



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105307499 B

(45)授权公告日 2018.04.27

(21)申请号 201480025009.6

(22)申请日 2014.05.08

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105307499 A

(43)申请公布日 2016.02.03

(30)优先权数据
61/821,106 2013.05.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.11.03

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/037234 2014.05.08

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/182868 EN 2014.11.13

(73)专利权人 西塞医疗中心
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 拉里·K·梅迪纳-考维

(74)专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243

代理人 金鲜英 马铁军

(51)Int.Cl.
A61K 31/555(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 487/22(2006.01)

(56)对比文件
US 20040180872 A1,2004.09.16,
Jae Youn Hwang et al.Multimodality
Imaging In Vivo for Preclinical
Assessment of Tumor-Targeted Doxorubicin
Nanoparticles.《PLOS ONE》.2012,第7卷(第4
期),第1页第1-3段.

Hasmik Agadjanian et al.Tumor
detection and elimination by a targeted
gallium corrole.《PNAS》.2009,第106卷(第15
期),第6105页第1栏第3段.

审查员 王伟民

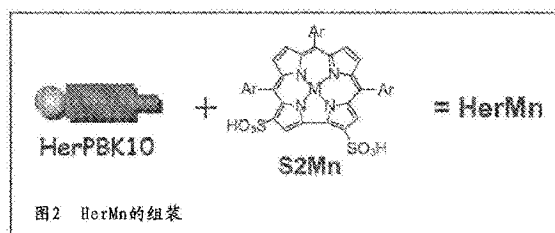
权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54)发明名称

用于肿瘤毒性和MRI的靶向可咯

(57)摘要

本文公开了包含靶向可咯纳米颗粒以及可接受的赋形剂的组合物。还公开了包含靶向可咯纳米颗粒以及可接受的载体的组合物。另外,本文公开了对受试者的病症进行成像的方法,所述方法包括:提供包含靶向可咯纳米颗粒的组合物;将治疗有效量的所述靶向可咯纳米颗粒给药于所述受试者;并且对所述受试者的病症进行成像。此外,本文公开了治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括:提供包含靶向可咯纳米颗粒的组合物;并且将治疗有效量的所述靶向可咯纳米颗粒给药于所述受试者。



1. 一种药物组合物, 含有靶向纳米颗粒和药学上可接受的赋形剂, 所述靶向纳米颗粒含有靶向蛋白质和含有锰的金属化可咯。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中, 所述靶向蛋白质是细胞渗透蛋白。
3. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中, 所述靶向蛋白质是HerPBK10分子。
4. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中, 所述金属化可咯是磺化可咯。
5. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中, 所述金属化可咯是S2Mn。
6. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中, 所述靶向蛋白质是HerPBK10分子且所述金属化可咯是S2Mn。
7. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中, 所述靶向纳米颗粒靶向肿瘤细胞。
8. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中, 所述靶向纳米颗粒靶向HER2+肿瘤细胞。
9. 权利要求1~8任一项所述的药物组合物在制备治疗癌症的药品中的应用。
10. 根据权利要求9的应用, 其中, 所述药品进一步通过MRI来用于成像。
11. 根据权利要求9的应用, 其中, 所述药物组合物被配制来用于经喷雾、经鼻、经口、经皮或胃肠外给药。
12. 根据权利要求9的应用, 其中, 所述药物组合物被配制来用于胃肠外给药。
13. 根据权利要求9的应用, 其中, 所述药物组合物被配制来用于静脉给药。
14. 权利要求1~8任一项所述的药物组合物在制备用于通过MRI来进行成像的药品中的应用。
15. 根据权利要求14的应用, 其中, 所述药物组合物被配制来用于经喷雾、经鼻、经口、经皮或胃肠外给药。
16. 根据权利要求15的应用, 其中, 所述药物组合物被配制来用于胃肠外给药。
17. 根据权利要求16的应用, 其中, 所述药物组合物被配制来用于静脉给药。

用于肿瘤毒性和MRI的靶向可咯

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2013年5月8日提交的美国临时申请序列号61/821,106的优先权,该申请的全部公开(包括附图)通过引用的方式并入本文。

[0003] 关于联邦政府资助的研究的声明

[0004] 美国政府具有本发明的已付费专利使用权且在有限情况下有权根据如由国家卫生研究所授予的授予号CA 129822和CA 140995以及国家推进转化科学中心授予的授予号UL1TR000124的条款的规定合理条款要求专利所有人许可他人实施本发明。

