



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118891066 A

(43) 申请公布日 2024.11.01

(21) 申请号 202380027967.6

(22) 申请日 2023.01.20

(30) 优先权数据

22152725.2 2022.01.21 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/051355 2023.01.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/139203 EN 2023.07.27

(71) 申请人 塞控斯公司

地址 挪威奥斯陆

(72) 发明人 罗伊·H·拉森

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 王玉桂 武晶晶

(51) Int.Cl.

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 103/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

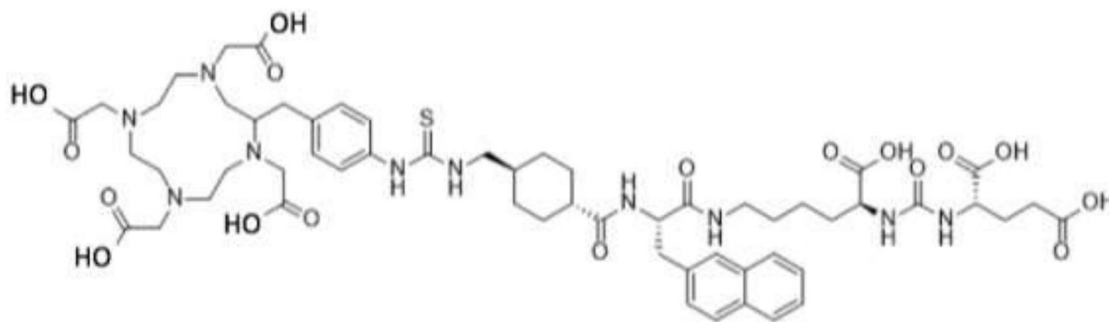
用于癌症治疗和成像的复合物

(57) 摘要

本发明涉及包含连接至⁴⁷Sc、¹¹¹In、¹⁶¹Tb等放射性核素的PSMA靶向化合物的复合物。这些化合物和包含它们的药物组合物可用于医疗应用，包括癌症的治疗以及监测和诊断。

1.一种复合物,其包含:

a) 根据下式的化合物:



(p-SCN-Bn-DOTA-PSMA)

以及

b) 放射性核素,所述放射性核素选自 ^{68}Ga 、 ^{203}Pb 、 ^{111}In 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 和 ^{161}Tb 。

2. 根据权利要求1所述的复合物, 其中所述放射性核素选自 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 和 ^{161}Tb 。

3. 根据权利要求1所述的复合物, 其中所述放射性核素是¹⁷⁷Lu。

4. 根据权利要求2所述的复合物, 其中所述放射性核素是²²⁵Ac。

5. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是 ^{111}In 。

6. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是 ^{86}Y .

7. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是⁹⁰Y。

8. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是⁸⁹Zr。

9. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是⁶⁸Ga。

10. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是 ^{64}Cu 。

11. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是¹⁶¹Tb。

12. 根据权利要求1-2所述的复合物,其中所述放射性核素是⁸⁶Y。

13. 根据权利要求1-2所述的复合物,其中所述放射性核素是 ^{67}Cu 。

14. 根据权利要求1-2所述的复合物,其中所述放射性核素是⁴⁴Sc。

15. 根据权利要求1-2所述的复合物,其中所述放射性核素是⁴⁶Sc。

16. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是⁴⁷Sc。

17. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是⁴⁸Sc。

18. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是¹⁵⁵Tb。

19. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是 ^{149}Tb 。

20. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是 ^{203}Pb 。

21. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是 ^{161}Tb 。

22. 根据权利要求1-2所述的复合物, 其中所述放射性核素是⁴³Sc。

23. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-22中任一项所述的复合物,以及稀释剂、载剂、表面活性剂和/或赋形剂。

24. 根据权利要求23所述的药物组合物, 其中药物组合物的剂量设定为每剂有100kBq至50GBq的放射性。

25. 根据权利要求24所述的药物组合物,其用作药剂。

26. 根据权利要求25所述的药物组合物,其用于治疗表达PSMA的疾病,包括软组织疾病和骨骼疾病。

27. 根据权利要求25-26中的任一项使用的药物组合物,其中所述药剂用于治疗选自癌症向乳腺、前列腺、肾、肺、骨的骨骼转移或多发性骨髓瘤的疾病。

28. 根据权利要求23-27中的任一项使用的药物组合物,其中所述组合物以每千克体重50-150kBq范围内的剂量施用。

29. 根据权利要求1-20中任一项所述的复合物或根据权利要求23-28中任一项所述的药物组合物,其用于成像。

30. 根据权利要求1-22中任一项所述的复合物或根据权利要求23-28中任一项所述的药物组合物,其用于正电子发射断层扫描 (PET) 成像或单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 成像。

