



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 116284236 B

(45) 授权公告日 2024. 02. 20

(21) 申请号 202310145399.1

A61K 51/04 (2006.01)

(22) 申请日 2023.02.21

A61K 51/08 (2006.01)

A61K 101/02 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 116284236 A

(43) 申请公布日 2023.06.23

(73) 专利权人 中国医学科学院北京协和医院
地址 100730 北京市东城区王府井帅府园1号

(56) 对比文件

CN 104491890 A, 2015.04.08

CN 112587679 A, 2021.04.02

US 2016333068 A1, 2016.11.17

WO 2022021528 A1, 2022.02.03

WO 2022233768 A1, 2022.11.10

(72) 发明人 霍力 任超 黄政海 朱文佳
杨广杰

Wenjia Zhu 等. A prospective randomized, double-blind study to evaluate the diagnostic efficacy of 68 Ga-NODAGA-LM3 and 68 Ga-DOTA-LM3 in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors: compared with 68 Ga-DOTATATE. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2021, 第49卷 (第5期), 摘要.

(74) 专利代理机构 北京知元同创知识产权代理
事务所 (普通合伙) 11535
专利代理师 吕少楠

审查员 张娜

(51) Int. Cl.

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 1/04 (2006.01)

C07K 1/06 (2006.01)

C07K 1/13 (2006.01)

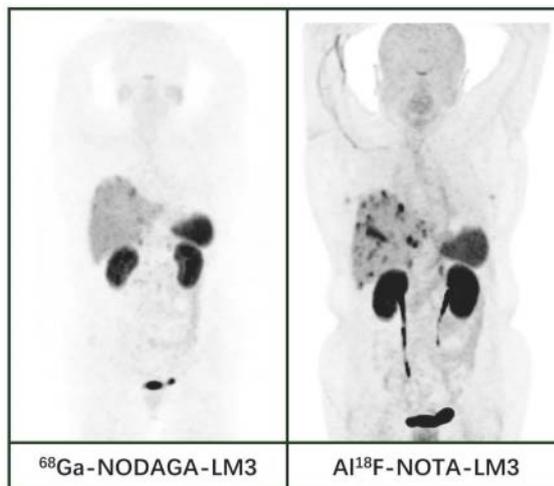
权利要求书1页 说明书10页 附图4页

(54) 发明名称

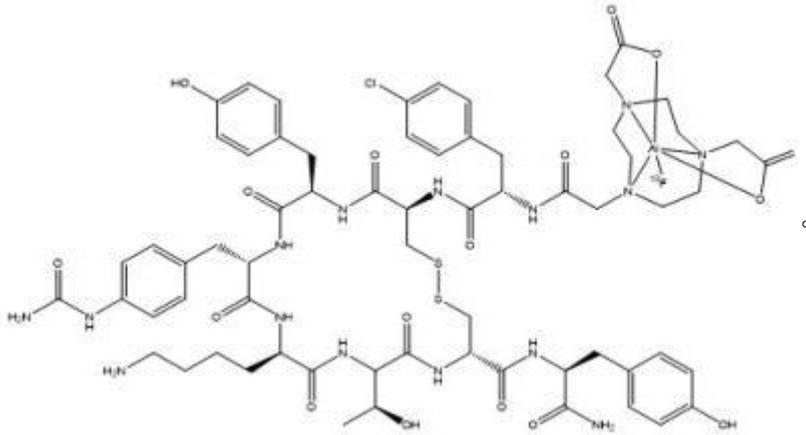
一种¹⁸F核素标记的生长抑素受体抑制剂探针及其制备方法和试剂盒

(57) 摘要

本发明提供了一种¹⁸F核素标记的生长抑素受体抑制剂探针及其制备方法和试剂盒,属于核医学放射性药物技术领域。采用放射性药物合成模块全自动产业化生产A1¹⁸F-NOTA-LM3探针,该产品稳定性好,具有很好的靶向性,在肿瘤组织中摄取高,具有较高的肿瘤/正常组织比值(即靶/非靶比值)。本发明不仅实现A1¹⁸F-NOTA-LM3探针的自动化生产和纯化,避免放射性暴露,保证了探针的大剂量生产和临床需求,而且在作为PET/CT肿瘤显像剂方面具有良好的应用前景。



1. 一种 ^{18}F 核素标记的生长抑素受体抑制剂探针,其特征在于,所述 ^{18}F 核素标记的生长抑素受体抑制剂探针为 Al^{18}F -NOTA-LM3,其中LM3为:p-Cl-Phe-cyclo(D-Cys-Tyr-D-Aph(Cbm)-Lys-Thr-Cys)D-Tyr-NH₂,NOTA为螯合基团,所述探针的具体结构为:



2. 包含权利要求1所述 ^{18}F 核素标记的生长抑素受体抑制剂探针作为活性成分的肿瘤显像剂或试剂盒。

3. 权利要求1所述 ^{18}F 核素标记的生长抑素受体抑制剂探针、权利要求2所述肿瘤显像剂或试剂盒在制备PET/CT肿瘤诊断试剂中的应用,所述肿瘤为生长抑素(SSTR)过度表达的神经内分泌肿瘤或神经系统肿瘤。

4. 权利要求1所述 ^{18}F 核素标记的生长抑素受体抑制剂探针的制备方法,具体包括:

1)NOTA-LM3的合成;

2) Al^{18}F -NOTA-LM3的合成。

5. 如权利要求4所述的方法,其中NOTA-LM3通过如下方法合成:

1)固相合成载体按照氨基酸顺序依次与以下八个保护氨基酸:Fmoc-D-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-D-Aph(Cbm)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-D-Cys(Trt)-OH及Fmoc-Phe(4-Cl)-OH进行缩合反应,得到八肽树脂片段ii:H-Phe(4-Cl)-DCys(Trt)-Tyr(tBu)-DAph(cbm)-Lys(Boc)-Thr(tBu)-Cys(Trt)-DTyr(tBu)-Resin;

2)以NOTA作为螯合剂,进行多肽的氨基端基的修饰;并脱去多肽侧链的保护基,得到:NOTA-Phe(4-Cl)-DCys-Tyr--DAph(cbm)-Lys-Thr-Cys-DTyr-OH;

3)在树脂上氧化肽链中的Cys形成二硫键,并从树脂上切割多肽,得到目标环多肽序列:NOTA-LM3。

6. 如权利要求4所述的方法, Al^{18}F -NOTA-LM3通过如下方法合成:向前体NOTA-LM3中加入 ^{18}F 淋洗液、缓冲液、 AlCl_3 溶液、加热反应,得到 Al^{18}F -NOTA-LM3。

7. 权利要求1所述 ^{18}F 核素标记的生长抑素受体抑制剂探针的合成试剂盒,包括独立的NOTA-LM3前体容器和 AlCl_3 容器。

8. 稳定的药物组合物,包含:

(1)作为活性成分的权利要求1所述的 ^{18}F 核素标记的生长抑素受体抑制剂探针和(2)抗辐射降解稳定剂。

9. 如权利要求8所述的药物组合物,其为注射剂型。

一种¹⁸F核素标记的生长抑素受体抑制剂探针及其制备方法和试剂盒

技术领域

[0001] 本发明涉及放射性核素标记的放射性化学和临床核医学技术领域,具体地,涉及一种放射性核素标记生长抑素受体拮抗剂及其制备方法,同时还提供其作为肿瘤显像的应用。

背景技术

[0002] 随着核医学的发展,分子影像特别是正电子发射计算机断层显像(PET)的应用在肿瘤诊断和治疗方面显示出了巨大的优势和潜能。神经内分泌瘤是一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤,大多数神经内分泌肿瘤细胞表达生长抑素受体(SSTR),目前正电子放射性核素⁶⁸Ga标记生长抑素类似物用于神经内分泌肿瘤显像在临床上应用广泛,其有助于肿瘤的早期诊断及预后评估等。¹⁸F的半衰期为109min,100%发射β⁺射线且射程短,其优异的物理性质以及可从加速器生产获取大量¹⁸F用于放射性标记的优势,使其可提供足量的产品,能够满足更多肿瘤患者的显像需求。

[0003] 生长抑素在中枢内分泌系统和脑外组织分布广泛,是调节组织内外分泌的重要环肽激素家族,通过与靶细胞的SSTR结合发挥作用。肿瘤细胞组织上常有一些SSTR的过度表达,如在神经内分泌肿瘤(胃肠胰神经内分泌肿瘤、垂体瘤、嗜铬细胞瘤等)和神经系统肿瘤(神经母细胞瘤、脑膜瘤等)中都有SSTR的过表达。研究表明生长抑素及其类似物具有抗肿瘤活性,不仅能阻滞肿瘤细胞周期,诱导肿瘤细胞凋亡,还能抑制肿瘤血管生成并拮抗其促肿瘤生长的作用。

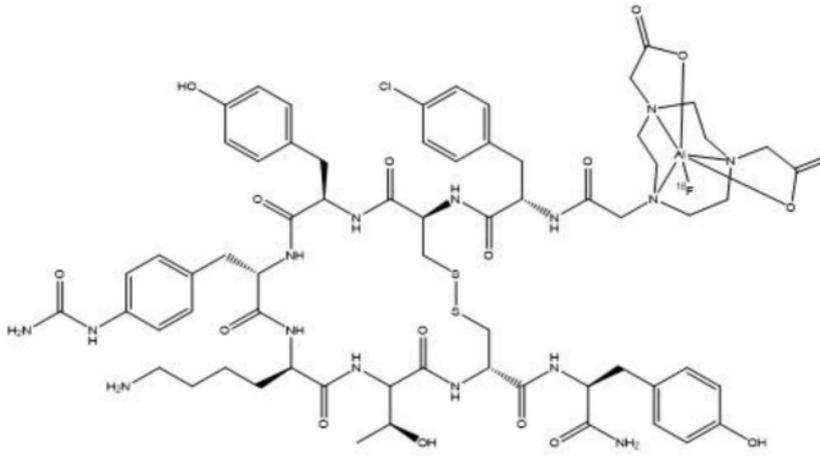
[0004] 多种核素的标记生长抑素类似物为现有技术报道,例如CN 112587679 A公开了放射性核素标记的生长抑素受体拮抗剂为A1¹⁸F-NODA-JR11;CN106084005A公开了A1¹⁸F-NOTA-PEG6-TATE及其制备方法和应用;WO2015100498A1公开了MBF₃-TATE(2),AMBF₃-LM3(3),AMBF₃-TOC(6)和AMBF₃-JR11等。但依然需要更多靶向性好,在肿瘤组织中摄取高,具有较高的肿瘤/正常组织比值(即靶/非靶比值)的探针。

发明内容

[0005] 本发明的具体方面包括:

[0006] 本发明首先提供一种¹⁸F核素标记的生长抑素受体抑制剂探针,其特征在于,所述¹⁸F核素标记的生长抑素受体抑制剂探针为A1¹⁸F-NOTA-LM3,包括多肽p-C1-Phe-cyclo(D-Cys-Tyr-D-Aph(Cbm)-Lys-Thr-Cys)D-Tyr-NH₂(LM3)和双功能螯合剂NOTA,以及氟-18离子和A1原子,具体结构为:

[0007]



[0008] 本发明第二方面提供包含上述¹⁸F核素标记的生长抑素受体抑制剂探针作为活性成分的肿瘤显像剂或试剂盒。

[0009] 本发明第三方面提供上述¹⁸F核素标记的生长抑素受体抑制剂探针、上述肿瘤显像剂或试剂盒在制备PET/CT肿瘤诊断或治疗试剂中的应用。

[0010] 优选地,所述肿瘤为生长抑素(SSTR)过度表达的肿瘤;

[0011] 优选地,所述PET/CT肿瘤诊断或治疗试剂为神经内分泌肿瘤或神经系统肿瘤诊断或治疗试剂;

[0012] 进一步优选地,所述神经内分泌肿瘤为胃肠胰神经内分泌肿瘤、垂体瘤或嗜铬细胞瘤等和所述神经系统肿瘤为神经母细胞瘤或脑膜瘤等。

[0013] 本发明第四方面提供上述¹⁸F核素标记的生长抑素受体抑制剂探针的制备方法,具体包括:

[0014] 1)NOTA-LM3的合成;

[0015] 2)A1¹⁸F-NOTA-LM3的合成。

[0016] 在本发明具体的实施方式中,NOTA-LM3通过如下方法合成:

[0017] 所述NOTA-LM3的制备方法包括以下步骤:

[0018] 1-1)固相合成载体按照氨基酸顺序依次与以下八个保护氨基酸:Fmoc-D-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-D-Aph(Cbm)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-D-Cys(Trt)-OH及Fmoc-Phe(4-Cl)-OH进行缩合反应,得到八肽树脂片段:H-Phe(4-Cl)-DCys(Trt)-Tyr(tBu)-DAph(cbm)-Lys(Boc)-Thr(tBu)-Cys(Trt)-DTyr(tBu)-Resin;

[0019] 1-2)以NOTA作为螯合剂,进行多肽的氨基端基的修饰;并脱去多肽侧链的保护基,得到:NOTA-Phe(4-Cl)-DCys-Tyr--DAph(cbm)-Lys-Thr-Cys-DTyr-OH;

[0020] 1-3)在树脂上氧化肽链中的Cys形成二硫键,得到目标环多肽序列:NOTA-LM3。

[0021] 在本发明具体的实施方式中,A1¹⁸F-NOTA-LM3通过如下方法合成:向前体NOTA-LM3中加入¹⁸F淋洗液、缓冲液、AlCl₃溶液、加热反应,得到A1¹⁸F-NOTA-LM3。

[0022] 本发明还提供¹⁸F核素标记的生长抑素受体抑制剂探针的合成试剂盒,包括独立的NOTA-LM3前体容器和AlCl₃容器。

[0023] 本发明还提供稳定的药物组合物,包含:

[0024] (1)上述¹⁸F核素标记的生长抑素受体抑制剂探针和(2)抗辐射降解稳定剂如抗坏

血酸和/或其盐;优选地,所述组合物为注射剂型。

[0025] 本发明还提供药物组合或给药组合,包括:

[0026] (1) 上述 ^{18}F 核素标记的生长抑素受体抑制剂探针,或上述的显像剂或上述药物组合物;和(2) 另一种成像剂或诊断剂如NIR造影剂,或具有癌症治疗活性的组分或药剂。

[0027] 有益效果

[0028] 本发明提供的探针稳定性好,具有很好的靶向性,在肿瘤组织中早期快速摄取,肿瘤滞留时间长,主要通过泌尿系统代谢,具有较高的肿瘤/正常组织比值(即靶/非靶比值),期望用于生长抑素受体表达阳性肿瘤的早期诊断、危险分层以及预后评价。而且本发明还实现 Al^{18}F -NOTA-LM3探针的自动化生产和纯化,避免放射性暴露,保证了探针的大剂量生产和临床需求,在PET/CT肿瘤显像剂方面具有良好的应用前景。

附图说明

[0029] 图1: Al^{18}F -NOTA-LM3在放射性药物合成模块中的合成示意图

[0030] 图2:NOTA-LM3质谱分析图

[0031] 图3:NOTA-LM3 HPLC色谱图

[0032] 图4: Al^{18}F -NOTA-LM3产品的放射性薄层色谱图。

[0033] 图5: Al^{18}F -NOTA-LM3在荷瘤裸鼠的体内生物分布(% ID/g; $\bar{x}\pm s$)

[0034] 图6:荷AR42J大鼠胰腺外分泌肿瘤裸鼠microPET显像图(箭头示肿瘤, ID%/g为每克组织百分注射剂量率)

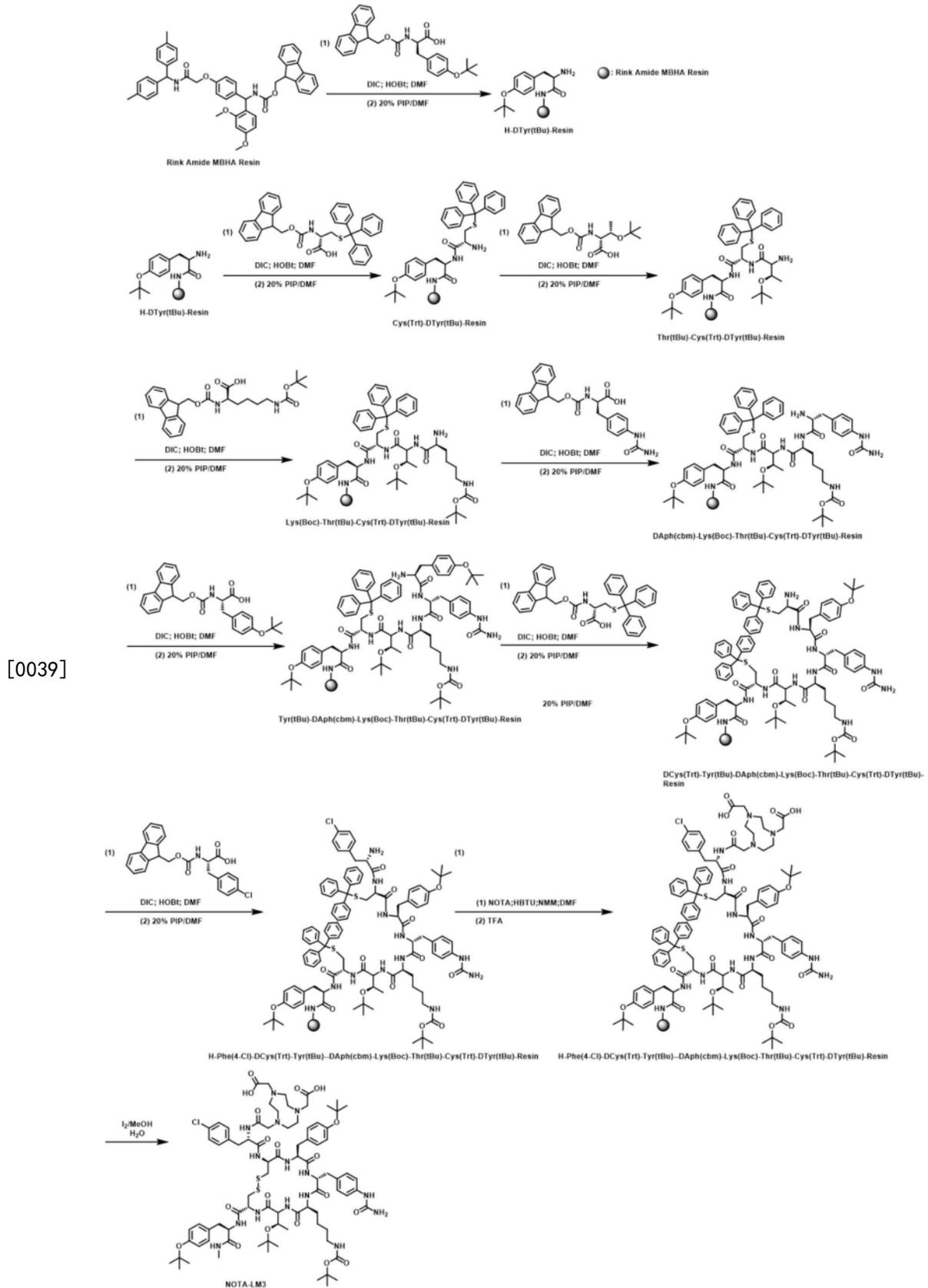
[0035] 图7-8: Al^{18}F -NOTA-LM3与 ^{68}Ga -NODAGA-LM3的临床显像比较

具体实施方式

[0036] 为了更好的说明本方法的目的和优点,结合附图及具体实施例对本发明具体实施内容做进一步详细说明。

[0037] 实施例1 Al^{18}F -NOTA-LM3探针的合成

[0038] 1. NOTA-LM3的合成(见化学式1)



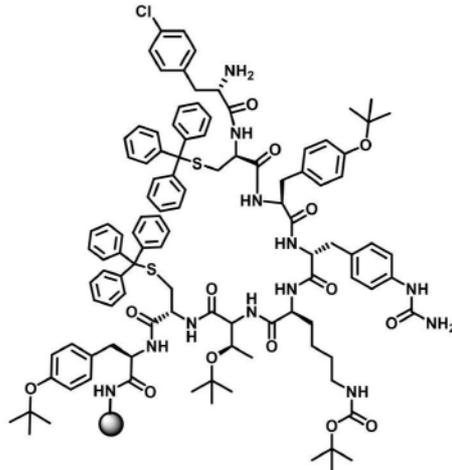
化学式 1

[0040] 以Rink Amide MBHA Resin树脂为固相合成载体,通过固相技术合成了C端为氨基的环多肽序列:NOTA-LM3。

[0041] 合成路线如下:

[0042] 1、以Rink Amide MBHA Resin树脂为固相合成的载体,将其按照氨基酸顺序依次与以下八个保护氨基酸:Fmoc-D-Tyr (tBu) -OH、Fmoc-Cys (Trt) -OH、Fmoc-Thr (tBu) -OH、Fmoc-Lys (Boc) -OH、Fmoc-D-Aph (Cbm) -OH、Fmoc-Tyr (tBu) -OH、Fmoc-D-Cys (Trt) -OH及Fmoc-Phe (4-Cl) -OH进行缩合反应,得到八肽树脂片段ii:H-Phe (4-Cl) -DCys (Trt) -Tyr (tBu) -DAph (cbm) -Lys (Boc) -Thr (tBu) -Cys (Trt) -DTyr (tBu) -Resin (化学式2)。

[0043]



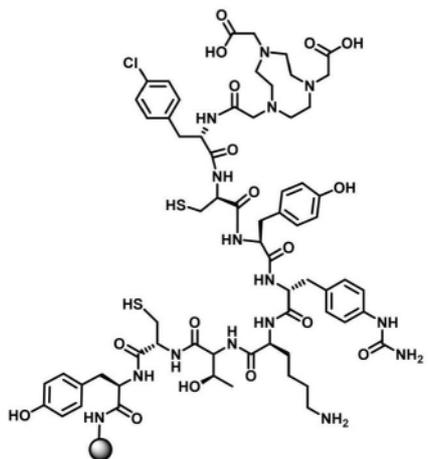
H-Phe(4-Cl)-DCys(Trt)-Tyr(tBu)-DAph(cbm)-Lys(Boc)-Thr(tBu)-Cys(Trt)-DTyr(tBu)-Resin

化学式 2

[0044] 2、以NOTA作为整合剂,完成多肽的氨基端基的修饰;以TFA作为去保护剂,脱去多肽侧链的保护基:

[0045] NOTA-Phe (4-Cl) -DCys-Tyr--DAph (cbm) -Lys-Thr-Cys-DTyr-OH。(化学式3)

[0046]

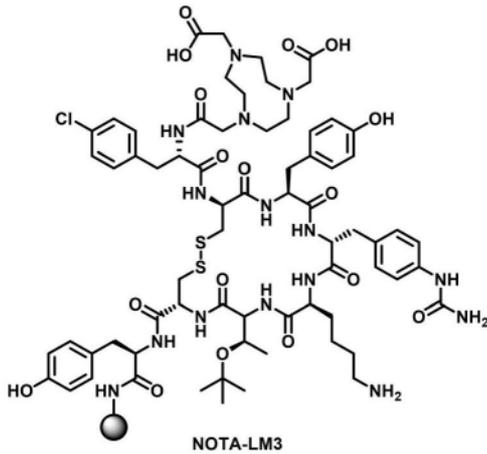


NOTA-Phe(4-Cl)-DCys-Tyr--DAph(cbm)-Lys-Thr-Cys-DTyr-OH

化学式 3

[0047] 3、用碘氧化法直接在树脂上氧化肽链中的Cys形成二硫键,得到目标环多肽序列:NOTA-LM3 (化学式4)。

[0048]



化学式 4

[0049] 具体工艺如下:

[0050] 步骤1:H-DTyr(tBu)-Resin的制备

[0051] 首先将Rink Amide MBHA Resin树脂依次进行溶胀、Fmoc脱保护后,将其与Fmoc-D-Tyr(tBu)-OH进行缩合,得到第一缩合产物,将第一缩合产物进行Fmoc脱保护,得到H-DTyr(tBu)树脂,即可用于步骤2。

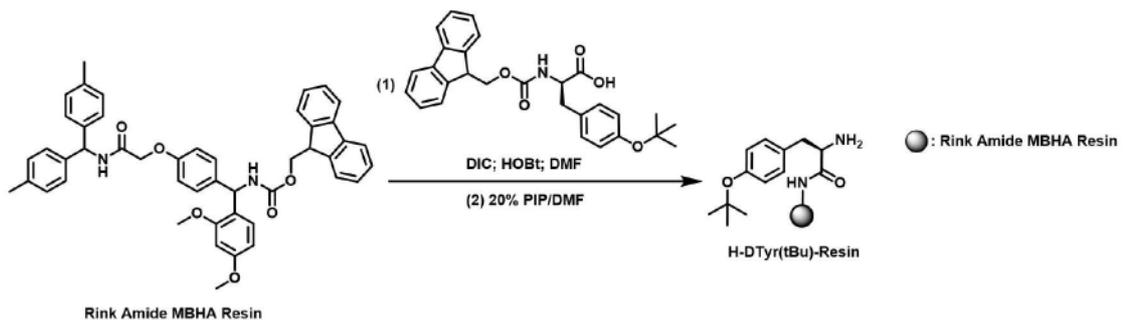
[0052] 详细实验步骤如下:

[0053] 步骤1:(1)取氨基树脂(50g,Rink Amide MBHA Resin,取代值0.65mmol/g),加入到固相反应柱中,加入1L的DMF,通N₂搅拌,溶胀1h,抽干。取100.6g Fmoc-D-Tyr(tBu)-OH和35.1g 1-羟基苯并三唑(HOBt),用DMF溶解,加入到上述树脂中,搅拌均匀后再加入35mL,N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)和3.2gDMF,室温搅拌反应6小时,反应终点以茚三酮法检测为准,反应结束抽掉反应液,DMF洗涤3次后,DCM洗涤3次,甲醇洗涤3次,每次洗涤时间为3min。

[0054] (2)取步骤(1)中的树脂,用20%的PIP/DMF溶液脱Fmoc保护2次,经检测脱完保护后,DMF洗涤3次,DCM洗3次,将反应器抽真空而将其放空。

[0055] 得到去Fmoc的H-DTyr(tBu)树脂。

[0056]



化学式 5

[0057] 步骤2:重复反应步骤1,将步骤1制备的H-DTyr(tBu)树脂依次与保护氨基酸(物质的量当量比为1:1)进行缩合和脱保护反应,最终得到八肽树脂片段:

[0058] Phe(4-Cl)-DCys(Trt)-Tyr(tBu)-DAph(cbm)-Lys(Boc)-Thr(tBu)-Cys(Trt)-DTyr(tBu)-Resin。

[0059] 将第一缩合产物H-D-Tyr(tBu)-Resin与Fmoc-Cys(Trt)-OH进行第二次缩合,得到

第二缩合产物;将第二缩合产物进行Fmoc脱保护后,将其与Fmoc-Thr(tBu)-OH进行第三次缩合,得到第三缩合产物;将第三缩合产物进行Fmoc脱保护后,将其与Fmoc-Lys(Boc)-OH进行第四次缩合,得到第四缩合产物;将第四缩合产物进行Fmoc脱保护后,将其与Fmoc-D-Aph(Cbm)-OH进行第五次缩合,得到第五缩合产物;将第五缩合产物进行Fmoc脱保护后,将其与Fmoc-Tyr(tBu)-OH进行第六次缩合,得到第六缩合产物;将第六缩合产物进行Fmoc脱保护后,将其与Fmoc-D-Cys(Trt)-OH进行第六次缩合,得到第七缩合产物,即为七肽树脂片段;进一步地,与Fmoc-Phe(4-Cl)-OH进行第八次缩合,最终得到八肽树脂片段。

