



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118647415 A

(43) 申请公布日 2024.09.13

(21) 申请号 202380018997.0

(22) 申请日 2023.02.09

(30) 优先权数据

63/308,211 2022.02.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2023/051159 2023.02.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/152671 EN 2023.08.17

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士

(72) 发明人 E·卡斯塔尔迪 I·查希

R·福门托卡瓦耶 V·马伊内罗

M·F·马利亚尼

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 杨春刚 黄革生

(51) Int.Cl.

A61K 51/12 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 103/40 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书27页 附图2页

(54) 发明名称

包含²²⁵Ac标记的络合物和铋多价螯合剂的
药物组合物

(57) 摘要

本披露涉及一种药物组合物,其包含由²²⁵Ac放射性核素和与螯合剂连接的靶标结合部分形成的²²⁵Ac放射性标记的络合物;以及典型地能够螯合Bi³⁺的铋多价螯合剂。本披露还涉及一种用于制备所述药物组合物的方法。

1. 一种药物组合物,所述药物组合物包含
 - (a) 由以下形成的 ^{225}Ac 放射性标记的络合物:
 - (i) ^{225}Ac 放射性核素,和
 - (ii) 与螯合剂连接的靶标结合部分;以及
 - (b) 典型地能够螯合 Bi^{3+} 的铋多价螯合剂,
 - (c) 任选地抗氧化剂,所述抗氧化剂特别地选自包含以下的组:龙胆酸和其盐、抗坏血酸和其盐、及其混合物。
2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述抗氧化剂选自包含以下的组:龙胆酸和其盐、抗坏血酸和其盐、及其混合物。
3. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述多价螯合剂是 Bi^{3+} 的螯合剂,所述螯合剂对 Bi^{3+} 的结合动力学高于DTPA和/或DOTA的相应的结合动力学。
4. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述多价螯合剂是相对于 $^{225}\text{Ac}^{3+}$ 对 Bi^{3+} 具有结合选择性的螯合剂,特别地结合动力学比为至少90、特别地至少90、例如在90与100之间、特别地在95与100之间、并且更特别地在98与100之间。
5. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述铋多价螯合剂是选自由以下组成的组的螯合剂:DMSA、DOTA、DTPA、CHX-A[™]-DTPA、L^{py}、L^{pyd}、L^{pyr}、L^{pz}、NETA、3p-C-NETA、DEPA、3p-C-DEPA、C-DEPA,并且更特别地是DMSA。
6. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述放射性核素以使得其提供至少5MBq/mL、特别地至少2.5MBq/mL、并且更特别地至少1MBq/mL(在EOP下)($\pm 10\%$)的体积放射性的浓度存在。
7. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中(i)所述 ^{225}Ac 放射性标记的络合物与(ii)所述铋多价螯合剂的摩尔比在1:8500与1:80000之间。
8. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包含至少一种抗放射性分解降解的稳定剂,例如一种或两种抗放射性分解降解的稳定剂。
9. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种抗放射性分解降解的稳定剂选自由以下组成的组:龙胆酸(2,5-二羟基苯甲酸)或其盐、抗坏血酸(L-抗坏血酸、维生素C)或其盐(例如抗坏血酸钠)、甲硫氨酸、组氨酸、褪黑素、乙醇和Se-甲硫氨酸及其混合物,特别地选自龙胆酸或其盐和抗坏血酸或其盐。
10. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述至少两种稳定剂是龙胆酸或其盐和抗坏血酸或其盐。
11. 如权利要求10所述的药物组合物,其中龙胆酸或盐与抗坏血酸或盐之间的比率在1:32与1:1之间、特别地在1:16与1:2之间、更特别地在1:4与2:5之间。
12. 如权利要求10和11中任一项所述的药物组合物,其中所述龙胆酸或其盐以至少300 $\mu\text{g/mL}$ 、特别地在300 $\mu\text{g/mL}$ 与5000 $\mu\text{g/mL}$ 之间、甚至更特别地约1000 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度存在。
13. 如权利要求10至12中任一项所述的药物组合物,其中所述抗坏血酸或其盐以至少600 $\mu\text{g/mL}$ 、特别地在600 $\mu\text{g/mL}$ 与60000 $\mu\text{g/mL}$ 之间、甚至更特别地约2000 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度存在。
14. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述 ^{225}Ac 放射性标记的络合物的螯合剂选自DOTA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、和NOTA,特别地是DOTA。
15. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述靶标结合部分选自PSMA结

合配体、生长抑素受体结合肽、胃泌素释放肽受体拮抗剂和整联蛋白,特别是PSMA结合配体。

16. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物的放射化学纯度高于90%长达96小时,特别地高于92%长达72h。

17. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包含缓冲液,特别地所述缓冲液是乙酸盐缓冲液或tris缓冲液,特别地其量导致乙酸的浓度为0.3至0.7mg/mL(特别地约0.48mg/mL),且乙酸钠的浓度为0.4至0.9mg/mL(特别地约0.66mg/mL)。

18. 一种患者剂量单位,所述患者剂量单位包含

(d) 5-20MBq的²²⁵Ac,特别地7-15MBq;

(e) 0.15-0.80mg的铋多价螯合剂,特别地0.21-0.60mg;以及

(f) 任选地9-50mg的抗氧化剂,特别地12.6-37.5mg。

19. 一种用于制备如权利要求1至17中任一项所述的药物组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

1) 通过以下形成所述放射性核素和所述与螯合剂连接的靶标结合有机部分的络合物:

(1.1) 提供包含所述放射性核素的水溶液;

(1.2) 提供包含所述与螯合剂连接的靶标结合有机部分的水溶液;以及

(1.3) 混合步骤(1.1)和(1.2)中获得的溶液并加热所得混合物;

2) 通过将通过步骤(1)获得的络合物溶液与稀释溶液混合来稀释所述通过步骤(1)获得的络合物溶液,

其中所述铋多价螯合剂包含在步骤1.1的所述水溶液和/或步骤1.2的所述水溶液和/或步骤2的所述稀释溶液中。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述铋多价螯合剂包含在步骤2的所述稀释溶液中。

21. 如权利要求19和20中任一项所述的方法,所述方法进一步包括以下方法步骤:

(3) 将通过步骤(2)获得的所述溶液通过0.2 μ m过滤;以及,

(4) 将通过步骤(3)获得的过滤溶液以递送以下放射性剂量所需要的体积分配到剂量单位容器中:4.0至15MBq、特别地7.0至8.0MBq、更特别地7.3至7.7MBq、甚至更特别地7.4-7.5MBq,特别地所述体积是5至50mL、更特别地6至30mL、甚至更特别地7至16mL。

包含 ^{225}Ac 标记的络合物和铋多价螯合剂的药物组合物

技术领域

[0001] 本披露涉及用 ^{225}Ac 放射性标记的放射性药物化合物及其放射性药物组合物的领域。

背景技术

[0002] 放射性同位素衰变所发射的高能 α 粒子可以利用适当的靶向载体来破坏恶性细胞。这种治疗策略(称为 α 疗法)是当前热切研究的主题。鉴于 ^{225}Ac 的9.9天半衰期(比其主要子体长)以及其自身和子体的高 α 粒子发射能量,其被认为是用于在癌症疗法中使用的潜在候选物。

[0003] 因此,人们对于开发用于治疗实体瘤的靶向 α 粒子疗法(TAT)产生了浓厚的兴趣。 ^{225}Ac -PSMA-617的功效已在治疗前列腺骨转移中得到证实。这些开发进一步提高了开发新型 α 发射癌症治疗的兴趣。典型地,用于实体瘤的TAT涉及将发射 α 粒子的放射性核素纳入肿瘤靶向支架,随后进行静脉内施用以及肿瘤和转移的全身靶向。 α 粒子在组织中的穿透范围仅为几个细胞直径,这确保了肿瘤TAT的最大作用保持在肿瘤体积内。

[0004] ^{225}Ac 衰变在衰变级联中产生六种主要的放射性核素子体,直至稳定的 ^{209}Bi 。单次 ^{225}Ac ($t_{1/2}=9.9\text{d}$; $5.8\text{MeV}\alpha$ 粒子)衰变产生净4种 α 衰变和3种 β 衰变。这些子体是 ^{221}Fr ($t_{1/2}=4.8\text{m}$; $6.3\text{MeV}\alpha$ 粒子和 $218\text{keV}\gamma$ 发射)、 ^{217}At ($t_{1/2}=32.3\text{ms}$; $7\text{MeV}\alpha$ 粒子)、 ^{213}Bi ($t_{1/2}=45.6\text{m}$; $6\text{MeV}\alpha$ 粒子, $1.4\text{MeV} E_{\text{max}}\beta$ -粒子和 $440\text{keV}\gamma$ 发射)、 ^{213}Po ($t_{1/2}=3.7\mu\text{s}$; $8.4\text{MeV}\alpha$ 粒子)、 ^{209}Tl ($t_{1/2}=2.2\text{m}$; $1.8\text{MeV} E_{\text{max}}\beta$ -粒子和 $1567\text{keV}\gamma$ 发射)、 ^{209}Pb ($t_{1/2}=3.25\text{h}$; $644\text{keV} E_{\text{max}}\beta$ -粒子)以及 ^{209}Bi (稳定的)。

[0005] 基于 ^{225}Ac 的药物组合物的临床使用(特别地在放射性配体疗法(RLT)领域中)的主要限制是子体核素的全身释放,这可能导致放射性毒性和/或放射化学稳定性。这些子体(尤其是 ^{213}Bi)倾向于例如在肾脏或肝脏中积累,如J.Singh Jaggi等人.Cancer Res[癌症研究];65(11)-2005.中所报告的。

