



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111447955 A

(43)申请公布日 2020.07.24

(21)申请号 201880061342.0

(22)申请日 2018.07.20

(30)优先权数据

62/535752 2017.07.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.03.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/043176 2018.07.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/018815 EN 2019.01.24

(71)申请人 纳维迪亚生物制药有限公司

地址 美国俄亥俄州

(72)发明人 F.O.科普 B.C.阿布鲁泽斯

D.A.拉尔夫 A.基斯林

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 初明明 黄登高

(51)Int.Cl.

A61K 51/06(2006.01)

A61K 49/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

C07K 14/00(2006.01)

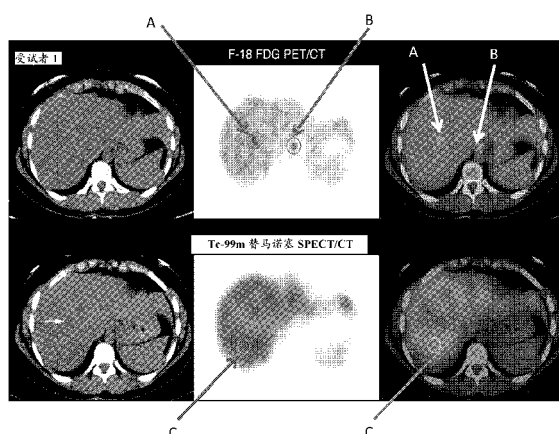
权利要求书3页 说明书22页 附图8页

(54)发明名称

99mTc-替马诺塞和相关的分子构建体用于鉴定和诊断恶性肿瘤和用于监测治疗性抗肿瘤干预的用途

(57)摘要

本申请涉及用于成像和/或检测肿瘤的组合物和方法。在某些实施方案中,所述成像和/或检测靶向肿瘤相关巨噬细胞。在一些实施方案中,甘露糖基化葡聚糖构建体用于靶向和/或检测肿瘤相关巨噬细胞。在一些实施方案中,肿瘤可以是一种或多种内脏肿瘤。在一些实施方案中,所述检测和/或靶向的肿瘤可以是一种或多种转移性肿瘤。



1. 用于检测一种或多种原发性肿瘤的组合物, 其中所述组合物包含甘露糖基化葡聚糖化合物。

2. 用于检测一种或多种转移性肿瘤的组合物, 其中所述组合物包含甘露糖基化葡聚糖化合物。

3. 权利要求1-2的组合物, 其中所述检测通过定位甘露糖基化葡聚糖构建体至肿瘤相关巨噬细胞 (TAM)、骨髓衍生的抑制细胞 (MDSC) 和表达CD206的其它肿瘤相关免疫细胞来实现。

4. 权利要求2的组合物, 其中所述转移可以是肝转移。

5. 用于成像肿瘤的组合物, 其中所述组合物是甘露糖基化葡聚糖构建体。

6. 用于成像肿瘤的组合物, 其中所述组合物是没有葡聚糖骨架的甘露糖基化组合物。

7. 权利要求1-6的组合物, 其中所述成像用于与乳腺癌不相关的肿瘤。

8. 用于成像一种或多种肿瘤的组合物, 包含:^{99m}Tc-替马诺塞, 其中所述组合物用于成像一种或多种肿瘤。

9. 组合物, 包含:

包含葡萄糖部分的甘露糖基化葡聚糖分子构建体, 其包含:

包含葡聚糖的骨架、至少一个衔接至葡聚糖骨架的葡萄糖部分的系链、至少一个衔接至所述至少一个系链的一部分的甘露糖;

和一个或多个衔接至所述至少一个系链的诊断部分。

10. 权利要求9的组合物, 其中所述至少一个系链不被任何甘露糖部分占据。

11. 权利要求9的组合物, 其中至少一个其它糖部分可添加至所述至少一个系链, 其中所述至少一个其它糖不被甘露糖部分、诊断或治疗部分占据。

12. 权利要求9-11的组合物, 其中所述组合物进一步包含治疗剂。

13. 成像肿瘤的方法, 包括:

给予受试者包含葡聚糖骨架的化合物, 所述葡聚糖骨架具有与其衔接的一个或多个CD206靶向部分和一个或多个诊断部分;

和使用具有基于x射线的计算机技术 (CT) 的单光子发射计算机技术 (SPECT) 或正电子发射断层摄影术 (PET), 成像所述受试者;

其中图像包含所述化合物在受试者的一种或多种肿瘤中的摄取的视觉指示。

14. 成像肿瘤的方法, 包括:

给予受试者包含葡聚糖骨架的化合物, 所述葡聚糖骨架具有与其衔接的一个或多个CD206靶向部分和一个或多个诊断部分;

和使用没有基于x射线的计算机技术 (CT) 的单光子发射计算机技术 (SPECT) 或正电子发射断层摄影术 (PET), 成像所述受试者;

其中图像包含所述化合物在受试者的一种或多种肿瘤中的摄取的视觉指示。

15. 权利要求13-14的方法, 其中受试者的成像可使用平面 γ 成像进行, 其中图像包含所述化合物在受试者的一种或多种肿瘤中的摄取的视觉指示。

16. 权利要求13-14的方法, 其中所述方法用于成像不是乳腺癌的结果的肿瘤。

17. 权利要求13-14的方法, 其中所述化合物进一步包含治疗剂。

18. 成像肿瘤的方法, 包括:

给予受试者包含葡聚糖骨架的化合物,所述葡聚糖骨架具有与其附接的一个或多个CD206靶向部分和一个或多个治疗部分;

和使用具有基于x射线的计算机技术(CT)的单光子发射计算机技术(SPECT)或正电子发射断层摄影术(PET),成像所述受试者,其中图像包含所述化合物在受试者的一种或多种肿瘤中的摄取的视觉指示。

19.成像肿瘤的方法,包括:

给予受试者包含葡聚糖骨架的化合物,所述葡聚糖骨架具有与其附接的一个或多个CD206靶向部分和一个或多个治疗部分;

和使用没有基于x射线的计算机技术(CT)的单光子发射计算机技术(SPECT)或正电子发射断层摄影术(PET),成像所述受试者,其中图像包含所述化合物在受试者的一种或多种肿瘤中的摄取的视觉指示。

20.权利要求18-19的方法,其中受试者的成像可使用平面 γ 成像进行,其中图像包含所述化合物在受试者的一种或多种肿瘤中的摄取的视觉指示。

21.权利要求18-20的方法,其中所述方法用于成像不是乳腺癌的结果的肿瘤。

22.用于成像或检测肿瘤的组合物,其中肿瘤可在任何解剖学部位处检测或成像。

23.权利要求22的组合物,其中检测和/或成像的肿瘤是内脏肿瘤。

24.权利要求22的组合物,其中检测和/或成像的肿瘤是转移性肿瘤。

25.权利要求22的组合物,其中内脏肿瘤是选自肺、结肠直肠、肾、卵巢、前列腺、睾丸、胰腺、淋巴瘤等的癌症的结果。

26.权利要求22的组合物,其中内脏肿瘤是原发性肿瘤。

27.权利要求24的组合物,其中转移性肿瘤是选自肺、结肠直肠、肾、卵巢、前列腺、睾丸、胰腺、淋巴瘤等的癌症的结果。

28.权利要求24或27的组合物,其中转移性肿瘤具有与原发性癌症相同的组织类型。

29.权利要求24或27的组合物,所述转移性肿瘤在与原发性癌症不同的组织中。

30.使用组合物来检测一种或多种肿瘤的方法,其使用权利要求22-29中任一项的组合物。

31.用于检测一种或多种转移性肿瘤的组合物,包含: ^{99m}Tc -替马诺塞,其中所述组合物用于检测一种或多种转移性肿瘤。

32.组合物,用于量化肿瘤的大小,包括估计其质量和大小。

33.用于成像肿瘤相关巨噬细胞的组合物。

34.组合物,包含:

用于成像肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的诊断部分。

35.权利要求22的组合物,其中所述组合物不用于确定肿瘤边缘。

36.权利要求30的方法,其中所述步骤不包括确定肿瘤边缘。

37.权利要求22的组合物,其中所述组合物不在手术中使用。

38.权利要求30的方法,其中所述成像或检测不是手术中的。

39.权利要求22的组合物,其中所述组合物不用于靶向树突细胞。

40.组合物,包含:

用于靶向肿瘤相关巨噬细胞的甘露糖基化糖类构建体。

41. 使用权利要求40的组合物的方法,其中所述方法不包括靶向树突细胞。
42. 组合物,包含:
具有一个或多个CD206靶向部分和一个或多个诊断部分的葡聚糖骨架。
43. 组合物,包含具有一个或多个CD206靶向部分和一个或多个治疗部分的葡聚糖骨架。
44. 权利要求42或43的组合物,其中所述组合物用于靶向肿瘤活化巨噬细胞。
45. 一种方法,包括以下步骤:
给予受试者包含糖类骨架的组合物,所述糖类骨架具有一个或多个CD206靶向部分和一个或多个诊断部分;
使用SPECT/CT成像受试者;
和确定肿瘤相关巨噬细胞的存在。
46. 权利要求45的方法,进一步包括量化肿瘤相关巨噬细胞的数量步骤。
47. 权利要求45-46的方法,进一步包括鉴定肿瘤的存在步骤。
48. 权利要求45-47的方法,进一步包括鉴定以前存在的肿瘤的转移步骤。
49. 权利要求45-48的方法,进一步包括给予本文所述的包含治疗剂的组合物的步骤,用于给予治疗剂至肿瘤。
50. 权利要求45-49的方法,进一步包括给予本文所述的包含治疗剂的组合物的步骤,用于给予治疗剂至转移性肿瘤。
51. 权利要求45-50的方法,其中所述给予是静脉内的。
52. 权利要求22的组合物,其中所述组合物包含选自^{99m}Tc、²¹⁰Bi、²¹²Bi、²¹³Bi、²¹⁴Bi、¹³¹Ba、¹⁴⁰Ba、¹¹C、¹⁴C、⁵¹Cr、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、¹⁵³Gd、⁸⁸Y、⁹⁰Y、⁹¹Y、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、¹¹¹In、^{115m}In、¹⁸F、¹³N、¹⁰⁵Rh、¹⁵³Sm、⁶⁷Cu、⁶⁴Cu、¹⁶⁶Ho、¹⁷⁷Lu、²²³Ra、⁶²Rb、¹⁸⁶Re和¹⁸⁸Re、³²P、³³P、⁴⁶Sc、⁴⁷Sc、⁷²Se、⁷⁵Se、³⁵S、⁸⁹Sr、¹⁸²Ta、^{123m}Te、¹²⁷Te、¹²⁹Te、¹³²Te、⁶⁵Zn和⁸⁹Zr、和⁹⁵Zr的诊断部分。
53. 权利要求52的组合物,其中诊断部分是⁶⁸Ga。
54. 权利要求52的组合物,其中诊断部分是^{99m}Tc。

99mTc-替马诺塞和相关的分子构建体用于鉴定和诊断恶性肿瘤和用于监测治疗性抗肿瘤干预的用途

[0001] 巨噬细胞可获得广泛范围的活化表型或在响应来自它们的局部环境的刺激时可改变它们的活化表型。当具有各种表型的活化的巨噬细胞最初被识别时,这些不同的活化表型状态被分类为促炎的(其可被称为“活化的”或“M1”)或伤口愈合的(其可被称为“替代活化的”、“免疫抑制的”或“M2”),以类似于活化T辅助细胞的Th1/Th2范例。巨噬细胞的活化表型可高度多样化,和认为将巨噬细胞活化状态简单两分法分类为M1和M2不能准确地呈现巨噬细胞能够实现的表型可塑性的丰度。

[0002] 巨噬细胞表达编码巨噬细胞甘露糖受体(CD206)的基因。除了巨噬细胞之外,一些其它骨髓衍生的细胞,包括骨髓衍生的抑制细胞(MDSC)(和一些树突细胞),但不包括淋巴细胞,也表达CD206。重要的是,当巨噬细胞获得某些活化表型状态时,CD206表达水平可显著改变和升高。一般而言,但不总是或专门地这样,相对于在具有M1-样活化状态的巨噬细胞中观察到的CD206表达水平,具有M2-样活化表型状态的巨噬细胞表达高水平的CD206。肿瘤活化巨噬细胞(TAM)最经常是M2-样的和高度表达CD206。因此,肿瘤含有大量的细胞- 主要包含TAM、MDSC和可能树突细胞- 其表达高水平的巨噬细胞甘露糖受体(CD206)。

[0003] 巨噬细胞甘露糖受体(CD206)是具有8个糖类结合结构域(CBD)的跨膜C-型凝集素蛋白。所有CBD结合甘露糖,但CD206的CBD中的一些也结合其它糖。已发现,单个甘露糖分子(甘露糖单体)和并非甘露糖的糖的单体对CD206具有低亲和力。具有可与CD206上的许多CBD相互作用的许多甘露糖部分的配体可与CD206形成非常高的亲和力相互作用,和本文描述的组合物因此可与CD206和表达CD206的巨噬细胞具有高的亲和力相互作用。在一些实施方案中,本文描述的组合物可对TAM上的CD206具有高亲和力。CD206和其配体的高亲和力结合可依赖于配体上展示的糖和CD206上的多个CBD之间的多价相互作用。

[0004] 附图

图1显示用Cy5.5-替马诺塞注射后24小时,具有4T1.2肿瘤(T)的Balb/c小鼠的侧视图。来自肠的自发荧光被标记(I)。

[0005] 图2显示用Cy5.5-替马诺塞注射后24小时,具有4T1.2肿瘤(T)的Balb/c小鼠的背视图。

[0006] 图3显示用Cy5.5-替马诺塞注射后24小时,具有4T1.2肿瘤(T)的Balb/c小鼠的背视图。

[0007] 图4显示具有4T1.2肿瘤(T)的Balb/c小鼠的侧视图。该动物未用Cy5.5-替马诺塞注射(自发荧光对照)。来自肠的自发荧光被标记(I)。

[0008] 图5显示假彩色图像,其显示来自图1显示的Cy5.5-替马诺塞注射的小鼠的解剖的肝(L)、肾(K)、脾(S)和肿瘤(T)的Cy5.5荧光的强度。

[0009] 图6显示对于具有结肠直肠癌和弥散性肝转移的受试者,与给予^{99m}Tc替马诺塞后获得的结果相比,给予氟脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT后获得的结果。