31. 根据权利要求1-22中任一项所述的复合物或根据权利要求23-28中任一项所述的药物组合物,其根据权利要求29-30中的任一项使用,其中所述成像用于提供癌症的诊断、分期和/或监测治疗。

32. 一种通过向有需要的个体施用根据权利要求23-28中任一项所述的药物组合物来治疗恶性或非恶性疾病的方法。

33. 一种通过向有需要的个体施用根据权利要求23-28中任一项所述的药物组合物来改善恶性或非恶性疾病的方法。

34. 一种通过向有需要的个体施用根据权利要求23-28中任一项所述的药物组合物来抑制恶性或非恶性疾病的方法。

35. 一种试剂盒,其包含:

- 第一小瓶,所述第一小瓶包含根据权利要求22-28中任一项所述的药物组合物,以及
- 第二小瓶,所述第二小瓶包含中和组合物,用以在向患者施用之前调节所述放射性药物组合物的pH和/或等渗性。

36. 一种试剂盒,其包含:

- 第一小瓶,所述第一小瓶包含药物组合物,所述药物组合物包含选自 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 和 ^{161}Tb 的放射性核素;
- 第二小瓶,所述第二小瓶包含p-SCN-Bn-DOTA-PSMA。

用于癌症治疗和成像的复合物

技术领域

[0001] 本发明涉及包含连接至¹¹¹In、¹⁶¹Tb、⁴⁷Sc、⁶⁸Ga、⁴⁴Sc等放射性核素的PSMA靶向化合物的复合物。这些化合物和包含它们的药物组合物可用于医疗应用,包括癌症的治疗以及监测和诊断。

背景技术

[0002] 前列腺癌是男性癌症相关死亡的最常见原因之一。对新的有效治疗方法有很大的需求,特别是对激素难治性晚期疾病。骨骼转移是晚期疾病的常见问题,因此 α 粒子发射体²²³Ra (Xofigo) 被引入作为有骨骼转移的晚期前列腺癌患者的骨特异性疗法。

[0003] 尽管²²³Ra作为一种寻骨剂对患者显示出显著的临床益处,但它的活性仅限于骨转移,而不靶向软组织转移。

[0004] 用于前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的放射配体靶向的载体分子有多种。镧-177标记的PSMA-617 (¹⁷⁷Lu-PSMA-617) 是用于放射性核素疗法的处在最先进临床开发阶段中的化合物。

[0005] 该分子以适当的方式起作用,并针对寿命更长的(即半衰期为若干天)的放射性核素(包括¹⁷⁷Lu和²²⁵Ac) 给出肿瘤与正常组织的相关比率,但在更早的时间点(通常在注射后若干小时)显示肾脏的高摄取。对于寿命较短的放射性核素如²¹²Pb(半衰期10.6小时),最初的肾脏摄取代表潜在的毒性问题。

[0006] 因此,使用肾摄取较少的PSMA配体是有利的,但这不应牺牲肿瘤的摄取。或者,如果肿瘤滞留比肾脏滞留强烈得多,具有高初始肾脏摄取的靶向PSMA的放射性配体可以与半衰期较长的放射性核素联用。此外,在早期时间点具有高肿瘤和高肾脏滞留的分子可用于诊断扫描,例如PET和SPECT,以可视化肿瘤分布和PSMA表达等。PSMA配体分子由(1) PSMA结合区、(2) 连接区和(3) 螯合剂组成,其中连接区连接(1) 和(3)。连接区还用于调节分子大小和极性等,以影响体内分布特性。PSMA-617中使用的PSMA结合区(模体)是一种可以在由若干不同的发明者和研究人员开发的若干这类分子中找到的结构,包括PSMA-11和PSMA I&T以及¹³¹I和²¹¹At标记的PSMA结合配体。