技术领域

[0005] 本发明涉及癌症的治疗和成像技术。

背景技术

[0006] 在此的所有专利公开在一定程度上通过引用的方式并入,如同每个单独的专利公开或专利申请专门且单独地指明通过引用的方式并入。以下描述包括在理解本发明中可能有用的信息。并未承认本文提供的任何信息是现有技术或与目前要求保护的发明相关,或者专门或含蓄地提及的任何专利公开是现有技术。

[0007] 尽管数十年来已经广泛研究了通过卟啉(porphyrin)和相关大环化合物进行癌症治疗,但是最近才公开可咯(corrole)的治疗潜能。磺化可咯是水溶性(即双极性的(amphipolar))大环化合物,其Fe(III)和Mn(III)的复合物是用于使各种相关疾病中涉及的活性氧和氮物质分解的非常活跃的催化剂。还值得注意的是发现Ga(III)和Al(III)的衍生物具有较长波长的强烈的荧光。尽管这些金属复合物能与体外或体内血清蛋白共吸收或与其非共价键地连接来发生内吞作用,它们在没有膜裂解分子的促进下不能渗透细胞膜。因此,毒性的可咯,例如Ga(III)衍生物,在药理学剂量是安全的,但是当允许攻破到细胞溶质中时能够杀死细胞。

发明内容

[0008] 本文公开了包含靶向可咯纳米颗粒以及可接受的赋形剂的组合物。还公开了包含靶向可咯纳米颗粒以及可接受的载体的组合物。另外,本文公开了对受试者的病症进行成像的方法,所述方法包括:提供包含靶向可咯纳米颗粒的组合物,将治疗有效量的所述靶向可咯纳米颗粒给药于所述受试者,并且对所述受试者的病症进行成像。此外,本文公开了治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括:提供包含靶向可咯纳米颗粒的组合物,并且将治疗有效量的所述靶向可咯纳米颗粒给药于所述受试者。

附图说明

[0009] 在附图中图示了示例性实施方式。本文公开的实施方式和附图旨在被理解为说明性的而不是限制性的。

[0010] 图1描绘了根据本文的实施方式的测量Mn、Fe和Ga可咯的T1弛豫时间。制备每种可咯的不同浓度并且在原位(在微量离心管中)测量T1弛豫时间。

[0011] 图2描绘了根据本文的实施方式的HerMn的组装。

[0012] 图3描绘了根据本文的实施方式的HerMn的肿瘤毒性。将HerMn注射到(每次注射5nmole)具有人体HER2+肿瘤细胞的双侧肿瘤的雌性裸鼠的尾部静脉中。小鼠接受每日注射,每天1 x,持续7天,同时通过使用卡尺定期测量体积来监测肿瘤的生长。对照注射包括等量的非靶向可咯(S2Mn)、HerPBK10和单独对照(生理盐水)。A:治疗的小鼠的肿瘤体积的生长曲线。N=6-8个肿瘤/样品。B:用生理盐水(左小鼠)或HerMn(右小鼠)治疗的小鼠。箭头指向肿瘤。C:最后一次注射的天(0天)和30天后(第30天)的HerMn治疗的小鼠的肿瘤的MRI。通过箭头来表示肿瘤。MRI示出了在不使用造影剂的情况下的肿瘤体积。

[0013] 图4描绘了根据本文的实施方式的体内的S2Mn的T1时间减少和MRI对比。具有双侧异种移植的人体HER2+肿瘤的雌性裸鼠接受所示剂量的S2Mn或生理盐水的瘤内注射。A:从活鼠的肿瘤获得的T1弛豫时间测量。B:在注射HerMn(1mmole)或生理盐水(分别由左箭头和右箭头表示)之前(左图)和之后(右图)的活鼠的肿瘤的MRI。

具体实施方式

[0014] 本文引用的所有参考文献通过引用的方式全部并入本文中如同之前所作出的阐述。除非另有说明,本文中使用的技术术语和科技术语具有与本发明所属的技术领域的普通技术人员通常理解的意思相同。Singleton等人,《微生物和分子生物学辞典(Dictionary of Microbiology and Molecular Biology)第3版》,J.Wiley&Sons(New York,NY 2001); March,《高级有机化学反应,机理和结构(Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure)第5版》,J.Wiley&Sons(New York,NY2001);以及Sambrook和Russel,《分子克隆:实验室手册(Molecular Cloning:A Laboratory Manual)_第3版》,Cold Spring Harbor Laboratory Press(Cold Spring Harbor,NY2001)提供本领域技术人员对本申请中使用的许多术语的常规指导。本领域技术人员会认识到可以用于本发明的实践中的与本文所述相似或等效的许多方法和材料。实际上,本发明决不限于所述方法和材料。

