(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116322798 A
(43)申请公布日 2023.06.23

(21)申请号 202180065166.X

(22)申请日 2021.09.22

(30)优先权数据
20306109.8 2020.09.28 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.03.23

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/076107 2021.09.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/063850 EN 2022.03.31

(71)申请人 奥兰诺医药公司
地址 法国沙蒂永

(72)发明人 朱利恩·托格 塔尼亚·斯塔洛斯 埃米·王 阿迈勒·赛义迪

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 张珊珊 陈九洲

(51)Int.Cl.
A61K 51/08(2006.01)

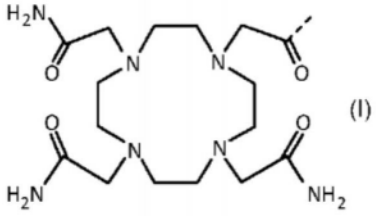
权利要求书1页 说明书16页
序列表2页 附图15页

(54)发明名称

包含胃泌素释放肽受体拮抗剂的缀合物或其盐及其用途

(57)摘要

本发明涉及缀合物或其可药用盐，所述缀合物具有下式：C-L-A，其中C是螯合剂，L是与螯合剂共价结合的接头，A是与接头共价结合的胃泌素释放肽受体拮抗剂，其特征在于：-所述螯合剂具有下式(I)：其中虚线代表与所述接头的共价键；-所述接头具有下式：-β-Ala-β-Ala-；并且-所述胃泌素释放肽受体拮抗剂具有氨基酸序列：-DPhe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH_2。本发明还涉及所述缀合物或其盐的用途。

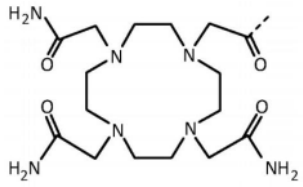


(I)

CN 116322798 A

1.缀合物或其可药用盐,所述缀合物具有下式:C-L-A,其中C是螯合剂,L是与所述螯合剂共价结合的接头,A是与所述接头共价结合的胃泌素释放肽受体拮抗剂,其特征在于:

-所述螯合剂具有下式:



其中虚线代表与所述接头的共价键;

-所述接头具有下式:-β-Ala-β-Ala-;以及

-所述胃泌素释放肽受体拮抗剂具有氨基酸序列:-DPhe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH_2(SEQ ID NO:1)。

2.根据权利要求1所述的缀合物或盐,其还包含被所述螯合剂螯合的放射性核素。

3.根据权利要求2所述的缀合物或盐,其中所述放射性核素是铅放射性核素,优选^{203}Pb或^{212}Pb。

4.组合物,其特征在于其在可药用介质中包含根据权利要求1所述的缀合物或盐。

5.放射性药物,其特征在于其在可药用介质中包含根据权利要求2或权利要求3所述的缀合物或盐。

6.成套药盒,其特征在于其包含至少:

-含有根据权利要求1所述的缀合物或盐的第一容器;以及

-含有放射性核素的第二容器。

7.根据权利要求6所述的成套药盒,其中所述放射性核素是铅放射性核素,优选^{203}Pb或^{212}Pb。

8.根据权利要求1所述的缀合物或盐用于制备放射性药物的用途,所述用途包括所述缀合物或其盐的所述螯合剂对放射性核素的螯合。

9.根据权利要求6或权利要求7所述的成套药盒用于制备放射性药物的用途,所述用途包括所述缀合物或其盐中的螯合剂对所述放射性核素进行螯合。

10.根据权利要求8或权利要求9所述的用途,其中所述放射性核素是铅放射性核素,优选^{203}Pb或^{212}Pb。

11.根据权利要求5所述的放射性药物,其用于体内成像或癌症治疗,在所述癌症中所述胃泌素释放肽受体过表达。

12.权利要求11所述应用的放射性药物,其中所述癌症是前列腺癌、乳腺癌或肺癌,优选前列腺癌。

包含胃泌素释放肽受体拮抗剂的缀合物或其盐及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于放射性药物领域。

[0002] 更具体地,本发明涉及包含胃泌素释放肽受体(Gastrin-releasing peptide receptor,GRPR)拮抗剂的缀合物或其可药用盐,并且所述缀合物或其可药用盐可用于制备放射性药物,或者在用放射性核素标记后可用作放射性药物。

[0003] 本发明还涉及包含缀合物或其盐的组合物、放射性药物以及成套药盒(kit-of-parts)。

[0004] 本发明还涉及未经标记的缀合物或其盐以及成套药盒用于制备放射性药物的用途。

[0005] 本发明还涉及用于体内成像或治疗癌症的放射性药物,在所述癌症中GRPR过表达,并且更特别地,癌症是前列腺癌、乳腺癌和肺癌。

背景技术

[0006] 在男性中,前列腺癌是除皮肤癌之外最常见的癌症,并且是美国男性癌症死亡的第二大原因。

[0007] 目前,依赖于癌细胞的类型和癌症发生的阶段、患者的年龄和一般健康状况,对前列腺癌患者提出了数种治疗选择,例如主动监测、手术、外部放射治疗、冷冻治疗、激素治疗、高强度聚焦超声和化学治疗。

[0008] 然而,强烈需要改善的治疗。

[0009] 改善前列腺癌治疗的一种有希望的方法是使用靶向放射性药物,即,用放射性核素标记的药物,并且所述药物能够靶向癌细胞以便将毒性水平的辐照递送至癌细胞,同时不伤害正常健康组织。

[0010] 通常,设计用于前列腺癌的放射性药物是包含载体分子的缀合物,所述载体分子对前列腺癌细胞具有高亲和力并且可通过接头(或间隔子)与螯合剂连接,其中放射性核素通过螯合被保留。

[0011] GRPR(也称为铃蟾素(bombesin,BBN)受体亚型II)已显示在数种人肿瘤(包括前列腺肿瘤以及乳腺和肺肿瘤)中过表达。在63%至100%的原发性前列腺癌和超过50%的淋巴和骨转移中发现了GRPR的过表达。据报道,前列腺癌中GRPR密度是前列腺增生中的26倍高。

[0012] 因此,已经提出了多种缀合物用于靶向GRPR阳性肿瘤,并且尤其是前列腺癌。

[0013] 最近的报道表明,GRPR拮抗剂具有优于缀合物GRPR激动剂的特性、提供更高的肿瘤摄取以及在生理性GRPR阳性非靶组织中更低的积聚。此外,GRPR激动剂显示出在患者中诱导由其生理活性介导的副作用。

[0014] 因此,特别关注包含GRPR拮抗剂而不是GRPR激动剂作为载体分子的缀合物的开发。

[0015] 这样的缀合物的实例例如公开于欧洲专利申请No.2 252 628中。

[0016] 然而,与该参考的教导可导致的想法相反,设计能够真正用作治疗GRPR阳性肿瘤

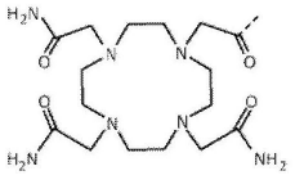
的靶向放射性药物的基于GRPR拮抗剂的缀合物是一个重大挑战，因为基于GRPR拮抗剂的缀合物的药代动力学和肿瘤靶向特性依赖于螯合剂选择、接头选择和GRPR拮抗剂选择的累加。

发明内容

[0017] 本发明确切地着手提出了缀合物及其可药用盐，所述缀合物导致在GRPR阳性肿瘤(例如前列腺肿瘤)中意想不到的高且持续的摄取，并同时在非靶器官中低摄取且快速清除。

[0018] 所述缀合物满足下式：C-L-A，其中C是螯合剂，L是与所述螯合剂共价结合的接头，以及A是与所述接头共价结合的GRPR拮抗剂，其特征在于：

[0019] -所述螯合剂对应于称为DOTAM(1,4,7,10-四(氨甲酰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷)的螯合剂，并且其具有下式：

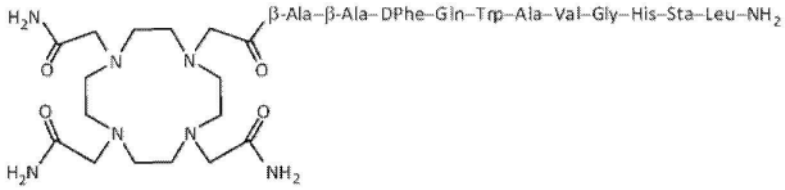
[0020] 

[0021] 其中虚线代表与所述接头的所述共价键；

[0022] -所述接头具有下式：-β-Ala-β-Ala-；以及

[0023] -所述GRPR拮抗剂是被称为JMV 594的肽，所述GRPR拮抗剂具有氨基酸序列：-DPhe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH_2(SEQ ID NO:1)。

[0024] 换句话说，所述缀合物是指下式：

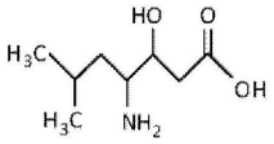
[0025] 

[0026] 在上文和下文中：

[0027] -β-Ala是指β-丙氨酸，也称为3-氨基丙酸；

[0028] -DPhe、Gln、Trp、Ala、Val、Gly、His和Leu分别指α-氨基酸苯丙氨酸、谷氨酰胺、色氨酸、丙氨酸、缬氨酸、甘氨酸、组氨酸和亮氨酸，所述苯丙氨酸为D-型，而所述谷氨酰胺、色氨酸、丙氨酸、缬氨酸、组氨酸和亮氨酸为L-型；而

[0029] -Sta是指下式的γ-氨基酸抑胃酶氨酸：

[0030] 

[0031] 也被称为(3S,4S)-4-氨基-3-羟基-6-甲基庚酸。

[0032] 此外，术语“可药用盐”是指在药学应用中提供效用的范围内具有毒性谱的盐。

[0033] 合适的可药用的特别地可以是游离酸或游离碱的加成盐。

[0034] 酸加成盐可以由无机酸或有机酸制备。合适的无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、

硝酸、碳酸、硫酸和磷酸，而合适的有机酸可选自脂族酸、脂环族酸、芳族酸、芳脂族酸、杂环酸、羧酸和磺酸有机酸，其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、苦杏仁酸、扑酸(embonic acid)(扑酸(pamoic acid))、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、藻酸、β-羟丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。

[0035] 碱加成盐是例如金属盐(包括碱金属盐、碱土金属盐和过渡金属盐(例如钙盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐))，或由碱性胺制成的有机盐，例如N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因。

[0036] 为了用作放射性药物，缀合物或其盐还包含由螯合剂螯合的放射性核素。

[0037] 本发明还涉及在这样的可药用介质中包含呈未经标记形式(即不含任何放射性核素)的缀合物或其盐的组合物，所述可药用介质例如盐水、不含金属的水、抗坏血酸、乙醇、聚山梨醇酯80(即聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯，以商标TWeen^{TM}80销售)、缓冲液(例如乙酸铵缓冲液)、或其混合物，抗坏血酸和乙醇有利地充当抗氧化剂，而聚山梨醇酯80有利地降低黏性。

[0038] 本发明还涉及即用型的放射性药物，其在例如上述的可药用介质中包含呈放射性标记形式(即包含通过螯合剂螯合的放射性核素)的缀合物或其盐。

[0039] 本发明还涉及可用于制备放射性药物的成套药盒，并且成套药盒包含至少：

[0040] -含有呈未经标记形式的缀合物或其盐的第一容器；以及

[0041] -含有通常呈盐形式(氯化物、乙酸盐等)的放射性核素的第二容器。

[0042] 在成套药盒中，缀合物或其盐和放射性核素可以呈任何合适的形式，例如呈干燥形式(例如粉末)、液体形式(即在例如上述的可药用介质中的溶液中)、或呈冷冻形式。

[0043] 如本身已知的，药盒还可以包含：

[0044] -一种或更多种试剂和/或一种或更多种溶剂或稀释剂例如盐水、不含金属的水、生物缓冲液等，和/或

[0045] -用于制备和/或使用放射性药物的使用说明手册。

[0046] 本发明还涉及未经标记的缀合物、其盐或成套药盒用于制备放射性药物的用途，所述用途包括所述缀合物或其盐的螯合剂对放射性核素的螯合。

[0047] 在上文中，所述放射性核素优选铅放射性核素，特别是^{203}Pb(如果放射性药物旨在用于体内成像目的)或^{212}Pb(如果放射性药物旨在用于治疗目的)。

[0048] 本发明还涉及用于体内成像(例如通过单光子发射计算机断层显像(Single-Photon Emission Computed Tomography,SPECT))或者治疗其中胃泌素释放肽受体过表达的癌症的放射性药物。

