



(10) **DE 20 2018 006 567 U1** 2021.04.01

(12) **Gebrauchsmusterschrift**

(21) Aktenzeichen: **20 2018 006 567.6**
(22) Anmeldetag: **25.09.2018**
(47) Eintragungstag: **22.02.2021**
(45) Bekanntmachungstag im Patentblatt: **01.04.2021**

(51) Int Cl.: **A61K 51/08 (2006.01)**
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
16/045,484 25.07.2018 US
PCT/IB2018/055575 25.07.2018 IB

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:
Breuer Friedrich Hahner Patentanwälte PartG
mbB, 80333 München, DE

(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:
Advanced Accelerator Applications SA, Saint-
Genis-Pouilly, FR

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **Stabile, konzentrierte Radionuklidkomplexlösungen**

(57) Hauptanspruch: Pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend

(a) einen Komplex, gebildet von

(ai) dem Radionuklid ¹⁷⁷Lu (Lutetium-177) und

(aii) einem somatostatinrezeptorbindenden Peptid gebunden an den Chelator DOTA, und

(b) mindestens zwei verschiedene Stabilisatoren gegen radiolytischen Zerfall,

wobei

das Radionuklid in einer Konzentration vorliegt, die eine volumetrische Radioaktivität von 250 bis 500 MBq/ml bereitstellt,

wobei die Komponente (b) die Stabilisatoren:

(bi) Gentsinsäure oder ein Salz davon und

(bii) Ascorbinsäure oder ein Salz davon umfasst,

wobei die Stabilisatoren in einer Gesamtkonzentration von 1,0 bis 5,0 mg/ml vorliegen,

die pharmazeutische wässrige Lösung weniger als 1 % Ethanol aufweist und

die radiochemische Reinheit (bestimmt durch HPLC) der pharmazeutischen wässrigen Lösung bei einer Lagerung bei 25°C mindestens 72 h auf ≥ 95% gehalten wird.

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft hochkonzentrierte Radionuklidkomplexlösungen mit hoher chemischer und radiochemischer Stabilität, die ihre Verwendung als kommerzielle Arzneimittelprodukte für diagnostische und/oder therapeutische Zwecke erlaubt.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Das Konzept der zielgeführten Arzneimittelverabreichung beruht auf Zellrezeptoren, die in der Zielzelle im Gegensatz zu Zellen, auf die nicht gezielt wird, überexprimiert werden. Verfügt ein Arzneimittel über eine Bindungsstelle zu den überexprimierten Zellrezeptoren, gestattet dies den Transport des Arzneimittels nach dessen systemischer Verabreichung in hoher Konzentration zu den Zielzellen, während andere Zellen, die nicht von Interesse sind, unberührt bleiben. Sind beispielsweise Tumorzellen durch eine Überexpression eines speziellen Zellrezeptors gekennzeichnet, so wird ein Arzneimittel mit Bindungsaffinität zu dem Rezeptor nach intravenöser Infusion in hoher Konzentration in dem Tumorgewebe anreichern, während das normale Gewebe unberührt bleibt.

[0003] Dieses Konzept der zielgeführten Arzneimittelverabreichung wurde auch in der Strahlenmedizin zum selektiven Verabreichen von Radionukliden an Zielzellen für diagnostische oder therapeutische Zwecke eingesetzt.

[0004] Bei dieser strahlenmedizinischen Anwendung ist die Zielzellrezeptor-Bindungsgruppierung typischerweise mit einem Chelator verbunden, der dazu fähig ist, einen starken Komplex mit den Metallionen eines Radionuklids zu bilden. Dieses radiopharmazeutische Arzneimittel wird dann an die Zielzelle verabreicht und durch den Zerfall des Radionuklids werden dann hochenergetische Elektronen, Positronen oder Alphateilchen sowie Gammastrahlen an der Zielzelle freigesetzt.

[0005] Ein technisches Problem bei diesen radiopharmazeutischen Arzneimittelprodukten ist, dass der Zerfall des Radionuklids ständig stattfindet, z. B. auch während der Herstellung und während der Lagerung des Arzneimittelprodukts, und dass die freigesetzten hochenergetischen Emissionen die Spaltung der chemischen Bindungen der Moleküle, die Teil des Arzneimittelprodukts bilden, induzieren. Dies wird häufig als Radiolyse oder radiolytischer Zerfall bezeichnet. Der radiolytische Zerfall der Rezeptorbindungsgruppierung des Arzneimittels kann zu einer Verminderung von dessen Wirksamkeit als Diagnostikum und/oder Therapeutikum führen.

[0006] Die schlechte Stabilität dieser radiopharmazeutischen Arzneimittelprodukte und der Mangel einer signifikanten Haltbarkeit bedingte, dass diese Arzneimittel bislang als Dosisseinheit eines individuellen Patienten in den Laboratorien am Krankenhaus hergestellt und dem Patienten, der an diesem Krankenhaus bereits auf die radiologische Behandlung wartet, sofort verabreicht werden mussten. Zur Erleichterung einer solchen Arzneimittelzubereitung im Krankenhauslabor wurden „kalte“ (d. h. nicht radioaktive) gefriergetrocknete Kits entwickelt, die die zellrezeptorbindende Gruppierung gebunden an einen Chelator ohne das Radionuklid umfassen. Der gefriergetrocknete Inhalt dieser Kitampullen wird dann kurz vor der Verabreichung mit einer Lösung des Radionuklids rekonstituiert (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). Diese Kits sind jedoch nicht „gebrauchsfertig“, da sie den Rekonstitutionsschritt und darüber hinaus weitere Verarbeitungsschritte (z. B. die Einwirkung von Hitze für die Komplexbildungsreaktion) sowie Aufreinigung- und Sterilisationsschritte erfordern, bevor das Arzneimittel schließlich verabreicht werden kann.

[0007] Zur Verminderung der Radiolyse von radiopharmazeutischen Arzneimittelprodukten und somit zur Verbesserung der Stabilität wurden verschiedene Strategien mit mehr oder weniger Erfolg ausgetestet: Das Arzneimittelprodukt kann bei niedrigen Temperaturen gelagert oder in hoher Verdünnung produziert oder mit Stabilisatoren versetzt werden.

[0008] Die Zugabe von Stabilisatoren kann jedoch problematisch sein, da diese Chemikalien einen negativen Einfluss auf die Komplexbildung des Radionuklids mit dem Chelator haben können oder eine eingeschränkte Löslichkeit haben können und aus der Lösung ausfallen. Ethanol wurde als Stabilisator gegen Radiolyse beschrieben (WO 2008/009444). Während Ethanol keine negative Auswirkung auf die Komplexbildung oder ein Löslichkeitsproblem haben kann, können größere Mengen an Ethanol in einer Infusionslösung physiologisch problematisch sein und eine negative Auswirkung auf die Verträglichkeit des Arzneimittelprodukts haben.

[0009] Eine Herstellung des Arzneimittelprodukts in hoher Verdünnung hat den Nachteil, dass Patienten große Volumina an Infusionslösungen verabreicht werden müssen. Für den Patientenkomfort und aus Arzneimittelverträglichkeitsgründen wäre es daher wünschenswert, das radiopharmazeutische Arzneimittelprodukt in einer hohen Konzentration bereitzustellen. Diese hochkonzentrierten Lösungen neigen jedoch besonders zur Radiolyse. Es gibt somit gegensätzliche Positionen zwischen einerseits der Vermeidung von Radiolyse durch Verdünnen des Arzneimittelprodukts, jedoch andererseits der Vermeidung von Unbequemlichkeiten für den Patienten während der Behandlung durch Bereitstellen einer konzentrierten Arzneimittelösung. In Mathur et al. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2017, 32(7), 266-273 wird ein Produkt mit hoher Konzentration beschrieben, von dem behauptet wird, dass es gebrauchsfertig ist. Diese Zusammensetzung könnte jedoch im Hinblick auf die Verträglichkeit problematisch sein, da sie hohe Mengen an Ethanol enthält.

[0010] Die Entwicklung eines gebrauchsfertigen radiopharmazeutischen Arzneimittelprodukts, das sich im kommerziellen Maßstab herstellen lässt und als eine ausreichend stabile und sterile Lösung in einer hohen Konzentration verabreicht werden kann, was zu einem für den Patienten angenehmen kleinen Infusionsvolumen führt, und die eine Zusammensetzung hoher physiologischer Verträglichkeit aufweist (z. B. eine Zusammensetzung, die kein Ethanol enthält), bleibt daher eine Herausforderung.

KURZE DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0011] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben nun einen neuen Weg zur Entwicklung und Produktion einer hochkonzentrierten Radionuklidkomplexlösung gefunden, die selbst bei einer Lagerung bei Raumtemperatur oder kurzfristig erhöhten Temperaturen chemisch und radiochemisch sehr stabil ist, so dass sie im kommerziellen Maßstab hergestellt und als ein gebrauchsfertiges radiopharmazeutisches Produkt geliefert werden kann.

[0012] Die vorliegende Erfindung wird in verschiedenen Aspekten bereitgestellt, wie im Folgenden umrissen:

Eine pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend

(a) einen Komplex, gebildet von

(ai) einem Radionuklid und

(aii) einer zellrezeptorbindenden organischen Gruppierung gebunden an einen Chelator, und

(b) mindestens einen Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall, wobei

das Radionuklid in einer Konzentration vorliegt, die eine volumetrische Radioaktivität von mindestens 100 MBq/ml, vorzugsweise mindestens 250 MBq/ml, bereitstellt.

[0013] Der Stabilisator/die Stabilisatoren, Komponente (b), liegt/liegen in einer Gesamtkonzentration von mindestens 0,2 mg/ml, vorzugsweise mindestens 0,5 mg/ml, besonders bevorzugt mindestens 1,0 mg/ml, noch mehr bevorzugt mindestens 2,7 mg/ml vor.

[0014] Eine pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend

(a) einen Komplex, gebildet von

(ai) dem Radionuklid ¹⁷⁷Lutetium(Lu-177), vorliegend in einer Konzentration, die eine volumetrische Radioaktivität von 250 bis 500 MBq/ml bereitstellt, und

(aii) der Chelator-gebundenen somatostatinrezeptorbindenden organischen Gruppierung DOTA-TATE (Oxodotreotid) oder DOTA-TOC (Edotreotid),

(bi) Gentinsäure oder ein Salz davon als erstem Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall, vorliegend in einer Konzentration von 0,5 bis 1 mg/ml,

(bi) Ascorbinsäure oder ein Salz davon als zweitem Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall, vorliegend in einer Konzentration von 2,0 bis 5,0 mg/ml.

[0015] Ein Verfahren zur Herstellung der wie oben definierten pharmazeutischen wässrigen Lösung, welches die folgenden Verfahrensschritte umfasst:

(1) das Bilden eines Komplexes von Radionuklid und der Chelator-gebundenen zellrezeptorbindenden organischen Gruppierung durch

(1.1) Herstellen einer das Radionuklid umfassenden wässrigen Lösung,

(1.2) Herstellen einer die Chelator-gebundene zellrezeptorbindende organische Gruppierung, einen ersten Stabilisator und gegebenenfalls einen zweiten Stabilisator umfassenden wässrigen Lösung und

(1.3) Mischen der in den Schritten (1.1) und (1.2) erhaltenen Lösungen und Erhitzen der resultierenden Mischung,

(2) das Verdünnen der in Schritt (1) erhaltenen Komplexlösung durch

(2.1) Herstellen einer gegebenenfalls einen zweiten Stabilisator umfassenden wässrigen Verdünnungslösung und

(2.2.) Mischen der in Schritt (1) erhaltenen Komplexlösung mit der in Schritt

(2.1) erhaltenen Verdünnungslösung.

[0016] Die vorliegende Erfindung bietet die folgenden Vorteile:

Die hohe Konzentration erlaubt die Verabreichung einer hohen Dosis innerhalb eines kurzen Zeitrahmens. Im Fall von ^{177}Lu -DOTA-TATE beispielsweise lässt sich die hohe Dosis von 7,4 GBq in einem kleinen Volumen von 20,5 bis 25,0 ml bereitstellen, was eine Verabreichung durch IV-Infusion innerhalb von etwa 20 bis 30 Minuten gestattet.

[0017] Durch den Einsatz von einem oder mehreren geeigneten Stabilisatoren gemäß der vorliegenden Erfindung, wie beschrieben, wird hier eine hohe Stabilität von mindestens 95%, 96%, 97%, 98%, 99% oder 100% chemischer Stabilität, bezogen auf die chemische Reinheit des zellrezeptorbindenden Moleküls nach 72 Stunden bei 25°C, sichergestellt, selbst wenn es sich bei diesem Molekül um ein empfindliches Peptidmolekül handelt. Bei DOTA-TATE beispielsweise wurde eine chemische Reinheit von 100% nach 72 Stunden bei 25°C und selbst nach 48 Stunden bei 32°C festgestellt. Selbst unter Bedingungen von kurzfristig erhöhten Temperaturen (32°C über 12 h und 25° über 60 h) wurde eine solche hohe Stabilität, bezogen auf die chemische Reinheit, festgestellt.

[0018] Weiterhin wird durch den Einsatz von einem oder mehreren geeigneten Stabilisatoren gemäß der vorliegenden Erfindung, wie beschrieben, eine hohe Stabilität von mindestens 95% radiochemischer Stabilität, bezogen auf die radiochemische Reinheit des Radionuklidkomplexes, sichergestellt. Bei ^{177}Lu -DOTA-TATE beispielsweise wurde eine radiochemische Reinheit von mindestens 95% nach 72 Stunden bei 25°C festgestellt. Selbst unter Bedingungen von kurzfristig erhöhten Temperaturen (32°C über 12 h und 25° über 60 h) wurde eine solche hohe Stabilität, bezogen auf die radiochemische Reinheit, festgestellt.

[0019] Während eine ausreichende Stabilität bereits mit einem einzelnen Stabilisator erzielt werden kann, wurde gefunden, dass der Einsatz von zwei Stabilisatoren bei der Stabilisierung empfindlicher radiopharmazeutischer Lösungen besonders geeignet ist. Das Vorhandensein eines Stabilisator während der Komplexbildung und die Zugabe eines anderen Stabilisators nach der Komplexbildung ist von besonderem Vorteil, da hierdurch sichergestellt wird, dass bereits während der Komplexierungsreaktion das zellrezeptorbindende Molekül gegen Radiolyse geschützt ist, wobei der andere Stabilisator die Schutzwirkung über den Haltbarkeitszeitraum verbessert.

[0020] Weiterhin wird durch diese aufeinanderfolgende Anwendung der beiden Stabilisatoren sichergestellt, dass während der Komplexierung nur eine relativ geringe Menge an Stabilisator vorhanden ist (wodurch eine mögliche Beeinträchtigung der Komplexierungsreaktion durch den Stabilisator auf ein Mindestmaß beschränkt wird) und nach der Komplexierung eine große Menge einer Stabilisatorkombination vorhanden ist (wodurch die schützende Kraft der Stabilisatoren bei der anschließenden Lagerungszeitspanne des Arzneimittelprodukts gestärkt wird).

[0021] Durch diese aufeinanderfolgende Anwendung der beiden Stabilisatoren wird außerdem die thermische Gesamtbelastung dieser Stabilisatoren reduziert, da einer von ihnen während der Komplexierungsreaktion, die unter hohen Temperaturen verläuft, nicht vorhanden ist. Weiterhin ist insbesondere die Verwendung von zwei verschiedenen Stabilisatoren vorteilhaft, da diese Kombination bei einer Reaktion auf die verschiedenen möglichen Reste, die durch die Radiolyse des Zellrezeptorbindungsmoleküls gebildet werden können, wirksamer ist als bei nur einem einzelnen Stabilisator.

[0022] Die Zusammensetzung der radiopharmazeutischen Lösung erfordert nicht das Vorhandensein von Ethanol. Die Lösung ist ohne Ethanol ausreichend stabil. Die Abwesenheit von Ethanol ist im Hinblick auf die physiologische Verträglichkeit der Lösung von Vorteil.

[0023] Damit ein radiopharmazeutisches Arzneimittelprodukt in einer zentralisierten pharmazeutischen Produktionsstätte hergestellt und als gebrauchsfertiges Arzneimittelprodukt in den Handel gebracht werden kann, ist eine Haltbarkeit von mindestens drei Tagen erforderlich.

