的方法, 其中所述组合物包括40mg/mL或大于40mg/mL的量的一种或多种稳定剂化合物。

91. 权利要求88所述的方法, 其中所述组合物包括50mg/mL或大于50mg/mL量的一种或多种稳定剂化合物。

92. 权利要求88至91中任一项所述的方法, 其中所述组合物包括以至少5mCi/mL的量存在的所述镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的络合物。

93. 根据权利要求88至91中任一项所述的方法, 其中所述组合物包括以至少10mCi/mL的量存在的所述镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的络合物。

94. 权利要求88至93中任一项所述的方法, 其中所述组合物包括两种或多种稳定剂。

95. 权利要求88至94中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种抗坏血酸类化合物。

96. 权利要求88至95中任一项所述的方法, 其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种龙胆酸类化合物。

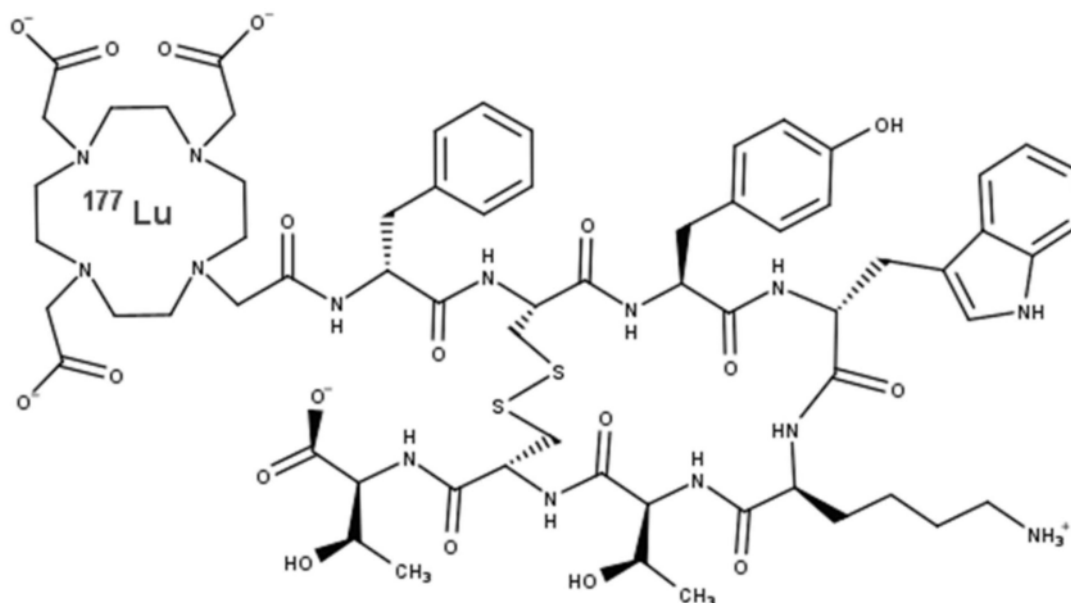
97. 权利要求15至96中任一项所述的方法, 还包括在将抗坏血酸类化合物与镧177和/或四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE)、和/或镧177和/或四氮杂环十三烷四乙酸奥曲肽 (DOTAATE) 的络合物混合之前测定抗坏血酸类化合物的纯度。

98. 根据权利要求97所述的方法, 所述方法包括确定抗坏血酸类化合物在嵌入反应中是有效的, 将所述有效的抗坏血酸类化合物与镧177和/或四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE)、和/或镧177和/或四氮杂环十三烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的络合物混合。

99. 权利要求97或98所述的方法, 其中所述抗坏血酸类化合物是抗坏血酸盐。

100. 权利要求97至99中任一项所述的方法, 其中所述抗坏血酸类化合物是抗坏血酸钠。

101. 权利要求15至100中任一项所述的方法, 其中所述镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的络合物具有以下结构:



102. 权利要求1至101中任一项所述的组合物或方法, 其中所述镥177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的络合物是 ^{177}Lu -DOTATATE(^{177}Lu -奥曲肽)。

103. 通过权利要求15-102中任一项所述的方法获得的¹⁷⁷Lu-DOTATATE。

104.通过权利要求15-102中任一项所述的方法获得的¹⁷⁷Lu-DOTATATE。

105. 一种包括权利要求103或104所述的 ^{177}Lu -DOTATATE的药物组合物。

106. 权利要求105所述的药物组合物,其中所述组合物的放射化学纯度在25℃,3天或3天以上的时间为95%或大于95%。

107. 权利要求105所述的药物组合物,其中所述组合物的放射化学纯度在25℃,5天或3天以上的时间为95%或大于95%。

108. 权利要求105至107中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括一种或多种10mg/mL或大于10mg/mL的量的稳定剂化合物。

109. 权利要求105-107中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括一种或多种20mg/mL或大于20mg/mL的量的稳定剂化合物。

110. 权利要求105至107中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括一种或多种25mg/mL或大于25mg/mL的量的稳定剂化合物

111. 权利要求105至107中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括一种或多种30mg/mL或大于30mg/mL的量的稳定剂化合物。

112. 权利要求105至107中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括一种或多种40mg/mL或大于40mg/mL量的稳定剂化合物。

113. 权利要求105-107中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括一种或多种50mg/mL或大于50mg/mL量的稳定剂化合物。

114. 权利要求108至113中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种抗坏血酸类化合物。

113. 权利要求108至114中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种龙胆酸类化合物。

114. 根据权利要求108至113中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种至少10mg/mL的量的龙胆酸类化合物和一种或多种至少30mg/mL的量的抗坏血酸类化合物。

115. 根据权利要求108至113中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种稳定剂包括一种或多种至少15mg/mL的量的龙胆酸类化合物和一种或多种至少40mg/mL的量的抗坏血酸类化合物。

116. 根据权利要求108至113中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括一种或多种30mg/mL或大于30mg/mL的量抗坏血酸类化合物。

117. 根据权利要求108至113中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括一种或多种40mg/mL或大于40mg/mL的量抗坏血酸类化合物。

118. 权利要求108至117中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括一种或多种10mg/mL或大于10mg/mL的量龙胆酸类化合物。

119. 一种包括¹⁷⁷Lu-DOTATATE或权利要求1至14中任一项或权利要求103至118中任一项所述的药物组合物的单剂量试剂盒。

120. 一种包括¹⁷⁷Lu-DOTATATE或权利要求1至14中任一项或权利要求103至118中任一项所述的药物组合物的多剂量试剂盒。

121. 一种包括¹⁷⁷Lu-DOTATATE或权利要求1至14中任一项或权利要求103至118中任一项所述的药物组合物的密封容器。

122. 一种治疗患有癌症的受试者的方法,包括向受试者施用有效量的¹⁷⁷Lu-DOTATATE或权利要求1至14中任一项或权利要求103至121中任一项所述的药物组合物。

123. 权利要求122所述的方法,其中所述受试者患有神经内分泌肿瘤。

124. 权利要求122所述的方法,其中所述受试者患有源自前肠、后肠、中肠、肺、卵巢、髓质、肾上腺髓质、肾上腺、肾脏、垂体、甲状腺或副神经节的神经内分泌肿瘤。

125. 权利要求123或124所述的方法,还包括评估神经内分泌肿瘤为生长抑素受体阳性。

126. 权利要求125所述的方法,其中用⁶⁸Ga-DOTATATE和正电子发射断层扫描证实神经内分泌肿瘤为生长抑素受体阳性。

放射性药物和方法

[0001] 本申请要求2020年8月27日提交的序列号为63/071138的美国临时申请的优先权，该申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本发明提供了放射性药物 ^{177}Lu -DOTATATE (^{177}Lu 奥曲肽) 及其药物组合物，还提供了制备 ^{177}Lu -DOTATATE化合物和包括 ^{177}Lu -DOTATATE的药物组合物的方法。

背景技术

[0003] 放射性药物已被用于各种治疗和诊断指标。其中，放射性标记分子已被用于治疗各种恶性肿瘤。

[0004] 这些制剂的用途带来了一些挑战，包括稳定性和保质期方面的挑战。特别地，包含放射性核素的治疗性组合物可在制备和储存期间经历辐解。在辐解过程中，放射性核素排放物可能与药物制剂的其他基团发生反应，从而导致制剂的分解以及不期望的影响。

[0005] 因此，亟需具有新的和改进的放射性药物制剂。

发明内容

[0006] 我们现在特别提供放射性药物 ^{177}Lu -DOTATATE化合物、制备所述化合物的方法以及包括 ^{177}Lu -DOTATATE的药物组合物和治疗方法。

[0007] 目前，我们发现了，特别是，1) 生产高纯度 ^{177}Lu -DOTATATE的新方法，包括具有高水平的 ^{177}Lu -DOTATATE嵌入、温和的反应温度和/或缩短的反应时间，以及2) 新的 ^{177}Lu -DOTATATE药物组合物，其在制备后延长的储存时间内保持放射化学纯度(例如>90%或95%，3、4或5天或更长，25℃)。例如，请参见下文实施例的结果。

[0008] 优选的方法和药物组合物包括相对高含量的一种或多种稳定剂，特别是高含量的一种或多种抗坏血酸类化合物和/或一种或多种龙胆酸类化合物。

[0009] 更具体地，提供的药物组合物包括：(a) 镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的络合物；和(b) 浓度为至少25mg/mL的一种或多种稳定剂化合物。

[0010] 在某些方面，合适地，所述镧177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的络合物以至少5、10、15、20、25或30mCi/mL的量存在。

[0011] 在某些方面，所述一种或多种稳定剂包括一种或多种抗坏血酸类化合物。

[0012] 在某些方面，所述一种或多种稳定剂包括一种或多种龙胆酸类化合物。

[0013] 在某些优选的方面，所述药物组合物包括两种或多种不同的稳定剂。在特别优选的方面，所述药物组合物包括包含至少一种抗坏血酸类化合物和至少一种龙胆酸类化合物的稳定剂。

[0014] 在某些优选方面，一种或多种稳定剂化合物以30mg/mL或更大的量存在于药物组合物中。

[0015] 在某些优选方面，一种或多种稳定剂化合物以40mg/mL或更大的量存在于药物组

mL或更大。

[0026] 在优选的方面,将所述四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)与镱177混合作为水剂。

[0027] 在进一步优选的方面,所述一种或多种稳定剂化合物以12、15、20或25mg/mL或更大的量存在于嵌入反应和/或药物组合物中。在某些方面,所述一种或多种稳定剂化合物以30mg/mL或更大的量存在于嵌入反应和/或药物组合物中。在另外的方面,所述一种或多种稳定剂以40mg/mL或更大的量存在于嵌入反应和/或药物组合物中。在又一方面,所述一种或多种稳定剂以50mg/mL或更大的量存在于嵌入反应和/或药物组合物中。

[0028] 在某些优选的方面,两种或多种不同的稳定剂化合物中的每一种以10mg/mL或更大的量存在于嵌入反应和/或药物组合物中。

[0029] 在某些优选的方面,存在于嵌入反应和/或药物组合物中的所述一种或多种稳定剂包括一种或多种抗坏血酸类化合物。在某些优选的方面,存在于嵌入反应和/或药物组合物中的所述一种或多种稳定剂包括一种或多种龙胆酸类化合物。

[0030] 在某些优选的方面,存在于嵌入反应和/或药物组合物中的所述一种或多种稳定剂包括至少7、8、9或10mg/mL的量的一种或多种龙胆酸类化合物和至少15、20、25或30mg/mL的量的一种或多种抗坏血酸类化合物,或至少15mg/mL的量的一种或多种的龙胆酸类化合物和至少40mg/mL的量的一种或多种抗坏血酸类化合物。

[0031] 在某些方面,存在于嵌入反应和/或药物组合物中的稳定剂中的至少一种是抗坏血酸类化合物,特别是抗坏血酸盐,如抗坏血酸钠。

[0032] 优选地,在嵌入反应或添加到¹⁷⁷Lu-DOTATATE以提供药物组合物之前,评估所述抗坏血酸类化合物如抗坏血酸钠的纯度或是否存在可抑制镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的嵌入反应的物质。例如,可以测试来自大量抗坏血酸类化合物(例如抗坏血酸金属盐,例如抗坏血酸钠)的样本,例如在试验规模(小规模)测试镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的嵌入反应中,以确保抗坏血酸类化合物批次不会对镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)络合物的形成产生不利影响,或不会对所形成的络合物随时间的放射化学稳定性产生不利影响。

[0033] 因此,提供的方法包括在将抗坏血酸类化合物与镱177和/或四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE),和/或镱177和/或四氮杂环十三烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的络合物混合之前测定抗坏血酸类化合物的纯度。合适地,所述抗坏血酸类化合物已确定在嵌入反应中是有效的。方法包括将所述有效的抗坏血酸类化合物与镱177和/或四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)和/或镱177和/或四氮杂环十三烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的络合物混合。在这种方法中,所述抗坏血酸类化合物可以是抗坏血酸盐,如抗坏血酸钠。