[0010] 图7显示对于具有结肠直肠癌和弥散性肝转移的第二个受试者,与给予^{99m}Tc替马诺塞后获得的结果相比,给予FDG PET/CT后获得的结果。

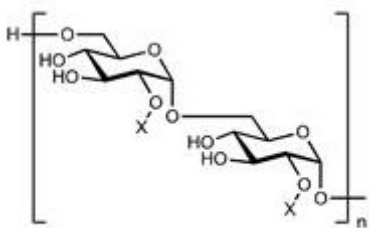
[0011] 图8显示可用于本文描述的方法的组合物的实施方案。

[0012] 替马诺塞® (Lymphoseek®, (99m) Tc-二亚乙基三胺五乙酸 (DTPA) --甘露糖基-葡聚糖) 是在10kD葡聚糖骨架上构建并与螯合剂DTPA缀合的甘露糖基化葡聚糖分子构建体。替马诺塞被特别设计为CD206的高亲和力配体。本文包括的组合物的可具有平均大约17个甘露糖和5个DTPA部分,它们通过胺封端的系链或本文描述的其它附接机制,附接至葡聚糖骨架。某些实施方案可包括改变葡聚糖骨架上任何甘露糖的间距。例如,甘露糖可附接至每三个葡聚糖分子。本文描述的实施方案可包括在葡聚糖骨架上4-25个甘露糖。一些实施方案可包括超过25个甘露糖。在某些实施方案中,糖缀合物(例如本文描述的那些,包括但不限于替马诺塞)的原子价和几何结构可经改变以改进与CD206的结合亲和力。DTPA部分也可允许替马诺塞被各种放射性离子有效标记,所述放射性离子包括铈的发射 γ 的亚稳态同位素(^{99m}Tc ,其具有6.02小时的半衰期)的那些。具有多个甘露糖部分的实施方案能够实现与CD206的高亲和力、多价相互作用,例如在替马诺塞和CD206之间已观察到的高亲和力相互作用($K_D=3\times 10^{-11}$)。与CD206结合后,本文描述的组合物的可通过受体介导的胞吞作用被内化至表达CD206的细胞中。

[0013] 高度表达CD206的巨噬细胞(和MDSC)在参与各种疾病过程的各种组织中聚集,并发现在其中大量存在。其中表达CD206的细胞大量存在的一种这样的疾病是癌症,与肿瘤相关巨噬细胞一起。本文描述的某些实施方案使用用于靶向表达CD206的细胞、例如癌细胞的组合物。如进一步描述的,通过靶向这些表达CD206的细胞,所述细胞可使用本文描述的组合物来成像、量化和/或处理。某些实施方案可包括将组合物注射到血循环中(或者通过本文描述的或本领域技术人员将理解的其它方式释放到血循环中),其可进入肿瘤和通过CD206-靶向组合物定位至表达CD206的细胞并内化至表达CD206的细胞中。如果肿瘤定位的替马诺塞用 ^{99m}Tc 标记,由于在肿瘤中 ^{99m}Tc 的CD206-靶向组合物定位,肿瘤可通过各种放射照相方式可视化。其它放射性同位素、荧光标记或其它报告基团可代替 ^{99m}Tc 并提供类似的放射照相成像能力,其在本文中进一步描述。放射同位素可使用接头方法或与DTPA螯合,附接至甘露糖基化葡聚糖分子构建体,这被技术人员所理解。

[0014] 用于制备本文描述的组合物的一些实施方案包括附接放射性同位素与螯合剂(其可以是DTPA或除了DTPA之外的其它螯合剂)。某些组合物可通过使用不是螯合的附接方法,附接放射性同位素与甘露糖基化葡聚糖构建体来制备。本文描述的组合物可以是具有不是放射同位素的检测部分的甘露糖基化葡聚糖构建体。例如,甘露糖基化葡聚糖构建体可用荧光部分标记。这样的荧光构建体由于其与TAM和MDSC上的CD206相互作用并结合至TAM和MDSC上的CD206,可用于定位至肿瘤。肿瘤定位的荧光构建体然后可通过检测和成像的合适激发,通过人观察者可视化(用他们的眼睛看到),或通过能够检测合适的荧光发射波长的照相机可视化。本文描述的实施方案可包括靶向表达CD206的细胞的组合物,其中用荧光部分标记的组合物将结合至CD206。在某些组合物中,所述组合物可用于检测肿瘤。在一些实施方案中,组合物可用于测量肿瘤的大小。在某些实施方案中,组合物可用于递送治疗剂至肿瘤和/或癌细胞。

[0015] 某些实施方案包括一种化合物,其包含具有附着于其上的一个或多个CD206靶向部分和一个或多个诊断部分的葡聚糖骨架。实施方案可包括依据权利要求1的化合物,其中化合物是式(II)化合物:



(II)

其中 n 是1或大于1,和每个 X 独立地为 H 、 L_1-A 或 L_2-R ;每个 L_1 和 L_2 独立地为接头;每个 A 独立地包含检测部分或 H ;每个 R 独立地包含CD206靶向部分或 H ;和其中至少一个 R 是CD206靶向部分和至少一个 A 是诊断部分。在一些实施方案中,至少一个 R 选自甘露糖、岩藻糖和 n -乙酰氨基葡萄糖。在一些实施方案中,至少一个 A 是 γ -发射剂。在一些实施方案中,至少一个 A 可选自 ^{99m}Tc 、 ^{111}In 和 ^{123}I 。在一些实施方案中,至少一个 A 可以是同位素。在一些实施方案中,至少一个 A 选自 ^{99m}Tc 、 ^{210}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{214}Bi 、 ^{131}Ba 、 ^{140}Ba 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{51}Cr 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{153}Gd 、 ^{88}Y 、 ^{90}Y 、 ^{91}Y 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{111}In 、 ^{115m}In 、 ^{18}F 、 ^{13}N 、 ^{105}Rh 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、 ^{62}Rb 、 ^{186}Re 和 ^{188}Re 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{72}Se 、 ^{75}Se 、 ^{35}S 、 ^{89}Sr 、 ^{182}Ta 、 ^{123m}Te 、 ^{127}Te 、 ^{129}Te 、 ^{132}Te 、 ^{65}Zn 和 ^{89}Zr 、 ^{95}Zr 。在一些实施方案中,至少一个 L_1 是任选被至多3个选自 O 、 S 和 N 的杂原子打断的 C_{2-12} 烃链。在一些实施方案中,至少一个 L_1 包含 $-(CH_2)_pS(CH_2)_qNH-$,其中 p 和 q 是从1到5的整数。在一些实施方案中,至少一个 L_2 是任选被至多9个选自 O 、 S 和 N 的杂原子打断的 C_{2-12} 烃链。在一些实施方案中,至少一个 L_2 包含 $-(CH_2)_pS(CH_2)_qNH-$,其中 p 和 q 独立地是从1到5的整数。在某些实施方案中,至少一个 A 是适合于计算机断层摄影(CT)成像的造影剂和至少一个 A 选自碘化分子、镓和锆。

[0016] 定义

如本文所用的,化合物(包括有机化合物)的命名,可以使用通用名、IUPAC、IUBMB或CAS的命名建议给出。当存在一个或多个立体化学特征时,可以使用Cahn-Ingold-Prelog立体化学规则来指定立体化学的优先级、 E/Z 规格等。如果给出了一个名称,本领域技术人员可以通过使用命名约定对化合物结构进行系统简化,或者通过商业上可用的软件,例如CHEMDRAW™ (Perkin Elmer Corporation, U.S.A.) 容易地确定化合物的结构。

[0017] 如在说明书中所用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代,除非文中另外清楚地指明。因此,例如,提及“官能团”、“烷基”或“残基”时包括两个或更多个这样的官能团、烷基或残基的混合物等。

[0018] 除非另外指出,说明书中对组合物中某一特定要素或组分的重量份的引用表示该要素或组分与用重量份表示的该组合物或物品中任何其它要素或组分之间的重量关系,除非另外明确描述。因此,在含有2重量份的组分 X 和5重量份的组分 Y 的化合物中, X 和 Y 以2:5的重量比存在,以及不论化合物中是否含有额外的组分,均以这种比例存在。

[0019] 某一组分的重量百分比(wt. %),除非另有相反的明文规定,是基于包含该组分的制剂或组合物的总重量。

[0020] 如本文所用的,术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括发生所述事件或情况的实例和不发生的实例。

[0021] 如本文所用的,术语“受试者”可以是脊椎动物,如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两

栖动物。因此,本文公开的方法的受试者可以是人类、非人灵长类动物、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿动物。该术语并不表示特定的年龄或性别。因此,成人和新生儿受试者以及胎儿,无论是雄性还是雌性,都意图被包括在内。在一个方面,受试者是哺乳动物。患者是指受疾病或障碍困扰的受试者。术语“患者”包括人类和兽医受试者。

[0022] 如本文所用的,术语“治疗”指旨在治愈、改善、稳定或预防疾病、病理状况或障碍的患者的医疗管理。该术语包括主动治疗,即专门针对疾病、病理状况或障碍的改善的治疗,并且也包括病因治疗,即旨在消除相关疾病、病理状况或障碍的原因的治疗。此外,这个术语包括姑息治疗,即旨在缓解症状而不是治愈疾病、病理状况或障碍的治疗;预防性治疗,即旨在尽量减少或部分或完全抑制相关疾病、病理状况或障碍的发展的治疗;以及支持性治疗,即用于补充另一种特定疗法的治疗,该疗法旨在改善相关疾病、病理状况或障碍。在各个方面,该术语覆盖对包括哺乳动物(例如人类)在内的受试者的任何治疗,并包括:(i) 防止疾病发生在可能易患此病但尚未被诊断为患有此病的受试者中;(ii) 抑制该疾病,即阻止其发展;或(iii) 减轻疾病,即导致疾病消退。在一个方面,受试者是哺乳动物,如灵长类动物,并且在进一步的方面,受试者是人类。术语“受试者”还包括驯养动物(如猫、狗等)、牲畜(如牛、马、猪、绵羊、山羊等)和实验室动物(如小鼠、兔、大鼠、豚鼠、果蝇等)。

[0023] 如本文所用的,术语“预防(prevent)”或“预防(preventing)”指排除、避免、消除、阻止、停止或终止某事发生,特别是通过预先行动。应该理解,如果本文使用减少、抑制或预防,除非另有具体说明,另外两个词的使用也被明确公开。

[0024] 如本文所用的,短语“被鉴定为需要治疗障碍”等,是指根据对该障碍的治疗需要而选择受试者。例如,基于技术人员的早期诊断,受试者可以被鉴定为需要治疗障碍,然后进行对这种障碍的治疗。根据设想,在一个方面,鉴定可以由与作出诊断的人不同的人进行。在进一步的方面,也考虑鉴定可以由随后进行给药的人进行。

[0025] 如本文所用的,术语“给予”和“给药”指向受试者提供药物制剂的任何方法。这样的方法是本领域技术人员熟知的,且包括但不限于口服给予、经皮给予、经吸入给予、经鼻给予、局部给予、阴道内给予、经眼给予、耳内给予、脑内给予、直肠给予、舌下给予、皮内给予、含服给予和胃肠外给予,包括注射剂例如静脉内给予、动脉内给予、肌肉内给予和皮下给予。给予可以是连续的或间歇的。

[0026] 如本文所用的术语“接触”指将所公开的化合物和细胞、目标受体(例如CD206或其它受体)或其它生物实体以这样一种方式置于一起,即,所述化合物能够直接(即,通过与目标本身相互作用)或间接(即,通过与目标活性所依赖的另一个分子、辅助因子、因子或蛋白质相互作用)影响目标的活性。

[0027] 如本文所用的,术语“有效量”和“有效的量”指足以达到预期结果或对不需要的病症产生影响的量。例如,对于任何特定受试者的具体的有效量将取决于多种因素,包括所诊断的障碍及障碍的严重程度;所使用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药次数;给药途径;所用特定化合物的排泄率;诊断持续时间;与所使用的特定化合物组合或同时使用的药物和医学领域熟知的类似因素。例如,将化合物的剂量以低于达到预期诊断效果所需的水平开始,并逐步增加剂量,直到达到预期的效果,完全在本领域技术人员的技能范围内。如果需要,有效的每日剂量可分为多个剂量,以供给药。因此,单剂量组合物可以包含这样的量或其约数来构成每日剂量。如有任何禁忌症,个体医生可调整剂

量。剂量可以不同,并可每日一或多个剂量给药,持续一天或数天。对于给定类别的药品适当剂量,可在文献中找到指南。

[0028] 如本文所用的术语“非侵入性”可以指不包括在受试者中插入或引入任何工具的技术。例如,可以将具有诊断部分的诊断剂的给药注射到本文所述的受试者中,然后可以使用本文所述的成像、测量、分析技术来实施本文所述的方法。当技术人员在本文使用其的上下文中查看该术语时,术语“非侵入性”将是明确的。

[0029] 术语“药学上可接受的”描述并非生物学上或其它方面不受欢迎的材料,即,不引起不可接受的水平的不良生物效应或以有害方式相互作用。

[0030] 术语“药学上可接受的载体”指无菌的水溶液或非水溶液、分散液、悬浮液或乳液,以及用于在临用前重组为无菌注射液或分散液的无菌粉末。合适的水和非水载体、稀释剂、溶剂或媒介的例子包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素及其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射有机酯,如油酸乙酯。可例如通过使用卵磷脂等涂层材料,在分散液的情况下保持所需的颗粒尺寸,以及使用表面活性剂,保持适当的流动性。这些组合物也可含有辅助剂例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过加入各种抗菌剂和抗真菌剂,如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等,可确保防止微生物的作用。包括等渗剂,如糖、氯化钠等也可能是可取的。通过加入延缓吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以延长可注射药物形式的吸收。通过在可生物降解的聚合物例如聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酸酐)中形成药物的微囊基质,制备可注射贮库形式。根据药物与聚合物的比例以及所使用的特定聚合物的性质,可以控制药物释放的速度。通过将药物包裹在与身体组织相容的脂质体或微乳液中,还制备了可注射贮库制剂。可注射的制剂可被消毒,例如,通过截留细菌的过滤器过滤,或以无菌固体组合物的形式加入消毒剂,其可以在临用前溶解或分散在无菌水或其他可注射的无菌介质中。合适的惰性载体可以包括糖,如乳糖。