[0024] Somit erlaubt die vorliegende Erfindung aufgrund der hohen Stabilität (72 h bei 25°C) eine zentralisierte pharmazeutische Produktion mit höchsten Qualitätsstandards (z. B. cGMP) und im großtechnischen Maßstab, z. B. mit Chargengrößen von 74 GBq oder 148 GBq, bei der das Arzneimittelprodukt in zahlreichen Dosiseinheiten bereitgestellt werden kann, z. B. Dosiseinheiten, die ausreichen, um 10 bis 20 Patienten gleichzeitig zu behandeln.

[0025] Aufgrund der hohen Stabilität steht weiterhin ausreichend Zeit zur Verfügung, um die vorliegende Erfindung von einer zentralisierten pharmazeutischen Produktionsstätte zu entfernt liegenden Kliniken zu verschicken.

[0026] Aufgrund der hohen Stabilität kann die vorliegende Erfindung darüber hinaus als eine gebrauchsfertige Infusionslösung bereitgestellt werden, die dem Patienten unmittelbar verabreicht werden kann, ohne dass das Klinikpersonal vor der Verabreichung vorbereitende Arbeiten durchführen muss.

[0027] Die vorliegende Erfindung eignet sich insbesondere für die somatostatinrezeptorbindenden Peptide und hier insbesondere für die hochempfindlichen Somatostatinanaloga Octreotid und Octreotat, die besonders zu Zerfallsreaktionen neigen. Weiterhin eignet sich die vorliegende Erfindung insbesondere für das Radionuklid Lutetium-177 mit dessen speziellen Radioaktivitätscharakteristika.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0028] Im Folgenden wird die vorliegende Erfindung ausführlicher beschrieben und mit Beispielen veranschaulicht.

[0029] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein eine pharmazeutische wässrige Lösung, insbesondere eine radiopharmazeutische wässrige Lösung. Die Lösung ist für die intravenöse (IV) Verwendung/Anwendung/Verabreichung bestimmt. Die Lösung ist stabil, konzentriert und gebrauchsfertig.

[0030] Die Stabilität der Lösung wird durch die Verwendung von Stabilisatoren gegen radiolytischen Zerfall sichergestellt.

[0031] Im Allgemeinen können die Stabilisatoren, die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden, aus Gentsinsäure (2,5-Dihydroxybenzoesäure) oder Salzen davon, Ascorbinsäure (L-Ascorbinsäure, Vitamin C) oder Salzen davon (z. B. Natriumascorbat), Methionin, Histidin, Melatonin, Ethanol und Se-Methionin ausgewählt sein. Bevorzugte Stabilisatoren sind aus Gentsinsäure oder Salzen davon und Ascorbinsäure oder Salzen davon ausgewählt.

[0032] Ethanol wird aufgrund von mit dessen Vorhandensein in höheren Konzentrationen assoziierten Verträglichkeitsproblemen als ein weniger bevorzugter Stabilisator angesehen. Idealerweise sollte Ethanol in den Lösungen der vorliegenden Erfindung vermieden werden (in anderen Worten: ethanolfrei), zumindest sollte die Menge von Ethanol in den Lösungen der vorliegenden Erfindung begrenzt sein, z. B. weniger als 5 %, vorzugsweise weniger als 2 %, besonders bevorzugt weniger als 1 % in der für die Injektion/Infusion vorgesehenen Endlösung. Noch mehr bevorzugt ist die Lösung ethanolfrei.

[0033] Gemäß der vorliegenden Erfindung werden die folgenden Ausführungsformen bereitgestellt:

1. Eine pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend
 - (a) einen Komplex, gebildet von
 - (ai) einem Radionuklid und
 - (aii) einer zellrezeptorbindenden organischen Gruppierung gebunden an einen Chelator, und

(b) mindestens einen Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall, wobei

das Radionuklid in einer Konzentration vorliegt, die eine volumetrische Radioaktivität von mindestens 100 MBq/ml, vorzugsweise mindestens 250 MBq/ml, bereitstellt.

2. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Ausführungsform 1, wobei der Stabilisator/die Stabilisatoren, Komponente (b), in einer Gesamtkonzentration von mindestens 0,2 mg/ml, vorzugsweise mindestens 0,5 mg/ml, besonders bevorzugt mindestens 1,0 mg/ml, noch mehr bevorzugt mindestens 2,7 mg/ml vorliegt/vorliegen.

3. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, wobei das Radionuklid in einer Konzentration vorliegt, die eine volumetrische Radioaktivität von 100 bis 1000 MBq/ml, vorzugsweise von 250 bis 500 MBq/ml, bereitstellt.

4. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, wobei der Stabilisator/die Stabilisatoren in einer Gesamtkonzentration von 0,2 bis 20,0 mg/ml, vorzugsweise 0,5 bis 10,0 mg/ml, besonders bevorzugt 1,0 bis 5,0 mg/ml, noch mehr bevorzugt 2,7 bis 4,1 mg/ml vorliegt/vorliegen.

5. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, wobei es sich bei der Komponente (b) um nur einen Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall, d. h. nur einen ersten Stabilisator, handelt.

6. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, wobei es sich bei der Komponente (b) um mindestens zwei Stabilisatoren gegen radiolytischen Zerfall, d. h. mindestens einen ersten und einen zweiten Stabilisator, vorzugsweise nur zwei Stabilisatoren, d. h. nur einen ersten und einen zweiten Stabilisator, handelt.

7. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen 5 bis 6, wobei der erste Stabilisator in einer Konzentration von 0,2 bis 5 mg/ml, vorzugsweise 0,5 bis 5 mg/ml, besonders bevorzugt 0,5 bis 2 mg/ml, noch mehr bevorzugt 0,5 bis 1 mg/ml, noch mehr bevorzugt 0,5 bis 0,7 mg/ml, vorliegt.

8. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Ausführungsform 6 oder 7, wobei der zweite Stabilisator in einer Konzentration von 0,5 bis 10 mg/ml, besonders bevorzugt 1,0 bis 8,0 mg/ml, noch mehr bevorzugt 2,0 bis 5,0 mg/ml, noch mehr bevorzugt 2,2 bis 3,4 mg/ml vorliegt.

9. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, wobei der Stabilisator/die Stabilisatoren aus Gentsinsäure (2,5-Dihydroxybenzoesäure) oder Salzen davon, Ascorbinsäure (L-Ascorbinsäure, Vitamin C) oder Salzen davon (z. B. Natriumascorbat), Methionin, Histidin, Melatonin, Ethanol und Se-Methionin ausgewählt ist/sind, vorzugsweise aus Gentsinsäure oder Salzen davon und Ascorbinsäure oder Salzen davon ausgewählt ist/sind.

10. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen 5 bis 9, wobei der erste Stabilisator aus Gentsinsäure und Ascorbinsäure ausgewählt ist und es sich bei dem ersten Stabilisator vorzugsweise um Gentsinsäure handelt.

11. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen 6 bis 10, wobei der zweite Stabilisator aus Gentsinsäure und Ascorbinsäure ausgewählt ist und es sich bei dem zweiten Stabilisator vorzugsweise um Ascorbinsäure handelt.

12. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen 6 bis 8, wobei es sich bei dem ersten Stabilisator um Gentsinsäure oder ein Salz davon handelt und es sich bei dem zweiten Stabilisator um Ascorbinsäure oder ein Salz davon handelt und das Verhältnis der Konzentration (in mg/ml) des ersten Stabilisators zur Konzentration (in mg/ml) des zweiten Stabilisators 1:3 bis 1:7, vorzugsweise 1:4 bis 1:5, beträgt.

13. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, wobei das Radionuklid aus ^{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 ausgewählt ist und vorzugsweise aus ^{177}Lu und ^{68}Ga ausgewählt ist und besonders bevorzugt ^{177}Lu ist.

14. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, wobei es sich bei der zellrezeptorbindenden Gruppierung um ein somatostatinrezeptorbindendes Peptid handelt, wobei das somatostatinrezeptorbindende Peptid vorzugsweise aus Octreotid, Octreotat, Lanreotid, Vapreotid und Pasireotid ausgewählt ist und bevorzugt aus Octreotid und Octreotat ausgewählt ist.

15. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, wobei der Chelator aus DOTA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, NOC und NOTA ausgewählt ist und vorzugsweise DOTA ist.

16. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, wobei das Radionuklid, die zellrezeptorbindende Gruppierung und der Chelator zusammen Moleküle ausgewählt aus DOTA-OC, DOTA-TOC (Edotreotid), DOTA-NOC, DOTA-TATE (Oxodotreotid), DOTA-LAN und DOTA-VAP, vorzugsweise ausgewählt aus DOTA-TOC und DOTA-TATE, bilden; besonders bevorzugt ist DOTA-TATE.

17. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, wobei das Radionuklid, die zellrezeptorbindende Gruppierung und der Chelator zusammen den Komplex ^{177}Lu -DOTA-TOC (^{177}Lu -Edotreotid) oder ^{177}Lu -DOTA-TATE (^{177}Lu -Oxodotreotid), vorzugsweise ^{177}Lu -DOTA-TATE, bilden.

18. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, weiterhin umfassend einen Puffer, wobei es sich bei dem Puffer vorzugsweise um einen Acetatpuffer handelt, bevorzugt in einer Menge, die zu einer Konzentration von 0,3 bis 0,7 mg/ml (bevorzugt etwa 0,48 mg/ml) Essigsäure und 0,4 bis 0,9 mg/ml (bevorzugt etwa 0,66 mg/ml) Natriumacetat führt.

19. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, weiterhin umfassend ein Sequestriermittel, wobei es sich bei dem Sequestriermittel vorzugsweise um Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder ein Salz davon handelt, bevorzugt in einer Menge, die zu einer Konzentration von 0,01 bis 0,10 mg/ml (bevorzugt etwa 0,05 mg/ml) führt.

20. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen mit einer Haltbarkeit von mindestens 24 Stunden (h) bei $\leq 25^\circ\text{C}$, mindestens 48 h bei $\leq 25^\circ\text{C}$, mindestens 72 h bei $\leq 25^\circ\text{C}$, von 24 h bis 120 h bei $\leq 25^\circ\text{C}$, von 24 h bis 96 h bei $\leq 25^\circ\text{C}$, von 24 h bis 84 h bei $\leq 25^\circ\text{C}$, von 24 h bis 72 h bei $\leq 25^\circ\text{C}$, insbesondere mit einer Haltbarkeit von 72 h bei $\leq 25^\circ\text{C}$.

21. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, wobei die Lösung im kommerziellen Maßstab hergestellt wird und insbesondere in einer Chargengröße von mindestens 20 GBq, mindestens 50 GBq, mindestens 70 GBq hergestellt wird.

22a. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, die gebrauchsfertig ist.

22b. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, die für die kommerzielle Verwendung bestimmt ist.

23. Eine pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend

(a) einen Komplex, gebildet von

(ai) dem Radionuklid ^{177}Lu (Lutetium(Lu-177)), vorliegend in einer Konzentration, die eine volumetrische Radioaktivität von 250 bis 500 MBq/ml bereitstellt, und

(aii) der Chelator-gebundenen somatostatinrezeptorbindenden organischen Gruppierung DOTA-TATE (Oxodotreotid) oder DOTA-TOC (Edotreotid),

(bi) Gentinsäure oder ein Salz davon als erstem Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall, vorliegend in einer Konzentration von 0,5 bis 1 mg/ml,

(bii) Ascorbinsäure oder ein Salz davon als zweitem Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall, vorliegend in einer Konzentration von 2,0 bis 5,0 mg/ml.

24. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Ausführungsform 23, weiterhin umfassend:

(c) Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder ein Salz davon in einer Konzentration von 0,01 bis 0,10 mg/ml.

25. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Ausführungsformen 23 oder 24, weiterhin umfassend:

(d) Essigsäure in einer Konzentration von 0,3 bis 0,7 mg/ml und Natriumacetat in einer Konzentration von 0,4 bis 0,9 mg/ml.

26. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, wobei der Stabilisator/die Stabilisatoren während der Komplexbildung von Komponenten (ai) und (aii) in der Lösung vorliegen.

27. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen 5 bis 26, wobei nur der erste Stabilisator während der Komplexbildung von Komponenten (ai) und (aii) vorliegt, vorzugsweise in einer Menge, die zu einer Konzentration von 0,5 bis 5 mg/ml, besonders bevorzugt 0,5 bis 2 mg/ml, noch mehr bevorzugt 0,5 bis 1 mg/ml, noch mehr bevorzugt 0,5 bis 0,7 mg/ml, in der Endlösung führt.

28. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen 6 bis 27, wobei ein Teil der Menge des zweiten Stabilisator während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) bereits in der Lösung vorliegt und ein anderer Teil der Menge des zweiten Stabilisators nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird.

29. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen 6 bis 28, wobei der zweite Stabilisator nach der Komplexbildung von Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird.

30. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Ausführungsform 6 oder 29, wobei der zweite Stabilisator nach der Komplexbildung von Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird, vorzugsweise in einer Menge, die zu einer Konzentration von 0,5 bis 10 mg/ml, besonders bevorzugt 1,0 bis 8,0 mg/ml, noch mehr bevorzugt 2,0 bis 5,0 mg/ml, noch mehr bevorzugt 2,2 bis 3,4 mg/ml, in der Endlösung führt.

31. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, weiterhin umfassend ein Sequestriermittel, das nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird, zum Entfernen von nicht komplexiertem Lu, wobei es sich bei dem Sequestriermittel vorzugsweise um Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder ein Salz davon handelt, bevorzugt in einer Menge, die zu einer Konzentration von 0,01 bis 0,10 mg/ml (bevorzugt etwa 0,05 mg/ml) in der Endlösung führt.

32. Ein Verfahren zur Herstellung der wie in einer der vorhergehenden Ausführungsformen definierten pharmazeutischen wässrigen Lösung, welches die folgenden Verfahrensschritte umfasst:

(1) das Bilden eines Komplexes von Radionuklid und der Chelator-gebundenen zellrezeptorbindenden organischen Gruppierung durch

(1.1) Herstellen einer das Radionuklid umfassenden wässrigen Lösung,

(1.2) Herstellen einer die Chelator-gebundene zellrezeptorbindende organische Gruppierung, einen ersten Stabilisator und gegebenenfalls einen zweiten Stabilisator umfassenden wässrigen Lösung und

(1.3) Mischen der in den Schritten (1.1) und (1.2) erhaltenen Lösungen und Erhitzen der resultierenden Mischung,

(2) das Verdünnen der in Schritt (1) erhaltenen Komplexlösung durch

(2.1) Herstellen einer gegebenenfalls einen zweiten Stabilisator umfassenden wässrigen Verdünnungslösung und

(2.2.) Mischen der in Schritt (1) erhaltenen Komplexlösung mit der in Schritt

(2.1) erhaltenen Verdünnungslösung.

33. Das Verfahren gemäß Ausführungsform 32, wobei der erste Stabilisator während Schritt (1.3) vorzugsweise in einer Menge vorliegt, die zu einer Konzentration von 0,5 bis 5 mg/ml, besonders bevorzugt 0,5 bis 2 mg/ml, noch mehr bevorzugt 0,5 bis 1 mg/ml, noch mehr bevorzugt 0,5 bis 0,7 mg/ml in der Endlösung führt.

34. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen 32 bis 33, wobei ein Teil der Menge des zweiten Stabilisator während Schritt (1.3) bereits in der Lösung vorliegt und ein anderer Teil der Menge des zweiten Stabilisators nach Schritt (1.3) in Schritt (2.1) zugefügt wird.

35. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen 32 bis 34, wobei der zweite Stabilisator nach Schritt (1.3) in Schritt (2.1) zugefügt wird.

36. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen 32 bis 35, wobei der zweite Stabilisator nach Schritt (1.3) in Schritt (2.1) zugefügt wird, vorzugsweise in einer Menge, die zu einer Konzentration von 0,5 bis 10 mg/ml, besonders bevorzugt 1,0 bis 8,0 mg/ml, noch mehr bevorzugt 2,0 bis 5,0 mg/ml, noch mehr bevorzugt 2,2 bis 3,4 mg/ml, in der Endlösung führt.

37. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen 32 bis 36, wobei die Lösung in Schritt (1.2) weiterhin einen Puffer, vorzugsweise einen Acetatpuffer, umfasst.

38. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen 32 bis 37, wobei in Schritt (1.3) die erhaltene Mischung 2 bis 59 min auf eine Temperatur von 70 bis 99°C, vorzugsweise 90 bis 98°C, erhitzt wird.

39. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen 32 bis 38, wobei die Lösung in Schritt (2.1) weiterhin Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder ein Salz davon umfasst.

40. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen 32 bis 39, welches weiterhin die folgenden Verfahrensschritte umfasst:

(3) das Filtrieren der in Schritt (2) erhaltenen Lösung über einen 0,2-µm-Filter,

(4) das Abfüllen der in Schritt (3) erhaltenen gefilterten Lösung in Einheitsdosisbehälter in einem zur Verabreichung der radioaktiven Dosis von 5,0 bis 10 MBq, vorzugsweise 7,0 bis 8,0 MBq, besonders bevorzugt 7,3 bis 7,7 MBq, noch mehr bevorzugt 7,4-7,5 MBq erforderlichen Volumen; vorzugsweise beträgt das Volumen 10 bis 50 ml, besonders bevorzugt 15 bis 30 ml, noch mehr bevorzugt 20 bis 25 ml.

41. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen 32 bis 40, wobei die Lösung in Schritt (1.1) LuCl_3 und HCl umfasst.

42. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen 32 bis 41, wobei die Lösung in Schritt (1.2) ^{177}Lu -DOTA-TATE oder ^{177}Lu -DOTA-TOC, Gentsinsäure, Essigsäure und Natriumacetat umfasst.

43. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen 32 bis 42, wobei die Lösung in Schritt (2.1) DTPA und Ascorbinsäure umfasst.

44. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen 32 bis 43, wobei es sich bei den Einheitsdosisbehältern in Schritt (4) um mit einem Stopfen versehene Ampullen handelt, die sich in einem Bleibehälter befinden.

45. Die pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten (oder erhältlich) durch das wie in einem der Ansprüche 32 bis 44 definierte Verfahren.

[0034] Weitere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind im Folgenden als „E-Ausführungsformen“ beschrieben:

E1. Eine pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend:

(a) einen Komplex, gebildet von

(ai) dem Radionuklid ^{177}Lu (Lutetium-177) und

(aii) einem somatostatinrezeptorbindenden Peptid gebunden an den Chelator DOTA, und

(b) mindestens zwei verschiedenen Stabilisatoren gegen radiolytischen Zerfall, wobei das Radionuklid in einer Konzentration vorliegt, die eine volumetrische Radioaktivität von 250 bis 500 MBq/ml bereitstellt, und

die Stabilisatoren in einer Gesamtkonzentration von 0,2 bis 20,0 mg/ml vorliegen.

„Komplex, gebildet von“ kann alternativ als: „Komplex von“ ausgedrückt werden. Das „verschiedenen“ in „zwei verschiedenen Stabilisatoren“ bezieht sich auf einen Unterschied in der chemischen Einheit solcher Stabilisatoren. „Zwei verschiedene Stabilisatoren“ bedeutet, dass es sich bei den Stabilisatoren um zwei verschiedene chemische Einheiten handelt, z. B. Gentsinsäure und Ascorbinsäure sind zwei verschiedene Stabilisatoren.

„mindestens zwei“ bedeutet zwei oder mehr; es liegen jedoch vorzugsweise nur zwei Stabilisatoren vor (nicht drei oder mehr). Weiterhin bevorzugt ist Ethanol nicht einer der beiden Stabilisatoren.

E2. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Ausführungsform E1, wobei die Komponente (b) die Stabilisatoren:

(bi) Gentsinsäure oder ein Salz davon und

(bii) Ascorbinsäure oder ein Salz davon umfasst.

E3. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Ausführungsform E2, wobei

(bi) Gentsinsäure in einer Konzentration von 0,5 bis 2 mg/ml, vorzugsweise von 0,5 bis 1 mg/ml, vorliegt und

(bii) Ascorbinsäure in einer Konzentration von 2,0 bis 5,0 mg/ml vorliegt.

[0035] Gemäß einer speziellen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Folgendes bereit:

Eine pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend

(a) einen Komplex, gebildet von

(ai) dem Radionuklid ¹⁷⁷Lu (Lutetium-177) in einer Konzentration, die eine volumetrische Radioaktivität von 250 bis 500 MBq/ml bereitstellt, und

(aii) einem somatostatinrezeptorbindenden Peptid gebunden an den Chelator DOTA, und

(b) dem Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall

(bi) Gentisinsäure in einer Konzentration von 0,5 bis 1 mg/ml und

(bii) Ascorbinsäure in einer Konzentration von 2,0 bis 5,0 mg/ml.

[0036] E4. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Ausführungsform E3, weiterhin umfassend:

(c) Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder ein Salz davon in einer Konzentration von 0,01 bis 0,10 mg/ml.

[0037] E5. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Ausführungsformen E3 oder E4, weiterhin umfassend:

(d) einen Acetatpuffer bestehend aus:

(di) Essigsäure in einer Konzentration von 0,3 bis 0,7 mg/ml und

(dii) Natriumacetat in einer Konzentration von 0,4 bis 0,9 mg/ml,

wobei der Acetatpuffer vorzugsweise einen pH-Wert von 4,5 bis 6,0, bevorzugt von 4,7 bis 6,0, besonders bevorzugt von 5,0 bis 6,0, noch mehr bevorzugt von 5,0 bis 5,5, bereitstellt.

[0038] Gemäß einer speziellen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Folgendes bereit:

Eine pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend

(a) einen Komplex, gebildet von

(ai) dem Radionuklid ¹⁷⁷Lu (Lutetium-177) in einer Konzentration, die eine volumetrische Radioaktivität von 250 bis 500 MBq/ml bereitstellt, und (aii) einem somatostatinrezeptorbindenden Peptid gebunden an den Chelator DOTA,

(b) die Stabilisatoren gegen radiolytischen Zerfall (bi) Gentisinsäure in einer Konzentration von 0,5 bis 1 mg/ml und (bii) Ascorbinsäure in einer Konzentration von 2,0 bis 5,0 mg/ml,

(c) Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder ein Salz davon in einer Konzentration von 0,01 bis 0,10 mg/ml und

(d) einen Acetatpuffer bestehend aus:

(di) Essigsäure in einer Konzentration von 0,3 bis 0,7 mg/ml und

(dii) Natriumacetat in einer Konzentration von 0,4 bis 0,9 mg/ml,

wobei der Acetatpuffer vorzugsweise einen pH-Wert von 5,0 bis 5,5 bereitstellt.

[0039] Bei den hier angegebenen pH-Werten handelt es sich um die pH-Werte der Endlösung. Es ist jedoch außerdem der pH-Wert während der Herstellung der Lösung, z. B. der pH-Wert während der Komplexbildung.

[0040] E6. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen E1 bis E5, wobei mindestens einer der Stabilisatoren während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt und mindestens einer der Stabilisatoren nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird.

[0041] E7. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen E1 bis E5, wobei mindestens Gentisinsäure während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt und mindestens Ascorbinsäure nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird.

[0042] E8. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen E1 bis E5, wobei der einzige während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegende Stabilisator Gentisinsäure ist

und der einzige nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügte Stabilisator Ascorbinsäure ist.

[0043] Gemäß einer speziellen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Folgendes bereit:

Eine pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend:

(a) einen Komplex, gebildet von

(ai) dem Radionuklid ^{177}Lu (Lutetium-177) in einer Konzentration, die eine volumetrische Radioaktivität von 250 bis 500 MBq/ml bereitstellt, und

(aii) einem somatostatinrezeptorbindenden Peptid gebunden an den Chelator DOTA, und

(b) den Stabilisatoren gegen radiolytischen Zerfall,

(bi) Gentisinsäure in einer Konzentration von 0,5 bis 1 mg/ml (in der Endlösung) und

(bii) Ascorbinsäure in einer Konzentration von 2,0 bis 5,0 mg/ml (in der Endlösung),

wobei Gentisinsäure während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt und Ascorbinsäure nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird.

[0044] Gemäß einer speziellen Ausführungsform ist die vorliegende Erfindung im Folgenden definiert:

Eine pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend

(a) einen Komplex, gebildet von

(ai) dem Radionuklid ^{177}Lu (Lutetium-177) in einer Konzentration, die eine volumetrische Radioaktivität von 250 bis 500 MBq/ml bereitstellt, und

(aii) einem somatostatinrezeptorbindenden Peptid gebunden an den Chelator DOTA,

(b) die Stabilisatoren gegen radiolytischen Zerfall (bi) Gentisinsäure in einer Konzentration von 0,5 bis 1 mg/ml und (bii) Ascorbinsäure in einer Konzentration von 2,0 bis 5,0 mg/ml,

(c) Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder ein Salz davon in einer Konzentration von 0,01 bis 0,10 mg/ml und

(d) einen Acetatpuffer bestehend aus:

(di) Essigsäure in einer Konzentration von 0,3 bis 0,7 mg/ml und

(dii) Natriumacetat in einer Konzentration von 0,4 bis 0,9 mg/ml,

wobei der Acetatpuffer vorzugsweise einen pH-Wert von 5,0 bis 5,5 bereitstellt, wobei Gentisinsäure während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt und Ascorbinsäure nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird.

[0045] E9. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen E6 bis E8, wobei der Stabilisator/die Stabilisatoren, der/die während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt/vorliegen, während der Komplexbildung in einer Gesamtkonzentration von 15 bis 50 mg/ml, vorzugsweise von 20 bis 40 mg/ml, vorliegt/vorliegen.

[0046] E10. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Ausführungsform E9, wobei der einzige Stabilisator, der während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt, Gentisinsäure ist, die während der Komplexbildung in einer Konzentration von 20 bis 40 mg/ml, vorzugsweise von 25 bis 35 mg/ml, vorliegt.

[0047] Gemäß einer speziellen Ausführungsform ist die vorliegende Erfindung im Folgenden definiert:

Pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend

(a) einen Komplex, gebildet von

(ai) dem Radionuklid ^{177}Lu (Lutetium-177) in einer Konzentration, die eine volumetrische Radioaktivität von 250 bis 500 MBq/ml bereitstellt, und (aii) einem somatostatinrezeptorbindenden Peptid gebunden an den Chelator DOTA,

- (b) die Stabilisatoren gegen radiolytischen Zerfall (bi) Gentisinsäure in einer Konzentration von 0,5 bis 1 mg/ml und (bii) Ascorbinsäure in einer Konzentration von 2,0 bis 5,0 mg/ml,
- (c) Diethylenetriaminpentaessigsäure (DTPA) oder ein Salz davon in einer Konzentration von 0,01 bis 0,10 mg/ml und
- (d) einen Acetatpuffer bestehend aus:
 - (di) Essigsäure in einer Konzentration von 0,3 bis 0,7 mg/ml und
 - (dii) Natriumacetat in einer Konzentration von 0,4 bis 0,9 mg/ml,

wobei der Acetatpuffer vorzugsweise einen pH-Wert von 5,0 bis 5,5 bereitstellt, wobei Gentisinsäure während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt und Ascorbinsäure nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird und wobei es sich bei dem einzigen Stabilisator, der während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt, um Gentisinsäure handelt, die während der Komplexbildung in einer Konzentration von 20 bis 40 mg/ml, vorzugsweise von 25 bis 35 mg/ml, vorliegt.

[0048] Die Ausführungsformen E6 bis E10 können alternativ dazu wie folgt definiert werden:

[0049] E6. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen E1 bis E5, hergestellt indem mindestens einer der Stabilisatoren während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt und mindestens einer der Stabilisatoren nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird.

[0050] E7. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen E1 bis E5, hergestellt indem mindestens Gentisinsäure während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt und mindestens Ascorbinsäure nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird.

[0051] E8. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen E1 bis E5, hergestellt indem der einzige während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegende Stabilisator Gentisinsäure ist und der einzige nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügte Stabilisator Ascorbinsäure ist.

[0052] E9. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der Ausführungsformen E6 bis E8, hergestellt indem der Stabilisator/die Stabilisatoren, der/die während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt/vorliegen, während der Komplexbildung in einer Gesamtkonzentration von 15 bis 50 mg/ml, vorzugsweise von 20 bis 40 mg/ml, vorliegt/vorliegen.

[0053] E10. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Ausführungsform E9, hergestellt indem der einzige Stabilisator, der während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt, Gentisinsäure ist, die während der Komplexbildung in einer Konzentration von 20 bis 40 mg/ml, vorzugsweise von 25 bis 35 mg/ml, vorliegt.

[0054] In den Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung, insbesondere in den Ausführungsformen E9 und E10, kann das Radionuklid während der Komplexbildung in einer Konzentration vorliegen, mit der eine volumetrische Radioaktivität von bis zu 20 GBq/ml, vorzugsweise bis zu 15 GBq/ml oder von 5 bis 20 GBq/ml, vorzugsweise von 10 bis 20 GBq/ml, besonders bevorzugt von 10 bis 15 GBq/ml, bereitgestellt wird.

[0055] Gemäß einer speziellen Ausführungsform ist die vorliegende Erfindung im Folgenden definiert:

Eine pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend:

(a) einen Komplex, gebildet von

(ai) dem Radionuklid ^{177}Lu (Lutetium-177) in einer Konzentration, die eine volumetrische Radioaktivität von 250 bis 500 MBq/ml (in der Endlösung) bereitstellt, und

(aii) einem somatostatinrezeptorbindenden Peptid gebunden an den Chelator DOTA,

(b) die Stabilisatoren gegen radiolytischen Zerfall (bi) Gentisinsäure in einer Konzentration von 0,5 bis 1 mg/ml und (bii) Ascorbinsäure in einer Konzentration von 2,0 bis 5,0 mg/ml,

(c) Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder ein Salz davon in einer Konzentration von 0,01 bis 0,10 mg/ml und

(d) einen Acetatpuffer bestehend aus:

(di) Essigsäure in einer Konzentration von 0,3 bis 0,7 mg/ml und

(dii) Natriumacetat in einer Konzentration von 0,4 bis 0,9 mg/ml,

wobei der Acetatpuffer vorzugsweise einen pH-Wert von 5,0 bis 5,5 bereitstellt, wobei Gentisinsäure während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt und Ascorbinsäure nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird und wobei es sich bei dem einzigen Stabilisator, der während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt, um Gentisinsäure handelt, die während der Komplexbildung in einer Konzentration von 20 bis 40 mg/ml vorliegt, und wobei das Radionuklid während der Komplexbildung in einer Konzentration vorliegt, die eine volumetrische Radioaktivität von 10 bis 20 GBq/ml bereitstellt.

[0056] E11. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden E-Ausführungsformen mit einer Haltbarkeit von mindestens 72 h bei einer Lagerung bei $\leq 25^{\circ}\text{C}$, insbesondere mindestens 72 h bei einer Lagerung bei 25°C

[0057] „Haltbarkeit“ hat hier seine allgemeine Bedeutung im Zusammenhang mit pharmazeutischen Produkten. Bei der Haltbarkeit handelt es sich um die Zeitspanne, die ein pharmazeutisches Produkt gelagert werden kann, wobei seine Produktcharakteristika noch der während der Arzneimittelentwicklung definierten und von den Gesundheitsbehörden genehmigten Produktspezifikation entsprechen.

[0058] E12. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden E-Ausführungsformen, bei der die radiochemische Reinheit (bestimmt durch HPLC) bei einer Lagerung bei 25°C mindestens 72 h auf $\geq 95\%$ gehalten wird.

[0059] E13. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden E-Ausführungsformen, wobei die Lösung im kommerziellen Herstellungsmaßstab hergestellt wird und insbesondere in einer Chargengröße von mindestens 20 GBq, mindestens 50 GBq, mindestens 70 Gbq hergestellt wird.

[0060] E14. Die pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einer der vorhergehenden Ausführungsformen, die gebrauchsfertig ist.

[0061] E15. Ein Verfahren zur Herstellung der wie in einer der vorhergehenden E-Ausführungsformen definierten pharmazeutischen wässrigen Lösung, welches die folgenden Verfahrensschritte umfasst:

(1) das Bilden eines Komplexes des Radionuklids ^{177}Lu und eines somatostatinrezeptorbindenden Peptids gebunden an den Chelator DOTA durch

(1.1) Herstellen einer das Radionuklid umfassenden wässrigen Lösung,

(1.2) Herstellen einer das Chelator-gebundene somatostatinrezeptorbindende Peptid und mindestens einen Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall umfassenden wässrigen Lösung und

(1.3) Mischen der in den Schritten (1.1) und (1.2) erhaltenen Lösungen und Erhitzen der resultierenden Mischung,

(2) das Verdünnen der in Schritt (1) erhaltenen Komplexlösung durch (2.1) Herstellen einer gegebenenfalls mindestens einen Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall umfassenden wässrigen Verdünnungslösung und (2.2.) Mischen der in Schritt (1) erhaltenen Komplexlösung mit der in Schritt (2.1) erhaltenen Verdünnungslösung unter Erhalt der Endlösung,

wobei, wenn die unter (1.2) hergestellte Lösung nur einen Stabilisator umfasst, umfasst die unter (2.1) hergestellte Lösung mindestens einen Stabilisator.