[0034] 在某些优选的方面,加热所述镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的混合物。在特定的方面,将所述混合物的加热时间小于等于60分钟、小于等于50分钟、小于等于40分钟、小于等于30分钟、小于等于20分钟或小于等于15分钟。

[0035] 在某些优选的方面,镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)的混合物在约80°C±10°C或约80°C±5°C下加热。

[0036] 在某些优选的方面,本发明的方法包括加热后冷却所述混合物。

[0037] 在某些优选的方面,在混合之后,将镱177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽

(DOTATATE)的络合物与配方组合物混合。优选地,所述配方组合物是包含一种或多种稳定剂化合物的水性组合物。适当地,所述配方组合物包括以5、6、7、8、9或10mg/mL或更大,20mg/mL或更大,30mg/mL或更大,40mg/mL或更大,或50、60、70、80或90mg/mL或更大的量存在的一种或多种稳定剂化合物。

[0038] 在某些优选的方面,配方组合物还包含一种或多种多价整合剂。

[0039] 在某些优选的方面,将镥177嵌入四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)中或将镥177与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)一起生成¹⁷⁷Lu-DOTATATE的摩尔当量优选为大于嵌入反应中使用的镥177的摩尔当量的98%,或大于99%。

[0040] 在某些优选的方面,将镥177的酸性水剂与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)混合。优选地,将镥177的卤化氢或酸性卤化物水剂与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)混合。例如,将镥177的盐酸水剂与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE)混合。

[0041] 在一个方面,提供了可获得的或通过本文所述方法获得的¹⁷⁷Lu-DOTATATE。

[0042] 在一个方面,如本文所述提供了包括¹⁷⁷Lu-DOTATATE的药物组合物。优选地,组合物的放射化学纯度在25℃下3天或更长时间内为95%或更高,或在25℃下4天或更长时间内为95%或更高,或在5天或更长的时间内为95%或更高。如本文所述,优选地,通过HPLC分析来评估放射化学纯度。

[0043] 在一个方面,提供了包括¹⁷⁷Lu-DOTATATE或本文所述药物组合物的单剂量试剂盒。此外,提供了包括所述的¹⁷⁷Lu-DOTATATE或本文所述药物组合物的多剂量试剂盒。

[0044] 在一个方面,提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法。所述方法包括向受试者施用有效量的¹⁷⁷Lu-DOTATATE或本文所述的药物组合物。

[0045] 在某些方面,所述受试者患有神经内分泌肿瘤。在某些方面,所述受试者患有源自前肠、后肠、中肠、肺、卵巢、髓质、肾上腺髓质、肾上腺、肾脏、垂体、甲状腺或副神经节的神神经内分泌肿瘤。

[0046] 在某些方面,所述受试者患有胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、前肠、中肠和后肠神经内分泌肿瘤。

[0047] 在某些方面,所述受试者患有不可切除或转移性神经内分泌肿瘤。

[0048] 在某些方面,所述方法包括通过评估患者的神经内分泌肿瘤为生长抑素受体阳性来识别患者以进行治疗,例如使用⁶⁸Ga-DOTATATE和正电子发射断层扫描。

[0049] 本发明还提供了¹⁷⁷Lu-DOTATATE化合物和组合物在治疗本文所述的疾病或病症中的用途。

[0050] 本发明还提供了制备药物的方法,所述药物包括¹⁷⁷Lu-DOTATATE化合物和组合物,以治疗本文所述的疾病或病症。

[0051] 下文公开了本发明的其他方面。

附图说明

[0052] 图1示出了制备¹⁷⁷Lu-DOTATATE的示例性过程。

[0053] 图2示出了实施例1的示例性制备过程的流程图。

[0054] 图3示出了反应时间、温度和pH对Lu177嵌入百分比的影响,如实施例3所述。

[0055] 图4显示了抗坏血酸钠和龙胆酸对Lu177嵌入百分比的影响,如实施例3所述。

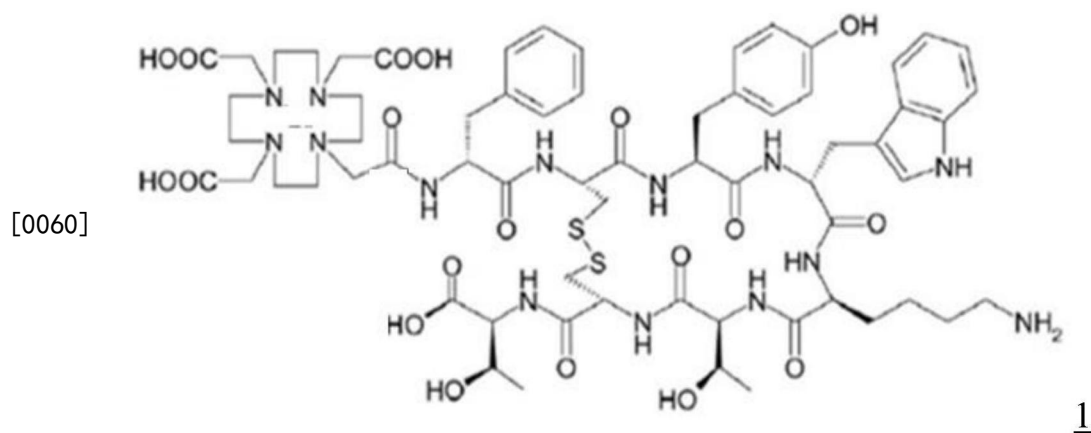
[0056] 图5:样本2的放射性HPLC色谱图的分析(实施例3)。UV (220nm) 与辐射探测器轨迹叠加。 ^{177}Lu -DOTATATE在 $t_R=10.2$ 分钟时洗脱,前体肽在 $t_R=11.4$ 分钟时洗脱。

[0057] 图6(包括图6A-6B)。图6A:在与不同量的龙胆酸的反应中化学杂质的HPLC分析。图6B:在不同温度下加热的反应中化学杂质的HPLC分析。 ^{177}Lu -DOTATATE在 $t_R=10.2$ 分钟时洗脱,前体肽在 $t_R=11.4$ 分钟时洗脱。

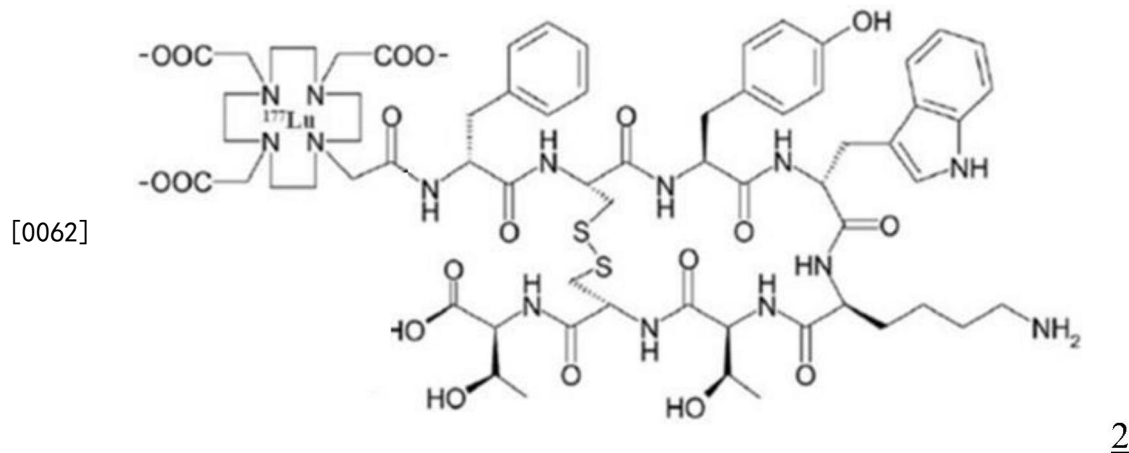
[0058] 图7显示了实施例3中所述制剂筛选样本第5天的放射性HPLC谱。

具体实施方式

[0059] 如上所述, ^{177}Lu -DOTATATE是化合物1的镧177($^{177}\text{Lu}^{3+}$)络合物



[0061] 并且可以由以下结构2表示:



[0063] ^{177}Lu -DOTATATE也用化学(IUPAC)名称 ^{177}Lu -四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽或 ^{177}Lu -4,7,10-三羧甲基-1,4,7,10-四氮杂环十二碳-1基-乙酰基-D-苯丙氨酰-半胱氨酰-酪氨酰-D-色氨酰-赖氨酰-苏氨酰-半胱氨酰-苏氨酸环(^{177}Lu -4,7,10-Tricarboxymethyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1-yl-acetyl-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH)表示。 ^{177}Lu -DOTATATE的分子式为 $\text{C}_{65}\text{H}_{90}[^{177}\text{Lu}]\text{N}_{14}\text{O}_{19}\text{S}_2$,分子量(平均分子量)为1610.61g/mol。

[0064] 参考以下定义描述包括化合物、方法和药物组合物/制剂的本发明,为方便起见,定义如下。除非另有规定,本文中所用的以下术语被定义如下:

[0065] 定义

[0066] 如本文所用,术语“一个(a)”、“一个(an)”、“所述”和在本发明上下文中所用的类似术语(特别是在权利要求的上下文中)应被解释为包括单数和复数,除非本文中另有说明或明显与上下文矛盾。

[0067] 本文所用的语言“和/或”是一种简写符号,表示描述项目组合的“和”,以及以替代形式描述项目的“或”。

[0068] 除非另有说明,本文所述的结构还意味着包括所述结构的所有立体化学形式,即每个不对称中心的R和S构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体和非对映异构体混合物都在本发明的范围内。

[0069] 本文所用的术语“约”是指特定值的可接受误差范围,部分取决于所述值的测定或确定方式。在某些方面,本领域普通技术人员理解本文所用的“约”是指特定术语的 $\pm 20\%$ 。在其他方面,本领域普通技术人员理解本文所用的“约”是指特定术语的 $\pm 10\%$ 。

[0070] 如本文所用,所述术语“基本上纯的”是指通过标准分析方法(如薄层色谱(TLC)、凝胶电泳、高效液相色谱(HPLC)、核磁共振(NMR)和质谱(MS))测定的,充分均匀,看起来没有容易检测到的杂质;或进一步纯化不会检测到物质的物理和化学性质,或生物学和药理学性质,例如酶和生物活性改变的足够纯度。在某些方面,“基本上纯”是指分子的集合,通过标准分析方法测定,其中至少约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%或约99.9%或更多的分子是单一化合物,包括外消旋混合物或其单一立体异构体。

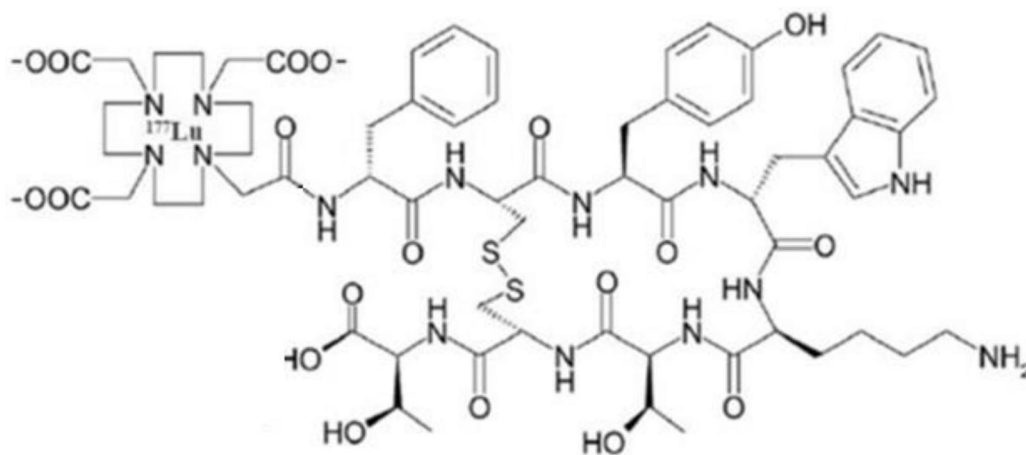
[0071] 如本文所用,除非另有规定,所述术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指根除或改善疾病、病症或状况,或与所述疾病、病症或状况相关的一种或多种症状。在某些方面,所述术语指的是通过将本发明所述制剂施用给患有这种疾病、病症或状况的患者使得疾病、病症或状况的进展或恶化最小化。在一些方面,所述术语指的是在特定疾病、病症或状况的症状出现后施用本文提供的制剂。本文所用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”等涵盖对受试者(例如哺乳动物)的疾病、病症或状况的治疗,并包括以下至少一项:(i)抑制所述疾病、病症或状况,即部分或完全阻止其进展;(ii)缓解疾病、病症或状况,即使得疾病、病症或状况的症状消退,或改善所述疾病、病症或者状况的症状;以及(iii)所述疾病、病症或状况的逆转或消退,优选地消除或治愈所述疾病、病症或状况。在特定实施方案中,所述术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”等涵盖对哺乳动物(例如灵长类动物,例如人类)的疾病、病症或症状的治疗(包括上述(i)、(ii)和(iii)中的至少一种)。如本领域已知的,针对年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、药物相互作用和病症的严重程度的调整可能是必要的,并且可以由本领域普通技术人员基于本文所述的发明进行常规实验来确定。