[0031] “烷基”指含有直链和支链基团的饱和脂肪族烃。“烷基”可以甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基等基团为例。烷基可以是取代的或未取代的。可能存在多于一个取代基。取代基本身也可能被取代。当取代时,取代基优选但不限于C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、氨基、亚氨基、氰基、卤素、烷氧基或羟基。“C₁-C₄烷基”指含有1-4个碳原子的烷基。

[0032] “链烯基”指含有直链和支链基团的不饱和脂肪族烃部分。链烯基部分必须含有至少一个烯烃。“链烯基”可以乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基等基团为例子。链烯基可以是取代的或未取代的。可能存在多于一个取代基。当取代时,取代基优选是烷基、卤素或烷氧基。取代基本身也可能被取代。取代基可以放置在烯烃本身上,也可以放置在链烯基部分的相邻成员原子上。“C₂-C₄链烯基”指包含2-4个碳原子的链烯基。

[0033] “链炔基”指含有直链和支链基团的不饱和脂肪族烃部分。链炔基部分必须含有至少一个炔烃。“链炔基”可以乙炔基、丙炔基、正丁炔基等基团为例子。链炔基可以是取代的或未取代的。可能存在多于一个取代基。当取代时,取代基优选是烷基、氨基、氰基、卤素、烷氧基或羟基。取代基本身也可能被取代。取代基不在炔烃本身上,而是在链炔基部分的相邻成员原子上。“C₂-C₄链炔基”指包含2-4个碳原子的链炔基。

[0034] “酰基”或“羰基”指基团-C(=O)R,其中R是烷基;链烯基;链炔基;芳基、杂芳基、碳环基、杂环基;C₁-C₄烷基芳基或C₁-C₄烷基杂芳基。C₁-C₄烷基羰基指这样的基团,其中羰基部分

的前面是1-4个碳原子的烷基链。

[0035] “烷氧基”指基团-O-R,其中R是酰基、烷基链烯基、烷基链炔基、芳基、碳环基;杂碳环基;杂芳基、C₁-C₄烷基芳基或C₁-C₄烷基杂芳基。

[0036] “氨基”指基团-NR'R',其中每个R'独立地是氢、氨基、羟基、烷氧基、烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、C₁-C₄烷基芳基或C₁-C₄烷基杂芳基。两个R'基团可自身连在一起形成环。R'基团本身可被进一步取代,在这种情况下,也被称为胍基的基团被特别涵盖在术语“氨基”下。

[0037] “芳基”指芳族碳环基。“芳基”可以苯基为例。芳基可以是取代的或未取代的。可能存在一个以上的取代基。取代基本身也可能被取代。当取代时,取代基优选是但不限于杂芳基、酰基、羧基、羰基氨基、硝基、氨基、氰基、卤素或羟基。

[0038] “羧基”指基团-C(=O)O-C₁-C₄烷基。

[0039] “羰基”指基团-C(=O)R,其中每个R独立地是氢、烷基、芳基、环烷基;杂环烷基、杂芳基、C₁-C₄烷基芳基或C₁-C₄烷基杂芳基。

[0040] “羰基氨基”指基团-C(=O)NR'R',其中每个R'独立地是氢、烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、C₁-C₄烷基芳基或C₁-C₄烷基杂芳基。两个R'基团可自身连在一起形成环。

[0041] “C₁-C₄烷基芳基”指具有芳基取代基的C₁-C₄烷基,以使芳基取代基通过烷基结合。“C₁-C₄烷基芳基”可以苄基为例子。

[0042] “C₁-C₄烷基杂芳基”指具有杂芳基取代基的C₁-C₄烷基,以使杂芳基取代基通过烷基结合。

[0043] “碳环基”或“环烷基”意指单价饱和或不饱和烃环。碳环基是单环的,或者是稠合的、螺接的或桥联的双环系统。单环碳环基在环上含有3-10个碳原子,优选4-7个碳原子,且更优选5-6个碳原子。双环碳环基在环上含有8-12个碳原子,优选9-10个碳原子。碳环基可以是取代的或未取代的。可能存在一个以上的取代基。取代基本身也可能被取代。优选的碳环基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基和环庚基。更优选的碳环基包括环丙基和环丁基。最优选的碳环基是环丙基。碳环基不是芳族的。

[0044] 也如本文所用的,术语“诊断”指的是确定是否存在医学病症,以及确定或确认患者先前确认的医学病症的状况。例如,就癌症而言,术语诊断包括确定癌症的存在与否,癌症的阶段,和/或在患者中癌前病症的存在、缺失或阶段的检测。确定先前确认的医学病症的状况还包括确定医学病症(例如,巨噬细胞-相关障碍)的进展、进展缺乏、降低或缓解。

[0045] “卤素”指氟代、氯代、溴代或碘代部分。优选地,卤素是氟代、氯代或溴代。

[0046] “杂芳基”或“杂芳族”指在碳环中具有一个或多个杂原子的单环或双环芳族碳环基。杂芳基可以是取代的或未取代的。可能存在一个以上的取代基。当取代时,取代基本身也可能被取代。优选但不受限的取代基是芳基、C₁-C₄烷基芳基、氨基、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、羰基氨基或C₁-C₄烷基。优选的杂芳族基团包括四唑基、三唑基、噻吩基、噻唑基、嘌呤基、嘧啶基、吡啶基和呋喃基。更优选的杂芳族基团包括硫茚基(benzothiofuranyl);噻吩基、呋喃基、四唑基、三唑基和吡啶基。

[0047] “杂原子”意指杂环基或杂芳族基团的环或杂原子基团的链中碳以外的原子。优选地,杂原子选自氮、硫和氧原子。包含一个以上的杂原子的基团可含有不同的杂原子。

[0048] “杂碳环基”或“杂环烷基”或“杂环的”意指含有至少一个杂原子的单价饱和或不

饱和烃环。杂碳环基是单环的,或者是稠合的、螺接的或桥联的双环系统。单环杂碳环基在环上含有3-10个碳原子,优选4-7个碳原子,且更优选5-6个碳原子。双环杂碳环基在环上含有8-12个碳原子,优选9-10个碳原子。杂碳环基可以是取代的或未取代的。可能存在一个以上的取代基。取代基本身也可能被取代。优选的杂碳环基包括环氧基、四氢呋喃基、氮杂环戊基、氮杂环己基、哌啶基和高哌啶基(homopiperidyl)。更优选的杂碳环基包括哌啶基和高哌啶基。最优选的杂碳环基是哌啶基。杂碳环基不是芳族的。

[0049] “羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”意指由-OH组成的化学实体。醇含有羟基。羟基可以是游离的,也可以是受保护的。羟基(hydroxy)的替代名称是羟基(hydroxyl)。

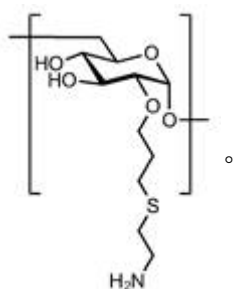
[0050] “系链”和“接头”在此可互换使用。术语“系链”通常可用来指用于靶向部分(例如甘露糖)的附接部分。术语“接头”可用来指用于诊断和/或治疗部分的附接部分,所述诊断和/或治疗部分可包含与接头和诊断和/或治疗部分的化学性质和所述试剂的递送有关的额外性质。虽然这些术语在此可互换使用,鉴于使用它们的上下文,其意思对于技术人员来说将是明确的。

[0051] “成员原子”意指碳、氮、氧或硫原子。成员原子可被取代直至其正常原子价。如果没有指定取代,则原子价所需的取代基是氢。

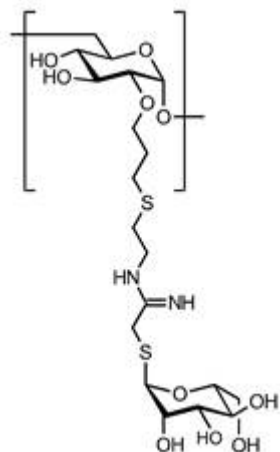
[0052] “环”意指成环的成员原子的集合。环可以是碳环的、芳族的,或杂环的或杂芳族的,并可以是取代的或未取代的,且可以是饱和的或不饱和的。可能存在一个以上的取代基。与主链的环连接可能是稠合的,也可能是螺环的。环可以是单环或双环。环含有至少3个成员原子和至多10个成员原子。单环可含有3-7个成员原子和双环可含有从8-12个成员原子。双环本身可以是稠合的或螺环的。

[0053] “硫代烷基”指基团-S-烷基。

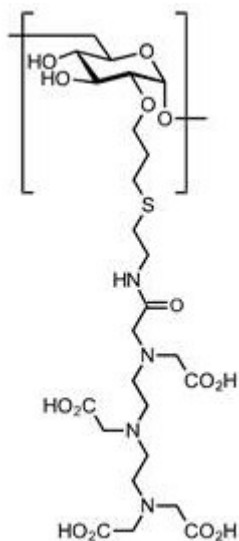
[0054] “替马诺塞(tilmanocept)”可以指LYMPHOSEEK®化合物的非放射标记前体。本文描述的组合物可以是甘露糖基氨基葡聚糖。它们可以具有多个氨基-封端接头(--O(CH₂)₃S(CH₂)₂NH₂)附着在核心葡萄糖单元上的葡聚糖骨架。此外,甘露糖部分可以与许多接头的氨基缀合,并且螯合剂二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)可以与不含甘露糖的其它接头的氨基缀合。本文描述的组合物可以具有葡聚糖骨架,其中多个葡萄糖残基包含氨基封端接头:



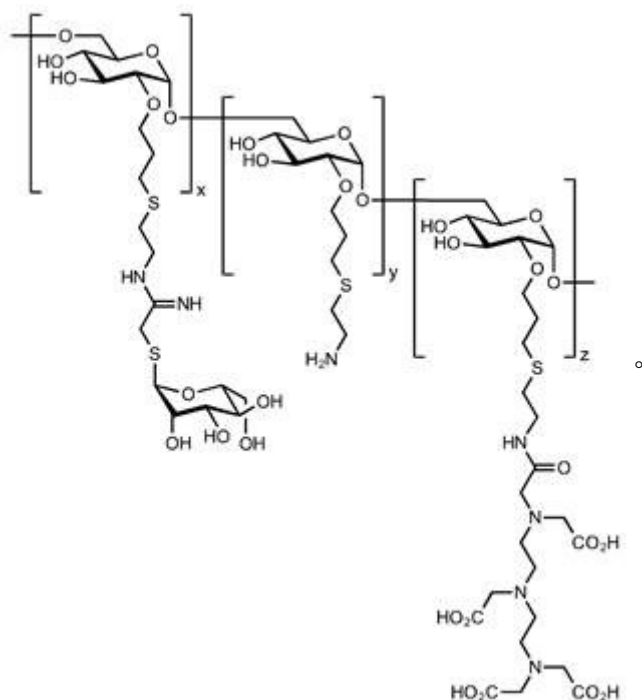
[0055] 甘露糖部分可以通过脒接头缀合到接头的氨基上:



[0056] 螯合剂二亚乙基三胺五乙酸 (DTPA) 可以通过酰胺接头缀合到接头的氨基上:



[0057] 如在美国对于LYMPHOSEEK®批准的处方信息中所述,替马诺塞的化学名称为葡聚糖3-[(2-氨基乙基)硫基]丙基17-羧基-10,13,16-三(羧基甲基)-8-氧代-4-硫杂-7,10,13,16-四氮杂十七烷-1-基3-[[2-[[1-亚氨基-2-(D-吡喃甘露糖基硫基)乙基]氨基]乙基]硫基]丙基醚复合物,具有以下分子式: $[C_6H_{10}O_5]_n \cdot (C_{19}H_{28}N_4O_9S^{99m}Tc)_b \cdot (C_{13}H_{24}N_2O_5S_2)_c \cdot (C_5H_{11}NS)_a$, 并含有3-8个缀合的DTPA分子;12-20个缀合的甘露糖分子;和0-17个保持游离的胺侧链。替马诺塞具有以下通式结构:



[0058] 某些葡萄糖部分可能没有连接的氨基-封端接头。

[0059] “磺酰基”指-S(O)₂R’基团，其中R’是烷氧基、烷基、芳基、碳环基、杂碳环基；杂芳基、C₁-C₄烷基芳基或C₁-C₄烷基杂芳基。

[0060] “磺酰基氨基”指-S(O)₂NR’R’基团，其中每个R’独立地是烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₄烷基芳基或C₁-C₄烷基杂芳基。

[0061] 本文描述的化合物可含有一个或多个双键，因此，有可能产生顺式/反式(E/Z)异构体，以及其它构象异构体。除非有相反说明，本发明包括所有这样的可能的异构体，以及这样的异构体的混合物。

[0062] 除非有相反说明，具有只显示为实线而不为楔形或虚线的化学键的结构式涵盖了每一种可能的异构体，例如各个对映体和非对映体，以及异构体的混合物，如外消旋或scalemic混合物。本文描述的化合物可含有一个或多个不对称中心，因此，可能引起非对映体和光学异构体。除非有相反说明，本发明包括所有这样的可能的非对映体及其外消旋混合物，其基本上纯的解析对映体，所有可能的几何异构体，及其药学上可接受的盐。立体异构体的混合物，以及分离的特定立体异构体也包括在内。在制备这类化合物所用的合成程序的过程中，或在使用本领域技术人员所知道的外消旋化或差向异构化程序中，这些程序的产物可以是立体异构体的混合物。

[0063] 许多有机化合物以具有旋转平面偏振光的平面的能力的光学活性形式存在。在描述光学活性化合物时，使用前缀D和L或R和S来表示分子对其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)被用来指定化合物的平面偏振光旋转的符号，其中(-)或l表示化合物是左旋的。具有前缀(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构，这些化合物(称为立体异构体)是相同的，只不过它们彼此是不可叠加的镜像。特定的立体异构体也可称为对映体，而这样的异构体的混合物往往称为对映体混合物。对映体的50:50混合物被称为外消旋混合物。许多本文描述的化合物可具有一个或多个手性中心，因而可以不同的对映体形式存在。如果需要，手性碳可用星号(*)表示。当将连接手性碳的键描述为所公开的化学式中的直线