[0062] E16. Das Verfahren gemäß Ausführungsform E15, wobei die in Schritt (1.2) hergestellte Lösung mindestens einen Stabilisator umfasst und die in Schritt (2.1) hergestellte Lösung mindestens einen Stabilisator umfasst.

[0063] E17. Das Verfahren gemäß Ausführungsformen E15, wobei die in Schritt (1.2) hergestellte Lösung mindestens den Stabilisator Gentisinsäure umfasst und die in Schritt (2.1) hergestellte Lösung mindestens den Stabilisator Ascorbinsäure umfasst.

[0064] E18. Das Verfahren gemäß Ausführungsformen E15, wobei die in Schritt (1.2) hergestellte Lösung nur einen Stabilisator umfasst, bei dem es sich um Gentisinsäure handelt, und die in Schritt (2.1) hergestellte Lösung nur einen Stabilisator umfasst, bei dem es sich um Ascorbinsäure handelt.

[0065] E19. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen E15 bis E18, wobei die in Schritt (1.2) hergestellte Lösung Stabilisator/Stabilisatoren in einer Gesamtkonzentration von 15 bis 50 mg/ml, vorzugsweise 20 bis 40 mg/ml, umfasst.

[0066] E20. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen E15 bis E18, wobei die in Schritt (1.2) hergestellte Lösung nur einen Stabilisator umfasst, bei dem es sich um Gentisinsäure in einer Konzentration von 20 bis 40 mg/ml, vorzugsweise 25 bis 35 mg/ml, handelt.

[0067] E21. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen E15 bis E20, wobei die Lösung in Schritt (1.2) weiterhin einen Puffer, vorzugsweise einen Acetatpuffer, umfasst.

[0068] E22. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen E15 bis E21, wobei in Schritt (1.3) die erhaltene Mischung 2 bis 59 min, vorzugsweise 10 bis 15 min, auf eine Temperatur von 70 bis 99°C, vorzugsweise 90 bis 98°C, erhitzt wird.

[0069] E23. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen E15 bis E22, wobei die Lösung in Schritt (2.1) weiterhin Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder ein Salz davon umfasst.

[0070] E24. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen E15 bis E23, welches weiterhin die folgenden Verfahrensschritte umfasst:

(3) das Filtrieren der in Schritt (2) erhaltenen Lösung über einen 0,2-µm-Filter,

(4) das Abfüllen der in Schritt (3) erhaltenen gefilterten Lösung in Einheitsdosisbehälter in einem zur Verabreichung der radioaktiven Dosis von 5,0 bis 10 MBq, vorzugsweise 7,0 bis 8,0 MBq, besonders bevorzugt 7,3 bis 7,7 MBq, noch mehr bevorzugt 7,4-7,5 MBq erforderlichen Volumen; vorzugsweise beträgt das Volumen 10 bis 50 ml, besonders bevorzugt 15 bis 30 ml, noch mehr bevorzugt 20 bis 25 ml.

[0071] E25. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen E15 bis E24, wobei die Lösung in Schritt (1.1) LuCl_3 und HCl umfasst.

[0072] E26. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen E15 bis E25, wobei die Lösung in Schritt (1.2) ^{177}Lu -DOTA-TATE oder ^{177}Lu -DOTA-TOC, Gentisinsäure, Essigsäure und Natriumacetat umfasst.

[0073] E27. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen E15 bis E26, wobei die Lösung in Schritt (2.1) DTPA und Ascorbinsäure umfasst.

[0074] E28. Das Verfahren gemäß einer der Ausführungsformen E24 bis E27, wobei es sich bei den Einheitsdosisbehältern in Schritt (4) um mit einem Stopfen versehene Ampullen handelt, die sich in einem Bleibehälter befinden.

[0075] E29. Die pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten (oder erhältlich) durch das wie in einer der Ausführungsformen E15 bis E28 definierte Verfahren.

[0076] Bei allen hier beschriebenen Ausführungsformen handelt es sich bei dem an den Chelator DOTA gebundenen somatostatinrezeptorbindenden Peptid (Komponente (a)) vorzugsweise um DOTA-TATE (Oxodotreotid) oder DOTA-TOC (Edotreotid), besonders bevorzugt DOTA-TATE (Oxodotreotid).

[0077] Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin die wie hier definierte pharmazeutische wässrige Lösung zur Verwendung bei der Behandlung von neuroendokrinen Tumoren (NET) bereit.

[0078] Alternativ dazu stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von NET bei einer solchen Behandlung bedürftigen menschlichen Patienten bereit, welches die Verabreichung einer wirksamen Menge der wie hier definierten pharmazeutischen wässrigen Lösung umfasst.

[0079] Als eine weitere Alternative stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer wie hier definierten pharmazeutischen wässrigen Lösung zur Herstellung/Zubereitung eines Medikaments zur Behandlung von NET bereit.

[0080] Als eine weitere Alternative stellt die vorliegende Erfindung ein Medikament zur Behandlung von NET bereit, umfassend eine wie hier definierte pharmazeutische wässrige Lösung.

[0081] Neuroendokrine Tumore (NET), die mit den wie hier definierten pharmazeutischen wässrigen Lösungen alleine oder in Kombinationen gemäß der vorliegenden Erfindung behandelt werden können, sind aus der aus gastroenteropankreatischem neuroendokrinen Tumor, Karzinoidtumor, Pheochromozytom, Paragangliom, medullärem Schilddrüsenkrebs, pulmonalem neuroendokrinen Tumor, thymischem neuroendokrinen Tumor, einem Karzinoidtumor oder einem pankreatischen neuroendokrinen Tumor, Hypophysenadenom, Nebennierentumoren, Merkelzellkarzinom, Brustkrebs, Non-Hodgkin-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, Kopf- und Halstumor, Urothelkarzinom (Blase), Nierenzellkarzinom, hepatozellulärem Karzinom, GIST, Neuroblastom, Gallengangstumor, Gebärmutterhalstumor, Ewing-Sarkom, Osteosarkom, kleinzelligem Lungenkrebs (Small Cell Lung Cancer, SCLC), Prostatakrebs, Melanom, Meningiom, Gliom, Medulloblastom, Hämangioblastom, supratentorialem primitivem neuroektodermalem Tumor und Ästhesioneuroblastom bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0082] Weitere NET-Tumore, die sich mit den wie hier definierten pharmazeutischen wässrigen Lösungen alleine oder in Kombinationen gemäß der vorliegenden Erfindung behandeln lassen, können aus der aus funktionellem Karzinoidtumor, Insulinom, Gastrinom, VIPom (VIP = Vasoactive Intestinal Peptide), Glucagonom, Serotoninom, Histaminom, ACTHoma, Phäochromozytom und Somatostatinom bestehenden Gruppe ausgewählt sein.

[0083] Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin die Kombination bzw. Kombinationstherapie des wie hier definierten, von dem Radionuklid ¹⁷⁷Lu (Lutetium-177) und einem an den wie hier definierten Chelator gebundenen somatostatinrezeptorbindenden Peptid gebildeten Komplexes oder die Kombination bzw. Kombinationstherapie der wie hier definierten pharmazeutischen wässrigen Lösung, zusammen mit einem oder mehreren wie im Folgenden umrissenen Therapeutika bereit:

In bestimmten Fällen werden pharmazeutische wässrige Lösungen der vorliegenden Erfindung mit anderen Therapeutika wie anderen Antikrebsmitteln, Antiallergika, Mitteln gegen Übelkeit (bzw. Antiemetika), schmerzstillenden Mitteln, zytoprotektiven Mitteln und Kombinationen davon kombiniert.

[0084] Allgemeine Chemotherapeutika, die für eine Verwendung in Kombinationstherapien in Betracht gezogen werden, schließen Anastrozol (Arimidex[®]), Bicalutamid (Casodex[®]), Bleomycinsulfat (Blenoxane[®]), Busulfan (Myleran[®]), Busulfan-Injektion (Busulfex[®]), Capecitabin (Xeloda[®]), N4-Pentoxycarbonyl-5-desoxy-5-fluorcytidin, Carboplatin (Paraplatin[®]), Carmustin (BiCNU[®]), Chlorambucil (Leukeran[®]), Cisplatin (Platinol[®]), Cladribin (Leustatin[®]), Cyclophosphamid (Cytosan[®] bzw. Neosar[®]), Cytarabin, Cytosinarabinosid (Cytosar-U[®]), Cytarabin-Liposominjektion (DepoCyt[®]), Dacarbazin (DTIC-Dome[®]), Dactinomycin (Actinomycin D, Cosmegan), Daunorubicinhydrochlorid (Cerubidine[®]), Daunorubicincitrat-Liposominjektion (DaunoXome[®]), Dexamethason, Docetaxel (Taxotere[®]), Doxorubicinhydrochlorid (Adriamycin[®], Rubex[®]), Etoposid (Vepesid[®]), Fludarabinphosphat (Fludara[®]), 5-Fluoruracil (Adrucil[®], Efudex[®]), Flutamid (Eulexin[®]), Tezacitibin, Gemcitabin (Difluordesoxycytidin), Hydroxyharnstoff (Hydrea[®]), Idarubicin (Idamycin[®]), Ifosfamid (IFEX[®]), Irinotecan (Camptosar[®]), L-Asparaginase (ELSPAR[®]), Leucovorin-Calcium, Melphalan (Alkeran[®]), 6-Mercaptopurin (Purinethol[®]), Methotrexat (Folex[®]), Mitoxantron (Novantrone[®]), Mylotarg, Paclitaxel (Taxol[®]), nab-Paclitaxel (Abraxane[®]), Phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), Pentostatin, Polifeprosan 20 mit Carmustinimplantat (Gliadel[®]), Tamoxifenitrat (Nolvadex[®]), Teniposid (Vumon[®]), 6-Thioguanin, Thiotepa, Tirapazamin (Tirazone[®]), Topotecanhydrochlorid für Injektionszwecke (Hycamptin[®]), Vinblastin (Velban[®]), Vincristin (Oncovin[®]) und Vinorelbin (Navelbine[®]) ein.

[0085] Antikrebsmittel von besonderem Interesse für Kombinationen mit der pharmazeutischen wässrigen Lösung der vorliegenden Erfindung schließen die Folgenden ein:

Tyrosinkinasehemmer: Erlotinibhydrochlorid (Tarceva®), Linifanib (N-[4-(3-Amino-1H-indazol-4-yl)phenyl]-N'-(2-fluor-5-methylphenyl)harnstoff, auch als ABT 869 bekannt, erhältlich von Genentech), Sunitinibmalat (Sutent®), Bosutinib (4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin-3-carbonsäurenitril, auch als SKI-606 bekannt und in der US-Patentschrift Nr. 6,780, 996 beschrieben), Dasatinib (Sprycel®), Pazopanib (Votrient®), Sorafenib (Nexavar®), Zactima (ZD6474) und Imatinib bzw. Imatinibmesylat (Gilevec® und Gleevec®).

Inhibitoren des Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF)-Rezeptors: Bevacizumab (Avastin®), Axitinib (Inlyta®), Brivanibalaninat (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-Fluor-2-methyl-1H-indol-5-yloxy)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yloxy)propan-2-yl)2-aminopropanoat), Sorafenib (Nexavar®), Pazopanib (Votrient®), Sunitinibmalat (Sutent®), Cediranib (AZD2171, CAS 288383-20-1), Vargatef (BIBF 1120, CAS 928326-83-4), Foretinib (GSK1363089), Telatinib (BAY57-9352, CAS 332012-40-5), Apatinib (YN968D1, CAS 811803-05-1), Imatinib (Gleevec®), Ponatinib (AP24534, CAS 943319-70-8), Tivozanib (AV951, CAS 475108-18-0), Regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7), Vatalanibdihydrochlorid (PTK787, CAS 212141-51-0), Brivanib (BMS-540215, CAS 649735-46-6), Vandetanib (Caprelsa® oder AZD6474), Motesanibdiphosphat (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1H-indol-6-yl)-2-[(4-pyridinylmethyl)amino]-3-pyridincarbonsäureamid, beschrieben in der PCT-Publikation Nr. WO 02/066470), Dovitinibdihydrochlorid (TKI258, CAS 852433-84-2), Linifanib (ABT869, CAS 796967-16-3), Cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1), Lestaurtinib (CAS 111358-88-4), N-[5-[[[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl]thio]-2-thiazolyl]-4-piperidincarbonsäureamid (BMS38703, CAS 345627-80-7), (3R,4R)-4-Amino-1-((4-((3-methoxyphenyl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-yl)methyl)piperidin-3-ol (BMS690514), N-(3,4-Dichlor-2-fluorphenyl)-6-methoxy-7-[[3 α ,5 β ,6 α]-octahydro-2-methylcyclopenta[c]pyrrol-5-yl]methoxy]-4-chinazolinamin (XL647, CAS 781613-23-8), 4-Methyl-3-[[1-methyl-6-(3-pyridinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]amino]-N-[3-(trifluormethyl)phenyl]benzamid (BHG712, CAS 940310-85-0) und Aflibercept (Eylea®), Sulfatinib, Surufatinib.

Inhibitoren des Platelet-derived Growth Factor(PDGF)-Rezeptors: Imatinib (Gleevec®), Linifanib (N-[4-(3-Amino-1H-indazol-4-yl)phenyl]-N'-(2-fluor-5-methylphenyl)harnstoff, auch als ABT 869 bekannt, erhältlich von Genentech), Sunitinibmalat (Sutent®), Quizartinib (AC220, CAS 950769-58-1), Pazopanib (Votrient®), Axitinib (Inlyta®), Sorafenib (Nexavar®), Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4), Telatinib (BAY 57-9352, CAS 332012-40-5), Vatalanibdihydrochlorid (PTK787, CAS 212141-51-0) und Motesanibdiphosphat (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1H-indol-6-yl)-2-[(4-pyridinylmethyl)amino]-3-pyridincarbonsäureamid, beschrieben in der PCT-Publikation Nr. WO 02/066470). Inhibitoren des Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR): Brivanibalaninat (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-Fluor-2-methyl-1H-indol-5-yloxy)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yloxy)propan-2-yl)2-aminopropanoat), Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4), Dovitinibdihydrochlorid (TKI258, CAS 852433-84-2), 3-(2,6-Dichlor-3,5-dimethoxyphenyl)-1-[6-[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino]pyrimidin-4-yl]-1-methylharnstoff (BGJ398, CAS 872511-34-7), Danusertib (PHA-739358) und N-[2-[[4-(Diethylamino)butyl]amino]-6-(3,5-dimethoxyphenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-dimethylethyl)harnstoff (PD173074, CAS 219580-11-7). Sulfatinib, Surufatinib.

Aurorakinasehemmer: Danusertib (PHA-739358), N-[4-[[6-Methoxy-7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-4-chinazolinyl]amino]phenyl]benzamid (ZM447439, CAS 331771-20-1), 4-(2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)-N-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-pyrimidinamin (CYC116, CAS 693228-63-6), Tozasertib (VX680 oder MK-0457, CAS 639089-54-6), Alisertib (MLN8237), (N-[2-[6-(4-Cyclobutylamino-5-trifluormethylpyrimidin-2-ylamino)-(1S,4R)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-epiazanonaphthalin-9-yl]-2-oxoethyl]acetamid) (PF-03814735), 4-[[9-Chlor-7-(2,6-difluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-yl]amino]benzoesäure (MLN8054, CAS 869363-13-3), Cenisertib (R-763), Barasertib (AZD1152) und N-Cyclopropyl-N'-[3-[6-(4-morpholinylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl]harnstoff (AT9283).