[0006] McDevitt等人Applied Radiation and Isotopes[应用辐射和同位素]57(841-847)-2002指出,不稳定性是由于子体产物的高经典反冲能,这破坏了螯合剂的分子键。

[0007] 因此,由于释放的游离子体,包含用 ^{225}Ac 放射性标记的放射性药物化合物的药物组合物的使用受到限制。实际上,一旦所述药物组合物中 ^{213}Bi 的浓度达到太高,该药物组合物就可能诱发毒性问题。

[0008] 因此,需要开发一种药物组合物,其包含用 ^{225}Ac 放射性标记的放射性药物化合物,其中释放的 ^{213}Bi 被螯合,以限制毒性并使其容易被生物体消除。

发明内容

[0009] 申请人出人意料地发现,可以在 ^{225}Ac 化合物配制品(即包含 ^{225}Ac 和化合物(例如,与螯合剂连接的靶标结合(化学或生物)部分)的药物组合物)中添加至少一种铋螯合剂,特别地 ^{213}Bi 螯合剂,以大幅度/显著降低由 ^{225}Ac 衰变诱发的毒性。

- [0010] 本披露涉及一种药物组合物,该药物组合物包含
- [0011] (a) 由以下形成的²²⁵Ac放射性标记的络合物:
- [0012] (i) ²²⁵Ac放射性核素,和
- [0013] (ii) 与螯合剂连接的靶标结合部分;以及
- [0014] (b) 典型地能够螯合Bi³⁺的铋多价螯合剂
- [0015] (c) 任选地抗氧化剂,该抗氧化剂特别地选自包含以下的组:龙胆酸和其盐、抗坏血酸和其盐、及其混合物。
- [0016] 本披露进一步涉及一种药物组合物,该药物组合物包含
- [0017] (a) 由以下形成的²²⁵Ac络合物:
- [0018] (i) ²²⁵Ac放射性核素,和
- [0019] (ii) 与螯合剂连接的靶标结合部分;以及
- [0020] (b) 典型地能够螯合Bi³⁺的铋多价螯合剂;
- [0021] (c) 任选地,一种或多种抗氧化剂,这些抗氧化剂优选地选自由以下组成的组:龙胆酸和其盐、抗坏血酸和其盐、及其混合物。
- [0022] 本披露还涉及一种用于制备所述药物组合物的方法,该方法包括以下步骤:
- [0023] 1) 通过以下形成放射性核素和与螯合剂连接的靶标结合有机部分的络合物:
- [0024] (1.1) 提供包含放射性核素的水溶液;
- [0025] (1.2) 提供包含与螯合剂连接的靶标结合有机部分的水溶液;以及
- [0026] (1.3) 混合步骤(1.1)和(1.2)中获得的溶液并加热所得混合物;
- [0027] 2) 通过将步骤(1)结束时获得的络合物溶液与稀释溶液混合来稀释步骤(1)结束时获得的络合物溶液,
- [0028] 其中所述铋多价螯合剂包含在步骤1.1的水溶液和/或步骤1.2的水溶液和/或步骤2的稀释溶液中。
- [0029] 本披露进一步涉及一种患者剂量单位,该患者剂量单位包含
- [0030] (a) 5-20MBq的²²⁵Ac,特别地7-15MBq,
- [0031] (b) 0.15-0.80mg的铋多价螯合剂,特别地0.21-0.60mg;以及
- [0032] (c) 任选地9-50mg的抗氧化剂,特别地12.6-37.5mg。
- [0033] 本披露进一步涉及一种药物组合物,该药物组合物包含
- [0034] (a) 0.5-2MBq/mL的²²⁵Ac,特别地0.7-1.5MBq/mL,
- [0035] (b) 0.015-0.08mg/mL的铋多价螯合剂,特别地0.02-0.06mg/mL;以及
- [0036] (c) 任选地0.9-5mg/mL的抗氧化剂,特别地1.3-3.8mg/mL。

附图说明

- [0037] 图1是²²⁵Ac衰变方案的图示。
- [0038] 图2是[²²⁵Ac]Ac-PSMA-R2 DP和DMSA的iTLC。

具体实施方式

- [0039] 定义
- [0040] 除非本文另外指示或与上下文明显矛盾,否则在说明书和权利要求书中冠词“一

个/种(a和an)”和“所述/该(the)”的使用应解释为包括单数和复数二者。除非另有说明,否则术语“包含”、“具有”、“有”(如在例如“放射性核素和与螯合剂连接的细胞受体结合有机部分的”络合物中)、“包括”和“含有”应解释为开放式术语(即,意指“包括但不限于”)。另外,每当在实施例中使用“包含”或另一个开放式术语时,应该理解,可以使用中间术语“基本上由……组成”或闭合术语“由……组成”来更狭义地要求保护相同的实施例。

[0041] 如本文所用,术语“癌症”是指具有自主生长能力的细胞,即以快速增殖的细胞生长为特征的异常状态或病症。过度增殖和肿瘤疾病状态可以分为病理性(即表征或构成疾病状态),或可以分为非病理性(即偏离正常状态但与疾病状态无关)。该术语意指包括所有类型的癌性生长或致癌性过程、转移性组织或恶性转化的细胞、组织或器官,而不考虑组织病理学类型或侵袭的阶段。

[0042] 如本文所用,术语“保护基团”是指化学取代基,其可被容易获得的试剂选择性地去除,这些试剂不会攻击分子中的再生官能团或其他官能团。合适的保护基团是本领域已知的并且正在继续开发。合适的保护基团可以在例如Wutz等人(“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的格林保护基团],第四版,”Wiley-Interscience[威利国际科学出版社],2007)中找到。在某些实施例中使用如Wutz等人(第533-643页)所述的用于保护羧基的保护基团。在一些实施例中,保护基团可通过酸处理去除。

[0043] 保护基团的代表性实例包括但不限于苄基、对甲氧基苄基(PMB)、叔丁基(t-Bu)、甲氧基甲基(MOM)、甲氧基乙氧基甲基(MEM)、甲硫基甲基(MTM)、四氢吡喃基(THP)、四氢呋喃基(THF)、苄基氧基甲基(BOM)、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TESS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)和三苯基甲基(三苯甲基,Tr)。本领域技术人员会认识到需要保护基团的适当情况,并且能够选择适当的保护基团用于特定情况。

[0044] 如本文所用,术语“芳基”是指多不饱和芳族烃基,其具有单环或稠合在一起的多个芳族环,含有6至10个环原子,其中至少一个环是芳族的。芳族环可任选地包括与其稠合的一到两个另外的环(如本文定义的环烷基、杂环基或杂芳基)。合适的芳基包括苯基、萘基和与杂环基稠合的苯环,如苯并吡喃基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烷基等。

[0045] 如本文所用,术语“经取代的芳基”和“经取代的吡啶”是指被一个或多个选自以下的取代基取代的如上定义的芳基或吡啶:卤素、-OR’、-NR’R”、-SR’、-SiR’R”R”’、-OC(O)R’、-C(O)R’、-CO₂R’、-C(O)NR’R”、-OC(O)NR’R”、-NR”C(O)R’、-NR’-C(O)NR”R”’、-NR”C(O)OR’、-NR-C(NR’R”R”’)=NR””、-NR-C(NR’R”) =NR””、-S(O)R’、-S(O)₂R’、-S(O)₂NR’R”、-NRSO₂R’、-CN、-NO₂、-R’、-N₃、-CH(Ph)₂、氟(C₁-C₄)烷氧基和氟(C₁-C₄)烷基,其数目范围从零到芳族环系统上的开环化合价的总数;其中R’、R”、R”’和R””可以独立地选自氢、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。当本披露的化合物包含多于一个R基团时,例如,当存在多于一个这些基团时,每个R基团被独立地选择为分别是R’、R”、R”’和R””基团。

[0046] 如本文所用,术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指具有1至6个碳原子的直链或支链烷基官能团。合适的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、戊基及其异构体(例如正戊基、异戊基)和己基及其异构体(例如正己基、异己基)。

[0047] 如本文所用,术语“亚烷基”是指具有1至20个碳原子,特别地1至12个碳原子,更特

别地1至6个碳原子的二价饱和、直链或支链烷基。

[0048] 如本文所用,术语“杂烷基”是指具有1至6个碳原子和选自O、N、Si和S组成的组的1至3个杂原子的直链或支链烷基官能团,并且其中氮和硫原子可以任选地被氧化并且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子O、N和S可位于杂烷基的任何内部位置或烷基附接至该分子的其余部分的位置。

[0049] 如本文所用,术语“环烷基”是指具有3至6个碳原子的饱和的或不饱和的环状基团。合适的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0050] 如本文所用,术语“卤素”是指氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)或碘(-I)基团。

[0051] 如本文所用,术语“烷氧基”是指-O-烷基,其中该烷基是如本文所定义的C₁-C₆烷基。合适的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基。

[0052] 如本文所用,术语“杂芳基”是指多不饱和芳族环系统,其具有单环或稠合在一起或共价连接的多个芳族环,含有5至10个原子,其中至少一个环是芳族环并且至少一个环原子是选自N、O和S的杂原子。氮和硫杂原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。这样的环可稠合至芳基、环烷基或杂环基环。这样的杂芳基的非限制性实例包括:呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、噁三唑基、噻三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噁嗪基、二噁嗪基、噻嗪基、三嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、嘌呤基、苯并噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基和喹喔啉基。