[0060] 步骤3:以NOTA作为螯合剂,完成多肽的氨基端基的修饰;以TFA作为去保护剂,脱去多肽侧链的保护基,得到多肽片段:

[0061] NOTA-Phe(4-Cl)-DCys-Tyr-DAph(cbm)-Lys-Thr-Cys-DTyr-OH

[0062] (1) 取步骤2中得到的H-Phe(4-Cl)-DCys(Trt)-Tyr(tBu)-DAph(cbm)-Lys(Boc)-Thr(tBu)-Cys(Trt)-DTyr(tBu)树脂(50mmol)加入到圆底烧瓶中,加入螯合剂NOTA、HBTU、NMM,待反应结束,用DMF洗涤3次,DCM洗3次,用甲醇重结晶,放置在真空干燥器中干燥过夜。

[0063] (2) 配制裂解试剂(TFA),将裂解试剂倒入树脂中,搅拌均匀,室温搅拌反应3小时,反应混合物使用砂芯漏斗过滤,收集滤液,树脂再用少量TFA洗涤3次,合并滤液后减压浓缩,加入无水乙醚沉淀,再用无水乙醚洗沉淀3次,抽干得粗品:NOTA-Phe(4-Cl)-DCys-Tyr-DAph(cbm)-Lys-Thr-Cys-DTyr-OH。

[0064] 步骤4:将肽用50%乙腈水溶液溶解并制成约2mg/ml的溶液,搅拌下滴加碘/甲醇饱和溶液至HPLC监控至反应终点,直到溶液变颜色为止,拌反应30分钟后再往里面滴加硫代硫酸钠至棕红色消失。40℃减压浓缩,得到目标环多肽序列:NOTA-LM3(质谱见图2)。

[0065] 步骤5:粗品纯化

[0066] 取步骤4所得NOTA-LM3粗品,加水搅拌溶解,溶液用0.45μm微孔滤膜过滤,纯化备用;采用高效液相色谱法进行纯化,纯化用色谱填料为10μm的反相C18,流动相系统为0.1%TFA/水溶液-0.1%TFA/乙腈溶液,77mm*250mm的色谱柱流速为90mL/min,采用梯度系统洗脱,循环进样纯化,取粗品溶液上样于色谱柱中,启动流动相洗脱,收集主峰蒸去乙腈后,得NOTA-LM3纯化中间体浓缩液;取NOTA-LM3纯化中间体浓缩液,用0.45μm滤膜滤过备用;采用高效液相色谱法进行换盐,流动相系统为1%醋酸/水溶液-乙腈,纯化用色谱填料为10μm的反相C18,77mm*250mm的色谱柱流速为90mL/min,采用梯度洗脱,循环上样方法,上样于色谱柱中,启动流动相洗脱,采集图谱,观测吸收度的变化,收集换盐主峰并用分析液相检测纯度,合并换盐主峰溶液,减压浓缩,得到醋酸NOTA-LM3水溶液,冷冻干燥,得NOTA-LM3纯品(HPLC色谱图见图3)。

[0067] 多肽中的缩写说明:

[0068] 1. 本发明使用的“Tyr”指酪氨酸,其中氨基优选连接至苯环的4位置,但是连接在2-或3-位置一般是等价的。本发明使用的“Tyr(tBu)”指O-叔丁基-D-酪氨酸。

[0069] 2. 本发明使用的“Cys”指半胱氨酸,可通过环化二硫键结合成环。本发明使用的“Cys(Trt)”指S-三苯甲基-L-半胱氨酸。

[0070] 3. 本发明使用的“Thr”指苏氨酸,本发明使用的“Thr(tBu)”指O-叔丁基-L-苏氨酸。

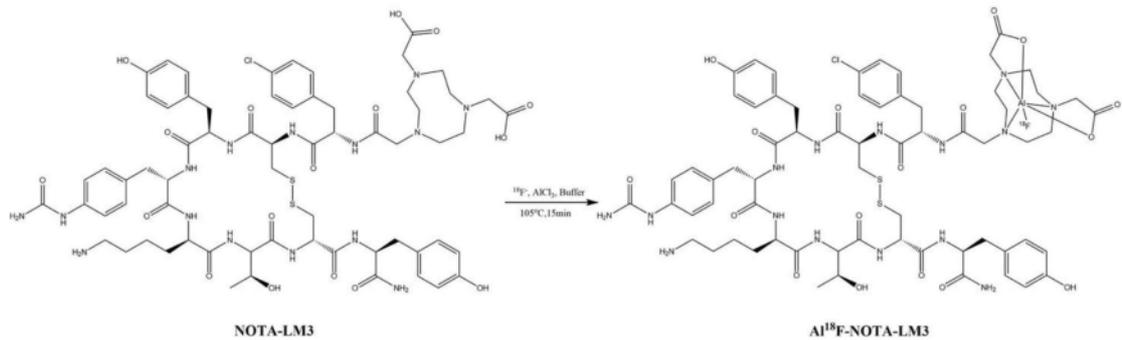
[0071] 4. 本发明使用的“Lys”指赖氨酸,本发明使用的“Lys(Boc)”指N-epsilon-叔丁氧

羧基-L-赖氨酸。

[0072] 5. 本发明使用的“Aph”指氨基苯基丙氨酸,其中氨基优选连接至苯环的4位置,但是连接在2-或3-位置一般是等价的。本发明使用的“Aph(Cbm)”指4-脲基-苯基丙氨酸。

[0073] 实施例2: $Al^{18}F$ -NOTA-LM3探针具体合成工艺

[0074] 将加速器生产的 ^{18}F 传输到已活化QMA柱,用0.5mL生理盐水淋洗至反应瓶内,向反应管中加入含有420 μ L乙腈、180 μ L醋酸钠缓冲溶液(pH=4)、14 μ L10mM $AlCl_3$ 和156 μ LNOTA-LM3前体的混合溶液,振荡摇匀。105 $^{\circ}C$ 反应15min。反应结束后冷却至室温,将反应液转移至C18柱上,再用10mL注射用水冲洗C18柱。分别用2mL乙醇与生理盐水等体积混合溶液和9mL生理盐水淋洗C18柱,溶液通过0.22 μ m无菌滤膜过滤得到 $Al^{18}F$ -NOTA-LM3注射液,图1为 $Al^{18}F$ -NOTA-LM3在放射性药物合成模块中的合成示意图,合成反应式为:



化学式 6 $Al^{18}F$ -NOTA-LM3 合成路线

[0075] 实施例3: $Al^{18}F$ -NOTA-LM3注射液放射性化学纯度测定:

[0076] 采用快速薄层色谱法(iTLC)检测 $Al^{18}F$ -NOTA-LM3产品的放化纯:以iTLC-硅胶(silica gel, SG)为固定相,以V(1mol/L醋酸钠):V(甲醇)=1:1为展开剂,按《中华人民共和国药典》(四部)(2020年版)附录XI测定。 $Al^{18}F$ -NOTA-LM3产品Rf值为0.63,放射化学纯度大于95%,如图4为 $Al^{18}F$ -NOTA-LM3产品的放射性薄层色谱图。

[0077] 实施例4: $Al^{18}F$ -NOTA-LM3体外稳定性测定:

[0078] 将37MBq $Al^{18}F$ -NOTA-LM3注射液溶于1ml生理盐水中,在室温下放置4h,通过快速薄层色谱法(iTLC)测定 $Al^{18}F$ -NOTA-LM3注射液在1h、2h和4h的放射性化学纯度。结果显示在1h、2h和4h的放射化学纯度均高于95%,说明 $Al^{18}F$ -NOTA-LM3具有优异的体外稳定性。

[0079] 实施例5:异常毒性实验

[0080] 依据《中华人民共和国药典》(2020年版)放射性药物异常毒性检查法,选取ICR健康小鼠12只,体重18~22g克,6只为实验组,6只为对照组,试验前和试验的整个观察期均按正常饲养条件饲养。实验组每只尾静脉注射 $Al^{18}F$ -NOTA-LM3注射液0.5mL,5秒内匀速注射完毕,对照组小鼠注射相同体积生理盐水,正常饲养48小时后实验组和对照组小鼠均无死亡,符合药典要求。

[0081] 实施例6: $Al^{18}F$ -NOTA-LM3在荷瘤裸鼠的体内生物分布:

[0082] 将9只荷AR42J大鼠胰腺外分泌肿瘤裸鼠模型随机分成3组,每组3只,经尾静脉注射7.4MBq $Al^{18}F$ -NOTA-LM3注射液,分别于注射后30、60和120min取血后处死,分离各主要器官称质量并测 γ 计数,计算每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, % ID/g)。由图5和表1可知,示踪剂 $Al^{18}F$ -NOTA-LM3注射后在肿瘤

中有明显摄取,在注射30min、60min和120min后肿瘤摄取分别达到 33.36 ± 7.5 、 35.20 ± 7.90 和 33.04 ± 3.45 % ID/g,肿瘤与肌肉的比值为 52.18 ± 4.80 ,靶器官/非靶器官摄取比值高,说明该探针早期快速显像,生物分布良好,主要通过泌尿系统代谢,具有很好的肿瘤靶向性,且肿瘤滞留时间长。

[0083] 表1A1¹⁸F-NOTA-LM3在荷瘤裸鼠的体内生物分布(% ID/g; $\bar{x} \pm s$)

器官或组织	注射后不同时间的生物分布		
	30min	60min	90min
血	1.58±0.07	0.62±0.13	0.42±0.14
心	2.19±1.66	0.69±0.25	0.38±0.11
肺	5.2±2.24	2.70±0.93	2.04±0.87
肝	1.70±0.17	1.31±0.22	1.01±0.36
脾	1.05±0.04	0.64±0.15	0.46±0.12
[0084] 胃	3.67±2.72	2.66±0.31	1.15±0.62
肠	1.54±0.84	2.34±0.99	0.99±0.53
胰腺	7.36±1.89	3.84±0.39	3.08±1.53
肾	18.80±1.92	17.42±3.71	16.25±0.87
肌肉	0.58±0.17	0.73±0.39	0.65±0.05
骨骼	0.70±0.10	0.74±0.12	0.74±0.19
脑	0.08±0.02	0.08±0.02	0.08±0.02
肿瘤	33.36±7.5	35.20±7.90	33.04±3.45

[0085] 实施例7:荷瘤裸鼠microPET显像

[0086] 取瘤块大小适中的荷瘤鼠3只,经尾静脉注射1.85MBq A1¹⁸F-NOTA-LM3注射液后于30、60、90和120min行10min microPET静态扫描并进行图像重建。所得PET显像图如图6所示,与荷瘤裸鼠体内生物分布类似,注射A1¹⁸F-NOTA-LM3后30min肿瘤即可观察到明显摄取,其中肾、膀胱等器官摄取较高,血池清除速率快,肝脏摄取低,具有优异的体内药代动力学性质。

[0087] 实施例8:A1¹⁸F-NOTA-LM3与⁶⁸Ga-NODAGA-LM3的临床比较

[0088] 神经内分泌肿瘤患者术后一周内分别进行⁶⁸Ga-NODAGA-LM3 PET/CT显像及A1¹⁸F-NOTA-LM3 PET/CT显像,⁶⁸Ga-NODAGA-LM3注射剂量约为3mCi,A1¹⁸F-NOTA-LM3注射剂量约为10mCi,均为静脉注射药物后60min行PET/CT行全身图像采集10min,1.5min/床位,患者行低剂量CT扫描(120kV;100mAs;螺距1.3;层厚2.5mm)用于衰减校正。图像采用有序子集最大期望迭代(Ordered subset expectation maximization,OSEM)算法(迭代次数2;子集10;矩阵192×192)及飞行时间(Time ofFlight,TOF)技术进行图像重建,行CT、PET图像显示与PET/CT融合。临床实验结果如图7及图8所示。患者1PET/CT图像显示肝脏多发转移(图7),A1¹⁸F-NOTA-LM3肝脏病灶最大标准摄取值(maximum standardizeduptake value,SUVmax)

和肿瘤靶本比 (Tumor-to-Background Ratio, TBR) 分别为14.6和4.9。⁶⁸Ga-NODAGA-LM3肝脏病灶SUVmax和TBR分别为7.8和1.9。患者2PET/CT图像显示肝脏、淋巴结及骨多发转移(图8), A1¹⁸F-NOTA-LM3肝脏病灶SUVmax和TBR分别为21.3和6.5, ⁶⁸Ga-NODAGA-LM3肝脏病灶SUVmax和TBR分别为20.5和4.2。同时, A1¹⁸F-NOTA-LM3在患者1和2中具有更高病灶检出率。因此, A1¹⁸F-NOTA-LM3PET/CT显像的靶器官/非靶器官摄取比值高, 肿瘤病灶检出率高, 具有更好的肿瘤靶向性及图像质量更佳。

[0089] 以上所述为本发明的较佳实施例而已, 本发明不应该局限于该实施例和附图所公开的内容。凡是不脱离本发明所公开的精神下所公开的精神下完成的等效或修改, 都落入本发明保护的范围。