[0072] 如本文所用,所述术语“受试者”和“患者”可互换使用。所述术语“受试者”和“患者”是指动物,例如哺乳动物,包括非灵长类动物(例如,牛、猪、马、羊、兔、豚鼠、大鼠、猫、狗和小鼠)和灵长类动物(例如,猴子、黑猩猩和人)。在特定实施方案中,所述受试者是人。

[0073] 合成

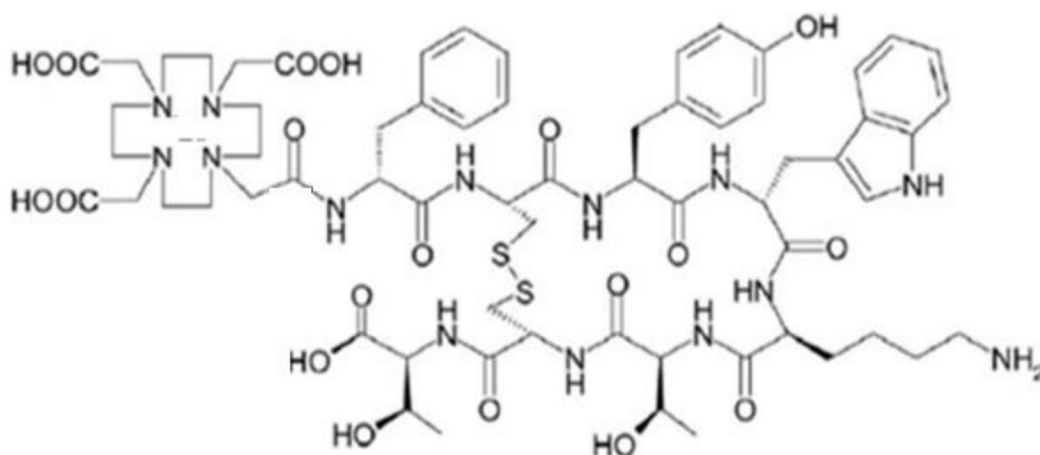
[0074] 在一个方面, ^{177}Lu -DOTATATE(包括结构2)可以通过将 ^{177}Lu (镥177)或其卤化物如 $^{177}\text{LuCl}_3$ 与DOTATATE(包括下面的结构1)络合,或将 ^{177}Lu (镥177)或其卤化物如 $^{177}\text{LuCl}_3$ 嵌

入DOTATATE(包括下面的结构1)来制备:



[0075]

2



1

[0076] 适当地,化合物1DOTATATE可以如先前所述形成,例如Raheem等人Bioconjugate Chem.2020.<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00325>。化合物1 DOTATATE也是商购的。

[0077] 应当理解,本文所述的 ^{177}Lu -DOTATATE包括上述结构2以及 ^{177}Lu -DOTATATE的其他络合物。例如,本文中提及 ^{177}Lu -DOTATATE包括大体上对应于结构2的化合物,但其中 ^{177}Lu 实质上与DOTATATE分子的除上述2所示以外的其他部分(portion)或部分(moiety)(例如一个或多个其他氮)络合。提及 ^{177}Lu -DOTATATE也可以包括除上述1和2中所示的那些之外的其他立体异构体,尽管优选为1和2中所述的立体异构体。

[0078] 为了合成 ^{177}Lu -DOTATATE,可以在嵌入反应中将盐形式的镥177(^{177}Lu)与DOTATATE混合。适当地,所述 ^{177}Lu 可以添加载体,或更优选为不添加载体(n.c.a.)的镥177。为了促进镥177与DOTATATE化合物的嵌入(例如络合,包括螯合),优选在一种或多种稳定剂化合物存在下混合化合物。

[0079] 在一个方面,制备 ^{177}Lu -DOTATATE的方法包括在一种或多种稳定剂化合物存在下混合镥177和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽(DOTATATE);并形成镥177和四氮杂环十二烷四

乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的络合物的步骤。

[0080] 优选地, 如所讨论的, 在嵌入反应中, 所述一种或多种稳定剂化合物以 7、8、9 或 10mg/mL 或更大的量存在。在某些方面, 在嵌入反应中, 所述一种或多种稳定剂化合物以 20mg/mL 或更大的量存在。在某些方面, 在嵌入反应中, 所述一种或多种稳定剂化合物以 30mg/mL 或更大的量存在。在某些方面, 在嵌入反应中, 所述一种或多种稳定剂化合物以 40mg/mL 或更大的量存在。在某些方面, 在嵌入反应中, 所述一种或多种稳定剂化合物以 50、60 或 70mg/mL 或更大的量存在。

[0081] 优选地, 所述一种或多种稳定剂包括一种或多种抗坏血酸类化合物。例如, 所述抗坏血酸类化合物可以包括抗坏血酸盐, 如抗坏血酸钠。

[0082] 优选地, 所述一种或多种稳定剂包含一种或多种龙胆酸类化合物。例如, 所述龙胆酸类化合物可以包括但不限于龙胆酸。

[0083] 优选地, 在嵌入反应中, 所述一种或多种稳定剂包含至少 5、6、7、8、9 或 10mg/mL 的量的一种或多种龙胆酸类化合物和至少 10、20、30、40 或 50mg/mL 的量的一种或多种抗坏血酸类化合物。在某些方面, 在嵌入反应中, 所述一种或多种稳定剂包含至少 15mg/mL 的量的一种或多种龙胆酸类化合物和至少 40mg/mL 的量的一种或多种抗坏血酸类化合物。

[0084] 优选地, 加热镱 177 和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的混合物。在某些方面, 所述混合物加热 20 分钟或少于 20 分钟。在某些方面, 所述混合物加热 15 分钟或少于 15 分钟。

[0085] 优选地, 在约 $80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ 的温度下加热镱 177 和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的混合物。在某些方面, 在约 $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 的温度下加热镱 177 和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的混合物。

[0086] 所述方法还包括加热后冷却镱 177 和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的混合物。

[0087] 在某些方面, 在所述混合之后, 将所述镱 177 和四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 的络合物与配方组合物混合。优选地, 所述配方组合物是包含一种或多种稳定剂化合物的水性组合物。在某些方面, 所述配方组合物包含 5、6、7、8、9 或 10mg/mL 或更大量的一种或多种稳定剂化合物。在某些方面, 所述配方组合物包含 20mg/mL 或更大量的一种或多种稳定剂化合物。在某些方面, 所述配方组合物包含 30mg/mL 或更大的量的一种或多种稳定剂化合物。在某些方面, 所述配方组合物包含 40mg/mL 或更大的量的一种或多种稳定剂化合物。在某些方面, 所述配方组合物包含 50、60 或 70mg/mL 或更大的量的一种或多种稳定剂化合物。

[0088] 在某些方面, 所述配方组合物还包括一种或多种螯合剂。

[0089] 优选地, 将镱 177 嵌入四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 中或将镱 177 与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 生成 ^{177}Lu -DOTATATE 的摩尔当量优选为大于嵌入反应中使用的镱 177 的摩尔当量的 98%。在某些方面, 将镱 177 嵌入四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 中或将镱 177 与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 生成 ^{177}Lu -DOTATATE 的摩尔当量优选为大于嵌入反应中使用的镱 177 的摩尔当量的 99%。

[0090] 优选地, 将镱 177 的酸性水剂与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽 (DOTATATE) 混合。在某些实施方案中, 将镱 177 的卤化氢或酸性卤化物水剂与四氮杂环十二烷四乙酸奥曲肽

(DOTATATE)混合。

[0091] 优选的¹⁷⁷Lu-DOTATATE的制备可包括一个或多个以下步骤,优选为以下步骤中的每一个:

[0092] 1.在可以用作反应容器的小瓶或其他容器中提供镱177。适当地,所述镱177可存在于含水酸性制剂中,例如HCl制剂。

[0093] 2.将DOTATATE肽与含水缓冲组合物(反应缓冲液)混合,所述含水缓冲组合物包含一种或多种抗坏血酸类化合物(例如抗坏血酸钠)和任选地,一种或多种龙胆酸类化合物(例如龙胆酸)。

[0094] 3.将步骤2的DOTATATE肽与步骤1的镱177组合物混合。例如,可以将步骤2的所述DOTATATE肽组合物添加到含有镱177的小瓶中。

[0095] 4.然后可以加热DOTATATE肽和镱177的混合物,优选地,进行搅拌,例如摇动并在70-90℃下加热,更典型地,在75-85℃下加热至6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20分钟。

[0096] 5.加热处理完成后,将上述步骤4的混合物在室温或低于室温(例如25℃)下冷却约0.1、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6或7分钟。可通过向含有步骤4的混合物的小瓶中加入含有一种或多种抗坏血酸类化合物(例如抗坏血酸钠)和任选地一种或多种龙胆酸类化合物(例如龙胆酸)的水性组合物(配方组合物)来促进冷却。可在室温或低于室温(例如25℃)下,将配方组合物添加到混合物中。

[0097] 6.然后可以将步骤5的混合物转移到含有水性组合物(可以是与步骤5所用相同的配方组合物)的容器中,所述水性组合物包含一种或多种抗坏血酸类化合物,并且在某些系统中包含一种或者多种龙胆酸类化合物。所述混合物可通过一个或多个0.22μm过滤器进行无菌过滤,并转移到注射器、小瓶或IV袋等容器中。可以分配所需剂量给患者进行施用,优选地,在步骤6完成后的例如5天、4天、3天、2天、1天或0.5天内。

[0098] 在某些方面,¹⁷⁷Lu-DOTATATE的制备包括图1所示的示例性方法。例如,¹⁷⁷Lu小瓶可含有在0.04N HCl中的¹⁷⁷LuCl₃。适当地,特别优选的反应缓冲液可以包括19mg/mL的龙胆酸、57.3mg/mL的抗坏血酸钠和3.7mg/mL的NaOH。特别优选的配方组合物可包括18.7mg/mL的龙胆酸、56.1mg/mL的抗坏血酸钠、5.3mg/mL的NaOH和0.4mg/mL的二乙烯三胺五乙酸(DTPA)。

[0099] 实施例中所示的其它组合物并入本文。

[0100] 药物组合物

[0101] 在另一方面,提供了药物组合物。

[0102] 优选的药物组合物可以包括水性组合物,所述水性组合物包括1) 镱177和DOTATATE的络合物和2) 一种或多种抗坏血酸类化合物。

[0103] 其他优选的药物组合物可以包括水性组合物,所述水性组合物包括1) 镱177和DOTATATE的络合物和2) 一种或多种龙胆酸类化合物。

[0104] 进一步优选的药物组合物可以包括水性组合物,所述水性组合物包括1) 镱177和DOTATATE的络合物;2) 一种或多种龙胆酸类化合物;和3) 一种或多种抗坏血酸类化合物。

[0105] 进一步优选的药物组合物还可以包括水性组合物,所述水性组合物包括1) 镱177和DOTATATE的络合物;2) 一种或多种龙胆酸类化合物;3) 一种或多种抗坏血酸类化合物;和

4) 一种或多种螯合剂。

[0106] 优选地, 药物组合物的放射化学纯度为至少95%, 其中所述组合物在制备后在25℃或更低温度保持3、4或5天或更长时间。

[0107] 在某些优选的方面, 所述药物组合物不含重量不超过药物组合物的总重量2%、1.5%、1.0%或0.5%的量的未螯合的镥177, 其中所述组合物在制备后保持在25℃或更低温度, 且维持此纯度水平3天或3天以上。

[0108] 在另外的优选的方面, 如可以通过放射性检测确定(包括HPLC放射性检测), 所述药物组合物不含重量不超过药物组合物总重量5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1.5%、1%或0.5%的量的放射化学杂质, 其中所述组合物在制备后保持在25℃或更低温度, 且维持此纯度水平3天或3天以上。

[0109] 在另外的优选的方面, 如可通过HPLC/UV分析确定, 所述药物组合物不含重量不超过药物组合物总重量5%、4%、3%、2%、1%或0.5%的量的化学杂质, 其中所述组合物在制备后保持在25℃或更低温度, 且维持此纯度水平3、4、5天或5天以上。

[0110] 在另外的优选的方面, 所述药物组合物是1) 不含重量不超过2%、1.5%、1.0%或0.5% (例如可通过放射性检测(包括HPLC放射性检测) 确定) 的量的未螯合的镥177; 2) 不含重量不超过5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1.5%、1%或0.5%的量的放射化学杂质(例如可通过放射性检测(包括HPLC放射性检测) 确定); 和3) 不含重量不超过5%、4%、3%、2%、1%或0.5% (例如可通过HPLC/UV分析测定) 的量的化学杂质, 并且其中所述组合物在制备后保持在25℃或更低温度, 且维持此纯度水平3天或3天以上。