[0053] 如本文所用,术语“杂环基”或“杂环烷基”是指具有5至10个环原子的饱和或不饱和的环状基团,其中至少一个环原子是选自N、O和S的杂原子。氮和硫杂原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂环的实例包括但不限于四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌嗪基、1-氮杂环庚烷基、咪唑啉基、1,4-二噁烷基等。

[0054] 术语“约”或“ca.”在本文中(除非在本披露的任何段落中另有定义)具有以下含义:以下值可以变化±20%、特别地±10%、更特别地±5%、甚至更特别地±2%、甚至更特别地±1%。

[0055] 除非另有定义,否则“%”在本文中具有重量百分比(wt%)的含义,也称为重量与重量的百分比(w/w%)。

[0056] 除非另有定义,否则所表示的体积放射性可以变化±20%、特别地±10%、特别地±5%、甚至更特别地±2%、甚至更特别地±1%。

[0057] 术语“总浓度”是指一个或多个个体浓度的总和。

[0058] 术语“水溶液”是指一种或多种溶质在水中的溶液。

[0059] 表达“由以下形成的络合物:

[0060] (i) 放射性核素,和

[0061] (ii) 与螯合剂连接的靶标结合部分”对应于与螯合剂的官能团(例如胺或羧酸,特别地与官能团的O-、N-、P-和/或S-原子)形成非共价键的放射性核素金属离子。螯合剂具有至少两个这样的络合官能团,以能够形成螯合络合物,优选地3、4、5、6、7或甚至8个官能团,更优选地7或8个官能团。

[0062] 术语“多价螯合剂”是指适用于络合放射性核素金属离子和/或稳定的金属离子的

螯合剂。

[0063] “pH调节剂”是添加至溶液以调节溶液的pH值,从而获得所需性能的化学品。控制pH可以通过向配制品中添加pH调节剂进行。pH调节剂的实例包括常用的酸和碱、缓冲液以及酸和碱的混合物。例如,可使用的碱包括NaOH、KOH、Ca(OH)₂、碳酸氢钠、碳酸钾和碳酸钠。可以使用的酸的实例包括盐酸、乙酸、柠檬酸、甲酸、富马酸和氨基磺酸。特别地,pH调节剂可以是碱,更特别地NaOH。pH调节剂还可以是TRIS、THAM、氨丁三醇、缓血酸胺。流体的pH范围可以是任何合适的范围,如约2至约14。

[0064] 术语“用于商业用途”是指药物产品,例如药物水溶液,通过遵守卫生当局(例如US-FDA或EMA)要求的所有药物产品质量和稳定性要求能够获得(特别地已获得)这样的卫生机构的上市许可,还能够以商业规模从或在药物产品生产场所制造(特别地已制造),然后进行质量控制测试程序,并且能够向远的位置的终端用户(例如医院或患者)供应(特别地已供应)。

[0065] 如本文所用,表达“靶标结合部分”或“靶标结合有机部分”是指与靶标特异性结合的分子的一部分,该靶标典型地是蛋白质或受体,典型地是细胞(特别地癌细胞)表面处的受体。

[0066] 术语“多肽”和“肽”在本文中可互换使用,是指任何长度的氨基酸的聚合物。聚合物可以是直链或支链的,它可以包含经修饰的氨基酸,并且它可以被非氨基酸中断。这些术语还涵盖已经修饰的氨基酸聚合物;例如,通过二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其他操作,如与标记性组分缀合。在各种实施例中,多肽可以从天然来源中分离,可以通过重组技术从真核或原核宿主中产生,或者可以是合成程序的产物。

[0067] 如上文所述,本披露涉及一种药物组合物,该药物组合物包含

[0068] (a) 由以下形成的²²⁵Ac放射性标记的络合物:

[0069] (i) ²²⁵Ac放射性核素,和

[0070] (ii) 与螯合剂连接的靶标结合部分;以及

[0071] (b) 典型地能够螯合Bi³⁺的铋多价螯合剂。

[0072] 本披露进一步涉及一种药物组合物,该药物组合物包含

[0073] (a) 由以下形成的²²⁵Ac络合物:

[0074] (i) ²²⁵Ac放射性核素,和

[0075] (ii) 与螯合剂连接的靶标结合部分;以及

[0076] (b) 典型地能够螯合Bi³⁺的铋多价螯合剂。

[0077] 放射性标记的络合物

[0078] 包括²²⁵Ac放射性核素的任何放射性标记的络合物、或任何络合物可以是根据本披露的药物组合物的组分。然而,药物组合物是专门为包括与螯合剂连接的靶标结合部分的²²⁵Ac放射性标记的络合物或²²⁵Ac络合物设计的。

[0079] 特别地,²²⁵Ac螯合剂可以选自1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(谷氨酸)-4,7,10-三乙酸(DOTAGA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)、次氨基三乙酸(NTA)、乙二胺四乙酸(EDTA)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸(DO3A)和1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)、NOTAGA,特别地该螯合剂可以是DOTA或DOTAGA。

[0080] 靶标结合部分可以选自由以下组成的组:分子量小于2000g/mol的化学实体、肽、多肽、蛋白质如抗体或其抗原结合片段、纳米抗体和纤连蛋白III型结构域的共有序列、肽肽模拟物(peptide peptidomimetic)、融合蛋白/多肽或低分子量分子。特别地,靶标结合部分可以选自由以下组成的组:PSMA结合配体、生长抑素受体结合肽、胃泌素释放肽受体拮抗剂、整联蛋白结合配体和成纤维细胞活化蛋白抑制剂,更特别地PSMA结合配体。在本披露的某些实施例中,靶标结合部分不是抗体。在本披露的某些实施例中,靶标结合部分是分子量小于2000g/mol的化学实体或肽。

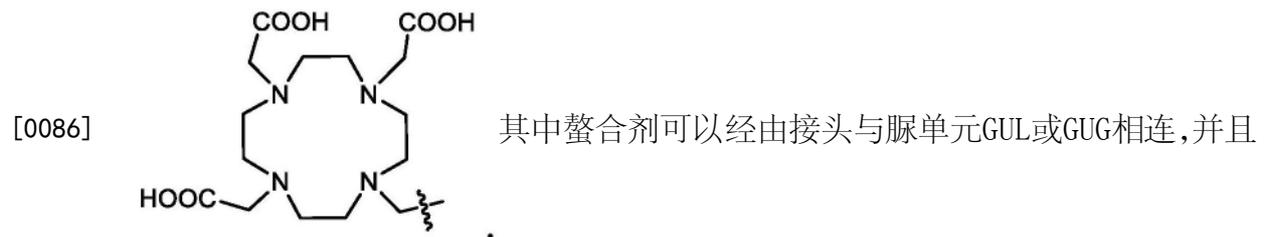
[0081] 总体上,本披露还涉及一种药物组合物,特别地放射性药物组合物。药物组合物用于静脉内(IV)使用/应用/施用。溶液是稳定的、浓缩的,且为即用型。

[0082] 与螯合剂连接的靶标结合部分

[0083] 如上文所述,靶标结合部分可以选自PSMA结合配体、生长抑素受体结合肽、胃泌素释放肽受体拮抗剂、整联蛋白结合配体和成纤维细胞活化蛋白抑制剂,特别地PSMA结合配体。

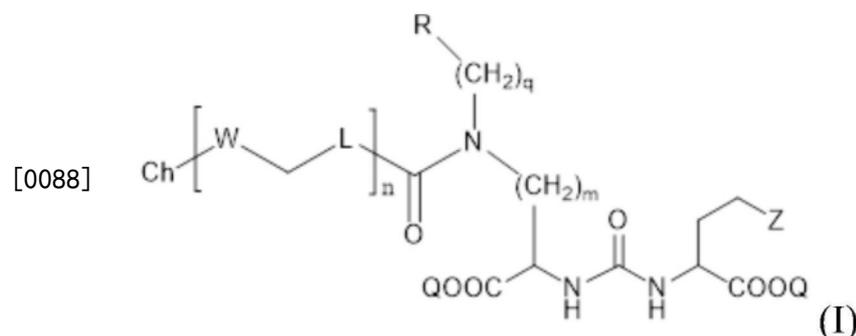
[0084] PSMA结合配体

[0085] 特别地,与螯合剂连接的PSMA结合配体可以是包含以下的分子:a)具有2个氨基酸残基的脲,典型地是谷氨酸-脲-赖氨酸(GUL)部分或谷氨酸-脲-谷氨酸(GUG)部分,和b)可以配位放射性同位素的螯合剂,优选地所述螯合剂包含以下单元:



所述接头可以包含选自以下的组的残基:Phe、Tyr、I-Tyr、1NaI、2NaI、Amc和环己基/亚环己基,各自呈未经取代的或经取代的形式。

[0087] 根据一个实施例,PSMA结合配体是具有式(I)的化合物:



[0089] 其中:

[0090] Z是四唑或COOQ,特别地Z是COOQ;

[0091] Q独立地是H或保护基团,特别地Q是H;

[0092] m是选自由1、2、3、4和5组成的组的整数,特别地m是4;

[0093] q是选自由1、2、3、4、5和6组成的组的整数,特别地q是1;