[0015] 如本文所用术语“治疗(treating,treatment)”应当理解成包括在治疗、缓和或改善损伤、病变或病症方面的任何成功的标志。其可以包括参数(如症状的减轻、缓解、减少)、减慢恶化或衰退的速度、使最终的恶化点不那么衰弱、改善患者的身体或精神健康状态,或预防疾病的发作。

[0016] 在一种实施方式中,本文公开了既能成像和检测肿瘤又能治疗肿瘤的基于蛋白质的肿瘤靶向纳米颗粒。在一种实施方式中,该纳米颗粒是金属化可咯的组合,具体为锰(Mn)、铁(Fe)或镓(Ga)和HerPBK10分子,其分别得到HerMn、HerFe或HerGa纳米颗粒。如本文进一步所讨论的,研究证明,当肿瘤位于皮肤下方几厘米时,HerGa仅允许检测肿瘤,并且因此使用HerGa用于肿瘤检测可能要求比MRI更先进的成像方法。研究还证明,HerMn比HerFe表现出作为用于MRI的成像剂的更大潜能。额外的研究关注HerMn,发现除作为MRI的合适的成像剂之外,HerMn在体内表现出显著抑制肿瘤生长。

[0017] HerPBK10已在现有技术中定义并描述,例如参见美国专利申请公开No.2012/

0004181 A1,具体参见第[0063]段。该公开的全部披露,特别是所引用的段落,通过引用的方式并入本文。

[0018] 在一种实施方式中,本文公开了一种通过提供包含肿瘤靶向可咯纳米颗粒的组合物,并且将治疗有效量的所述组合物给药于受试者的治疗受试者的癌症的方法。在另一种实施方式中,所述肿瘤靶向可咯纳米颗粒包含锰(Mn)、铁(Fe)和/或镓(Ga)。在另一种实施方式中,所述纳米颗粒是可咯化合物与HerPBK10分子的组合。在另一种实施方式中,所述纳米颗粒是HerMn、HerFe或HerGa。

[0019] 在另一种实施方式中,本文公开了一种通过提供包含肿瘤靶向可咯纳米颗粒的组合物,并且将有效量的所述组合物给药于受试者来对受试者的癌症进行成像的方法。在另一种实施方式中,所述肿瘤靶向可咯纳米颗粒包含锰(Mn)、铁(Fe)和/或镓(Ga)。在另一种实施方式中,所述纳米颗粒是可咯化合物与HerPBK10分子的组合。在另一种实施方式中,所述纳米颗粒是HerMn、HerFe或HerGa。在另一种实施方式中,所述成像通过MRI来执行。

[0020] 在另一种实施方式中,本文公开了一种通过提供包含靶向可咯纳米颗粒的组合物,将有效量的所述组合物给药于受试者,并且基于对所述受试者的成像来诊断疾病而对受试者的疾病进行成像并诊断的方法。在另一种实施方式中,所述靶向可咯纳米颗粒包含锰(Mn)、铁(Fe)和/或镓(Ga)。在另一种实施方式中,所述纳米颗粒是可咯化合物与HerPBK10分子的组合。在另一种实施方式中,所述纳米颗粒是HerMn、HerFe或HerGa。在另一种实施方式中,所述成像通过MRI来执行。

[0021] 在另一种实施方式中,本文公开了一种通过提供包含靶向可咯纳米颗粒的组合物,将有效量的所述组合物给药于受试者,并且对所述受试者进行成像并治疗来对受试者的疾病进行成像并治疗的方法。在另一种实施方式中,所述靶向可咯纳米颗粒包含锰(Mn)、铁(Fe)和/或镓(Ga)。在另一种实施方式中,所述纳米颗粒是可咯化合物与HerPBK10分子的组合。在另一种实施方式中,所述纳米颗粒是HerMn、HerFe或HerGa。在另一种实施方式中,所述成像通过MRI来执行。

[0022] 在一种实施方式中,本文公开了包含靶向可咯纳米颗粒的组合物。在另一种实施方式中,所述靶向可咯纳米颗粒包含锰(Mn)、铁(Fe)和/或镓(Ga)。在另一种实施方式中,所述纳米颗粒是可咯化合物与HerPBK10分子的组合。在另一种实施方式中,所述纳米颗粒是HerMn、HerFe或HerGa。在另一种实施方式中,所述成像通过MRI来执行。

