



(51) МПК
A61K 51/08 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 103/30 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 47/12 (2022.08); *A61K 47/22* (2022.08); *A61K 51/083* (2022.08); *A61K 51/121* (2022.08); *A61K 9/0019* (2022.08); *A61K 9/08* (2022.08)

(21)(22) Заявка: **2021101166, 25.09.2018**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.09.2018

Дата регистрации:
02.02.2023

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.07.2018 IB PCT/IB2018/055575;
25.07.2018 US 16/045,484

(43) Дата публикации заявки: **25.08.2022** Бюл. № 24

(45) Опубликовано: **02.02.2023** Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: **25.02.2021**

(86) Заявка РСТ:
IB 2018/057415 (25.09.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2020/021322 (30.01.2020)

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
 "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры"**

(72) Автор(ы):

**КИККО, Даниела (IT),
 БАРБАТО, Донато (IT),
 ДЕ ПАЛО, Франческо (IT),
 ФУГАЦЦА, Лоренца (IT),
 МАРЬЯНИ, Маурицио (IT),
 ТЕЗОРЬЕРЕ, Джованни (IT),
 БРАМБАТИ, Клементина (IT)**

(73) Патентообладатель(и):

**ЭДВАНСТ ЭКСЕЛЕРЕЙТЕР
 ЭПЛИКЕЙШНС СА (FR)**

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: **WO 2005009393 A2, 03.02.2005. WO
 2008009444 A1, 25.01.2008. ANUPAM MATHUR
 et al., Bulk Scale Formulation of Therapeutic
 Doses of Clinical Grade Ready-to-Use ¹⁷⁷Lu-
 DOTA-TATE: The Intricate Radiochemistry
 Aspects, Cancer Biotherapy &
 Radiopharmaceuticals, 2017, v. 32, no. 7, p. 266-
 273. MAUS STEPHAN et al., Aspects on
 radiolabeling of (см. прод.)**

(54) СТАБИЛЬНЫЕ КОНЦЕНТРИРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ КОМПЛЕКСОВ РАДИОНУКЛИДОВ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к водному раствору радиофармацевтического средства. Предложенный раствор содержит: (a) комплекс, образованный (ai) радионуклидом ¹⁷⁷Lu (лютеций-177) и (aii) связывающимся с рецептором соматостатина пептидом, соединенным с хелатообразователем DOTA, и (b) по меньшей мере два различных стабилизатора, препятствующих радиолитическому разложению, где стабилизатор, препятствующий

радиолитическому разложению, выбран из гентизиновой кислоты и аскорбиновой кислоты. При этом (bi) гентизиновая кислота присутствует в концентрации, составляющей от 0,5 до 2 мг/мл, предпочтительно от 0,5 до 1 мг/мл, и (bii) аскорбиновая кислота присутствует в концентрации, составляющей от 2,0 до 5,0 мг/мл. Указанный радионуклид присутствует в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 250 до 500

МБк/мл. Водный раствор фармацевтического средства содержит менее 1% этанола. Также предложен способ изготовления водного раствора радиофармацевтического средства. Изобретение позволяет получить высококонцентрированный раствор комплекса радионуклида, который химически и радиохимически является очень

стабильным, даже если он хранится при температурах окружающей среды или кратковременно при повышенных значениях температуры, так что его можно получать в промышленном масштабе и поставлять в виде готового к применению радиофармацевтического продукта. 3 н. и 25 з.п. ф-лы, 2 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

177Lu-DOTA-TATE: After C18 purification re-addition of ascorbic acid is required to maintain radiochemical purity, 2014, v. 1, no. 1, p. 5-11. LUNA-GUTIERREZ MYRNA et al., Freeze-dried multi-dose kits for the fast preparation of 177Lu-Tyr3-octreotide and 177Lu-PSMA (inhibitor) under GMP conditions, Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2017, v. 314, no. 3, p. 2181-2188. RU 2330859 C2, 10.08.2008.

R U 2 7 8 9 3 6 6 C 2

R U 2 7 8 9 3 6 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 51/08 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 103/30 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 47/12 (2022.08); *A61K 47/22* (2022.08); *A61K 51/083* (2022.08); *A61K 51/121* (2022.08); *A61K 9/0019* (2022.08); *A61K 9/08* (2022.08)

(21)(22) Application: **2021101166, 25.09.2018**(24) Effective date for property rights:
25.09.2018Registration date:
02.02.2023

Priority:

(30) Convention priority:
25.07.2018 IB PCT/IB2018/055575;
25.07.2018 US 16/045,484(43) Application published: **25.08.2022 Bull. № 24**(45) Date of publication: **02.02.2023 Bull. № 4**(85) Commencement of national phase: **25.02.2021**(86) PCT application:
IB 2018/057415 (25.09.2018)(87) PCT publication:
WO 2020/021322 (30.01.2020)Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

CHICCO, Daniela (IT),
BARBATO, Donato (IT),
DE PALO, Francesco (IT),
FUGAZZA, Lorenza (IT),
MARIANI, Maurizio (IT),
TESORIERE, Giovanni (IT),
BRAMBATI, Clementina (IT)

(73) Proprietor(s):

ADVANCED ACCELERATOR
APPLICATIONS SA (FR)

(54) **STABLE CONCENTRATED SOLUTIONS OF RADIONUCLIDE COMPLEXES**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention relates to an aqueous solution of a radiopharmaceutical product. The proposed solution contains: (a) complex formed with (ai) ¹⁷⁷Lu radionuclide (lutetium-177) and (aii) peptide binding to a somatostatin receptor, connected to DOTA chelate-forming agent, and (b) at least two different stabilizers preventing radiolytic decomposition, where the stabilizer preventing radiolytic decomposition is selected from gentisinic acid and ascorbic acid. At the same time, (bi) gentisinic acid is present at a concentration from 0.5 to 2 mg/ml, preferably from 0.5

to 1 mg/ml, and (bii) ascorbic acid is present at a concentration from 2.0 to 5.0 mg/ml. The specified radionuclide is present at such a concentration, which provides volumetric radioactivity from 250 to 500 MMC/ml. The aqueous solution of the pharmaceutical product contains less than 1% of ethanol. A method for the manufacture of an aqueous solution of a radiopharmaceutical product is also proposed.

EFFECT: invention allows for obtainment of a highly concentrated solution of a radionuclide complex, which is very chemically and radio-chemically stable, even if it is stored at ambient temperatures or,

for a short time, at elevated temperatures, so that it can be produced at an industrial scale and supplied in the

form of a ready-to-use radiopharmaceutical product.
28 cl, 2 tbl, 3 ex

R U 2 7 8 9 3 6 6 C 2

R U 2 7 8 9 3 6 6 C 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к растворам комплексов радионуклидов с высокой концентрацией и высокой химической и радиохимической стабильностью, которые обеспечивают их использование в качестве коммерческого лекарственного продукта для диагностических и/или терапевтических целей.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Концепция направленной доставки лекарственного средства основана на том, что клеточные рецепторы сверхэкспрессируются в клетке-мишени в отличие от клеток, не подлежащих нацеливанию. Если лекарственное средство имеет сайт связывания с этими сверхэкспрессирующимися клеточными рецепторами, это обеспечивает доставку лекарственного средства после его системного введения в высокой концентрации к этим клеткам-мишеням, в то же время оставляя другие клетки, которые не являются целевыми, без изменений. Например, если опухолевые клетки характеризуются сверхэкспрессией конкретного клеточного рецептора, лекарственное средство с аффинностью связывания к указанному рецептору после внутривенной инфузии будет накапливаться в высокой концентрации в опухолевой ткани, в то же время оставляя нормальную ткань без изменений.

Эта концепция направленной доставки лекарственного средства также использовалась в радиомедицине для селективной доставки радионуклидов к клеткам-мишеням для диагностических или терапевтических целей.

Для этого применения в радиомедицине связывающийся с целевым клеточным рецептором фрагмент обычно соединен с хелатообразователем, которое способно образовывать устойчивый комплекс с ионами металлов-радионуклидами. Это радиофармацевтическое лекарственное средство затем доставляется к клетке-мишени, и распад радионуклида затем обеспечивает высвобождение электронов высокой энергии, позитронов или альфа-частиц, а также гамма-лучей в целевом сайте.

Одной технической проблемой, связанной с этими радиофармацевтическими лекарственными продуктами, является то, что распад радионуклида происходит постоянно, например, также при изготовлении и при хранении лекарственного продукта, и испускаемые излучения высокой энергии вызывают расщепление химических связей молекул, которые образуют часть лекарственного продукта. Это часто называют радиолизом или радиолитическим разложением. Радиолитическое разложение связывающегося с рецептором фрагмента лекарственного средства может приводить к снижению его эффективности работы в качестве диагностического и/или терапевтического средства.

Плохая стабильность этих радиофармацевтических лекарственных продуктов и отсутствие какого-либо их значительного срока хранения требовало, чтобы эти лекарственные средства до настоящего времени изготавливались в виде лекарственной формы с однократной дозой для конкретного пациента в лабораториях в больницах и вводились сразу же пациенту, который должен был находиться в больнице, уже ожидая радиологического лечения. Для облегчения получения таких лекарственных средств в больничных лабораториях были разработаны "холодные" (т. е. нерадиоактивные) высушенные сублимацией наборы, которые содержат связывающийся с клеточным рецептором фрагмент, соединенный с хелатообразователем, без радионуклида.

Высушенное сублимацией содержимое сосудов этих наборов затем повторно растворяли в растворе радионуклида непосредственно перед введением (*Das et al. J Radioanal Nucl Chem 2014, 299, 1389-1398; Das et al. Current Radiopharmaceuticals 2014, 7, 12-19; Luna-Gutierrez et al. J Radioanal Nucl Chem 2017, 314, 2181-2188*). Однако эти наборы не являются

"готовыми к применению", поскольку они требуют стадии повторного растворения и, кроме того, дополнительных стадий обработки (например, применения тепла для реакции комплексообразования), а также стадий очистки и стерилизации перед тем, как лекарственное средство можно наконец вводить.

5 Для снижения радиолита радиофармацевтических лекарственных продуктов и, таким образом, повышения стабильности более или менее успешно были исследованы различные стратегии: лекарственный продукт можно хранить при низких температурах, или получать с высоким разбавлением, или можно добавлять стабилизаторы.

Однако добавление стабилизаторов может быть проблематичным, поскольку эти химические вещества могут иметь отрицательное влияние на комплексообразование радионуклида с хелатообразователем или они могут иметь ограниченную растворимость и осаждаться из раствора. Сообщалось об этаноле как о стабилизаторе, препятствующем радиолиту (*WO 2008/009444*). Хотя этанол может не иметь отрицательного влияния на комплексообразование или растворимость, большие количества этанола в растворе для инфузии могут быть проблематичными с точки зрения физиологии и могут иметь отрицательное влияние на переносимость лекарственного продукта.

Получение лекарственного продукта в высоком разбавлении имеет недостаток, заключающийся в том, что пациентам необходимо вводить большие объемы растворов для инфузии. Для удобства пациентов и по причинам переносимости лекарственного средства будет очень желательно обеспечивать радиофармацевтический лекарственный продукт в высокой концентрации. Однако данные очень концентрированные растворы особенно склонны к радиолиту. Таким образом, есть противоречивые позиции между, с одной стороны, избеганием радиолита путем разбавления лекарственного продукта, а, с другой стороны, избеганием дискомфорта для пациента при лечении путем обеспечения концентрированного раствора лекарственного средства. В *Mathur et al. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 2017, 32(7), 266-273* сообщалось о продукте с высокой концентрацией и он заявлялся как готовый к использованию. Однако эта композиция может иметь проблемы в отношении переносимости, поскольку она содержит большие количества этанола.

Таким образом, остается проблема создания готового к использованию радиофармацевтического лекарственного продукта, который можно получать на промышленном уровне и доставлять в виде достаточно стабильного и стерильного раствора с высокой концентрацией, который обеспечивает удобный для пациента небольшой объем раствора для инфузии и который имеет композицию с высокой физиологической переносимостью (например, композицию, которая не содержит этанола).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы настоящего изобретения обнаружили путь для разработки и получения высококонцентрированного раствора комплекса радионуклида, который химически и радиохимически является очень стабильным, даже если он хранится при температурах окружающей среды или кратковременно при повышенных значениях температуры, так что его можно получать в промышленном масштабе и поставлять в виде готового к применению радиофармацевтического продукта.

Настоящее изобретение представлено в различных аспектах, кратко изложенных далее.

Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

(a) комплекс, образованный

(ai) радионуклидом и

(aii) связывающимся с клеточным рецептором органическим фрагментом, соединенным с хелатообразователем; и

(b) по меньшей мере один стабилизатор, препятствующий радиолитическому разложению;

5 где

указанный радионуклид присутствует в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую по меньшей мере 100 МБк/мл, предпочтительно по меньшей мере 250 МБк/мл.

10 Указанный(указанные) стабилизатор(стабилизаторы), представляющий (представляющие) собой компонент (b), присутствует(присутствуют) в общей концентрации, составляющей по меньшей мере 0,2 мг/мл, предпочтительно по меньшей мере 0,5 мг/мл, более предпочтительно по меньшей мере 1,0 мг/мл, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,7 мг/мл.

Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

15 (a) комплекс, образованный

(ai) радионуклидом ^{177}Lu лютеций (Lu-177), присутствующим в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 250 до 500 МБк/мл, и

20 (aii) соединенным с хелатообразователем связывающимся с рецептором соматостатина органическим фрагментом DOTA-TATE (оксодотреотид) или DOTA-TOC (эдотреотид);

(bi) гентизиновую кислоту или ее соль в качестве первого стабилизатора, препятствующего радиолитическому разложению, присутствующую в концентрации от 0,5 до 1 мг/мл;

25 (bii) аскорбиновую кислоту или ее соль в качестве второго стабилизатора, препятствующего радиолитическому разложению, присутствующую в концентрации от 2,0 до 5,0 мг/мл.

Способ изготовления указанного водного раствора фармацевтического средства, определенного выше, включающий стадии способа

30 (1) образования комплекса радионуклида и соединенного с хелатообразователем связывающегося с клеточным рецептором органического фрагмента посредством

(1.1) получения водного раствора, содержащего радионуклид;

35 (1.2) получения водного раствора, содержащего соединенный с хелатообразователем связывающийся с клеточным рецептором органический фрагмент, первый стабилизатор, необязательно второй стабилизатор; и

(1.3) смешивания растворов, полученных на стадиях (1.1) и (1.2), и нагревания полученной смеси;

(2) разбавления раствора комплекса, полученного на стадии (1), посредством

40 (2.1) получения водного раствора для разбавления, необязательно содержащего второй стабилизатор; и

(2.2.) смешивания раствора комплекса, полученного на стадии (1), с раствором для разбавления, полученным на стадии (2.1).

Настоящее изобретение обеспечивает следующие преимущества.

45 Высокая концентрация обеспечивает введение высокой дозы за короткий промежуток времени. Например, в случае ^{177}Lu -DOTA-TATE высокая доза, составляющая 7,4 ГБк, может обеспечиваться в небольшом объеме, составляющем от 20,5 до 25,0 мл, что обеспечивает завершение введения внутривенной инфузии в течение приблизительно 20-30 минут.