[0094] R选自由以下组成的组: C_6 - C_{10} 芳基和含有5至10个环原子的杂芳基,所述芳基和杂

芳基被X取代1次或多次；

[0095] X是 $-Z^1-Y$ ；

[0096] Z^1 是键或 C_1-C_6 亚烷基，特别地 Z^1 是键；

[0097] Y是卤素；

[0098] L是选自由以下组成的组的接头： C_1-C_6 亚烷基、 C_3-C_6 亚环烷基和 C_6-C_{10} 亚芳基，所述亚烷基、亚环烷基和亚芳基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代： $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SR''$ 、 $-SR'''$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)OR'$ 、 $-NR''C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 。 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 可以各自独立地指氢、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；

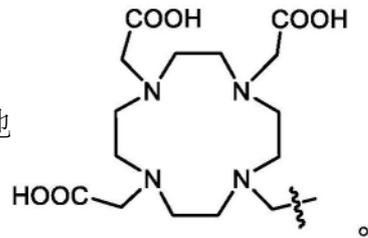
[0099] W选自由以下组成的组： $-NR^2-$ 、 $(C=O)$ 、 $-NR^2-(C=S)$ 、 $(C=O)-NR^2-$ 和 $(C=S)-NR^2-$ ，特别地，W是 $(C=O)-NR^2-$ ；

[0100] 每次出现的L和W可以相同或不同；

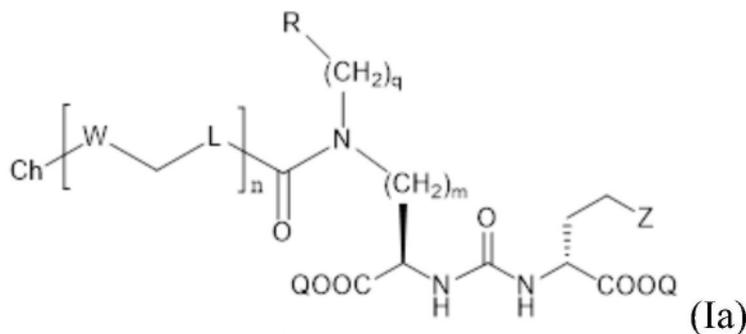
[0101] R^2 是H或 C_1-C_4 烷基，特别地 R^2 是H；

[0102] n是选自由1、2和3组成的组的整数；

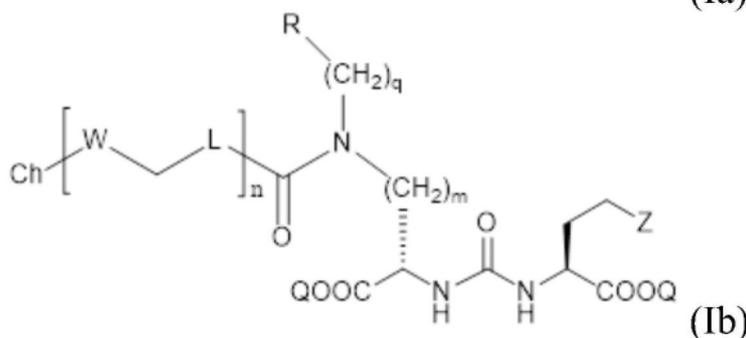
[0103] Ch是螯合剂，特别地

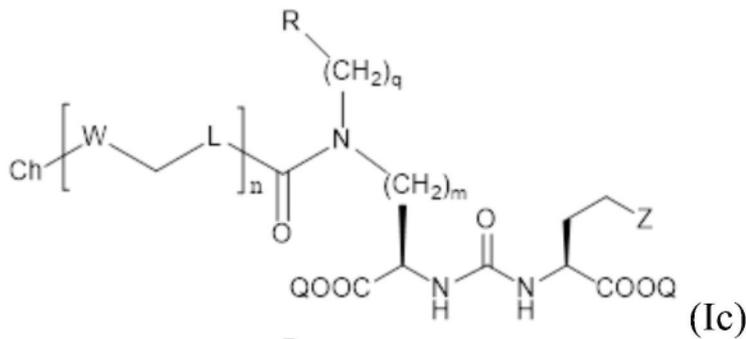


[0104] 具有式(I)的化合物包括具有式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)的立体异构体：

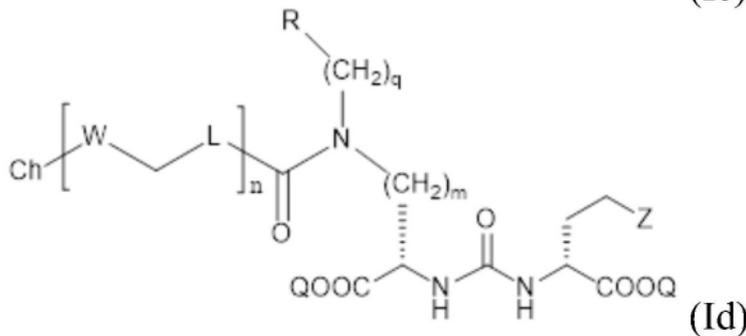


[0105]





[0106]



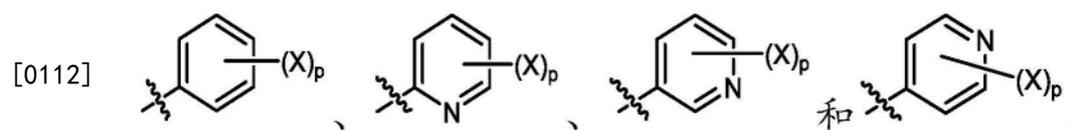
[0107] 短语“其中每次出现的L和W可以相同或不同”意指当变量“n”是2或3时,一个“L”基团可以是C₁-C₆亚烷基,而另一个或多个“L”基团可以是C₃-C₆亚环烷基或亚芳基,或者,在其他实施例中,每个“L”基团均可以是例如C₁-C₆亚烷基。同样,例如,当“n”是2或3时,一个“W”基团可以是-(C=O)-NR²-,并且另一个或多个“W”基团可以是-(C=S)-NR²-,或者,在其他实施例中,每个“W”均可以是例如-(C=O)-NR²-。

[0108] 根据一个实施例,L是选自由以下组成的组的接头:C₁-C₆亚烷基、C₃-C₆亚环烷基和C₆-C₁₀亚芳基,所述亚烷基、亚环烷基和亚芳基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:-OR'、=O、=NR'、-NR'R''、-卤素、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-C(O)NR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R''、-NR''C(O)OR'。R'、R''和R'''可以各自独立地指氢、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0109] 根据一个实施例,L是选自由任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的C₃-C₆亚烷基组成的组的接头:-OR'、=O、=NR'、-NR'R''、-卤素、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-C(O)NR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R''、-NR''C(O)OR'。R'、R''和R'''可以各自独立地指氢、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。

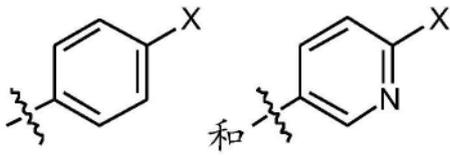
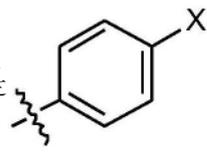
[0110] 根据一个实施例,R选自由被一个或多个卤素取代的C₆-C₁₀芳基和被一个或多个卤素取代的吡啶组成的组。

[0111] 根据一个实施例,R选自由以下组成的组:

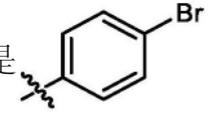


[0112] 其中p是选自由1、2、3、4和5组成的组的整数,特别地p是1。

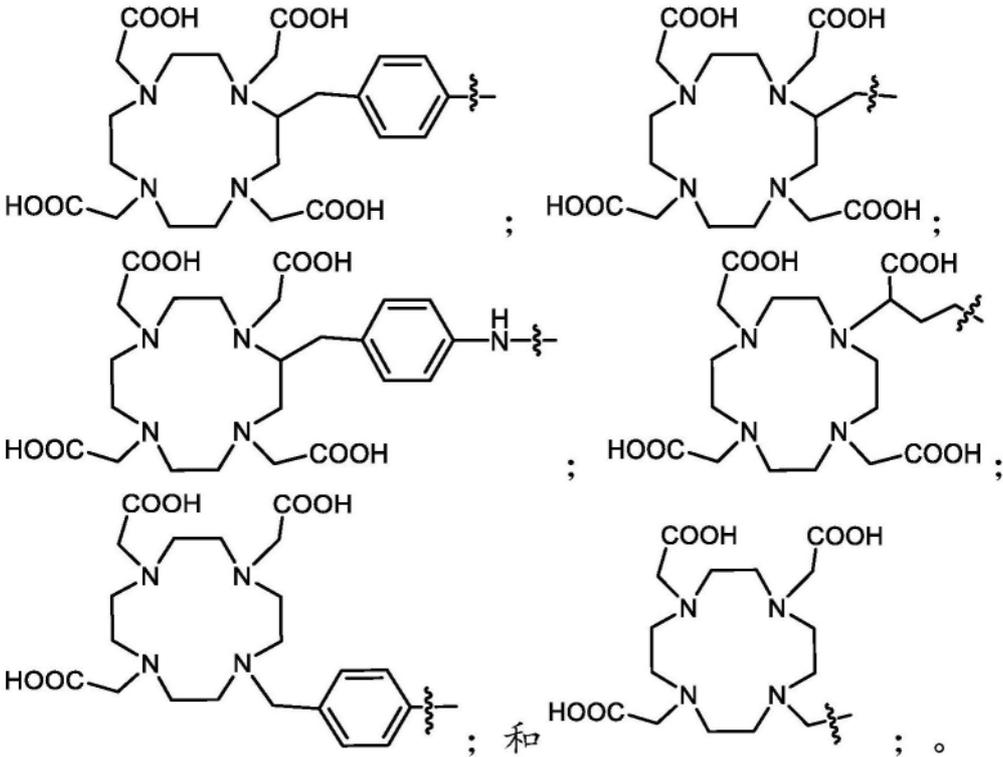
[0114] 根据一个特别的实施例,R选自

[0115]  并且更特别地, R可以是 。

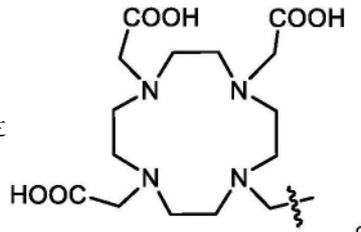
[0116] 根据一个特别的实施例, X选自Br和I。

[0117] 特别地, R是 。

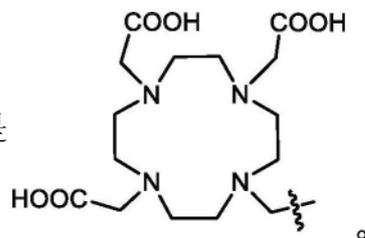
[0118] Ch可以选自由以下组成的组:

[0119]  ; 和 ; 。

[0120] 根据一个特别的实施例, Ch是

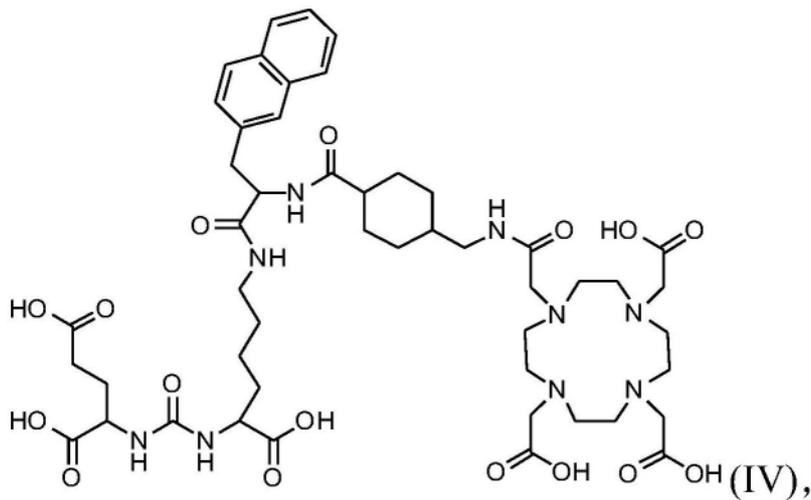


[0121] 根据一个实施例, W是 $-(C=O)-NR^2-$, 并且Ch是



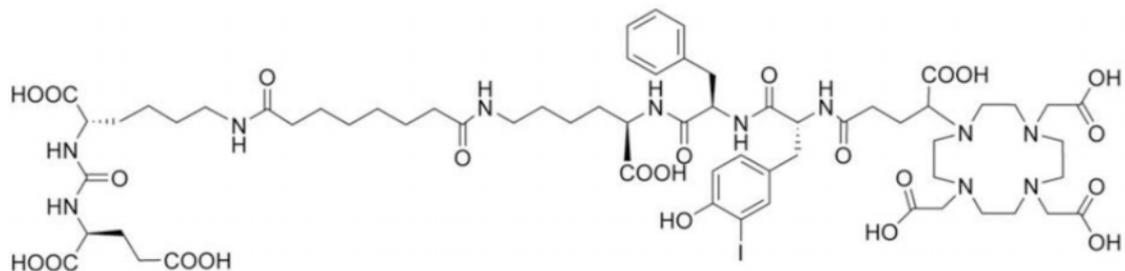
[0122] 根据一个实施例, m是4, Z是COOQ, 并且Q是H。

[0129]



Lys残基和2-Nal残基呈L-构型,并且环己基单元优选地呈反式构象;

[0130]



(IV'), 优选地其中邻近DOTA单元的谷氨酸残基呈L-构型。

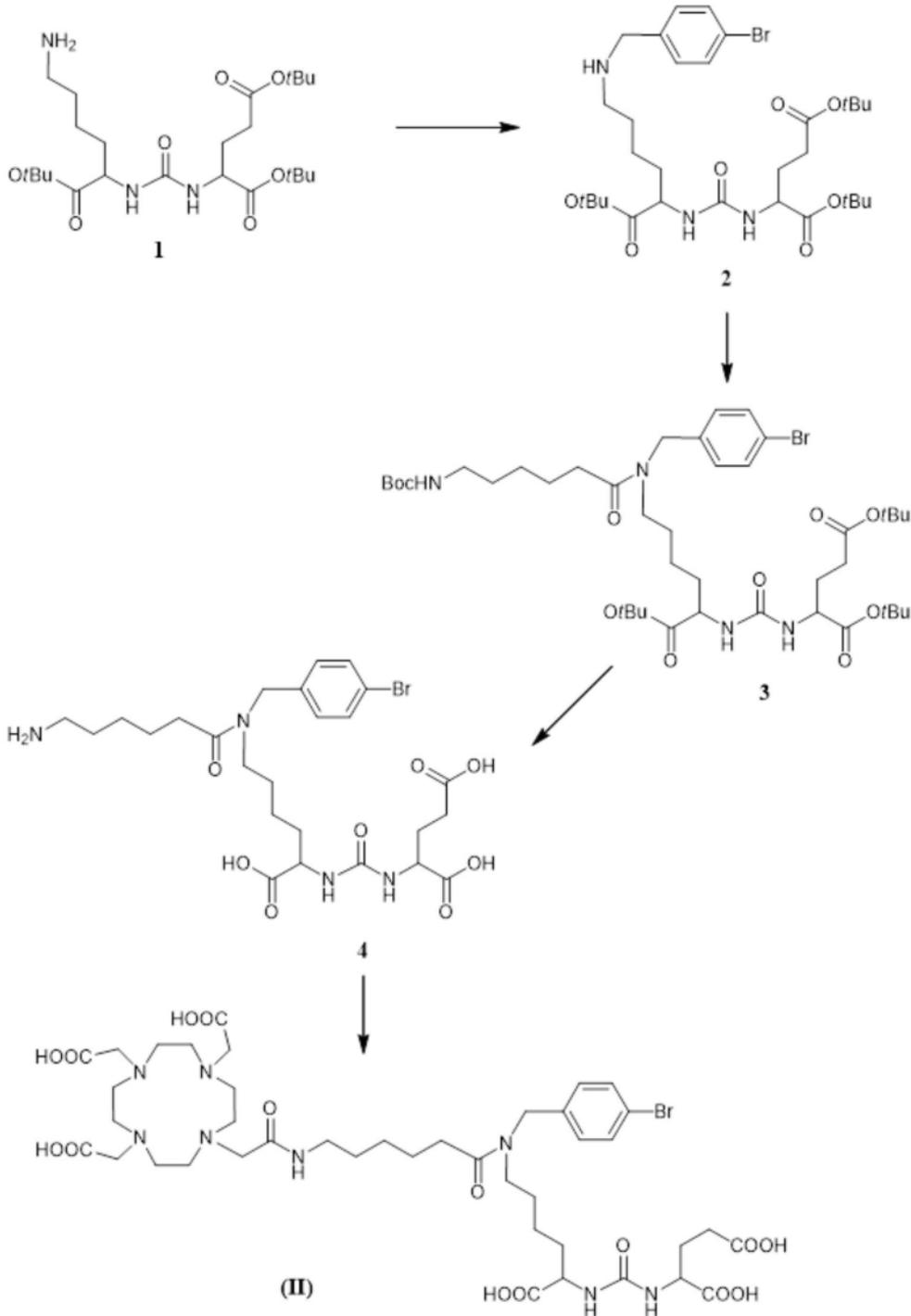
[0132] 根据另一个实施例,PSMA结合配体选自由以下组成的组:PSMA-617 (vipivotide tetraxetan)、PSMA I&T (zadavotide guraxetan, DOTAGA- (I-y) fk (Sub-KuE))、PSMA-R2、MIP-1095、MIP-1545、MIP-1555、MIP-1557、MIP-1558、CTT1403、FC705、BAY-2315497、TLX592、PSMA-TCC、rhPSMA、rhPSMA-7、rhPSMA-7.3、rhPSMA-10.1、Ludotadipep、PNT2001、PNT2002、PSMA-7I&T、EB-PSMA-617、PSMA-ALB-02、PSMA-ALB-053、PSMA-ALB-056、P16-093、PSMA-93和RPS-074,或抗体或其片段,例如TLX591、J591、罗索帕他单抗 (rosopatamab)、IAB2M、GCP-05、1H8H5、SP29、或FOLH1,优选地选自由PSMA-617、PSMA I&T和PSMA-R2组成的组。

[0133] 具有式(I)、(II)和(III)的化合物的合成

[0134] 具有式(I)、(II)和(III)的化合物可以使用W02017/165473中披露的方法进行合成。

[0135] 特别地,具有式(II)的化合物可以如方案1中披露的进行合成。经对溴苄基修饰的Glu-Lys脲2可以通过在甲醇中在氰基硼氢化钠存在下,用对溴苯甲醛对Glu-Lys脲1进行还原烷基化来制备。该程序已在文献 (Tykvart等人 (2015) Journal of medicinal chemistry [药物化学杂志] 58, 4357-63) 中进行了描述。然后,可以例如使用碱 (如N,N-二异丙基乙胺) 和偶联剂 (如N,N,N',N'-四甲基-0-(N-琥珀酰亚胺基) 脲四氟硼酸盐或1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐), 将脂肪族接头Boc-6-氨基己酸偶联在2的相同ε-Lys胺上以产生化合物3。然后可以例如使用酸如三氟乙酸将化合物3脱保护以产生化合物4。最后,可以与可商购获得的DOTA-NHS酯进行缀合以产生化合物(II)。