[0023] 在各种实施方式中,本发明提供包括药学上可接受的赋形剂以及治疗有效量的靶向可咯纳米颗粒的药物组合物。“药学上可接受的赋形剂”是指适用于制备药物组合物的通常安全、无毒且合乎需要的赋形剂,且包括可为兽医学用途以及人医药用途所接受的赋形剂。这种赋形剂可为固体、液体、半固体,或在气雾剂组合物的情况下可为气体。

[0024] 在各种实施方式中,本发明的药物组合物可被配制来通过任何给药途径进行递送。“给药途径”可指本领域中已知的任何给药路径,包括但不限于气雾剂、经鼻、经口、经粘膜、经皮或胃肠外给药。“胃肠外”是指通常与注射相关的给药途径,包括眶内、输注、动脉内、囊内、心内、皮内、肌肉内、腹膜内、肺内、脊椎内、胸骨内、鞘内、子宫内、静脉内、蛛网膜下、囊下、皮下、经粘膜或经气管。通过胃肠外途径,组合物可以以溶液或悬浮液形式用于输注或用于注射,或以冻干粉末形式。

[0025] 本文的药物组合物也可含有任何药学上可接受的载体。如本文所用的“药学上可

接受的载体”是指药学上可接受的物质、组合物或媒介物,其将目标化合物从身体的一种组织、器官或部分携带或运送至身体的另一组织、器官或部分。举例而言,载体可为液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料或其组合。载体的各组分必须是“药学上可接受的”,因为它必须可与制剂的其它成分相容。它也必须适合于可能与之接触的任何组织或器官的接触,这意味它必须在毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或过度胜于它的治疗益处的任何其它并发症方面没有风险。

[0026] 药物组合物也可被囊封、压片或制成乳剂或糖浆剂形式用以口服给药。可添加药学上可接受的固体或液体载体用以增强或稳定组合物,或有助于组合物的制备。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、甘油、生理盐水、乙醇和水。固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙、二水合物、白土、硬脂酸镁或硬脂酸、滑石、果胶、阿拉伯胶、琼脂或明胶。载体还可包括持续释放物质,如单独或与蜡组合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0027] 药物制剂的制备遵循常规制药技术进行,所述技术针对片剂形式时涉及研磨、混合、粒化以及必要时压片,或针对硬质明胶胶囊形式时涉及进行研磨、混合和填充。当使用液体载体时,制剂将以糖浆、酏剂、乳剂或水性或非水性悬浮液形式。这样的液体制剂可直接口服给予或填充至软质明胶胶囊中。

[0028] 该药物组合物可以以治疗有效量进行递送。精确的治疗有效量是就在给定受试者中的治疗功效而言,组合物将产生最有效结果的那个量。这个量将视多种因素而变化,所述因素包括但不限于该治疗化合物的特征(包括活性、药物代谢动力学、药效学和生物利用度)、受试者的生理状况(包括年龄、性别、疾病类型和阶段、一般身体状况、对给定剂量的反应性和药物类型)、制剂中一种或多种药学上可接受的载体的性质以及给药途径。临床和药理学领域的技术人员将能够通过常规实验,例如通过监测受试者对给予化合物的反应以及相应调整剂量来确定治疗有效量。对于其它指导,参见Remington:《药学的科学与实践(The Science and Practice of Pharmacy)》(Gennaro编第20版,Williams&Wilkins PA,USA)(2000)。

[0029] 靶向可咯纳米颗粒的有效量的典型剂量可以是在已知治疗化合物的制造商推荐的使用范围内,并且是本领域技术人员通过对体外应答或动物模型中的应答如所显示的。此类剂量通常可被减少高达约一个数量级的浓度或量而不丧失相关的生物学活性。因此,实际的剂量将取决于医生的判断、患者的状况和所采取的治疗方法的有效性,例如基于相关的原代培养的细胞或组织培养的组织样品体外应答,所述组织样品如活检的恶性肿瘤,或在适当的动物模型中观察到的应答,如前所述。