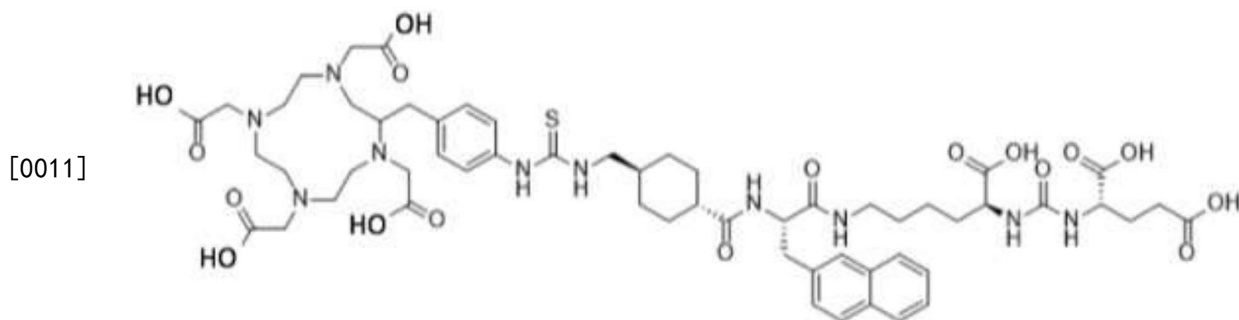
[0007] 含有PSMA区域的新化合物是有必要的,因为目前测试中的所有配体都有挑战,包括相对较低的放射生物学有效性(RBE)和次优的生物分布。

[0008] 还需要可以靶向骨转移和软组织转移的改进的 α 发射体、 β 发射体、俄歇发射体、正电子发射体和/或光子发射体,以及可用于成像和诊断的化合物。

[0009] 本发明涉及解决这些挑战的化合物和组合物。

发明内容

[0010] 本发明的目的涉及一种复合物,其包含根据下式的化合物:



[0012] (p-SCN-Bn-DOTA-PSMA)

[0013] 以及b)放射性核素,其选自 ^{227}Th 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 和 ^{161}Tb 。

[0014] 本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素选自 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 和 ^{161}Tb 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素选自 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 和 ^{161}Tb 。

[0015] 本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{177}Lu 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{225}Ac 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{111}In 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{86}Y 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{90}Y 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{89}Zr 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{68}Ga 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{64}Cu 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{161}Tb 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{67}Cu 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{44}Sc 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{46}Sc 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{47}Sc 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{48}Sc 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{155}Tb 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{149}Tb 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{203}Pb 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{43}Sc 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{161}Tb 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{177}Lu 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{227}Th 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{212}Pb 。

[0016] 本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物或药物组合物,其用于成像。

[0017] 本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物或药物组合物,其用于正电子发射断层扫描(PET)成像或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)成像。

[0018] 本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物或药物组合物的用途,其中成像用于提供癌症的诊断、分期和/或监测治疗。

[0019] 本发明的一个或多个实施方案涉及一种通过将本发明的药物组合物施用于有需

要的个体来治疗恶性或非恶性疾病的方法。

[0020] 本发明的一个或多个实施方案涉及一种通过将本发明的药物组合物施用于有需要的个体来改善恶性或非恶性疾病的方法。

[0021] 本发明的一个或多个实施方案涉及一种通过将根据本发明的药物组合物施用于有需要的个体来抑制恶性或非恶性疾病的方法。

[0022] 本发明的一个或多个实施方案涉及一种试剂盒,该试剂盒包含:包含本发明的药物组合物的第一小瓶,以及包含在向患者施用之前调节放射性药物组合物的pH和/或等渗性的中和组合物的第二小瓶。

[0023] 本发明的一个或多个实施方案涉及一种试剂盒,该试剂盒包含:包含含有 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 和 ^{161}Tb 的药物组合物的第一小瓶;以及包含p-SCN-Bn-DOTA-PSMA的第二小瓶。

具体实施方式

[0024] 使用的一些缩写

[0025] 肽模拟物也被称为拟肽物,是一个小的蛋白质样链,旨在模仿肽。它们通常来自现有肽的修饰,或通过设计模拟肽的类似系统,如类肽和 β -肽。无论采用何种方法,改变的化学结构都被设计成有利地调节分子特性,如稳定性或生物活性。这可以在来自现有肽的类药化合物的开发中发挥作用。这些修饰涉及到不会自然发生的对肽的改变(如骨架的改变和非天然氨基酸的并入)。根据其与前体肽的相似性,拟肽物可分为四类(A-D),其中A相似性最大,而D相似性最小。A类和B类涉及肽样支架,而C类和D类包括小分子。