[0136] 方案1:具有式(II)的化合物的合成



[0138] 生长抑素受体结合肽

[0139] 生长抑素受体 (SSTR) 结合是对生长抑素受体具有特异性结合亲和力的化合物。如本文所用,术语“生长抑素受体结合肽”是指对生长抑素受体具有特异性结合亲和力的肽部分。

[0140] 特别地,所述生长抑素受体结合肽可以是具有式C-S-P的化合物,其中:

[0141] • C是螯合剂;

[0142] • S是C与P之间共价连接的任意的间隔子;

[0143] • P是经由S直接或间接与C共价连接(例如经由其N-末端)的生长抑素受体结合

肽。

[0144] 所述生长抑素受体结合肽可以选自奥曲肽、依多曲肽、奥索度曲肽(oxodotreotide)、奥曲肽酸(octreotate)、兰瑞肽、伐普肽、沙托瑞肽和帕瑞肽。

[0145] 螯合剂C与生长抑素受体结合肽直接连接或经由接头分子相连,特别地直接连接。连接键是细胞受体结合有机部分(和接头)与螯合剂之间的共价键或非共价键,特别地该键是共价键。本披露的上下文中的螯合剂C特别地选自包含以下的组:1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)、次氨基三乙酸(NTA)、乙二胺四乙酸(EDTA)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸(DO3A)、三乙烯四胺(TETA)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)。在本披露的许多实施例中,螯合剂是DOTA。

[0146] 根据本披露的许多实施例,与螯合剂连接的生长抑素受体结合肽选自DOTA-OC、DOTA-TOC、DOTA-NOC、DOTA-TATE、DOTA-LAN和DOTA-VAP。在许多这些实施例中,生长抑素受体结合肽是DOTA-TOC(依多曲肽)或DOTA-TATE(奥索度曲肽)或特昔沙瑞肽(satoreotide tetraxetan)或曲沙瑞肽(satoreotide trizoxetan)。在许多这样的实施例中,生长抑素受体结合肽可以是DOTA-TATE。

[0147] 胃泌素释放肽受体拮抗剂

[0148] 特别地,所述与螯合剂连接的胃泌素释放肽受体拮抗剂(GRPR拮抗剂)可具有下式Ch'-S'-P',其中:

[0149] • Ch' 是螯合剂,

[0150] • S' 是C与P的N-末端之间共价连接的任意的间隔子;

[0151] • P' 是GRP受体肽拮抗剂,特别地具有通式:

[0152] Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Z;

[0153] Xaa1不存在或选自由以下氨基酸残基组成的组:Asn、Thr、Phe、3-(2-噻吩基)丙氨酸(Thi)、4-氯苯丙氨酸(Cpa)、 α -萘丙氨酸(α -Nal)、 β -萘丙氨酸(β -Nal)、1,2,3,4-四氢去甲哈尔满-3-羧酸(Tpi)、Tyr、3-碘代酪氨酸(o-I-Tyr)、Trp和五氟苯丙氨酸(5-F-Phe)(全部为L-异构体或D-异构体);

[0154] Xaa2是Gln、Asn或His;

[0155] Xaa3是Trp或1,2,3,4-四氢去甲哈尔满-3-羧酸(Tpi);

[0156] Xaa4是Ala、Ser或Val;

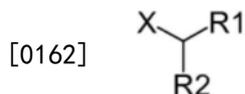
[0157] Xaa5是Val、Ser或Thr;

[0158] Xaa6是Gly、肌氨酸(Sar)、D-Ala或 β -Ala;

[0159] Xaa7是His或(3-甲基)组氨酸(3-Me)His;

[0160] Z选自-NHOH、-NHNH₂、-NH-烷基、-N(烷基)₂和-O-烷基

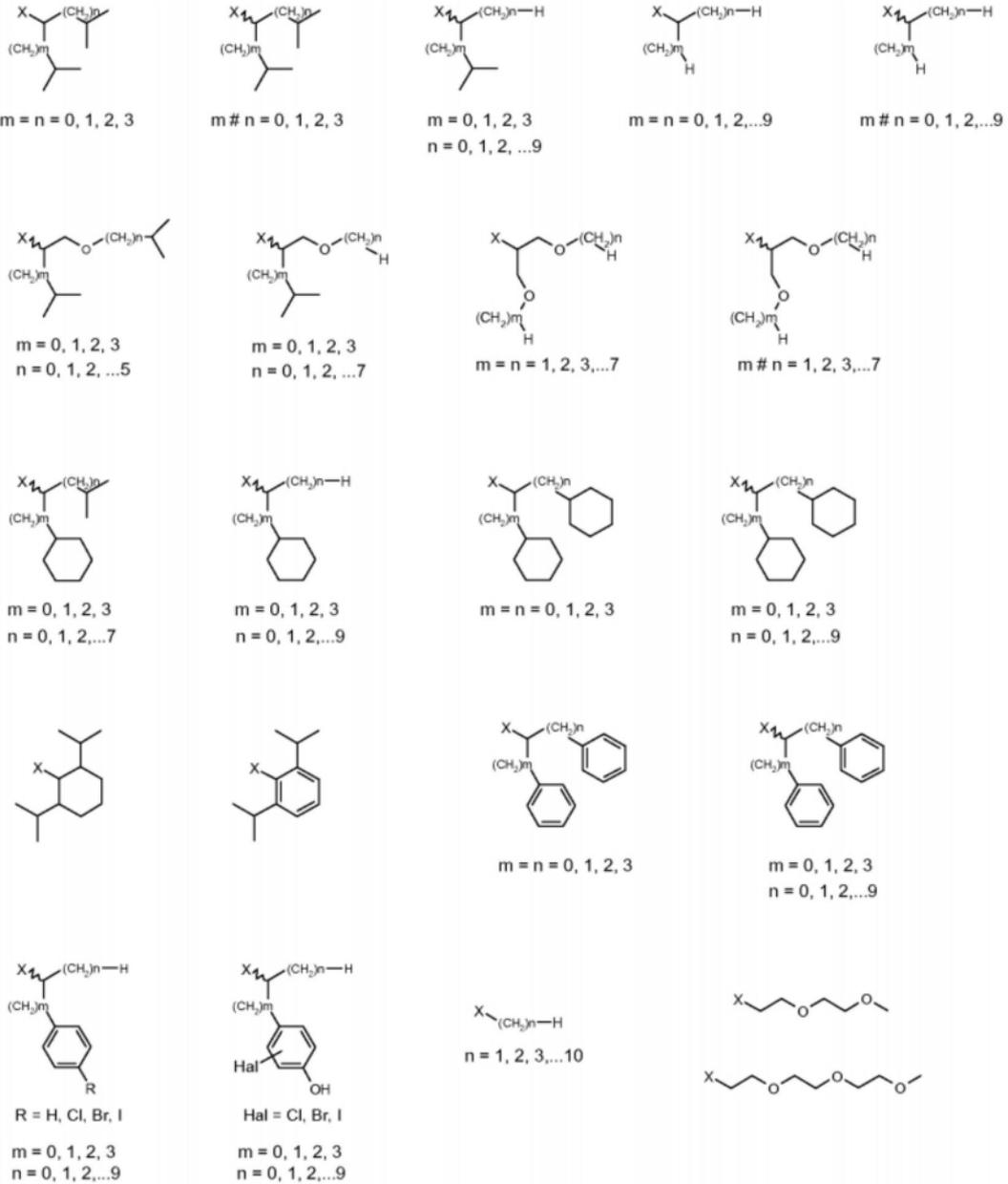
[0161] 或者Z是



[0163] 其中X是NH(酰胺)或O(酯),并且R1和R2是相同的或不同的并且选自以下:质子,任性地经取代的烷基,任性地经取代的烷基醚,芳基,芳基醚或烷基-、卤素、羟基、羟烷基、胺、氨基、酰胺基或酰胺取代的芳基或杂芳基。

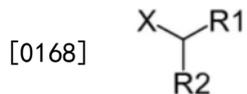
[0164] 根据一个实施例,Z选自下式之一,其中X是NH或O:

[0165]



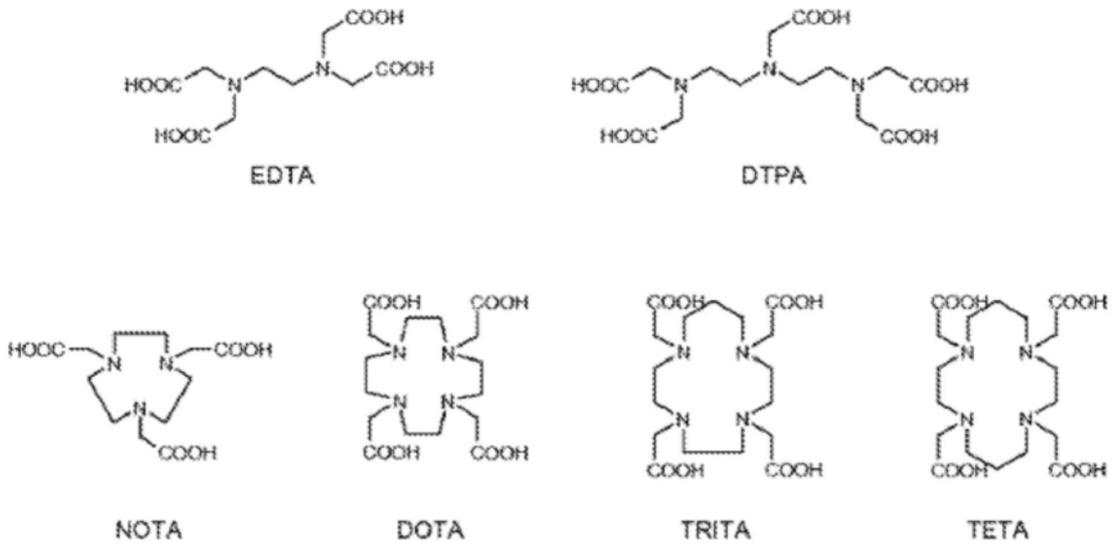
[0166] 根据一个实施例, P' 是 DPhe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Z; 其中 Z 是如上文定义的。