[0049] 这样的用途包括将适当剂量的放射性药物(通常静脉内)施用于待成像或待治疗的患者，并且在体内成像的情况下，对患者进行成像。

[0050] 优选地，癌症是有或没有转移的前列腺癌、乳腺癌或肺癌，特别是前列腺癌。

[0051] 根据阅读以下对描述的补充，本发明的另一些特征和优点将变得更加明显。

[0052] 显然，对描述的该补充仅仅是为了说明本发明的目的，并且在任何情况下都不构成对所述目的的限制。

附图说明

[0053] 图1示出了在荷有皮下PC-3肿瘤的无胸腺裸鼠中用本发明的缀合物进行生物分布研究的结果，所述缀合物以比活性10μCi/14ng用^{212}Pb标记；结果以在小鼠中注射^{212}Pb-缀合物剂量之后1小时、4小时和24小时时如在小鼠器官中存在的每克器官的注射剂量百分比表示，记作％ID/g。

[0054] 图2A至2F示出了在无肿瘤免疫活性小鼠中用本发明的缀合物进行生物分布研究的结果，所述缀合物以比活性10μCi/28ng用^{203}Pb标记；结果以在小鼠中注射^{203}Pb-缀合物剂量之后5分钟(图2A)、30分钟(图2B)、1小时(图2C)、4小时(图2D)、24小时(图2E)和48小时(图2F)时如在小鼠器官中存在的每克器官的注射剂量百分比表示，记作％ID/g。

[0055] 图2G示出了在无肿瘤免疫活性小鼠中，用^{203}Pb标记的本发明缀合物的尿、粪便和总排泄，其以注射剂量百分比表示，记作％ID，尿、粪便和总排泄作为在小鼠中注射^{203}Pb-缀合物剂量之后时间(记作t，并以小时表示)的函数。

[0056] 图3A至3C示出了在荷有皮下PC-3肿瘤的无胸腺裸鼠中用本发明的缀合物进行生物分布研究的结果，所述缀合物以不同比活性用^{212}Pb标记；图3A对应于表示为A组的第一组小鼠，其接受了比活性等于10μCi/28ng的一个剂量的^{212}Pb-缀合物；图3B对应于表示为B组的第二组小鼠，其接受了比活性等于10μCi/140ng的一个剂量的^{212}Pb-缀合物，而图3C对应于表示为C组的第三组小鼠，其接受了比活性等于10μCi/280ng的一个剂量的^{212}Pb缀合物；在每幅图中，结果以在小鼠中注射^{212}Pb-缀合物剂量之后1小时和4小时时如在小鼠器官中存在的每克器官的注射剂量百分比表示，记作％ID/g。

[0057] 图4A示出了荷有皮下PC-3肿瘤的无胸腺裸鼠的存活(以％表示)，存活作为在小鼠中注射癌细胞之后时间(记作t并以周表示)的函数，所述裸鼠接受了仅一个剂量的以比活性10μCi/14ng用^{212}Pb标记的本发明的缀合物(1个周期)，或者以14天为间隔接受了三个剂量的相同缀合物(3个周期)，或者接受了无菌盐水(对照)。

[0058] 图4B示出了荷有皮下PC-3肿瘤的无胸腺裸鼠呈现的平均肿瘤体积(记作V并以mm^3表示)，平均肿瘤体积作为在小鼠中注射癌细胞之后时间(记作t并以周表示)的函数，所述裸鼠接受了仅一个剂量的以比活性10μCi/14ng用^{212}Pb标记的本发明的缀合物(1个周期)，或者以14天为间隔接受了三个剂量的相同缀合物(3个周期)，或者接受了无菌盐水(对照)。

[0059] 图5示出了旨在比较在荷有皮下PC-3肿瘤的无胸腺裸鼠中以比活性10μCi/280ng的^{212}Pb标记的本发明的缀合物与也以相同比活性用^{212}Pb标记的缀合物(与本发明的缀合物的不同之处仅在于其包含DOTA作为螯合剂)的生物分布的对比研究的结果；结果以在小鼠中注射^{212}Pb-缀合物剂量之后1小时、4小时和24小时时如在小鼠器官中存在的每克器官的注射剂量百分比表示，记为％ID/g；在该图中，本发明的缀合物表示为^{212}Pb-DOTAM-缀合物，而对比缀合物表示为^{212}Pb-DOTA-缀合物。

[0060] 图6示出了旨在评估在荷有皮下PC-3肿瘤的无胸腺裸鼠中以比活性10μCi/10ng用^{212}Pb标记的缀合物(与本发明的缀合物的不同之处仅在于其包含由3个谷氨酸残基的链构成的接头)的生物分布的对比研究的结果；结果以在小鼠中注射缀合物剂量之后4小时时如在小鼠器官中存在的以每克器官的注射剂量百分比表示，记作％ID/g。

[0061] 图7示出了旨在评估在无肿瘤免疫活性小鼠中用比活性10μCi/4.1ng用^{212}Pb标记的缀合物(与本发明的缀合物的不同之处仅在于其包含由4-氨基-(1-羧甲基)哌啶基基团

构成的接头)的生物分布的对比研究的结果;结果以在小鼠中注射缀合物剂量之后4小时时如在小鼠器官中存在的每克器官的注射剂量百分比表示,记作%ID/g。

具体实施方案

[0062] I-本发明的未经标记的缀合物的制备:

[0063] I.1-肽序列β-Ala-β-Ala-DPhe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH_2(SEQ ID NO:2)的制备:

[0064] 自动微波肽合成仪(automated microwave peptide synthesizer)(Biotage™ Initiator+Alstra™-BIOTAGE™)用于0.1mmol规模的肽序列β-Ala-β-Ala-DPhe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH_2)的合成。

[0065] 标准的9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)化学品与2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)和N-羟基苯并三唑(HOBt)一起作为活化剂使用。

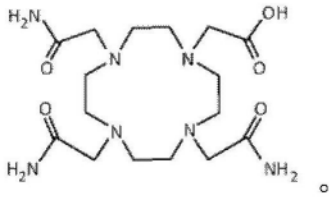
[0066] rink amide树脂用于提供酰胺化的C端。

[0067] 氨基酸亮氨酸、缬氨酸和β-丙氨酸是双重偶联的。除被双重偶联之外,两个β-丙氨酸被双重去保护。

[0068] 除组氨酸和抑胃酶氨酸在48℃下偶联以避免组氨酸外消旋化和抑胃酶氨酸的O-酰化之外,所有的氨基酸均在75℃下偶联。

[0069] I.2-DOTAM与肽序列的缀合:

[0070] 通过使用下式的DOTAM一元酸,将DOTAM与与树脂结合的肽序列缀合:

[0071] 

[0072] 为此,首先通过在圆底烧瓶中将2.25当量的DOTAM一元酸(0.225mmol;90.5mg)、2.25当量的1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5,-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU;0.225mmol;85.5mg)和6.75当量的二异丙基乙胺(DIEA;0.675mmol;120μL)溶解在3mL的二甲基甲酰胺(DMF)中并将混合物搅拌30分钟来预活化DOTAM一元酸。

[0073] 然后,将与树脂结合的肽序列添加至混合物,并使反应物旋转过夜。

[0074] 在缀合完成后,反应介质通过层烧结漏斗(course fritted funnel)过滤以除去过量的试剂,并将剩余物用DMF洗涤三次,用甲醇洗涤三次,并用DCM洗涤三次。

[0075] I.3-从树脂上切割缀合物:

[0076] 通过悬浮在由95%(v/v)三氟乙酸(TFA)、2.5%(v/v)三异丙基硅烷(TIPS)和2.5%(v/v)H_2O构成的混合物中(最终体积为3mL),将缀合物从树脂上切割下来。

[0077] 将反应物在圆底烧瓶中旋转3小时,之后将反应介质通过层烧结漏斗过滤。将TFA使用氮气蒸发,并将缀合物用冷乙醚沉淀。然后将烧瓶以4500rpm离心10分钟,并除去乙醚上清液。然后将沉淀冷冻干燥过夜以除去过量的乙醚。

[0078] I.4-缀合物的纯化:

[0079] 通过使用PHENOMENEX™ Luna™ 10μm C18(2)制备柱(250×50mm)的反相HPLC纯化

缀合物,其以以下作为梯度:

[0080] -t=0至5分钟:包含1%洗脱液B(乙腈(ACN)中0.1%TFA)的洗脱液A(水中0.1%TFA);

[0081] -t=5至45分钟:洗脱液A中洗脱液B从1%线性增加至75%。

[0082] 纯的缀合物的保留时间为约24分钟。将所收集的峰进行旋转蒸发以除去有机溶剂,并冷冻干燥。

[0083] 因此获得13mg纯度>95%的缀合物,如使用RESTREK™ Ultra IBD 3μm分析柱(150×2.1mm)用AGILENT™ 1100系列LC-MS所确定,其以以下作为梯度:

[0084] -t=0至2分钟:洗脱液B(100%H_2O);

[0085] -t=2至17分钟:在洗脱液A(ACN中0.1%TFA)洗脱液B中从100%线性减少至0%。

[0086] 用与HEWLETT PACKARD™ 1100系列MSD偶联的AGILENT™ 1100系列LC-MS对纯的肽的质量进行确认:预期值为1638.91;观察值为1638.7。

[0087] 将缀合物储存在-80℃下,用于之后的铅标记。

[0088] II-本发明的缀合物的放射性标记:

[0089] 对于小鼠体内中的分布和效力研究,基于缀合时的比活性在给小鼠注射的当天制备用^{212}Pb或^{203}Pb标记的缀合物(在下文中分别表示为"^{212}Pb-缀合物"和"^{203}Pb-缀合物")并针对注射时所需的比活性进行稀释。

[0090] 为此,将按照以上项目I获得的缀合物解冻,并在不含金属的水中稀释。然后,将适当体积的如此获得的缀合物溶液添加至可包含适当体积的0.4M乙酸铵、抗坏血酸、乙醇和吐温溶液的低温小瓶。随后添加适当体积的^{212}Pb-乙酸盐溶液(ORANO MED)或^{203}pb-氯化物溶液(LANTHEUS),其pH可以用NaOH/0.4M乙酸铵溶液调节。

[0091] 将样品在50℃下孵育10分钟,并通过使用瞬时薄层色谱(instant thin layer chromatography,iTLC)测量样品中保持游离的^{212}Pb或^{203}Pb来验证通过缀合物对^{212}Pb或^{203}Pb的螯合。

[0092] III-用本发明的经铅标记缀合物进行的体内研究:

[0093] 在下文中:

[0094] *使用的无胸腺裸鼠是来自ENVIGO™的Hsd:Athymic Nude-Foxn1^{nu}小鼠;

[0095] *使用的免疫活性小鼠是来自ENVIGO™的Hsd:ICR(CD-1™)小鼠;

[0096] *使用的PC-3人前列腺癌细胞是来自ATCC™的ATCC™ CRL-1435™细胞;

[0097] *使用的自动γ计数器是PERKIN ELMER™ Wizard^{2}™计数器;同时

[0098] *"缓冲液1"是指盐水、23mM抗坏血酸、0.08%(v/v)吐温™20和5%(v/v)乙醇的混合物。

[0099] *"缓冲液2"是指盐水、20mM抗坏血酸、0.02%(v/v)吐温™80和5%(v/v)乙醇的混合物。

[0100] III.1-在荷有异种移植物的小鼠中的^{212}Pb-缀合物的生物分布研究:

[0101] 本研究旨在评估在荷有人前列腺癌细胞肿瘤的无胸腺裸鼠中以比活性为10μCi/14ng用^{212}Pb标记的缀合物的生物分布。

[0102] *以10μCi/14ng缀合物的缀合物的^{212}Pb-标记:

[0103]

溶液	体积	游离 ^{212}Pb
缀合物(17 ng/μL)	88.2 μL	< 5%
^{212}Pb (1.99 μCi/μL)	753.8 μL	

[0104] *剂量为约10μCi/100μL的^{212}Pb-缀合物的制备

[0105]

溶液	体积
^{212}Pb-缀合物(0.507μCi/μL)	811.4μL
缓冲液1	2788.6μL

[0106] 制备用于向小鼠注射的胰岛素注射器,每个胰岛素注射器包含100μL由混合物^{212}Pb-缀合物/缓冲液1得到并对应于约10μCi/100μL的一个剂量^{212}Pb-缀合物的溶液。

[0107] *研究设计:

[0108] 将15只雄性无胸腺裸鼠(7至8周龄并且在研究开始时体重为27.74±1.87g)在右胁腹中用100μL的RPMI-1640培养基/Matrigel™(v/v:1/1)中的10^6个PC-3人前列腺癌细胞皮下注射。使肿瘤生长,直至其达到200至300mm^3(如由下式所确定:体积=0.5×长度×宽度^2)。

[0109] 然后每只小鼠静脉内接受一个剂量的^{212}Pb-缀合物(到尾静脉中)。

[0110] 之后,将小鼠分成3组(每组5只),分别表示为"A组"、"B组"和"C组"。

[0111] 在剂量注射之后1小时时处死A组小鼠;在剂量注射之后4小时时处死B组小鼠,而在剂量注射后24小时时处死C组小鼠。

[0112] 从每只处死的小鼠中收集血液、生殖器官、小肠、带有盲肠的结肠、脾、胰腺、肾、胃、肝、肺、心脏、脑、股骨、腹部脂肪、骨骼肌、尾(作为注射部位)和PC-3肿瘤,对其称重并将其转移至用于自动γ计数器的单独管。

[0113] 对管计数两分钟。还对每组小鼠的注射至小鼠的由5μL溶液组成的标准品进行计数。背景自动从计数中减去。该标准品也用于衰变校正。

[0114] 对收集的每个器官计算注射剂量百分比/克,记作%ID/g(平均值±标准差)。

[0115] *结果:

[0116] 结果在图1中示出。

[0117] 如由该图所示,在剂量注射之后1小时时,在胰腺中观察到^{212}Pb-缀合物的最高摄取(约12%ID/g),这可能是由于胰腺中公知的GRPR表达。然而,肿瘤中^{212}Pb-缀合物的摄取也很高(约6%ID/g),并且在剂量注射之后4小时和24小时时略微下降。

[0118] ^{212}Pb-缀合物具有快速清除,其导致高的肿瘤/血液比率。

[0119] III.2-在无肿瘤免疫活性小鼠中^{203}Pb-缀合物的生物分布研究:

[0120] 本研究旨在评估在无肿瘤免疫活性小鼠中以比活性10μCi/28ng用^{203}Pb标记的缀合物的生物分布。

[0121] *以10μCi/28ng缀合物的缀合物的^{203}Pb-标记:

[0122]

溶液	体积	游离 ^{203}Pb
缀合物(1 mg/mL)	8.4 μL	< 5%
^{203}Pb (108.3 μCi/μL)	24.6 μL	
乙酸铵(0.4 M)	475.4 μL	
抗坏血酸(500 mM)	33.3 μL	
NaOH (1 M)	2 μL	

[0123] *剂量为约10μCi/100μL的^{203}Pb-缀合物的制备

[0124]

溶液	体积
^{203}Pb-缀合物(2.78μCi/μL)	356.7μL
缓冲液1	8643.3μL

[0125] 制备用于向小鼠注射的胰岛素注射器,每个胰岛素注射器包含100μL由混合物^{203}Pb-缀合物/缓冲液1得到并对应于约10μCi/100μL的一个剂量^{203}Pb-缀合物的溶液。

[0126] *研究设计:

[0127] 使30只雄性和30只雌性免疫活性CD1小鼠(7至8周龄并且在研究开始时雄性体重为27.75±2.52g,并且雌性体重为25.91±2.75g)静脉内接受一个剂量的^{203}Pb-缀合物。

[0128] 之后,将小鼠分成6组(每组10只),分别表示为A、B、C、D、E和F组,每组包含5只雄性和5只雌性。

[0129] 在剂量注射之后5分钟时处死A组小鼠;在剂量注射之后30分钟时处死B组小鼠;在剂量注射之后1小时时处死C组小鼠;在剂量注射之后4小时时处死D组小鼠,而在剂量注射之后24小时时处死E组小鼠。

[0130] 将F组小鼠置于代谢笼中,并在剂量注射之后4小时、24小时和48小时时收集其尿和粪便排泄物;它们在剂量注射之后48小时时被处死。

[0131] 从每只处死的小鼠中收集血液、膀胱、生殖器官、小肠、带有盲肠的结肠、脾、胰腺、肾、胃、肝、肺、心脏、脑、股骨、腹部脂肪、骨骼肌、唾液腺和尾,对其称重并将其转移至用于自动γ计数器的单独管。

[0132] 对管计数两分钟。还对每组小鼠的的注射至小鼠的5μL溶液组成的标准品进行计数。背景自动从计数中减去。该标准品也用于衰变校正。

[0133] 还对F组小鼠的排泄物进行计数。

[0134] 对收集的每个器官计算注射剂量百分比/克,记作%ID/g(平均值±标准差),同时对F组小鼠的排泄物计算注射剂量百分比,记作%ID(平均值±标准差)。

[0135] *结果:

[0136] 结果在图2A至2G中示出。

[0137] 如由图2A至2F所示,^{203}Pb-缀合物在雄性和雌性小鼠二者中均具有安全的生物分布谱。

[0138] 事实上,在胰腺中存在^{203}pb-缀合物的初始高摄取(在剂量注射之后5分钟时>

30％ID/g)，但是仅在剂量注射之后4小时时，所有器官的％ID/g均远低于10。

[0139] 在雄性和雌性小鼠之间没有观察到％ID/g的显著差异，除雌性小鼠中肾摄取在5分钟时间点较高之外，这可能是因为雌性小鼠的肾比雄性小鼠的肾更小，从而导致每克器官具有更高的％ID。

[0140] 此外，图2G示出了^{203}Pb-缀合物主要通过肾排泄消除。

[0141] III.3以不同比活性在荷有异种移植物的小鼠中^{212}Pb-缀合物的生物分布研究：

[0142] 本研究旨在评估在荷有人前列腺癌细胞肿瘤的无胸腺裸鼠中以比活性从10μCi/28ng至10μCi/280ng用^{212}Pb标记的缀合物的生物分布。

[0143] *以10μCi/28ng缀合物的缀合物的^{212}Pb-标记：

[0144]

溶液	体积	游离 ^{212}Pb
缀合物(17 ng/μL)	82.4 μL	< 5%
^{212}Pb (2.04 μCi/μL)	245 μL	
抗坏血酸(500 mM)	16.3 μL	

[0145] *以10μCi/140ng缀合物的缀合物的^{212}Pb-标记：

[0146]

溶液	体积	游离 ^{212}Pb
缀合物(1 mg/mL)	7 μL	< 5%
^{212}Pb (2.04 μCi/μL)	245 μL	
抗坏血酸(500 mM)	16.3 μL	

[0147] *以10μCi/280ng缀合物的缀合物的^{212}Pb-标记：

[0148]

溶液	体积	游离 ^{212}Pb
缀合物(1 mg/mL)	14 μL	< 5%
^{212}Pb (2.04 μCi/μL)	245 μL	
抗坏血酸(500 mM)	16.3 μL	

[0149] *剂量为约10μCi/100μL的^{212}Pb-缀合物的制备：

[0150]

比活性	溶液	体积
10 μCi/28 ng	^{212}Pb-缀合物(1.32 μCi/μL)	134.9 μL
	缓冲液 1	1 365.1 μL
10 μCi/140 ng	^{212}Pb-缀合物(1.56 μCi/μL)	114.2 μL

[0151]

	缓冲液 1	1 385.8 μL
10 μCi/280 ng	^{212}Pb-缀合物(1.65 μCi/μL)	107.9 μL
	缓冲液 1	1 392.1 μL

[0152] 制备用于向小鼠注射的胰岛素注射器,每个胰岛素注射器包含100μL由混合物^{212}Pb-缀合物/缓冲液1得到并对应于约10μCi/100μL的一个剂量^{212}Pb-缀合物的溶液之一。

[0153] *研究设计:

[0154] 将30只雄性无胸腺裸鼠(7至8周龄并且在研究开始时体重为27.89±2.27g)在右胁腹中用在100μL的RPMI-1640培养基/Matrigel™(v/v:1/1)中的10^6个PC-3人前列腺癌细胞皮下注射。使肿瘤生长,直至其达到200至300mm^3。

[0155] 将小鼠分成三组(每组10只),分别表示为A、B和C组。

[0156] A组的每只小鼠静脉内接受比活性等于10μCi/28ng的一个剂量^{212}Pb-缀合物;B组的每只小鼠静脉内接受比活性等于10μCi/140ng的一个剂量^{212}Pb-缀合物,而C组的每只小鼠静脉内接受比活性等于10μCi/280ng的一个剂量^{212}Pb-缀合物。

[0157] 在剂量注射之后1小时时处死A、B和C组中每组的5只小鼠,而在剂量注射之后4小时时处死A、B和C组中每组的5只小鼠。

[0158] 从每只处死的小鼠中收集血液、生殖器官、小肠、带有盲肠的结肠、脾、胰腺、肾、胃、肝、肺、心脏、脑、股骨、腹部脂肪、骨骼肌、尾和PC-3肿瘤,对其称重并将其转移至用于自动γ计数器的单独管。

[0159] 对管计数两分钟。还对注射至小鼠的由5μL溶液组成的标准品进行计数。背景自动从计数中减去。该标准品也用于衰变校正。

[0160] 对收集的每个器官计算注射剂量百分比/克,记作%ID/g(平均值±标准差)。

[0161] *结果:

[0162] 结果在图3A至3C中示出。

[0163] 如由这些图所示,^{212}Pb-缀合物的比活性越低,健康器官摄取就越低,然而这不影响肿瘤摄取。

[0164] III.4-在荷有异种移植物的小鼠中^{212}Pb-缀合物效力研究:

[0165] 本研究旨在评估在荷有人前列腺癌细胞肿瘤的无胸腺裸鼠中使用以10μCi/14ng的比活性用^{212}Pb标记的本发明的缀合物的一个治疗周期(周期1)或三个治疗周期(周期1、2和3)的效力。

[0166] *以10μCi/14ng缀合物的缀合物的^{212}Pb-标记:

[0167]

周期	溶液	体积	游离 ^{212}Pb
周期 1	缀合物(17 ng/μL)	44.12 μL	< 5%
	^{212}Pb (2.42 μCi/μL)	310 μL	
	抗坏血酸(500 mM)	20.67 μL	
周期 2	缀合物(17 ng/μL)	29.4 μL	< 5%
	^{212}Pb (2.77 μCi/μL)	734.2 μL	
	抗坏血酸(500 mM)	48.95 μL	
周期 3	缀合物(17 ng/μL)	58.8 μL	< 5%
	^{212}Pb (4.9 μCi/μL)	204.1 μL	
	抗坏血酸(500 mM)	13.6 μL	

[0168] *剂量为约10μCi/100μL的^{212}Pb-缀合物的制备

[0169]

周期	溶液	体积
周期 1	^{212}Pb-缀合物(1.36 μCi/μL)	334.6 μL
	盐水	3 415.4 μL
周期 2	^{212}Pb-缀合物(0.354 μCi/μL)	930.7 μL
	盐水	499.3 μL
周期 3	^{212}Pb-缀合物(2.35 μCi/μL)	1 426.3 μL
	盐水	73.7 μL

[0170] 制备用于向小鼠注射的胰岛素注射器,每个胰岛素注射器包含100μL由混合物^{212}Pb-缀合物/盐水得到并对应于约10μCi/100μL的一个剂量^{212}Pb-缀合物的溶液之一。

[0171] *研究设计:

[0172] 将40只雄性无胸腺裸鼠(7至8周龄并且在研究开始时体重为28.58±1.97g)在右胁腹中用100μL的RPMI-1640培养基/Matrigel™(v/v:1/1)中的10^6个PC-3人前列腺癌细胞皮下注射。使肿瘤生长,直至其达到200至300mm^3。

[0173] 20只小鼠在癌细胞注射之后10天静脉内接受一个剂量周期1,而10只小鼠静脉内接受一个剂量的100μL无菌盐水(对照)。

[0174] 已经接受周期1剂量的20只小鼠中的10只在癌细胞注射之后24天进一步接受一个剂量的周期2,并在癌细胞注射之后38天接受一个剂量的周期3。

[0175] 在研究期间,对肿瘤体积达到2000mm^{3}的小鼠立即进行安乐死。此外,当小鼠由于肿瘤负荷、注射的副作用或以下终止标准中的两种或更多种的组合,表现出无法忍受的痛苦或疼痛的迹象时,在预定终点之前对小鼠进行安乐死:急性体重减轻(例如连续两天体重减轻15%);不良肿瘤状态(例如溃疡、齿痕或开放性创伤);不整洁/缺乏修饰超过5天;嗜睡或活动性减少超过3天;虚弱/平衡问题超过5天;驼背表现;腹泻;瘫痪;严重贫血和体温过低。

