



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109963874 A

(43)申请公布日 2019.07.02

(21)申请号 201780071480.2

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限

(22)申请日 2017.10.25

公司 11002

(30)优先权数据

代理人 罗达 安玉

62/412,938 2016.10.26 US

(51)Int.Cl.

C07K 16/30(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07K 16/18(2006.01)

2019.05.17

G01N 33/574(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/058267 2017.10.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/081254 EN 2018.05.03

(71)申请人 西尔欧集团

地址 美国犹他州

(72)发明人 史蒂文·D·延森

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

靶向并通过辐射能分解癌症的癌症结合着色肽

(57)摘要

本发明公开一种化合物，其可包含在白光下人眼色彩可见的着色部分。该化合物可以构造为与癌细胞结合并使健康组织内的聚集最小化。该化合物可以容易地吸收一种波长的光，所述波长的光与发射所述波长或所述波长附近的光的辐射能量源相匹配。

1. 一种化合物, 其包括:

在白光下人眼色彩可见的着色部分, 其中所述化合物被构造为与癌细胞结合并使健康组织内的聚集最小化; 且

其中所述化合物容易吸收一种波长的光, 所述波长的光与发射所述波长或所述波长附近的光的辐射能量源相匹配。

靶向并通过辐射能分解癌症的癌症结合着色肽

技术领域

[0001] 本发明公开了靶向并通过辐射能 (radian energy) 分解癌症的癌症结合着色肽和相关方法。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2016年10月26日提交的第62/412,938号美国临时申请的权益，该临时申请通过引用整体并入本文。

发明内容

[0004] 本发明的实施方案提供了靶向并通过辐射能分解癌症的癌症结合着色肽和相关方法。

具体实施方式

[0005] 靶向并结合癌细胞的生物活性化合物的发现提供了一种更好地检测和鉴定肿瘤病灶的新方法。一旦在生物宿主中发现癌症，医疗专业人员通常进行手术以将其去除。手术去除肿瘤病灶是有风险的，因为当在肿瘤处或肿瘤附近切割时有使癌细胞移动的风险，不幸的是，这会使癌细胞通过血流输送到全身。移动的癌细胞通常聚集在淋巴结内，癌症从淋巴结继续扩散到全身。化疗的一个主要功能是控制由手术后移动的细胞引起的癌症扩散。所需要的是这样的装置和方法，其不需要外科切割肿瘤而将肿瘤去除。

[0006] 当外科医生去除癌性病灶时，他们通常去除肿瘤周围的部分健康组织，以避免切割肿瘤本身，因为切割肿瘤本身实际上会使大量的癌细胞移动。当前的手术方法在去除癌性病灶时有意去除大面积的健康生物组织。所需要的是这样的装置和方法，其特异性靶向癌细胞同时使健康细胞和组织或多或少地保持完整。

[0007] 本发明利用在白光下可见的着色肽，其中肿瘤实际上被各种颜色着色，例如：蓝色、绿色、黄色、橙色、紫色等。

[0008] 本发明提供一种对癌细胞进行色彩识别和标记以进行破坏同时使健康生物组织不被标记的方法。本发明对癌细胞进行标记，使它们比未标记的健康细胞和组织更容易通过吸收辐射能而分解。将被吸收的能量的量设计为足以破坏被标记的细胞的量，细胞实际上进行燃烧并产生燃烧的副产物。本发明提供一种可视地定位和识别/界定肿瘤病灶的方法，以将辐射能量源引导到治疗部位。本发明的一个实施方案在同一化合物中包含以下所有特征：

[0009] a) 一种化合物，当其被引入宿主血流中时倾向于聚集并结合癌性细胞和组织，同时使健康细胞和组织内的聚集最小化。

[0010] b) 一种化合物，该化合物容易吸收一种波长的光，所述波长的光与发射相同波长或近似波长的光的辐射能量源相匹配。

[0011] c) 一种化合物，其包含在白光下人眼色彩可见的着色部分。

[0012] 本发明利用已知在肿瘤病灶中具有聚集能力的肽、多肽和蛋白质作为生物活性化

合物。本发明的一个实施方案优选一组与纤维蛋白原和纤维蛋白结合的肽、多肽和蛋白质。在第8,513,380号美国专利中公开了具有与纤维蛋白原和纤维蛋白结合的亲和力的肽、多肽和蛋白质的列表，其内容通过引用整体并入本文。第8,513,380号美国专利还公开了在实践中应用时制造和发现其他肽的方法。当被引入血流中时，这些肽倾向于与癌细胞结合，同时使健康细胞保持独立且未结合。