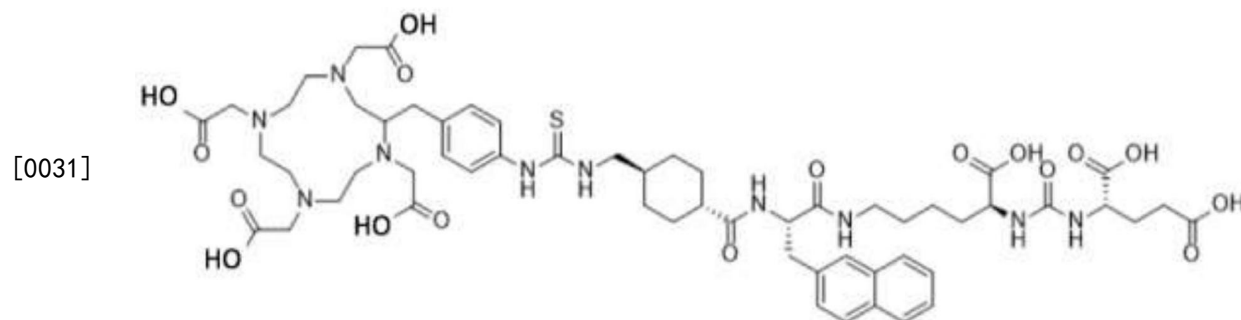
[0026] PSMA-前列腺特异性膜抗原。同义词PSMA、前列腺特异性癌抗原、PSM、FGCP、FOLH、GCP2、mGCP、GCPII、NAALAD1、NAALAdase、FOLH1、谷氨酸羧肽酶2、谷氨酸羧肽酶II、膜谷氨酸羧肽酶、N-乙酰化- α -连接酸性二肽酶I、蝶酰聚- γ -谷氨酸羧肽酶、叶酰聚- γ -谷氨酸羧肽酶、叶酸水解酶1、前列腺特异性膜抗原、细胞生长抑制蛋白27

[0027] p-SCN-Bn-DOTA-2-(4-异硫氰苄基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸

[0028] DOTA-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸,也用于苄基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(例如缀合至单克隆抗体)

[0029] 本发明属于放射标记疗法和诊断试剂的领域,是PSMA拟肽剂。根据本发明,公开了基于尿素的前列腺特异性膜抗原(PSMA)抑制剂的放射性标记衍生物。

[0030] 因此,本发明的目的涉及一种复合物,其包含根据下式的化合物:



[0032] (p-SCN-Bn-DOTA-PSMA)

[0033] 以及b)放射性核素,该放射性核素选自 ^{227}Th 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 和 ^{161}Tb 。

[0034] 该放射性核素也可以选自 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 和 ^{161}Tb 。

[0035] p-SCN-Bn-DOTA-PSMA与 ^{203}Pb 的复合物在本文中因此可以被写为 ^{203}Pb -p-SCN-Bn-DOTA-PSMA。

[0036] 放射性核素

[0037] 本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素选自 ^{227}Th 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 和 ^{161}Tb 。放射性核素也可以选自 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 和 ^{161}Tb 。放射性核素也可以选自 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 和 ^{161}Tb 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{177}Lu 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{225}Ac 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{111}In 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{86}Y 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{90}Y 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{89}Zr 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{68}Ga 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{64}Cu 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{161}Tb 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{67}Cu 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{44}Sc 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{46}Sc 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{47}Sc 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{48}Sc 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{155}Tb 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{149}Tb 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{203}Pb 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{43}Sc 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{161}Tb 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{177}Lu 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{227}Th 。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物,其中放射性核素是 ^{212}Pb 。