[0176] *结果:

[0177] 结果在图4A和4B中示出。

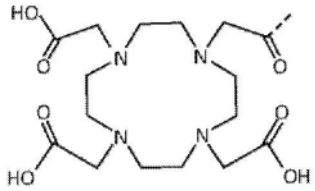
[0178] 如由图4A所示,使用本发明的缀合物的一个或三个治疗周期导致平均存活时间从7.9周(对照)提高至13.9周(3个周期)。

[0179] 一个与三个治疗周期之间没有显著差异。在三个治疗周期中两个连续剂量之间的时间间隔可能是次优的,并且通过优化两个连续剂量之间的时间间隔可以提高多剂量治疗的效力。

[0180] IV-比较研究:

[0181] IV.1-改变螯合剂对荷有异种移植物小鼠中生物分布的影响:

[0182] 本研究旨在在荷有人前列腺癌细胞肿瘤的无胸腺裸鼠中比较用^{212}Pb标记的本发明的缀合物的生物分布与也用^{212}Pb标记并且与本发明的缀合物的不同之处仅在于以下的缀合物的生物分布:螯合剂对应于DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)并且具有下式:

[0183] 

[0184] 其中虚线代表与接头的共价键。

[0185] 为了清楚起见,本发明的缀合物在下文中被称为“DOTAM-缀合物”,而对比缀合物在下文中被称为“DOTA-缀合物”。

[0186] *未经标记的DOTA-缀合物的制备:

[0187] 未经标记的DOTA缀合物遵循如上面项目I所述的相同的方案进行制备,不同之处在于在螯合剂与肽序列缀合的步骤中用DOTA替代DOTAM。

[0188] *以10μCi/280ng缀合物的DOTAM-缀合物和DOTA-缀合物的^{212}Pb-标记:

[0189]

缀合物	溶液	体积	游离 ^{212}Pb
DOTAM-缀合物	缀合物(1 mg/μL)	16.8 μL	< 5%
	抗坏血酸(500 mM)	8 μL	
	无水乙醇	10 μL	
	吐温 ™ 80	0.04 μL	
	不含金属的水	28.8 μL	
	^{212}Pb (4.4 μCi/μL)	136.4 μL	
DOTA-缀合物	缀合物(1 mg/μL)	16.8 μL	< 5%
	抗坏血酸(500 mM)	8 μL	
	无水乙醇	10 μL	
	吐温 ™ 80	0.04 μL	
	不含金属的水	28.8 μL	
	^{212}Pb (4.4 μCi/μL)	136.4 μL	

[0190] *剂量为约10μCi/100μL的^{212}Pb-DOTAM-缀合物和^{212}Pb-DOTA-缀合物的制备：

[0191]

缀合物	溶液	体积
^{212}Pb-DOTAM-缀合物	^{212}Pb-DOTAM-缀合物(2.73 μCi/μL)	86.7 μL
	缓冲液 2	1863.3 μL
^{212}Pb-DOTA-缀合物	^{212}Pb-DOTA-缀合物(3.14 μCi/μL)	75.4 μL
	缓冲液 2	1874.6 μL

[0192] 制备用于向小鼠注射的胰岛素注射器，每个胰岛素注射器包含100μL由混合物^{212}Pb-DOTAM-缀合物/缓冲液2和^{212}Pb-DOTA-缀合物/缓冲液2得到并对应于一个剂量约10μCi/100μL的溶液之一。

[0193] *研究设计：

[0194] 将30只雄性无胸腺裸鼠(7至8周龄并且研究开始时体重为27.90±1.9g)在右胁腹中用100μL的RPMI-1640培养基/Matrigel™(v/v:1/1)中的10^6个PC-3人前列腺癌细胞皮下注射。使肿瘤生长，直至其达到200至300mm^3。

[0195] 将小鼠分成6组(每组5只)，分别表示为A、B、C、D、E和F组。

[0196] A、B和C组的每只小鼠静脉内接受一个剂量的^{212}Pb-DOTAM-缀合物，而E、F和F组的

每只小鼠静脉内接受一个剂量的^{212}Pb-DOTA-缀合物。

[0197] 在剂量注射之后1小时时处死A组和D组的小鼠;在剂量注射之后4小时时处死B组和E组的小鼠,而在剂量注射之后24小时时处死C组和F组的小鼠。

[0198] 从每只处死的小鼠中收集血液、生殖器官、小肠、带有盲肠的结肠、脾、胰腺、肾、胃、肝、肺、心脏、脑、股骨、腹部脂肪、骨骼肌、尾、唾液腺和PC-3肿瘤,对其称重并将其转移至用于自动γ计数器的单独管。

[0199] 对管计数两分钟。还对注射至小鼠的由5μL溶液组成的标准品进行计数。背景自动从计数中减去。该标准品也用于衰变校正。

[0200] 对收集的每个器官计算注射剂量百分比/克,记作%ID/g(平均值±标准差)。

[0201] *结果:

[0202] 结果在图5中示出。

[0203] 如在该图中所示,^{212}Pb-DOTAM-缀合物比^{212}Pb-DOTA-缀合物具有更好的生物分布谱,其在开始的24小时内具有更高的肿瘤滞留。

[0204] 对于^{212}Pb-DOTAM-缀合物,在剂量注射之后1小时时在胰腺中观察到较高的初始摄取。

[0205] 如前所述,已知GRPR在胰腺中表达,并且该最初的较高摄取可能是^{212}Pb-DOTAM-缀合物比^{212}Pb-DOTA-缀合物针对表达GRPR的细胞具有更高结合亲和力的转化。

[0206] IV.2-改变接头对小鼠中生物分布的影响:

[0207] 在荷有异种移植物的小鼠中的研究:

[0208] 本研究旨在评估在荷有人前列腺癌细胞肿瘤的无胸腺裸鼠中的以比活性10μCi/10ng用^{212}Pb标记并且与本发明缀合物的不同之处仅在于其包含由三个谷氨酸残基的链构成的接头的缀合物的生物分布。

[0209] 该缀合物在下文中称为"^{212}Pb-3GLu-缀合物"。

[0210] *未经标记的3Glu-缀合物的制备:

[0211] 未经标记的3Glu-缀合物遵循如上面项目I所述的相同的方案进行制备,不同之处在于在制备肽序列的步骤中用三个谷氨酸残基替代两个β-丙氨酸残基。

[0212] *以10μCi/10ng缀合物的3Glu-缀合物的^{212}Pb-标记:

[0213]

溶液	体积	游离 ^{212}Pb
3Glu-缀合物(17 ng/μL)	14.7 μL	< 5%
^{212}Pb (0.586 μCi/μL)	427 μL	

[0214] *剂量为约10μCi/100μL的^{212}Pb-3Glu-缀合物的制备:

[0215]

溶液	体积

[0216]

^{212}Pb-3Glu-缀合物(0.415 μCi/μL)	203.6 μL
盐水	546.4 μL

[0217] 制备用于向小鼠注射的胰岛素注射器，每个胰岛素注射器包含100μL由混合物^{212}Pb-3GLu-缀合物/盐水得到并对应于约10μCi/100μL的一个剂量^{212}Pb-3GLu-缀合物的溶液。

[0218] *研究设计：

[0219] 将5只雄性无胸腺裸鼠(7至8周龄并且在研究开始时体重为21.25±0.9g)在右胁腹中用在100μL的RPMI-1640培养基/Matrigel™(v/v:1/1)中的10^6个PC-3人前列腺癌细胞皮下注射。使肿瘤生长，直至其达到200至300mm^3。

[0220] 每只小鼠静脉内接受一个剂量的^{212}pb-3Glu-缀合物。

[0221] 在剂量注射之后4小时时处死小鼠。

[0222] 从每只处死的小鼠中收集血液、膀胱、生殖器官、小肠、带有盲肠的结肠、脾、胰腺、肾、胃、肝、肺、心脏、脑、股骨、腹部脂肪、骨骼肌、尾和PC-3肿瘤，对其称重并将其转移至用于自动γ计数器的单独管。

[0223] 对管计数两分钟。还对注射至小鼠的由5μL溶液组成的标准品进行计数。背景自动从计数中减去。该标准品也用于衰变校正。

[0224] 对收集的每个器官计算注射剂量百分比/克，记作%ID/g(平均值±标准差)。

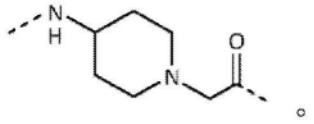
[0225] *结果：

[0226] 结果在图6中示出。

[0227] 如在该图中所示，仅用-Glu-Glu-Glu-接头替代-β-Ala-β-Ala-接头导致完全不同的生物分布谱，因为对于^{212}Pb-3Glu-缀合物，没有观察到显著的胰腺中的初始摄取和显著的肿瘤摄取。

[0228] 在无肿瘤免疫活性小鼠中的研究：

[0229] 该研究旨在在无肿瘤免疫活性小鼠中评估以比活性10μCi/4.1ng用^{212}Pb标记且与本发明的缀合物的不同之处仅在于其包含由下式的4-氨基-(1-羧甲基)哌啶基基团构成的接头的缀合物的生物分布：

[0230] 

。

[0231] 其中虚线代表分别与DOTAM和GRPR拮抗剂的共价键。

[0232] 该缀合物在下文中被称为“^{212}Pb-ACMP缀合物”。

[0233] *未经标记的ACMP缀合物的制备：

[0234] 未经标记的ACMP-缀合物遵循如上面项目I所述的相同的方案进行，不同之处在于在偶联DPhe之后停止肽合成并且在与DOTAM缀合之前将4-氨基-(1羧甲基)哌啶与肽序列缀合。

[0235] *以10μCi/4.1ng缀合物的ACMP-缀合物的^{212}Pb-标记：

[0236]

溶液	体积	游离 ^{212}Pb
ACMP-缀合物(17 ng/μL)	12.05 μL	< 5 %*
^{212}Pb (1.07 μCi/μL)	467 μL	

[0237] *螯合需要30分钟

[0238] *剂量为约10μCi/100μL的^{212}Pb-ACMP-缀合物的制备：

[0239]

溶液	体积
^{212}Pb-ACMP-缀合物(0.49μCi/μL)	177.6μL
盐水	572.4μL

[0240] 制备用于向小鼠注射的胰岛素注射器，每个胰岛素注射器包含100μL由混合物^{212}Pb-ACMP-缀合物/盐水得到并对应于约10μCi/100μL的一个剂量^{212}Pb-ACMP-缀合物的溶液。

[0241] *研究设计：

[0242] 对5只免疫活性CD1雌性小鼠(7至8周龄)静脉内注射一个剂量的^{212}Pb-ACMP-缀合物。

[0243] 在剂量注射之后4小时时处死小鼠。

[0244] 从每只处死的小鼠中收集血液、膀胱、生殖器官、小肠、带有盲肠的结肠、脾、胰腺、肾、胃、肝、肺、心脏、脑、股骨、腹部脂肪、骨骼肌，对其称重并将其转移至用于自动γ计数器的单独管。

[0245] 对管计数两分钟。还对注射至小鼠的由5μL溶液组成的标准品进行计数。背景自动从计数中减去。该标准品也用于衰变校正。

[0246] 对收集的每个器官计算注射剂量百分比/克，记作％ID/g(平均值±标准差)。

[0247] *结果：

[0248] 结果在图7中示出。

[0249] 如在该图中所示，仅用4-氨基-(1-羧甲基)哌啶基接头替代-β-Ala-β-Ala-接头导致显著较低的安全性谱，其中在肾中的摄取是5倍高。

[0250] 引用的参考文献

[0251] EP-A-2 252 628

序列表

<110> Orano Med.
<120> 包含胃泌素释放肽受体拮抗剂的缀合物或其盐及其用途
<130> S71853 PCT
<140> PCT/EPXX/XXXXX
<141> 2021-09-22
<150> EP20306109.8
<151> 2020-09-28
<160> 2
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 称为JMV 594的胃泌素释放肽受体(GRPR)拮抗肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> D-Phe
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> 他汀(Statine)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Leu-NH2
<400> 1
Phe Gln Tyr Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5
<210> 2
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> β-Ala
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> β-Ala
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> D-Phe
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 他汀
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Leu-NH2
<400> 2