[0111] 在某些优选的方面, 通过HPLC分析(包括放射性HPLC) 确定纯度水平, 包括本文所述的放射化学纯度。

[0112] 在某些方面, 所述药物组合物被配制为用于肠外施用, 例如静脉内、肌肉内、皮内、皮下、鞘内或腹腔内施用。例如, 所述药物组合物被配制为用于静脉内、肌肉内、皮下或皮内注射。在优选的方面, 所述药物组合物被配制为用于静脉内施用。在典型的方面, 所述药物组合物可以以药物水溶液的形式施用。

[0113] 在某些方面, 所述药物组合物是水溶液、分散体或其他混合物, 例如用于注射, 并包含¹⁷⁷Lu-DOTATATE和优选地1) 一种或多种抗坏血酸类化合物; 和/或2) 一种或多种龙胆酸类化合物。

[0114] 在某些优选的方面, 提供了药物水溶液、分散体或混合物, 其包括: 1) 镥177和DOTATATE的络合物; 和2) 至少一种稳定剂化合物, 优选地为能够在制备络合物之后的储存期间抑制所述组合物的辐解。适当地, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE的浓度为在其制备后1、2、3或4天内提供至少100MBq/mL的体积放射性, 优选地至少250MBq/mL, 或至少300或400MBq/mL。在某些方面, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE的浓度为在其制备后1、2、3或4天内提供100至1000MBq/mL的体积放射性, 优选地250至800MBq/mL。

[0115] 在某些方面, 所述一种或多种稳定剂化合物可以以至少5mg/mL, 优选地至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100mg/mL总浓度的水性药物组合物的形式存在。

[0116] 在某些方面, 所述一种或多种稳定剂化合物可以以至少10mg/mL, 或至少20、30、40、50、60或70mg/mL总浓度的水性药物组合物的形式存在。

[0117] 在另外的某些方面, 所述一种或多种稳定剂化合物可以以至少20或25mg/mL, 或至

少30、40、50、60或70mg/mL总浓度的水性药物组合物的形式存在。

[0118] 在某些方面,所述一种或多种稳定剂化合物是龙胆酸(2,5-二羟基苯甲酸)或其盐、抗坏血酸(L-抗坏血酸)或其盐类(例如抗坏血酸钠)、蛋氨酸、N-乙酰-L-蛋氨酸、N-酰基-L-半胱氨酸、组氨酸、褪黑激素、乙醇或硒-蛋氨酸中的一种或多种,优选地是抗坏血酸或其盐。

[0119] 在某些方面,所述一种或多种稳定剂化合物是1)龙胆酸(2,5-二羟基苯甲酸)或其盐或2)抗坏血酸(L-抗坏血酸)或其盐类(例如抗坏血酸钠)中的一种或多种。

[0120] 在某些方面,所述药物水剂在约25°C或低于25°C时的保质期为至少24小时,在约25°C或低于25°C时的保质期为至少48小时,在25°C或低于25°C时的保质期至少72小时,或在25°C或低于25°C时的保质期为24小时至120小时,在约25°C或低于25°C时的保质期为24小时至96小时,在约25°C或低于25°C时的保质期为24小时至84小时,在约25°C或低于25°C时的保质期为24小时至72小时,特别是在约25°C或低于25°C时的保质期为72小时。

[0121] 在某些方面,在镱177和DOTATATE的络合物形成过程中存在一种、两种或三种完全不同的稳定剂化合物,优选地以浓度为5mg/mL或大于5mg/mL的量的一种、两种或三种或更多稳定剂化合物存在。如所讨论的,优选地至少一种稳定剂化合物是抗坏血酸类化合物。

[0122] 在某些方面,如所讨论的,一种或多种稳定剂化合物可以在形成镱177和DOTATATE的络合物之后加入,例如在完成对镱-17和DOTATATE的混合物的加热之后加入。如所讨论的,优选地,在形成¹⁷⁷Lu-DOTATATE之后加入的稳定剂化合物中的至少一种将是抗坏血酸类化合物,例如,其中在加热步骤结束温度降低时加入这种稳定剂化合物。在某些方面,在形成¹⁷⁷Lu-DOTATATE之后还添加龙胆酸类化合物,例如在加热步骤结束温度降低时添加这种稳定剂化合物。在这方面,在加热终止后立即加入含有一种或多种稳定剂的水剂可以起到冷却¹⁷⁷Lu-DOTATATE反应混合物的作用。

[0123] 在某些方面,药物水溶液可进一步包括螯合剂,例如在形成镱177和DOTATATE的络合物后添加,以适当地去除未络合的镱177。合适的螯合剂可以包括例如一种或多种氨基多羧酸,例如乙二胺四乙酸(EDTA)和二乙烯三胺五乙酸(DTPA)或其盐,适当地,¹⁷⁷Lu-DOTATATE水性组合物以浓度为0.01至0.50mg/mL的量存在。

[0124] 在特别优选的方面,¹⁷⁷Lu-DOTATATE作为静脉内使用的无菌溶液提供。适当地,单剂量药瓶含有 $3.6 \pm 10\%$ GBq至 $11.1 \pm 10\%$ GBq剂量的¹⁷⁷Lu-DOTATATE。四个治疗周期,例如每个治疗周期注射一次,累积剂量为 $14.4 \pm 10\%$ GBq至 $44.4 \pm 10\%$ GBq。

[0125] 优选地,¹⁷⁷Lu-DOTATATE溶液的pH范围为4.5至8.5。在特别优选的方面,¹⁷⁷Lu-DOTATATE溶液的pH范围为5至7。

[0126] 治疗方法

[0127] 如所讨论的,提供¹⁷⁷Lu-DOTATATE(包括上文2)治疗癌症的用途,所述癌症包括源自前肠(例如,胃或十二指肠)、后肠(例如左结肠或直肠)、中肠(例如空肠、回肠、右结肠或阑尾)、肺、胰腺和其他器官(例如,卵巢、髓质、肾上腺髓质、肾上腺(嗜铬细胞瘤)、肾脏、垂体、甲状腺或副神经节)的癌症。

[0128] 特别地,¹⁷⁷Lu-DOTATATE(包括上述2)可用于治疗神经内分泌肿瘤,包括减少神经内分泌肿瘤的大小。

[0129] 在这种方法中,¹⁷⁷Lu-DOTATATE(包括上述2)可按有效治疗癌症的量(例如,缩小肿

瘤大小)施用于如人等受试者,例如每个治疗周期的剂量为约1或2GBq至约15GBq或20GBq或大于20GBq,在某些方面,每个治疗周期的剂量为3.6GBq至约11.1GBq,并且适当地,可以以小瓶或注射器的单位剂量施用,或者以小瓶或注射器的散装溶液施用。用于治疗的施用的总剂量为约14.4GBq至约40.8GBq或44.4GBq,所述治疗包括4个周期。

[0130] 给患者施用¹⁷⁷Lu-DOTATATE放射性药物的有效量通常将通过考虑患者病历来确定。然而,适当地,所述有效量可为每剂约1或2GBq至约15GBq或20GBq或更大的范围内的剂量,更普遍地每剂约3.6GBq至11.1GBq,例如每剂约3.6、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.4、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.1GBq,或上述两个值之间的任何范围。所述剂量可以以小瓶或注射器的单位剂量施用,或者以小瓶或注射器的散装溶液施用,所述散装溶液通过含有局部或中央放射药房或通过cGMP中央制造的镱177冷藏试剂盒(cold-kit)制备。

[0131] 如有必要或需要,所述治疗可能包括多次施用有效量的¹⁷⁷Lu-DOTATATE。在对受试者重复施用¹⁷⁷Lu-DOTATATE 7至56天,例如4至8周之间后,通常是有益的。

[0132] 在特别优选的方案中,所述¹⁷⁷Lu-DOTATATE剂型是通过静脉注射施用的无菌水溶液。给药方案可包括多次输注,例如4次有效剂量的输注,如每次3.6GBq±10%至11.1GBq±10%,施用间隔约4、5、6、7或8周。

[0133] 在某些方面,所述方法包括评估患者的神经内分泌肿瘤是否为生长抑素受体阳性,例如使用⁶⁸Ga-DOTATATE和正电子发射断层扫描。

[0134] 个性化剂量

[0135] 在另一方面中,给药方案可用于基于患者的一个或多个特征为特定患者提供剂量。

[0136] 特别地,¹⁷⁷Lu-DOTATATE可以以基于放射剂量测定评估的剂量施用。例如,在施用¹⁷⁷Lu-DOTATATE后,可以通过SPECT(例如3D SPECT-CT成像)和平面扫描或其他分析来评估患者,以允许个体化放射剂量测定。可以进行多次扫描,例如在施用后约4小时、24小时和72小时,或者在单个时间点或其他时间扫描。扫描可用于确定患者的肿瘤、肾脏和骨髓吸收的剂量。基于该评估,可以调整患者的额外剂量,特别是增加或减少剂量,以提高疗效或安全性。

[0137] 此外,患者的肾小球滤过率(GFR)也可通过测定肌酐(Cr)清除率来评估。

[0138] 优选地,接受¹⁷⁷Lu-DOTATATE的患者将通过放射剂量测定和Cr清除/GFR进行评估。通过这样的综合评估,患者可以在40mL/min和低至30mL/min的GFR下施用¹⁷⁷Lu-DOTATATE。

[0139] 联合疗法

[0140] ¹⁷⁷Lu-DOTATATE(包括上述2)可与一种或多种其他治疗剂,特别是一种或多种其他化疗剂组合或联合施用于受试者。

[0141] 在一个方面,受试者可接受¹⁷⁷Lu-DOTATATE与一种或多种生长抑素化合物(例如奥曲肽(例如,善得定)或兰瑞肽(例如Somatuline Autogel))的方案联合的治疗。

[0142] 受试者还可接受¹⁷⁷Lu-DOTATATE与一种或多种抗癌剂(例如卡培他滨、替莫唑胺、链脲佐菌素(streptozotocin)、5-氟脲嘧啶、顺铂、卡铂、依托泊苷和/或多柔比星)组合的治疗。

[0143] 如本文所用的,在对受试者治疗施用的上下文中,所述术语“联合”指的是使用一种以上的治疗以获得治疗益处。在施用的上下文中,所述术语“联合”也可以指当与至少一

种另外治疗一起使用时对受试者预防性使用治疗。所述术语“联合”的使用并不限制对受试者施用治疗(例如,第一和第二治疗)的顺序。治疗可以在向需要治疗的受试者施用如本文所公开的第二治疗之前施用(例如,1分钟、5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之前),或同时向需要治疗的受试者施用如本文所公开的第二治疗施用,或在向需要治疗的受试者施用如本文所公开的第二治疗之后施用(例如,1分钟、5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周)。在一个时间间隔内按顺序向受试者施用治疗,使得这些治疗可以一起作用。在特定实施方案中,在一个时间间隔内按顺序向受试者施用所述治疗,使得它们提供比以其他方式施用时更大的益处。任何附加治疗都可以与其他附加治疗一起以任何顺序施用。

[0144] 包装的 ^{177}Lu -DOTATATE和试剂盒

[0145] 如上所述,还提供了治疗试剂盒,包括冷藏试剂盒,其中 ^{177}Lu -DOTATATE可在施用前不久制备,例如在医疗机构,例如医院实验室或放射药房制备。在这样的试剂盒中,DOTATATE可以以冻干或与镥177分离的其他形式提供在小瓶或其他容器中。如本文所述,DOTATATE和镥177在医疗机构中反应,以提供可以迅速向患者施用的 ^{177}Lu -DOTATATE。

[0146] 所述试剂盒可以是单剂量试剂盒,包括 ^{177}Lu -DOTATATE或本文所述的药物组合物。可选地,所述试剂盒可以是包含 ^{177}Lu -DOTATATE或本文所述药物组合物的多剂量试剂盒。

[0147] 在另一方面,还提供了 ^{177}Lu -DOTATATE的包装的制剂或产品。包装的制剂可以包括1) ^{177}Lu -DOTATATE和任选地2) 使用 ^{177}Lu -DOTATATE治疗癌症(例如神经内分泌肿瘤)的说明书。优选地,所述包装的制剂包含有效治疗量的 ^{177}Lu -DOTATATE。

[0148] 在某些示例性包装的制剂或产品中, ^{177}Lu -DOTATATE可以被包装在贴有标签的合适容器中,例如,用于治疗患有癌症的患者,例如神经内分泌肿瘤。所述容器可以包括 ^{177}Lu -DOTATATE和一种或多种本文所述的合适的稳定剂化合物。产品可以包括含有 ^{177}Lu -DOTATATE的容器(例如小瓶等)。此外,制品或试剂盒还可包括,例如,包装材料、使用说明、注射器、输送装置,以治疗目标症状(例如神经内分泌肿瘤或其他癌症)。