[0013] 设计本发明的一个实施方案以使生物体充满着色肽，其中所述肽在癌细胞内聚集，实际上标记癌细胞以进行分解。一旦被标记，就用辐射能对癌性病灶进行辐射，其中结合的着色肽容易吸收入射的辐射并将能量转化为热量。以足够的能量对癌性病灶进行辐射，使得带有肽标记的细胞进行燃烧并产生燃烧的副产物。本发明的一个实施方案选择具有易被肽吸收的波长的辐射能量源，其中吸收效率为20-100%。本发明的另一个实施方案选择具有易被肽吸收的波长的辐射能量源，其中吸收效率为60-100%。

[0014] 本发明的优选实施方案选择最不可能被健康生物组织吸收并同时使肽的吸收最大化的辐射能量源，其中健康的未标记细胞不太可能被入射的辐射破坏，因为它们对辐射能量源的吸收性明显较小；其中辐射能量在包括大得多的消散面积的整个深的柱形(deep column)健康组织中消散。

[0015] 通过该方法，可以将肽引入患者的血流中，其中肽聚集在癌性病灶内而不是健康细胞内。然后将肽标记的肿瘤置于辐射能量源下，选择该辐射能量源的波长以使肽的吸收特性最大化。以足够的能量辐射癌性病灶，使得部分或全部肽标记的肿瘤进行燃烧并产生燃烧的副产物。然后使身体愈合，其中被破坏的细胞通过身体的自然生理过程去除。如果仅一部分肿瘤被辐射，则可以实施多次治疗，因为在愈合间隔后一次治疗能系统地破坏肿瘤的一部分。

[0016] 本发明的着色肽可以利用天然着色的肽和/或通过添加着色部分而被着色的肽。本发明的一个实施方案具有以下结构：

[0017] $[(P)(L_{(m)})_n(C)]_n$

[0018] 其中P是肽、多肽或蛋白质。L是连接部分或聚合物，例如第8,513,380号美国专利中“交联剂(Crosslinkers)”中列出的那些，但不限于其中公开的那些。C是在白光下发出可见颜色的着色部分。M为0或1。N为1-10000的数字。

[0019] 本发明的另一个实施方案具有以下结构：

[0020] $(P)_n(L_{(m)})_n(C)$

[0021] 其中P是肽、多肽或蛋白质。L是连接部分或聚合物，例如第8,513,380号美国专利中“交联剂”中列出的那些，但不限于其中公开的那些。C是在白光下发出可见颜色的着色部分。M为0-10000的数字。N为1-10000的数字。

[0022] 可以通过注射适当的溶解在生理盐水或其他溶液中的肽的方式将着色肽递送至生物体，当与适当的粘合剂混合时，其也可以以片剂或胶囊形式口服递送，或通过任何其他药学上可接受的方法递送。

[0023] 本发明的辐射能量源包括相干和非相干辐射源。辐射能量源的一些实施方案包括但不限于：非相干光源，例如白炽灯、卤素灯、荧光灯、等离子灯和任何其他非相干光源。相干光源包括但不限于激光器，例如气体激光器、化学激光器、准分子激光器、固态激光器、二极管激光器、光子晶体激光器、染料激光器、光纤激光器、自由电子激光器和任何其他相干

光源。

[0024] 本发明包括使辐射能量源与特定的着色肽化合物的吸收特性相匹配的方法。首先，基于着色肽化合物的吸收特性选择着色肽化合物，然后选择发射易被肽吸收的波长或该波长附近的光的辐射能量源作为优选的辐射源。本发明的一个实施方案利用着色肽的最大吸收波长 λ_{max} 作为辐射能量源所需的匹配发射波长。

[0025] 治疗方案是将着色肽引入患者的血流中，从而使得肽有足够的时间靶向并结合肿瘤内的癌细胞。然后可以在白光下通过视觉手段定位和界定肿瘤。基于视觉检查，设计并执行治疗策略。然后将来自激光器或其他辐射能量源的辐射能量以足够的能量聚焦在肿瘤上，使得部分或全部的肽标记的细胞进行燃烧并产生燃烧的副产物。然后使身体愈合，其中被破坏的细胞通过身体的自然生理过程去除。如果仅一部分肿瘤被辐射，则可以实施多次治疗，因为在愈合间隔后一次治疗能系统地破坏肿瘤的一部分。

[0026] 可以通过直接辐射、聚焦光束、光纤电缆或任何其他传输辐射能量的方法将辐射能量递送到治疗区域。