Ala Ala Phe Gln Tyr Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5 10

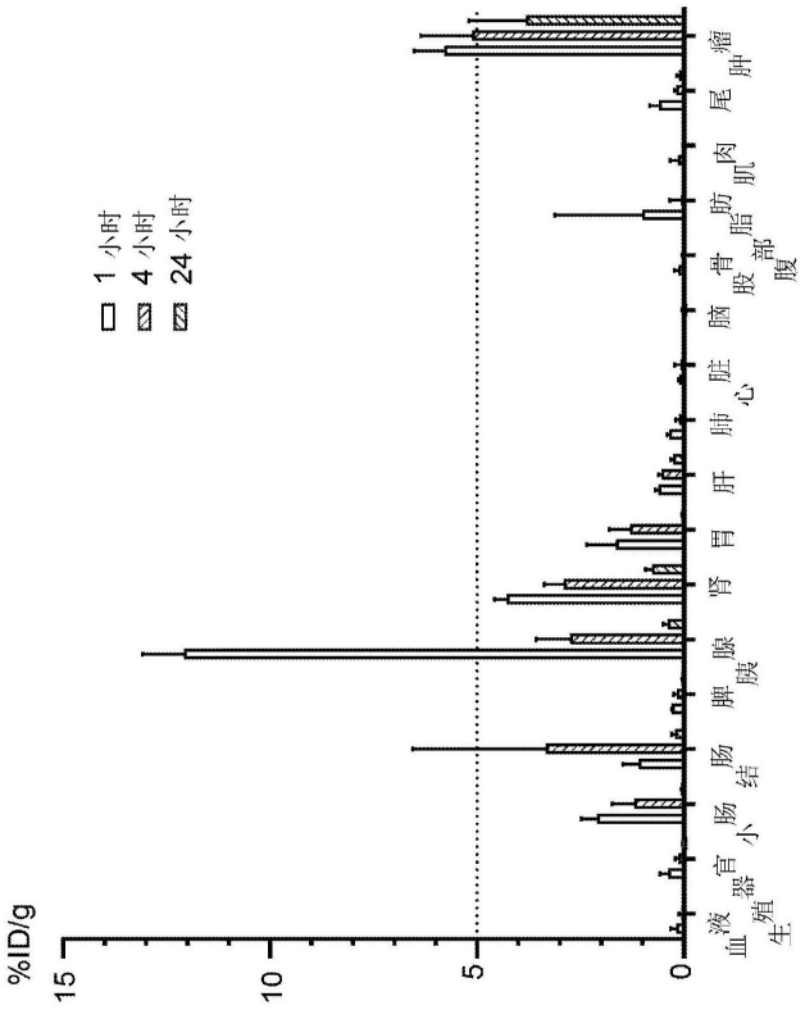

%ID/g
15
10
5
0
1 小时
4 小时
24 小时
血液
生殖器官
小肠
结肠
脾
胰腺
肾
胃
肝
肺
心脏
脑
骨
股部
腹部脂肪
肌肉
尾
肿瘤

图1

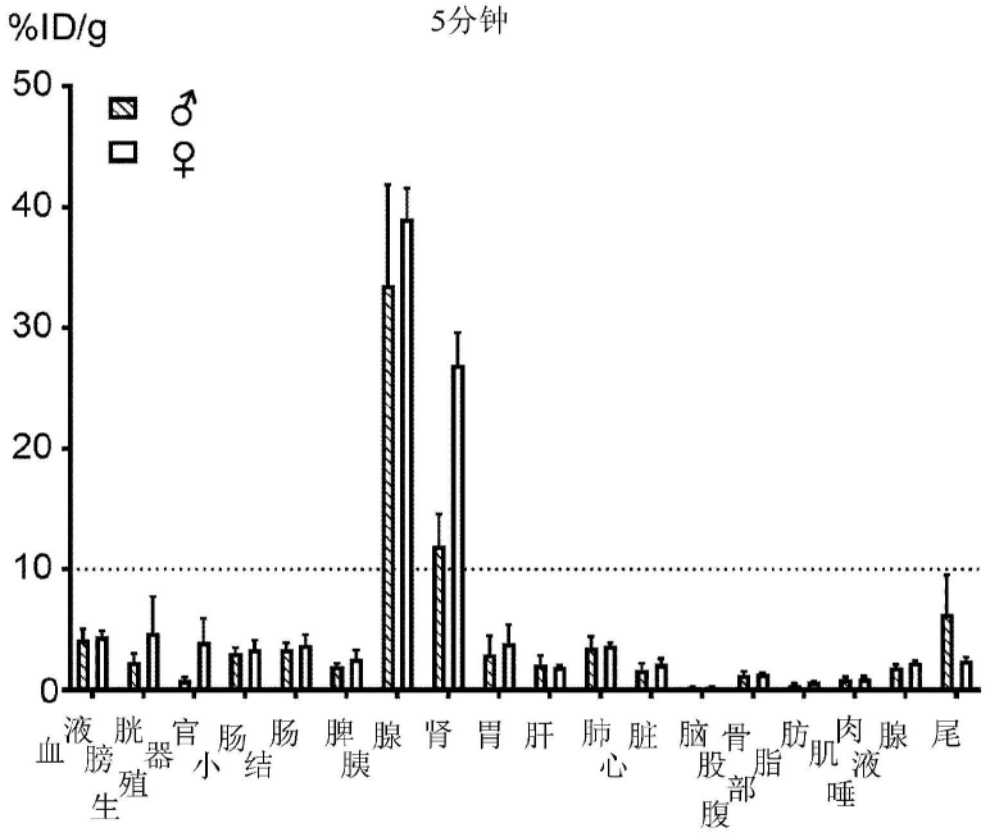

5分钟
%ID/g
50
40
30
20
10
0
♂
♀
血液
膀胱
生殖
脏器
小肠
结肠
脾脏
腺
肾
胃
肝
肺
心脏
脑
股腹部
骨脂肪
肌肉
唾液腺
尾

图2A

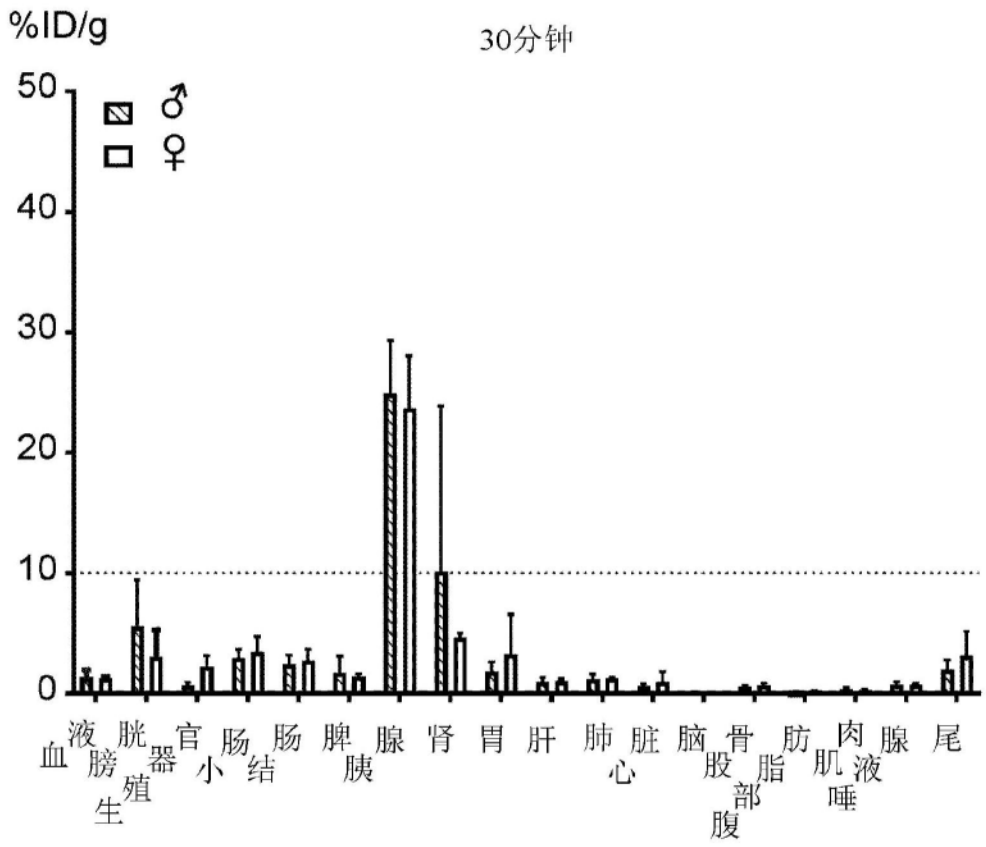

%ID/g
30分钟
50
40
30
20
10
0
♂
♀
血液
膀胱
生殖器
官
小肠
结肠
脾
胰腺
肾
胃
肝
肺
心脏
脑
股部腹
骨脂肪
肌肉液
唾腺
尾

图2B

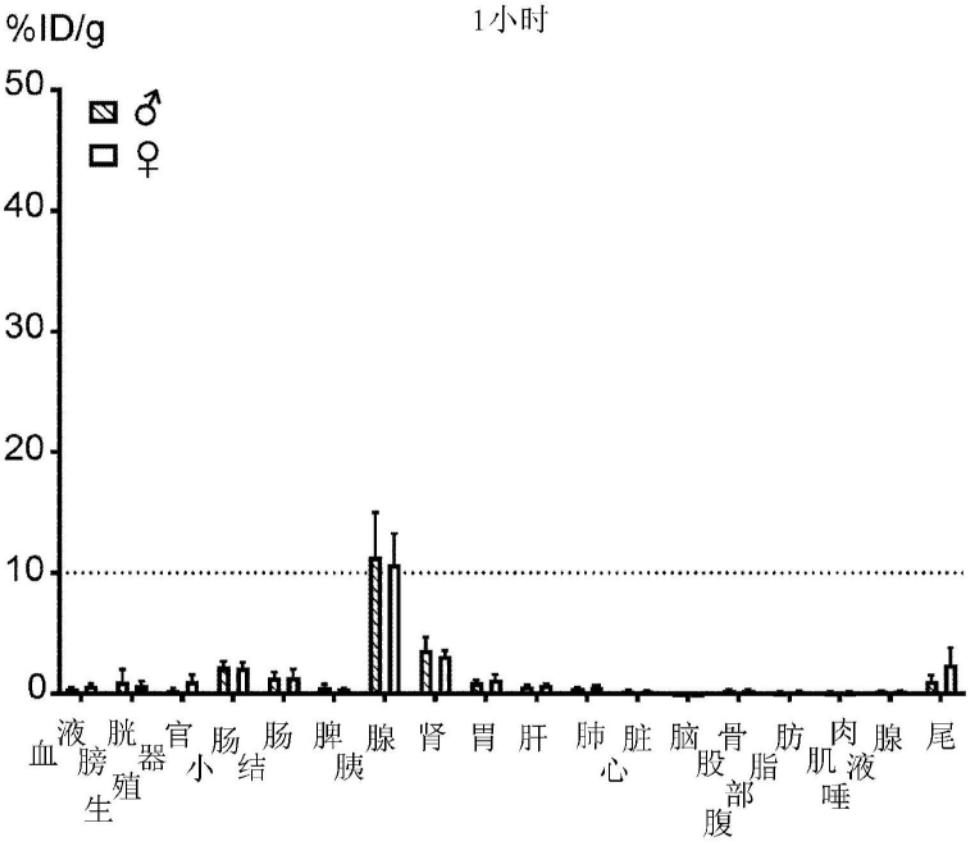

1小时
%ID/g
50
40
30
20
10
0
♂
♀
血液
膀胱
生殖器
小肠
结肠
脾脏
腺
肾
胃
肝
肺
心脏
脑
股部腹
骨脂肪
肌肉
唾液腺
尾

