



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102497888 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 29

(21) 申请号 201080041769. 8

(22) 申请日 2010. 07. 21

(30) 优先权数据

09166955. 6 2009. 07. 31 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 03. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2010/053321 2010. 07. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/013038 EN 2011. 02. 03

(73) 专利权人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 M·伊尔迪里姆 H·格吕尔

R·M·J·N·拉默里奇斯

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 安琪 张晓威

(51) Int. Cl.

A61K 49/10 (2006. 01)

A61K 49/18 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2003/0185760 A1, 2003. 10. 02,

Wen-Huey LIN et al.. THE SYNTHESIS OF  
HIGHLY FLUORINATED ALKYL CYCLOHEXANES FOR  
USE AS OXYGEN CARRIERS AND THE  $^{19}\text{F}$  AND  $^{13}\text{C}$   
NMR SPECTRA OF ALKYL CYCLOHEXANES. 《Journal  
of Fluorine Chemistry》. 1990, 第 50 卷

Zhong-jin Yang et al.. The Effect of  
Isovolemic Hemodilution with Oxycyte OR, a  
Perfluorocarbon Emulsion, on Cerebral Blood  
Flow in Rats. 《PLOS ONE》. 2008, 第 3 卷

审查员 张丽芳

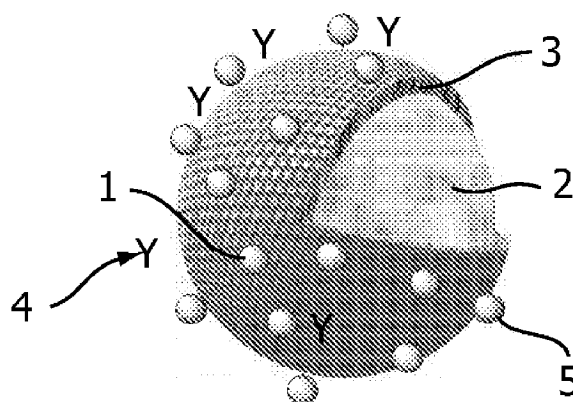
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

用于成像的全氟化合物

(57) 摘要

本发明描述了全氟叔丁基环己烷在用于分子成像特别是  $^{19}\text{F}$  MRI 的造影剂中的用途。具体而言, 所述全氟叔丁基环己烷以纳米颗粒的含水乳液的形式存在, 所述纳米颗粒包含作为核的全氟化合物和作为壳的乳化剂例如磷脂。所述壳可被在成像中起作用的其它基团特别是用于靶向结合的配体和 / 或用于其它成像模式的造影剂或标记物官能化。后者特别指  $^1\text{H}$  MRI 造影剂以及用于 SPECT 的放射性示踪标记物。