时,应当理解,手性碳的(R)和(S)构型二者,以及由此两种对映体及其混合物都包含在所述化学式中。如本技术领域中所使用的那样,当希望指定手性碳的绝对构型时,手性碳上的一个键可以表示为楔形(连接平面以上原子的键),而另一个键可以表示为一系列或楔形的短平行线(连接平面以下原子的键)。Cahn-Ingold-Prelog系统可用来将(R)或(S)构型分配给手性碳。

[0064] 本文描述的化合物可以包含其自然同位素丰度和非自然丰度二者的原子。本公开的化合物可以是同位素标记或同位素取代的化合物,其与所描述的化合物相同,但事实上一个或多个原子被具有与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代。可掺入本发明化合物的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、硫、氟和氯的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。化合物还包括其前药,和所述化合物或所述前药(其含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素)的药学上可接受的盐均在本发明的范围内。本发明的某些同位素-标记化合物,例如掺有放射性同位素例如 ^3H 和 ^{14}C 的那些化合物,在药物和/或底物组织分布分析中是有用的。氚化(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素可因其容易制备和可探测性而使用。此外,用重同位素(如氘,即 ^2H)替代,可以提供某些优势,这是因为代谢稳定性更高,例如体内半衰期增加或剂量需要减少,因此在某些情况下可能是优选的。本发明的同位素标记的化合物及其前药一般可以通过进行下文的程序,通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0065] 已知化学物质形成以不同的有序状态存在的固体,其被称为多晶型或修饰。多晶物质的不同修饰在它们的物理性质上可能有很大的不同。根据本发明的化合物可以不同的多晶型存在,其中对于特定修饰而言可能是亚稳态的。除非有相反说明,本发明包括所有这样的可能的多晶型。

[0066] 本文公开的某些物质、化合物、组合物和组分可以通过商业购得或采用本领域技术人员通常熟知的技术容易地合成。例如,用于制备所公开的化合物和组合物的起始材料和试剂可以从商业供应商,例如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)、Acros Organics (Morris Plains, N.J.)、Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.)或Sigma (St. Louis, Mo.)购得或通过本领域技术人员已知的方法,按照在以下参考文献中提出的程序制备:例如Fieser和Fieser的Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd的Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5和Supplemental Volumes (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March的Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition);和Larock的Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

[0067] 除非另有明文规定,否则本文所提出的任何方法,均不得解释为要求其步骤按特定顺序执行。因此,如果方法权利要求实际上没有列举其步骤应遵循的顺序,或者在权利要求书或说明书中没有以其它方式具体说明步骤限于特定顺序,则绝不打算从任何方面推断出顺序。这适用于任何可能的非明示的解释基础,包括:有关步骤安排或操作流程的逻辑问题;由语法组织或标点符号派生的简单意义;以及说明书中描述的实施方案的数量或类型。

[0068] 已经公开了用来制备本发明组合物的组分以及在此公开的方法中使用的组合物本身。在此公开了这些和其它材料,并理解当公开这些材料的组合、子集、相互作用、组等

时,虽然不能明确地公开对这些化合物的每一种不同的单独和集体组合和排列的具体提及,但本文对每一个都作了具体设想和描述。例如,如果公开并讨论了某一特定化合物,并讨论了对包括这些化合物在内的许多分子可能进行的许多修改,则具体设想的是所述化合物的每一种和所有组合和排列,以及可能的修改,除非另外有相反的明确指示。因此,如果公开了一类分子A、B和C以及公开了一类分子D、E和F和组合分子A-D的例子,则即使没有单独列举每一个,单独和集体设想了每一个,意指组合A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E和C-F都被认为是已经公开的。同样,这些的任何子集或组合也被公开。因此,例如,A-E、B-F和C-E的亚组也被认为已经公开。这个概念适用于本申请的所有方面,包括但不限于制备和使用本发明组合物的方法中的步骤。因此,如果存在可以执行的各种附加步骤,则应理解这些附加步骤中的每一个都可以用本发明方法的任何具体实施方案或实施方案的组合来执行。

[0069] 应该理解,本文公开的组合物具有某些功能。这里公开的是用于执行所公开的功能的某些结构要求,并且应理解,有多种结构可以执行与所公开的结构相关的相同功能,并且这些结构通常实现相同的结果。

[0070] 化合物

本发明的实施方案可以使用包含聚合物(例如,糖类)骨架的载体构建体,其可以包括附加在其上的CD206靶向部分(例如甘露糖),以递送一个或多个活性药物成分。这类构建体的例子包括甘露糖基氨基葡聚糖(MAD),它可以包括葡聚糖骨架,其具有与骨架甘露糖分子的葡萄糖残基缀合并与骨架的其它葡萄糖残基缀合的活性药物成分。替马诺塞是MAD的具体例子。未与DTPA缀合的替马诺塞的替马诺塞衍生物是MAD的又一个例子(有时称为m-替马诺塞)。

[0071] 在一些实施方案中,本发明提供一种包含具有一个或多个CD206靶向部分的葡聚糖基部分或骨架的化合物。葡聚糖基部分一般包含类似于美国专利号6,409,990(‘990专利)中描述的葡聚糖骨架,其通过引用以其整体并入本文。因此,骨架包含主要由 α -1,6糖苷键连接的多个葡萄糖部分(即,残基)。其它连接例如 α -1,4和/或 α -1,3键也可存在。在一些实施方案中,并不是每个骨架部分都被取代。在一些实施方案中,CD206靶向部分附着在葡聚糖骨架的约10%和约50%之间的葡萄糖残基,或约20%和约45%之间的葡萄糖残基,或约25%和约40%之间的葡萄糖残基上。在一些实施方案中,每三个葡萄糖残基可被取代。在一些实施方案中,每四个葡萄糖残基可被取代。在一些实施方案中,每五个葡萄糖残基可被取代。一些实施方案可包含一个定位于每第三个葡萄糖残基上的甘露糖。一些实施方案可包含一个定位于每第四个葡萄糖残基上的甘露糖。一些实施方案可包含一个定位于每第五个葡萄糖残基上的甘露糖。在一些实施方案中,葡聚糖基部分是约50-100千道尔顿(kDa)。葡聚糖基部分可以是至少约50 kDa,至少约60 kDa,至少约70 kDa,至少约80 kDa,或至少约90 kDa。葡聚糖基部分可少于约100 kDa,少于约90 kDa,少于约80 kDa,少于约70 kDa,或少于约60 kDa。在一些实施方案中,葡聚糖骨架的分子量(MW)在约1和约50 kDa之间,而在其他实施方案中,葡聚糖骨架可具有在约5和约25 kDa之间的MW。在实施方案中,葡聚糖骨架可具有在约8和约15 kDa之间,例如约10 kDa的MW。而在其他实施方案中,葡聚糖骨架可具有在约1和约5 kDa之间,例如约2 kDa的MW。组合物的某些实施方案可包含在约1-约5 kDa、约1-约10 kDa、约1-约15 kDa、约5-约12 kDa、约5-约10 kDa之间和在其之间的范围内的骨架。在一些实施方案中,组合物可包含在约3-约7个甘露糖分子、约5-约10个甘露糖分子、约

10-约15个甘露糖分子、约15-约20个甘露糖分子、约16-约17个甘露糖分子和在其之间的范围内的甘露糖分子。在一些实施方案中,骨架可以是约1-约3 kDa并可进一步包含约3-约7个甘露糖分子。在一些实施方案中,骨架可以是约10 kDa并可进一步包含约15-约20,或约16-约17个甘露糖分子。实施方案可包含约10 kDa的骨架并且还包含约16-约17个甘露糖分子。这种配置具有出乎意料的优势和改进的溶解度、改进的澄清度、改进的可注射性和分布性。

[0072] 一些实施方案可包含并非葡聚糖骨架的骨架。一些实施方案可具有并不包含葡聚糖的单糖-基骨架。本文描述糖类-基载体分子的骨架可包含并非葡聚糖的聚糖,其中所述聚糖包含多个单糖残基(即,糖残基或修饰的糖残基)。在某些实施方案中,聚糖骨架具有足够的单糖残基,以及任选的基团例如一个或多个氨基酸、多肽和/或脂质,以提供约1-约50 kDa的MW。聚糖可包含低聚糖或多糖。如技术人员所意识到的,在考虑本文所载的公开内容时,当提及“葡聚糖”骨架时,其它单糖残基可被视为在本文所述化合物中被取代。用于靶向CD206的糖类-骨架-基载体分子的另外的描述在PCT申请号US/2017/055211中描述,其通过引用以其整体并入本文。

[0073] 在骨架与一种或多种主要糖类(单糖)缀合的任何实施方案中,这样的糖类可以包括各种糖和修饰的糖残基(例如硫酸化、溴化或氮化的糖残基)中的任一种,包括以下中的一种或多种:岩藻糖、阿拉伯糖、阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、半乳糖、葡萄糖、氨基半乳糖、n-乙酰氨基半乳糖、金缕梅糖(hammelose)、来苏糖、左旋葡萄糖酮(levoglucosenone)、甘露糖、甘露醇、甘露糖胺、n-乙酰甘露糖胺、核糖、鼠李糖、苏糖、塔罗糖、木糖及上述两种或更多种的组合。在某些实施方案中,本文的组合物的骨架可以包括不含葡萄糖的糖类部分,并且可以是任何合适的聚合物。这些部分可以包括例如但不限于,岩藻糖、n-乙酰氨基葡萄糖、n-乙酰氨基半乳糖、半乳糖、神经氨酸等。所述骨架可能是异质的,含有一种以上的糖和/或糖类种类。

[0074] 在本文描述的组合物、试剂盒、诊断和治疗方法中使用的载体分子被用来传递诊断和/或治疗部分(例如,细胞毒性剂)。载体分子包括一个或多个特征,其允许可检测部分直接或间接地(例如,使用系链)附着在分子上。在一些实施方案中,糖类基骨架具有在约1和约50 kDa之间的MW,而在其它实施方案中,糖类基骨架具有在约5和约25 kDa之间的MW。在还有的其它实施方案中,糖类基骨架具有在约8和约15 kDa之间的MW,例如约10 kDa的MW。而在其它实施方案中,糖类基骨架具有在约1和约5 kDa之间的MW,例如约2 kDa的MW。糖类基骨架的MW可以根据炎症性体-介导的障碍来选择。此外,与‘990专利的葡聚糖骨架不同,本文描述的糖类基骨架不一定需要是无交联的,在某些情况下可以使用更大MW的骨架(>50 kDa)。

[0075] 多种可检测部分的任何一种都可以直接或间接地连接到载体分子上,用于各种目的。如本文所用的,术语“可检测部分”或“诊断部分”(这些术语可以互换使用)意指原子、同位素或化学结构,其(1) 能够附着到载体分子上;(2) 对人类无毒;和(3) 提供直接或间接可检测信号,特别是不仅可以测量,而且其强度与可检测部分的数量有关(例如,成比例)的信号。信号可以通过任何适当的方式来检测,包括光谱、电、光、磁、听觉、无线信号或触诊检测方式,以及本文描述的测量过程。

[0076] 合适的可检测部分包括(但不限于)放射性同位素(放射性核素)、荧光团、化学发

光剂、生物发光剂、磁性部分(包括顺磁性部分)、金属(例如用作造影剂)、RFID部分、酶反应物、色度释放剂、染料和颗粒形成剂。

[0077] 作为具体例子,适当的诊断部分包括但不限于:

- 适用于磁共振成像(MRI)的造影剂,如钆(Gd^{3+})、顺磁和超顺磁性材料如超顺磁性氧化铁;
- 适用于计算机断层摄影(CT)成像的造影剂,例如碘化分子、钨和铋;
- 适合于闪烁成像(或闪烁扫描法)的放射性同位素,例如 ^{99m}Tc 、 ^{210}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{214}Bi 、 ^{131}Ba 、 ^{140}Ba 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{51}Cr 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{153}Gd 、 ^{88}Y 、 ^{90}Y 、 ^{91}Y 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{111}In 、 ^{115m}In 、 ^{18}F 、 ^{13}N 、 ^{105}Rh 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、 ^{62}Rb 、 ^{186}Re 和 ^{188}Re 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{72}Se 、 ^{75}Se 、 ^{35}S 、 ^{89}Sr 、 ^{182}Ta 、 ^{123m}Te 、 ^{127}Te 、 ^{129}Te 、 ^{132}Te 、 ^{65}Zn 和 ^{89}Zr 、 ^{95}Zr ;或其它可螯合的同位素;
- 适用于单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)的 γ -发射剂,例如 ^{99m}Tc 、 ^{111}In 和 ^{123}I ;
- 适用于光学成像的染料和荧光剂;
- 适用于正电子发射断层摄影术(PET)的试剂,例如 ^{18}F 、 ^{13}N 、 ^{64}Cu 、 ^{223}Rb 。

[0078] 诊断或治疗部分可以多种方式附着于载体分子上,例如通过直接附着或使用附着在载体分子上的螯合剂。在一些实施方案中,诊断或治疗部分可以使用系链附着于载体骨架。此后,并且如通过直接连接在连结中所描述的那样,可以与一个或多个系链的氨基结合在一起,并可用于将诊断或治疗部分结合到其上。应该指出的是,在某些情况下,葡萄糖部分可能没有附接的氨基硫醇系链。某些实施方案可包括单一类型的诊断或治疗部分或不同诊断和/或治疗部分的混合物。例如,本文公开的化合物的实施方案可包括适合于MRI的造影剂和适合于闪烁成像的放射性同位素,以及本文描述的诊断和/或治疗部分的进一步组合。在一些实施方案中,镓(例如 ^{68}Ga)因为优越的图像分辨率结果而可能是优选的。

[0079] 一个或多个诊断或治疗部分可以使用合适的螯合剂附接于一个或多个系链。合适的螯合剂包括本领域技术人员已知的或此后开发的螯合剂,例如但不限于四氮杂环十二烷四乙酸(DOTA)、巯基乙酰甘氨酸甘氨酸甘氨酸(MAG3)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、二巯基琥珀酸、二苯基乙二胺、吡啶、亚氨基二乙酸和乙二胺四乙酸(EDTA)。