[0038] 药物组合物

[0039] 本公开的化合物或复合物通常应用于疾病的治疗或监测,并且通常配制成药物组合物。

[0040] 这些组合物针对生理耐受性和保质期等参数进行了优化。

[0041] 在本公开的一个或多个实施方案中,涉及包含本公开的化合物或复合物,以及药学上可接受的载剂和/或赋形剂的药物组合物。

[0042] 在本公开的一个或多个实施方案中,涉及包含本公开的化合物或复合物,以及药学上可接受的稀释剂、载剂、表面活性剂和/或赋形剂的药物组合物。

[0043] 可接受的药物载剂包括但不限于无毒缓冲剂、填充剂、等渗溶液等。更具体地,药物载剂可以是但不限于生理盐水(0.9%)、半生理盐水、乳酸林格氏盐、5%葡萄糖、3.3%葡萄糖/0.3%盐水。

[0044] 生理上可接受的载剂可含有辐射溶解稳定剂,例如抗坏血酸,其保护药物在储存和运输期间的完整性。

[0045] 本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的药物组合物,其剂量设定为每剂有100kBq至50GBq放射性。

[0046] 成像

[0047] 本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物或药物组合物的用途,其中成像用于提供癌症的诊断、分期和/或监测治疗。成像可用于提供癌症的诊断。成像可用于提供癌症的分期。成像可用于提供癌症的监测治疗。

[0048] 本公开的一个方面涉及根据本公开的化合物、复合物和药物组合物,其中放射性核素适用于成像,即可以例如选自²²⁷Th、¹⁷⁷Lu、²¹²Pb、¹¹¹In、²⁰³Pb、⁸⁶Y、⁹⁰Y、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁴⁶Sc、⁴⁷Sc、⁴⁸Sc、¹⁵⁵Tb、¹⁴⁹Tb、¹⁶¹Tb和¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F。放射性核素也可以选自¹¹¹In、²⁰³Pb、⁸⁶Y、⁹⁰Y、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁴⁶Sc、⁴⁷Sc、⁴⁸Sc、¹⁵⁵Tb、¹⁴⁹Tb、¹⁶¹Tb和¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F。

[0049] 本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物或药物组合物,其用于正电子发射断层扫描(PET)成像。本发明的一个或多个实施方案涉及本发明的复合物或药物组合物,其用于单光子发射计算机断层扫描(SPECT)成像。

[0050] 正电子发射断层扫描(PET)是一种功能成像技术,它使用已知为放射性示踪剂的放射性物质来可视化和测量代谢过程以及其他生理活动的变化,包括血液流动、局部化学组成和吸收。不同的示踪剂用于不同的成像目的,这取决于体内的目标过程。PET是一种常用的成像技术,是一种用于核医学的医学闪烁成像技术。放射性药物——附着至药物的放射性核素——作为示踪剂被注射到体内。本发明的示踪剂是本发明的复合物和药物组合物,其中p-SCN-Bn-DOTA-PSMA是化合物或药物,并且复合物是放射性药物。

[0051] 伽玛射线被伽玛相机发射和检测以形成三维图像,类似于捕获X射线图像的方式。PET扫描仪可以合并CT扫描仪,称为PET-CT扫描仪。PET扫描图像可以通过在同一扫描中使用一台扫描仪进行的CT扫描来重建。因此,在本发明的一个或多个实施方案中,本发明的复合物和药物组合物用于PET或PET-CT成像。

[0052] 单光子发射计算机断层扫描(SPECT,或不太常见的SPET)是一种使用伽马射线的核医学断层成像技术。它非常类似于使用伽马照相机的常规核医学平面成像(即闪烁成像),但能够提供真正的3D信息。这些信息通常以穿过患者的横截面切片呈现,但可以根据需要自由地重新格式化或操作。该技术需要将发射伽马的放射性同位素(本发明的一种放射性核素)输送到患者体内,通常是通过注射到血流中。然而,大多数情况下,标记放射性核素附着至特定的配体以形成放射性配体,其特性将其与某些类型的组织结合。这种联系使得配体和放射性药物的结合体可以被携带并结合到身体感兴趣的地方,在那里配体的浓度可以通过伽马照相机看到。本发明的放射性配体是上述的复合物。因此,在本发明的一个或多个实施方案中,本发明的复合物和药物组合物用于SPECT成像。

[0053] 在一个实施方案中,所述成像用于提供癌症的诊断、分期和监测治疗。

[0054] 在一个实施方案中,所述成像用于提供癌症监测。这种监测不涉及医生,主要是来自成像程序的数据。随着时间的推移,这些数据可以监测癌症的变化,如进展或消退。