Inhibitoren des cyclinabhängigen Kinase (Cyclin-Dependent Kinase, CDK): Aloisin A, Alvocidib (auch als Flavopiridol oder HMR-1275 bekannt, 2-(2-Chlorphenyl)-5,7-dihydroxy-8-[(3S,4R)-3-hydroxy-1-methyl-4-piperidinyl]-4-chromenon, und beschrieben in der US-Patentschrift Nr. 5,621,002), Crizotinib (PF-02341066, CAS 877399-52-5), 2-(2-Chlorphenyl)-5,7-dihydroxy-8-[(2R,3S)-2-(hydroxymethyl)-1-methyl-3-pyrrolidinyl]-4H-1-benzopyran-4-onhydrochlorid (P276-00, CAS 920113-03-7), Indisulam (E7070), Roscovitin (CYC202), 6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-onhydrochlorid (PD0332991), Dinaciclib (SCH727965); N-[5-[[[5-tert.-Butyloxazol-2-yl)methyl]thio]thiazol-2-yl]piperidin-4-carbonsäureamid (BMS 387032, CAS 345627-80-7), 4-[[9-Chlor-7-(2,6-difluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-yl]amino]benzoesäure (MLN8054, CAS 869363-13-3), 5-[3-(4,6-Difluor-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-N-ethyl-4-methyl-3-pyridinmethanamin (AG-024322, CAS 837364-57-5), 4-(2,6-Dichlorbenzoylamino)-1H-pyrazol-3-carbonsäure-N-(piperidin-4-yl)amid (AT7519, CAS 844442-38-2), 4-[2-Methyl-1-(1-methylethyl)-1H-imidazol-5-yl]-N-[4-(methylsulfonyl)

phenyl]-2-pyrimidinamin (AZD5438, CAS 602306-29-6), Palbociclib (PD-0332991) und (2R,3R)-3-[[2-[[3-[[S(R)]-S-Cyclopropylsulfonimidoyl]phenyl]amino]-5-(trifluormethyl)-4-pyrimidinyl]oxy]-2-butanol (BAY 10000394), Ribociclib.

Checkpoint-Kinase(CHK)-Inhibitoren: 7-Hydroxystaurosporin (UCN-01), 6-Brom-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3R)-3-piperidinyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amin (SCH900776, CAS 891494-63-6), 5-(3-Fluorphenyl)-3-ureidothiophen-2-carbonsäure-N-[(S)-piperidin-3-yl]amid (AZD7762, CAS 860352-01-8), 4-[[[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]amino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlorchinolin-2(1H)-on (CHIR 124, CAS 405168-58-3), 7-Aminodactinomycin (7-AAD), Isogranulatimid, Debromohymenialdisin, N-[5-Brom-4-methyl-2-[(2S)-2-morpholinylmethoxy]phenyl]-N'-(5-methyl-2-pyrazinyl)harnstoff (LY2603618, CAS 911222-45-2), Sulforaphan (CAS 4478-93-7, 4-Methylsulfanylbutylisothiocyanat), 9,10,11,12-Tetrahydro-9,12-epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-k]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1,3(2H)-dion (SB-218078, CAS 135897-06-2) und TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL) und CBP501 ((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqr) und (αR)-α-Amino-N-[5,6-dihydro-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-oxo-1H-pyrrolo[4,3,2-ef][2,3]benzodiazepin-8-yl]cyclohexanacetamid (PF-0477736).

Inhibitoren der 3-phosphoinositidabhängigen Kinase (3-phosphoinositide-dependent kinase-1, PDK1 bzw. PDK1): 7-2-Amino-N-[4-[5-(2-phenanthrenyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]acetamid (OSU-03012, CAS 742112-33-0), Pyrrolidin-1-carbonsäure-(3-[5-brom-4-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]pyrimidin-2-ylamino]phenyl)amid (BX912, CAS 702674-56-4) und 4-Dodecyl-N-1,3,4-thiadiazol-2-yl-benzol-sulfonamid (PHT-427, CAS 1191951-57-1).

Proteinkinase C(PKC)-Aktivatoren: Bryostatatin I (bryo-1) und Sotrastaurin (AEB071). B-RAF-Inhibitoren: Regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7), Tuvizanib (AV951, CAS 475108-18-0), Vemurafenib (Zelboraf®, PLX-4032, CAS 918504-65-1), 5-[1-(2-Hydroxyethyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2,3-dihydroinden-1-onoxim (GDC-0879, CAS 905281-76-7), 5-[2-[4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl]-5-(4-pyridinyl)-1H-imidazol-4-yl]-2,3-dihydro-1H-Inden-1-onoxim (GSK2118436 oder SB590885); (+/-)-Methyl-(5-(2-(5-chlor-2-methylphenyl)-1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)carbammat (auch als XL-281 und BMS908662 bekannt) und N-(3-(5-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl)-2,4-difluorphenyl)propan-1-sulfonamid (auch als PLX4720 bekannt). C-RAF-Inhibitoren: Sorafenib (Nexavar®), 3-(Dimethylamino)-N-[3-[(4-hydroxybenzoyl)amino]-4-methylphenyl]benzamid (ZM336372, CAS 208260-29-1) und 3-(1-Cyano-1-methylethyl)-N-[3-[(3,4-dihydro-3-methyl-4-oxo-6-chinazoliny]amino)-4-methylphenyl]benzamid (AZ628, CAS 1007871-84-2).

Modulatoren des humanen Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF): Filgrastim (Neupogen®), Sunitinibmalat (Sutent®), Pegilgrastim (Neulasta®) und Quizartinib (AC220, CAS 950769-58-1).

RET-Inhibitoren: Sunitinibmalat (Sutent®), Vandetanib (Caprelsa®), Motesanibdiphosphat (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1H-indol-6-yl)-2-[(4-pyridinylmethyl)amino]-3-pyridincarbonsäureamid, beschrieben in der PCT-Publikation Nr. WO 02/066470), Sorafenib (BAY 43-9006), Regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7) und Danusertib (PHA-739358).

Inhibitoren von FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) bzw. CD135: Sunitinibmalat (Sutent®), Quizartinib (AC220, CAS 950769-58-1), N-[(1-Methyl-4-piperidinyl)methyl]-3-[3-(trifluormethoxy)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-aminsulfat (SGI-1776, CAS 1173928-26-1) und Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4).

c-KIT-Inhibitoren: Pazopanib (Votrient®), Dovitinibdimilchsäure (TKI258, CAS 852433-84-2), Motesanibdiphosphat (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1H-indol-6-yl)-2-[(4-pyridinylmethyl)amino]-3-pyridincarbonsäureamid, beschrieben in der PCT-Publikation Nr. WO 02/066470), Masitinib (Masivet®), Regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7), Tivozanib (AV951, CAS 475108-18-0), Vatalanibdihydrochlorid (PTK787, CAS 212141-51-0), Telatinib (BAY57-9352, CAS 332012-40-5), Foretinib (GSK1363089, vormals XL880, CAS 849217-64-7), Sunitinibmalat (Sutent®), Quizartinib (AC220, CAS 950769-58-1), Axitinib (Inlyta®), Dasatinib (BMS-345825) und Sorafenib (Nexavar®). Bcr/Abl-Kinase-Inhibitoren: Imatinib (Gleevec®), Inilotinibhydrochlorid, Nilotinib (Tasigna®), Dasatinib (BMS-345825), Bosutinib (SKI-606), Ponatinib (AP24534), Bafetinib (INNO406), Danusertib (PHA-739358), AT9283 (CAS 1133385-83-7), Saracatinib (AZD0530) und N-[2-[(1S,4R)-6-[[4-(Cyclobutylamino)-5-(trifluormethyl)-2-pyrimidinyl]amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1,4-imin-9-yl]-2-oxoethyl]acetamid (PF-03814735, CAS 942487-16-3). IGF-1R-Inhibitoren: Linsitinib (OSI-906), [7-[trans-3-[(Azetidin-1-yl)methyl]cyclobutyl]-5-(3-benzyloxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amin (AEW541, CAS 475488-34-7), [5-(3-Benzyloxyphenyl)-7-[trans-3-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]cyclobutyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amin (ADW742 oder GSK552602A, CAS 475488-23-4), (2-[[3-Brom-5-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylen]propandinitril (Tyrphostin AG1024, CAS 65678-07-1), 4-[[[(2S)-2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-3-[7-methyl-5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-pyridinon (BMS536924, CAS 468740-43-4), 4-[2-[4-[[[(2S)-2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-

ethyl]amino]-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridinyl]-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-1-piperazinpropionitril (BMS 554417, CAS 468741-42-6), (2S)-1-[4-[(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-N-(6-fluor-3-pyridinyl)-2-methyl-2-pyrrolidincarbonsäureamid (BMS754807, CAS 1001350-96-4), Picropodophyllotoxin (AXL1717) und Nordihydroguaiaretinsäure.

IGF-1R-Antikörper: Figitumumab (CP751871), Cixutumumab (IMC-A12), Ganitumab (AMG-479), Robatumumab (SCH-717454), Dalotuzumab (MK0646), R1507 (erhältlich von Roche), BIIB022 (erhältlich von Biogen) und MEDI-573 (erhältlich von MedImmune). MET-Inhibitoren: Cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1), Foretinib (GSK1363089, vormals XL880, CAS 849217-64-7), Tivantinib (ARQ197, CAS 1000873-98-2), 1-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-N-(5-(7-methoxychinolin-4-yloxy)pyridin-2-yl)-5-methyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (AMG 458), Cryzotinib (Xalkori®, PF-02341066), (3Z)-5-(2,3-Dihydro-1 H-indol-1 -ylsulfonyl)-3-({3,5-dimethyl-4-[(4-methylpiperazin-1 - yl)carbonyl]-1H-pyrrol-2-yl)methylen)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (SU11271), (3Z)-N-(3-Chlorphenyl)-3-({3,5-dimethyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-pyrrol-2-yl)methylen)-N-methyl-2-oxoindolin-5-sulfonamid (SU 11274), (3Z)-N-(3-Chlorphenyl)-3-[[3,5-dimethyl-4-(3-morpholin-4-ylpropyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-N-methyl-2-oxoindolin-5-sulfonamid (SU11606), 6-[Difluor-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]methyl]chinolin (JNJ38877605, CAS 943540-75-8), 2-[4-[1-(Chinolin-6-ylmethyl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl]ethanol (PF04217903, CAS 956905-27-4), N-((2R)-1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-N-methyl-N'-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-oxo-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]pyridin-7-yl]sulfamid

(MK2461, CAS 917879-39-1), 6-[[6-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]thio]chinolin (SGX523, CAS 1022150-57-7) und (3Z)-5-[[2,6-Dichlorphenyl)methyl]sulfonyl]-3-[[3,5-dimethyl-4-[(2R)-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (PHA665752, CAS 477575-56-7).

Inhibitoren des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR): Erlotinibhydrochlorid (Tarceva®), Gefitinib (Iressa®), N-[4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(3"S)-tetrahydro-3-furanyl]oxy]-6-chinazolinyl]-4(dimethylamino)-2-butenamid, Tovok®, Vandetanib (Caprelsa®), Lapatinib (Tykerb®), (3R,4R)-4-Amino-1-((4-((3-methoxyphenyl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-yl)methyl)piperidin-3-ol (BMS 690514), Canertinibdihydrochlorid (CI-1033), 6-[4-[(4-Ethyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl]-N-[(1R)-1-phenylethyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (AEE788, CAS 497839-62-0), Mubritinib (TAK165), Pelitinib (EKB569), Afatinib (BIBW2992), Neratinib (HKI-272), N-[4-[[1-[(3-Fluorphenyl)methyl]-1H-indazol-5-yl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-carbaminsäure-(3S)-3-morpholinylmethylester (BMS 599626), N-(3,4-Dichlor-2-fluorphenyl)-6-methoxy-7-[[3aa,5β,6aa]-octahydro-2-methylcyclopenta[c]pyrrol-5-yl]methoxy]-4-chinazolinamin (XL647, CAS 781613-23-8) und 4-[4-[(1R)-1-Phenylethyl]amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-phenol (PKI166, CAS 187724-61-4).

EGFR-Antikörper: Cetuximab (Erbix®), Panitumumab (Vectibix®), Matuzumab (EMD-72000), Trastuzumab (Herceptin®), Nimotuzumab (hR3), Zalutumumab, TheraCIM h-R3, MDX0447 (CAS 339151-96-1) und ch806 (mAb-806, CAS 946414-09-1). mTOR-Inhibitoren: Temsirolimus (Torisei®), Ridaforolimus (vormals bekannt als Deferolimus, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-Dihydroxy-19,30-dimethoxy-15,17,21,23, 29,35-hexamethyl-2,3,10,14,20-penta-oxo-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-yl]propyl]-2-methoxycyclohexyldimethylphosphinat, auch als AP23573 und MK8669 bekannt und in der PCT-Publikation Nr. WO 03/064383 beschrieben), Everolimus (Afinitor® oder RAD001), Rapamycin (AY 22989, Sirolimus®), Simapimod (CAS 164301-51-3), (5-{2,4-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-methoxyphenyl)methanol (AZD8055), 2-Amino-8-[trans-4-(2-hydroxyethoxy)cyclohexyl]-6-(6-methoxy-3-pyridinyl)-4-methyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on (PF04691502, CAS 1013101-36-4), AR-[1,4-Dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-phenyl-4H-1-benzopyran-2-yl)morpholinium-4-yl]methoxy]butyl]-L-arginylglycyl-L-α-aspartyl-L-serine, inneres Salz (SF1126, CAS 936487-67-1) und N-[4-[[[3-(3,5-Dimethoxyphenyl)amino]-2-chinoxaliny]amino]sulfonyl]phenyl]-3-methoxy-4-methylbenzamid (XL765, auch als SAR245409 bekannt) und (1r,4r)-4-(4-Amino-5-(7-methoxy-1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-7-yl)cyclohexancarbonsäure (OSI-027).

Inhibitoren der mitogenaktivierten Proteinkinase (MEK): XL-518 (auch als GDC-0973 bekannt, CAS-Nr. 1029872-29-4, erhältlich von ACC Corp.), Selumetinib (5-[4-Brom-2-chlorphenyl]amino]-4-fluor-N-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-carbonsäureamid, auch als AZD6244 oder ARRY 142886 bekannt, beschrieben in der PCT-Publikation Nr. WO2003077914); 2-[(2-Chlor-4-iodphenyl)amino]-N-(cyclopropylmethoxy)-3,4-difluorbenzamid (auch als CI-1040 oder PD184352 bekannt und in der PCT-Publikation Nr. WO2000035436 beschrieben), N-[(2R)-2,3-Dihydroxypropoxy]-3,4-difluor-2-[(2-fluor-4-iodphenyl)amino]benzamid (auch als PD0325901 bekannt und beschrieben in der PCT-Publikation Nr. WO2002006213), 2,3-Bis[amino[(2-aminophenyl)thio]methylen]butandinitril (auch als U0126 be-

kannt und beschrieben in der US-Patentschrift Nr. 2,779,780), N-[3,4-Difluor-2-[(2-fluor-4-iodphenyl)amino]-6-methoxyphenyl]-1-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]cyclopropansulfonamid (auch bekannt als RDEA 119 oder BAY869766 und beschrieben in der PCT-Publikation Nr. WO2007014011), (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(Ethylamino)-8,9,16-trihydroxy-3,4-dimethyl-3,4,9, 19-tetrahydro-1H-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8H)-dion] (auch als E6201 bekannt und in der PCT-Publikation Nr. WO2003076424 beschrieben), 2'-Amino-3'-methoxyflavon (auch als PD98059 bekannt, erhältlich von Biaffin GmbH & Co., KG, Deutschland), Vemurafenib (PLX-4032, CAS 918504-65-1), (R)-3-(2,3-Dihydroxypropyl)-6-fluor-5-(2-fluor-4-iodphenylamino)-8-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-4,7(3H,8H)-dion (TAK-733, CAS 1035555-63-5), Pimasertib (AS-703026, CAS 1204531-26-9), Trametinibdimethylsulfoxid (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80), 2-(2-Fluor-4-iodphenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbonsäureamid (AZD 8330) und 3,4-Difluor-2-[(2-fluor-4-iodphenyl)amino]-N-(2-hydroxyethoxy)-5-[(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-yl)methyl]benzamid (CH 4987655 bzw. Ro 4987655).

Alkylierungsmittel: Oxaliplatin (Eloxatin®), Temozolomid (Temodar® und Temodal®), Dactinomycin (auch als Actinomycin-D bekannt, Cosmegen®), Melphalan (auch als L-PAM, L-Sarcosin und Phenylalaninlost bekannt, Alkeran®); Altretamin (auch als Hexamethylmelamin (HMM) bekannt, Hexalen®), Carmustin (BiCNU®), Bendamustin (Treanda®), Busulfan (Busulfex® und Myleran®), Carboplatin (Paraplatin®), Lomustin (auch als CCNU bekannt, CeeNU®), Cisplatin (auch als CDDP bekannt, Platinol® und Platinol®-AQ), Chlorambucil (Leukeran®), Cyclophosphamid (Cytoxan® und Neosar®), Dacarbazin (auch als DTIC, DIC und Imidazolcarbonsäureamid bekannt, DTIC-Dome®), Altretamin (auch als Hexamethylmelamin (HMM) bekannt, Hexalen®), Ifosfamid (Ifex®), Prednumustin, Procarbamin (Matulane®), Mechlorethamin (auch als Stickstofflost, Mustin und Mechlorethaminhydrochlorid bekannt, Mustargen®), Streptozocin (Zanosar®), Thiotepa (auch als Thiophosphoamid, TESPAs und TSPAs bekannt, Thioplex®), Cyclophosphamid (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®) und Bendamustin HCl (Treanda®).