[0149] 包装的系统或产品还可以包括图例(例如描述产品用途的印刷标签或插页或其他介质(例如,音频或视频文件))。所述图例可以与容器相连(例如,固定在容器上),并且可以描述其中的组合物的施用方式(例如,施用的频率和途径)、其适应症和其他用途。所述组合物可以直接施用(例如,以适当剂量的单位存在),并且可以包括一种或多种另外的药学上可接受的佐剂、载体或其他稀释剂。

[0150] 以下非限制性示例是说明性的。

[0151] 实施例1:制造 ^{177}Lu -DOTATATE

[0152] 表1描述了制造过程中的所有原料

[0153] 表1

[0154]

成分		每批数量
¹⁷⁷ LuCl ₃ (在0.04 N HCl中)		≤ 88.4 GBq ¹
DOTATATE肽		0.2 - 0.8 mg ²
0.04 N HCl溶液	1 N HCl	< 1 mL
	用于注射的无菌水，USP	
反应缓冲液 ³ (19 mg/mL龙胆酸、57.3 mg/mL抗坏血酸钠、3.7 mg/mL NaOH)		
龙胆酸		0.6-2.4 mL，特别地， 1.2 mL
抗坏血酸钠，USP/EP		
用于注射的无菌水，USP		
2.0 N NaOH		
配方缓冲液 (18.7 mg/mL龙胆酸、56.1 mg/mL抗坏血酸钠、5.3 mg/mL NaOH、0.4 mg/mL DTPA)		
反应缓冲液		6.95 - 115.6 mL
2.0 N NaOH		
二乙烯三胺五乙酸(DTPA)		

[0155] ¹合成开始时[0156] ²取决于剂量/批量[0157] ³也是配方缓冲液的组成部分

[0158] 下表2描述了最终配制的药品中的成分。

[0159] 表2

[0160]	成分	质量 ^{1,2}	在制剂中的作用
	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	~ 80.3 GBq ³	原料药
		≤ 0.96 GBq/mL ³	
	龙胆酸	16 - 19 mg/mL	辐射防护剂和缓冲剂
	抗坏血酸钠, USP/EP	49 - 56 mg/mL	辐射防护剂和缓冲剂
	注射用无菌水, USP	15.5 - 118 mL	稀释剂
	DTPA	0.3 - 0.4 mg/mL	游离[Lu177]的螯合剂以最小化生理摄取
	氢氧化钠, USP-NF	4.6 - 5.1 mg/mL	调整缓冲液的 pH

[0161] ¹批量总体积=16-120mL

[0162] ²范围取决于产生目标放射性浓度所需的批量大小和体积

[0163] ³校准时间(TOC),定义为制造当天的07:00ET

[0164] 制造工艺

[0165] 本节中所述的步骤1在A级生物安全柜中进行。本节所述的所有后续步骤均在A级屏蔽隔离器内进行。所有溶液,包括反应缓冲液和配方缓冲液,均在C级洁净室中制备。总之,在嵌入反应中,DOTATATE肽与反应缓冲液和¹⁷⁷LuCl₃混合,然后加热并摇动以形成药物络合物。

[0166] 加热器/摇床在使用前进行安装、操作和性能鉴定。如以下步骤4所述,鉴定已被确认,嵌入反应(放射性标记)所需的温度和摇动条件可维持规定的时间段。

[0167] DOTATATE肽的使用量(步骤2)基于¹⁷⁷Lu-DOTATATE活性的总量(其本身基于患者剂量的数量和时间)以及在校准时间(TOC)产生≤0.96GBq/mL放射性浓度所需的体积。所述TOC被定义为制造当天的07:00ET(DOM)。

[0168] 1. 根据所需的¹⁷⁷Lu起始活性的量,将适当体积的0.04N HCl添加到含有包含¹⁷⁷LuCl₃的0.04N HCl的供应商小瓶中,以使总体积达到

[0169] a. 1000μL(如果使用160-320μg DOTATATE肽)

[0170] b. 2000μL(如果使用480-640μg DOTATATE肽)

[0171] 2. 在反应缓冲液中制备1-4×750μL DOTATATE肽。轻轻搅拌溶液以确保肽完全溶解。每750μL DOTATATE肽溶液含有200μg DOTATATE。

[0172] 3. 如果只需要1×或3×750μL等分的DOTATATE溶液,则额外制备1×600μL体积的反应缓冲液。

[0173] 4. 通过向步骤1的供应商小瓶(含有稀释的¹⁷⁷LuCl₃)中添加600μL体积的步骤2的DOTATATE溶液(如果适用,还添加步骤3的反应缓冲液)来制备反应溶液。总反应溶液体积为

2.2mL (160-320 μ g肽) 或4.4mL (480-640 μ g肽)。

[0174] 5. 使用合格并预热的加热器/摇床, 将反应溶液在 $80\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下加热 15 ± 1 分钟, 并以350rpm摇动。

[0175] 6. 将含有原料药的反应溶液小瓶在室温下冷却至少5分钟。

[0176] 随后的步骤包括: 通过串联的 $2\times 0.22\mu\text{m}$ 无菌过滤链将原料药 (在反应缓冲液中) 转移到含有配方缓冲液的100mL无菌大瓶中, 并将最终药物产品无菌分配到最终容器密封。这些步骤是使用由一系列三通旋塞组成的分配装置完成的, 各种管道、注射器、小瓶和针头连接到所述三通旋塞上, 以便药物产品的转移和分配。步骤7至10在A级屏蔽隔离器装置内进行。

[0177] 7. 迅速将所述 ^{177}Lu -DOTATATE原料药从所述反应瓶中通过串联的 $2\times 0.22\mu\text{m}$ 无菌过滤链转移到100mL大瓶中, 所述大瓶中含有 (反应后小瓶冲洗) 6.95-115.6mL配方缓冲液。该步骤形成药物产物并表示合成结束 (EOS)。

[0178] 8. 从该小瓶中取出样本进行无菌和质控测试。

[0179] 9. 将患者剂量分配到最终的30mL容器密封。

[0180] 上述从步骤3到步骤7的总合成时间约为120分钟。

[0181] 图2示出了优选示例性制造工艺的流程图。

[0182] 实施例2: 治疗方案

[0183] 选择患有神经内分泌肿瘤的患者, 在 ^{68}Ga -DOTATATE和正电子发射断层扫描显示其肿瘤生长抑素受体阳性后, 进行治疗。

[0184] 如上述实施例1的表2所示, 在无菌水溶液中的 ^{177}Lu -DOTATATE通过静脉注射施用于患者。使用含有 $3.6\pm 10\%$ GBq至 $11.1\pm 10\%$ GBq ^{177}Lu -DOTATATE的单剂量小瓶。 ^{177}Lu -DOTATATE在四个治疗周期内施用, 每个治疗周期注射一次, 累积剂量为14.4GBq至44.4GBq。

[0185] 实施例3:

[0186] 材料和方法

[0187] Eppendorf Thermomixer C、96孔Eppendorf微孔板和ThermoFisher 96孔板密封带用于小规模反应筛选。VWR加热块用于放大反应。使用带有放射性检测器的Waters Acquity Arc UHPLC和Acquity QDa质谱检测器进行分析。使用Thermo Scientific Acclaim 120C18柱 ($150\times 3\text{mm}$, **120Å**, $3\mu\text{m}$) 进行色谱分离。Eckert&Ziegler AR-2000放射性TLC成像扫描仪用于放射性iTLC分析。

[0188] 所述 $^{\text{nat}}\text{Lu}$ -DOTATATE参考标准品购自ABX advanced biochemical compounds GmbH (拉德贝格, 德国), 所述DOTATATE前体购自Auspep Clinical Peptides。

[0189] 放射性iTLC法

[0190] 安捷伦iTLC-SA色谱纸用于放射性iTLC分析。用于色谱分离的流动相为含20% CH_3OH 的0.1M柠檬酸缓冲液中。纸上点样的体积为 $1\mu\text{L}$ 。迁移距离为9cm。

[0191] 仪器设置

	柱温	40°C		
	流动相	A: H ₂ O + 0.1% TFA		
		B: CH ₃ CN + 0.1% TFA		
	清洗系统&清洗柱塞杆/进样针	50% CH ₃ CN / H ₂ O		
	流速	0.6 mL/分钟		
[0192]	自动进样器托盘温度	环境温度		
	UV 检测器参数	单个 $\lambda = 220 \text{ nm}$		
		采样率: 1 点/秒		
	辐射度探测器参数	eSatin: 60 Hz, 采样率 2 点/秒, 比例因子 1000.		
		Bioscan FC: 检测器 PMT, 积分时间 1 秒.		
		ERM: 12 CPM		
[0193]	HPLC流动相梯度			
	时间	%A	%B	梯度曲线
	0	85	15	6 (线性)
	17.0	68	32	6 (线性)
[0194]	17.5	40	60	6 (线性)
	20.5	40	60	6 (线性)
	21.0	85	15	再平衡
	28.0	85	15	
[0195]	缓冲液的开发			
[0196]	通过实验确定在嵌入反应混合物或最终药物络合物产物混合物中达到所需pH的1M NaOH或1M HCl的体积。			
[0197]	嵌入反应条件筛选实验			
[0198]	不可变参数			
[0199]	对于嵌入反应筛选实验,向每个反应孔中加入以下组分:			
	组分	体积(μL)		
[0200]	含 $^{175/177}\text{LuCl}_3$ 的 0.04 N HCl	45.5		
[0201]	反应缓冲液(见下文)+前体肽	54.5		
[0202]	(DOTATATE)			
[0203]	反应混合物中的肽浓度为90.9 $\mu\text{g/mL}$ 。实验开始时,每个嵌入(放射性标记)反应的放射性浓度(RAC)为1 $\mu\text{Ci/mL}$ 。 $^{175}\text{LuCl}_3$ 加入到反应中,以达到与 $^{177}\text{LuCl}_3$ 相当的制造过程中的Lu/前体摩尔比,比活性为3.8GBq/ μg ,使用的输入活性为7.8GBq。			

[0204] 可变参数

[0205] 使用上述反应缓冲液的以下反应变量筛选嵌入反应条件,并在54.5 μ 中使用:

反应缓冲液组分	值
抗坏血酸钠(mg/mL)**	100, 50, 10
龙胆酸(mg/mL)**	15, 7, 0

[0206]

反应缓冲液和嵌入反应参数	值
pH*	4, 5, 6
嵌入反应温度 (°C)	45, 60
嵌入反应时间 (分钟)	10, 15, 30

[0207] *最终嵌入反应(放射性标记)混合物中检测的具体pH值。

[0208] **嵌入反应缓冲液指定的抗坏血酸钠和龙胆酸浓度(在加入含有^{175/177}LuCl₃的0.04N HCl之前)。

[0209] 第二轮嵌入反应条件筛选的可变参数

[0210] 用以下反应变量进行第二轮嵌入反应条件筛选。并非所有这些变量的组合都进行了测试。

反应参数	值
pH*	4.5, 5
抗坏血酸钠(mg/mL)**	100, 75
龙胆酸(mg/mL)**	15, 7, 0
反应温度(°C)	45, 60

[0212]

反应时间 (分钟)	30, 60
-----------	--------

[0213] *最终嵌入反应(放射性标记)混合物中检测的具体pH值。

[0214] **嵌入反应(放射性标记)缓冲液指定的抗坏血酸钠和龙胆酸浓度(在加入含有^{175/177}LuCl₃的0.04N HCl之前)。

[0215] 嵌入反应条件筛选实验的评估

[0216] 对于初始嵌入反应条件筛选实验,每个实验在反应后立即通过放射性iTLC进行评估。在不同的时间点从相同的反应体积中取样,并将其点在iTLC纸上以使反应终止。对于第二轮嵌入反应实验,进行了放射性iTLC和放射性HPLC分析。

[0217] 配方条件筛选实验

[0218] 嵌入反应

[0219] 进行单个嵌入反应并等分到不同的配方缓冲液中用于配方条件筛选实验。以下参数用于嵌入反应:

嵌入反应混合物组分	值
前体肽(DOTATATE) 浓度*	90.9 μ g/mL
放射性 (^{177}Lu) 浓度*	3.36 GBq/mL
抗坏血酸钠**	100 mg/mL
龙胆酸**	0 mg/mL

[0220]

嵌入反应参数	值
pH	5
反应混合物体积	0.416 mL
反应温度	60°C
反应时间	30 分钟

[0221] *最终嵌入反应混合物中指定的参数。

[0222] **嵌入反应(放射性标记)缓冲液指定的参数(在加入含有 $^{177}\text{LuCl}_3$ 的0.04N HCl以得到最终嵌入反应混合物之前)。

[0223] 不可变配方参数

[0224] 对于配方条件筛选实验,将以下组分添加到每个反应孔中:

组分	体积(μ L)
[0225] 嵌入反应混合物	22.0
[0226] 配方缓冲液	59.0

[0227] 对于每个配方条件试验,以下参数保持恒定:

参数	值
[0228] DTPA*	0.29 mg/mL
[0229] 放射性浓度*	0.912 GBq/mL
反应混合物稀释比	1: 3.68 (反应混合物比终产物体积)

[0230] *最终产品混合物中指定的参数。

[0231] 可变配方参数

[0232] 用以下反应变量筛选配方条件(以提供 ^{177}Lu -DOTATATE药物组合物):

[0233]

反应参数*

值

pH

5, 6

[0234]

177Lu-DOTATATE 药物组合物成分

值

抗坏血酸钠(mg/mL)

100, 75, 50

龙胆酸(mg/mL)

18, 11, 0

[0235]

*最终产品混合物中指定的参数。

[0236]

配方筛选实验的评估

[0237]

在第0、1、3和5天通过放射性iTLC分析配方筛选实验。在第5天通过放射性HPLC分析样本。

[0238]

放大实验

[0239]

嵌入反应参数

[0240]

进行了两次嵌入反应。向每个反应容器中加入以下组分：

组分

体积 (μL)

含有 177LuCl3 的 0.04 N HCl

500

反应缓冲液(见下文嵌入反应 #1 (L1) 和

(L2) #2 值) + 100 μg 前体肽(DOTATATE)

600

[0241]

配方参数

[0242]

以下组分参数用于两个嵌入反应：

组分

嵌入反应 #1 (L1) 值

嵌入反应 #2 (L2) 值

放射性浓度

3.36 GBq/mL

3.36 GBq/mL

抗坏血酸钠*

100 mg/mL

100 mg/mL

龙胆酸*

0 mg/mL

[0243]

参数

嵌入反应 #1 (L1) 值

嵌入反应 #2 (L2) 值

pH

5

5

反应时间

30 分钟

60 分钟

反应温度

60°C

45°C

[0244]

*嵌入反应缓冲液指定的参数(在加入含有177LuCl3的0.04N HCl以得到最终嵌入反应混合物之前)。缓冲液中的100mg/mL抗坏血酸钠对应于嵌入反应中的54mg/mL。

[0245]

两种不同的配方条件用于两种嵌入反应(L1和L2)中的每一种。将以下组分组合以获得四种不同的最终产品：

[0246]

组分

体积 (μL)

- [0247] 嵌入反应混合物 (L1和L2) 500
- [0248] 配方缓冲液 (F1和F2) 1360
- [0249] 以下参数用于两种不同的产品配方：

	组分	配方 #1 (F1)值	配方 #2 (F2) 值
[0250]	放射性浓度	0.913 GBq/mL	0.913 GBq/mL
	抗坏血酸钠*	75 mg/mL	50 mg/mL
	龙胆酸*	15 mg/mL	15 g/mL

	参数	配方 #1 (F1) 值	配方 #2 (F2) 值
[0251]	pH	6	6
	DTPA	0.29 mg/mL	0.29 mg/mL
	反应混合物稀释比例	1 : 3.72	1 : 3.72

[0252] *放射性标记缓冲液指定的参数 (在加入含¹⁷⁷LuCl₃的0.04N HCl以得到最终嵌入反应混合物之前)

[0253] 放大实验的评估

[0254] 两种嵌入反应混合物中的每一种都用两种配方规格配制以产生四种样本L1F1、L2F2、L2F1和L2F2。在第0、1、2和5天通过放射性iTLC和放射性HPLC检测四种产品。在为期5天的研究过程中,所述产品在室温下储存。

[0255] 结果和讨论

[0256] 优化嵌入反应

[0257] 进行嵌入反应筛选以评估pH、抗坏血酸钠浓度、龙胆酸浓度、反应温度和反应时间对放射性金属(¹⁷⁷Lu)嵌入的影响(表3)。

[0258] 表3:嵌入条件筛选变量。

嵌入反应组分	值
抗坏血酸钠 (mg/mL)	100, 50, 10
龙胆酸 (mg/mL)	15, 7, 0

[0259]

反应参数	值
pH	4, 5, 6
反应温度(°C)	45, 60
反应时间 (分钟)	10, 15, 30

[0260] 在pH5、反应时间30分钟和反应温度60℃时实现最佳嵌入反应

[0261] 通过放射性iTLC对反应的分析表明,最佳嵌入反应(放射性标记)在pH5时实现。反应在pH 4时更差,在pH 6时没有明显进展(图3)。在更高温度和更长时间下进行反应Lu177的嵌入更有效。

[0262] 抗坏血酸钠改善嵌入反应

[0263] 抗坏血酸钠的存在对试验反应中放射性金属(^{177}Lu)的嵌入具有明显的有益影响。如通过放射性iTLC测量的,用100mg/mL抗坏血酸钠在反应缓冲液中的反应(对应于放射性标记混合物中的54mg/mL)具有最高的 ^{177}Lu 嵌入百分比。在所有测试的浓度下,龙胆酸在反应中都具有良好的耐受性。参见图4所示的结果。

[0264] 第二轮嵌入反应(放射性标记)筛选实验

[0265] 进行了八次嵌入反应,并通过放射性iTLC和放射性HPLC进行了评估(下文表4)。

[0266] 表4:在第二轮放射性标记筛选实验中测试的反应的嵌入反应条件。

样本 #	pH	反应温度 (°C)	反应时间(min)	抗坏血酸钠 (mg/mL)	龙胆酸 (mg/mL)	放射性 iTLC (嵌入百分比± SD)
1	5	60	30	100	15	96.9 ± 0.4
2	5	60	30	100	7	99.1 ± 0.1
3	5	60	30	100	0	98.9 ± 0.1
4	4.5	60	30	100	7	98.8 ± 0.2
5	5	60	30	75	7	98.9 ± 0.1
6	4.5	60	30	100	0	96.1 ± 4.2
7	5	60	30	75	0	99.0 ± 0.2
8	5	45	60	100	7	98.1 ± 0.9

[0267] 对于所有样本,观察到的唯一放射性峰是 ^{177}Lu -DOTATATE(图5),尽管由于反应中使用微量活性(1μCi/mL),辐射检测器信号非常低。每次注射后,随着基线的升高,也观察到产品峰值的明显拖尾,这妨碍了每次注射样本时注入更多的物质。这一问题在随后的实验中得到解决,并最终通过更换辐射探测器中的流体迹线(Waters)得到解决。

[0269] 样本#1、#2和#3之间的UV踪迹的比较表明,在含有更多龙胆酸的样本中检测到化学杂质增加(见图6A)。通过HPLC对龙胆酸的分析表明,这些峰中的一些是所接收的龙胆酸材料中存在的杂质。样本#2和#8之间的UV踪迹的比较表明,当使用较高的反应温度时,化学杂质的量增加。对照实验表明,在溶液中加热时,龙胆酸和/或其初始杂质会形成新的杂质。

[0270] 由于较高浓度的抗坏血酸钠(100mg/mL)和较低浓度的龙胆酸(0mg/mL)提高了化学纯度,因此选择样本#3的标记条件,用于在配方筛选试验中的进一步研究。

[0271] 配方评价

[0272] 进行配方筛选,以评估pH值、抗坏血酸钠浓度和龙胆酸浓度对 ^{177}Lu -DOTATATE稳定性的影响。在第0、1、3和5天通过放射性iTLC测试每个样本(下表5-7)。

[0273] 表5:对含有100mg/mL抗坏血酸钠的样本进行配方筛选的iTLC结果。

[0274] 抗坏血酸钠-100mg/mL

pH	龙胆酸	放射性 iTLC % Lu 标记			
	(mg/mL)	第 0 天	第 1 天	第 3 天	第 5 天
5	25	97.9	98.2	95.6*	20.7*
5	15	97.4	98	99.1*	98.4*
5	0	99	97.5	98.8	97.5
6	25	98.8	98.3	98.7	98
6	15	98.4	98.6	98.5	97.1
6	0	98.6	98.7	98.7	98.7

[0276] *第3天,在A1、A2、B1孔中观察到有限的缓冲液。可能是由于板的左上角密封不正确导致蒸发。

[0277] 表6:对含有75mg/mL抗坏血酸钠的样本进行配方筛选的iTLC结果。

[0278] 抗坏血酸钠-75mg/mL

pH	龙胆酸	放射性 iTLC % Lu 标记			
	(mg/mL)	第 0 天	第 1 天	第 3 天	第 5 天
5	25	96.9	98.2	97.5*	98.4*
5	15	99.1	98.2	98.1	97.9
5	0	98.1	98	98.1	97.4
6	25	98.6	98.2	98.4	98.1
6	15	98.7	98.2	98.9	97.9
6	0	98.5	98.3	99	98.2

[0280] *第3天,在A1、A2、B1孔中观察到有限的缓冲液。

[0281] 表7:对含有50mg/mL抗坏血酸钠的样本进行配方筛选的iTLC结果。

[0282] 抗坏血酸钠-50mg/mL

	pH	龙胆酸 (mg/mL)	放射性 iTLC % Lu 标记			
			第 0 天	第 1 天	第 3 天	第 5 天
	5	25	97.3	98.5	98.5	98.5
[0283]	5	15	98.1	98.7	98	98
	5	0	98.2	98.8	98.4	97.9
	6	25	98.7	98.6	98.4	98.2
	6	15	98.3	98.3	98.4	97.3
	6	0	98.9	98.8	98.4	98.6

[0284] 在第5天通过放射性HPLC分析所有样本。观察到产品拖尾,导致辐射检测器基线升高。

[0285] 虽然产物峰的拖尾和基线升高使样本光谱的解释变得复杂,但可以从实验中得出一些一般性结论(图7)。值得注意的是,当产品的pH值为6时,第5天存在的杂质较少。完成了紫外检测器光谱的比较,但没有观察到显著差异。选择了两种配方条件进行放大试验:F1-pH 6、抗坏血酸钠75mg/mL,龙胆酸15mg/mL;F2-pH 6、抗坏血酸钠50mg/mL、龙胆酸15mg/L。

[0286] 放大和稳定性试验

[0287] 选择两种标记条件和两种配方条件以产生四种不同的产品,用于放大和稳定性试验(表8-7)。在第0、1、2和5天通过放射性iTLC(表10-11)和放射性HPLC分析所有样本。在更换辐射检测器的流体迹线后,没有观察到产物峰的拖尾。所有产品在 ^{177}Lu -DOTATATE的预期保留时间显示出明显的峰,在产品峰之前和之后都有一些杂质洗脱。通过减小y轴上的刻度来可视化这些杂质(图7)。

[0288] 表8:放大和稳定性试验的标记条件。

	样本#	pH	反应温度(°C)	反应时间(分钟)	抗坏血酸钠(mg/mL)	龙胆酸 (mg/mL)
[0289]	L1	5	60	30	100	0
	L2	5	45	60	100	0

[0290] 表9:放大和稳定性试验的配方条件。

	样本#	pH	抗坏血酸钠(mg/mL)	龙胆酸(mg/mL)
[0291]	F1	6	75	15
	F2	6	50	15

[0292] 表10:L1放大和稳定性试验的放射性iTLC结果。

L1

[0293]	样本	放射性 iTLC % Lu 标记			
		第 0 天	第 1 天	第 2 天	第 5 天
	F1	98.2	98.9	98.1	98.8
	F2	97.9	98.8	99.3	98.6

[0294] 表11:L2放大和稳定性测试的放射性iTLC结果。

L2

[0295]	样本	放射性 iTLC % Lu 标记			
		第 0 天	第 1 天	第 2 天	第 5 天
	F1	96.7	97	97.9	96.3
[0296]	F2	94.8	97.3	98.1	97.8

[0297] 上述结果表明,¹⁷⁷Lu-DOTATATE的合成在pH 5下顺利进行,并且使用测试的最高嵌入反应温度(60℃)30分钟允许Lu177最大程度的嵌入。嵌入反应混合物中的抗坏血酸类化合物浓度与放射性金属嵌入呈正相关。通过放射性iTLC检测,测试的最高浓度(反应缓冲液中的100mg/mL=放射性标记混合物中的54mg/mL)得到了最佳结果(见图4)。

[0298] 配方筛选表明,所述产品在所有测试条件下都是稳定的,但pH值为6的产品产生的杂质少于pH值为5的产品。放大和稳定性测试表明,在标记混合物中形成了一些杂质,尽管产品一经配制,大多数杂质都是稳定的,但在室温下储存5天后,一些杂质会增加。通常,当使用较低的反应温度标记产物时,观察到较少的杂质。

[0299] 实施例4:单剂量批次¹⁷⁷Lu-DOTATATE组合物(97mCi/3.59GBq投入Lu177)

[0300] 根据上述实施例1和3中所述的步骤制备以下组合物。对于所有溶液,假设密度为1g/mL。如本文通常所述,除非另有指示,否则反应缓冲液(或类似术语)用于嵌入反应。如本文通常所述,除非另有说明,否则配方缓冲液(或类似术语)用于从嵌入反应混合物制备¹⁷⁷Lu-DOTATATE药物组合物。