1. 全氟叔丁基环己烷在制备用于成像的造影剂中的用途。
2. 如权利要求 1 所述的用途,其中所述成像为分子成像。
3. 如权利要求 1 所述的用途,其中所述成像包括  $^{19}\text{F}$  磁共振成像。
4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的用途,其中所述造影剂包含所述全氟叔丁基环己烷的含水乳液。
5. 如权利要求 4 所述的用途,其中所述乳液包含纳米颗粒,所述纳米颗粒具有被乳化剂的壳包围的包含所述全氟叔丁基环己烷的核,所述壳包含用于靶向结合的配体。
6. 如权利要求 5 所述的用途,其中所述乳化剂为磷脂。
7. 如权利要求 4 所述的用途,其中所述乳液包含纳米颗粒,所述纳米颗粒具有被乳化剂的壳包围的包含所述全氟叔丁基环己烷的核,所述壳包含选自顺磁剂、放射性示踪标记物及其混合物的成像造影剂。
8. 如权利要求 7 所述的用途,其中所述乳化剂为磷脂。
9. 如权利要求 5 所述的用途,其中所述壳包含选自顺磁剂、放射性示踪标记物及其混合物的成像造影剂。
10. 如权利要求 9 所述的用途,其中所述乳化剂为磷脂。
11. 用于包括  $^{19}\text{F}$  MRI 的诊断成像方法的造影剂,所述造影剂包含纳米颗粒的含水乳液,所述纳米颗粒具有被乳化剂的壳包围的包含全氟叔丁基环己烷的核,所述壳包含至少一种选自用于靶向结合的配体、 $^1\text{H}$  MRI 造影剂、放射性示踪标记物及其混合物的其它成像官能团。
12. 如权利要求 11 所述的造影剂,其中所述乳化剂为磷脂。
13. 全氟叔丁基环己烷在制备用于在实施于人体或动物体上的诊断成像方法中的  $^{19}\text{F}$  分子共振成像造影剂中的用途。
14. 如权利要求 13 所述的用途,其中所述造影剂包含所述全氟叔丁基环己烷的含水乳液。
15. 如权利要求 14 所述的用途,其中所述乳液包含纳米颗粒,所述纳米颗粒具有被乳化剂的壳包围的包含所述全氟叔丁基环己烷的核,所述壳包含用于靶向结合的配体。
16. 如权利要求 15 所述的用途,其中所述乳化剂为磷脂。
17. 如权利要求 14 或 15 所述的用途,其中所述乳液包含纳米颗粒,所述纳米颗粒具有被乳化剂的壳包围的包含所述全氟叔丁基环己烷的核,所述壳包含选自顺磁剂、放射性示踪标记物及其混合物的成像造影剂。
18. 如权利要求 17 所述的用途,其中所述乳化剂为磷脂。
19. 如权利要求 13-16 中任一项所述的用途,其中所述造影剂被静脉内注射或被引入胃肠道中。
20. 如权利要求 13-16 中任一项所述的用途,其中除所述全氟叔丁基环己烷造影剂之外还施用另一  $^{19}\text{F}$  MRI 造影剂。
21. 如权利要求 20 所述的用途,其中所述另一  $^{19}\text{F}$  MRI 造影剂为全氟溴辛烷。
22. 如权利要求 20 所述的用途,其中所述全氟叔丁基环己烷造影剂具有一种或多种第一靶的配体,且所述另一  $^{19}\text{F}$  MRI 造影剂具有一种或多种第二靶的配体,所述第一靶为第一肿瘤学标志物,所述第二靶为不同于所述第一肿瘤学标志物的第二肿瘤学标志物。

## 用于成像的全氟化合物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及全氟化合物及其乳液在成像例如分子成像中的用途。具体而言,本发明涉及所述化合物及其纳米乳液在  $^{19}\text{F}$  MRI 和在多模式成像中的用途。

### [0002] 发明背景

[0003] 在分子成像 (MI) 目的中,通过成像使身体中的特定疾病标志物显影。在此 MI 方法中的一个关键因素是所述标志物被造影剂靶向,所述造影剂在医学成像模式例如磁共振成像 (MRI)、单光子发射计算机断层成像 (SPECT)、正电子成像术 (PET)、计算机断层成像 (CT) 上是可见的。例如, MRI 是医学中主要的诊断成像技术之一。MRI 生成软组织的详细图像。为此,使用水和脂肪的氢原子的磁性质。

[0004] Morawski 等人, Magn. Reson. Med. 52, 1255 (2004) 记载了使用非水性  $^{19}\text{F}$  造影剂 (即配体-靶向的全氟纳米颗粒) 的纤维蛋白的定量分子成像。Morawski 记载了  $^1\text{H}$  MRI 以及  $^{19}\text{F}$  MRI 的使用。

[0005] 基于  $^{19}\text{F}$  而非  $^1\text{H}$  的磁共振成像展现了新的诊断可能性。由于  $^{19}\text{F}$  不天然存在于身体内,因此  $^{19}\text{F}$  MRI 将必然基于添加的  $^{19}\text{F}$  造影剂的使用。这免除了对所谓的造影前扫描的需要。通常,这使得诊断成像操作明显更容易。此外,由于仅检测到来自这些造影剂的信号,因此  $^{19}\text{F}$  MRI 具有高特异性。

[0006] 为了具有足够的  $^{19}\text{F}$  灵敏性,造影剂通常会包含  $^{19}\text{F}$  化合物的乳液。颗粒的大小通常为 200-1000nm,其大小足以向所关注的部位递送足够的  $^{19}\text{F}$  核,使得能够检测到少量标志物。