Aromatase-Inhibitoren: Exemestan (Aromasin®); Letrozol (Femara®) und Anastrozol (Arimidex®).

Topoisomerase-I-Inhibitoren: Irinotecan (Camptosar®), Topotecanhydrochlorid (Hycamtin®) und 7-Ethyl-10-hydroxycampothezin (SN38).

Topoisomerase-II-Inhibitoren: Etoposid (VP-16 und Etoposidphosphat, Toposar®, VePesid® und Etopophos®), Teniposid (VM-26, Vumon®) und Tafluposid.

Inhibitoren der DNA-Synthese: Capecitabin (Xeloda®), Gemcitabinhydrochlorid (Gemzar®), Nelarabin ((2R,3S,4R,5R)-2-(2-Amino-6-methoxypurin-9-yl)-5-(hydroxymethyl)oxolan-3,4-diol, Arranon® und Atriance®) und Sapacitabin (1-(2-Cyano-2-desoxy-β-D-arabinofuranosyl)-4-(palmitoylamino)pyrimidin-2(1H)-on). Folatantagonisten bzw. Antifolate: Trimetrexatglucuronat (Neutrexin®), Piritreximisethionat (BW 201U), Pemetrexed (LY231514), Raltitrexed (Tomudex®) und Methotrexat (Rheumatrex®, Trexal®).

Immunmodulatoren: Afutuzumab (erhältlich von Roche®), Pegfilgrastim (Neulasta®), Lenalidomid (CC-5013, Revlimid®), Thalidomid (Thalomid®), Actimid (CC4047) und IRX-2 (Mischung von humanen Zytokinen einschließlich Interleukin 1, Interleukin 2 und Interferon γ, CAS 951209-71-5, erhältlich von IRX Therapeutics).

G-Protein-gekoppelte Somatostatinrezeptorinhibitoren: Octreotid (auch als Octreotidacetat bekannt, Sandostatin® und Sandostatin LAR®), Lanreotidacetat (CAS 127984-74-1), Seglitid (MK678), Vapreotidacetat (Sanvar®) und Cyclo(D-Trp-Lys-Abu-Phe-MeAla-Tyr)(BIM23027).

Interleukin-11 und synthetisches Interleukin-11 (IL-11): Oprelvekin (Neumega®). Erythropoietin und synthetisches Erythropoietin: Erythropoietin (Epogen® und Procrit®), Darbepoetin alfa (Aranesp®), Peginesatid (Hematide®) und kovalent an Polyethylenglykol gebundenes EPO (Micera®).

Histondeacetylase(HDAC)-Inhibitoren: Voninostat (Zolinza®), Romidepsin (Istodax®), Treichostatin A (TSA), Oxamflatin, Vorinostat (Zolinza®, Suberoylanilidhydroxamsäure), Pyroxamid (Syberoyl-3-aminopyridinamidhydroxamsäure), Trapoxin A (RF-1023A), Trapoxin B (RF-10238), Cyclo[(αS,2S)-α-amino-η-oxo-2-oxiranooctanoyl-O-methyl-D-tyrosyl-L-isoleucyl-L-prolyl] (Cyl-1), Cyclo[(αS,2S)-α-amino-η-oxo-2-oxiranooctanoyl-O-methyl-D-tyrosyl-L-isoleucyl-(2S)-2-piperidincarbonyl] (Cyl-2), cyclisches [L-Alanyl-D-alanyl-(2S)-η-oxo-L-α-aminooxiranooctanoyl-D-prolyl] (HC-Toxin), Cyclo[(αS,2S)-α-amino-η-oxo-2-oxiranooctanoyl-D-phenylalanyl-L-leucyl-(2S)-2-piperidincarbonyl] (WF-3161), Chlamydocin ((S)-cyclisches (2-Methylalanyl-L-phenylalanyl-D-prolyl-η-oxo-L-α-aminooxiranooctanoyl), Apicidin (Cyclo(8-oxo-L-2-aminodecanoyl-1-methoxy-L-tryptophyl-L-isoleucyl-D-2-piperidincarbonyl), Romidepsin (Istodax®, FR-901228), 4-Phenylbutyrat, Spiruchostatin A, Mylproin (Valproinsäure), Entinostat (MS-275, N-(2-Aminophenyl)-4-[N-(pyridine-3-yl-methoxycarbonyl)aminomethyl]benzamid) und Depudecin (4,5:8,9-Dianhydro-1,2,6,7,11-pentadesoxy-D-threo-D-ido-undeca-1,6-dienitol).

Die biologische Antwort modifizierende Substanzen (Biologie response modifier): Schließen Therapeutika wie Interferone, Interleukine, koloniestimulierende Faktoren, monoklonale Antikörper, Impfstoffe (therapeutisch und prophylaktisch), Gentherapie und unspezifische immunmodulierende Mittel ein. Interferon alpha (Intron®, Roferson®-A), Interferon beta, Interferon gamma, Interleukin-2 (IL-2 bzw. Aldesleukin, Proleukin®), Filgrastim (Neupogen®), Sargramostim (Leukine®), Erythropoietin (Epoetin), Interleukin-11 (Oprelvekin), Imiquimod (Aldara®), Lenalidomid (Revlimid®), Rituximab (Rituxan®), Trastuzumab (Herceptin®), Bacillus calmette-guerin (theraCys® und TICE® BCG), Levamisol (Ergamisol®) und Denileukin diftitox (Ontak®).

Pflanzenalkaloide: Paclitaxel (Taxol und Onxal™), proteingebundenes Paclitaxel (Abraxane®), Vinblastin (auch als Vinblastinsulfat, Vincaläuboblastin und VLB bekannt, Alkaban-AQ® und Velban®), Vincristin (auch als Vincristinsulfat, LCR und VCR bekannt, Oncovin® und Vincasar Pfs®) und Vinorelbin (Navelbine®).

Taxan-Antineoplastika: Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®), Cabazitaxel (Jevtana®, 1-Hydroxy-7β,10β-dimethoxy-9-oxo-5β,20-epoxytax-11-en-2a,4,13a-triyl-4-acetat-2-benzoat-13-[(2R,3S)-3-[[tert.-butoxy]carbonyl]amino]-2-hydroxy-3-phenylpropanoat) und Larotaxel ((2α,3ξ,4α,5β,7α,10β,13α)-4,10-Bis(acetyloxy)-13-[(2R,3S)-3-[[tert.-butoxycarbonyl]amino]-2-hydroxy-3-phenylpropanoyl]oxy)-1-hydroxy-9-oxo-5,20-epoxy-7,19-cyclotax-11-en-2-ylbenzoat).

Hitzeschockprotein(HSP)-Inhibitoren: Tanespimycin (17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin, auch als KOS-953 und 17-AAG bekannt, erhältlich von SIGMA, und beschrieben in der US-Patentschrift Nr. 4,261,989), Retaspimycin (IPI504), Ganetespib (STA-9090), [6-Chlor-9-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethyl)-9H-purin-2-yl]amin (BIIB021 oder CNF2024, CAS 848695-25-0), trans-4-[[2-(Aminocarbonyl)-5-[4,5,6,7-tetrahydro-6,6-dimethyl-4-oxo-3-(trifluormethyl)-1H-indazol-1-yl]phenyl]amino]cyclohexylglycinester (SNX5422 bzw. PF04929113, CAS 908115-27-5) und 17-Dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-DMAG). Thrombopoietin(TpoR)-Agonisten: Eltrombopag (SB497115, Promacta® und Revolade®) und Romiplostim (Nplate®).

Demethylierungsmittel: 5-Azacitidine (Vidaza®) und Decitabin (Dacogen®).

Zytokine: Interleukin-2 (auch als Aldesleukin und IL-2 bekannt, Proleukin®); Interleukin-11 (auch als Oprelvekin bekannt, Neumega®) und Alpha-Interferon alfa (auch als IFN-alpha bekannt, Intron® A und Roferson-A®).

17α-Hydroxylase/C17,20-Lyase(CYP17A1)-Inhibitoren: Abirateronacetat (Zytiga®). Verschiedene zytotoxische Mittel: Arsenitrioxid (Trisenox®); Asparaginase (auch als L-Asparaginase, Erwinia L-Asparaginase bekannt, Elspar® und Kidrolase®) und Asparaginase Erwinia Chrysanthemi (Erwinaze®).

C-C-Chemokinrezeptor 4(CCR4)-Antikörper: Mogamulizumab (Potelligent®) CD20-Antikörper: Rituximab (Riuxan® und MabThera®) und Tositumomab (Bexxar®) und Ofatumumab (Arzerra®).

CD20-Antikörper-Wirkstoff-Konjugate: Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) und Tositumomab,

CD22-Antikörper-Wirkstoff-Konjugate: Inotuzumab ozogamicin (auch als CMC-544 und WAY-207294 bezeichnet, erhältlich von Hangzhou Sage Chemical Co., Ltd.)

CD30 mAb-Zytotoxin-Konjugate: Brentuximab vedotin (Adcetrix®);

CD33-Antikörper-Wirkstoff-Konjugate: Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®),

CD40-Antikörper: Dacetuzumab (auch als SGN-40 oder huS2C6 bekannt, erhältlich von Seattle Genetics, Inc),

CD52-Antikörper: Alemtuzumab (Campath®),

Anti-CS1-Antikörper: Elotuzumab (HuLuc63, CAS-Nr. 915296-00-3) CTLA-4-Inhibitor-Antikörper: Tremelimumab (IgG2 monoklonaler Antikörper, erhältlich von Pfizer, vormals als Ticilimumab, CP-675,206 bekannt) und Ipilimumab (CTLA-4-Antikörper, auch als MDX-010 bekannt, CAS-Nr. 477202-00-9).

TPH-Inhibitoren: Telotristat

PARP(Poly-ADP-ribose-Polymerase)-Inhibitoren: Olaparib (Lynparza), Rucaparib (Rubraca), Niraparib (Zeluja), Talazoparib, Veliparib.

PD-1-Inhibitoren: Spartalizumab (PDR001, Novartis), Nivolumab (Bristol-Myers Squibb), Pembrolizumab (Merck & Co), Pidilizumab (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesar), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte) oder AMP-224 (Amplimmune). PD-L1-Inhibitoren: Durvalumab, Atezolizumab, Avelumab

[0086] Die vorliegende Erfindung stellt insbesondere die Kombination bzw. Kombinationstherapie des wie hier definierten, von dem Radionuklid ^{177}Lu (Lutetium-177) und einem an den wie hier definierten Chelator gebundenen somatostatinrezeptorbindenden Peptid gebildeten Komplexes oder die Kombination bzw. Kombinationstherapie der wie hier definierten pharmazeutischen wässrigen Lösung, zusammen mit einem oder mehreren Therapeutika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Octreotid, Lanreotid, Vapreotid, Pasireotid, Sato-reotid, Everolimus, Temozolomid, Telotristat, Sunitinib, Sulfatinib, Ribociclib, Entinostat und Pazopanib bereit. Gemäß speziellen Ausführungsformen sind diese Kombinationen für die Verwendung bei der Behandlung von NET-Tumoren, z. B. GEP-NET, pulmonalem NET, pNET, Lungen-NET, Karzinoidsyndrom, SCLC bestimmt. Gemäß speziellen Ausführungsformen stellt die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit NET-Tumoren, z. B. GEP-NET, pulmonalem NET, pNET, Lungen-NET, Karzinoidsyndrom, SCLC, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Komponenten dieser Kombinationen bereit.

[0087] Gemäß speziellen Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung die Kombination bzw. Kombinationstherapie des wie hier definierten, von dem Radionuklid ^{177}Lu (Lutetium-177) und einem an den wie hier definierten Chelator gebundenen somatostatinrezeptorbindenden Peptid gebildeten Komplexes oder die Kombination bzw. Kombinationstherapie der wie hier definierten pharmazeutischen wässrigen Lösung, zusammen mit einem oder mehreren immunonkologischen Therapeutika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus PD-1, PD-L1 und CTLA-4-Inhibitoren, insbesondere den aus Spartalizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Pidilizumab, Durvalumab, Atezolizumab, Avelumab, Ipilimumab und Tremelimumab ausgewählten immunonkologischen Therapeutika, bereit. Gemäß speziellen Ausführungsformen sind diese Kombinationen für die Verwendung bei der Behandlung von NET-Tumoren, z. B. GEP-NET, pulmonalem NET, pNET, Lungen-NET, Karzinoidsyndrom, SCLC bestimmt. Gemäß speziellen Ausführungsformen stellt die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit NET-Tumoren, z. B. GEP-NET, pulmonalem NET, pNET, Lungen-NET, Karzinoidsyndrom, SCLC, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Komponenten dieser Kombinationen bereit.

DEFINITIONEN

[0088] Im Folgenden sind die Bedeutungen hier verwendeter Begriffe definiert.

[0089] Der Begriff „etwa“ bzw. „ca.“ hat hier die Bedeutung, dass der darauf folgende Wert um $\pm 20\%$, vorzugsweise $\pm 10\%$, besonders bevorzugt $\pm 5\%$, noch mehr bevorzugt $\pm 2\%$, noch mehr bevorzugt $\pm 1\%$ variieren kann.

[0090] Wenn nicht anders definiert, hat „%“ hier die Bedeutung Gewichtsprozent (Gew.-%).

[0091] „Gesamtkonzentration“: Summe von einer oder mehreren einzelnen Konzentrationen.

[0092] „wässrige Lösung“: eine Lösung eines oder mehrerer gelöster Stoffe in Wasser.

[0093] „Komplex, gebildet von

(ai) einem Radionuklid und

(aai) einer zellrezeptorbindenden organischen Gruppierung gebunden an einen Chelator“:

[0094] Das Radionuklid-Metallion bildet eine nichtkovalente Bindung mit den funktionellen Gruppen des Chelators, z. B. Aminen oder Carbonsäuren. Der Chelator hat mindestens zwei solcher komplexierenden funktionellen Gruppen, die zur Bildung eines Chelatkomplexes fähig sind.

[0095] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann es sich bei dem Chelator um

DOTA: 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure,

DTPA: Diethylentriaminpentaessigsäure,

NTA: Nitrilotriessigsäure,

EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure,

DO3A: 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure,

NOTA: 1,4,7-Triazacyclononan-1,4,7-triessigsäure,

Trizoxetan,

Tetraxetan

oder Mischungen davon handeln, wobei DOTA bevorzugt ist.

[0096] „Zellrezeptorbindende Gruppierung“: ein chemisches Molekül, das mit zumindest einem Teil seines Moleküls an ein Rezeptormolekül an der Oberfläche einer Zelle bindet. Eine zellrezeptorbindende Gruppierung, für die sich die vorliegende Erfindung besonders eignet, ist ein somatostatinrezeptorbindendes Peptid, wobei das somatostatinrezeptorbindende Peptid vorzugsweise aus Octreotid, Octreotat, Lanreotid, Vapreotid, Pasireotid, Ilatreotid, Pentetreotid, Depreotid, Satoreotid, Veldoreotid ausgewählt ist und bevorzugt aus Octreotid und Octreotat ausgewählt ist.

„gebunden“: die zellrezeptorbindende organische Gruppierung ist entweder direkt oder über ein Linker-Molekül an den Chelator gebunden; vorzugsweise ist es direkt gebunden. Bei der/den verknüpfenden Bindung(en) handelt es sich entweder um (eine) kovalente oder nichtkovalente Bindung(en) zwischen der zellrezeptorbindenden organischen Gruppierung (und dem Linker) und dem Chelator; vorzugsweise ist/sind die Bindung(en) kovalent.

„Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall“: Stabilisator, der organische Moleküle gegen radiolytischen Zerfall schützt, z. B. wenn ein von dem Radionuklid emittierter Gammastrahl eine Bindung zwischen den Atomen eines organischen Moleküls spaltet und Radikale gebildet werden, werden diese Radikale dann von dem Stabilisator abgefangen, wodurch verhindert wird, dass die Radikale weitere chemische Reaktionen eingehen, die zu unerwünschten, möglicherweise unwirksamen oder sogar toxischen Molekülen führen könnten. Diese Stabilisatoren werden daher hier auch als „Radikalfänger“ bezeichnet. Andere alternative Begriffe für diese Stabilisatoren sind „Strahlungsstabilitätsverbesserer“, „radiolytische Stabilisatoren“ oder einfach „Quencher“.