[0030] 上述各种方法和技术提供了实践本发明的多种方式。当然,应当理解的是,根绝本文所述的任何特定实施方案,未必所述的所有目标或优点都能实现。因此,例如,本领域的技术人员将认识到,这些方法可按实现或优化如本文教导的一种优点或一组优点而不必实现如本文教导或建议的其它目标或优点的方式来进行。本文提及了多种有利和不利的替代方式。应当理解的是,一些优选的实施方案具体包括一种、另一种或若干种有利特征,而其它的实施方案具体地排除一种、另一种或若干种不利特征,还有其它实施方案通过包括一种、另一种或若干种有利特征而具体缓和当前的不利特征。

[0031] 此外,技术人员将认识到不同实施方案中各种特征的适用性。相似地,上述各种要素、特征和步骤以及各个此类要素、特征或步骤的其它已知等同形式可由本领域的普通技

术人员混合和匹配,以根据本文所述的原理执行方法。在各种要素、特征和步骤之中,一些将具体地包括在内而其它的则具体地排除在各种不同的实施方案之外。

[0032] 虽然本发明已在某些实施方案和实施例的背景下进行了公开,但是本领域的技术人员将会理解的是,本发明的实施方案在具体公开的实施方案之外延伸到其它替代性实施方案和/或用途及其修改形式和等同形式。

[0033] 在本发明的实施方式中已经公开了许多变型和替代要素。本领域技术人员将明白又另外的变型和替代要素。在这些变型之中,在不限制的情况下,选择用于发明组合物的构成模块,以及能够用其进行诊断、预测或治疗的疾病和其他临床病症。本发明的各种实施方式可以具体包括或不包括任何的这些变型或要素。

[0034] 在一些实施方式中,用于描述并要求保护本发明的某些实施方式的表示成分的量、性能(例如,浓度、反应条件)等的数字应当理解成在一些情况下由术语“约”来修饰。因此,在一些实施方式中,在所述说明书和所附权利要求书中阐述的数值参数是可以根据特定实施方式所获得的所需性能而变化的近似值。在一些实施方式中,应当根据所报告数值的有效数位和通过惯常的四舍五入法来解释数值参数。虽然限定本发明的一些实施方式的大致范围的数值范围和参数是近似值,具体实例中阐述的数值按尽量可行的精确程度给出。本发明的一些实施方式中呈现的数值可能包含必然由在它们各自的试验测量中发现的标准偏差产生的某些误差。

[0035] 在一些实施方案中,在描述本专利申请特定实施方案的背景下(尤其是在以下某些权利要求书的背景下)使用的术语“一”、“一个/种”、“该/所述”和类似的提法可被理解为涵盖单数和复数。本文对值的范围的列举仅仅是为了用作单独提及落在该范围内的每个单独数值的快捷方法。除非本文另外指明,否则每个单独的值均包括在本说明书中,就像在本文中单独列举一样。除非本文另外指明或上下文明显冲突,否则本文所述的所有方法可以按任何合适的顺序执行。相对于本文的某些实施方案提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅是为了更好地阐述本发明并且不对本发明的范围加以限制,而本申请的范围由权利要求书限定。本说明书中的语言不应理解为是表示实践本发明所必需的任何不受权利要求书保护的要素。

[0036] 本文公开的发明的多组替代要素或实施方式不得理解为限制。可以单独或者按照与该组的其他构件或本文提出的其他要素的任何组合来指代并要求保护每组构件。为了方便和/或可专利性的目的,一组中可以包括或删除一组的一个或多个构件。当发生任何这些包括或删除时,本文中的说明书被视为包括所修饰的组,因此实现在所附权利要求书中使用的任何马库什组的书面描述。

[0037] 本发明的优选实施方案在本文中有描述,包括发明人已知的实施本发明的最佳模式。这些优选实施方案的变型形式在本领域的普通技术人员阅读上述说明时将变得显而易见。预期,技术人员可在适当时采用此类变型形式,并且本发明可按本文具体描述之外的方式加以实践。因此,本发明的许多实施方案包括在所附权利要求书中列出的主题的所有受适用法律允许的修改形式和等同形式。此外,本发明涵盖上述要素在其所有可能的变型形式中的任何组合,除非在本文中另外指明,或换句话讲与上下文明显冲突。

[0038] 此外,在整个说明书中已经多次引用专利和印刷出版物。每种上述引用的参考文献和印刷出版物通过应用的方式全部单独并入本文。

[0039] 最后,应当理解的是,本文所公开的发明的实施方案是对本发明实施方案原理的示例。可采用的其它修改形式可在本申请的范围内。因此,以举例而非限制的方式,本发明的可供选择的构造可根据本文的教导内容而使用。因此,本发明的实施方案不限于精确地如所示和所述的那些。