Применение подходящего(подходящих) стабилизатора(стабилизаторов) согласно настоящему изобретению, как описано в данном документе, обеспечивает высокую стабильность, по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% химическую стабильность относительно химической чистоты для связывающейся с клеточным рецептором молекулы через 72 часа при 25°C, даже если эта молекула является чувствительной пептидной молекулой. Например, для DOTA-TATE обнаружили, что через 72 часа при 25°C и даже через 48 часов при 32°C химическая чистота, составляла 100%. Даже в условиях кратковременно повышенной температуры (32°C в течение 12 ч и 25°C в течение 60 ч) обнаружили такую высокую стабильность относительно химической чистоты.

Кроме того, применение подходящего(подходящих) стабилизатора(стабилизаторов) согласно настоящему изобретению, как описано в данном документе, обеспечивает высокую стабильность, по меньшей мере 95% радиохимическую стабильность относительно радиохимической чистоты комплекса радионуклидов. Например, для ^{177}Lu -DOTA-TATE через 72 часа при 25°C обнаружили радиохимическую чистоту, составляющую по меньшей мере 95%. Даже в условиях краткосрочно повышенной температуры (32°C в течение 12 ч и 25°C в течение 60 ч) обнаружили такую высокую стабильность относительно радиохимической чистоты.

Хотя достаточную стабильность можно получить уже с помощью одного единственного стабилизатора, было обнаружено, что применение двух стабилизаторов является особенно подходящим в стабилизации растворов чувствительных радиофармацевтических средств. В частности, присутствие одного стабилизатора во время образования комплекса и другого стабилизатора, добавленного после образования комплекса, является предпочтительным, поскольку это обеспечивает, что уже во время реакции комплексообразования связывающаяся с клеточным рецептором молекула защищена от радиолиза, а другой стабилизатор повышает защитный эффект в течение срока хранения.

Кроме того, путем этого последовательного применения двух стабилизаторов обеспечивается, что во время комплексообразования присутствует только относительно небольшое количество стабилизатора (что минимизирует потенциальное отрицательное влияние этого стабилизатора на реакцию комплексообразования), а после комплексообразования присутствует большое количество комбинации стабилизаторов (что усиливает защитный эффект стабилизаторов для последующего периода хранения лекарственного продукта).

Данное последовательное применение двух стабилизаторов также снижает общую тепловую нагрузку на эти стабилизаторы, поскольку один из них не присутствует при осуществлении реакции комплексообразования, которая предусматривает высокие значения температуры.

Кроме того, особенно предпочтительно применение двух различных стабилизаторов, поскольку эта комбинация является более эффективной во взаимодействии с различными радикалами, вероятно образованных в результате радиолиза связывающейся с клеточным рецептором молекулы, чем только один единственный стабилизатор.

Композиция радиофармацевтического раствора не требует присутствия этанола. Раствор является достаточно стабильным без этанола. Отсутствие этанола является преимущественным относительно физиологической переносимости раствора.

Срок хранения, составляющий по меньшей мере 3 дня, требуется для обеспечения изготовления радиофармацевтического лекарственного продукта от централизованного места производства фармацевтического препарата и до его серийного производства в

качестве готового к использованию лекарственного продукта.

Таким образом, из-за высокой стабильности (72 ч при 25°C) настоящее изобретение обеспечивает централизованное производство фармацевтического препарата с наивысшими стандартами качества (например, cGMP) и в промышленном масштабе, например, при размере партии, соответствующем 74 ГБк или 148 ГБк, что обеспечивает лекарственный продукт в виде многочисленных единиц дозы, например, единиц дозы в количестве, достаточном для лечения 10-20 пациентов одновременно.

Кроме того, из-за высокой стабильности имеется достаточное время для настоящего изобретения для перевозки от централизованного места производства фармацевтического препарата до удаленных клинических центров.

Кроме того, из-за высокой стабильности настоящее изобретение можно предоставлять в виде готового к применению раствора для инфузии, который можно сразу же вводить пациенту без необходимости в медперсонале для выполнения какой-либо подготовительной работы перед введением.

Настоящее изобретение является особенно подходящим для связывающихся с рецептором соматостатина пептидов, в данном документе, в частности, для очень чувствительных аналогов соматостатина - октреотида и октреотата, которые очень подвержены реакциям разложения. Кроме того, настоящее изобретение является особенно подходящим для радионуклида лютеций-177 с его специфическими характеристиками радиоактивности.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе далее настоящее изобретение описано более подробно и проиллюстрировано на примерах.

В общем, настоящее изобретение относится к водному раствору фармацевтического средства, в частности водному раствору радиофармацевтического средства. Раствор предназначен для внутривенного (IV) использования/применения/введения. Раствор является стабильным, концентрированным и готовым к применению.

Стабильность раствора обеспечивается посредством применения стабилизаторов, препятствующих радиолитическому разложению.

В общем, стабилизаторы, применяемые согласно настоящему изобретению, можно выбрать из гентизиновой кислоты (2,5-дигидроксибензойной кислоты) или ее солей, аскорбиновой кислоты (L-аскорбиновой кислоты, витамина C) или ее солей (например, аскорбата натрия), метионина, гистидина, мелатонина, этанола и Se-метионина. Предпочтительные стабилизаторы выбраны из гентизиновой кислоты или ее солей и аскорбиновой кислоты или ее солей.

Этанол считается менее предпочтительным стабилизатором из-за проблем с переносимостью, связанных с его присутствием в высоких концентрациях. В идеале следует избегать присутствия этанола в растворах по настоящему изобретению (другими словами: не содержит этанола), по меньшей мере количество этанола в растворах по настоящему изобретению должно быть ограничено, например, менее 5%, предпочтительно менее 2%, более предпочтительно менее 1% в конечном растворе, который предназначен для инъекции/инфузии. Еще более предпочтительно раствор не содержит этанола.

Согласно настоящему изобретению представлены следующие варианты осуществления.

1. Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

(a) комплекс, образованный

(ai) радионуклидом и

(aii) связывающимся с клеточным рецептором органическим фрагментом, соединенным с хелатообразователем; и

(b) по меньшей мере один стабилизатор, препятствующий радиолитическому разложению;

5 где

указанный радионуклид присутствует в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую по меньшей мере 100 МБк/мл, предпочтительно по меньшей мере 250 МБк/мл.

10 2. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления 1,

где указанный(указанные) стабилизатор(стабилизаторы), представляющий (представляющие) собой компонент (b), присутствует(присутствуют) в общей концентрации, составляющей по меньшей мере 0,2 мг/мл, предпочтительно по меньшей мере 0,5 мг/мл, более предпочтительно по меньшей мере 1,0 мг/мл, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,7 мг/мл.

15 3. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный радионуклид присутствует в концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 100 до 1000 МБк/мл, предпочтительно от 250 до 500 МБк/мл.

20 4. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный(указанные) стабилизатор(стабилизаторы) присутствует(присутствуют) в общей концентрации, составляющей от 0,2 до 20,0 мг/мл, предпочтительно от 0,5 до 10,0 мг/мл, более предпочтительно от 1,0 до 5,0 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,7 до 4,1 мг/мл.

25 5. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления,

где компонент (b) является единственным стабилизатором, препятствующим радиолитическому разложению, т. е. присутствует только первый стабилизатор.

30 6. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления,

где компонент (b) представляет собой по меньшей мере два стабилизатора, препятствующих радиолитическому разложению, т. е. присутствуют по меньшей мере первый и второй стабилизаторы, предпочтительно только два стабилизатора, т. е. только первый и второй стабилизаторы.

35 7. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 5-6, где первый стабилизатор присутствует в концентрации, составляющей от 0,2 до 5 мг/мл, предпочтительно от 0,5 до 5 мг/мл, более предпочтительно от 0,5 до 2 мг/мл, еще более предпочтительно от 0,5 до 1 мг/мл, еще более предпочтительно от 0,5 до 0,7 мг/мл.

40 8. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления 6 или 7, где второй стабилизатор присутствует в концентрации, составляющей от 0,5 до 10 мг/мл, более предпочтительно от 1,0 до 8,0 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,0 до 5,0 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,2 до 3,4 мг/мл.

45 9. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где стабилизатор(стабилизаторы) выбран(выбраны) из гентизиновой кислоты (2,5-дигидроксibenзойной кислоты) или ее солей, аскорбиновой кислоты (L-аскорбиновой кислоты, витамина C) или ее солей (например, аскорбата натрия), метионина, гистидина, мелатонина, этанола и Se-метионина, предпочтительно

выбран(выбраны) из гентизиновой кислоты или ее солей и аскорбиновой кислоты или ее солей.

10. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 5-9, где первый стабилизатор выбран из гентизиновой кислоты и аскорбиновой кислоты, предпочтительно первый стабилизатор представляет собой гентизиновую кислоту.

11. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 6-10, где второй стабилизатор выбран из гентизиновой кислоты и аскорбиновой кислоты, предпочтительно второй стабилизатор представляет собой аскорбиновую кислоту.

12. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 6-8, где первый стабилизатор представляет собой гентизиновую кислоту или ее соль, и второй стабилизатор представляет собой аскорбиновую кислоту или ее соль, и при этом соотношение концентрации (в мг/мл) первого стабилизатора и концентрации (в мг/мл) второго стабилизатора составляет от 1:3 до 1:7, предпочтительно от 1:4 до 1:5.

13. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где радионуклид выбран из ^{177}Lu , ^{68}Ga , ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{211}At , ^{82}Rb , ^{166}Ho , ^{225}Ac , ^{111}In , ^{123}I , ^{131}I , ^{89}Zr , ^{90}Y , предпочтительно выбран из ^{177}Lu и ^{68}Ga , более предпочтительно представляет собой ^{177}Lu .

14. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где связывающийся с клеточным рецептором фрагмент представляет собой связывающийся с рецептором соматостатина пептид, предпочтительно указанный связывающийся с рецептором соматостатина пептид выбран из октреотида, октреотата, ланреотида, вапреотида и пасиреотида, предпочтительно выбран из октреотида и октреотата.

15. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где хелатообразователь выбран из DOTA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, NOC и NOTA, предпочтительно представляет собой DOTA.

16. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где связывающийся с клеточным рецептором фрагмент и хелатообразователь образуют вместе молекулы, выбранные из DOTA-OC, DOTA-TOC (эдотреотид), DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксоэдотреотид), DOTA-LAN и DOTA-VAP, предпочтительно выбранные из DOTA-TOC и DOTA-TATE, более предпочтительно представляют собой DOTA-TATE.

17. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где радионуклид, связывающийся с клеточным рецептором фрагмент и хелатообразователь образуют вместе комплекс $^{177}\text{Lu-DOTA-TOC}$ (^{177}Lu -эдотреотид) или $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ (^{177}Lu -оксоэдотреотид), предпочтительно $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$.

18. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий буфер, предпочтительно указанный буфер представляет собой ацетатный буфер, предпочтительно в количестве, которое обеспечивает концентрацию от 0,3 до 0,7 мг/мл (предпочтительно приблизительно 0,48 мг/мл) уксусной кислоты и от 0,4 до 0,9 мг/мл (предпочтительно приблизительно 0,66 мг/мл) ацетата натрия.

19. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих

вариантов осуществления, дополнительно содержащий секвестрирующее средство, предпочтительно указанное секвестрирующее средство представляет собой диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль, предпочтительно в таком количестве, которое обеспечивает концентрацию от 0,01 до 0,10 мг/мл (предпочтительно

5 приблизительно 0,05 мг/мл).

20. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, который характеризуется сроком хранения, составляющим по меньшей мере 24 часа (ч) при $\leq 25^{\circ}\text{C}$, по меньшей мере 48 ч при $\leq 25^{\circ}\text{C}$, по меньшей мере 72 ч при $\leq 25^{\circ}\text{C}$, от 24 ч до 120 ч при $\leq 25^{\circ}\text{C}$, от 24 ч до 96 ч при $\leq 25^{\circ}\text{C}$, от 24 ч до

10 84 ч при $\leq 25^{\circ}\text{C}$, от 24 ч до 72 ч при $\leq 25^{\circ}\text{C}$, в частности характеризуется сроком хранения, составляющим 72 ч при $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

21. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный раствор получен при изготовлении в промышленном масштабе, в частности, получен с размером партии, соответствующим

15 по меньшей мере 20 ГБк, по меньшей мере 50 ГБк, по меньшей мере 70 ГБк.

22a. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, который является готовым к применению.

22b. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, который предназначен для коммерческого применения.

20 23. Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

(a) комплекс, образованный

(ai) радионуклидом лютеций-177 (^{177}Lu), присутствующим в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 250 до 500 МБк/мл, и

25 (aii) соединенным с хелатообразователем связывающимся с рецептором соматостатина органическим фрагментом DOTA-TATE (оксодотреотид) или DOTA-TOC (эдотреотид);

(bi) гентизиновую кислоту или ее соль в качестве первого стабилизатора, препятствующего радиолитическому разложению, присутствующую в концентрации

30 от 0,5 до 1 мг/мл;

(bii) аскорбиновую кислоту или ее соль в качестве второго стабилизатора, препятствующего радиолитическому разложению, присутствующую в концентрации от 2,0 до 5,0 мг/мл.

24. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления

35 23, дополнительно содержащий

(c) диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль в концентрации от 0,01 до 0,10 мг/мл.

25. Водный раствор фармацевтического средства согласно вариантам осуществления

40 23 или 24, дополнительно содержащий

(d) уксусную кислоту в концентрации от 0,3 до 0,7 мг/мл и ацетат натрия в концентрации от 0,4 до 0,9 мг/мл.

26. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где стабилизатор(стабилизаторы) присутствует(присутствуют) в растворе во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

45 27. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 5-26, где только первый стабилизатор присутствует во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), предпочтительно в таком количестве, которое обеспечивает в конечном растворе концентрацию от 0,5 до 5 мг/мл, более

предпочтительно от 0,5 до 2 мг/мл, еще более предпочтительно от 0,5 до 1 мг/мл, еще более предпочтительно от 0,5 до 0,7 мг/мл.

28. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 6-27, где часть количества второго стабилизатора уже присутствует в растворе во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), а другая часть количества второго стабилизатора добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

29. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 6-28, где второй стабилизатор добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

30. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления 6 или 29, где второй стабилизатор добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), предпочтительно в таком количестве, которое обеспечивает в конечном растворе концентрацию от 0,5 до 10 мг/мл, более предпочтительно от 1,0 до 8,0 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,0 до 5,0 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,2 до 3,4 мг/мл.

31. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий секвестрирующее средство, добавленное после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), для удаления любого не включенного в комплекс Lu, предпочтительно указанное секвестрирующее средство представляет собой диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль, предпочтительно в таком количестве, которое обеспечивает в конечном растворе концентрацию от 0,01 до 0,10 мг/мл (предпочтительно приблизительно 0,05 мг/мл).