[0007] 全氟纳米颗粒的乳液的益处在于它们也可以将其它分子携带至所关注的部位。这些分子可以被“连接”至外部。例如钆螯合物可固定于疏水外层中,使得所述造影剂在 T1 加权的质子 MRI 上也是可见的。相似地,也可添加可通过 SPECT 检测的放射性示踪标记物。这些多模式造影剂既可通过 MRI 检测也可通过 SPECT 检测。此外,治疗剂的递送也是可能的。

[0008] 为了适于上述用途,要求全氟化合物是对人无毒的,并且能够形成具有适当粒径的稳定乳液。这两个要求通常与所期望的其它要求 (即避免化合物在体内的停留时间过长) 相冲突。

[0009] 尽管可获得许多无毒的  $^{19}\text{F}$  系造影剂,但这些化合物常常在体内具有过长的停留时间 (Jean G. Riess, Chem. Rev. 2001, 101, 2797-2919)。当包含这样的全氟化合物的乳液颗粒如所意图的那样破裂时,极度疏水的全氟化合物倾向于沉积入脂肪中并在其中保留不期望的长时间 (数周、数月、甚至更长)。

[0010] 有关全氟碳在  $^{19}\text{F}$  MRI 中的用途的一个参考文献是 WO 91/12824。尽管此文献提供了广泛的教导,但在正在迅速发展的  $^{19}\text{F}$  造影剂领域中,仍然期望发现具有相对大量可检测的  $^{19}\text{F}$ 、能够形成相对稳定的乳液并且在体内表现出相对短的停留时间 (优选少于 1 周) 的化合物。

### [0011] 发明概述

[0012] 为了更好地解决上述需要,本发明一方面提供了全氟叔丁基环己烷在用于分子成像的造影剂特别是作为造影剂用于  $^{19}\text{F}$  MRI 以及在混合成像模式中的用途,所述混合成像模式包括 T1 加权的  $^1\text{H}$  MR 和核医学。更具体地,本发明另一方面提供了包含全氟叔丁基环己烷的乳液作为造影剂在分子成像中的用途。另一方面,本发明提供了其中使用全氟叔丁基环己烷和包含全氟叔丁基环己烷的乳液的成像方法。此外,另一方面,本发明提供了用于在人体或动物体上实施的成像方法的全氟叔丁基环己烷,特别是包含全氟叔丁基环己烷的乳液。

#### 附图说明

[0013] 图 1 显示包含全氟叔丁基环己烷核 (2) 的纳米颗粒 (1)。该核被壳 (3) 包围,所述壳可以是例如磷脂壳。此脂质壳可具有用于靶向结合的配体 (4),例如抗体。所述脂质壳还可提供钆螯合物 (5) 或放射性 SPECT 示踪剂。

[0014] 实施方案详述

[0015] 本发明基于以下理解:全氟叔丁基环己烷 (PtBC) 具有一组对于在成像特别是分子成像中用作造影剂而言优异的组合性质。这组性质的组合包括:

[0016] 对动物和人是无毒的;

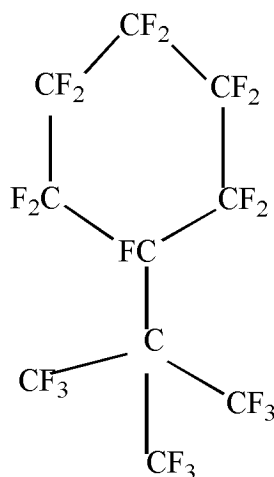
[0017] 在相对小的分子中具有高的氟原子数;

[0018] 在动物或人体内具有短的停留时间;

[0019] 能够形成稳定的乳液。

[0020] 因此,根据本发明选择的化合物满足以下分子式:

[0021]



[0022] 其具有 20 个氟原子,能够在  $^{19}\text{F}$  MRI 中提供合适的造影,并且因此提供强烈推荐化合物全氟溴辛烷的有利替代物。

[0023] 除了适用于  $^{19}\text{F}$  MRI 中以外,本发明的物质还可用于如 WO 95/33494 所公开的方法中的  $^1\text{H}$  MRI 中。