[0040] 实施例

[0041] 提供以下实施例以更好说明要求保护的本发明且不应解释为限制本发明的范围。就提及的特定材料而言,仅出于说明目的且不意图限制本发明。本领域技术人员可在不背离本发明的实质和不脱离本发明的范围下开发等效手段或反应物。

[0042] 实施例1

[0043] Mn-可咯表现出在体外最高的T1弛豫时间。

[0044] 发明人估计可咯的初始面板(initial panel)以确定哪个(如果存在)表现出作为MRI的造影剂的潜能。为了确定这一点,发明人在体外条件下以增加的浓度测量每份的T1时间减少。在测量的三种可咯中(镓、铁和锰-金属化合物),Mn可咯,即S2Mn表现出最大T1时间缩短(图1)。因此使用此化合物执行后续的研究。

[0045] 实施例2

[0046] 靶向Mn-可咯,即HerMn杀死体内肿瘤。

[0047] 发明人检查S2Mn在由靶向蛋白质,即HerPBK10输送时是否对肿瘤有毒。从S2Mn与HerPBK10之间的非共价交互作用所得的颗粒(被称为HerMn;图2)在人体HER2+肿瘤的体内异种移植小鼠模型中测试肿瘤靶向毒性。经尾部静脉注射每天一次持续7天输送每次注射5nmole的HerMn,或等剂量的单独S2Mn、单独HerPBK10以及生理盐水,并且在最后注射之后检测肿瘤生长25天。此研究表明HerMn可以造成体内肿瘤生长消融,而单独的成分没有(图3)。

[0048] 实施例3

[0049] S2Mn在体内表现出T1时间缩短和MRI对比度。

[0050] 为了确定S2Mn是否表现出MRI对比度,发明人在每次注射以不同剂量瘤内注射之后测量S2Mn在体内的T1时间缩短。与注射到对侧肿瘤中的等量的生理盐水相比,100umole的S2Mn累计在肿瘤中得到显著不同的T1时间缩短(图4A)。然而,1mmole的S2Mn产生可以更好地区别于背景组织信号的T1时间减少(图4A),并且同样得到MRI可检测的对比度(图4B)。

[0051] 结合在一起,这些发现证明了HerMn是用于靶向肿瘤杀死和经由MRI检测的可行试剂。这些发现支持HerMn朝着未来的临床应用转移。

[0052] 实施例4

[0053] 综述

[0054] 如本文所公开的,本发明开发了一种能同时进行肿瘤检测 and 治疗的基于蛋白质的肿瘤靶向纳米颗粒。在一种实施方式中,纳米颗粒通过重组肿瘤靶向细胞渗透蛋白(HerPBK10)与水溶性碘化可咯的非共价键组合来形成,从而形成10-20nm直径的圆形病毒状颗粒。尽管HerPBK10有利于肿瘤靶向和细胞膜渗透,但是可咯非共价键地结合在蛋白质上并且允许检测和细胞毒性。发明人证明了通过HerPBK10(得到复杂的HerGa)输送镓金属化可咯可以发出强烈的红色荧光以在选择性杀死HER2+肿瘤时追踪肿瘤靶向。然而,仅当肿瘤位于皮肤下方几厘米时才允许使用HerGa进行肿瘤检测,因为光的渗透深度局限于几厘

米。因此,在临床中使用HerGa用于肿瘤检测可能要求更先进的成像方法,包括内窥镜技术。如本文所讨论的,发明人已经探索了是否可以使用替代的金属化可咯,当其与HerPBK10结合时,具有与HerGa同样的细胞毒性,但是具有足够的对比度性能以允许通过使用例如MRI的临床相关设备进行检测。发明人检测是否输送锰(Mn)和铁(Fe)可咯(分别为HerMn或HerFe)的肿瘤靶向颗粒具有足够的MRI对比度,同时维持对体内的HER2+肿瘤细胞的靶向毒性。

[0055] 以上在详细描述中描述本发明的各种实施方式。尽管这些描述直接描述以上实施方式,但应了解本领域技术人员可设想本文所示以及所述的具体实施方式的修改和/或变化。属于本描述的范围内的任何所述修改或变化都也意图包括在本描述中。除非明确指示,否则发明人意图说明书和权利要求书中的用词和短语被给与对于适用领域中的普通技术人员而言普通且惯常的含义。