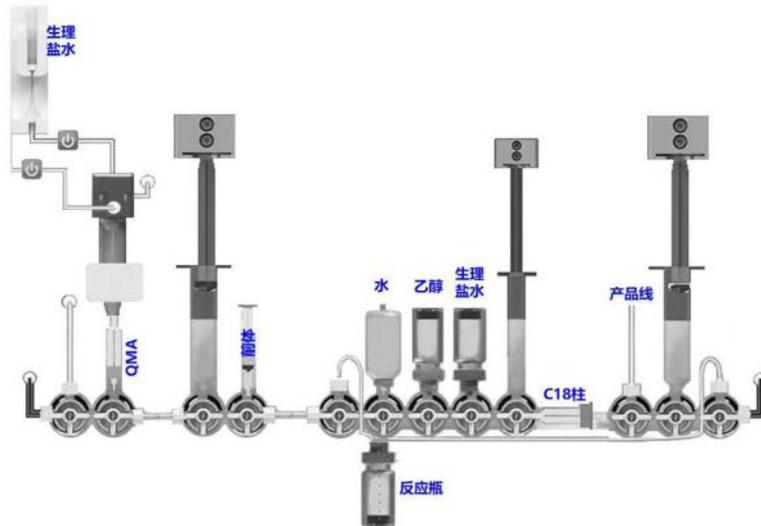


图1

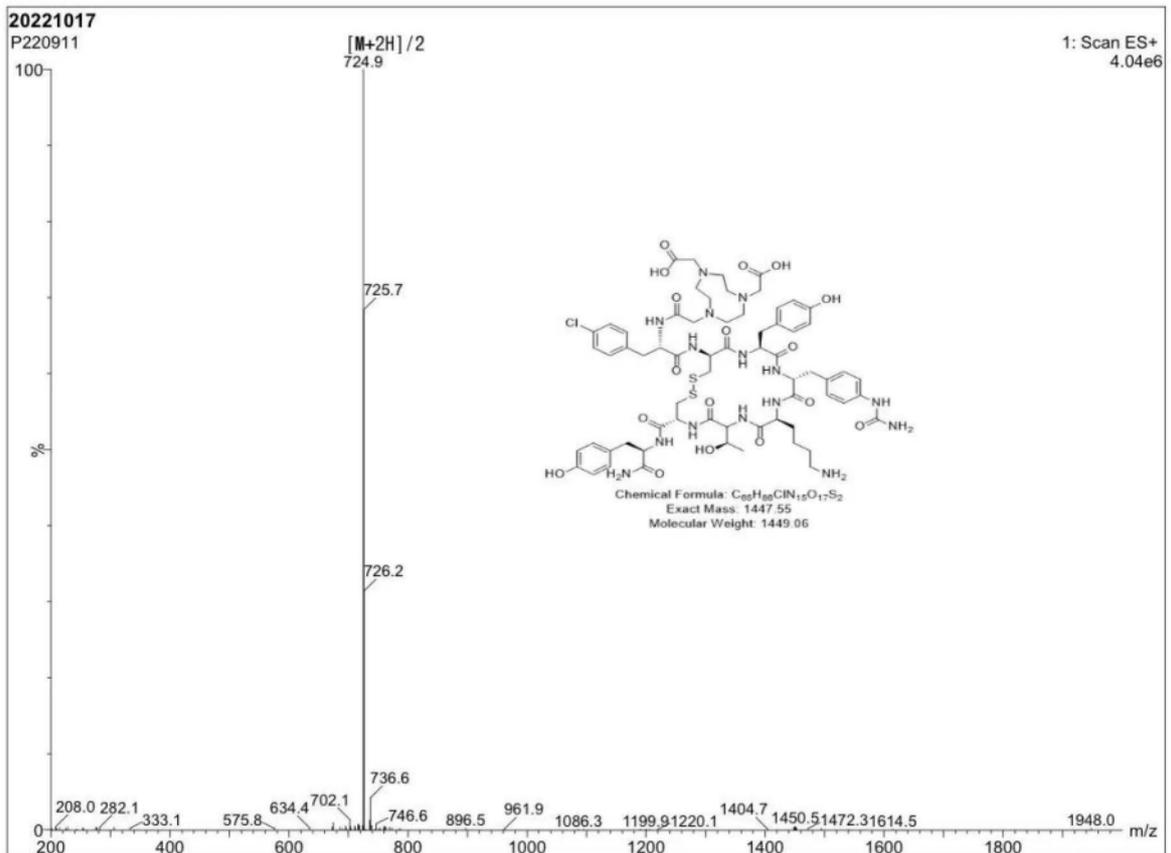
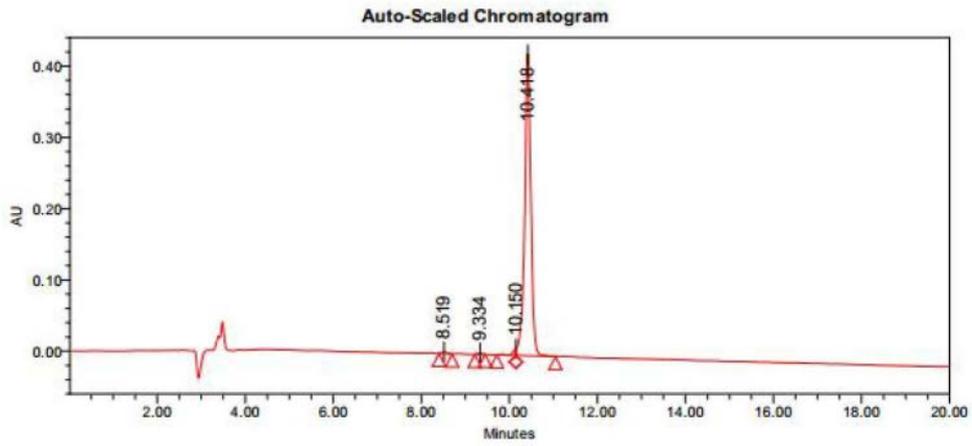


图2



Peak Results

	RT	Area	% Height	Width (sec)	% Area
1	8.519	18605	0.54	18.000	0.44
2	9.334	12013	0.42	14.000	0.28
3	10.150	48607	2.13	26.000	1.15
4	10.418	4160701	96.92	54.000	98.13