[0301] 第1部分:

[0302]

数量				
2 N NaOH (pH 12-13)				
成分	量	单位	浓度	
注射用无菌水 (SWFI)	93.30	ml	N/A	
NaOH	7.60	g	81.46	mg/mL
			2.04	N
反应缓冲液				
成分	量	单位	浓度	
注射用无菌水 (SWFI)	130.30	g	N/A	
L-抗坏血酸钠	7.67	g	56.15	mg/mL
龙胆酸	2.57	g	18.81	mg/mL
2 N NaOH	6.30	g	3.76	mg/mL
配方缓冲液				
成分	量	单位	浓度	
反应缓冲液	120.90	g	N/A	
DTPA	46.30	mg	0.38	mg/mL
2 N NaOH	2.50	g	5.33	mg/mL
L-抗坏血酸钠		g	55.01	mg/mL
龙胆酸		g	18.43	mg/mL

[0304] 第2部分：

嵌入反应组合物	体积	mg	嵌入反应总体积中的 mg/mL
160 ug 溶解在反应缓冲液中的前体 (DOTATATE) *	0.60 mL		
反应缓冲液中的抗坏血酸的量		33.69	21.06
反应缓冲液中的龙胆酸的量		11.29	7.06
反应缓冲液中的 NaOH 的量		2.25	1.41
含有 Lu177 的 0.04 M HCl 的体积	1.00 mL		
总体积 =	1.60 mL		

[0306] *来自第1部分的反应缓冲液

[0307] 第3部分:

由第2部分制备的药物组合物的组合物	体积	mg	药物组合物中的 mg/mL
配方缓冲液*	6.95 mL		
配方缓冲液中抗坏血酸的量		382.33	44.72
配方缓冲液中龙胆酸的量		128.11	14.98
配方缓冲液中 DTPA 的量		2.61	0.30
配方缓冲液中 NaOH 的量		37.05	4.33
嵌入反应溶液**	1.60 mL		
嵌入反应溶液中龙胆酸的量		11.29	1.32
嵌入反应溶液中抗坏血酸的量		33.69	3.94
嵌入反应溶液中 NaOH 的量		2.25	0.26
总体积 =	8.55 mL		
药物组合物			
48.66 mg/mL 总抗坏血酸			
16.30 mg/mL 总龙胆酸			
0.30 mg/mL DTPA			
4.60 mg/mL NaOH			

[0310] *来自第1部分

[0311] **来自第2部分

[0312] 实施例5:多剂量批次¹⁷⁷Lu-DOTATATE组合物(2389.2mCi/88.4 GBq投入Lu177)

[0313] 根据上述实施例1、3和4中所述的步骤制备以下组合物。对于所有溶液,假设密度为1g/mL。第1部分:

数量				
2 N NaOH (pH 12-13)				
成分	量	单位	浓度	
[0314] 注射用无菌水 (SWFI)	102.70	ml	N/A	
NaOH	8.40	g	81.79	mg/mL
			2.04	N
反应缓冲液				

成分	量	单位	浓度	
注射用无菌水 (SWFI)	129.70	g	N/A	
L-抗坏血酸钠	7.93	g	58.36	mg/mL
龙胆酸	2.63	g	19.36	mg/mL
2 N NaOH	6.18	g	3.72	mg/mL
制剂缓冲液				
成分	量	单位	浓度	
[0315] 反应缓冲液	119.10	g	N/A	
DTPA	48.00	mg	0.40	mg/mL
2 N NaOH	2.30	g	5.20	mg/mL
L-抗坏血酸钠		g	57.25	mg/mL
龙胆酸		g	18.99	mg/mL

[0316] 第2部分:

[0317]

嵌入反应组合物	体积	mg	总嵌入反应体积中的 mg/mL
640 ug 溶解在反应缓冲液中的前体 (DOTATATE)*	2.40 mL		
反应缓冲液中的抗坏血酸的量		140.06	30.38
反应缓冲液中的龙胆酸的量		46.45	10.08
反应缓冲液中的 NaOH 的量		8.93	1.94
含有 Lu177 的 0.04 M HCl 的体积	2.21 mL		
总体积 =	4.61 mL		

[0318] *来自第1部分的反应缓冲液

[0319] 第3部分:

[0320]

由第 2 部分制备的药物组合物的组合物	体积	mg	药物组合物中的 mg/mL
配方缓冲液*	105.30 mL		
配方缓冲液中抗坏血酸的量		6028.91	54.85
配方缓冲液中龙胆酸的量		1999.50	18.19
配方缓冲液中 DTPA 的量		41.63	0.38
配方缓冲液中 NaOH 的量		547.47	4.98
NaOH			
嵌入反应溶液**	4.61 mL		
嵌入反应溶液中抗坏血酸的量		46.45	0.42
嵌入反应溶液中龙胆酸的量		140.06	1.27
嵌入反应溶液中 NaOH 的量		8.93	0.08
总体积=	109.91 mL		
药物组合物			
		56.13 mg/mL 总抗坏血酸	
		18.61 mg/mL 总龙胆酸	
		0.38 mg/mL DTPA	
		5.06 mg/mL NaOH	

[0322] *来自第1部分

[0323] **来自第2部分

[0324] 实施例6:其他组合物

[0325] 根据上述实施例1、3、4和5中所述的步骤制备以下组合物。对于所有溶液,假设密度为1g/mL。

数量				
2 N NaOH (pH 12-13)				
[0326]	成分	量	单位	浓度
	注射用无菌水(SWFI)	98.00	ml	N/A
	NaOH	8.00	g	81.63 mg/mL
				2.04 N
反应缓冲液 (用于嵌入反应)				
[0327]	成分	量	单位	浓度
	注射用无菌水 (SWFI)	130.00	g	N/A
	L-抗坏血酸钠	7.80	g	57.25 mg/mL
	龙胆酸	2.60	g	19.08 mg/mL
	2 N NaOH	6.24	g	3.74 mg/mL
	配方缓冲液 (用于制备来自嵌入反应组合物的 ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE 药物组合物)			
[0328]	成分	量	单位	浓度
	反应缓冲液	120.00	g	N/A
	DTPA	47.10	mg	0.38 mg/mL
	2 N NaOH	2.40	g	5.27 mg/mL
	L-抗坏血酸钠		g	56.13 mg/mL
	龙胆酸		g	18.71 mg/mL