图2C

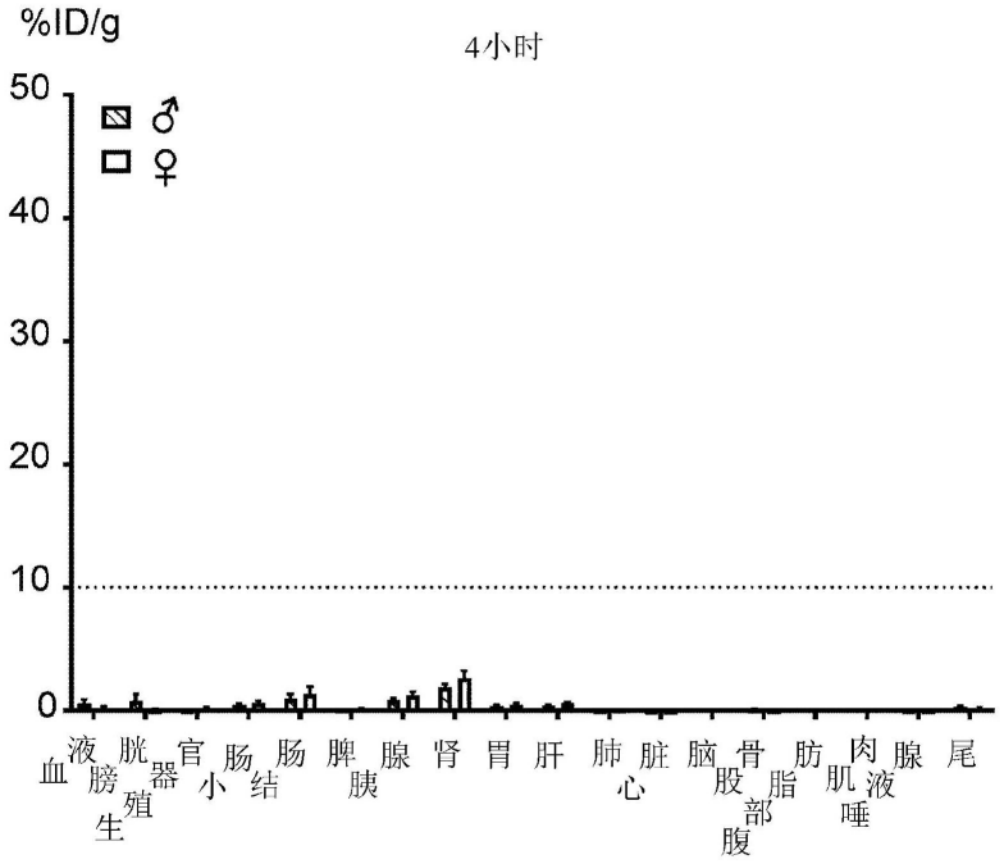

%ID/g
4小时
50
40
30
20
10
0
♂
♀
血液
膀胱
生殖器
小肠
结肠
脾
胰腺
肾
胃
肝
肺
心脏
脑
股骨
腹部
脂肪
肌肉
唾液腺
尾

图2D

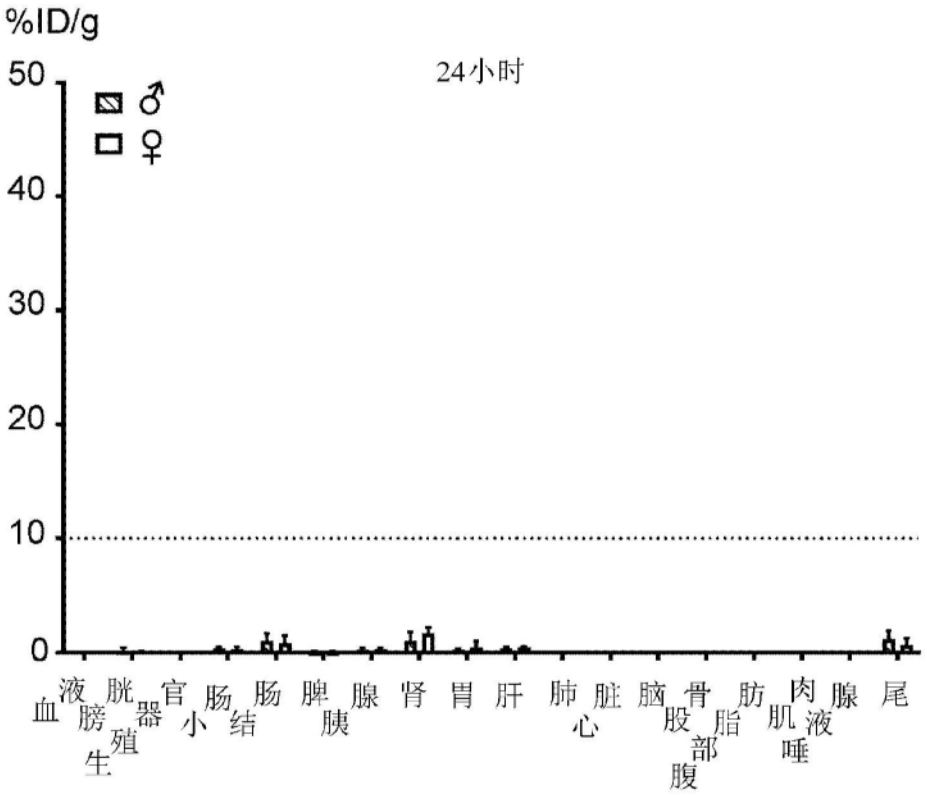

%ID/g
24小时
50
40
30
20
10
0
♂
♀
血液
膀胱
生殖器
小肠
结肠
脾脏
腺
肾
胃
肝
肺
心脏
脑
股部腹
骨胎
肪
肌肉
液
腺
尾

图2E

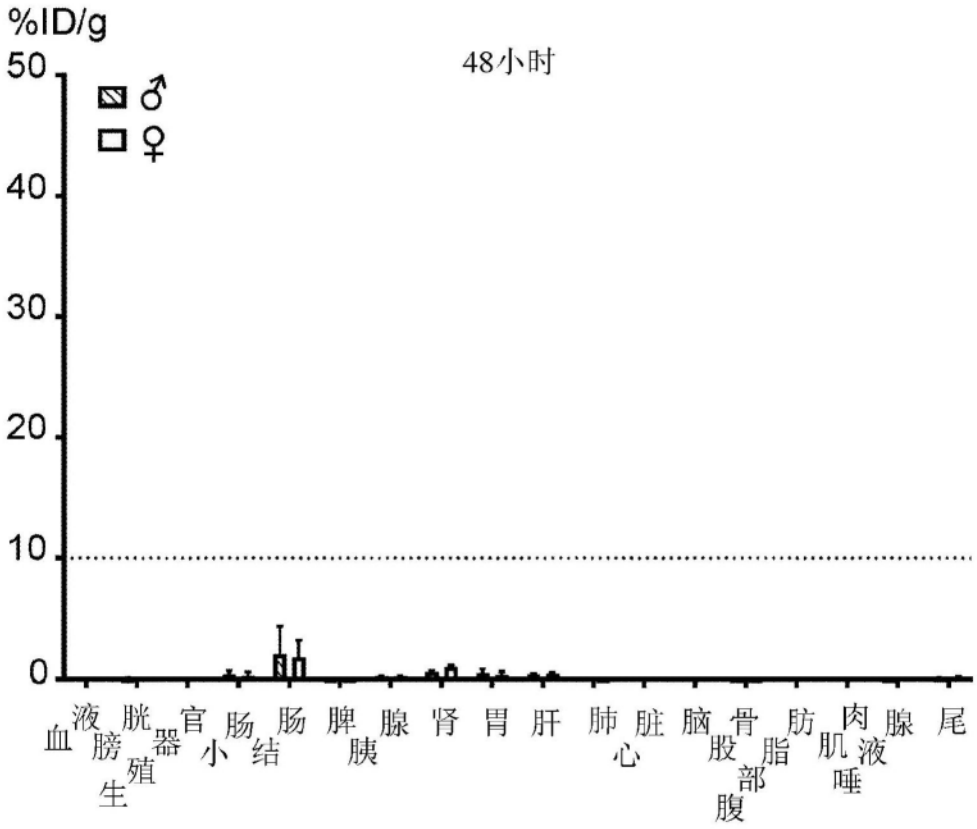

%ID/g
48小时
50
40
30
20
10
0
♂
♀
血液
膀胱
生殖器
小肠
结肠
脾
胰腺
肾
胃
肝
肺
心脏
脑
股部腹
骨
脂肪
肌肉
唾液腺
尾