„der Stabilisator/die Stabilisatoren liegt/liegen während der Komplexbildung von Komponenten (ai) und (aii) in der Lösung vor“: es liegt ein erster Stabilisator und gegebenenfalls außerdem ein zweiter Stabilisator vor, d. h. es liegt ein erster Stabilisator entweder alleine oder in einer Kombination mit einem zweiten Stabilisator vor.

„während der Komplexbildung vorliegt“: der Stabilisator/die Stabilisatoren liegt/liegen entweder in der Radionuklidlösung oder in der den Chelator enthaltenden Lösung vor, bevor diese beiden Lösungen zugegeben und gegebenenfalls erhöhte Temperaturen zur Erleichterung der Komplexbildung angewendet werden. Vorzugsweise liegt/liegen der Stabilisator/die Stabilisatoren in der den Chelator enthaltenden Lösung vor.

„nur der erste Stabilisator während der Komplexbildung von Komponenten (ai) und (aii) vorliegt“:

Der erste Stabilisator liegt vor, der zweite Stabilisator liegt nicht vor. In anderen Worten: es liegt nur der erste Stabilisator vor.

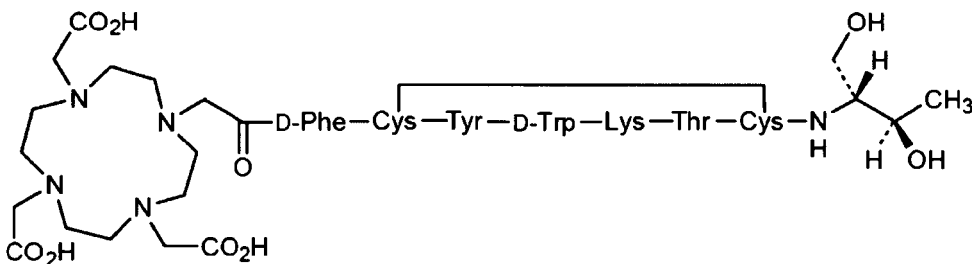
„der zweite Stabilisator nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird“: Unabhängig davon, ob die zweiten Stabilisatoren bereits während der Komplexbildung vorlagen oder nicht, wird der zweite Stabilisator nach Abschluss der Komplexbildungsreaktion zugefügt, z. B. nachdem die Reaktionslösung, die auf eine erhöhte Temperatur erhitzt worden sein kann, wieder auf Raumtemperatur abgekühlt ist.

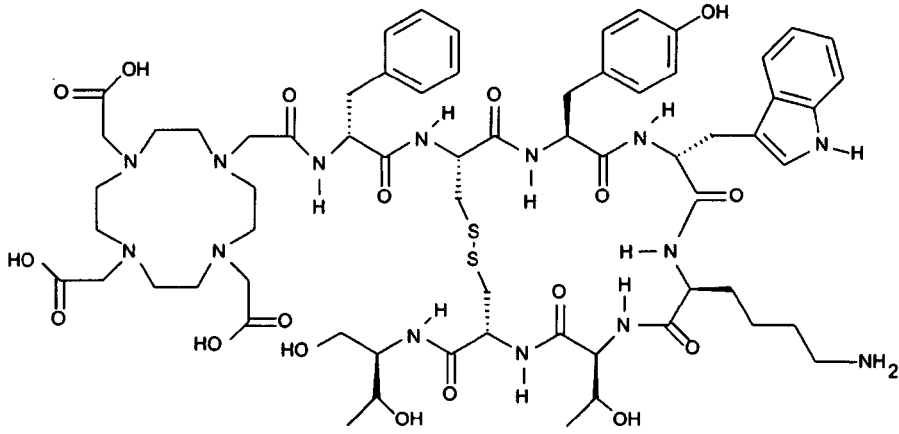
[0097] Die zellrezeptorbindende Gruppierung und der Chelator können zusammen die folgenden Moleküle bilden:

DOTA-OC: [DOTA⁰,D-Phe¹]-Octreotid,

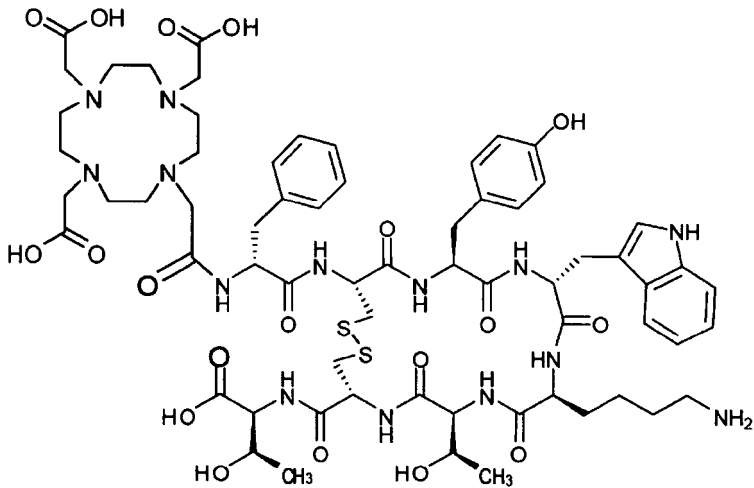
DOTA-TOC: [DOTA⁰,D-Phe¹,Tyr³]-Octreotid, Edotreotid (INN),

wiedergegeben durch die folgenden Formeln:

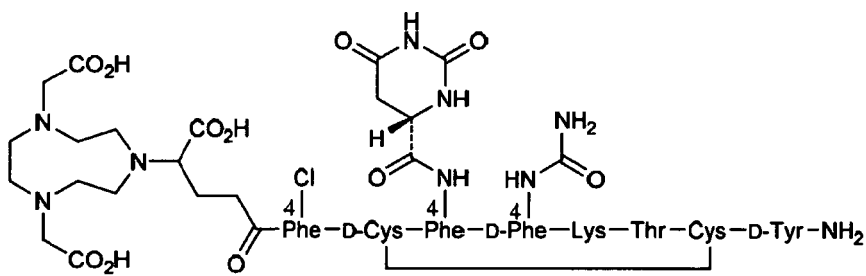




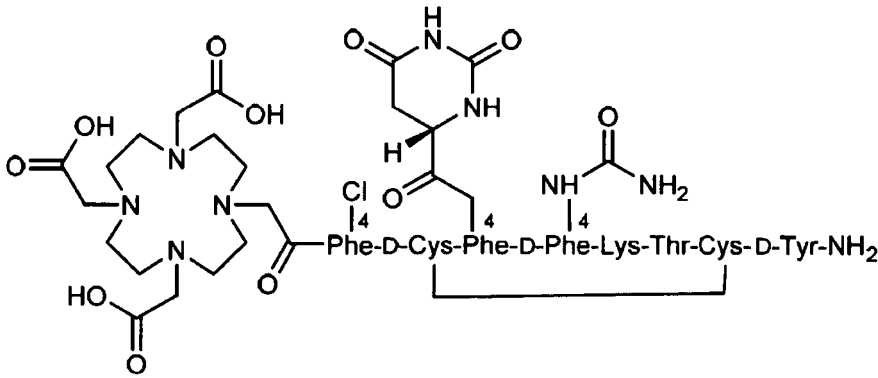
DOTA-NOC: [DOTA⁰,D-Phe¹,1-Nal³]-Octreotid,
 DOTA-TATE: [DOTA⁰,D-Phe¹,Tyr³]-Octreotat, DOTA-Tyr³-Octreotat, DOTA-d-Phe-Cys-Tyr-d-Trp-Lys-Thr-
 Cys-Thr (cyclo 2,7), Oxodotreotid (INN), wiedergegeben durch die folgende Formel:



DOTA-LAN: [DOTA⁰,D-β-Nal¹]-Lanreotid,
 DOTA-VAP: [DOTA⁰,D-Phe¹,Tyr³]-Vapreotid.
 Satoreotid trizoxetan

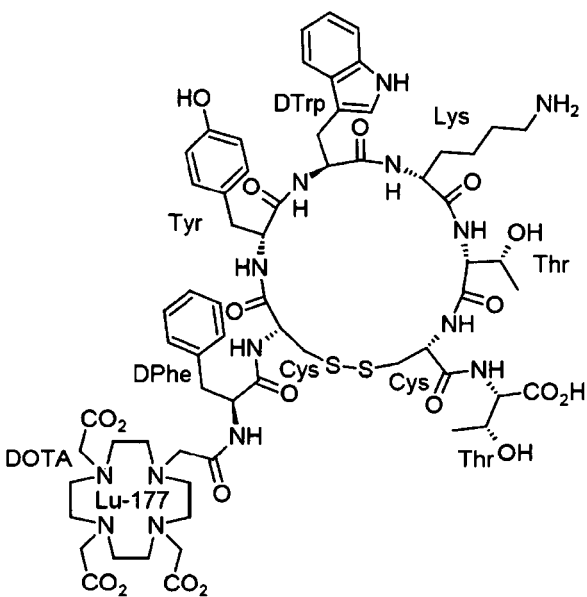
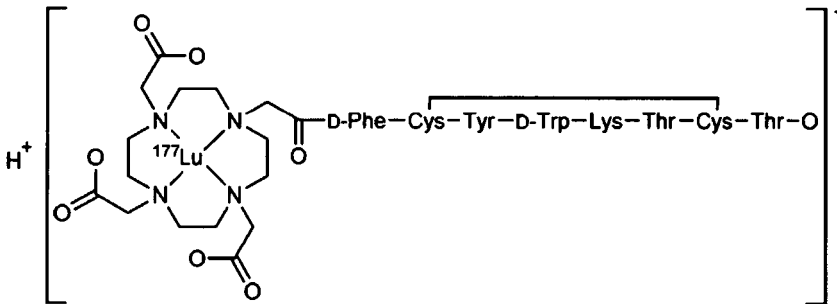


Satoreotid tetraxetan



[0098] Die bevorzugten „an den Chelator gebundene zellrezeptorbindende Gruppierung“-Moleküle für die vorliegende Erfindung sind DOTA-TOC, DOTA-TATE und Satoreotid tetraxetan; besonders bevorzugt handelt es sich bei dem Molekül um DOTA-TATE.

[0099] Für die vorliegende Erfindung ist der bevorzugte von dem Radionuklid und der an den Chelator gebundenen zellrezeptorbindenden Gruppierung gebildete Komplex (bzw. der bevorzugte Komplex von Radionuklid und an den Chelator gebundener zellrezeptorbindender Gruppierung) gemäß der vorliegenden Erfindung ^{177}Lu -DOTA-TATE, das auch als Lutetium(^{177}Lu)-oxodotreotid (INN) bezeichnet wird, d. h. Wasserstoff-[N- $\{[4,7,10\text{-tris(carboxylato-}\kappa\text{O-methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl-}\kappa^4\text{N}^1, \text{N}^4, \text{N}^7, \text{N}^{10}\text{]acetyl-}\kappa\text{O}\}$ -D-phenylalanyl-L-cysteinyl-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-L-cysteinyl-L-threoninato-cyclisches (2 \rightarrow 7)-disulfid(4-)](^{177}Lu)lutetat(1-) und wird durch die folgenden Formeln wiedergegeben:



[0100] „Puffer für einen pH-Wert von 4,5 bis 6,0“: es kann sich um einen Acetatpuffer, Citratpuffer (z. B. Citrat + HCl oder Citronensäure + Dinatriumhydrogenphosphat) oder Phosphatpuffer (z. B. Natriumdihydrogenphos-

phat + Dinatriumhydrogenphosphat) handeln; vorzugsweise handelt es sich bei dem Puffer um einen Acetatpuffer; vorzugsweise setzt sich der Acetatpuffer aus Essigsäure und Natriumacetat zusammen.

[0101] „Sequestriermittel“: ein zum Komplexieren der Radionuklid-Metallionen geeigneter Chelator, vorzugsweise DTPA: Diethylentriaminpentaessigsäure.

[0102] „für die kommerzielle Verwendung“: das Arzneimittelprodukt, z. B. eine pharmazeutische wässrige Lösung, kann (vorzugsweise hat bereits) eine Genehmigung zur Vermarktung durch Gesundheitsbehörden, z. B. US-FDA oder EMA, erhalten, indem es alle von solchen Gesundheitsbehörden gestellten Anforderungen hinsichtlich Arzneimittelproduktqualität und -stabilität erfüllt, von oder an einer pharmazeutischen Produktionsstätte im kommerziellen Maßstab hergestellt werden kann (vorzugsweise hergestellt wird), gefolgt von einer Qualitätskontrolle-Testvorschrift, und entfernt liegenden Endanwendern, z. B. Krankenhäusern oder Patienten, bereitgestellt werden kann (vorzugsweise bereitgestellt wird).

[0103] „Kombination“: bezieht sich entweder auf eine fixe Kombination in einer Einheitsdosisform oder eine kombinierte Verabreichung, bei der eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und ein Kombinationspartner (z. B. ein wie unten erläutertes anderes Arzneimittel, das auch als „Therapeutikum“ oder „Koagens“ bezeichnet wird) unabhängig zur gleichen Zeit oder getrennt innerhalb von Zeitabständen verabreicht werden können, wobei diese Zeitabstände es insbesondere ermöglichen, dass die Kombinationspartner eine kooperative, z. B. synergistische, Wirkung zeigen. Die einzelnen Komponenten können in einem Kit oder separat abgepackt sein. Eine oder beide der Komponenten (z. B. Pulver oder Flüssigkeiten) können vor der Verabreichung auf eine gewünschte Dosis rekonstituiert oder verdünnt werden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sollen die Begriffe „gemeinsame Verabreichung“ bzw. „kombinierte Verabreichung“ oder dergleichen die Verabreichung der ausgewählten Kombinationspartner an ein einzelnes dessen bedürftiges Subjekt (z. B. einen Patienten) umfassen und sollen Behandlungsprotokolle einschließen, bei denen die Mittel nicht unbedingt auf die gleiche Verabreichungsrouten oder zur gleichen Zeit verabreicht werden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet der Begriff „pharmazeutische Kombination“ ein Produkt, das aus dem Mischen oder Kombinieren von mehr als einem Therapeutikum hervorgeht und schließt sowohl fixe als auch nicht fixe Kombinationen der Therapeutika ein. Der Begriff „fixe Kombination“ bedeutet, dass die Therapeutika, z. B. eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und ein Kombinationspartner, einem Patienten beide gleichzeitig in Form einer einzelnen Einheit bzw. Dosierung verabreicht werden. Der Begriff „nicht fixe Kombination“ bedeutet, dass die Therapeutika, z. B. eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und ein Kombinationspartner, einem Patienten beide als separate Einheiten entweder gleichzeitig, gemeinsam oder nacheinander ohne spezifische Zeitbeschränkungen verabreicht werden, wobei eine solche Verabreichung therapeutisch wirksame Spiegel der beiden Verbindungen im Körper des Patienten bereitstellt. Letzteres gilt auch für eine Cocktail-Therapie, z. B. die Verabreichung von drei oder mehr Therapeutika.

BEISPIELE

[0104] Im Folgenden wird die vorliegende Erfindung ausführlicher und speziell im Bezug auf die Beispiele beschrieben, die jedoch die vorliegende Erfindung nicht einschränken sollen.

[0105] Materialien:

Das $^{177}\text{LuCl}_3$ kann im Handel, z. B. von I.D.B. Holland BV, bezogen werden. Das DOTA⁰-Tyr³-Octreotat kann von kommerziellen Quellen, z. B. von piCHEM Forschungs- und Entwicklungs GmbH, Österreich, bezogen werden. Alle anderen Komponenten des Arzneimittelprodukts sind im Handel von verschiedenen Quellen erhältlich.

Beispiel 1: Zusammensetzung des Arzneimittelprodukts

[0106] Das Arzneimittelprodukt (^{177}Lu -DOTA⁰-Tyr³-Octreotat 370 MBq/ml, Infusionslösung) wird als eine sterile gebrauchsfertige Infusionslösung mit ^{177}Lu -DOTA⁰-Tyr³-Octreotat als Arzneimittelsubstanz mit einer volumetrischen Aktivität von 370 MBq/ml zu einem Referenzdatum und einer Referenzzeit (Eichzeit (tc)) bezeichnet. Die Eichzeit (tc) entspricht dem Produktionsende (EOP = t₀), dem Zeitpunkt der Messung der Aktivität der ersten QC-Ampulle. Die Haltbarkeit des Arzneimittelprodukts ist als 72 Stunden nach der Eichzeit definiert. Bei dem Arzneimittelprodukt handelt es sich um eine Einzeldosisampulle mit einer Menge an Lösung, die die Verabreichung von 7,4 GBq Radioaktivität zum Injektionszeitpunkt gestattet.