32. Способ изготовления водного раствора фармацевтического средства, определенного в любом из предыдущих вариантов осуществления, включающий стадии способа

(1) образования комплекса радионуклида и соединенного с хелатообразователем связывающегося с клеточным рецептором органического фрагмента посредством

(1.1) получения водного раствора, содержащего радионуклид;

(1.2) получения водного раствора, содержащего соединенный с хелатообразователем связывающийся с клеточным рецептором органический фрагмент, первый стабилизатор, необязательно второй стабилизатор; и

(1.3) смешивания растворов, полученных на стадиях (1.1) и (1.2), и нагревания полученной смеси;

(2) разбавления раствора комплекса, полученного на стадии (1), посредством

(2.1) получения водного раствора для разбавления, необязательно содержащего второй стабилизатор; и

(2.2) смешивания раствора комплекса, полученного на стадии (1), с раствором для разбавления, полученным на стадии (2.1).

33. Способ согласно варианту осуществления 32, где только первый стабилизатор присутствует во время стадии (1.3), предпочтительно в таком количестве, которое обеспечивает в конечном растворе концентрацию от 0,5 до 5 мг/мл, более предпочтительно от 0,5 до 2 мг/мл, еще более предпочтительно от 0,5 до 1 мг/мл, еще более предпочтительно от 0,5 до 0,7 мг/мл.

34. Способ согласно любому из вариантов осуществления 32-33, где часть количества второго стабилизатора уже присутствует в растворе во время стадии (1.3), а другую часть количества второго стабилизатора добавляют после стадии (1.3) на стадии (2.1).

35. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов

осуществления 32-34, где второй стабилизатор добавляется после стадии (1.3) на стадии (2.1).

36. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 32-35, где второй стабилизатор добавляется после стадии (1.3) на стадии (2.1) предпочтительно в таком количестве, которое обеспечивает в конечном растворе концентрацию от 0,5 до 10 мг/мл, более предпочтительно от 1,0 до 8,0 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,0 до 5,0 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,2 до 3,4 мг/мл.

37. Способ согласно любому из вариантов осуществления 32-36, где раствор на стадии (1.2) дополнительно содержит буфер, предпочтительно ацетатный буфер.

38. Способ согласно любому из вариантов осуществления 32-37, где на стадии (1.3) полученную смесь нагревают до температуры от 70 до 99°C, предпочтительно от 90 до 98°C, в течение от 2 до 59 мин.

39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 32-38, где раствор на стадии (2.1) дополнительно содержит диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль.

40. Способ согласно любому из вариантов осуществления 32-39, дополнительно включающий стадии способа

(3) пропускания раствора, полученного на стадии (2), через фильтр с размером пор 0,2 мкм:

(4) распределения отфильтрованного раствора, полученного на стадии (3), в контейнеры для единицы дозы в объеме, необходимом для доставки радиоактивной дозы, составляющей от 5,0 до 10 МБк, предпочтительно от 7,0 до 8,0 МБк, более предпочтительно от 7,3 до 7,7 МБк, еще более предпочтительно 7,4-7,5 МБк, предпочтительно указанный объем составляет от 10 до 50 мл, более предпочтительно от 15 до 30 мл, еще более предпочтительно от 20 до 25 мл.

41. Способ согласно любому из вариантов осуществления 32-40, где раствор на стадии (1.1) содержит LuCl_3 и HCl .

42. Способ согласно любому из вариантов осуществления 32-41, где раствор на стадии (1.2) содержит ^{177}Lu -DOTA-TATE или ^{177}Lu -DOTA-TOC, гентизиновую кислоту, уксусную кислоту и ацетат натрия.

43. Способ согласно любому из вариантов осуществления 32-42, где раствор на стадии (2.1) содержит ДТРА и аскорбиновую кислоту.

44. Способ согласно любому из вариантов осуществления 32-43, где контейнеры для единицы дозы на стадии (4) представляют собой флаконы, закупоренные пробкой, помещенные в свинцовый контейнер.

45. Водный раствор фармацевтического средства, полученный (или получаемый) с помощью способа, определенного в любом из пп. 32-44.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения описаны далее как "варианты осуществления Е".

Е1. Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

(а) комплекс, образованный

(ai) радионуклидом ^{177}Lu (лютеций-177) и

(aii) связывающимся с рецептором соматостатина пептидом, соединенным с хелатообразователем DOTA; и

(б) по меньшей мере два различных стабилизатора, препятствующих радиолитическому разложению;

где

указанный радионуклид присутствует в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 250 до 500 МБк/мл; и

указанные стабилизаторы присутствуют в общей концентрации, составляющей от 0,2 до 20,0 мг/мл.

5 "Комплекс, образованный" можно иначе выразить как "комплекс из".

"Различные" в выражении "двух различных стабилизаторах" относится к различию в химической структуре данных стабилизаторов. Выражение "два различных стабилизатора" означает, что два стабилизатора являются отличными химическими соединениями, например, гентизиновая кислота и аскорбиновая кислота являются

10 двумя различными стабилизаторами.

"По меньшей мере два" означает два или более, однако, предпочтительно, чтобы присутствовали только два стабилизатора (не три или более). Также предпочтительно, чтобы этанол не был одним из двух стабилизаторов.

15 E2. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления E1,

где указанный компонент (b) содержит стабилизаторы:

(bi) гентизиновую кислоту или ее соль и

(bii) аскорбиновую кислоту или ее соль.

20 E3. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления E2,

где

(bi) гентизиновая кислота присутствует в концентрации, составляющей от 0,5 до 2 мг/мл, предпочтительно от 0,5 до 1 мг/мл; и

25 (bii) аскорбиновая кислота присутствует в концентрации, составляющей от 2,0 до 5,0 мг/мл.

В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено следующее.

Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

(a) комплекс, образованный

30 (ai) радионуклидом ^{177}Lu (лютеций-177) в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 250 до 500 МБк/мл, и

(aii) связывающимся с рецептором соматостатина пептидом, соединенным с хелатообразователем DOTA; и

(b) стабилизаторы, препятствующие радиолитическому разложению:

35 (bi) гентизиновую кислоту в концентрации от 0,5 до 1 мг/мл и

(bii) аскорбиновую кислоту в концентрации от 2,0 до 5,0 мг/мл.

E4. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления E3, дополнительно содержащий

40 (c) диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль в концентрации от 0,01 до 0,10 мг/мл.

E5. Водный раствор фармацевтического средства согласно вариантам осуществления E3 или E4, дополнительно содержащий

(d) ацетатный буфер, состоящий из

(di) уксусной кислоты в концентрации от 0,3 до 0,7 мг/мл и

45 (dii) ацетата натрия в концентрации от 0,4 до 0,9 мг/мл;

предпочтительно указанный ацетатный буфер обеспечивает pH от 4,5 до 6,0, предпочтительно от 4,7 до 6,0, более предпочтительно от 5,0 до 6,0, еще более предпочтительно от 5,0 до 5,5.

В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено следующее.

Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

(a) комплекс, образованный

5 (ai) радионуклидом ^{177}Lu (лютеций-177) в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 250 до 500 МБк/мл, и

(aii) связывающимся с рецептором соматостатина пептидом, соединенным с хелатообразователем DOTA;

10 (b) стабилизаторы, препятствующие радиолитическому разложению: (bi) гентизиновую кислоту в концентрации от 0,5 до 1 мг/мл и (bii) аскорбиновую кислоту в концентрации от 2,0 до 5,0 мг/мл;

(c) диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль в концентрации от 0,01 до 0,10 мг/мл и

(d) ацетатный буфер, состоящий из

15 (di) уксусной кислоты в концентрации от 0,3 до 0,7 мг/мл и

(dii) ацетата натрия в концентрации от 0,4 до 0,9 мг/мл;

предпочтительно указанный ацетатный буфер обеспечивает pH от 5,0 до 5,5.

20 Указанные в данном документе значения pH являются значениями pH конечного раствора. Однако значения также представляют собой pH при изготовлении раствора, например, pH во время образования комплекса.

Е6. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления E1-E5, где по меньшей мере один из стабилизаторов присутствует во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), и по меньшей мере один из стабилизаторов добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

25 Е7. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления E1-E5, где по меньшей мере гентизиновая кислота присутствует во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), и по меньшей мере аскорбиновая кислота добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

30 Е8. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления E1-E5, где единственный стабилизатор, присутствующий во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), представляет собой гентизиновую кислоту, а единственный стабилизатор, добавленный после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), представляет собой аскорбиновую кислоту.

35 В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено следующее.

Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

(a) комплекс, образованный

40 (ai) радионуклидом ^{177}Lu (лютеций-177) в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 250 до 500 МБк/мл, и

(aii) связывающимся с рецептором соматостатина пептидом, соединенным с хелатообразователем DOTA; и

(b) стабилизаторы, препятствующие радиолитическому разложению:

(bi) гентизиновую кислоту в концентрации от 0,5 до 1 мг/мл (в конечном растворе)

45 и (bii) аскорбиновую кислоту в концентрации от 2,0 до 5,0 мг/мл (в конечном растворе); где гентизиновая кислота присутствует во время образования комплекса из

компонентов (ai) и (aii), и аскорбиновая кислота добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение определяется следующим образом.

Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

(a) комплекс, образованный

5 (ai) радионуклидом ^{177}Lu (лютеций-177) в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 250 до 500 МБк/мл, и

(aii) связывающимся с рецептором соматостатина пептидом, соединенным с хелатообразователем DOTA;

10 (b) стабилизаторы, препятствующие радиолитическому разложению: (bi) гентизиновую кислоту в концентрации от 0,5 до 1 мг/мл и (bii) аскорбиновую кислоту в концентрации от 2,0 до 5,0 мг/мл;

(c) диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль в концентрации от 0,01 до 0,10 мг/мл и

(d) ацетатный буфер, состоящий из

15 (di) уксусной кислоты в концентрации от 0,3 до 0,7 мг/мл и

(dii) ацетата натрия в концентрации от 0,4 до 0,9 мг/мл;

предпочтительно указанный ацетатный буфер обеспечивает pH от 5,0 до 5,5;

20 где гентизиновая кислота присутствует во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), и аскорбиновая кислота добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

Е9. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления Е6-Е8, где данный/данные стабилизатор/стабилизаторы, который/которые присутствует/присутствуют во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), присутствует/присутствуют во время образования комплекса в общей

25 концентрации от 15 до 50 мг/мл, предпочтительно от 20 до 40 мг/мл.

Е10. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления Е9, где единственный стабилизатор, присутствующий во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), представляет собой гентизиновую кислоту и присутствует

30 во время образования комплекса в концентрации от 20 до 40 мг/мл, предпочтительно от 25 до 35 мг/мл.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение определяется следующим образом.

Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

(a) комплекс, образованный

35 (ai) радионуклидом ^{177}Lu (лютеций-177) в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 250 до 500 МБк/мл, и

(aii) связывающимся с рецептором соматостатина пептидом, соединенным с хелатообразователем DOTA;

40 (b) стабилизаторы, препятствующие радиолитическому разложению: (bi) гентизиновую кислоту в концентрации от 0,5 до 1 мг/мл и (bii) аскорбиновую кислоту в концентрации от 2,0 до 5,0 мг/мл;

(c) диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль в концентрации от 0,01 до 0,10 мг/мл и

(d) ацетатный буфер, состоящий из

45 (di) уксусной кислоты в концентрации от 0,3 до 0,7 мг/мл и

(dii) ацетата натрия в концентрации от 0,4 до 0,9 мг/мл;

предпочтительно указанный ацетатный буфер обеспечивает pH от 5,0 до 5,5;

где гентизиновая кислота присутствует во время образования комплекса из

компонентов (ai) и (aii), и аскорбиновая кислота добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii); и при этом единственный стабилизатор, присутствующий во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), представляет собой гентизиновую кислоту и присутствует во время образования комплекса в концентрации от 20 до 40 мг/мл, предпочтительно от 25 до 35 мг/мл.

Варианты осуществления E6-E10 могут быть альтернативно определены с помощью следующих определений.

E6. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления E1-E5, полученный путем наличия по меньшей мере одного из стабилизаторов во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii) и по меньшей мере одного из стабилизаторов, добавленного после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

E7. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления E1-E5, полученный путем наличия по меньшей мере гентизиновой кислоты во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii) и добавления по меньшей мере аскорбиновой кислоты после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

E8. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления E1-E5, полученный путем наличия гентизиновой кислоты в качестве единственного стабилизатора, присутствующего во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), и аскорбиновой кислоты в качестве единственного стабилизатора, добавленного после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

E9. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления E6-E8, полученный путем наличия данного/данных стабилизатора/стабилизаторов, присутствующего/присутствующих во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), который/которые присутствует/присутствуют во время образования комплекса в общей концентрации от 15 до 50 мг/мл, предпочтительно от 20 до 40 мг/мл.

E10. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления E9, полученный путем наличия гентизиновой кислоты в качестве единственного стабилизатора, присутствующего во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii) и присутствующего во время образования комплекса в концентрации от 20 до 40 мг/мл, предпочтительно от 25 до 35 мг/мл.

В вариантах осуществления настоящего изобретения, в частности в вариантах осуществления E9 и E10, радионуклид может присутствовать во время образования комплекса в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую не более 20 ГБк/мл, предпочтительно не более 15 ГБк/мл или от 5 до 20 ГБк/мл, предпочтительно от 10 до 20 ГБк/мл, более предпочтительно от 10 до 15 ГБк/мл.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения определяется следующим образом.

Водный раствор фармацевтического средства, содержащий
(a) комплекс, образованный

(ai) радионуклидом ^{177}Lu (лютеций-177) в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 250 до 500 МБк/мл (в конечном растворе), и

(aii) связывающимся с рецептором соматостатина пептидом, соединенным с хелатообразователем DOTA;

(b) стабилизаторы, препятствующие радиолитическому разложению: (bi) гентизиновую кислоту в концентрации от 0,5 до 1 мг/мл и (bii) аскорбиновую кислоту в концентрации от 2,0 до 5,0 мг/мл;

5 (c) диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль в концентрации от 0,01 до 0,10 мг/мл и

(d) ацетатный буфер, состоящий из

(di) уксусной кислоты в концентрации от 0,3 до 0,7 мг/мл и

(dii) ацетата натрия в концентрации от 0,4 до 0,9 мг/мл;

предпочтительно указанный ацетатный буфер обеспечивает pH от 5,0 до 5,5;

10 где гентизиновая кислота присутствует во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), и аскорбиновая кислота добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii); и при этом единственный стабилизатор, присутствующий во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), представляет собой гентизиновую кислоту и присутствует во время образования

15 комплекса в концентрации от 20 до 40 мг/мл;

и при этом радионуклид присутствует во время образования комплекса в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 10 до 20 ГБк/мл.

20 E11. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления E, который характеризуется сроком хранения, составляющим по меньшей мере 72 ч при хранении при $\leq 25^{\circ}\text{C}$, в частности по меньшей мере 72 ч при хранении при 25°C .

"Срок хранения" имеет в данном документе свое обычное значение в контексте фармацевтических продуктов. Срок хранения представляет собой период времени, в течение которого фармацевтический продукт может храниться, при этом его

25 характеристики все еще соответствуют спецификации продукта, определенной при разработке лекарственного средства и утвержденной органами здравоохранения. E12. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления E, для которого радиохимическая чистота (определенная с

30 помощью HPLC) сохраняется на уровне $\geq 95\%$ в течение по меньшей мере 72 ч при хранении при 25°C .

E13. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления E, где указанный раствор получен при изготовлении в промышленном масштабе, в частности получен с размером партии, соответствующим

35 по меньшей мере 20 ГБк, по меньшей мере 50 ГБк, по меньшей мере 70 ГБк.