图2F

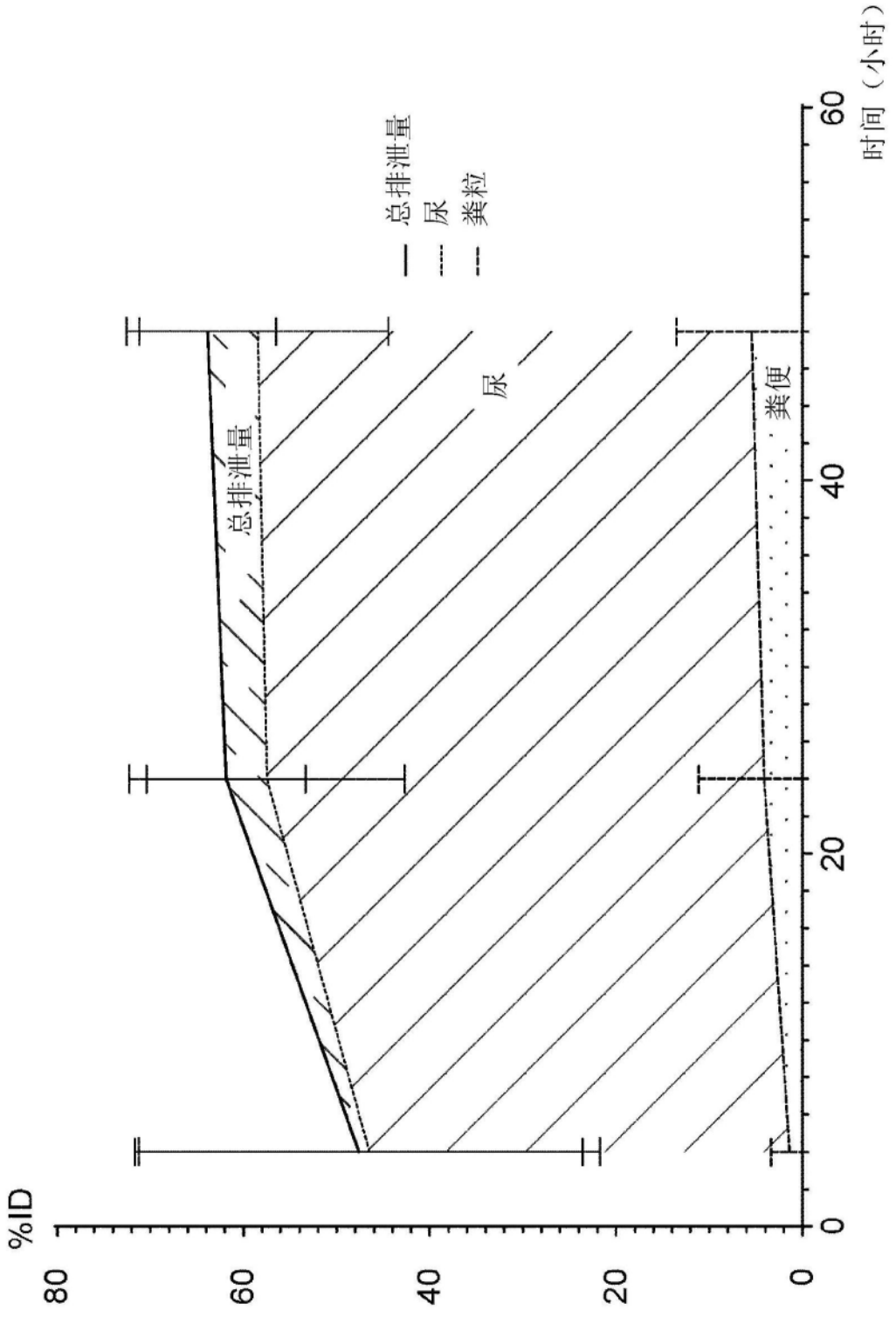


图2G

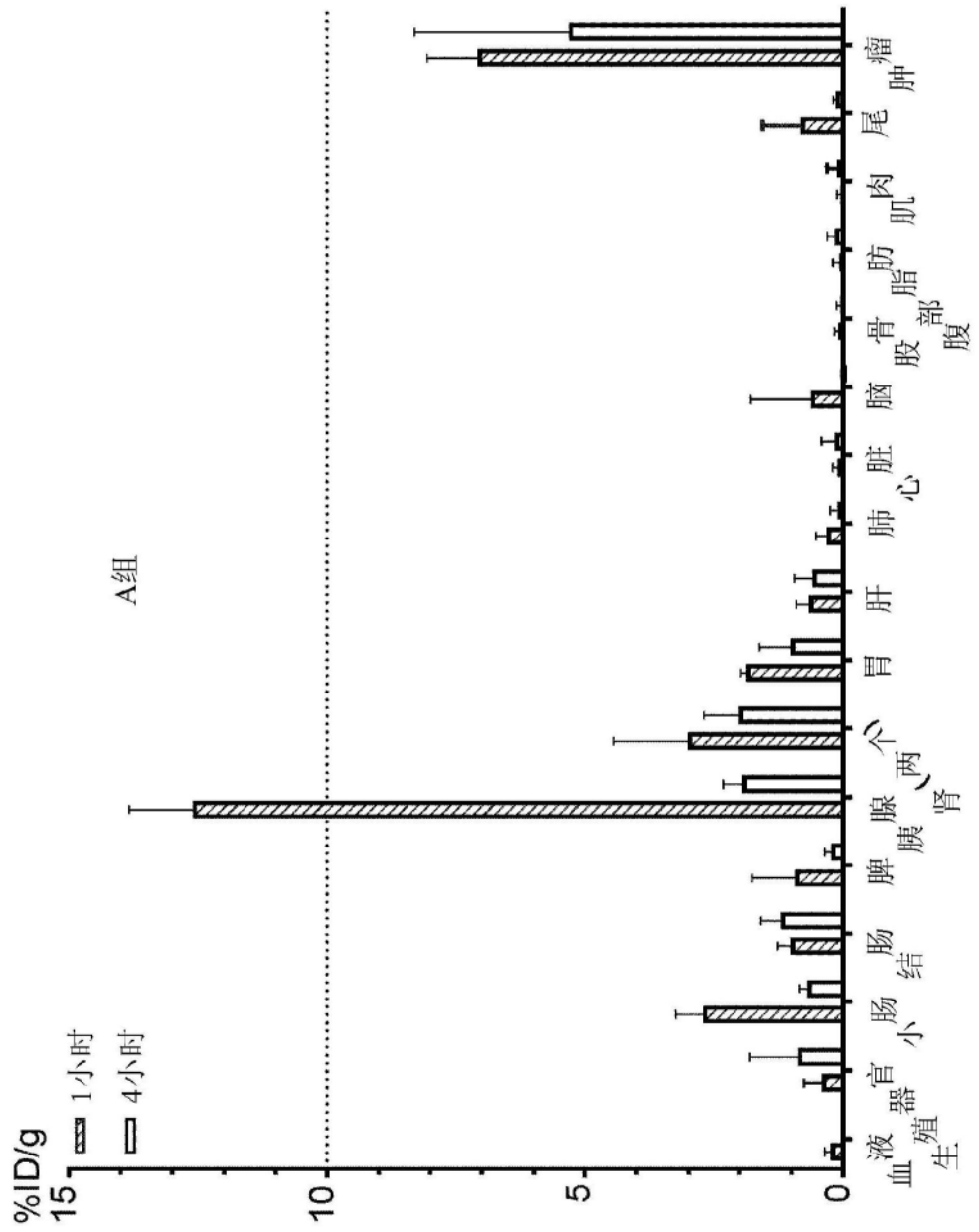

%ID/g
15
10
5
0
1小时
4小时
A组
血液
生殖器官
小肠
结肠
脾
胰腺
个肾(两)
胃
肝
肺
心脏
脑
骨骼
腹部脂肪
肌肉
尾肿瘤

图3A

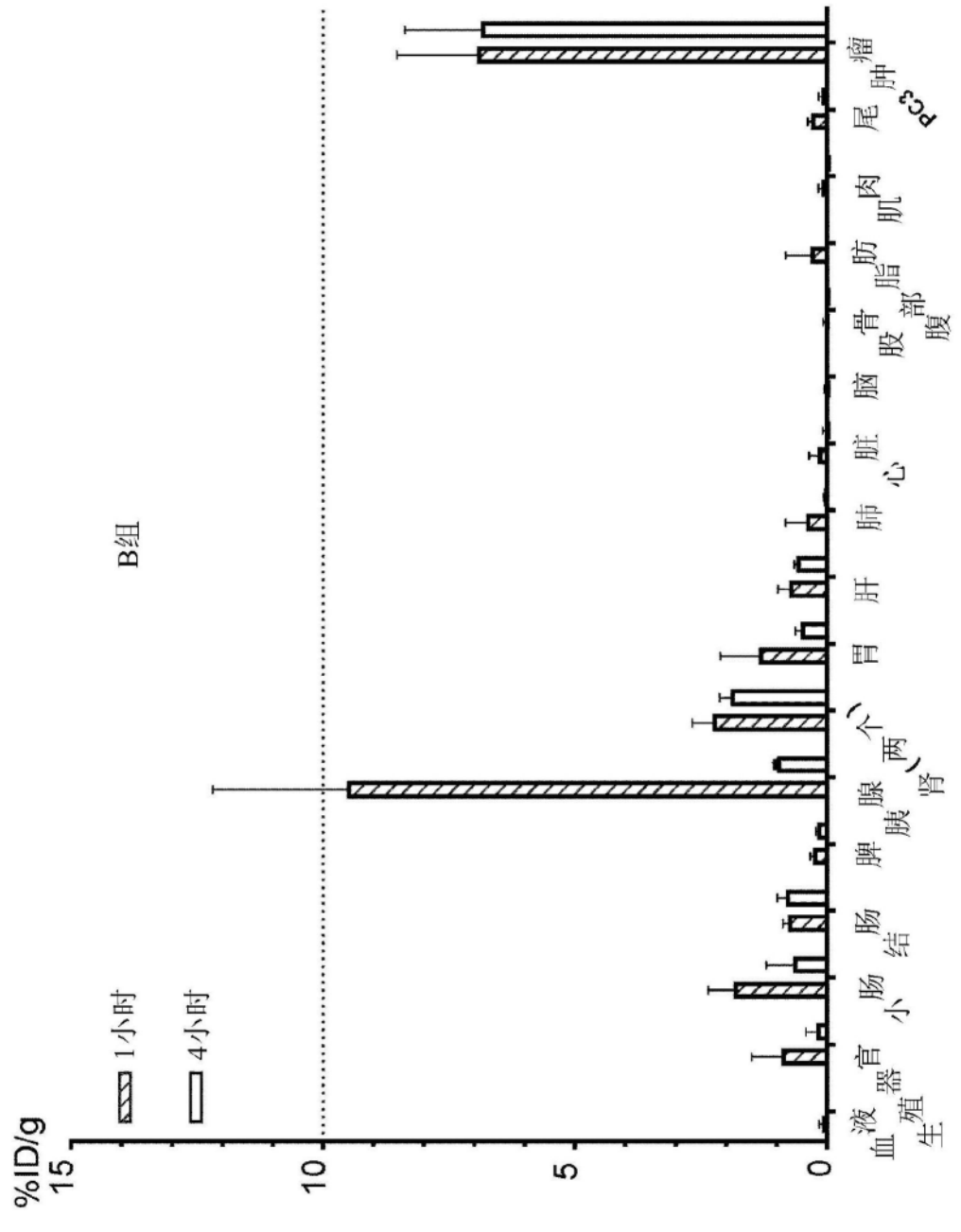


图3B

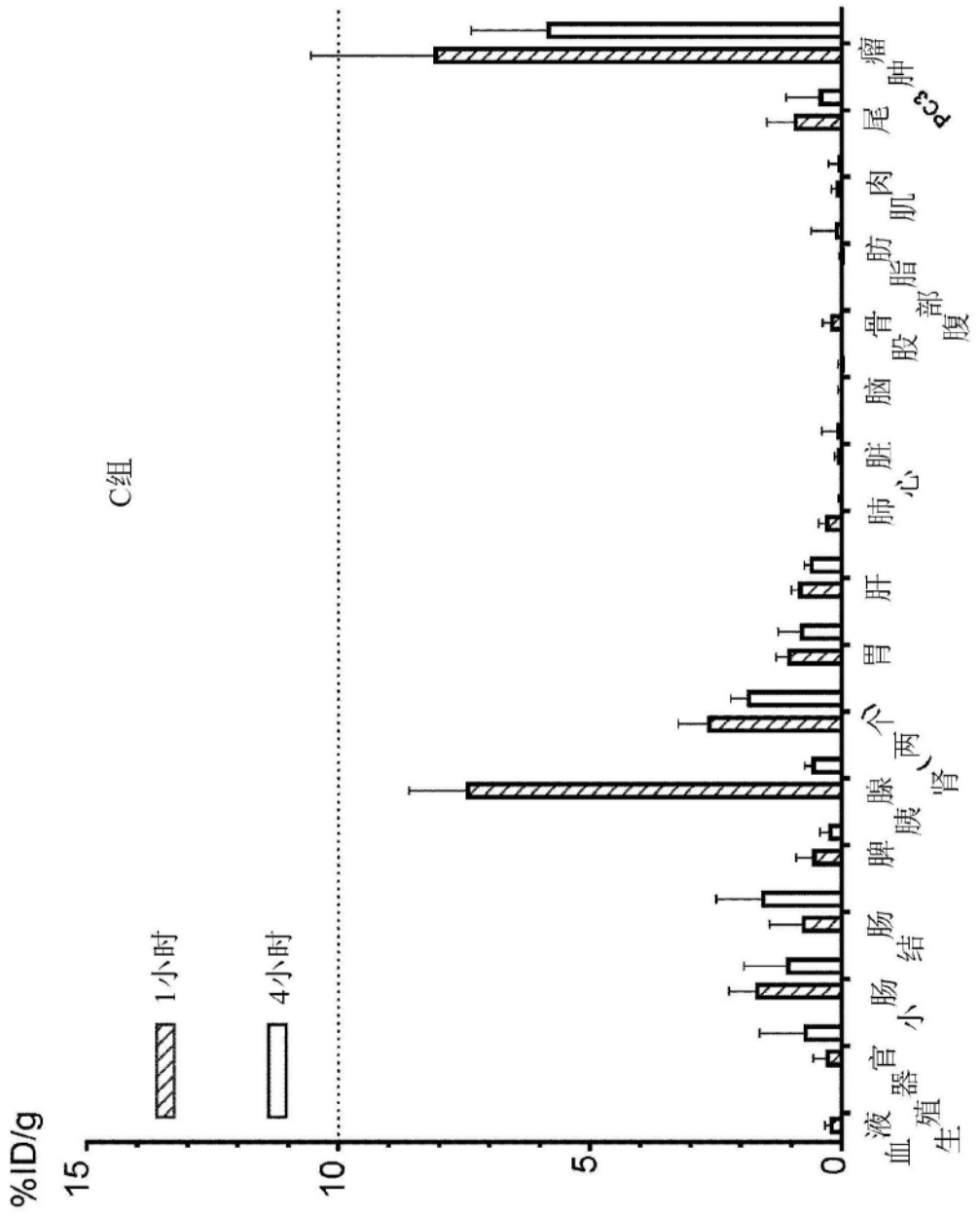

C组
%ID/g
15
10
5
0
1小时
4小时
血液
生殖器官
小肠
结肠
脾
胰腺
两个肾)
胃
肝
肺
心脏
脑
骨
股部脂肪
肌肉
尾
PC3肿瘤

图3C

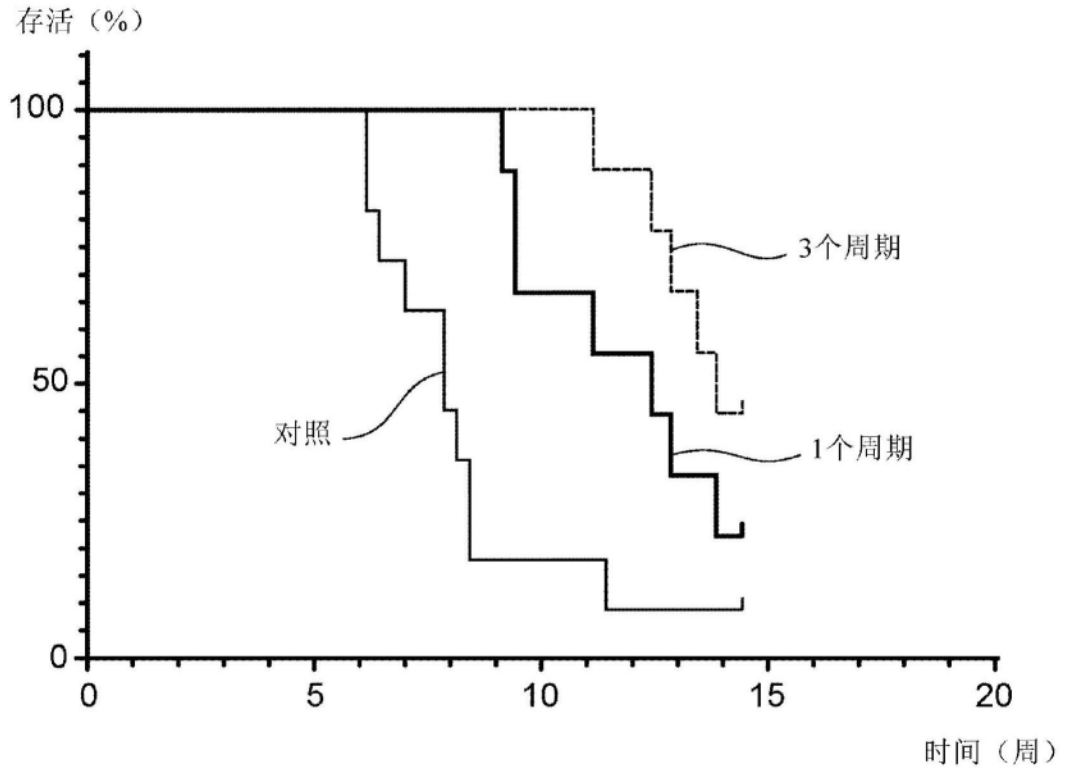

存活（%）
100
50
0
0
5
10
15
20
时间（周）
3个周期
1个周期
对照

图4A