[0328] 通过引用并入

[0329] 本文引用的所有专利、公开的专利申请和其他公开的全部内容通过引用明确并入本文。

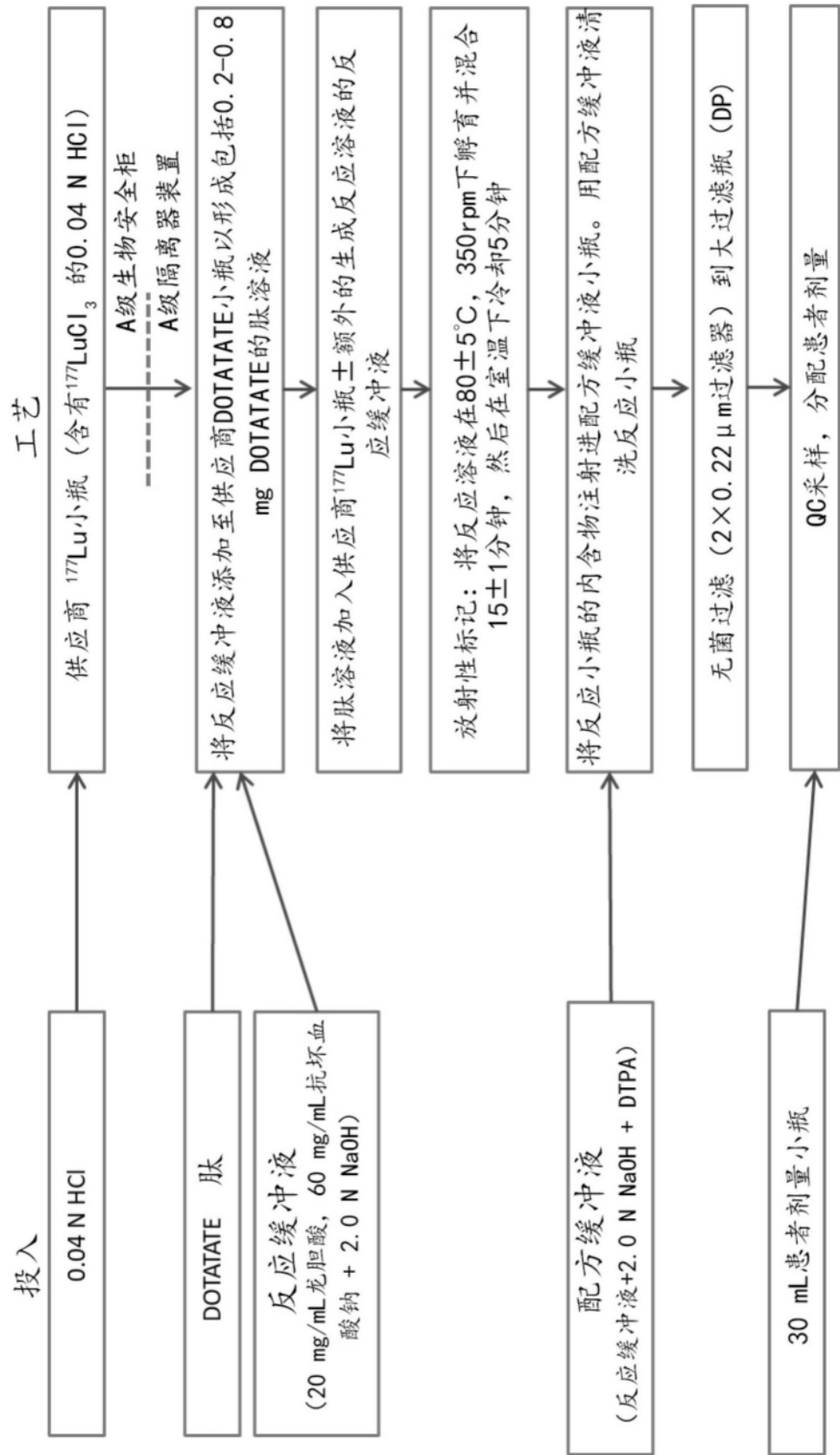


图1

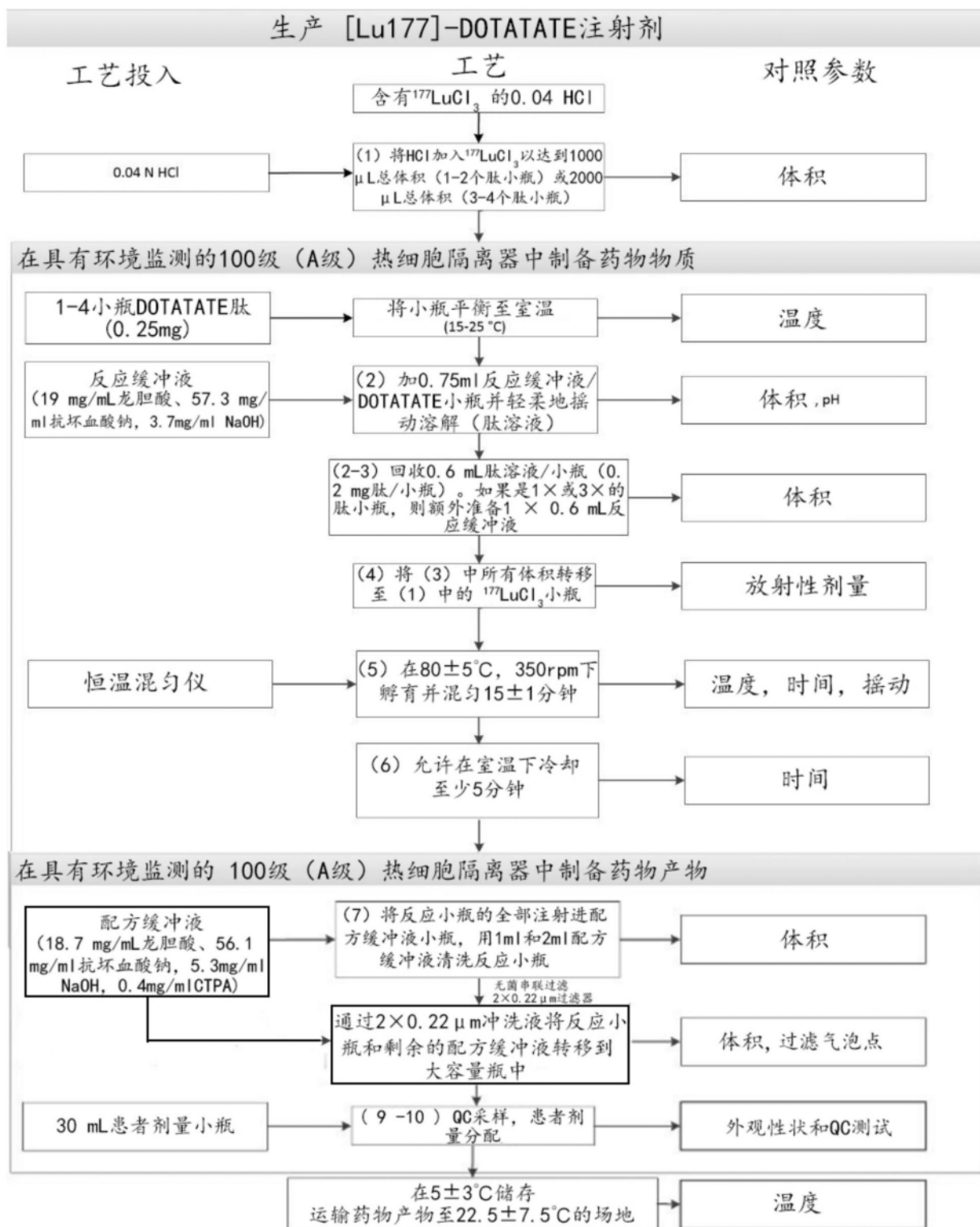


图2

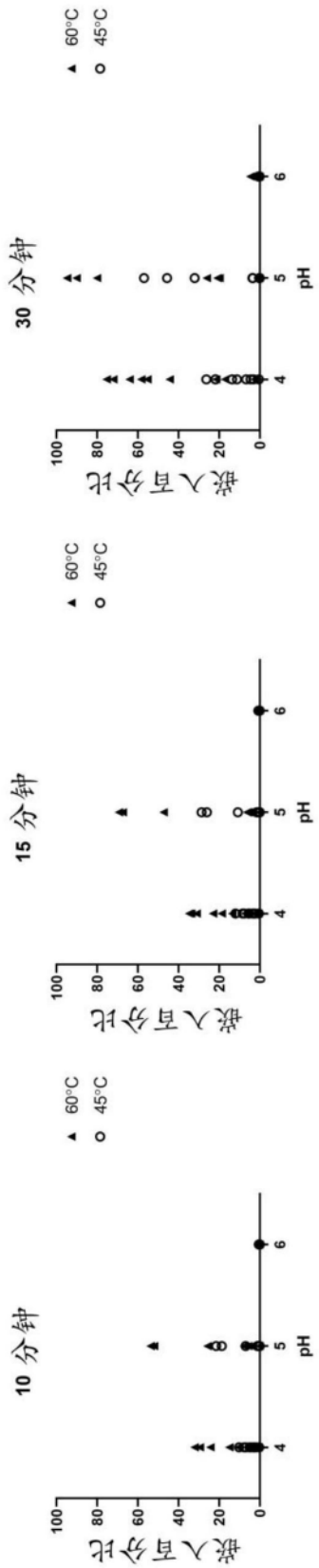


图3

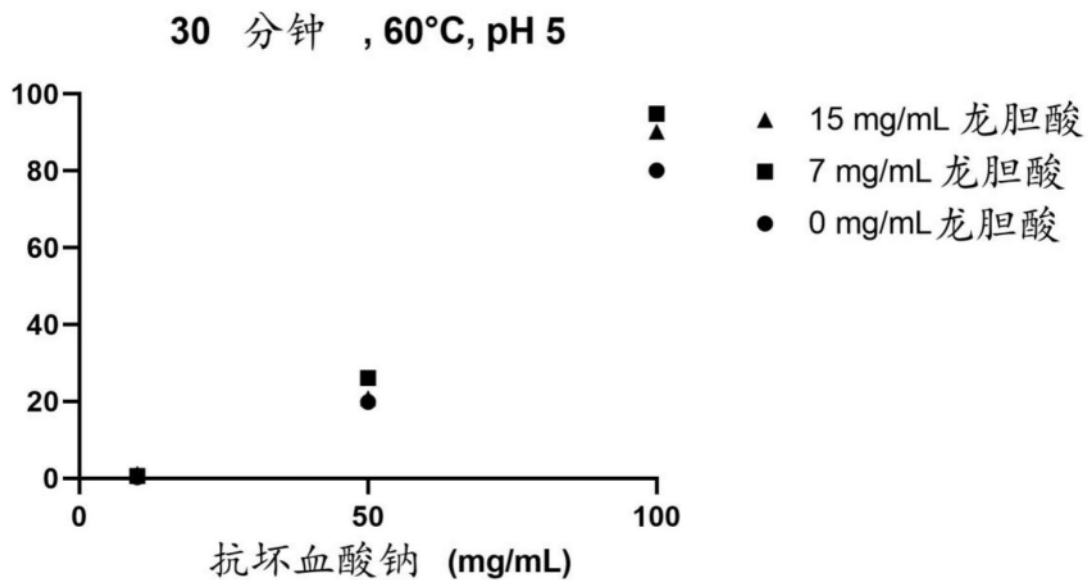


图4

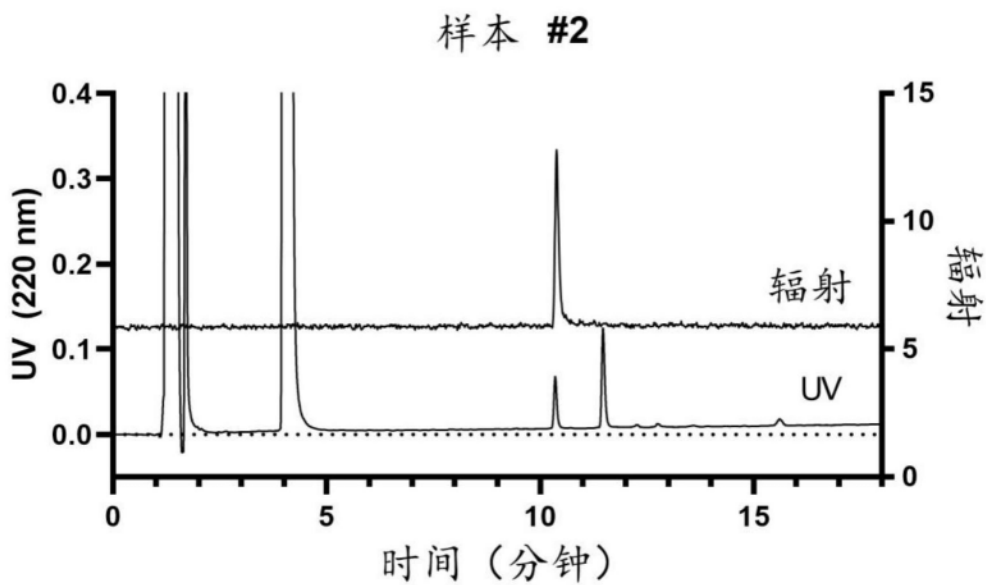


图5

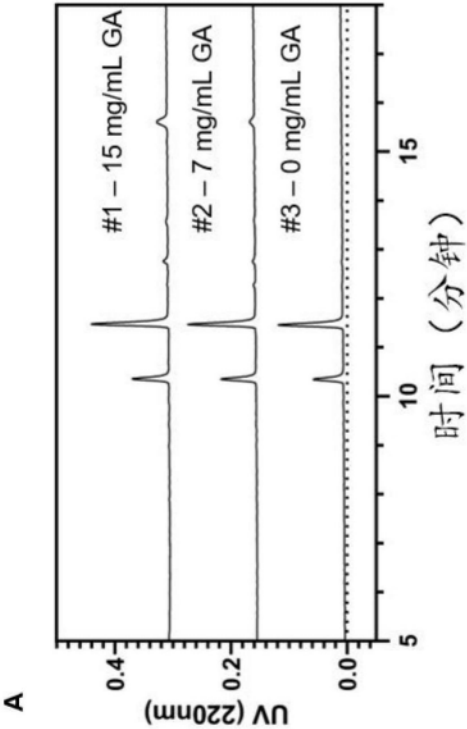


图6A

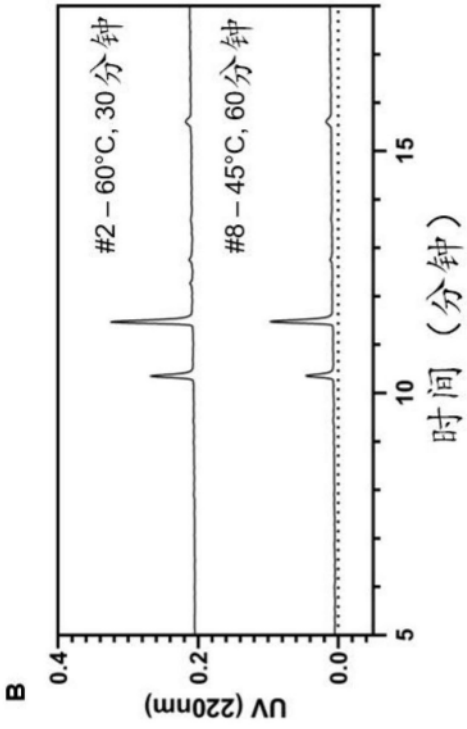
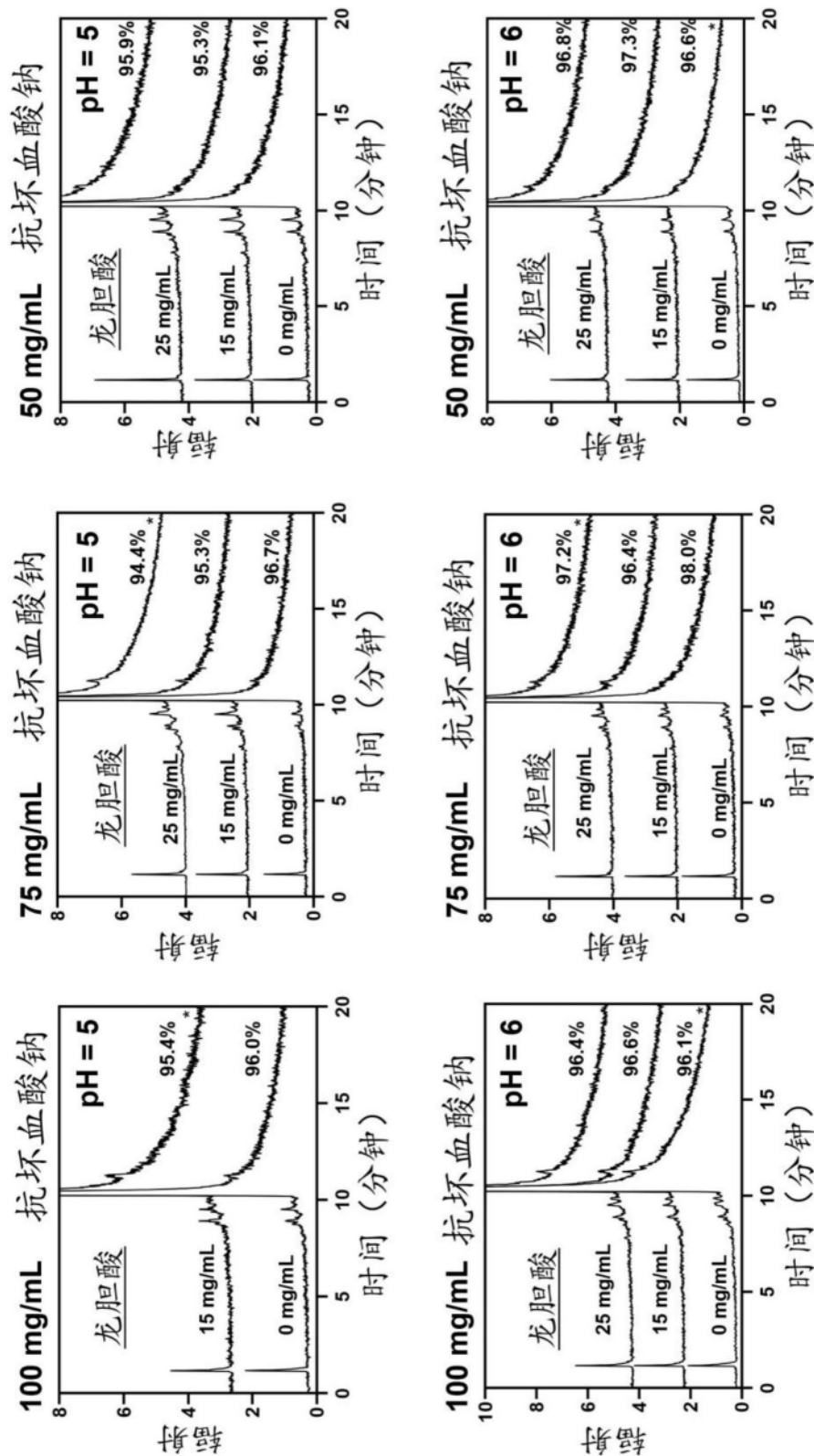


图6B



*将光谱缩放至图上其他样本的类似大小，以进行比较。

图7