[0055] 因此,本公开的一个或多个方面涉及根据本公开的化合物、复合物和药物组合物,其用于成像。

[0056] 由于正电子发射核素的半衰期相对较短,根据本公开的位置发射化合物、复合物和药物组合物通常在成像之前制备。

[0057] 根据本公开的化合物、复合物和药物组合物通常包含与富含正电子发射同位素的化合物缀合的靶向分子。

[0058] 此外,根据本公开的化合物、复合物和药物组合物可以富含¹¹C、¹³N、¹⁵O或¹⁸F。

[0059] 试剂盒

[0060] 对于试剂盒,本发明的组合物应在生理上适合于在集中式生产场所注射,或由典型的2-4个小瓶的试剂盒系统组成,从而在组合试剂盒小瓶后在生理上适合于注射。

[0061] 因此,本发明的一个方面涉及一种试剂盒,该试剂盒包括包含根据本发明的药物组合物的第一小瓶,和包含用于在向患者施用之前调节放射性药物组合物的pH和/或等渗性的中和溶液的第二小瓶。

[0062] 例如,对于单克隆抗体,通常可建议将产生放射性药物溶液的 α 粒子的自剂量保持低于0.5kGy,以避免辐射溶解导致的结合特性降低。因此,根据所产生的放射性配体的抗辐射性,建议试剂盒系统用于针对远程运输的浓缩溶液,通过该试剂盒系统在注射前几小时至10分钟将本发明的化合物添加到包含放射性核素的组合物。

[0063] 本发明的一个或多个实施方案涉及一种试剂盒,该试剂盒包括:包含本发明的药物组合物的第一小瓶,和包含在向患者施用之前调节放射性药物组合物的pH和/或等渗性的中和组合物的第二小瓶。

[0064] 本发明的一个或多个实施方案涉及一种试剂盒,该试剂盒包括:包括包含²²⁷Th、¹⁷⁷Lu、²¹²Pb、¹¹¹In、²⁰³Pb、⁸⁶Y、⁹⁰Y、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁴⁶Sc、⁴⁷Sc、⁴⁸Sc、¹⁵⁵Tb、¹⁴⁹Tb和¹⁶¹Tb的药物组合物的第一小瓶;以及包含p-SCN-Bn-DOTA-PSMA的第二小瓶。放射性核素也可以选自¹¹¹In、²⁰³Pb、⁸⁶Y、⁹⁰Y、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁴⁶Sc、⁴⁷Sc、⁴⁸Sc、¹⁵⁵Tb、¹⁴⁹Tb和¹⁶¹Tb。

[0065] 该试剂盒可选择地包括使用说明。

[0066] 医疗应用

[0067] 本发明的一个方面涉及用作药剂的根据本发明的药物组合物。

[0068] 在本发明的一个实施方案中是癌症疾病。

[0069] 本发明的一个方面涉及根据本发明用于治疗软组织和/或骨骼疾病的药物组合物。治疗聚焦于表达PSMA的疾病,包括软组织和骨骼疾病。

[0070] 在本发明的一个实施方案中,骨骼疾病选自癌症到乳腺、前列腺、肾、肺、骨的软组织和或骨骼转移或多发性骨髓瘤。

[0071] 在本发明的一个实施方案中是前列腺癌。癌症也可以是乳腺癌。癌症可以是肾癌。癌症也可以是肺癌。癌症也可以是骨癌。癌症也可以是多发性骨髓瘤。癌症可以从这些类型的癌症转移。

[0072] 因此,本发明的复合物和溶液可用于转移性前列腺癌的治疗。

[0073] 在本发明的一个实施方案中是在50kBq-500 MBq/kg体重的剂量范围内(如50kBq-100 MBq/kg体重)施用的溶液。

[0074] 本发明的一个方面涉及通过将根据本发明的药物组合物施用于有需要的个体来治疗恶性或非恶性疾病的方法。

[0075] 本发明的另一个方面涉及通过将根据本发明的药物组合物施用于有需要的个体来改善恶性或非恶性疾病的方法。

[0076] 本发明的又一个方面涉及通过将根据本发明的药物组合物施用于有需要的个体来抑制恶性或非恶性疾病的方法。

[0077] 制备方法

[0078] 本发明的一个方面涉及一种用于提供根据本发明的药物组合物的方法,该方法包括提供包含放射性核素的第一组合物;提供包含络合剂(即p-SCN-Bn-DOTA-PSMA)的第二组合物,其中络合剂能够与放射性核素络合,并将第一组合物与第二组合物混合,从而提供根据本发明的药物组合物。