[0056] 已递呈在提交本申请时为申请人所知的本发明的各种实施方式的上文描述,且所述上文描述意图出于说明和描述的目的。本描述不意图是详尽的,也非将本发明限于公开的精确形式,且根据以上教导,许多修改和变化是可能的。所述实施方式用于解释本发明的原理和本发明的实际应用,且用于使本领域其他技术人员能够以各种实施方式且在如适于涵盖的具体用途的各种修改下利用本发明。因此,意图本发明不限于所公开的用于执行本发明的具体实施方式。

[0057] 尽管已显示且描述本发明的具体实施方式,但将为本领域技术人员显而易见的是基于本文教导,可在不脱离本发明和它的更广泛方面的情况下进行改变和修改,且因此随附权利要求书将在它们的范围内涵盖如在本发明的真实精神和范围内的所有所述改变和修改。本领域技术人员应了解,一般而言,本文使用的术语通常意图为“开放”术语(例如术语“包括”应解释为“包括但不限于”,术语“具有”应解释为“具有至少”,术语“包括”应解释为“包括但不限于”等)。

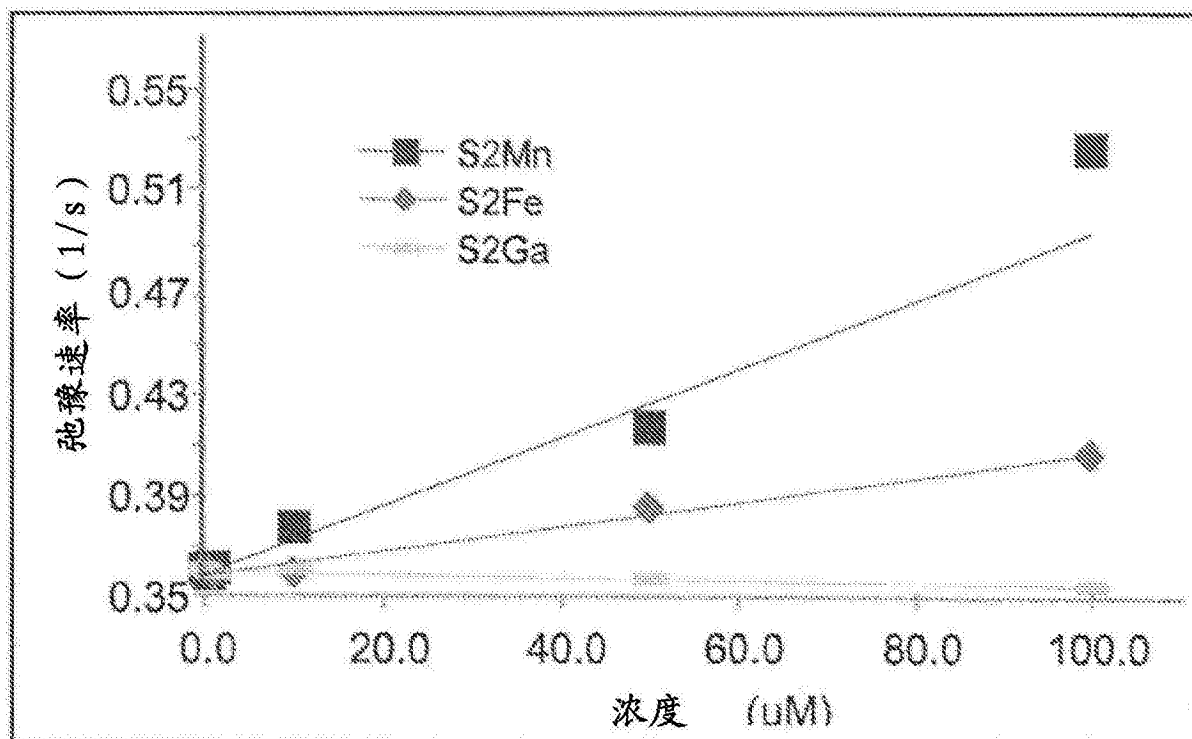
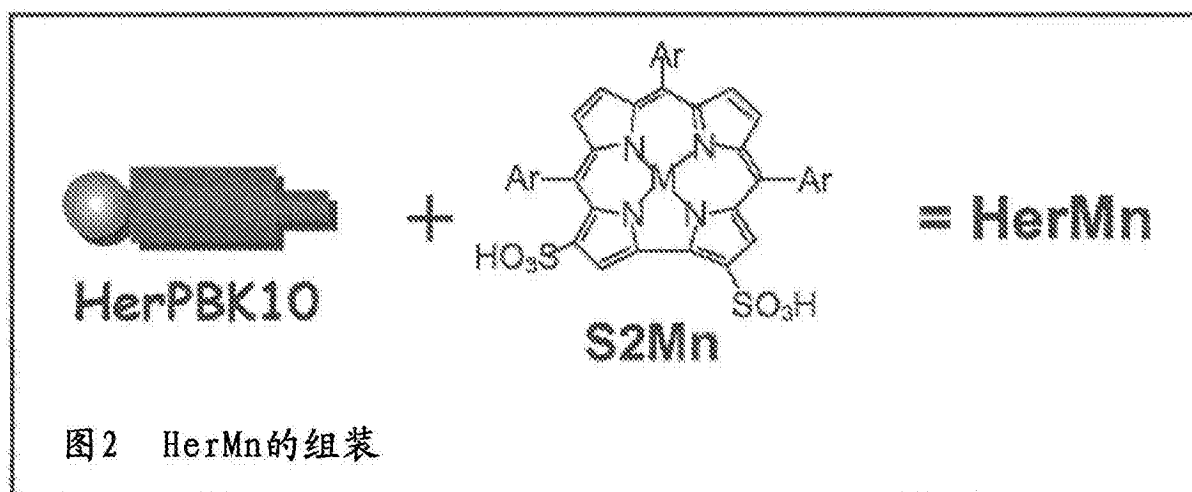