[0024] 化合物 PtBC 自身是已知的,并且其(例如通过化学合成)获得对于本领域技术人员而言不成任何特别问题。

[0025] 本发明的造影剂优选地为 PtBC 的乳液形式。在多种其它全氟化烃的情况下,全氟化液体的乳液是已知的。通常,PtBC 与合适的乳化剂一起以在连续水相中的稳定乳液的形

式存在。由此,疏水的全氟碳被表面活性剂层包围,即提供具有对外亲水且对内疏水的表面活性剂单层的稳定的(纳米)颗粒。

[0026] 由此,本发明的造影剂实际上包含全氟碳的纳米颗粒。优选的纳米颗粒造影剂基于全氟碳核和包封所述核的脂质(磷脂)层(即壳)。所述层具有两种功能:稳定所述颗粒,并且使得能够与用于靶向结合的配体相互作用以及与用于多模式成像的物质(例如用于<sup>1</sup>H MRI的Gd螯合物和/或用于SPECT或PET的放射性核素)相互作用。这些颗粒的大小通常在纳米范围内(50-1500nm,优选200-1000nm)。也可使用填充有全氟化合物的具有由聚合物制成的壳的颗粒。例如,可用于本发明中的这样的颗粒的优选类型以及制备它们的方法记载于WO 2006/046200(用于超声成像)中。

[0027] 用于特异性靶向结合的配体以及用于多模式成像的物质可被连接至这些颗粒中任一个的外壳。这可以多种已知方式进行,尤其是通过共价结合(例如结合至聚合物外壳)、通过使疏水尾部穿透入颗粒表面(例如在磷脂表面的情况下)或通过使用例如生物素-抗生蛋白链菌素连接(biotine-streptavidine linking)。

[0028] 本发明的纳米颗粒的使用不限于任何特定的靶。另一方面,相信本发明的由于使用复合物而实现的改善的<sup>19</sup>F MRI方法和生成的纳米颗粒能够对在其检测方面需要改善的病症的检测有所改善。因此,相信本发明特别用于例如基于作为生物标记的CEA(癌胚抗原)或MUC1的肿瘤(例如结直肠癌)的检测以及例如纤维蛋白为其标志物的心血管病症(例如导致易损斑块(vulnerable plaque)的存在的心血管病症)的检测。此外,还可检测血管系统中的上调的v3整联蛋白,其可以是动脉硬化以及肿瘤二者的指标。

[0029] 在一优选实施方案中,本发明的PtBC纳米颗粒还用作PET或SPECT可检测的造影剂。在此情况下,将放射性核固定在包围全氟碳的脂质层中。适合的放射性核包括但不限于<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>67</sup>Ga、<sup>99m</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>201</sup>Tl和<sup>123</sup>I。

[0030] 在另一优选实施方案中,本发明的PtBC纳米颗粒还用作T1加权的<sup>1</sup>H MRI中的造影剂。在此情况下,脂质层中包含适合的顺磁金属螯合物,特别是钆螯合物例如Gd[DOTA]或Gd[DTPA]或Gd[D03A]复合物。对于乳液的弛豫率的作用可见“Winter PM, Caruthers SD, Yu X, Song S-K, Fuhrhop RW, Scott MJ, Chen J, Miller B, Bulte JWM, Gaffney PJ, Wickline SA, Lanza GM. Improved molecular imaging contrast agent for early detection of unstable atherosclerotic plaques. Magn Reson Med 2003 ;50 :411-416”。优选地,选择颗粒的大小,以使得能够在表面上放置尽可能多的螯合物,因为这会增强T1弛豫。

[0031] 对于MRI造影剂的概述可见“Contrast Agents I, Magnetic Resonance Imaging”, 221 Topics in Current Chemistry, Volume Editor :W. Krause, Springer 2002 和“Textbook of Contrast Media”, P. Dawson 编辑, D. O. Gosgrove, R. G. Grainger, ISIS Medical Media Ltd. Oxford 1999, Section II MR contrast agents, 第251-427页。