[0167] 根据一个实施例, P' 是 DPhe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Z; Z 选自 Leu-ψ(CH₂N)-Pro-NH₂ 和 NH-CH(CH₂-CH(CH₃)₂)₂ 或 Z 是

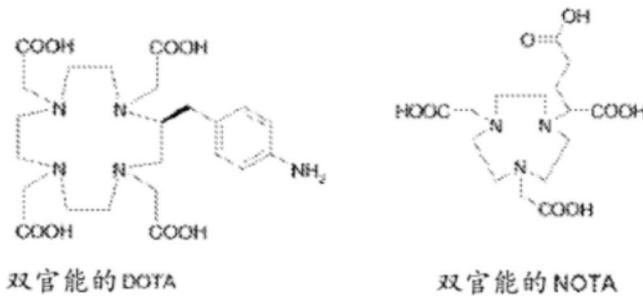
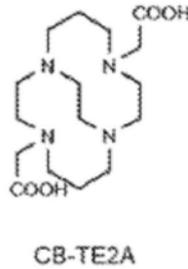


[0169] 其中 X 是 NH (酰胺), 并且 R₂ 是 (CH₂-CH(CH₃)₂), 并且 R₁ 与 R₂ 相同或是不同的 (CH₂N)-Pro-NH₂。

[0170] 根据一个实施例, 螯合剂 (chelator) Ch' 通过接枝选自以下列表的一种螯合剂 (chelating agent) 获得:



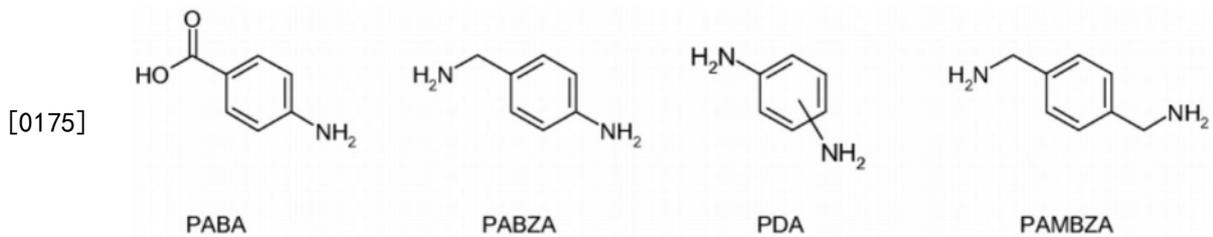
[0171]



[0172] 根据一个实施例,螯合剂Ch' 选自由以下组成的组:DOTA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、和NOTA,特别地是DOTA。

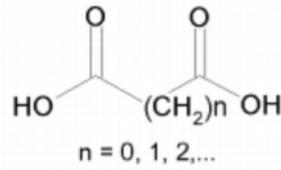
[0173] 根据一个实施例,S' 选自由以下组成的组:

[0174] a) 具有下式的含芳基残基:

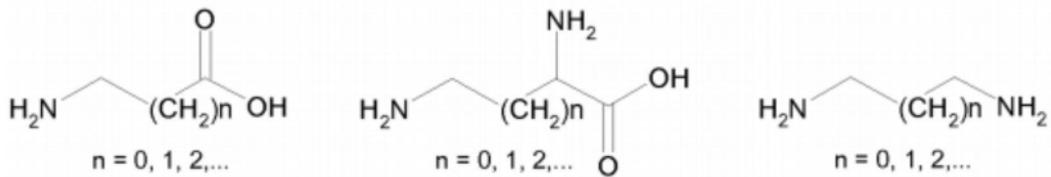
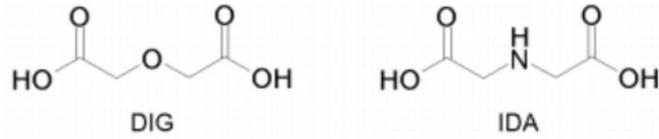


[0176] 其中PABA是对氨基苯甲酸,PABZA是对氨基苄胺,PDA是苯二胺,并且PAMBZA是(氨基甲基)苄胺;

[0177] b) 具有下式的二羧酸、 ω -氨基羧酸、 ω -二氨基羧酸或二胺:

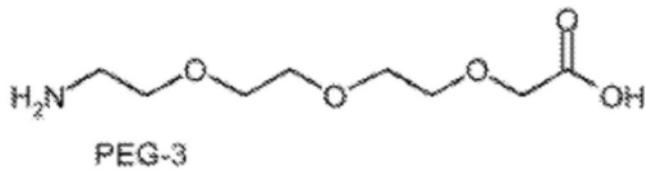
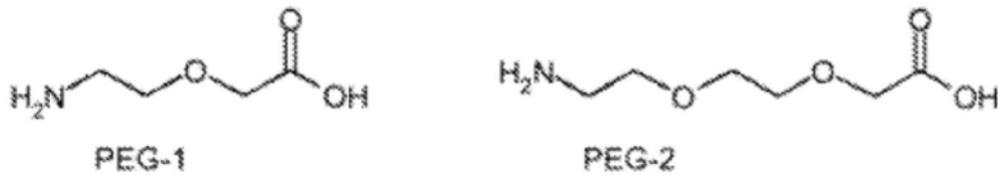


[0178]

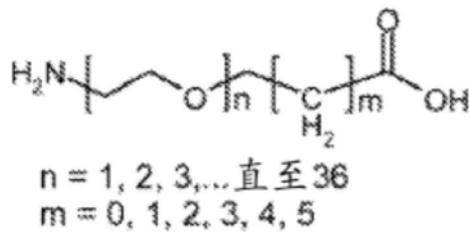
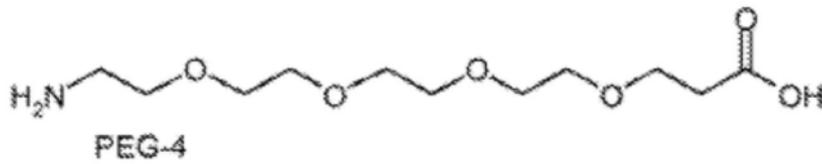


[0179] 其中DIG是二甘醇酸并且IDA是亚氨基二乙酸；

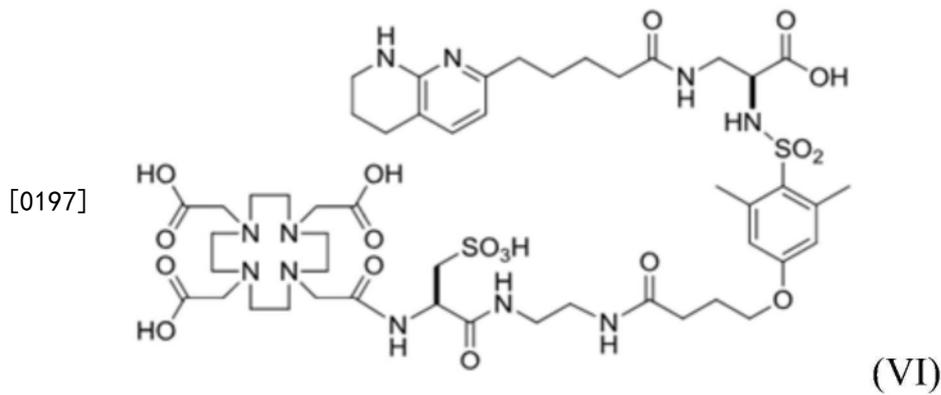
[0180] c) 各种链长的PEG间隔子,特别地选自以下的PEG间隔子:



[0181]

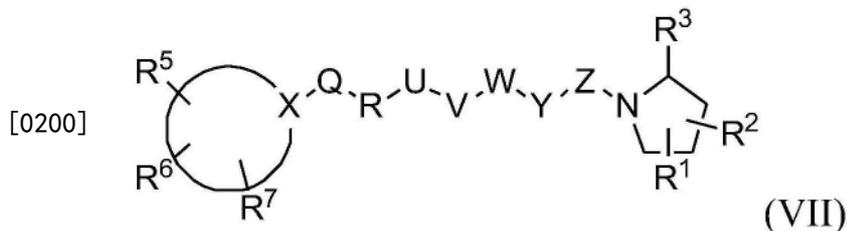


[0182] d) α -氨基酸和 β -氨基酸,单链或不同链长的同源链或不同链长的异源链,特别地:



[0198] 成纤维细胞活化蛋白抑制剂

[0199] 成纤维细胞活化蛋白抑制剂特别地具有式 (VII) :