E14. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, который является готовым к применению.

40 E15. Способ изготовления водного раствора фармацевтического средства, определенного в любом из предыдущих вариантов осуществления E, включающий стадии способа

(1) образования комплекса радионуклида ^{177}Lu и связывающегося с рецептором соматостатина пептида, соединенного с хелатообразователем ДОТА, посредством

(1.1) получения водного раствора, содержащего радионуклид;

45 (1.2) получения водного раствора, содержащего связывающийся с рецептором соматостатина пептид, соединенный с хелатообразователем, и по меньшей мере один стабилизатор, препятствующий радиолитическому разложению; и

(1.3) смешивания растворов, полученных на стадиях (1.1) и (1.2), и нагревания полученной смеси;

(2) разбавления раствора комплекса, полученного на стадии (1), посредством (2.1) получения водного раствора для разбавления, необязательно содержащего по меньшей мере один стабилизатор, препятствующий радиолитическому разложению; и (2.2.) смешивания раствора комплекса, полученного на стадии (1), с раствором для разбавления, полученным на стадии (2.1), с получением конечного раствора; где если раствор, полученный на (1.2), содержит только один стабилизатор, то раствор, полученный на (2.1), содержит по меньшей мере один стабилизатор.

E16. Способ согласно варианту осуществления E15, где раствор, полученный на стадии (1.2), содержит по меньшей мере один стабилизатор, и раствор, полученный на стадии (2.1), содержит по меньшей мере один стабилизатор.

E17. Способ согласно варианту осуществления E15, где раствор, полученный на стадии (1.2), содержит по меньшей мере стабилизатор, представляющий собой гентизиновую кислоту, и раствор, полученный на стадии (2.1), содержит по меньшей мере стабилизатор, представляющий собой аскорбиновую кислоту.

E18. Способ согласно варианту осуществления E15, где раствор, полученный на стадии (1.2), содержит только один стабилизатор, который представляет собой гентизиновую кислоту, и раствор, полученный на стадии (2.1), содержит только один стабилизатор, который представляет собой аскорбиновую кислоту.

E19. Способ согласно любому из вариантов осуществления E15-E18, где раствор, полученный на стадии (1.2), содержит стабилизатор/стабилизаторы в общей концентрации от 15 до 50 мг/мл, предпочтительно от 20 до 40 мг/мл.

E20. Способ согласно любому из вариантов осуществления E15-E18, где раствор, полученный на стадии (1.2), содержит только один стабилизатор, который представляет собой гентизиновую кислоту, в концентрации от 20 до 40 мг/мл, предпочтительно от 25 до 35 мг/мл.

E21. Способ согласно любому из вариантов осуществления E15-E20, где раствор на стадии (1.2) дополнительно содержит буфер, предпочтительно ацетатный буфер.

E22. Способ согласно любому из вариантов осуществления E15-E21, где на стадии (1.3) полученную смесь нагревают до температуры от 70 до 99°C, предпочтительно от 90 до 98°C в течение от 2 до 59 мин, предпочтительно от 10 до 15 мин.

E23. Способ согласно любому из вариантов осуществления E15-E22, где раствор на стадии (2.1) дополнительно содержит диэтилентриаминпентауксусную кислоту (DTPA) или ее соль.

E24. Способ согласно любому из вариантов осуществления E15-E23, дополнительно включающий стадии способа

(3) пропускания раствора, полученного на стадии (2), через фильтр с размером пор 0,2 мкм:

(4) распределения отфильтрованного раствора, полученного на стадии (3), в контейнеры для единицы дозы в объеме, необходимом для доставки радиоактивной дозы, составляющей от 5,0 до 10 МБк, предпочтительно от 7,0 до 8,0 МБк, более предпочтительно от 7,3 до 7,7 МБк, еще более предпочтительно 7,4-7,5 МБк, предпочтительно указанный объем составляет от 10 до 50 мл, более предпочтительно от 15 до 30 мл, еще более предпочтительно от 20 до 25 мл.

E25. Способ согласно любому из вариантов осуществления E15-E24, где раствор на стадии (1.1) содержит LuCl_3 и HCl .

E26. Способ согласно любому из вариантов осуществления E15-E25, где раствор на стадии (1.2) содержит ^{177}Lu -DOTA-TATE или ^{177}Lu -DOTA-TOC, гентизиновую кислоту, уксусную кислоту и ацетат натрия.

E27. Способ согласно любому из вариантов осуществления E15-E26, где раствор на стадии (2.1) содержит ДТРА и аскорбиновую кислоту.

E28. Способ согласно любому из вариантов осуществления E24-E27, где контейнеры для единицы дозы на стадии (4) представляют собой флаконы, укупоренные пробкой, помещенные в свинцовый контейнер.

E29. Водный раствор фармацевтического средства, полученный (или получаемый) с помощью способа, определенного в любом из вариантов осуществления E15-E28.

Во всех вариантах осуществления, описанных в данном документе, связывающийся с рецептором соматостатина пептид, соединенный с хелатообразователем DOTA (компонент (aii)), предпочтительно представляет собой DOTA-TATE (оксодотреотид) или DOTA-TOC (эдотреотид), более предпочтительно DOTA-TATE (оксодотреотид).

В настоящем изобретении также предусмотрен водный раствор фармацевтического средства, определенный в данном документе, для применения в лечении нейроэндокринных опухолей (NET).

Альтернативно в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения NET у пациентов-людей, нуждающихся в таком лечении, который включает введение эффективного количества водного раствора фармацевтического средства, определенного в данном документе.

В качестве дополнительной альтернативы в настоящем изобретении предусмотрено применение водного раствора фармацевтического средства, определенного в данном документе, для изготовления/получения лекарственного препарата для лечения NET.

В качестве дополнительной альтернативы в настоящем изобретении предусмотрен лекарственный препарат для лечения NET, содержащий водный раствор фармацевтического средства, определенный в данном документе.

Нейроэндокринные опухоли (NET), которые можно лечить с помощью водных растворов фармацевтического средства, определенных в данном документе, отдельно или в комбинациях согласно настоящему изобретению, выбраны из группы, состоящей из нейроэндокринной опухоли желудочно-кишечного тракта, карциноидной опухоли, феохромоцитомы, параганглиомы, медуллярного рака щитовидной железы, нейроэндокринной опухоли легкого, нейроэндокринной опухоли тимуса, карциноидной опухоли или нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, аденомы гипофиза, опухолей надпочечной железы, карциномы из клеток Меркеля, рака молочной железы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, опухоли головы и шеи, уротелиальной карциномы (мочевого пузыря), почечноклеточного рака, гепатоцеллюлярной карциномы, GIST, нейробластомы, опухоли желчных протоков, опухоли шейки матки, саркомы Юинга, остеосаркомы, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака предстательной железы, меланомы, менингиомы, глиомы, медуллобластомы, гемангиобластомы, супратенториальной примитивной нейроэктодермальной опухоли и эстезиобластомы.

Дополнительные опухоли NET, которые можно лечить с помощью водных растворов фармацевтического средства, определенных в данном документе, отдельно или в комбинациях согласно настоящему изобретению, можно выбрать из группы, состоящей из функциональной карциноидной опухоли, инсулиномы, гастриномы, опухоли, которая сверхэкспрессирует вазоактивный интестинальный пептид (VIP), глюкагоному, серотонину, гистамину, АСТНому, феохромоцитому и соматостатину.

В настоящем изобретении также предусмотрены комбинация или комбинированная терапия с помощью комплекса, образованного радионуклидом ^{177}Lu (лютеций-177) и связывающимся с рецептором соматостатина пептидом, соединенным с

хелатообразователем, определенными в данном документе, или комбинация или комбинированная терапия с помощью водного раствора фармацевтического средства, определенного в данном документе, вместе с одним или несколькими терапевтическими средствами, указанными далее.

5 В определенных случаях водный раствор фармацевтического средства по настоящему изобретению комбинируют с другими терапевтическими средствами, такими как другие противораковые средства, противоаллергические средства, средства против тошноты (или противорвотные средства), обезболивающие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

10 Распространенные химиотерапевтические средства, рассматриваемые для применения в видах комбинированной терапии, включают анастрозол (Arimidex[®]), бикалутамид (Casodex[®]), блеомицина сульфат (Blenoxane[®]), бусульфан (Myleran[®]), бусульфан для инъекций (Busulfex[®]), капецитабин (Xeloda[®]), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксид-5-
15 фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin[®]), кармустин (BiCNU[®]), хлорамбуцил (Leukeran[®]), цисплатин (Platinol[®]), кладрибин (Leustatin[®]), циклофосфамид (Cytoxan[®] или Neosar[®]), цитарабин, цитозина арабинозид (Cytosar-U[®]), липосомальный цитарабин для инъекций (DepoCyt[®]), дакарбазин (DTIC-Dome[®]), дактиномицин (актиномицин D, Cosmegen),
20 даунорубицина гидрохлорид (Cerubidine[®]), липосомальный даунорубицина цитрат для инъекций (DaunoXome[®]), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere[®]), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin[®], Rubex[®]), этопозид (Vepesid[®]), флударабина фосфат (Fludara[®]),
25 5-фторурацил (Adrucil[®], Efudex[®]), флутамид (Eulexin[®]), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксифторидин), гидроксимочевину (Hydrea[®]), идарубицин (Idamycin[®]), ифосфамид (IFEX[®]), иринотекан (Camptosar[®]), L-аспарагиназу (ELSPAR[®]), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran[®]), 6-меркаптопурин (Purinethol[®]), метотрексат (Folex[®]),
30 митоксантрон (Novantrone[®]), милотарг, паклитаксел (Taxol[®]), наб-паклитаксел (Abraxane[®]), феникс (иттрий 90/MX-DTPA), пентостатин, полифероспан 20 с имплантатом кармустина (Gliadel[®]), тамоксифена цитрат (Nolvadex[®]), тенипозид (Vumon[®]), 6-тиогуанин, тиотепу, тирапазамин (Tirazone[®]), топотекана гидрохлорид для инъекций
35 (Нусамптин[®]), винбластин (Velban[®]), винкристин (Oncovin[®]) и винорелбин (Navelbine[®]).

Представляющие особый интерес противораковые средства для комбинаций с водным раствором фармацевтического средства по настоящему изобретения включают следующие.

40 **Ингибиторы тирозинкиназ:** эрлотиниба гидрохлорид (Tarceva[®]); линифаниб (N-[4-(3-амино-1H-индазол-4-ил)фенил]-N'-(2-фтор-5-метилфенил)мочевина, также известная как АВТ 869, доступная от Genentech); сунитиниба малат (Sutent[®]); босутиниб (4-[(2,4-дихлор-5-метоксифенил)амино]-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]хинолин-3-карбонитрил, также известный как SKI-606, и описанный в патенте США № 6780996); дазатиниб (Sprycel[®]); пазопаниб (Votrient[®]); сорафениб (Nexavar[®]); закзима (ZD6474) и иматиниб или иматиниба мезилат (Gilevec[®] и Gleevec[®]).

Ингибиторы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF): бевацизумаб (Avastin[®]), акситиниб (Inlyta[®]); бриваниба аланинат (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-

ил)2-аминопропаноат); сорафениб (Nexavar®); пазопаниб (Votrient®); сунитиниба малат (Sutent®); цедираниб (AZD2171, CAS 288383-20-1); варгатеф (BIBF1120, CAS 928326-83-4); форотиниб (GSK1363089); телатиниб (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); апатиниб (YN968D1, CAS 811803-05-1); иматиниб (Gleevec®); понатиниб (AP24534, CAS 943319-70-8); тивозаниб (AV951, CAS 475108-18-0); регорафениб (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); ваталаниба дигидрохлорид (PTK787, CAS 212141-51-0); бриваниб (BMS-540215, CAS 649735-46-6); вандетаниб (Caprelsa® или AZD6474); дифосфат мотесаниба (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации согласно РСТ №WO 02/066470); довитиниб с лактиломочной кислотой (TKI258, CAS 852433-84-2); линфаниб (ABT869, CAS 796967-16-3); кабозантиниб (XL184, CAS 849217-68-1); лестауртиниб (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-диметилэтил)-2-оксазолил]метил]тио]-2-тиазолил]-4-пиперидинкарбоксамид (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ол (BMS690514); N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[3α,5β,6α)-октагидро-2-метилциклопента[с]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамин (XL647, CAS 781613-23-8); 4-метил-3-[[1-метил-6-(3-пиридинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид (BHG712, CAS 940310-85-0) и афлиберцепт (Eylea®), сульфатиниб, суруфатиниб.

Ингибиторы рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGF): иматиниб (Gleevec®); линифаниб (N-[4-(3-амино-1H-индазол-4-ил)фенил]-N'-(2-фтор-5-метилфенил)мочевина, также известная как ABT 869, доступная от Genentech); сунитиниба малат (Sutent®); квизартиниб (AC220, CAS 950769-58-1); пазопаниб (Votrient®); акситиниб (Inlyta®); сорафениб (Nexavar®); варгатеф (BIBF1120, CAS 928326-83-4); телатиниб (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); валатиниба дигидрохлорид (PTK787, CAS 212141-51-0) и мотесаниба дифосфат (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации заявки согласно РСТ №WO 02/066470).

Ингибиторы фактора роста фибробластов (FGFR): бриваниба аланинат (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил)2-аминопропаноат); варгатеф (BIBF1120, CAS 928326-83-4); довитиниб с лактиломочной кислотой (TKI258, CAS 852433-84-2); 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламино]пиримидин-4-ил}-1-метилмочевина (BGJ398, CAS 872511-34-7); данусертиб (PNA-739358) и N-[2-[[4-(диэтиламино)бутил]амино]-6-(3,5-диметоксифенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-N'-(1,1-диметилэтил)мочевина (PD173074, CAS 219580-11-7), сульфатиниб, суруфатиниб.

Ингибиторы киназы Aurora: данусертиб (PNA-739358); N-[4-[[6-метокси-7-[3-(4-морфолинил)пропокси]-4-хиназолинил]амино]фенил]бензамид (ZM447439, CAS 331771-20-1); 4-(2-амино-4-метил-5-тиазолил)-N-[4-(4-морфолинил)фенил]-2-пиримидинамин (CYS116, CAS 693228-63-6); тозасертиб (VX680 или МК-0457, CAS 639089-54-6); алисертиб (MLN8237); (N-{2-[6-(4-циклобутиламино)-5-трифторметилпиримидин-2-иламино]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-эпиазанофтаден-9-ил]-2-оксоэтил}ацетамид) (PF-03814735); 4-[[9-хлор-7-(2,6-дифторфенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил]амино]бензойная кислота (MLN8054, CAS 869363-13-3); ценисертиб (R-763); барасертиб (AZD1152) и N-циклопропил-N'-[3-[6-(4-морфолинилметил)-1H-бензимидазол-2-ил]-1H-пиразол-4-ил]мочевина (AT9283).

Ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK): алоизин А; альвоцидиб (также известный как флавопиридол или HMR-1275, 2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[(3S,4R)

-3-гидрокси-1-метил-4-пиперидинил]-4-хроменон, и описанный в патенте США №5621002); кризотиниб (PF-02341066, CAS 877399-52-5); 2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[(2*R*,3*S*)-2-(гидроксиметил)-1-метил-3-пирролидинил]-4*H*-1-бензопиран-4-он, гидрохлорид (P276-00, CAS 920113-03-7); индисулам (E7070); росковитин (CUC202); 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8*H*-пиридо [2,3-*d*]пиримидин-7-он, гидрохлорид (PD0332991); динациклиб (SCH727965); N-[5-[[5-*трет*-бутилоксазол-2-ил)метил]тио]тиазол-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид (BMS 387032, CAS 345627-80-7); 4-[[9-хлор-7-(2,6-дифторфенил)-5*H*-пиримидо[5,4-*d*][2] бензазепин-2-ил]амино]бензойная кислота (MLN8054, CAS 869363-13-3); 5-[3-(4,6-дифтор-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил]-*N*-этил-4-метил-3-пиридинметанамин (AG-024322, CAS 837364-57-5); 4-(2,6-дихлорбензоиламино)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты *N*-(пиперидин-4-ил)амид (AT7519, CAS 844442-38-2); 4-[2-метил-1-(1-метилэтил)-1*H*-имидазол-5-ил]-*N*-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-пиримидинамин (AZD5438, CAS 602306-29-6); палбоциклиб (PD-0332991) и (2*R*,3*R*)-3-[[2-[[3-[[*S*(*R*)]-*S*-циклопропилсульфонимидоил]фенил]амино]-5-(трифторметил)-4-пиримидинил]окси]-2-бутанол (BAY 10000394), рибоциклиб.

Ингибиторы киназы контрольной точки клеточного цикла (CHK): 7-гидроксистауроспорин (UCN-01); 6-бром-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(3*R*)-3-пиперидинилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (SCH900776, CAS 891494-63-6); 5-(3-фторфенил)-3-уреидотиофен-2-карбоновой кислоты *N*-[(*S*)-пиперидин-3-ил]амид (AZD7762, CAS 860352-01-8); 4-[[3*S*]-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]амино]-3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6-хлорхинолин-2(1*H*)-он (CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-аминодактиномицин (7-*AAD*), изогранулатимид, дебромгимениалдизин; *N*-[5-бром-4-метил-2-[(2*S*)-2-морфолинилметокси]фенил]-*N*'-(5-метил-2-пиразинил)мочевина (LY2603618, CAS 911222-45-2); сульфорафан (CAS 4478-93-7, 4-метилсульфинилбутилизотиоцианат); 9,10,11,12-тетрагидро-9,12-эпокси-1*H*-дииндоло [1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]пирроло[3,4-*l*][1,6]бензодиазоцин-1,3(2*H*)-дион (SB-218078, CAS 135897-06-2), и TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL), и CBP501 ((d-*Bpa*)sws(d-*Phe*-F5)(d-*Cha*)rrrqr), и (α *R*)- α -амино-*N*-[5,6-дигидро-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-6-оксо-1*H*-пирроло[4,3,2-*ef*][2,3]бензодиазепин-8-ил]циклогексанацетамид (PF-0477736).

Ингибиторы 3-фосфоинозитид-зависимой киназы-1 (PDK1 или PDK1): 7-2-амино-*N*-[4-[5-(2-фенантренил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил]ацетамид (OSU-03012, CAS 742112-33-0); пирролидин-1-карбоновой кислоты (3-{5-бром-4-[2-(1*H*-имидазол-4-ил)этиламино]пиримидин-2-иламино}фенил)амид (BX912, CAS 702674-56-4) и 4-додецил-*N*-1,3,4-тиадиазол-2-илбензолсульфонамид (PHT-427, CAS 1191951-57-1).

Активаторы протеинкиназы C (PKC): бриостатин I (bryo-1) и сотрастаурин (AEB071).

Ингибиторы B-RAF: регорафениб (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); тивозаниб (AV951, CAS 475108-18-0); вемурафениб (Zelboraf®, PLX-4032, CAS 918504-65-1); 5-[1-(2-гидроксиэтил)-3-(пиридин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил]-2,3-дигидроинден-1-она оксим (GDC-0879, CAS 905281-76-7); 5-[2-[4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-(4-пиридинил)-1*H*-имидазол-4-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она оксим (GSK2118436 или SB590885); (+/-)-метил-(5-(2-(5-хлор-2-метилфенил)-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-ил)-1*H*-бензимидазол-2-ил)карбамат (также известный как XL-281 и BMS908662) и *N*-(3-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид (также известный как PLX4720).

Ингибиторы C-RAF: сорафениб (Nexavar®); 3-(диметиламино)-*N*-[3-[(4-гидроксибензоил)амино]-4-метилфенил]бензамид (ZM336372, CAS 208260-29-1) и 3-(1-циано-1-метилэтил)-*N*-[3-[(3,4-дигидро-3-метил-4-оксо-6-хиназолинил)амино]-4-

метилфенил]-бензамид (AZ628, CAS 1007871-84-2).

Модуляторы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека (G-CSF): филграстим (Neupogen®); сунитиниба малат (Sutent®); пэгфилграстим (Neulasta®) и квизартиниб (AC220, CAS 950769-58-1).

5 **Ингибиторы RET:** сунитиниба малат (Sutent®); вандетаниб (Caprelsa®); мотесаниба дифосфат (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индол-6-ил)-2-[4-пиридинилметил]амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации заявки согласно РСТ №WO 02/066470); сорафениб (BAY 43-9006); регорафениб (BAY73-4506, CAS 755037-03-7) и данусертиб (PNA-739358).

10 **Ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) или CD135:** сунитиниба малат (Sutent®); квизартиниб (AC220, CAS 950769-58-1); N-[(1-метил-4-пиперидинил)метил]-3-[3-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-амин сульфат (SGI-1776, CAS 1173928-26-1) и варгатеф (BIBF1120, CAS 928326-83-4).

15 **Ингибиторы c-KIT:** пазопаниб (Votrient®); довитиниб с лактилмолочной кислотой (TKI258, CAS 852433-84-2); мотезаниба дифосфат (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индол-6-ил)-2-[4-пиридинилметил]амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации согласно РСТ №WO 02/066470); мазитиниб (Masivet®); регорафениб (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); тивозаниб (AV951, CAS 475108-18-0); ваталаниба дигидрохлорид (PTK787, CAS 212141-51-0); телатиниб
20 (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); форетиниб (GSK1363089, ранее XL880, CAS 849217-64-7); сунитиниба малат (Sutent®); квизартиниб (AC220, CAS 950769-58-1); акситиниб (Inlyta®); дасатиниб (BMS-345825) и сорафениб (Nexavar®).

Ингибиторы киназы Vsrc/Abl: иматиниб (Gleevec®); инилотиниба гидрохлорид; нилотиниб (Tasigna®); дасатиниб (BMS-345825); босутиниб (SKI-606); понатиниб
25 (AP24534); бафетиниб (INNO406); данусертиб (PNA-739358), AT9283 (CAS 1133385-83-7); саракатиниб (AZD0530) и N-[2-[(1S,4R)-6-[[4-(циклобутиламино)-5-(трифторметил)-2-пиримидинил]амино]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1,4-имин-9-ил]-2-оксоэтил]ацетамид (PF-03814735, CAS 942487-16-3).

Ингибиторы IGF-1R: линситниб (OSI-906); [7-[транс-3-[(азетидин-1-ил)метил]циклобутил]-5-(3-бензилоксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин (AEW541,
30 CAS 475488-34-7); [5-(3-бензилоксифенил)-7-[транс-3-[(пирролидин-1-ил)метил]циклобутил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин (ADW742 или GSK552602A, CAS 475488-23-4); (2-[[3-бром-5-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]метил]пропандинитрил (тирфостин AG1024, CAS 65678-07-1); 4-[[2S)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]-3-[7-метил-5-(4-морфолинил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2(1H)-пиридинон (BMS536924,
35 CAS 468740-43-4); 4-[2-[4-[[2S)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]-1,2-дигидро-2-оксо-3-пиридинил]-7-метил-1H-бензимидазол-5-ил]-1-пиперазинпропаннитрил (BMS554417, CAS 468741-42-6); (2S)-1-[4-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил]-N-(6-фтор-3-пиридинил)-2-метил-2-
40 пирролидинкарбоксамид (BMS754807, CAS 1001350-96-4); пикроподофиллотоксин (AXL1717) и нордигидрогваяретовая кислота.

Антитела к IGF-1R: фигитумумаб (CP751871); циксутумумаб (IMC-A12); ганитумаб (AMG-479); робатумумаб (SCH-717454); далотузумаб (MK0646); R1507 (доступный от Roche); ВПВ022 (доступный от Biogen) и MEDI-573 (доступный от MedImmune).

45 **Ингибиторы MET:** кабозантиниб (XL184, CAS 849217-68-1); форетиниб (GSK1363089, ранее XL880, CAS 849217-64-7); тивантиниб (ARQ197, CAS 1000873-98-2); 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(5-(7-метоксихинолин-4-илокси)пиридин-2-ил)-5-метил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксамид (AMG 458); кризотиниб (Xalkori®, PF-

02341066); (3Z)-5-(2,3-дигидро-1H-индол-1-илсульфонил)-3-({3,5-диметил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиррол-2-ил}метилен)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (SU11271); (3Z)-N-(3-хлорфенил)-3-({3,5-диметил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиррол-2-ил}метилен)-N-метил-2-оксоиндолин-5-сульфонамид (SU11274); (3Z)-N-(3-хлорфенил)-3-{{3,5-диметил-4-(3-морфолин-4-илпропил)-1H-пиррол-2-ил}метилен}-N-метил-2-оксоиндолин-5-сульфонамид (SU11606); 6-[дифтор[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]метил]хинолин (JNJ38877605, CAS 943540-75-8); 2-[4-[1-(хинолин-6-илметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиразин-6-ил]-1H-пиразол-1-ил]этанол (PF04217903, CAS 956905-27-4); N-((2R)-1,4-диоксан-2-илметил)-N-метил-N'-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-оксо-5H-бензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-7-ил]сульфамид (МК2461, CAS 917879-39-1); 6-[[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]тио]хинолин (SGX523, CAS 1022150-57-7) и (3Z)-5-[[2,6-дихлорфенил]метил]сульфонил]-3-[[3,5-диметил-4-[(2R)-2-(1-пирролидинилметил)-1-пирролидинил]карбонил]-1H-пиррол-2-ил]метилен]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (PNA665752, CAS 477575-56-7).

Ингибиторы эпидермального фактора роста (EGFR): эрлотиниба гидрохлорид (Tarceva®), гефитиниб (Iressa®); N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[3"S"]-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4(диметиламино)-2-бутенамид (Товок®); вандетаниб (Caprelsa®); лапатиниб (Тукерб®); (3R,4R)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ол (BMS690514); канертиниба дигидрохлорид (CI-1033); 6-[4-[(4-этил-1-пиперазинил)метил]фенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (AEE788, CAS 497839-62-0); мубритиниб (ТАК165); пелитиниб (ЕКВ569); афатиниб (ВІВW2992); нератиниб (НКІ-272); N-[4-[[1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индазол-5-ил]амино]-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]карбаминовой кислоты, (3S)-3-морфолинилметиловый сложный эфир (BMS599626); N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[3α,5β,6α]-октагидро-2-метилциклопента[с]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамин (XL647, CAS 781613-23-8) и 4-[4-[[1R)-1-фенилэтил]амино]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенол (PKI166, CAS 187724-61-4).

Антитела к EGFR: цетуксимаб (Erbix®); панитумумаб (Vectibix®); матузумаб (EMD-72000); трастузумаб (Herceptin®); нимотузумаб (hR3); залутумумаб; TheraCIM h-R3; MDX0447 (CAS 339151-96-1) и ch806 (mAb-806, CAS 946414-09-1).

Ингибиторы mTOR: темсиролимус (Torisel®); ридафоролимус (ранее известный как деферолимус, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23, 29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоциклогексилдиметилфосфинат, также известный как AP23573 и МК8669 и описанный в публикации согласно РСТ №WO 03/064383); эверолимус (Afinitor® или RAD001); рапамицин (AY22989, Sirolimus®); симапимод (CAS 164301-51-3); (5-{2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанол (AZD8055); 2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (PF04691502, CAS 1013101-36-4); N²-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серин-, внутренняя соль (SF1126, CAS 936487-67-1); и N-[4-[[3-[(3,5-диметоксифенил)амино]-2-хиноксалинил]амино]сульфонил]фенил]-3-метокси-4-метилбензамид (XL765, также известный как SAR245409); и (1r,4r)-4-(4-амино-5-(7-метокси-1H-индол-2-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанкарбоновая кислота (OSI-027).

Ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK): XL-518 (также известный как GDC-0973, Cas №1029872-29-4, доступный от ACC Corp.); селуметиниб (5-[(4-бром-2-хлорфенил)амино]-4-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоксамид, также известный как AZD6244 или ARRY 142886, описанный в публикации согласно РСТ №WO2003077914); 2-[(2-хлор-4-йодфенил)амино]-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамид (также известный как CI-1040 или PD184352 и описанный в публикации согласно РСТ №WO2000035436); N-[(2R)-2,3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]бензамид (также известный как PD0325901 и описанный в публикации согласно РСТ №WO2002006213); 2,3-бис[амино[(2-аминофенил)тио]метилен]бутандинитрил (также известный как U0126 и описанный в патенте США №2779780); N-[3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-6-метоксифенил]-1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]циклопропансульфонамид (также известный как RDEA119 или BAY869766 и описанный в публикации согласно РСТ №WO2007014011); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(этиламино)-8,9,16-тригидрокси-3,4-диметил-3,4,9,19-тетрагидро-1H-2-бензоксациклотетрадецин-1,7(8H)-дион] (также известный как E6201 и описанный в публикации согласно РСТ №WO2003076424); 2'-амино-3'-метоксифлавонон (также известный как PD98059, доступный от Biaffin GmbH & Co., KG, Германия); вемурафениб (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион (ТАК-733, CAS 1035555-63-5); пимасертиб (AS-703026, CAS 1204531-26-9); траметиниб с диметилсульфоксидом (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80); 2-(2-фтор-4-йодфениламино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (AZD 8330) и 3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-N-(2-гидроксиэтокси)-5-[(3-оксо-[1,2]оксазинан-2-ил)метил]бензамид (CH 4987655 или Ro 4987655).

Алкилирующие средства: оксалиплатин (Eloxatin®); темозоломид (Temodar® и Temodal®); дактиномицин (также известный как актиномицин-D, Cosmegen®); мелфалан (также известный как L-РАМ, L-сарколизин и фенилаланиновый иприт, Alkeran®); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), Hexalen®); кармустин (BiCNU®); бендамустин (Treanda®); бусульфан (Busulfex® и Myleran®); карбоплатин (Paraplatin®); ломустин (также известный как CCNU, SeeNU®); цисплатин (также известный как CDDP, Platinol® и Platinol®-AQ); хлорамбуцил (Leukeran®); циклофосфамид (Cytoxan® и Neosar®); дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазолакарбоксамид, DTIC-Dome®); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), Hexalen®); ифосфамид (Ifex®); преднумустин; прокарбазин (Matulane®); мехлорэтамин (также известный как азотистый иприт, мустин и гидрохлорид мехлорэтамина, Mustargen®); стрептозоцин (Zanosar®); тиотепа (также известная как тиофосфамид, TESPА и TSPA, Thioplex®); циклофосфамид (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®) и бендамустин HCl (Treanda®).