[0080] 组合物的某些实施方案可包括在约1-约5 kDa、约1-约10 kDa、约1-约15 kDa、约5-约12 kDa、约5-约10 kDa之间和在其之间的范围内的骨架。在一些实施方案中,组合物可包含约2-约7个甘露糖分子、约5-约10个甘露糖分子、约10-约15个甘露糖分子、约15-约28个甘露糖分子、约16-约17个甘露糖分子和在其之间的范围内的甘露糖分子。在一些实施方案中,骨架可以是约1-约3 kDa并可进一步包含约3-约7个甘露糖分子。在一些实施方案中,骨架可以是约10 kDa并可进一步包含约15-约20,或约16-约17个甘露糖分子。

[0081] 在一些实施方案中,CD206靶向部分选自,但不限于甘露糖、岩藻糖、fucoid、半乳糖、n-乙酰氨基半乳糖和n-乙酰氨基葡萄糖及其组合。在一些实施方案中,靶向部分附接在葡聚糖骨架的约10%和约50%之间的葡萄糖残基,或在约20%和约45%之间的葡萄糖残基,或在约25%和约40%之间的葡萄糖残基上。(应该注意到,本文提及的MW,以及连接到葡聚糖骨架上的受体底物、接头和诊断部分的数量和缀合程度是指对于给定数量的载体分子的平均数量,因为合成技术会导致一些变异)。

[0082] 在一些实施方案中,一个或多个CD206靶向部分和一个或多个检测标记通过接头附接于葡聚糖基部分。接头可附在约50%-约100%或约70%-约90%的骨架部分。在具有多个接

头的实施方案中,接头可以是相同或不同的。在一些实施方案中,接头是氨基-封端接头。在一些实施方案中,接头可包含 $-O(CH_2)_3S(CH_2)_2NH-$ 。在一些实施方案中,接头可以是选自碳、氧、硫、氮和磷的1-20个成员原子的链。接头可以是直链或支链。接头也可被一个或多个取代基取代,所述取代基包括,但不限于卤代基团、全氟烷基、全氟烷氧基、烷基(如 C_{1-4} 烷基)、链烯基(如 C_{1-4} 链烯基)、链炔基(如 C_{1-4} 链炔基)、羟基、氧代基团、巯基、烷硫基、烷氧基、硝基、叠氮基烷基、芳基或杂芳基、芳氧基或杂芳氧基、芳烷基或杂芳烷基、芳烷氧基或杂芳烷氧基、 $H_2O-(C=O)-$ 基团、杂环基、环烷基、氨基、烷基-和二烷基氨基、氨基甲酰基、烷基羰基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、 $-NH-NH_2$; $=N-H$; $=N-$ 烷基; $-SH$; $-S-$ 烷基; $-NH-C(O)-$; $-NH-C(=N)-$ 等。其它合适的接头将是本领域普通技术人员已知的。

[0083] 在一些实施方案中,一个或多个诊断和/或治疗部分可以通过可生物降解的接头附着在一起。在一些实施方案中,可生物降解的接头包含酸敏感的接头,如脲部分。在某些实施方案中,接头包含附接于接头的可生物降解的部分。

[0084] 在一些实施方案中,用于本文描述的治疗和诊断方法和组合物的载体分子可包含附接至载体分子的治疗剂—代替可检测部分或与其缀合。如本文使用的,术语“治疗剂”是指有效治愈或消除疾病或其它病症的原子、同位素或化学物质,以及有效减轻疾病或其它病症、减慢其进展或改善其不良作用的那些。治疗剂可包括细胞毒性剂。

[0085] 在一些实施方案中,治疗剂包含具有杀伤巨噬细胞和围绕巨噬细胞的环境中的组织的能力的高能量杀伤同位素。合适的放射同位素包括: $^{210/212/213/214}Bi$ 、 $^{131/140}Ba$ 、 $^{11/14}C$ 、 ^{51}Cr 、 $^{67/68}Ga$ 、 ^{153}Gd 、 ^{99m}Tc 、 $^{88/90/91}Y$ 、 $^{123/124/125/131}I$ 、 $^{111/115m}In$ 、 ^{18}F 、 ^{13}N 、 ^{105}Rh 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{166}Ho 、 ^{223}Rb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 和 ^{188}Re 、 $^{32/33}P$ 、 $^{46/47}Sc$ 、 $^{72/75}Se$ 、 ^{35}S 、 ^{182}Ta 、 $^{123m/127/129/132}Te$ 、 ^{65}Zn 和 $^{89/95}Zr$ 。

[0086] 在一些实施方案中,治疗剂包含非放射性物类,其选自但不限于:Bi、Ba、Mg、Ni、Au、Ag、V、Co、Pt、W、Ti、Al、Si、Os、Sn、Br、Mn、Mo、Li、Sb、F、Cr、Ga、Gd、I、Rh、Cu、Fe、P、Se、S、Zn和Zr。

[0087] 在一些实施方案中,治疗剂可选自细胞生长抑制剂、烷化剂、抗代谢物、抗增殖剂、微管蛋白结合剂、激素和激素拮抗剂、蒽环类药物、长春花类药物、丝裂霉素类、博来霉素类、细胞毒性核苷、蝶啶类药物、烯二炔类、鬼臼毒素类、毒性酶和辐射敏化药物。例如,治疗剂可选自双氯乙基甲胺、三亚乙基磷酰胺、环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、白消安、美法仑、三亚胺醌、亚硝基脲化合物、阿霉素、洋红霉素、柔红霉素(道诺霉素)、多柔比星、氨基蝶呤、甲氨蝶呤、甲蝶呤、光神霉素、链黑菌素、二氯甲氨蝶呤、丝裂霉素C、放线菌素D、泊非霉素、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、替加氟、6-巯嘌呤、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、鬼臼毒素、依托泊苷、磷酸依托泊苷、美法仑、长春碱、长春新碱、异长春碱、长春地辛、长春罗新、紫杉醇、紫杉烷、松胞菌素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、依托泊苷、秋水仙碱、二羟基炭疽菌素二酮、米托蒽醌、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔、嘌呤霉素、蓖麻毒素亚基A、相思豆毒素、白喉毒素、肉毒菌、蓝藻毒素(cyanginosins)、石房蛤毒素、志贺毒素、破伤风、河豚毒素、单端孢霉烯、致震颤真菌毒素(verrucologen)、皮质激素、黄体激素、雌激素、抗雌激素药、雄激素、芳香酶抑制剂、刺孢霉素、esperamicins和蒽环类抗生素。

[0088] 在其中治疗剂可以是激素或激素拮抗剂的实施方案中,治疗剂可选自泼尼松、羟孕酮、甲羟孕酮、己烯雌酚、他莫昔芬、睾酮和氨鲁米特。

[0089] 在其中治疗剂是前药的实施方案中,治疗剂可选自含磷酸酯前药、含硫代磷酸酯的前药、含硫酸酯的前药、含肽的前药、含内酰胺的前药、含任选取代的苯氧乙酰胺的前药、含任选取代的苯基乙酰胺的前药、5-氟胞嘧啶和5-氟尿苷前药,其可转化为更有活性的细胞毒性游离药物。

[0090] 治疗剂可以各种方式附接至载体分子。在一些实施方案中,一个或多个系链可缀合至骨架分子,和螯合剂可缀合至一个或多个系链(例如,氨基封端的系链的氨基)。螯合剂可用于将治疗剂与其结合。合适的螯合剂包括本领域技术人员已知的或后面开发的螯合剂,例如四氮杂环十二烷四乙酸(DOTA)、巯基乙酰甘氨酸甘氨酸甘氨酸(MAG3)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、二巯基琥珀酸、二苯基乙二胺、卟啉、亚氨基二乙酸和乙二胺四乙酸(EDTA)。

[0091] 本文描述的大分子化合物可使用各种药学上可接受的载体和媒介中的任何一种,以各种方式给予。例如,包含具有与其附接的一个或多个可检测部分和/或治疗剂的载体分子与药学上可接受的载体的组合的药物制剂可通过静脉内注射、皮下注射、皮内注射、实质引入、吸入、肺灌洗、栓剂或口服、舌下、颅内、眼内、鼻内或耳内引入给予。

[0092] 在用于诊断和/或治疗结核病的实施方案中,可检测部分包含 ^{68}Ga ,和治疗剂包含 ^{68}Ga 和/或Ga。在实施方案中,可提供用于同时诊断和治疗结核病的组合物,其中 ^{68}Ga 和Ga(即,非放射性Ga)二者缀合至载体分子。

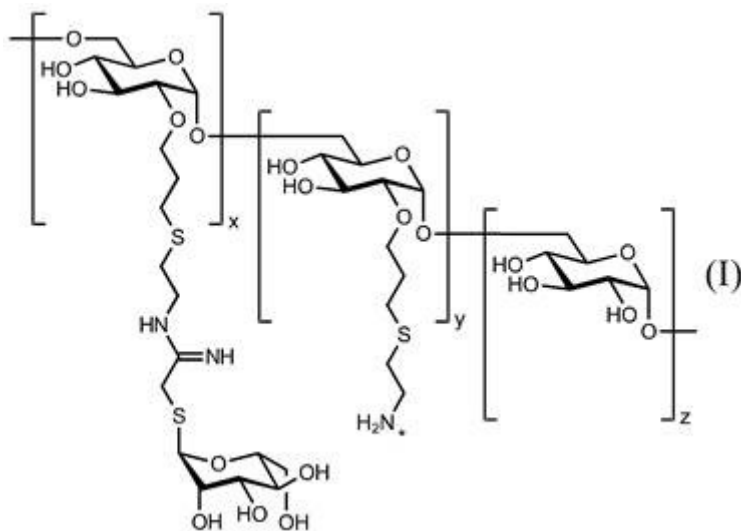
[0093] 本领域技术人员已知的或随后发现的各种其它接头可用于代替 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$,或者除了 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 之外,还可使用这些其它接头。这些包括,例如,双官能接头基团例如烷撑二胺($\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}_2$),其中r是2-12;氨基醇($\text{HO}-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}_2$),其中r是2-12;氨基硫醇($\text{HS}-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}_2$),其中r是2-12;任选羧基-保护的氨基酸;乙二醇和聚乙二醇($\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,其中n是1-4)。合适的双官能二胺包括乙二胺、1,3-丙二胺、1,4-丁二胺、亚精胺、2,4-二氨基丁酸、赖氨酸、3,3'-二氨基二丙基胺、二氨基丙酸、N-(2-氨基乙基)-1,3-丙二胺、2-(4-氨基苯基)乙胺和类似的化合物。一种或多种氨基酸也可用作双官能接头分子,例如 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸或半胱氨酸,或寡肽,例如二-或三-丙氨酸。

[0094] 其它双官能接头包括:

- $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}-$, 其中r是2-5,
- $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}-$, 其中r是2-5,
- $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,
- $-\text{NH}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$,
- $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})-$,
- $-\text{S}-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-$, 其中r是1-5,
- $-\text{S}-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}-$, 其中r是2-5,
- $-\text{S}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, 其中r是1-5,
- $-\text{S}-(\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}(\text{O})-$,

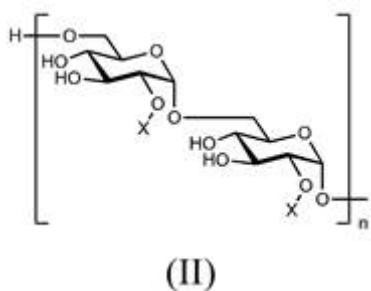
—S—(CH₂)—CH(COOH)—NH—,
 —O—CH₂—CH(OH)—CH₂—S—CH(CO₂H)—NH—,
 —O—CH₂—CH(OH)—CH₂—S—CH(NH₂)—C(O)—,
 —O—CH₂—CH(OH)—CH₂—S—CH₂—CH₂—NH—,
 —S—CH₂—C(O)—NH—CH₂—CH₂—NH—,和
 —NH—O—C(O)—CH₂—CH₂—O—P(O₂H)—。

[0095] 在本发明中有用的构建体的例子包括甘露糖基氨基葡聚糖(MAD),例如替马诺塞和m-替马诺塞。在一些实施方案中,具有至少一个附接于其上的CD206靶向部分的葡聚糖-基部分可以是式(I)化合物:



其中*指示诊断或治疗部分可附接的点。在某些实施方案中,诊断或治疗部分可通过接头附接。在某些实施方案中,x可在约10-约25、约5-约25、约10-约20、约15-约25、约15-约20之间和在其之间的范围内。在一些实施方案中,y可在约35和约70、约40和约70、约50和约65之间,和在其之间的范围内。在一些实施方案中,z可以在约40-约70、约50-约65、约50-约60之间和在其之间的范围内。

[0096] 在其它实施方案中,本发明的化合物可以是式(II)化合物:



其中

每个X独立地为H、L₁-A或L₂-R;每个L₁和L₂独立地为接头;

每个A独立地包含检测标记或H;

每个R独立地包含CD206靶向部分或H;和

n是大于零的整数。

[0097] 在某些实施方案中,L₁是如上所述的接头。在某些实施方案中,L₂是如上所述的接

头。

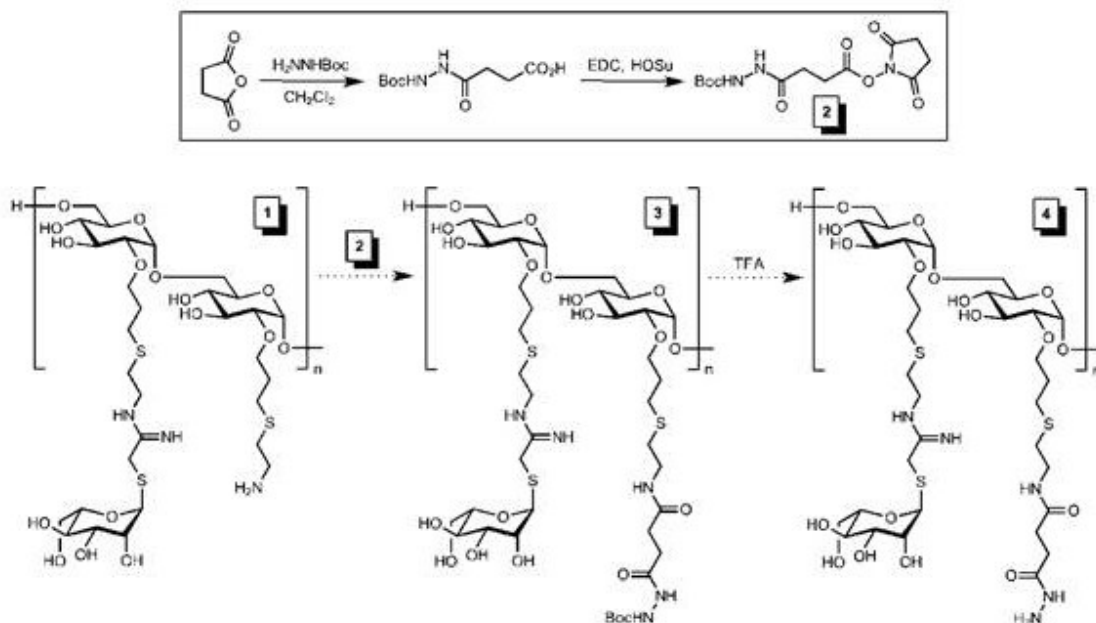
[0098] 在一些实施方案中,本文描述的化合物的剂量可包括在约5-500 μg 之间的化合物,约200-300 μg 之间的化合物,约100-300 μg 之间的化合物,约100-200 μg 之间的化合物,约50-400 μg 的化合物,约125-175 μg 的化合物,约150 μg 的化合物和在其之间的范围内的化合物。在某些实施方案中,放射标记的量可以改变以影响剂量的放射性。例如,约0.1-50mCi、约0.5-10 mCi、约10-50 mCi、约10 mCi、约5-25 mCi、约1-15mCi和在其之间的范围内的放射性。