[0032] 在另一优选实施方案中,通过由于存在包含至少一种具有至少一个与亲氟配体复合的配位点的顺磁金属的顺磁复合物而提供T1降低,以使得能够以改善的信噪比在<sup>19</sup>F MRI中检测的形式提供PtBC纳米颗粒。在另一优选实施方案中,还能够导致<sup>19</sup>F中的T1降低,顺磁金属存在于外部。顺磁金属可为任何具有顺磁性质的金属。顺磁金属对于本领域技术人员是已知的,并且不需要在本文中加以阐明。例如前过渡金属和后过渡金属,具体包括铬、锰、铁,以及镧系元素例如钐、铕、镱、铥、钬、铒、铕、铈,且一般而言是高于它们的居里温度的铁

磁金属。术语“金属”指中性的金属离子或带正电荷的或带负电荷的金属离子,或者包含那些金属离子的任意组合的簇或合金。这些金属中的许多既缩短 T1 又缩短 T2。优选的是那些导致 T1 降低与 T2 降低之间最大差异的顺磁金属,其中钆是最优选的实例。关于该实现 T1 降低  $^{19}\text{F}$  MRI 的方法的参考文献是 WO 2008/132666。

[0033] 进一步优选地,除  $^{19}\text{F}$  MRI 可检测的 PtBC 以外,本发明的造影剂还包含上述壳的可能连接物中的至少两种(例如钆以及用于靶向结合的配体)的组合,此外,如果期望多模式成像,则还可加入 PET 或 SPECT 可检测的标记物。

[0034] 通过明智地选择 PtBC 作为用于制备生物相容的  $^{19}\text{F}$  MRI 可检测的乳液的全氟化合物,本发明提供了使得能够波谱鉴定多个靶的益处。

[0035] 例如,可构建靶向特定肿瘤学标志物(即标志物 A)的 PtBC 系造影剂。使用同样生物相容性的 PFOB,可构建靶向标志物 B 的另一造影剂。由于 PtBC 和 PFOB 具有不同的 NMR 谱,因此可将它们区分。现在,可在一次成像期间测定 A 与 B 的比率。这可能是重要的,因为该比率可清楚地辨别健康状态和疾病状态。参考公开了具有两个不同的化学位移谱的自旋种类的使用的 WO 2008/114194。由于本发明,现在可获得生物相容性的另一全氟化合物,并且其由此可与 PFOB 一起使用,以提供两种具有不同化学位移谱的生物相容性全氟化合物的独特组合。

[0036] 可以任何可用于纳米颗粒乳液的给药的方式将本发明的造影剂向动物或人类个体给药,所述方式包括但不限于静脉内给药、口服给药、直肠给药。优选地,将该造影剂静脉内注射或引入胃肠道中。

[0037] 在这方面,本发明还涉及成像方法,其包括以下步骤:向人或动物给药包含全氟叔丁基环己烷的  $^{19}\text{F}$  MRI 造影剂,并且通过  $^{19}\text{F}$  分子共振成像来扫描所述人或动物。包括  $^{19}\text{F}$  MRI 在内的 MRI 扫描操作是本领域公知的,并且无需在本文中进行阐明。这同样也适于适用于这样的方法中的 MRI 设备。

[0038] 为了具有上述成像方法的更完全的益处,优选地,本文中使用的造影剂为纳米颗粒形式,所述纳米颗粒除了全氟叔丁基环己烷以外,还包括壳中的一种或多种官能团。参照上述记载,会明确优选的官能团包括用于靶向结合的配体、顺磁剂和放射性示踪标记物。取决于官能团组,本发明的成像方法包括一个或多个另外的步骤。

[0039] 因此,在一优选实施方案中,本发明的成像方法是靶向成像方法,其中使用包含全氟叔丁基环己烷和用于靶向结合的配体的纳米颗粒形式的造影剂,所述方法包括以下步骤:向动物或人给药所述纳米颗粒,使得经给药的纳米颗粒能够循环足够长的时间(通常为 6-48 小时,优选为 12-24 小时)以能够结合至期望的靶位,并且通过  $^{19}\text{F}$  分子共振成像扫描所述动物或人。

[0040] 上述方法适用于任何可获得的生物靶向。靶向部分例如抗体的特定组合以及所要局部成像的靶是本领域已知的,并且就随着时间流逝将发现新的靶并开发相关的靶向部分的意义而言处于持续的发展中。对于本领域技术人员而言显而易见的是,本发明的成像方法中使用的造影剂不需要被限于任何具体的靶向部分。