Ингибиторы ароматазы: экземестан (Aromasin®); летрозол (Femara®) и анастрозол (Arimidex®).

Ингибиторы топоизомеразы I: иринотекан (Camptosar®); топотекана гидрохлорид (Nucamtin®) и 7-этил-10-гидроксикамптотецин (SN38).

Ингибиторы топоизомеразы II: этопозид (VP-16 и фосфат этопозиды, Toposar®, VePesid® и Etoporphos®); тенипозид (VM-26, Vumon®) и тафлупозид.

Ингибиторы синтеза ДНК: капецитабин (Xeloda®); гемцитабина гидрохлорид (Gemzar®); неларабин ((2R,3S,4R,5R)-2-(2-амино-6-метоксипурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)оксолан-3,4-диол, Arranon® и Atriance®) и сапацитабин (1-(2-циано-2-дезоксид-β-D-арабинофуранозил)-4-(пальмитоиламино)пиримидин-2(1H)-он).

Антагонисты фолата или антифолаты: триметрексат глюкуронат (Neutrexin®); пиритрексима изетионат (BW201U); пеметрексед (LY231514); ралтитрексед (Tomudex®) и метотрексат (Rheumatrex®, Trexal®).

Иммуномодуляторы: афутузумаб (доступный от Roche®); пэгфилграстим (Neulasta®); леналидомид (CC-5013, Revlimid®); талидомид (Thalomid®), актимид (CC4047) и IRX-2 (смесь цитокинов человека, содержащая интерлейкин-1, интерлейкин-2 и интерферон γ , CAS 951209-71-5, доступная от IRX Therapeutics).

Ингибиторы сопряженных с G-белком рецепторов соматостатина: октреотид (также известный как октреотида ацетат, Sandostatin® и Sandostatin LAR®); ланреотида ацетат (CAS 127984-74-1); сеглитид (МК678); вапреотида ацетат (Sanvar®) и цикло(D-Trp-Lys-Abu-Phe-MeAla-Tyr) (BIM23027).

Интерлейкин-11 и синтетический интерлейкин-11 (IL-11): опрелвекин (Neumega®).

Эритропоэтин и синтетический эритропоэтин: эритропоэтин (Erogen® и Procrit®); дарбэпоэтин альфа (Aranesp®); пегинесатид (Hematide®) и EPO, ковалентно соединенный с полиэтиленгликолем (Micera®).

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC): вониносат (Zolinza®); ромидепсин (Istodax®); трейхостатин А (TSA); оксамфлатин; вориносат (Zolinza®, субероиланилид-гидроксамовая кислота); пироксамид (сибероил-3-аминопиридинамидгидроксамовая кислота); трапоксин А (RF-1023A); трапоксин В (RF-10238); цикло[($\alpha,S,2S$)- α -амино- η -оксо-2-оксираноктаноил-*O*-метил-*D*-тирозил-*L*-изолейцил-*L*-пролил] (Cyl-1); цикло[($\alpha,S,2S$)- α -амино- η -оксо-2-оксираноктаноил-*O*-метил-*D*-тирозил-*L*-изолейцил-($2S$)-2-пиперидинкарбонил] (Cyl-2); циклический [L-аланил-*D*-аланил-($2S$)- η -оксо-*L*- α -аминооксираноктаноил-*D*-пролил] (НС-токсин); цикло[($\alpha,S,2S$)- α -амино- η -оксо-2-оксираноктаноил-*D*-фенилаланил-*L*-лейцил-($2S$)-2-пиперидинкарбонил] (WF-3161); хламидоцин ((*S*)-циклический(2-метилаланил-*L*-фенилаланил-*D*-пролил- η -оксо-*L*- α -аминооксираноктаноил); апицидин (цикло(8-оксо-*L*-2-аминодеканойл-1-метокси-*L*-триптофил-*L*-изолейцил-*D*-2-пиперидинкарбонил); ромидепсин (Istodax®, FR-901228); 4-фенилбутират; спирохостатин А; милпроин (вальпроевая кислота); энтиносат (MS-275, N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-илметоксикарбонил)аминометил]бензамид) и депудецин (4,5:8,9-диангидро-1,2,6,7,11-пентадезоксид-*D*-трео-*D*-идо-ундека-1,6-диенитол).

Модификаторы биологического ответа: включают терапевтические средства, такие как интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы, моноклональные антитела, вакцины (терапевтические и профилактические), генную терапию и неспецифические иммуномодуляторы. Интерферон альфа (Intron®, Roferson®-A); интерферон бета; интерферон гамма; интерлейкин-2 (IL-2 или альдеслейкин, Proleukin®); филграстим (Neupogen®); сарграмостим (Leukine®); эритропоэтин (эпоэтин); интерлейкин-11 (опрелвекин); имиквимод (Aldara®); леналидомид (Revlimid®); ритуксимаб (Rituxan®); трастузумаб (Herceptin®); бацилла Кальмета-Герена (theraCys® и TICE® BCG); левамизол (Ergamisol®) и денилейкин-дифтитокс (Ontak®).

Растительные алкалоиды: паклитаксел (Taxol и Onxal™); связанный с белком паклитаксел (Абрахане®); винбластин (также известный как винбластин сульфат, винкалейкобластин и VLB, Alkaban-AQ® и Velban®); винкристин (также известный как винкрестин сульфат, LCR и VCR, Oncovin® и Vincasar Pfs®) и винорелбин (Navelbine®).

Таксановые противоопухолевые средства: паклитаксел (Taxol®); доцетаксел (Taxotere®); кабазитаксел (Jevtana®, 1-гидрокси-7 β ,10 β -диметокси-9-оксо-5 β ,20-эпокситакс-11-ен-2 α ,4,13 α -триил-4-ацетат-2-бензоат-13-[(2R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-гидрокси-3-фенилпропаноат) и лароксател ((2 α ,3 ξ ,4 α ,5 β ,7 α ,10 β ,13 α)-4,10-бис(ацетилокси)-13-((2R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-гидрокси-3-

фенилпропаноил}окси)-1-гидрокси-9-оксо-5,20-эпокси-7,19-циклотакс-11-ен-2-илбензоат).

Ингибиторы белков теплового шока (HSP): танеспимицин (17-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, также известный как KOS-953 и 17-AAG, доступный от SIGMA и описанный в патенте США №4261989); ретаспимицин (PI504), ганетеспиб (STA-9090); [6-хлор-9-(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-илметил)-9H-пурин-2-ил]амин (BIB021 или CNF2024, CAS 848695-25-0); *транс*-4-[[2-(аминокарбонил)-5-[4,5,6,7-тетрагидро-6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-1H-индазол-1-ил]фенил]амино]циклогексилглицина сложный эфир (SNX5422 или PF04929113, CAS 908115-27-5) и 17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин (17-DMAG).

Агонисты тромбопоэтина (ТроR): элтромбопаг (SB497115, Promacta® и Revolade®) и ромиплостим (Nplate®).

Деметилирующие средства: 5-азацитидин (Vidaza®) и децитабин (Dacogen®).

Цитокины: интерлейкин-2 (также известный как альдеслейкин и IL-2, Proleukin®); интерлейкин-11 (также известный как опревелкин, Neumega®) и интерферон альфа (также известный как IFN-альфа, Intron® A и Roferon-A®).

Ингибиторы 17 α-гидроксилазы/C17,20-лиазы (CYP17A1): абиратерона ацетат (Zytiga®).

Различные цитотоксические средства: триоксид мышьяка (Trisenox®); аспарагиназа (также известная как L-аспарагиназа, L-аспарагиназа Эрвинии, Elspar® и Kidrolase®) и аспарагиназа Erwinia Chrysanthemi (Erwinaze®).

Антитело к C-C-рецепторам хемокинов 4 (CCR4): могамулизумаб (Potelligent®).

Антитела к CD20: ритуксимаб (Riuxan® и MabThera®); и тозитумомаб (Bexxar®); и офатумомаб (Arzerra®).

Конъюгаты антитела к CD20-лекарственное средство: ибритумомаб тиуксетан (Zevalin®) и тозитумомаб.

Конъюгаты антитела к CD22-лекарственное средство: инотузумаб озогамицин (также называемый CMC-544 и WAY-207294, доступный от Hangzhou Sage Chemical Co., Ltd.).

Конъюгаты CD30 mAb-цитотоксина: брентуксимаб ведотин (Adcetris®).

Конъюгаты антитела к CD33-лекарственное средство: гемтузумаб озогамицин (Mylotarg®).

Антитела к CD40: дацетузумаб (также известный как SGN-40 или huS2C6, доступный от Seattle Genetics, Inc).

Антитела к CD52: алемтузумаб (Campath®).

Антитела к CS1: элотузумаб (HuLuc63, CAS №915296-00-3).

Ингибирующие антитела к CTLA-4: тремелимумаб (моноклональное антитело IgG2, доступное от Pfizer, ранее известное как тицилимумаб, CP-675,206) и ипилимумаб (антитело к CTLA-4, также известное как MDX-010, номер CAS 477202-00-9).

Ингибиторы TRH: телотристант.

Ингибиторы PARP (поли-АДФ-рибоза-полимеразы): олапариб (Lynparza), рукапариб (Rubraca), нирапариб (Zeluja), талазопариб, велипариб.

Ингибиторы PD-1: спартализумаб (PDR001, Novartis), ниволумаб (Bristol-Myers Squibb), пембролизумаб (Merck & Co), пидилизумаб (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesar), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte) или AMP-224 (Amplimmune).

Ингибиторы PD-L1: дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб.

В частности, в настоящем изобретении предусмотрены комбинация или комбинированная терапия с помощью комплекса, образованного радионуклидом ¹⁷⁷Lu (лютеций-177) и связывающимся с рецептором соматостатина пептидом, соединенным с хелатообразователем, определенного в данном документе, или комбинация или

комбинированная терапия с помощью водного раствора фармацевтического средства, определенного в данном документе, вместе с одним или несколькими терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из октреотида, ланреотида, вапрореотида, пасиреотида, сатореотида, эверолимуса, темозоломида, телотристата, сунитиниба, сульфатиниба, рибоциклиба, энтиностата и пазопаниба. В конкретных вариантах осуществления данные комбинации предназначены для применения в лечении опухолей NET, например, GEP-NET, легочных NET, рNET, NET легких, карциноидного синдрома, SCLC. В конкретных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения пациента с опухолями NET, например, GEP-NET, легочными NET, рNET, NET легких, карциноидным синдромом, SCLC, путем введения терапевтически эффективного количества компонентов данных комбинаций.

В конкретных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены комбинация или комбинированная терапия с помощью комплекса, образованного радионуклидом ^{177}Lu (лютеций-177) и связывающимся с рецептором соматостатина пептидом, соединенным с хелатообразователем, определенного в данном документе, или комбинация или комбинированная терапия с помощью водного раствора фармацевтического средства, определенного в данном документе, вместе с одним или несколькими иммуноонкологическими терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из ингибиторов PD-1, PD-L1 и CTLA-4, в частности терапевтическими средствами I-O, выбранными из спартализумаба, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, дурвалумаба, атезолизумаба, авелумаба, ипилимумаба и тремелиумаба. В конкретных вариантах осуществления данные комбинации предназначены для применения в лечении опухолей NET, например, GEP-NET, легочных NET, рNET, NET легких, карциноидного синдрома, SCLC. В конкретных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения пациента с опухолями NET, например, GEP-NET, легочными NET, рNET, NET легких, карциноидным синдромом, SCLC, путем введения терапевтически эффективного количества компонентов данных комбинаций.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Далее определены термины, применяемые в данном документе, и приведены их значения.

Термин "приблизительно" или "прибл." в данном документе имеет такое значение, что следующее значение может изменяться на $\pm 20\%$, предпочтительно $\pm 10\%$, более предпочтительно $\pm 5\%$, еще более предпочтительно $\pm 2\%$, еще более предпочтительно $\pm 1\%$.

Если не определено иное, "%" в данном документе имеет значение весового процента (вес. %), также называемого процент в пересчете веса на вес (вес./вес. %).

"Общая концентрация": сумма одной или нескольких отдельных концентраций.

"Водный раствор": раствор одного или нескольких растворенных веществ в воде.

"Комплекс, образованный

(ai) радионуклидом и

(aii) связывающимся с клеточным рецептором органическим фрагментом, соединенным с хелатообразователем":

ион металла-радионуклида образует нековалентную связь с функциональными группами хелатообразователя, например, аминами или карбоновыми кислотами. Хелатообразователь содержит по меньшей мере две такие комплексообразующие функциональные группы, способные образовывать хелатный комплекс.

Хелатообразователь в контексте настоящего изобретения может представлять собой

DOTA: 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота,

DTPA: диэтилентриаминпентауксусная кислота,

NTA: нитрилотриуксусная кислота,

EDTA: этилендиаминтетрауксусная кислота,

5 DO3A: 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триуксусная кислота,

NOTA: 1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота,

Тризоксетан,

Тетраксетан

или их смеси, предпочтительно представляет собой DOTA.

10 "Связывающийся с клеточным рецептором фрагмент": химическая молекула, которая связывается с помощью по меньшей мере части своей молекулы с молекулой рецептора на поверхности клетки. Связывающийся с клеточным рецептором фрагмент, для которого настоящее изобретение является особенно подходящим, представляет собой связывающийся с рецептором соматостатина пептид, предпочтительно указанный

15 связывающийся с рецептором соматостатина пептид выбран из октреотида, октреотата, ланреотида, вапреотида, пасиреотида, илатреотида, пентетреотида, депреотида, сатореотида, велдореотида, предпочтительно выбран из октреотида и октреотата.

"Соединенный": связывающийся с клеточным рецептором органический фрагмент либо непосредственно соединен с хелатообразователем, или соединен посредством

20 линкерной молекулы, предпочтительно он непосредственно соединен. Соединяющая (соединяющие) связь(связи) является(являются) либо ковалентной(ковалентными), либо нековалентной(нековалентными) связью(связями) между связывающимся с клеточным рецептором органическим фрагментом (и линкером) и хелатообразователем, предпочтительно связь(связи) является(являются) ковалентной(ковалентными).

25 "Стабилизатор, препятствующий радиолитическому разложению": стабилизирующее средство, которое защищает органические молекулы от радиолитического разложения, например, когда гамма-лучи, испускаемые радионуклидом, расщепляют связь между атомами органических молекул и образуются радикалы, эти радикалы затем удаляются стабилизатором, что предотвращает прохождение радикалами каких-либо других

30 химических реакций, что может давать нежелательные, потенциально неэффективные или даже токсичные молекулы. Таким образом, данные стабилизаторы также называются "акцепторами свободных радикалов" или коротко "акцепторами радикалов". Другие альтернативные термины для этих стабилизаторов представляют "усилители устойчивости к облучению", "радиолитические стабилизаторы" или просто "гасители".

35 "Стабилизатор(стабилизаторы) присутствует(присутствуют) в растворе во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii)": присутствует первый стабилизатор и также необязательно присутствует второй стабилизатор, т. е. присутствуют либо первый стабилизатор отдельно, либо в комбинации со вторым стабилизатором.