[0107] Die Herstellungsstätte stellt Einzeldosen bereit, die im Bereich von 7,4 GBq ± 10 % (200 mCi) nach Produktionsende geeicht werden. Auf den Analysenzertifikaten sind sowohl die genaue bereitgestellte Aktivi-

tät als auch der Zeitpunkt, an dem diese Aktivität erreicht wird, festgehalten. Dieser Wert wird als „Injection time: {DD MM YYYY} {hh:mm} UTC“ angegeben. In Anbetracht des variablen Injektionszeitpunkts und des konstanten Zerfalls des Radionuklids wird das für eine Aktivität von 7,4 GBq zum Injektionszeitpunkt benötigte Füllvolumen berechnet, das im Bereich von 20,5 bis 25,0 ml liegen kann.

Zusammensetzung des Arzneimittelprodukts pro ml

Eigenschaft/Komponente	Quantität (Einheit/ml)	Funktion
¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ -Tyr ³ -Octreotat (volumetrische Aktivität)	370 MBq/ml bei t _c (EOP)	Arzneimittelsubstanz
X-DOTA ⁰ -Tyr ³ -Octreotat	10 µg/ml	Gesamtpeptidgehalt
Spezifische Aktivität (GBq/Gesamtpeptid)	≥ 53 GBq/µmol bei EOP	n.z.
Exzipienten Essigsäure Natriumacetat Gentsinsäure Ascorbinsäure DTPA Natriumchlorid (NaCl) Natriumhydroxid (NaOH) Wasser für Injektionszwecke	0,48 mg/ml	Mittel zum Einstellen des pH-Wertes
	0,66 mg/ml	Mittel zum Einstellen des pH-Wertes
	0,63 mg/ml	RSE
	2,80 mg/ml	RSE
	0,05 mg/ml	Sequestriermittel
	6,85 mg/ml	Isotonisierungsmittel
	0,64 mg/ml ad 1 ml	Mittel zum Einstellen des pH-Wertes Lösungsmittel
EOP: End of Production=t ₀ =gemessene Aktivität der ersten Ampulle=Eichzeitpunkt t _c RSE: Radiation Stability Enhancer (Strahlungsstabilitätsverbesserer)		

Beispiel 2: Herstellung des Arzneimittelprodukts

[0108] Für eine Chargengröße von 74 GBq (Chargengröße 2 Ci) einer ¹⁷⁷LuCl₃-Lösung werden etwa 74 GBq in HCl mit einer Lösung von DOTA-Tyr³-Octreotat (etwa 2 mg) und einer Reaktionspufferlösung, die ein Antioxidationsmittel (und einen Stabilisator gegen radiolytischen Abbau) (d. h. Gentsinsäure, etwa 157 mg) und ein Puffersystem (d. h. Acetatpuffersystem) enthält, gemischt, was insgesamt etwa 5,5 ml Lösung ergibt, die zur radioaktiven Markierung verwendet wird, die bei einer Temperatur von etwa 90 bis etwa 98°C innerhalb von weniger als 15 Minuten stattfindet.

[0109] Die Synthese erfolgt unter Einsatz einer Einweg-Kit-Kassette für die einmalige Verwendung, die vor dem Synthesemodul, das den Flüssigkeitspfad (Schläuche), Reaktorgefäß und verschlossene Reaktorampullen enthält, installiert wird.

[0110] Die erhaltene Stammlösung wird mit einer einen Chelator (d. h. DTPA), ein Antioxidationsmittel (d. h. Ascorbinsäure), Natriumhydroxid und Natriumchlorid enthaltenden Lösung verdünnt und dann über einen 0,2-µm-Filter sterilfiltriert, wodurch man die wie in Beispiel 1 beschriebene gebrauchsfertige Lösung mit einem pH-Wert von 4,5-6,0, insbesondere 5,2-5,3, erhält. Abschließend wird die Lösung in Volumina von 20,5 bis 25,0 ml in sterile Ampullen abgefüllt. Die mit einem Stopfen versehenen Ampullen werden zur protektiven Abschirmung von Bleibehältern umfasst.

[0111] Das Herstellungsverfahren kann auch auf Chargengrößen von mehr als 74 GBq angewendet werden. In diesem Fall werden die Mengen an Rohmaterialien (Lutetium, Peptid und Reaktionspuffer) multipliziert, so dass das gleiche Rohmaterialverhältnis sichergestellt ist.

[0112] Beispiel 3: Ergebnisse der Stabilitätsstudien nach Lagerung bei verschiedenen Temperaturbedingungen.

[0113] Die folgende Tabelle zeigt die Stabilitätstestdaten für eine mit einer Chargengröße von 74 GBq gemäß dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren hergestellte Charge.

„n.b.“ = nicht bestimmt; „LOD“ = Nachweisgrenze (Limit of Detection)

Zeitpunkte		t(0)	t(0+24h)	t(0+48h)	t(0+72h)
Stabilität bei 5 ± 2 °C		CQ1			11 ml 21,8 ml
pH-Wert		5,3	n.b.	n.b.	5,3 5,3
Chemische Reinheit	Peptidreinheit (%)	100,0	n.b.	n.b.	100,0 100,0
(RP-UV-HPLC)					
Radiochemische Reinheit (RP-γβ-HPLC)	¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ -Tyr ³ -Octreotat (%)	98,37	n.b.	n.b.	96,09 96,40
Zeitpunkte		t(0)	t(0+24h)	t(0+48h)	t(0+72h)
Stabilität bei 25 ± 2 °C		CQ1	5 ml	5 ml	5 ml 24, 7 ml
pH-Wert		5,3	5,3	5,2	5,2 5,3
Chemische Reinheit (RP-UV-HPLC)	Peptidreinheit (%)	100,0	100,0	100,0	100,0
Radiochemische Reinheit (RP-γβ-HPLC)	¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ -Tyr ³ -Octreotat (%)	98,28	96,99	96,29	95,02 95,62
Zeitpunkte		t(0)	t(0+24h)	t(0+48h)	t(0+72h)
Stabilität bei 32 ± 2 °C		CQ1	5,6 ml 22,2 ml	5,6 ml 22,2 ml	
pH-Wert		5,3	n.b.	5,3 5,3	n.b.
Chemische Reinheit (RP-UV-HPLC)	Peptidreinheit (%)	100,0	100,0 100,0	100,0 100,0	n.b.
Radiochemische Reinheit (RP-γβ-HPLC)	¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ -Tyr ³ -Octreotat (%)	98,37	96,03 96,51	94,45 95, 45	n.b.
Zeitpunkte		t(0)	t(0+24h)	t(0+48h)	t(0+72h)
Stabilität bei 32 ± 2 °C nach 12h und bei 25 ± 2 °C nach 60h		CQ1			11 ml
Chemische Reinheit (RP-UV-HPLC)	Peptidreinheit (%)	100,0	n.b.	n.b.	100,0
Radiochemische Reinheit (RP-γβ-HPLC)	¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ -Tyr ³ -Octreotat (%)	98,28	n.b.	n.b.	95,01

[0114] Sehr gute ähnliche Stabilitätsergebnisse wurden für mit einer Chargengröße von 148 GBq hergestellte Chargen erhalten.

ZITATE ENHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- WO 2008/009444 [0008]
- US 6780996 [0085]
- WO 02/066470 [0085]
- US 5621002 [0085]
- WO 03/064383 [0085]
- WO 2003077914 [0085]
- WO 2000035436 [0085]
- WO 2002006213 [0085]
- US 2779780 [0085]
- WO 2007014011 [0085]
- WO 2003076424 [0085]
- US 4261989 [0085]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- 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 [0006]
- Mathur et al. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 2017, 32(7), 266-273 [0009]

Schutzansprüche

1. Pharmazeutische wässrige Lösung, umfassend
 - (a) einen Komplex, gebildet von
 - (ai) dem Radionuklid ¹⁷⁷Lu (Lutetium-177) und
 - (aii) einem somatostatinrezeptorbindenden Peptid gebunden an den Chelator DOTA, und
 - (b) mindestens zwei verschiedene Stabilisatoren gegen radiolytischen Zerfall, wobei das Radionuklid in einer Konzentration vorliegt, die eine volumetrische Radioaktivität von 250 bis 500 MBq/ml bereitstellt, wobei die Komponente (b) die Stabilisatoren:
 - (bi) Gentisinsäure oder ein Salz davon und
 - (bii) Ascorbinsäure oder ein Salz davon umfasst, wobei die Stabilisatoren in einer Gesamtkonzentration von 1,0 bis 5,0 mg/ml vorliegen, die pharmazeutische wässrige Lösung weniger als 1 % Ethanol aufweist und die radiochemische Reinheit (bestimmt durch HPLC) der pharmazeutischen wässrigen Lösung bei einer Lagerung bei 25°C mindestens 72 h auf ≥ 95% gehalten wird.
2. Pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Anspruch 1, wobei die Komponente (b) die Stabilisatoren:
 - (bi) Gentisinsäure oder ein Salz davon und
 - (bii) Ascorbinsäure oder ein Salz davon umfasst und wobei (bi) Gentisinsäure in einer Konzentration von 0,5 bis 2 mg/ml vorliegt und (bii) Ascorbinsäure in einer Konzentration von 2,0 bis 5,0 mg/ml vorliegt.
3. Pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Anspruch 2, wobei (bi) Gentisinsäure in einer Konzentration von 0,5 bis 1 mg/ml vorliegt.
4. Pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Anspruch 3, weiterhin umfassend:
 - (c) Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder ein Salz davon in einer Konzentration von 0,01 bis 0,10 mg/ml.
5. Pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Anspruch 3 oder 4, weiterhin umfassend:
 - (d) einen Acetatpuffer bestehend aus:
 - (di) Essigsäure in einer Konzentration von 0,3 bis 0,7 mg/ml und
 - (dii) Natriumacetat in einer Konzentration von 0,4 bis 0,9 mg/ml, wobei der Acetatpuffer vorzugsweise einen pH-Wert von 4,5 bis 6,0, bevorzugt 5,0 bis 5,5, bereitstellt.
6. Pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei mindestens einer der Stabilisatoren während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt und mindestens einer der Stabilisatoren nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird.
7. Pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei mindestens Gentisinsäure während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt und mindestens Ascorbinsäure nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügt wird.
8. Pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei der einzige während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegende Stabilisator Gentisinsäure ist und der einzige nach der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) zugefügte Stabilisator Ascorbinsäure ist.
9. Pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei der Stabilisator/die Stabilisatoren, der/die während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt/vorliegen, während der Komplexbildung in einer Gesamtkonzentration von 15 bis 50 mg/ml, vorzugsweise von 20 bis 40 mg/ml, vorliegt/vorliegen.
10. Pharmazeutische wässrige Lösung gemäß Anspruch 9, wobei der einzige Stabilisator, der während der Komplexbildung der Komponenten (ai) und (aii) vorliegt, Gentisinsäure ist, die während der Komplexbildung in einer Konzentration von 20 bis 40 mg/ml, vorzugsweise von 25 bis 35 mg/ml, vorliegt.

11. Pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche mit einer Haltbarkeit von mindestens 72 h bei einer Lagerung bei $\leq 25^{\circ}\text{C}$, insbesondere mindestens 72 h bei einer Lagerung bei 25°C .

12. Pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Lösung im kommerziellen Herstellungsmaßstab hergestellt wird und insbesondere in einer Chargengröße von mindestens 20 GBq, mindestens 50 GBq, mindestens 70 GBq hergestellt wird.

13. Pharmazeutische wässrige Lösung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, die gebrauchsfertig ist.

14. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren zur Herstellung der wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definierten pharmazeutischen wässrigen Lösung handelt, welches die folgenden Verfahrensschritte umfasst:

(1) das Bilden eines Komplexes des Radionuklids ^{177}Lu und eines somatostatinrezeptorbindenden Peptids gebunden an den Chelator DOTA durch

(1.1) Herstellen einer das Radionuklid umfassenden wässrigen Lösung, (1.2) Herstellen einer das Chelator-gebundene somatostatinrezeptorbindende Peptid und mindestens einen Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall umfassenden wässrigen Lösung und

(1.3) Mischen der in den Schritten (1.1) und (1.2) erhaltene Lösungen und Erhitzen der resultierenden Mischung,

(2) das Verdünnen der in Schritt (1) erhaltenen Komplexlösung durch

(2.1) Herstellen einer gegebenenfalls mindestens einen Stabilisator gegen radiolytischen Zerfall umfassenden wässrigen Verdünnungslösung und

(2.2.) Mischen der in Schritt (1) erhaltenen Komplexlösung mit der in Schritt (2.1) erhaltenen Verdünnungslösung unter Erhalt der Endlösung,

wobei, wenn die unter (1.2) hergestellte Lösung nur einen Stabilisator umfasst, umfasst die unter (2.1) hergestellte Lösung mindestens einen von dem in Schritt (1.2) verwendeten Stabilisator verschiedenen Stabilisator, und

wobei die Stabilisatoren in einer Gesamtkonzentration von 1,0 bis 5,0 mg/ml in der Endlösung vorliegen,

wobei die Endlösung weniger als 1 % Ethanol aufweist.

15. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß Anspruch 14 handelt, wobei die in Schritt (1.2) hergestellte Lösung mindestens einen Stabilisator umfasst und die in Schritt (2.1) hergestellte Lösung mindestens einen Stabilisator umfasst.

16. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß Anspruch 14 handelt, wobei die in Schritt (1.2) hergestellte Lösung mindestens den Stabilisator Gentisinsäure umfasst und die in Schritt (2.1) hergestellte Lösung mindestens den Stabilisator Ascorbinsäure umfasst.

17. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß Anspruch 14 handelt, wobei die in Schritt (1.2) hergestellte Lösung nur einen Stabilisator umfasst, bei dem es sich um Gentisinsäure handelt, und die in Schritt (2.1) hergestellte Lösung nur einen Stabilisator umfasst, bei dem es sich um Ascorbinsäure handelt.

18. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 17 handelt, wobei die in Schritt (1.2) hergestellte Lösung Stabilisator/Stabilisatoren in einer Gesamtkonzentration von 15 bis 50 mg/ml, vorzugsweise von 20 bis 40 mg/ml, umfasst.

19. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 17 handelt, wobei die in Schritt (1.2) hergestellte Lösung nur einen Stabilisator umfasst, bei dem es sich um Gentisinsäure in einer Konzentration von 20 bis 40 mg/ml, vorzugsweise 25 bis 35 mg/ml, handelt.

20. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 19 handelt, wobei die Lösung in Schritt (1.2) weiterhin einen Puffer, vorzugsweise einen Acetatpuffer, umfasst.

21. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 20 handelt, wobei in Schritt (1.3) die erhaltene Mischung 2 bis 59 min, vorzugsweise 10 bis 15 min, auf eine Temperatur von 70 bis 99°C, vorzugsweise von 90 bis 98°C, erhitzt wird.

22. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 21 handelt, wobei die Lösung in Schritt (2.1) weiterhin Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder ein Salz davon umfasst.

23. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 22 handelt, das weiterhin die folgenden Verfahrensschritte umfasst:

(3) das Filtrieren der in Schritt (2) erhaltenen Lösung über einen 0,2-µm-Filter,

(4) das Abfüllen der in Schritt (3) erhaltenen gefilterten Lösung in Einheitsdosisbehälter in einem zur Verabreichung der radioaktiven Dosis von 5,0 bis 10 MBq, vorzugsweise 7,0 bis 8,0 MBq, besonders bevorzugt 7,3 bis 7,7 MBq, noch mehr bevorzugt 7,4-7,5 MBq erforderlichen Volumen; vorzugsweise beträgt das Volumen 10 bis 50 ml, besonders bevorzugt 15 bis 30 ml, noch mehr bevorzugt 20 bis 25 ml.

24. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 23 handelt, wobei die Lösung in Schritt (1.1) LuCl_3 und HCl umfasst.

25. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 24 handelt, wobei die Lösung in Schritt (1.2) ^{177}Lu -DOTA-TATE oder ^{177}Lu -DOTA-TOC, Gentsinsäure, Essigsäure und Natriumacetat umfasst.

26. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 25 handelt, wobei die Lösung in Schritt (2.1) DTPA und Ascorbinsäure umfasst.

27. Pharmazeutische wässrige Lösung, erhalten oder erhältlich durch ein Verfahren, wobei es sich bei dem Verfahren um ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 23 bis 26 handelt, wobei es sich bei den Einheitsdosisbehältern in Schritt (4) um mit einem Stopfen versehene Ampullen handelt, die sich in einem Bleibehälter befinden.

Es folgen keine Zeichnungen