[0041] 在另一优选实施方案中,本发明的成像方法是组合成像方法,其中除  $^{19}\text{F}$  分子共振成像以外还应用至少一种其它成像方法。

[0042] 所述其它成像方法可以是  $^1\text{H}$  MRI,在此情况下使用包含全氟叔丁基环己烷和用于

$^1\text{H}$  MRI 的造影剂（例如如上所提及的钆复合物）的纳米颗粒形式的造影剂。从而，本发明的成像方法包括以下步骤：向动物或人给药包含全氟叔丁基环己烷和顺磁化学位移剂的  $^{19}\text{F}$  和  $^1\text{H}$  MRI 组合造影剂，并且通过  $^{19}\text{F}$  和  $^1\text{H}$  分子共振成像扫描所述动物或人。

[0043] 在一特别优选的实施方案中，所述其它成像方法为 SPECT。在此情况下，使用包含全氟叔丁基环己烷和如上所述的放射性示踪标记物的纳米颗粒形式的造影剂。从而，本发明的成像方法包括以下步骤：向动物或人给药包含全氟叔丁基环己烷和放射性示踪标记物的  $^{19}\text{F}$  和放射成像组合造影剂，并且通过  $^{19}\text{F}$  共振成像和单光子发射计算机断层成像扫描所述动物或人。

[0044] 在颗粒表面上存在顺磁化学位移剂例如 Gd 螯合物的基础上，此方法还可进一步与  $^1\text{H}$  MRI 组合。因此，通过最优选实施方案的方式，本发明的成像方法提供使用组合成像技术的靶向成像的组合。所述方法涉及给药包含全氟叔丁基环己烷、用于靶向结合的配体和其它造影剂（特别是  $^1\text{H}$  MRI 造影剂或放射性示踪标记物）的纳米颗粒形式的造影剂。所述方法包括各组合的步骤。

[0045] 由上文可见，所述成像方法可施用至人体或动物体。就此而言，本发明还涉及用于上述  $^{19}\text{F}$  MRI 方法、靶向成像方法和组合成像方法中的任意一种的全氟叔丁基环己烷。

[0046] 应理解，本发明不限于本文上述的实施方案和分子式。还应理解，在权利要求中，词语“包含”并不排除其它要素或步骤。除非另有说明，当涉及单数名词时使用不定冠词或定冠词例如“a”或“an”、“the”时，其包括复数个该名词。

[0047] 参照非限定性附图进一步说明本发明。

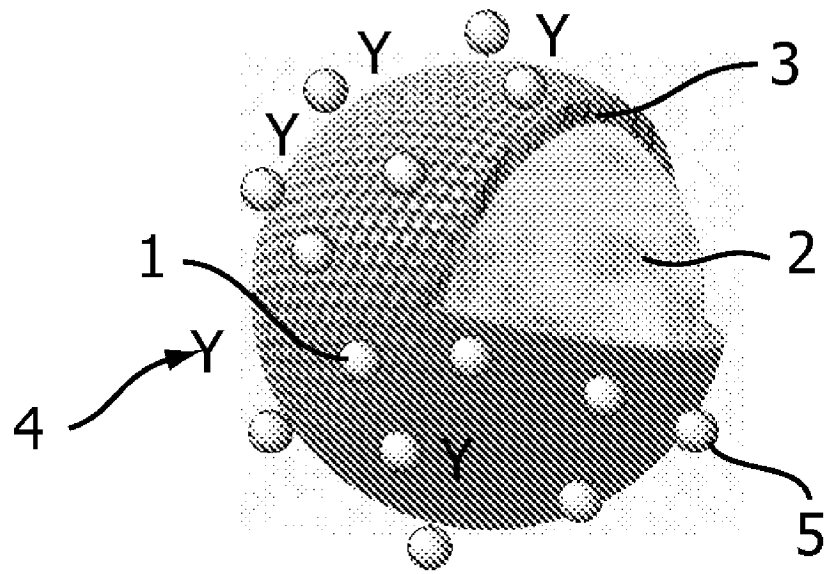


图 1