"Присутствует во время образования комплекса": стабилизатор(стабилизаторы)

40 находится(находятся) либо в растворе радионуклида, либо в содержащем хелатообразователь растворе перед добавлением данных двух растворов и потенциальным применением повышенных значений температуры для содействия образованию комплекса. Предпочтительно стабилизатор(стабилизаторы) находится (находятся) в содержащем хелатообразователь растворе.

45 "Только первый стабилизатор присутствует во время образовании комплекса из компонентов (ai) и (aii)":

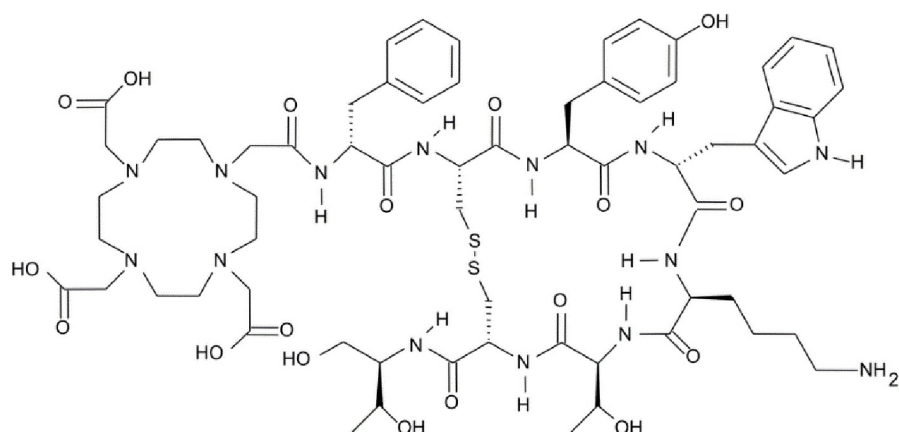
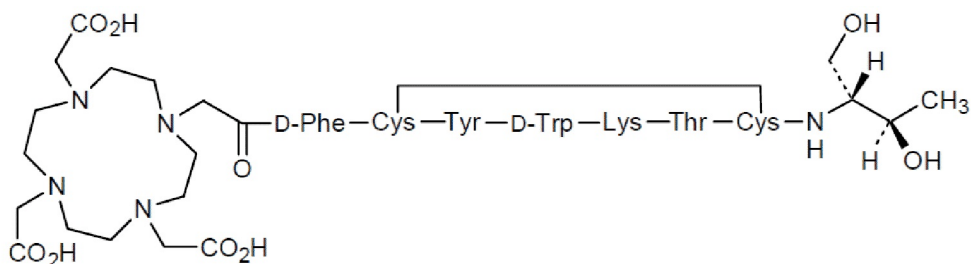
первый стабилизатор присутствует, второй отсутствует. Другими словами, присутствует только один стабилизатор.

"Второй стабилизатор добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii)": независимо от того, присутствовали ли вторые стабилизаторы уже во время образования комплекса или нет, второй стабилизатор добавляется после завершения реакции образования комплекса, например, после того, как реакционный раствор, который могли нагревать до повышенной температуры, снова охлаждают до температуры окружающей среды.

Связывающийся с клеточным рецептором фрагмент и хелатообразователь могут вместе образовывать следующие молекулы:

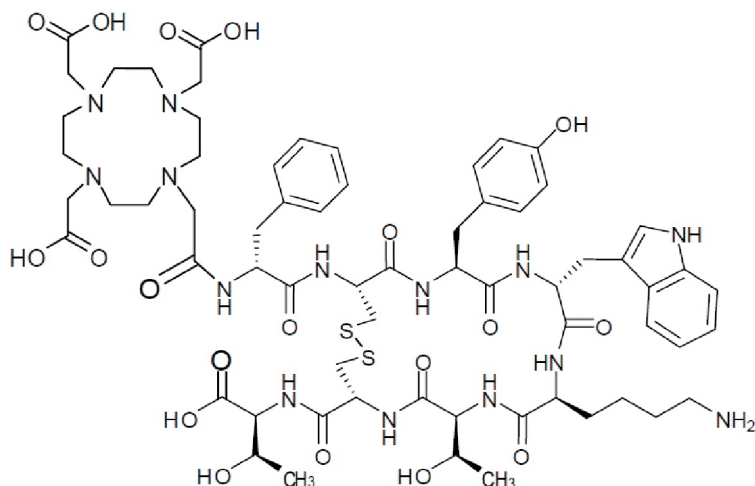
DOTA-OC: [DOTA⁰,D-Phe¹]октреотид,

DOTA-TOC: [DOTA⁰,D-Phe¹,Tyr³]октреотид, эдотреотид (INN), представленные с помощью следующих формул:



DOTA-NOC: [DOTA⁰, D-Phe¹,1-Nal³]октреотид,

DOTA-TATE: [DOTA⁰,D-Phe¹,Tyr³]октреотат, DOTA-Tyr³-октреотат, DOTA-d-Phe-Cys-Tyr-d-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr (цикло 2,7), оксодотреотид (INN), представленный с помощью следующей формулы:



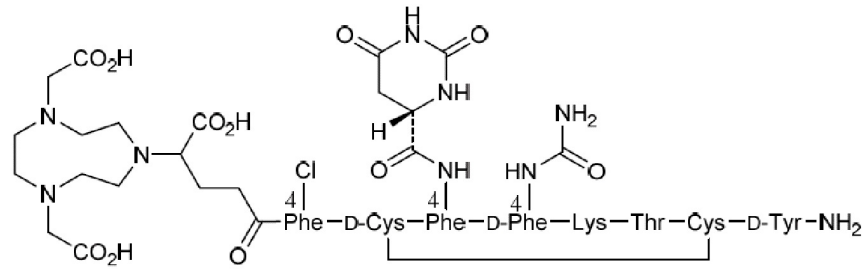
DOTA-LAN: [DOTA⁰,D-β-Nal¹]ланреотид,

DOTA-VAP: [DOTA⁰,D-Phe¹,Tyr³]вапреотид.

Сатореотид тризоксетан

5

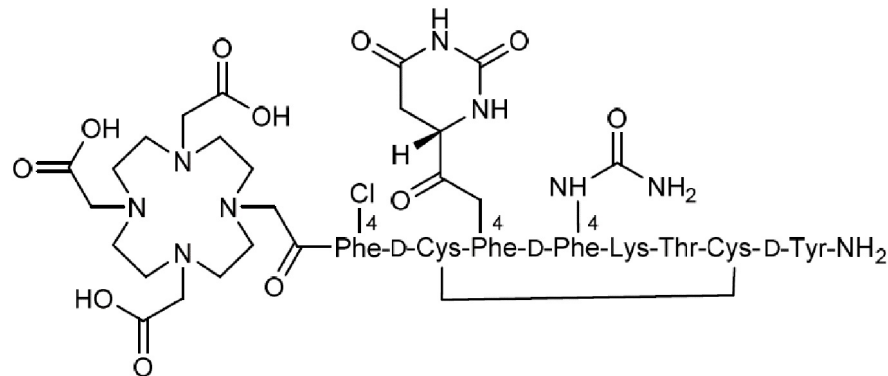
10



Сатореотид тетракетан

15

20



25

Предпочтительные молекулы "связывающегося с клеточным рецептором фрагмента, соединенного с хелатообразователем" для настоящего изобретения представляют собой DOTA-ТОС, DOTA-TATE и сатореотид тетракетан, более предпочтительно молекула представляет собой DOTA-TATE.

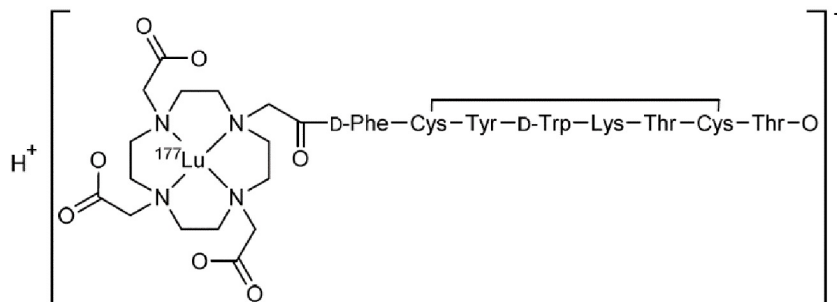
30

Для настоящего изобретения предпочтительный комплекс, образованный (или предпочтительный комплекс) радионуклидом и связывающимся с клеточным рецептором фрагментом, соединенным с хелатообразователем, согласно настоящему изобретению представляет собой ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, который также называется оксодотреотид лютеция (¹⁷⁷Lu) (INN), т. е. гидро[N-{[4,7,10-трис(карбоксилато-к O -метил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил-к⁴N¹,N⁴,N⁷,N¹⁰]ацетил-к O }-D-фенилаланил-L-цистеинилтирозил-D-триптофил-L-лизил-L-треонил-L-цистеинил-L-треонинато циклический (2→7)-дисульфид(4-)](¹⁷⁷Lu)лютетат (1-)

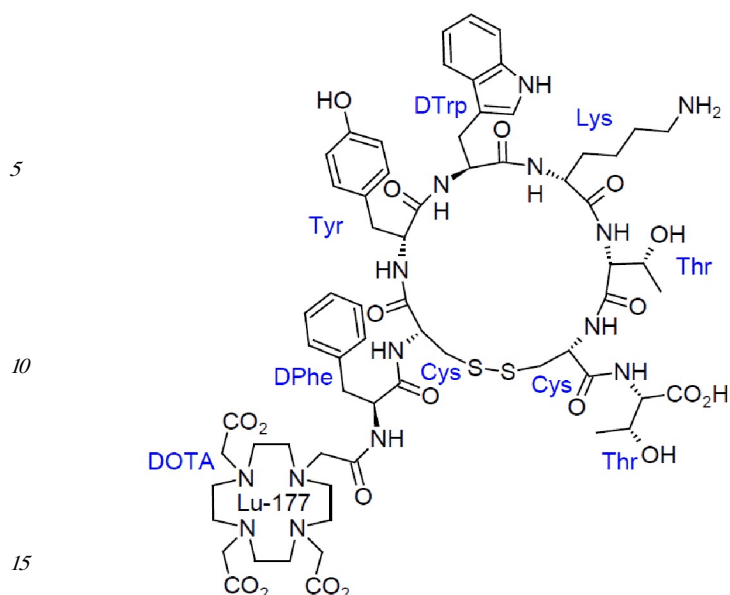
35

и представлен с помощью следующих формул:

40



45



"Буфер для pH от 4,5 до 6,0": может представлять собой ацетатный буфер, цитратный буфер (например, цитрат+HCl или лимонная кислота+гидрофосфат динатрия) или фосфатный буфер (например, дигидрофосфат натрия+гидрофосфат динатрия),
 20 предпочтительно указанный буфер представляет собой ацетатный буфер, предпочтительно указанный ацетатный буфер состоит из уксусной кислоты и ацетата натрия.

"Секвестрирующее средство", хелатообразователь, подходящий для образования комплексов с ионами металлов-радионуклидов, предпочтительно ДТРА:
 25 диэтилентриаминпентауксусная кислота.

"Для коммерческого применения": лекарственный продукт, например, водный раствор фармацевтического средства, может получить (предпочтительно получил) регистрационное свидетельство от органов здравоохранения, например, Управления по контролю за продуктами и лекарствами США или Европейского агентства по
 30 лекарственным средствам, путем соответствия всем требованиям к качеству и стабильности лекарственного средства, как того требуют данные органы здравоохранения, может быть изготовлен (предпочтительно изготовлен) в или на месте производства фармацевтических средств в промышленном масштабе, с последующей процедурой тестирования контроля качества, и может быть поставлен (предпочтительно
 35 поставляется) удаленно расположенным конечным пользователям, например, больницам или пациентам.

"Комбинация" относится либо к фиксированной комбинации в одной единичной лекарственной форме, либо к комбинированному введению, где соединение по
 40 настоящему изобретению и партнер по комбинации (например, другое лекарство, как поясняется ниже, также называемое "терапевтическим средством" или "совместно применяемым средством") могут быть введены независимо в одно и то же время или по отдельности через промежутки времени, особенно если такие промежутки времени позволяют партнерам по комбинации продемонстрировать суммарный, например синергетический, эффект. Отдельные компоненты могут быть упакованы в набор или
 45 предоставлены по отдельности. Один или оба компонента (например, порошки или жидкости) могут быть восстановлены или разбавлены до необходимой дозы перед введением. Термины "совместное введение" или "комбинированное введение" или им подобные, используемые в данном документе, подразумеваются как охватывающие

введение выбранного партнера по комбинации одному субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту), и предполагают включение режимов лечения, в которых средства не обязательно вводят одним и тем же путем введения или в одно и то же время. Термин "фармацевтическая комбинация", используемый в данном документе, означает продукт, полученный в результате смешивания или комбинирования более чем одного терапевтического средства, который включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Термин "фиксированная комбинация" означает, что оба терапевтические средства, например, соединение по настоящему изобретению и партнера по комбинации, вводят пациенту одновременно в виде единого объекта или дозы. Термин "не фиксированная комбинация" означает, что терапевтические средства, например, соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации, оба вводятся пациенту как отдельные объекты либо одновременно, параллельно, либо последовательно без конкретных сроков, при этом такое введение обеспечивает эффективные терапевтические уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применяется в отношении "коктейльной терапии", например введения трех или более терапевтических средств.

ПРИМЕРЫ

Далее в данном документе настоящее изобретение описано более подробно и конкретно со ссылкой на примеры, которые, однако, не подразумеваются как ограничивающие настоящее изобретение.

Материалы:

$^{177}\text{LuCl}_3$ можно получать из коммерческих источников, например, I.D.V. Holland BV.

DOTA⁰-Tyr³-октреотат можно получать из коммерческих источников, например, от piCHEM Forschungs-und Entwicklungs GmbH, Австрия. Все остальные компоненты лекарственного продукта коммерчески доступны от различных источников.

Пример 1. Композиция лекарственного продукта

Лекарственный продукт (^{177}Lu -DOTA⁰-Tyr³-октреотат, 370 МБк/мл, раствор для инфузии) разрабатывали как стерильный готовый к применению раствор для инфузии, содержащий ^{177}Lu -DOTA⁰-Tyr³-октреотат в качестве лекарственного вещества с объемной активностью, составляющей на контрольные дату и время (время калибровки (tc)) 370 МБк/мл. Время калибровки (tc) соответствует окончанию производства (EOP=t0), которое является временем измерения активности первого QC-флакона. Срок хранения лекарственного продукта определяли как 72 часа после времени калибровки. Лекарственный продукт представляет собой флакон с однократной дозой, содержащий подходящее количество раствора, который во время инъекции обеспечивает доставку радиоактивности, составляющей 7,4 ГБк.

В месте изготовления получали однократные дозы, калиброванные в пределах диапазона 7,4 ГБк ± 10%

(200 мКи) после окончания производства. В сертификатах анализа указывается как точный показатель полученной активности, так и время, когда эта активность была достигнута. Данное значение заявлено как "время инъекции: {дд-мм-гггг} {чч:мм} UTC". Учитывая переменное время инъекции и постоянное разложение радионуклида, рассчитывали объем заполнения, необходимый для получения активности 7,4 ГБк во время инъекции, который может изменяться в диапазоне от 20,5 до 25,0 мл.