[0099] 合成

除了文献中已知、在实验部分中举例说明或对本领域技术人员来说是明确的其它标准操作之外,本发明的化合物还可以通过利用公开方案中所示的反应来制备。提供了以下实例,以便可以更充分地理解本发明,这些实例仅仅是说明性的,不应被解释为限制。为了清晰起见,可以显示具有较少取代基的实例,其中在本文公开的定义下允许多个取代基。

[0100] 设想了每一种公开的方法可以进一步包括额外的步骤、操作和/或组分。还设想了在本发明中可以任选地省略任何一个或多个步骤、操作和/或组分。应理解所公开的方法可被用来提供所公开的化合物。还应理解,所公开的方法的产物可用于公开的组合物、试剂盒和用途。

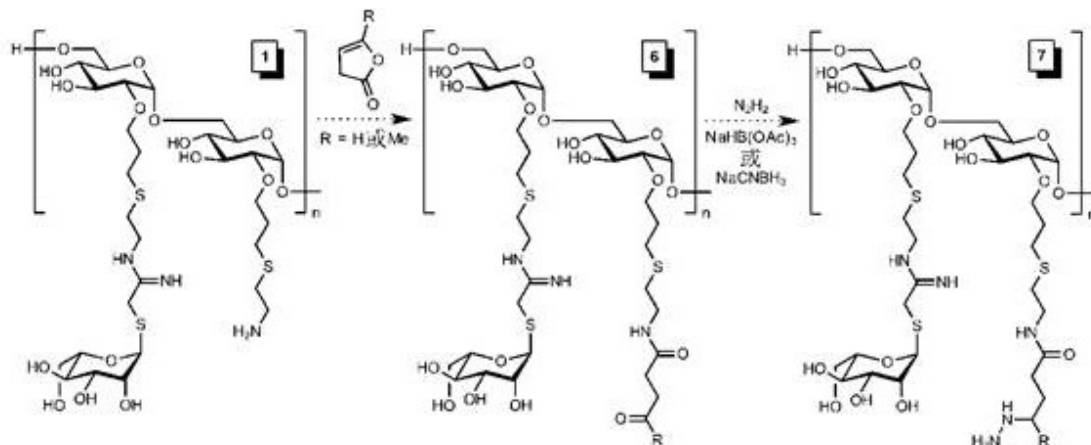
[0101] 本发明的化合物可以通过本领域普通技术人员已知的多种方法合成。例如,接头2可以通过肼基甲酸叔丁酯打开琥珀酸酐环来合成。用EDC偶联剂将得到的羧酸转化为相应的N-羟基琥珀酰亚胺 (NHS) 酯。然后用接头2通过形成酰胺键使MAD官能化。然后,可以在稀酸性条件(通常为DMSO中的30-40%三氟乙酸)下去除Boc保护基团,得到4。为了避免葡聚糖骨架中存在的糖苷键发生任何不必要的断裂,需要稀酸性条件。所得到的官能化MAD可以通过尺寸排阻过滤来纯化。



[0102] 方案1:用于修饰MAD的合成途径A

作为选择,依据本发明的化合物可依据方案2合成。在无水条件下,MAD的游离伯胺基团可与过量的内酯反应。未反应的内酯可以在减压下除去,得到修饰的MAD 6。使用氰基硼氢

化钠或三乙酰氧基硼氢化钠作为还原剂,通过还原胺化反应可制得相应的胍衍生物7。



[0103] 方案2:用于修饰MAD的合成途径B

诊断和/或治疗部分与MAD衍生物4或7的缀合可如方案3所示。通过在水酸性条件或含水酸性条件下形成脲键,MAD衍生物4或7可与诊断或治疗部分缀合。本文描述的组合物实施方案的实例在图8中提供。

[0104] 本领域普通技术人员可以根据本公开内容来识别合成本发明的化合物的其它方法。

[0105] 如本文所用的,甘露糖基化葡聚糖分子构建体(MDMC)可以是一类共享以下特性的化合物:

1. 包含葡聚糖的骨架,
2. 附接于葡聚糖骨架的葡萄糖部分的分子系链,
3. 附接于分子系链的一部分的甘露糖,
4. 附接于未被甘露糖部分占据的分子系链的一个或多个诊断和/或治疗部分,
5. 除了甘露糖之外,其它糖部分也可任选地加入到未被甘露糖部分或诊断和/或治疗部分占据的分子系链中。

[0106] 实施方案还可包括在各种大小的葡聚糖骨架(包括但不限于10千道尔顿葡聚糖)上构建的甘露糖基化葡聚糖构建体,在葡聚糖骨架上构建替马诺塞。不同大小的甘露糖基化葡聚糖构建体可显示不同的性能特征,具有各种功用。例如,较小的甘露糖基化构建体可更容易渗透至肿瘤中,提供更大的肿瘤定位和更大的肿瘤特异性信号(放射性或荧光)。较小的构建体也可更迅速地排泄到尿中,这将预期缩短构建体的血浆停留时间。这种较短的血浆停留时间将预期降低与肿瘤成像相关的非特异性背景。或者,在大于10千道尔顿的葡聚糖骨架上构建的甘露糖基化葡聚糖可具有比替马诺塞更长的血浆停留时间。较长的血浆停留时间可增加构建体进入和渗透肿瘤的机会,导致更大的肿瘤特异性信号,即使构建体可能更慢地渗透肿瘤。

[0107] 实施方案还可包括具有各种数量的甘露糖部分的甘露糖基化葡聚糖构建体,只要甘露糖部分的数量足以促进与CD206和/或肿瘤相关巨噬细胞的高亲和力相互作用。此外,实施方案可包括甘露糖基化葡聚糖构建体,其中甘露糖部分、DTPA和/或任何其它一个或多个化学部分通过任何化学组成的化学系链或接头,包括但不限于用于替马诺塞的胺封端的系链,附接至葡聚糖骨架。

[0108] 本文描述的组合物可用于检测原发性肿瘤和转移。该检测可通过定位甘露糖基化葡聚糖构建体至肿瘤相关巨噬细胞 (TAM)、骨髓衍生的抑制细胞 (MDSC) 和表达CD206的其它肿瘤相关免疫细胞来实现。在某些实施方案中,转移可以是肝转移。在某些实施方案中,本文描述的组合物可用于成像肿瘤。在一些实施方案中,成像用于与乳腺癌不相关的肿瘤。

[0109] 本文描述的某些实施方案可包括用于成像肿瘤的组合物,包含:^{99m}Tc-替马诺塞,其中所述组合物用于成像肿瘤。一些实施方案包括用于成像一种或多种肿瘤的组合物,包含:^{99m}Tc-替马诺塞,其中所述组合物用于成像一种或多种肿瘤。

[0110] 一些实施方案包括包含葡萄糖部分的甘露糖基化葡聚糖分子构建体,其包含:包含葡聚糖的骨架、至少一个附接至葡聚糖骨架的葡萄糖部分的系链、至少一个附接至所述至少一个系链的一部分的甘露糖;和一个或多个附接至所述至少一个系链的检测部分。在某些实施方案中,所述至少一个系链不被任何甘露糖部分占据。在一些实施方案中,至少一个其它糖部分可添加至所述至少一个系链,其中所述至少一个其它糖不被甘露糖部分、诊断或治疗部分占据。

[0111] 某些实施方案包括成像肿瘤的方法,包括:给予受试者包含葡聚糖骨架的化合物,所述葡聚糖骨架具有与其附接的一个或多个CD206靶向部分和一个或多个诊断部分;和使用具有或没有基于x射线的计算机技术 (CT) 的单光子发射计算机技术 (SPECT) 或正电子发射断层摄影术 (PET) (即, SPECT/CT或PET/CT), 成像所述受试者,其中图像包含所述化合物在受试者的一种或多种肿瘤中的摄取的视觉指示。在一些实施方案中,受试者的成像可使用平面 γ 成像进行,其中图像包含所述化合物在受试者的一种或多种肿瘤中的摄取的视觉指示。在某些实施方案中,所述方法用于成像不是乳腺癌的结果的肿瘤。在某些实施方案中,所述组合物进一步包含治疗剂。

[0112] 某些实施方案包括成像肿瘤的方法,包括:给予受试者包含葡聚糖骨架的化合物,所述葡聚糖骨架具有与其附接的一个或多个CD206靶向部分和一个或多个治疗部分;和使用具有或没有基于x射线的计算机技术 (CT) 的单光子发射计算机技术 (SPECT) 或正电子发射断层摄影术 (PET) (即, SPECT/CT或PET/CT), 成像所述受试者,其中图像包含所述化合物在受试者的一种或多种肿瘤中的摄取的视觉指示。在一些实施方案中,受试者的成像可使用平面 γ 成像进行,其中图像包含所述化合物在受试者的一种或多种肿瘤中的摄取的视觉指示。在某些实施方案中,所述方法用于成像不是乳腺癌的结果的肿瘤。

[0113] 在一些实施方案中,肿瘤可在任何解剖学部位处检测或成像。在某些实施方案中,检测和/或成像的肿瘤是内脏肿瘤。在某些实施方案中,检测和/或成像的肿瘤是转移性肿瘤。在某些实施方案中,内脏肿瘤是选自肺、结肠直肠、肾、卵巢、前列腺、睾丸、胰腺、淋巴瘤等的癌症的结果。在某些实施方案中,内脏肿瘤是原发性肿瘤。在某些实施方案中,转移性肿瘤是选自肺、结肠直肠、肾、卵巢、前列腺、睾丸、胰腺、淋巴瘤等的癌症的结果。在一些实施方案中,转移性肿瘤可在与原发性癌症相同的组织类型中发生(例如,在肝内转移)。在某些实施方案中,转移性肿瘤在不同于先前存在的原发性癌症的组织中(例如,转移性肿瘤可在肝中检出,而受试者可初始具有与结肠直肠癌相关的一种或多种肿瘤)。

[0114] 本文描述的某些实施方案包括用于检测一种或多种转移性肿瘤的组合物,包含:^{99m}Tc-替马诺塞,其中所述组合物用于检测一种或多种转移性肿瘤。某些实施方案可包括用于量化肿瘤的大小(包括估计其质量和大小)的组合物。

[0115] 某些实施方案可包括用于成像肿瘤相关巨噬细胞的组合物。某些实施方案可包括包含用于成像肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 的诊断部分的组合物。在某些实施方案中,本文描述的组合物和方法不用于确定肿瘤边缘。在某些实施方案中,本文描述的组合物和方法不用于手术中。在某些实施方案中,本文描述的组合物和方法不用于靶向树突细胞。

[0116] 某些实施方案可包括包含甘露糖基化葡聚糖构建体的组合物。某些实施方案可包括包含葡聚糖骨架的组合物,所述葡聚糖骨架具有与其附接的一个或多个CD206靶向部分和一个或多个诊断部分。某些实施方案可包括包含葡聚糖骨架的组合物,所述葡聚糖骨架具有与其附接的一个或多个CD206靶向部分和一个或多个治疗部分。某些方法可包括以下步骤:给予受试者包含葡聚糖骨架的组合物,所述葡聚糖骨架具有一个或多个CD206靶向部分和一个或多个诊断部分;使用SPECT/CT成像受试者;和确定肿瘤相关巨噬细胞的存在。某些实施方案可进一步包括量化肿瘤相关巨噬细胞的数量步骤。某些实施方案包括鉴定肿瘤的存在步骤。某些实施方案包括鉴定以前存在的肿瘤的转移步骤。某些实施方案包括给予本文描述的包含治疗剂的组合物的步骤,用于给予治疗剂至肿瘤。某些实施方案包括给予本文描述的包含治疗剂的组合物的步骤,用于给予治疗剂至转移性肿瘤。

实施例

[0117] 实施例1

在第一个实验中,评估4T1.2/Balb-c同系基因型小鼠乳腺癌模型的使用荧光部分Cy5.5标记的替马诺塞的特异性定位。根据方案,四只6-8周龄的雌性Balb/c小鼠在它们的上背部在它们的肩胛骨之间通过皮下注射,用培养繁殖的4T1细胞接种。当肿瘤达到约0.5-1.0 cm直径时,用4 μ g (0.2 nM) 的Cy5.5 (Cy5.5) 标记的替马诺塞,静脉内注射3只小鼠至它们的尾静脉。每个替马诺塞分子大约1.5个Cy5.5部分。注射后24小时,将动物人道安乐死和评估Cy5.5特异性荧光。携带4T1.2肿瘤但未用Cy5.5-替马诺塞注射的一只动物也被人道安乐死并评估自发荧光和用作自发荧光的对照。在暴露于640 nm激发源下检查动物的荧光。动物的图像显示于图1至图4。获得完整动物图像,之后将小鼠尸体解剖以暴露各个器官,然后将它们分别成像。