图1



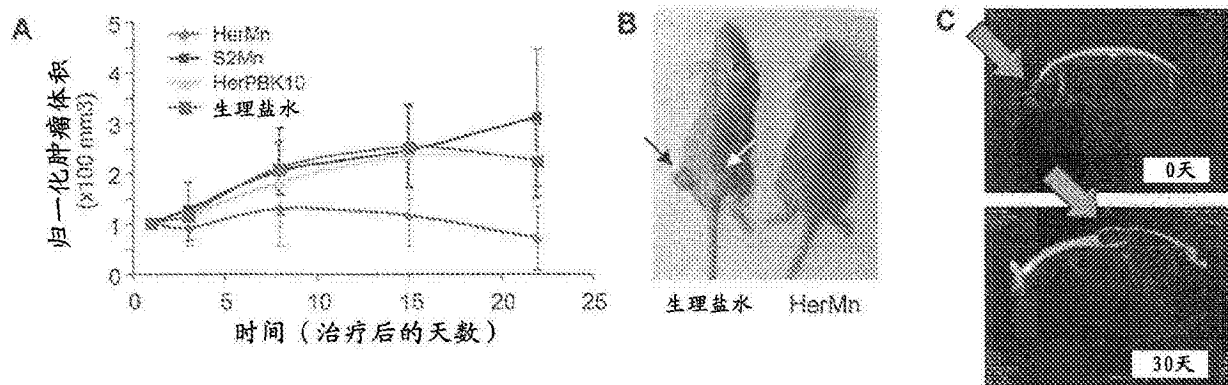


图3

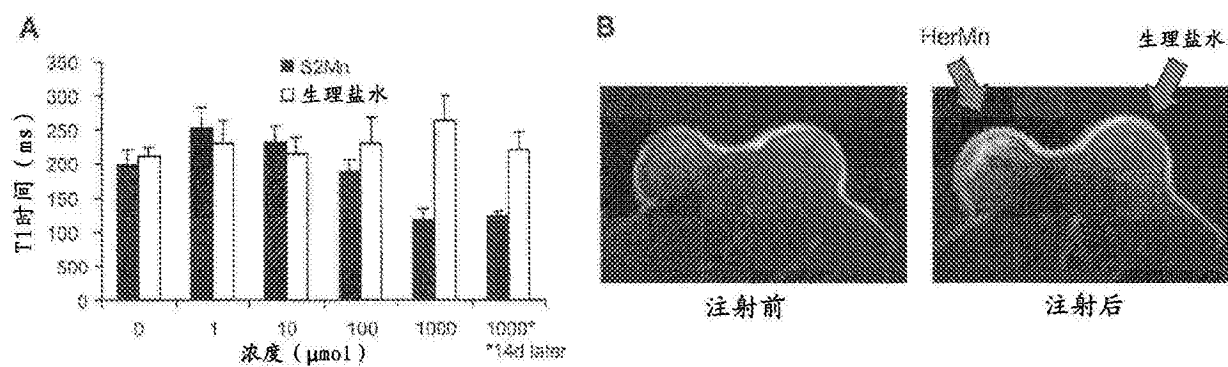


图4