Состав лекарственного продукта на мл

Свойство/компонент	Количество (единица/мл)	Функция
--------------------	-------------------------	---------

	$^{177}\text{Lu-DOТА}^0\text{-Тур}^3\text{-октреотат}$ (объемная активность)	370 МБк/мл при t_c (ЕОР)	Лекарственное вещество
	X-DOТА ⁰ -Тур ³ -октреотат	10 мкг/мл	Общее содержание пептидов
	Удельная активность (ГБк/общее содержание пептидов)	≥ 53 ГБк/мкмоль при ЕОР	Не применимо
5	Вспомогательные вещества Уксусная кислота Ацетат натрия Гентизиновая кислота Аскорбиновая кислота ДТРА Хлорид натрия (NaCl) Гидроксид натрия (NaOH) Вода для инъекций	0,48 мг/мл	Регулятор pH
		0,66 мг/мл	Регулятор pH
		0,63 мг/мл	RSE
		2,80 мг/мл	RSE
		0,05 мг/мл	Секвестрирующее средство
10		6,85 мг/мл	Изотоническое средство
		0,64 мг/мл	Регулятор pH
		До 1 мл	Растворитель

ЕОР - Окончание производства= t_0 =измерение активности первого флакона=время калибровки t_c

RSE - усилитель устойчивости к облучению

Пример 2. Изготовление лекарственного продукта

Для размера партии, соответствующего 74 ГБк (размер партии соответствует 2 Ки), раствор $^{177}\text{LuCl}_3$, приблизительно 74 ГБк в HCl, смешивали вместе с раствором DOТА-

Тур³-октреотата (приблизительно 2 мг) и раствором реакционного буфера, содержащим антиоксидант (и стабилизатор, препятствующий радиолитическому разложению) (т. е. гентизиновую кислоту, приблизительно 157 мг) и буферную систему (т. е. ацетатную буферную систему), что обеспечивало в общем приблизительно 5,5 мл раствора, который использовали для нанесения радиоактивной метки, которое происходит при температуре от приблизительно 90 до приблизительно 98°C в течение менее 15 минут.

Синтез осуществляли с использованием одноразовой сменной кассеты в виде набора элементов, установленной на передней стороне модуля синтеза, который содержит канал для текучей среды (трубку), реакционный флакон и герметичные флаконы с реагентами.

Полученный маточный раствор разбавляли раствором, содержащим хелатообразователь (т. е. ДТРА), антиоксидант (т. е. аскорбиновую кислоту), гидроксид натрия и хлорид натрия, а затем стерильно пропускали через фильтр с размером пор 0,2 мкм с получением готового к применению раствора, описанного в примере 1, с pH 4,5-6,0, в частности 5,2-5,3. В довершении всего раствор распределяли в объемах от 20,5 до 25,0 мл по стерильным флаконам. Флаконы, закупоренные пробкой, помещали в свинцовые контейнеры для защитного экранирования.

Способ изготовления можно также проводить для размеров партий, соответствующих более 74 ГБк. В этом случае количество исходных материалов (лютеция, пептида и реакционного буфера) увеличивают для обеспечения такого же соотношения исходных материалов.

Пример 3. Результаты исследования стабильности после хранения при различных температурных условиях.

В следующей таблице представлены данные исследования на стабильность для партии, полученной с размером партии, соответствующим 74 ГБк, согласно способу, описанному в примере 2.

"н. о." = не определено; "LOD" = предел обнаружения

<i>Моменты времени</i>		t(0)	t(0+24 ч)	t(0+48 ч)	t(0+72 ч)
------------------------	--	------	-----------	-----------	-----------

	<i>Стабильность при 5 ± 2°C</i>		<i>CQI</i>			<i>11 мл 21,8 мл</i>
	pH		5,3	н. о.	н. о.	5,3 5,3
5	Химическая чистота (RP-UV-HPLC)	Чистота пептида (%)	100,0	н. о.	н. о.	100,0 100,0
	Радиохимическая чистота (RP-γβ-HPLC)	¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ -Тур ³ -октреотат (%)	98,37	н. о.	н. о.	96,09 96,40
	<i>Моменты времени</i>		t(0)	t(0+24 ч)	t(0+48 ч)	t(0+72 ч)
	<i>Стабильность при 25 ± 2°C</i>		<i>CQI</i>	<i>5 мл</i>	<i>5 мл</i>	<i>5 мл 24,7 мл</i>
10	pH		5,3	5,3	5,2	5,2 5,3
	Химическая чистота (RP-UV-HPLC)	Чистота пептида (%)	100,0	100,0	100,0	100,0
	Радиохимическая чистота (RP-γβ-HPLC)	¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ -Тур ³ -октреотат (%)	98,28	96,99	96,29	95,02 95,62
	<i>Моменты времени</i>		t(0)	t(0+24 ч)	t(0+48 ч)	t(0+72 ч)
15	<i>Стабильность при 32 ± 2°C</i>		<i>CQI</i>	<i>5,6 мл 22,2 мл</i>	<i>5,6 мл 22,2 мл</i>	
	pH		5,3	н. о.	5,3 5,3	н. о.
	Химическая чистота (RP-UV-HPLC)	Чистота пептида (%)	100,0	100,0 100,0	100,0 100,0	н. о.
	Радиохимическая чистота (RP-γβ-HPLC)	¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ -Тур ³ -октреотат (%)	98,37	96,03 96,51	94,45 95,45	н. о.
	<i>Моменты времени</i>		t(0)	t(0+24 ч)	t(0+48 ч)	t(0+72 ч)
20	<i>Стабильность при 32 ± 2°C в течение 12 ч и при 25 ± 2°C в течение 60 ч</i>		<i>CQI</i>			<i>11 мл</i>
	Химическая чистота (RP-UV-HPLC)	Чистота пептида (%)	100,0	н. о.	н. о.	100,0
25	Радиохимическая чистота (RP-γβ-HPLC)	¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ -Тур ³ -октреотат (%)	98,28	н. о.	н. о.	95,01

Очень похожие хорошие результаты в отношении стабильности получали для партий, полученных с размером партии, соответствующим 148 ГБк.

(57) Формула изобретения

- 30 1. Водный раствор радиофармацевтического средства, содержащий
- (a) комплекс, образованный
- (ai) радионуклидом ¹⁷⁷Lu (лютеций-177) и
- (aii) связывающимся с рецептором соматостатина пептидом, соединенным с
- хелатообразователем DOTA; и
- 35 (b) по меньшей мере два различных стабилизатора, препятствующих радиолитическому разложению,
- где
- стабилизатор, препятствующий радиолитическому разложению, выбран из
- гентизиновой кислоты и аскорбиновой кислоты, и
- 40 (bi) гентизиновая кислота присутствует в концентрации, составляющей от 0,5 до 2 мг/мл, предпочтительно от 0,5 до 1 мг/мл; и
- (bii) аскорбиновая кислота присутствует в концентрации, составляющей от 2,0 до 5,0 мг/мл,
- где
- 45 указанный радионуклид присутствует в такой концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 250 до 500 МБк/мл; и
- указанный водный раствор фармацевтического средства содержит менее 1% этанола.
2. Водный раствор фармацевтического средства по п. 1,

где указанный компонент (b) содержит стабилизаторы:

(bi) гентизиновую кислоту и

(bii) аскорбиновую кислоту.

3. Водный раствор радиофармацевтического средства по п. 1, дополнительно
5 содержащий

(c) диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль в концентрации от 0,01 до 0,10 мг/мл.

4. Водный раствор радиофармацевтического средства по п. 1 или 3, дополнительно
содержащий

10 (d) ацетатный буфер, состоящий из

(di) уксусной кислоты в концентрации от 0,3 до 0,7 мг/мл и

(dii) ацетата натрия в концентрации от 0,4 до 0,9 мг/мл;

предпочтительно указанный ацетатный буфер обеспечивает рН от 4,5 до 6,0,
предпочтительно от 5,0 до 5,5.

15 5. Водный раствор радиофармацевтического средства по любому из пп. 1-4, где по
меньшей мере один из стабилизаторов присутствует во время образования комплекса
из компонентов (ai) и (aii), и по меньшей мере один из стабилизаторов добавляется
после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

20 6. Водный раствор радиофармацевтического средства по любому из пп. 1-4, где по
меньшей мере гентизиновая кислота присутствует во время образования комплекса из
компонентов (ai) и (aii), и по меньшей мере аскорбиновая кислота добавляется после
образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

25 7. Водный раствор радиофармацевтического средства по любому из пп. 1-4, где
единственный стабилизатор, присутствующий во время образования комплекса из
компонентов (ai) и (aii), представляет собой гентизиновую кислоту, и единственный
стабилизатор, добавленный после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii),
представляет собой аскорбиновую кислоту.

30 8. Водный раствор радиофармацевтического средства по любому из пп. 5-7, где
данный/данные стабилизатор/стабилизаторы, который/которые присутствует/
присутствуют во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), присутствует/
присутствуют во время образования комплекса в общей концентрации от 15 до 50 мг/
мл, предпочтительно от 20 до 40 мг/мл.

35 9. Водный раствор радиофармацевтического средства по п. 8, где единственный
стабилизатор, присутствующий во время образования комплекса из компонентов (ai)
и (aii), представляет собой гентизиновую кислоту и присутствует во время образования
комплекса в концентрации от 20 до 40 мг/мл, предпочтительно от 25 до 35 мг/мл.

10. Водный раствор радиофармацевтического средства по любому из предыдущих
пунктов, который характеризуется сроком хранения, составляющим по меньшей мере
72 ч при хранении при $\leq 25^{\circ}\text{C}$, в частности по меньшей мере 72 ч при хранении при 25°C .

40 11. Водный раствор радиофармацевтического средства по любому из предыдущих
пунктов, для которого радиохимическая чистота (определенная с помощью HPLC)
сохраняется на уровне $\geq 95\%$ в течение по меньшей мере 72 ч при хранении при 25°C .

45 12. Водный раствор радиофармацевтического средства по любому из предыдущих
пунктов, где указанный раствор получен при изготовлении в промышленном масштабе,
в частности получен с размером партии, соответствующим по меньшей мере 20 ГБк,
по меньшей мере 50 ГБк, по меньшей мере 70 ГБк.

13. Водный раствор радиофармацевтического средства по любому из предыдущих
пунктов, который является готовым к применению.

14. Способ изготовления водного раствора радиофармацевтического средства по любому из предыдущих пунктов, включающий стадии способа

(1) образования комплекса радионуклида ^{177}Lu и связывающегося с рецептором соматостатина пептида, соединенного с хелатообразователем ДОТА, посредством

(1.1) получения водного раствора, содержащего радионуклид;

(1.2) получения водного раствора, содержащего связывающийся с рецептором соматостатина пептид, соединенный с хелатообразователем, и по меньшей мере один стабилизатор, препятствующий радиолитическому разложению; и

(1.3) смешивания растворов, полученных на стадиях (1.1) и (1.2), и нагревания полученной смеси;

(2) разбавления раствора комплекса, полученного на стадии (1), посредством

(2.1) получения водного раствора для разбавления, необязательно содержащего по меньшей мере один стабилизатор, препятствующий радиолитическому разложению; и

(2.2.) смешивания раствора комплекса, полученного на стадии (1), с раствором для разбавления, полученным на стадии (2.1), с получением конечного раствора;

где если раствор, полученный на (1.2), содержит только один стабилизатор, то раствор, полученный на (2.1), содержит по меньшей мере один стабилизатор,

где

стабилизатор, препятствующий радиолитическому разложению, выбран из гентизиновой кислоты и аскорбиновой кислоты, и

где

указанный водный раствор фармацевтического средства содержит (bi) гентизиновую кислоту в концентрации, составляющей от 0,5 до 2 мг/мл, предпочтительно от 0,5 до 1 мг/мл; и

(bii) аскорбиновую кислоту в концентрации, составляющей от 2,0 до 5,0 мг/мл,

где

радиоуказанный водный раствор фармацевтического средства содержит менее 1% этанола.

15. Способ по п. 14, где раствор, полученный на стадии (1.2), содержит по меньшей мере один стабилизатор, и раствор, полученный на стадии (2.1), содержит по меньшей мере один стабилизатор.

16. Способ по п. 14, где раствор, полученный на стадии (1.2), содержит по меньшей мере стабилизатор, представляющий собой гентизиновую кислоту, и раствор, полученный на стадии (2.1), содержит по меньшей мере стабилизатор, представляющий собой аскорбиновую кислоту.

17. Способ по п. 14, где раствор, полученный на стадии (1.2), содержит только один стабилизатор, который представляет собой гентизиновую кислоту, и раствор, полученный на стадии (2.1), содержит только один стабилизатор, который представляет собой аскорбиновую кислоту.

18. Способ по любому из пп. 14-17, где раствор, полученный на стадии (1.2), содержит стабилизатор/стабилизаторы в общей концентрации от 15 до 50 мг/мл, предпочтительно от 20 до 40 мг/мл.

19. Способ по любому из пп. 14-17, где раствор, полученный на стадии (1.2), содержит только один стабилизатор, который представляет собой гентизиновую кислоту, в концентрации от 20 до 40 мг/мл, предпочтительно от 25 до 35 мг/мл.

20. Способ по любому из пп. 14-19, где раствор на стадии (1.2) дополнительно содержит буфер, предпочтительно ацетатный буфер.

21. Способ по любому из пп. 14-20, где на стадии (1.3) полученную смесь нагревают

до температуры от 70 до 99°C, предпочтительно от 90 до 98°C, в течение от 2 до 59 мин, предпочтительно от 10 до 15 мин.

22. Способ по любому из пп. 14-21, где раствор на стадии (2.1) дополнительно содержит диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль.

5 23. Способ по любому из пп. 14-22, дополнительно включающий стадии способа (3) пропускания раствора, полученного на стадии (2), через фильтр с размером пор 0,2 мкм:

10 (4) распределения отфильтрованного раствора, полученного на стадии (3), в контейнеры для единицы дозы в объеме, необходимом для доставки радиоактивной дозы, составляющей от 5,0 до 10 МБк, предпочтительно от 7,0 до 8,0 МБк, более предпочтительно от 7,3 до 7,7 МБк, еще более предпочтительно 7,4-7,5 МБк, предпочтительно указанный объем составляет от 10 до 50 мл, более предпочтительно от 15 до 30 мл, еще более предпочтительно от 20 до 25 мл.

24. Способ по любому из пп. 14-23, где раствор на стадии (1.1) содержит LuCl_3 и HCl .

15 25. Способ по любому из пп. 14-24, где раствор на стадии (1.2) содержит ДОТА-ТАТЕ или ДОТА-ТОС, гентизиновую кислоту, уксусную кислоту и ацетат натрия.

26. Способ по любому из пп. 14-25, где раствор на стадии (2.1) содержит ДТРА и аскорбиновую кислоту.

20 27. Способ по любому из пп. 23-26, где контейнеры для единицы дозы на стадии (4) представляют собой флаконы, закупоренные пробкой, помещенные в свинцовый контейнер.

28. Водный раствор радиофармацевтического средства, полученный с помощью способа по любому из пп. 14-27.

25

30

35

40

45