图3

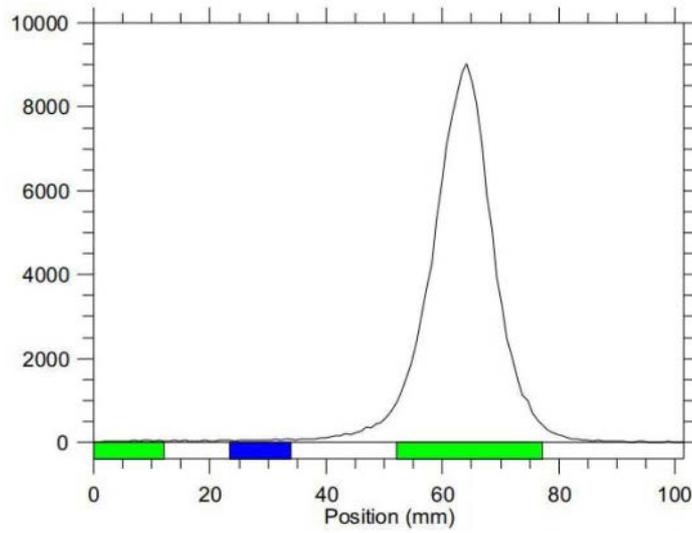


图4

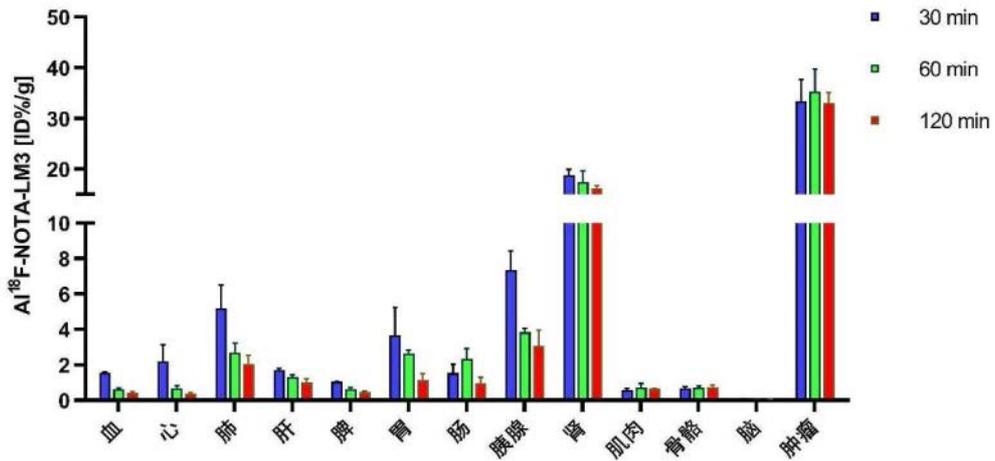


图5

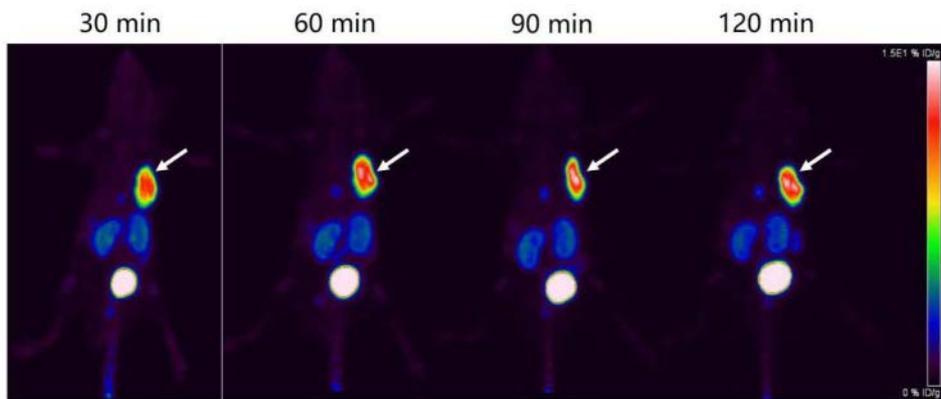


图6

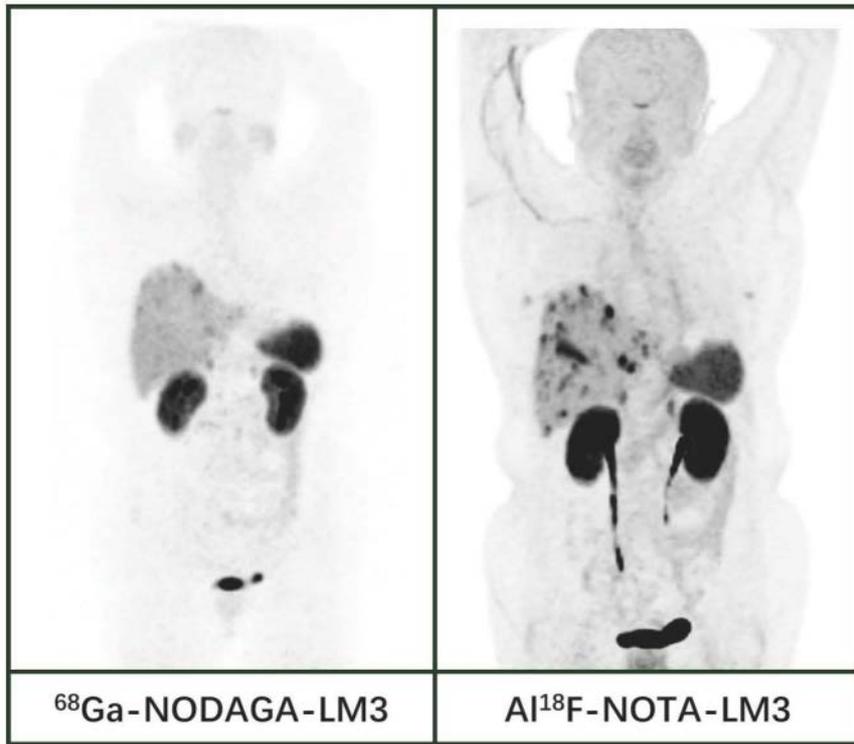


图7

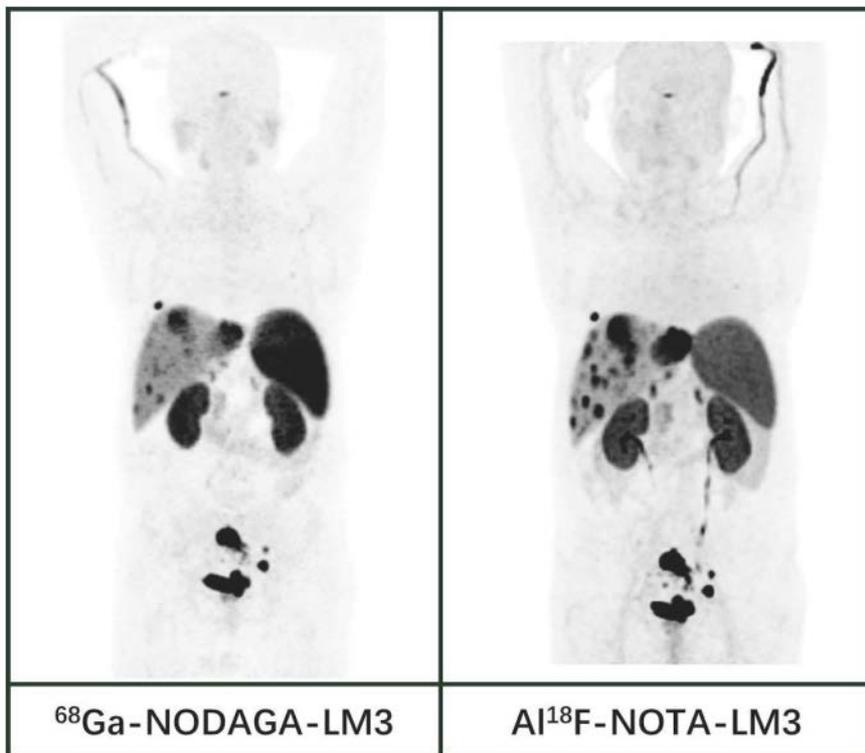


图8