[0079] 活性水平

[0080] 如果单独使用本发明的复合物,活性水平通常在每名患者1MBq至50GBq之间,更典型地是每名患者10MBq至20GBq。对于 α 发射体,通常在水平区间较低的一端,而对于 β 发射体,通常在水平区间较高的一端。同样值得注意的是,该剂量可以作为单次剂量或通常为2-10次重复的重复剂量给予。因此,对于 α 发射体,剂量范围通常为5MBq-500MBq。对于 β 发射体,剂量范围通常为1GBq-50GBq。对于诊断用途,剂量范围通常为100MBq-10GBq。

[0081] 剂量也可以在每名患者0.1MBq到50GBq之间,更典型地是在每名患者1MBq到20GBq之间。

[0082] 下面提供了图和示例来说明本发明。它们的意图是说明性的,且不被解释为任何方式的限制。

[0083] 实施例

[0084] 实施例1-用 ^{68}Ga 对p-SCN-Bn-DOTA-PSMA进行放射性标记

[0085] 将10nmol的p-SCN-Bn-DOTA-PSMA在90°C下预热5min,然后添加来自其原液的280 μl ^{68}Ga 和5 μl NH_4OAc (=50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。使用5M NH_4OAc 调节pH在5-6左右。在Capintec剂量校准器中测量溶液的活性。然后将溶液在90°C和650rpm下温育,并在15分钟后使用即时薄层色谱(型号150-772,Biodex Medical System Inc,Shirley,NY)和窗口在50至2000keV之间的Cobra伽马计数器测量RCP。

[0086] 通过一点结合试验(经RCP校正)评估抗原过量使用时的放射性配体结合。表达PSMA的前列腺癌细胞系C4-2(ATCC CRL3314,Manassas,Virginia)38在RPMI 1640培养基(Sigma-Aldrich Norway AS,Oslo,Norway)中在37°C、含95%空气和5% CO_2 的潮湿气氛中生长成单层,该培养基补充有10%热灭活胎牛血清(FBS,GE Healthcare Life Sciences,Chicago,Illinois)、100单位/mL青霉素和100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 链霉素(Sigma-Aldrich)。通过类似的细胞结合试验验证了放射性标记配体的细胞结合。在本试验中,将10至 12×10^6 个细胞与1.5至6nM的放射性配体温育。细胞结合分数(%细胞结合活性相比于添加的活性)用总细胞结合活性中减去非特异性细胞结合活性来估计。

[0087] 结果如表1所示。

[0088] 本实施例表明,p-SCN-Bn-DOTA-PSMA可以用⁶⁸Ga标记,放射性配体具有相关的产率和良好的细胞结合能力。

[0089] 表1.用⁶⁸Ga放射性标记p-SCN-Bn-DOTA-PSMA后的主要结果

[0090]	特异性活性(MBq/nmol)	0.3
	RCP (%)	68.8
	%细胞结合	65.6

[0091] 实施例2.铅-212标记p-SCN-Bn-DOTA-PSMA作为制备²⁰³Pb标记的p-SCN-Bn-DOTA-PSMA的指示

[0092] 将25nmol的p-SCN-Bn-DOTA-PSMA在37℃下预热5min,然后添加来自按照描述(Li RG等人,2023)制备的其原液(0.1M HCl)的100μl ²¹²Pb和10μl 5M NH₄OAc。用5M NH₄OAc调节pH在5-6左右。在Capintec剂量校准器中测量溶液的活性。然后将溶液在37℃和650rpm (Thermomixer Comfort,Eppendorf,Germany)下温育,并在15分钟后使用即时薄层色谱(ITLC)(型号150-772,Biodex Medical System Inc,Shirley,NY)和窗口在50至2000keV之间的Cobra伽马计数器测量RCP。