[0118] 图4显示的动物未用Cy5.5-替马诺塞注射和用作自发荧光对照。该图像显示来自动物的毛皮以及来自其腹部的自发荧光。动物的尸体解剖揭示,观察到的来自腹部的荧光是来自肠的自发荧光的结果,可能归因于它们的饲料制剂。所有四只动物显示它们的毛皮和肠的自发荧光,其与它们暴露于Cy5.5-替马诺塞无关。未用Cy5.5-替马诺塞注射的动物背部上的肿瘤未显示自发荧光。动物4 (无Cy5.5-替马诺塞) 的图像明显不同于其它3只小鼠的图像,因为在所有三只用Cy5.5-替马诺塞注射的小鼠中,通过皮肤和毛皮观察到来自用Cy5.5-替马诺塞注射的小鼠的所有肿瘤的Cy5.5介导的荧光,清楚证明了Cy5.5-替马诺塞可检测定位至肿瘤。图1-4是在小鼠中观察的Cy5.5荧光的假彩色表示,其中黄色的强度是毛皮的自发荧光(红色)的大约3倍。

[0119] 将已用Cy5.5-替马诺塞注射的小鼠解剖,和评估它们的器官和肿瘤的Cy5.5介导的荧光。从之前完成的在已静脉内注射^{99m}Tc-替马诺塞的野生型健康大鼠中进行的生物分布研究已知,相当大部分的注射剂量迅速定位至肝、肾和脾器官,已知大量的表达CD206的细胞通常位于这些器官中。大多数未定位至这些器官的注射的^{99m}Tc-替马诺塞排泄到尿

中。在大鼠中进行的这些研究中, ^{99m}Tc -替马诺塞定位至肝比任何其它器官高得多, 其中比脾更多定位至肾。在用Cy5.5-替马诺塞注射和符合来自大鼠的生物分布结果的所有3只小鼠中, Cy5.5-替马诺塞显著定位至肝、肾和脾, 其中肝显示最高密度的定位, 接着是肾, 然后是脾。在图5中, 将来自小鼠#1 (图1) 的这三种器官的荧光与小鼠#1的解剖肿瘤相比较。来自肿瘤的荧光与从脾发出的荧光相当。对于从已用Cy5.5-替马诺塞注射的其它两只小鼠取出的器官和肿瘤, 观察到类似的结果。重要的是, 未用Cy5.5-替马诺塞注射的第四只小鼠的肝、肾、脾和肿瘤的自发荧光测量显示, 在Cy5.5-替马诺塞注射的小鼠的器官和肿瘤中观察到的荧光水平大于对于来自未注射小鼠的这些组织观察到的自发荧光大约1个数量级。

[0120] 在某些实施方案中, 所述组合物和方法可用于成像肿瘤。某些实施方案可用于成像非恶性肿瘤细胞。在某些实施方案中, 本文使用的组合物和方法不使用PET扫描。某些实施方案可使用SPECT成像。本文描述的一些实施方案不包括为本文描述的任何成像目的而使用任何抗体片段。在一些实施方案中, 患者可在24小时内接受多次注射。在某些实施方案中, 患者可接受数次注射而没有经历任何过敏反应。本文描述的一些实施方案可用于预测免疫疗法方案的性能。在一些实施方案中, 肿瘤中的CD206 TAM密度可用于预测患者对特定免疫疗法的反应。

[0121] 实施例2

两个具有同步肝转移的结肠直肠癌 (CRC) 患者给予静脉内注射 ^{99m}Tc 替马诺塞, 接着SPECT/CT成像。 ^{99m}Tc 替马诺塞以 $50\mu\text{g}/2\text{mCi}$ ^{99m}Tc 的剂量给予第一个受试者。第二个受试者接受以 $200\mu\text{g}/2\text{mCi}$ ^{99m}Tc 的剂量给予的 ^{99m}Tc 替马诺塞。另外, 每个受试者初始在FDG给予后使用PET/CT成像筛选以鉴定肝损害。然后给予 ^{99m}Tc 替马诺塞, 并然后在注射后4-6小时进行受试者腹部的PET/CT成像。在注射后2-8天进行安全性随访。

[0122] 第一个受试者是26岁女性, 具有转移性CRC以及同步定位和弥散性肝转移。第一个受试者的在先PET/CT (预处理) 扫描显示7-9个损害。FDG PET/CT前10天和接受 ^{99m}Tc 替马诺塞前14天, 第一个受试者经历12次化疗期的大约9次。在受试者腹部 (包括肝) 的FDG PET/CT图像上观察到两个肝转移。 ^{99m}Tc 替马诺塞定位在比用FDG PET/CT观察到的更大转移的区域中。图6显示与给予 ^{99m}Tc 替马诺塞后获得的结果相比, 给予FDG PET/CT后获得的结果。该实施例的结果证实了静脉内给予的 ^{99m}Tc 替马诺塞的剂量的安全性和耐受性。

[0123] IV注射 ^{99m}Tc 替马诺塞是良好耐受的。未观察到不良的药物反应。FDG-PET/CT图像 (1A, 红色圆) 显示在右肝叶中的单个代谢活性肿瘤灶。在远端食管中鉴定了偶发炎性活动 (1A, 蓝色圆)。除了其它肿瘤的在先组织学评价之外, ^{99m}Tc 替马诺塞-SPECT/CT图像 (1B, 绿色圆) 表明在转移周围存在TAM (CD206+巨噬细胞)。

[0124] 在图6中标记为A的圆显示从FDG给予和成像获得的受试者1的肝的右肝叶中的单个代谢活性肿瘤灶。在图6中标记为B的圆对应于从FDG给予的成像获得的远端食管偶发炎性活动。在图6中标记为C的圆显示基于其它肿瘤的在先组织学评价的肝转移周围存在TAM。

[0125] 第二个受试者是59岁女性, 具有转移性结肠直肠癌以及同步定位和弥散性肝转移。受试者的第二轮化疗后10天获得FDG PET/CT图像, 其中发现一个肝转移。接受 ^{99m}Tc 替马诺塞前10天, 第二个受试者经历她的第三轮化疗。发现在转移周围的定位。图7显示与给予 ^{99m}Tc 替马诺塞相比, 从给予FDG获得的比较性结果。在图7中用标记为A的箭头标示的圆显示使用F-18 FDG PET/CT成像获得的肿瘤细胞的鉴定。图7的下一半显示的图像包含从使

用 ^{99m}Tc 替马诺塞成像获得的图像。图7中标记为B的箭头指向肿瘤块的病灶,和周围的较暗区域显示在肝中在转移周围存在TAM。在该实验中,在先组织学评价允许得出结论,这些较暗区域事实上是转移周围的TAM,证实了当使用 ^{99m}Tc 替马诺塞和本公开内容描述的其它组合物成像时,本发明能够鉴定转移和肿瘤灶的能力的改进。

[0126] 甘露糖基化构建体,例如本文论述的甘露糖基化构建体,包括 ^{99m}Tc 替马诺塞和FDG都是与肿瘤生物学和进展有关的分子标记。图6显示的结果表明, ^{99m}Tc 替马诺塞结合可检测肝转移周围的TAM。在转移性肝CRC中TAM成像的诊断、预后和治疗意义仍是确定的,但基于甘露糖基化的试剂可用于帮助用治疗有效载荷靶向TAM,其中可通过甘露糖基化-构建体成像直接监测反应。

[0127] 尽管上文已经详细论述了用于检测和治疗肿瘤的数种组合物和方法,但应理解,所述的组合物、特征、配置和使用组合物的方法不仅仅限于上文提供的范围。

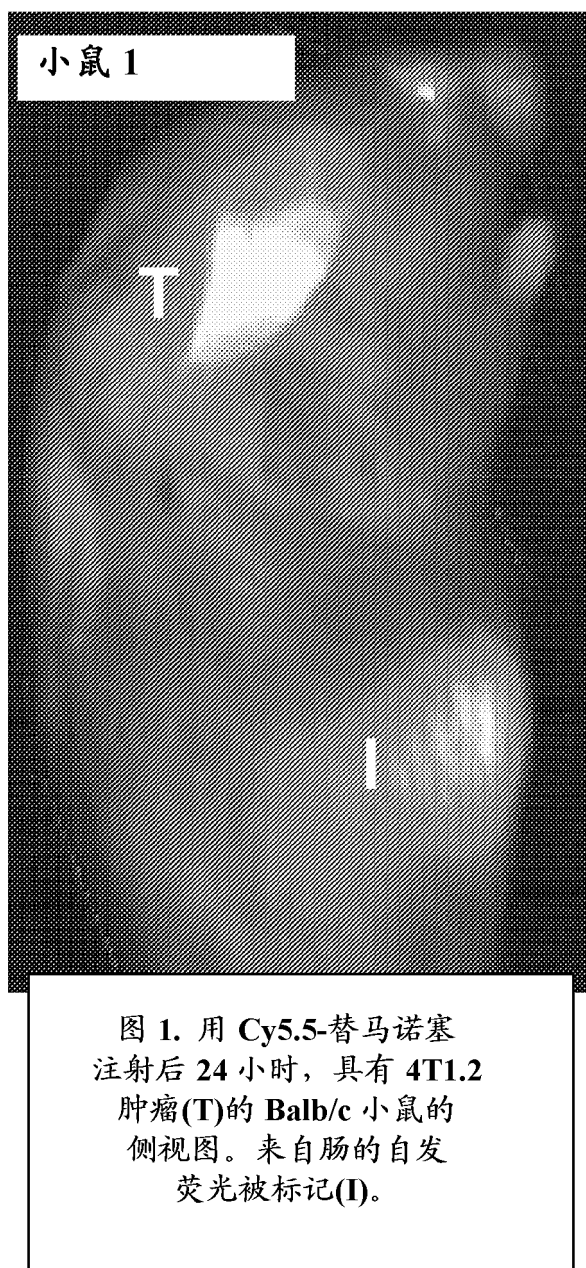


图 1

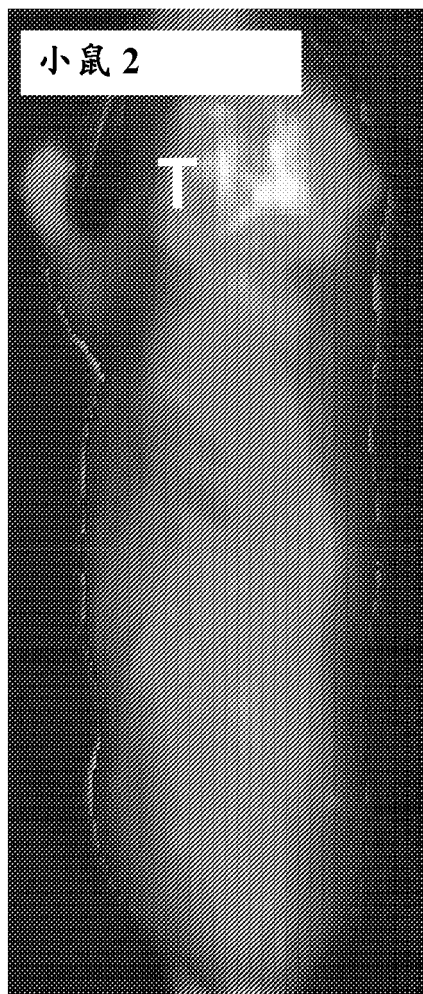


图 2. 用 Cy5.5-替马诺塞
注射后 24 小时，具有
4T1.2 肿瘤(T)的 Balb/c
小鼠的背视图。

图 2

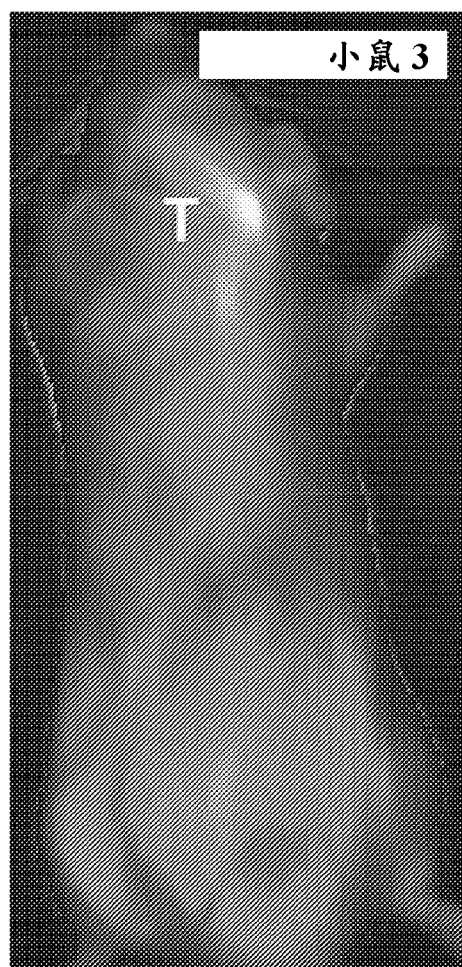


图 3. 用 Cy5.5-替马诺塞注射后 24 小时，具有 4T1.2 肿瘤(T)的 Balb/c 小鼠的背视图。

图 3

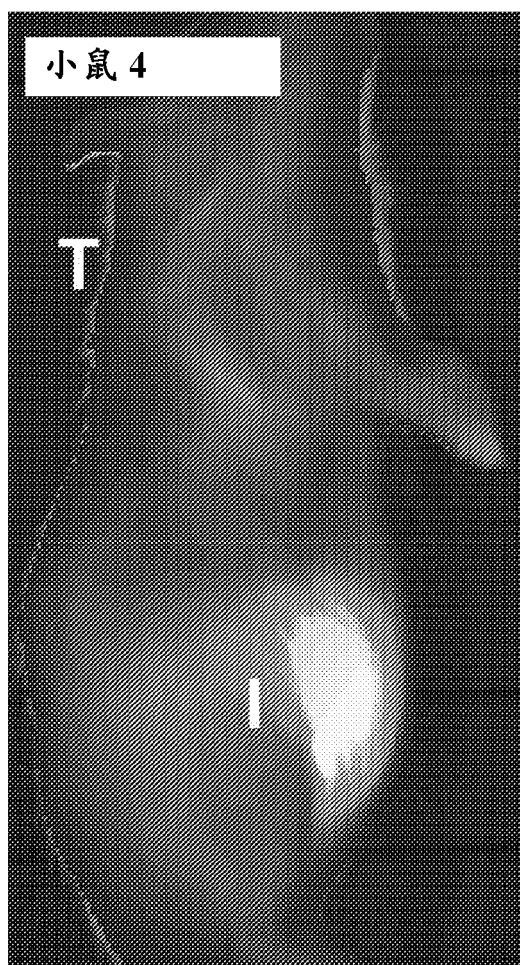


图 4. 具有 4T1.2 肿瘤(T) 的 Balb/c 小鼠的侧视图。
该动物未用 Cy5.5-替马诺
塞注射(自发荧光对照)。
来自肠的自发荧光被标记(I)。