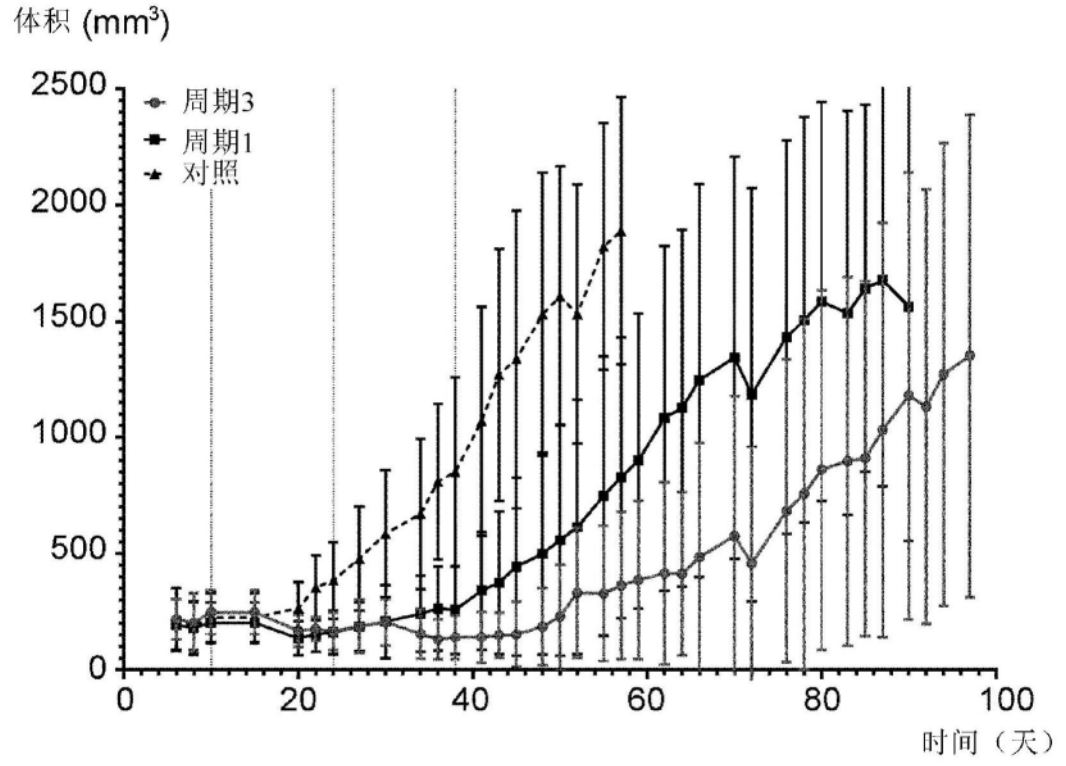

体积 (mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
100
时间（天）
周期3
周期1
对照

图4B

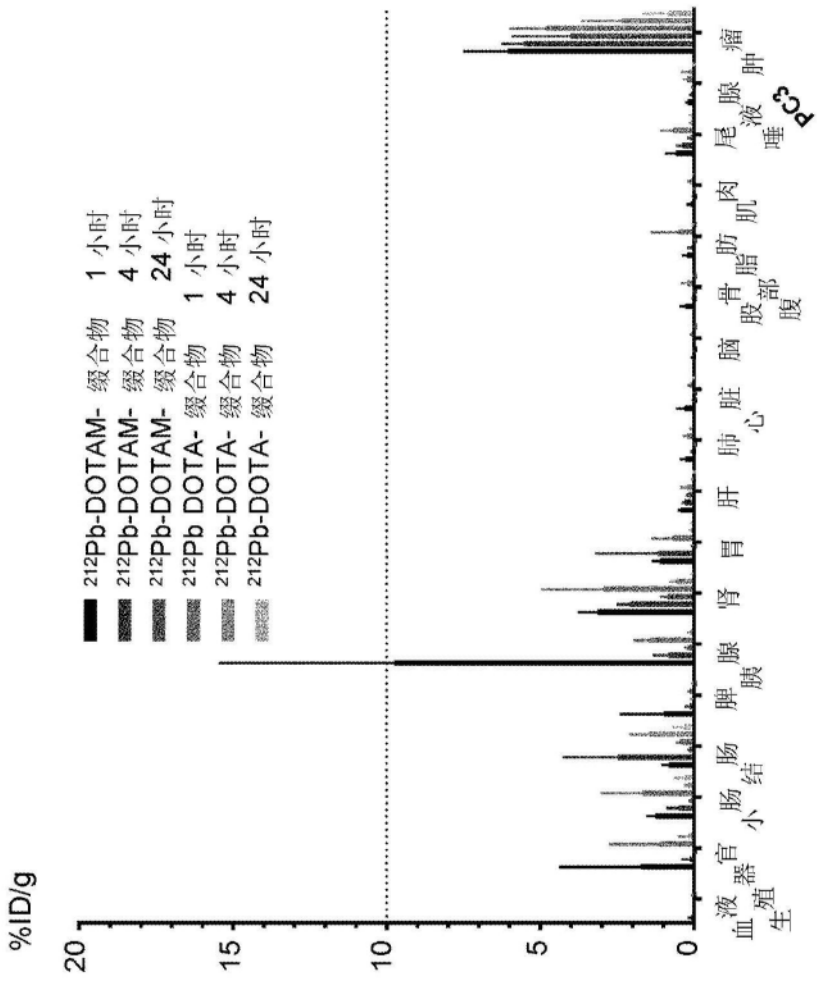

%ID/g
20
15
10
5
0
212Pb-DOTAM- 缀合物 1 小时
212Pb-DOTAM- 缀合物 4 小时
212Pb-DOTAM- 缀合物 24 小时
212Pb DOTA- 缀合物 1 小时
212Pb-DOTA- 缀合物 4 小时
212Pb-DOTA- 缀合物 24 小时
血液
生殖器官
小肠
结肠
脾
胰腺
肾
胃
肝
肺
心脏
脑
股骨
腹部脂肪
肌肉
唾液腺
肿瘤
PC3

图5

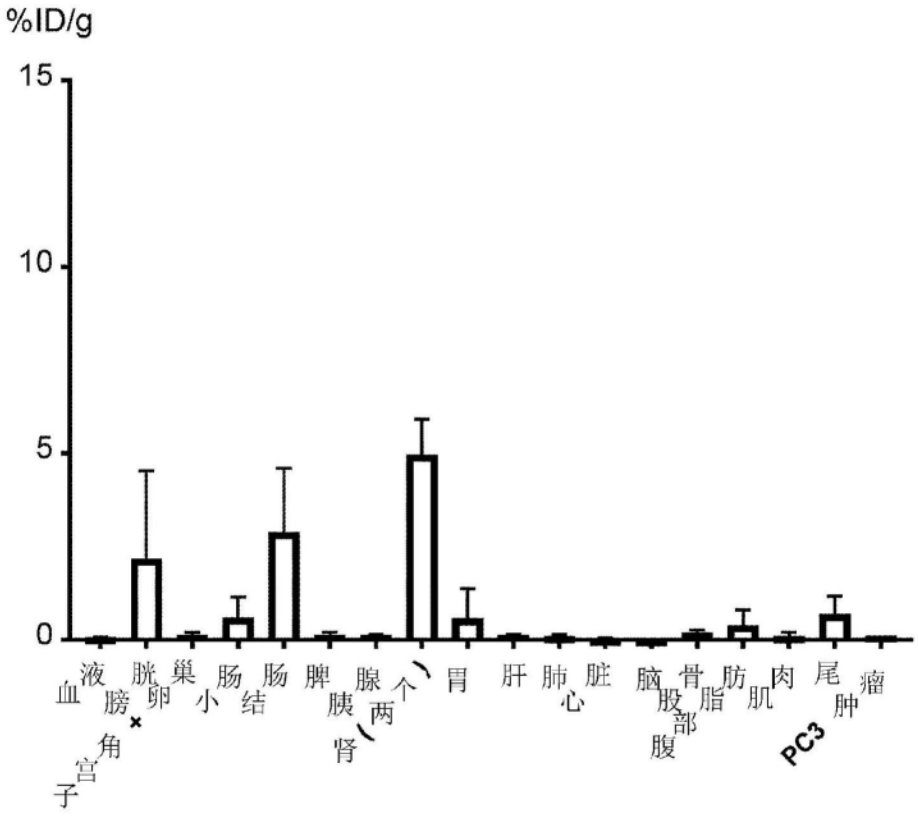


图6

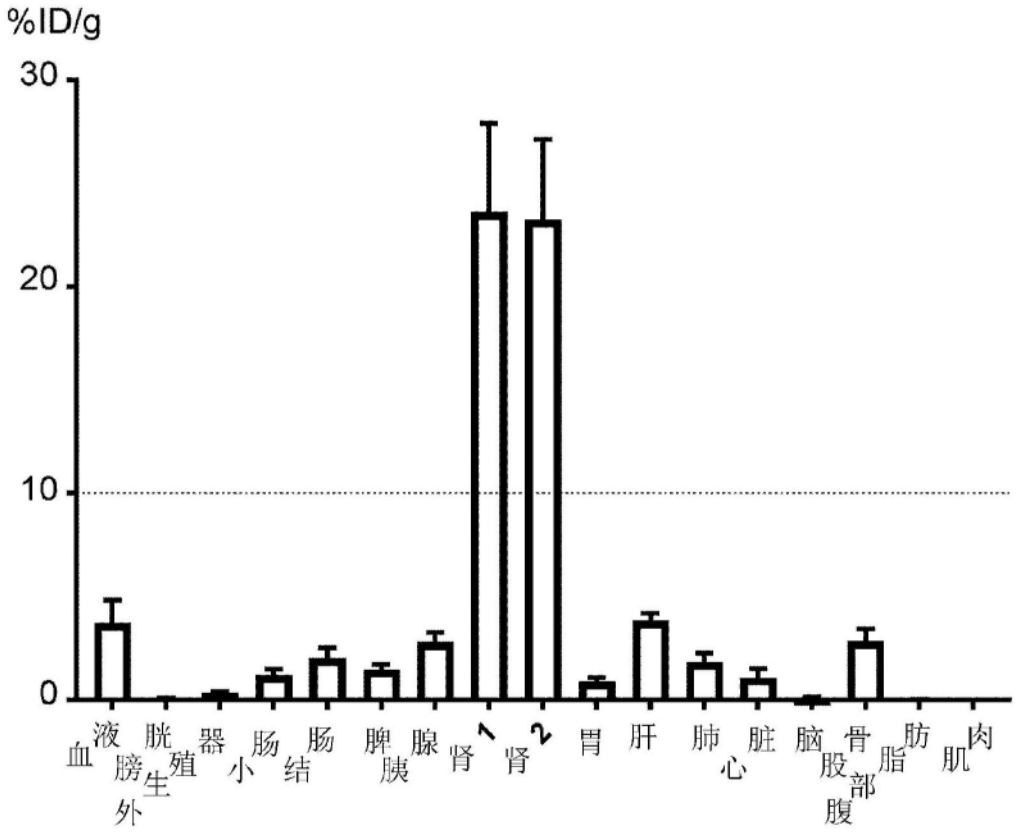


图7