[0093] 抗原过量下的放射性配体结合使用一点结合试验、使用表达PSMA的C4-2细胞系(ATCC CRL3314,Manassas,Virginia)进行评估,该细胞系在RPMI 1640培养基(Sigma-Aldrich Norway AS,Oslo,Norway)中在37℃、含95%空气和5%CO₂的潮湿气氛中生长成单层,该培养基补充有10%热灭活胎牛血清(FBS,GE Healthcare Life Sciences,Chicago,Illinois)、100单位/mL青霉素和100μg/mL链霉素(Sigma-Aldrich)。通过细胞结合试验验证了放射性标记配体的细胞结合。在本试验中,将10至12×10⁶个细胞与1.5至6nM的放射性配体温育。在加入放射性配体之前,在用过量未标记配体预先温育的细胞上测量非特异性结合。细胞结合分数(%细胞结合活性相比于添加的活性)用总细胞结合活性中减去非特异性细胞结合活性来估计。

[0094] 结果:通过ITLC确定来自两个批次的放射性标记产物的放射化学纯度为94.5%-98.7%。发现细胞结合分数为47.3-55.0%。

[0095] 结论:当²¹²Pb作为²⁰³Pb标记的指示时,数据表明该放射性配体具有高且相关的标记产率和适当的细胞结合能力。

[0096] 实施例3.²¹²Pb标记的p-SCN-Bn-DOTA-PSMA的生物分布用于模拟²⁰³Pb-p-SCN-Bn-DOTA-PSMA放射性配体

[0097] 对于生物分布研究,采用在Norwegian Radium Hospital(Oslo University Hospital,Oslo,Norway)的比较医学系饲养的雄性Hsd:无胸腺裸-Foxn1nu小鼠。

[0098] 小鼠双侧肋腹皮下接种在200uL总体积的与Matrigel Matrix(Corning,NY,USA)1:1混合的无补充剂的RPMI1640培养基中的10×10⁶个C4-2细胞。为了生物分布研究,肿瘤被允许生长到300-1500mm³的体积,并且在放射性配体注射之前,根据肿瘤大小对荷瘤小鼠进行随机化。

[0099] 这些研究是由研究动物护理机构委员会(比较医学系,Oslo University Hospital)和挪威食品安全局(Brumunddal,Norway)批准的。本研究中涉及动物的所有程序

和实验均按照Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research,Marketing and Education(New York Academy of Sciences,New York,USA)和针对动物实验的EU Directive 2010/63/EU以及ARRIVE指南进行。这些动物被维持在特定的无病原体条件下,并自由地获得食物和水。笼子(每笼1-5只小鼠)被置于维持在恒温(24℃)和恒湿(60%)的无菌容器(scantainer)中。在研究开始时,这些小鼠大约4-6周龄,体重25-35g。小鼠(每个时间点N=3)在尾静脉中静脉内注射在100u1等渗盐水溶液中的86kBq的²¹²Pb-p-SCN-Bn-DOTA-PSMA,并将动物在注射后1和4小时通过颈椎脱臼处死。每克组织的注射活性%是通过测量组织样品的重量和放射性来计算的,以确定肿瘤与组织的比率,每克肿瘤的注射活性%除以每克组织的注射活性%。

[0100] 结果:表2中示出了肿瘤与肌肉和肿瘤与骨的比率。数据显示肿瘤与肌肉之间以及肿瘤与骨之间的摄取比非常好,表明用铅的放射性同位素(例如²⁰³Pb)标记的p-SCN-Bn-DOTA-PSMA作为放射性配体在使用例如伽马相机扫描的诊断核成像中使用具有很有前途的性质。

[0101] 表2. ²¹²Pb-p-SCN-Bn-DOTA-PSMA的摄取比

组织	肿瘤/肌肉		肿瘤/骨	
	1 h	4 h	1 h	4 h
时间点 (注射后的 小时)				
比率	55.3	183.3	14.6	26.6

[0103] 结论:p-SCN-Bn-DOTA-PSMA是一种对于使用例如单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和/或正电子发射断层扫描(PET)放射性核素的放射性配体成像而言有前途的分子,可用于患有表达PSMA的肿瘤的患者诊断成像。

[0104] 参考文献

[0105] Ruth Gong Li,Vilde Yuli Stenberg and Roy Hartvig Larsen.An Experimental Generator for Production of High-Purity ²¹²Pb for Use in Radiopharmaceuticals.Journal of Nuclear Medicine January 2023,64(1)173-176。