图 4

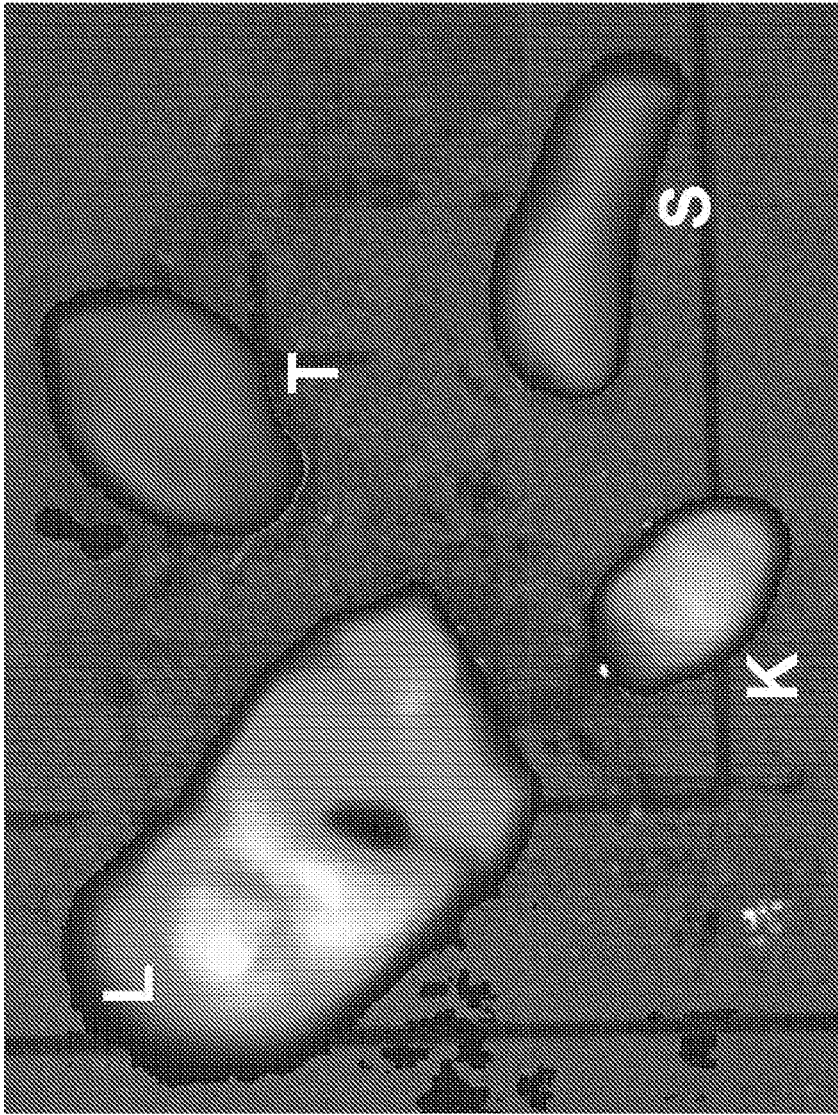


图 5. 假彩色图像, 其显示来自图 1 显示的 Cy5.5-替马诺塞注射的小鼠的解剖的肝(L)、脾(S)和肿瘤(T)的 Cy5.5 荧光的强度。肝的荧光强度是肿瘤的大约 3 倍。肿瘤的荧光是大约 10 倍背景。

图 5

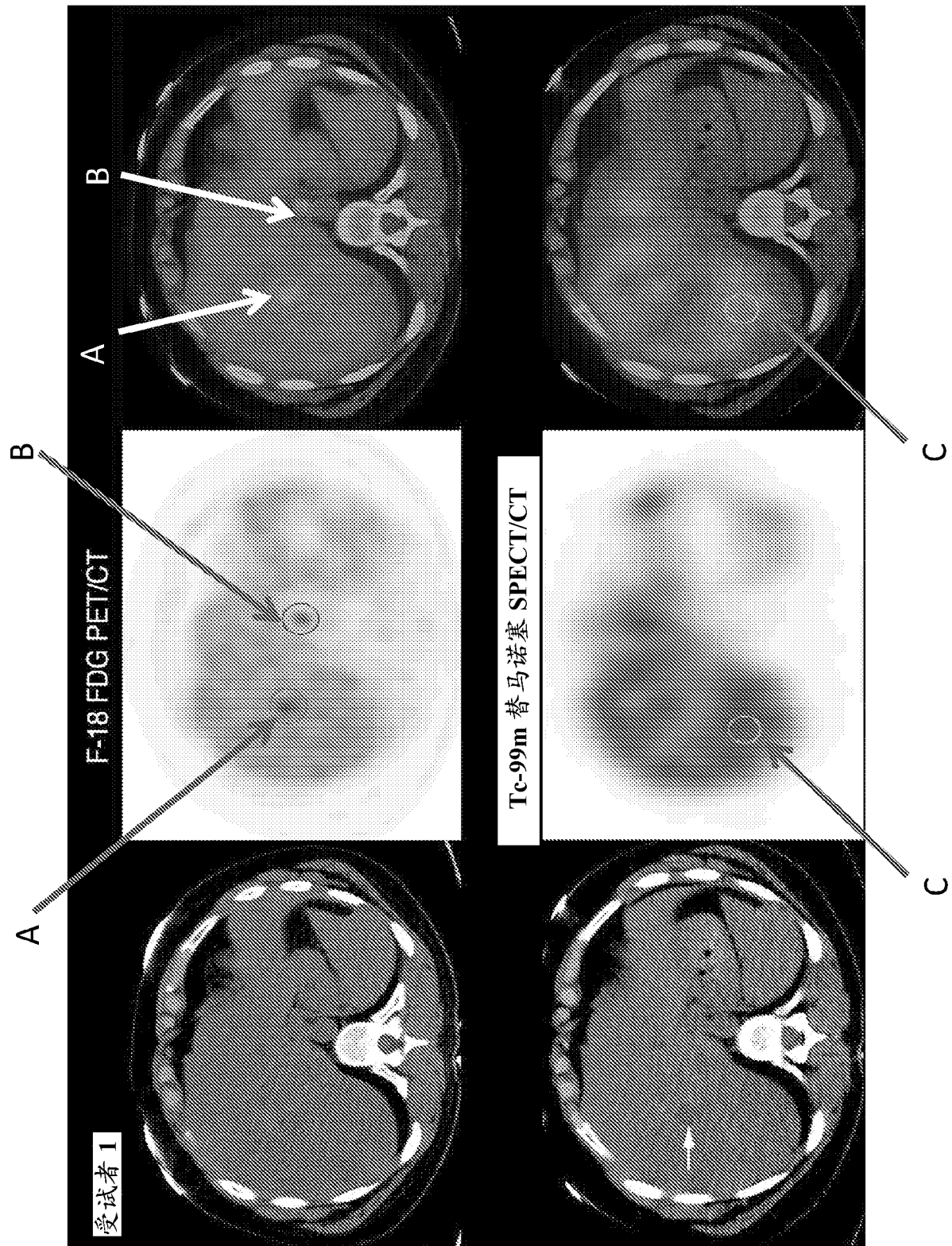


图 6

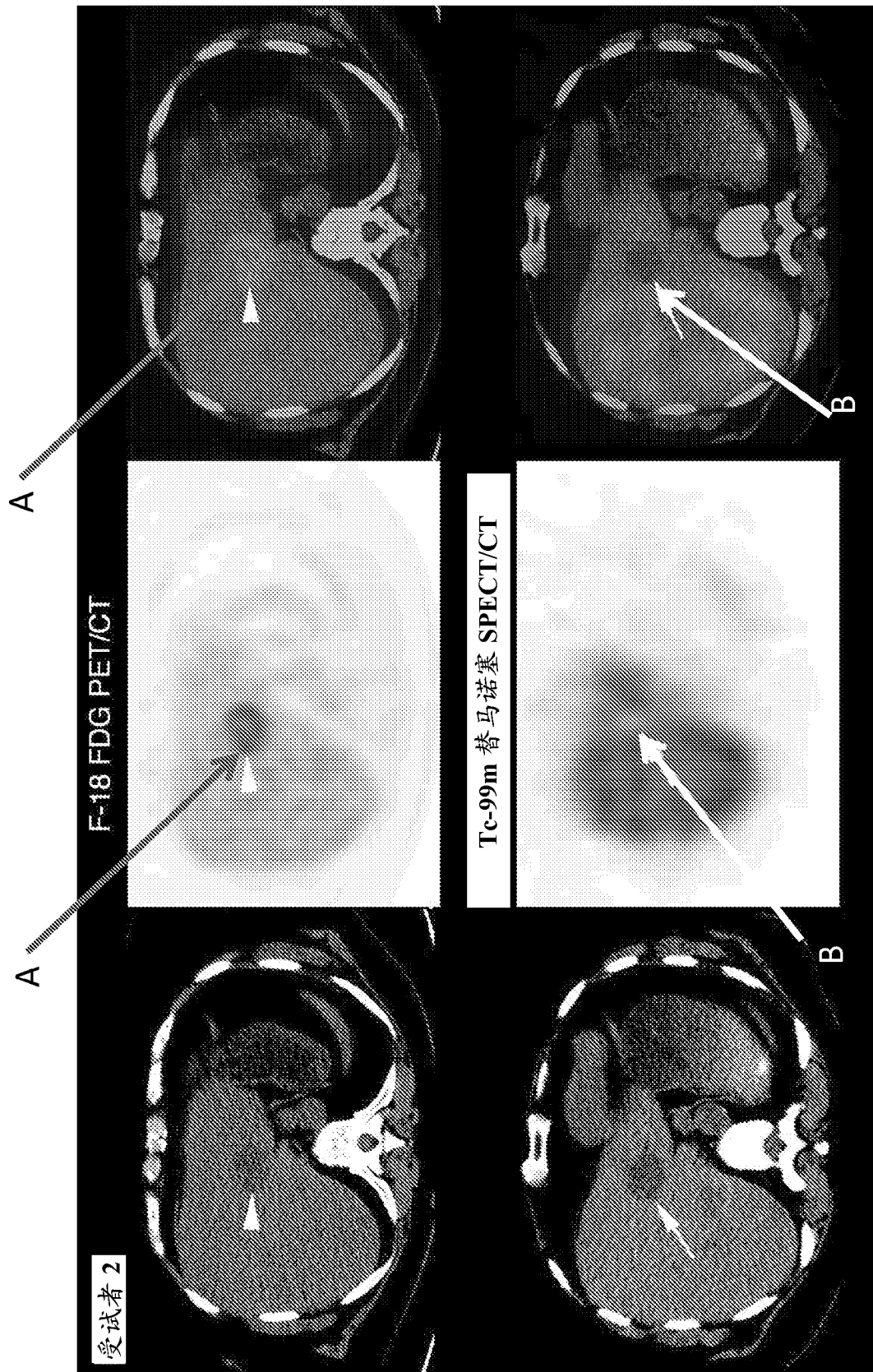


图 7

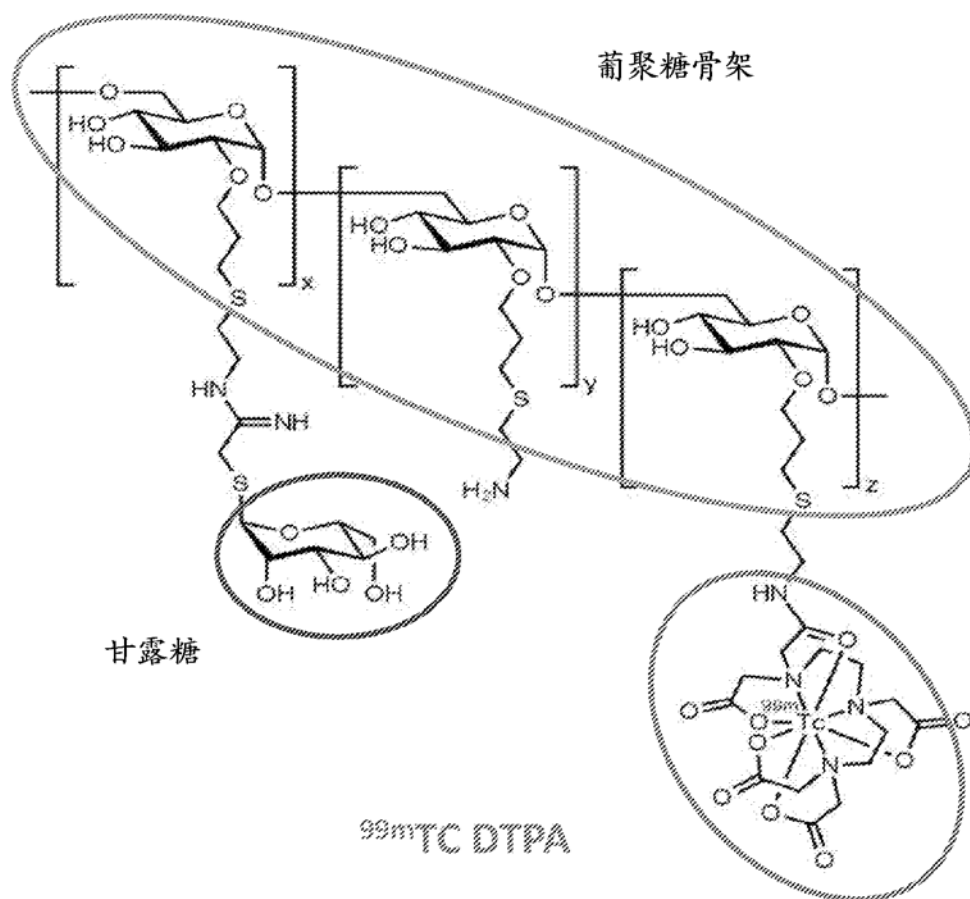


图 8