[0201] 其中

[0202] • Q、R、U、V、W、Y、Z独立地存在或不存在,条件是Q、R、U、V、W、Y、Z中的至少三个存在;

[0203] • Q、R、U、V、W、Y、Z独立地选自由O、CH₂、NR⁴、C=O、C=S、C=NR⁴、HCR⁴和R⁴ CR⁴组成的组,条件是两个O彼此不直接相邻;特别地,六个基团中存在四个基团,其中两个是C=O,一个是CH₂,一个是NH;更特别地,存在四个基团,其中两个是C=O,一个是CH₂,一个是NH;最特别地,存在V、W、Y和Z,其中V和Z是C=O,并且W和Y独立地选自CH₂和NH;

[0204] • R¹和R²独立地选自由以下组成的组:-H、-OH、卤素、C₁₋₆-烷基、-

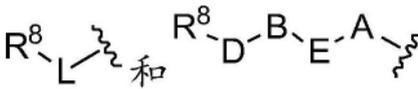
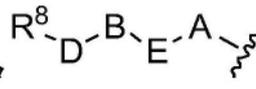
[0205] • O-C₁₋₆-烷基、S-C₁₋₆-烷基;

[0206] • R³选自由以下组成的组:-H、-CN、-B(OH)₂、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基、-C=C-C(O)-芳基、-C=C-S(O)₂-芳基、-CO₂H、-SO₂H、-SO₂NH₂、-PO₃H₂和5-四唑基;

[0207] • R⁴选自由以下组成的组:-H、-C₁₋₆-烷基、-O-C₁₋₆-烷基、-S-C₁₋₆-烷基、烯基、杂烯基、环烯基、环杂烯基、炔基、芳基和-C₁₋₆-芳烷基,所述-C₁₋₆-烷基各自任选地被选自-OH、氧代、卤素的1-3个取代基取代,并且任选地与Q、R、U、V、W、Y或Z相连;

[0208] • R⁵选自由-H、卤素和C₁₋₆-烷基组成的组;

[0209] • R⁶和R⁷独立地选自由以下组成的组:-H、

[0210]  和 , 条件是R⁶和R⁷不同时是H,特别地R⁶附接至7-或8-

喹啉基位置,并且R⁷附接至5-或6-喹啉基位置;更特别地,R⁶附接至7-喹啉基位置,并且R⁷附接至6-喹啉基位置,

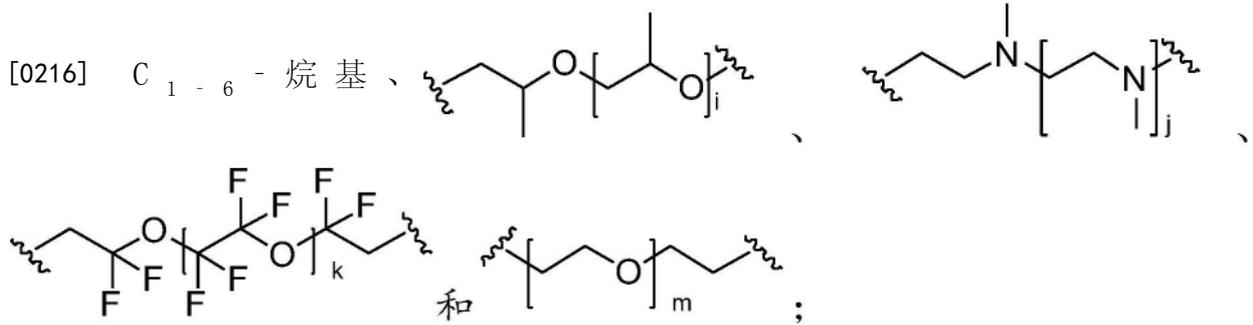
[0211] 其中L是接头,

[0212] 其中D、A、E和B单独地存在或不存在,特别地其中至少A、E和B存在,其中当存在时:

[0213] D是接头;

[0214] A选自自由以下组成的组:NR⁴、O、S和CH₂;

[0215] E选自自由以下组成的组:



[0217] 其中i是1、2或3;

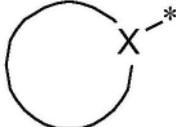
[0218] 其中j是1、2或3;

[0219] 其中k是1、2或3;

[0220] 其中m是1、2或3;

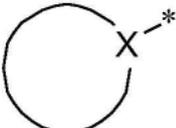
[0221] 更特别地,E可以是C₁₋₆-烷基,最特别地,E是C3或C4烷基;

[0222] A和E一起形成选自以下的基团:环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,特别地杂环烷基,其中A和E可以是单环的、双环的和多环的,特别地单环的。A和E各自任选地被选自以下的1至4个取代基取代:-H、-C₁₋₆-烷基、-O-C₁₋₆-烷基、-S-C₁₋₆-烷基、烯基、杂烯基、环烯基、环杂烯基、炔基、芳基和-C₁₋₆-芳烷基,所述-C₁₋₆-烷基各自任选地被选自-OH、氧代、卤素的1-3

个取代基取代;并且任选地与A、B、D、E或相连;

[0223] B选自自由以下组成的组:S、NR⁴、NR⁴-O、NR⁴-C₁₋₆-烷基、NR⁴-C₁₋₆-烷基-NR⁴和5至10元含N芳族或非芳族单环或双环杂环,特别地进一步包含选自O、N和S的1或2个杂原子,特别地进一步包含1或2个氮原子,特别地其中NR⁴、-C₁₋₆-烷基-NR⁴和含N杂环被1-3个选自自由C₁₋₆-烷基、芳基、C₁₋₆-芳烷基组成的组的取代基取代;并且

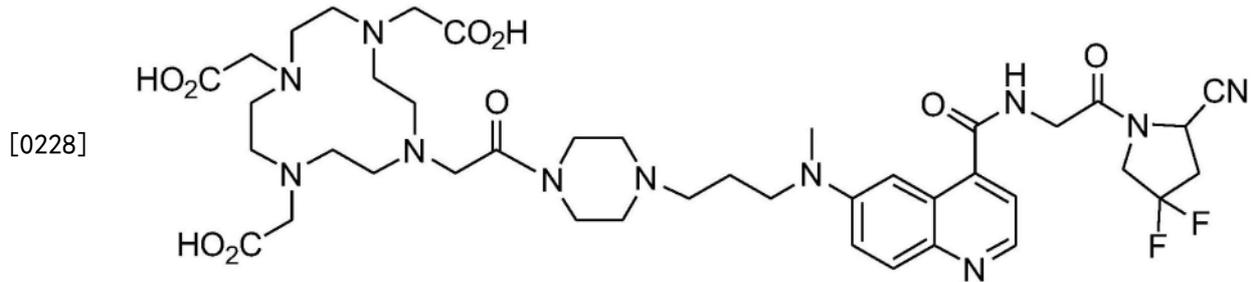
[0224] R⁸选自自由以下组成的组:放射性部分、螯合剂、荧光染料、造影剂及其组合;

[0225] 是1-萘基部分或5至10元含N芳族或非芳族单环或双环杂环,其中在N

原子和X之间有2个环原子;所述杂环任选地进一步包含选自O、N和S的1、2或3个杂原子;并且X是C原子;或其药学上可接受的互变异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物、或盐。特别地,C₁₋₆-烷基可选自自由以下组成的组:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

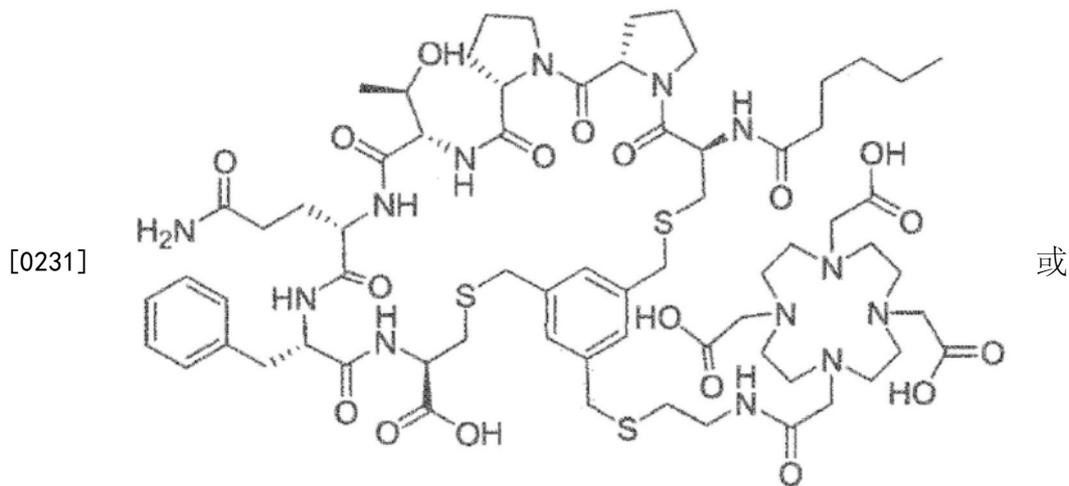
[0226] 在一个特定的实施例中,A和E一起形成选自自由以下组成的组的基团:C3、C4、C5、C6、C7和C8单环,特别地C5或C6单环,或C7、C8、C9、C10、C11或C12双环,特别地C7、C8、C9和C10双环杂环烷基,其包含独立地选自自由N、O和S,特别地N和O组成的组的1、2、3或4个,特别地1或2个杂原子,最特别地1个或2个N。

[0227] 在一个特别的实施例中,成纤维细胞活化蛋白抑制剂(FAPi)是

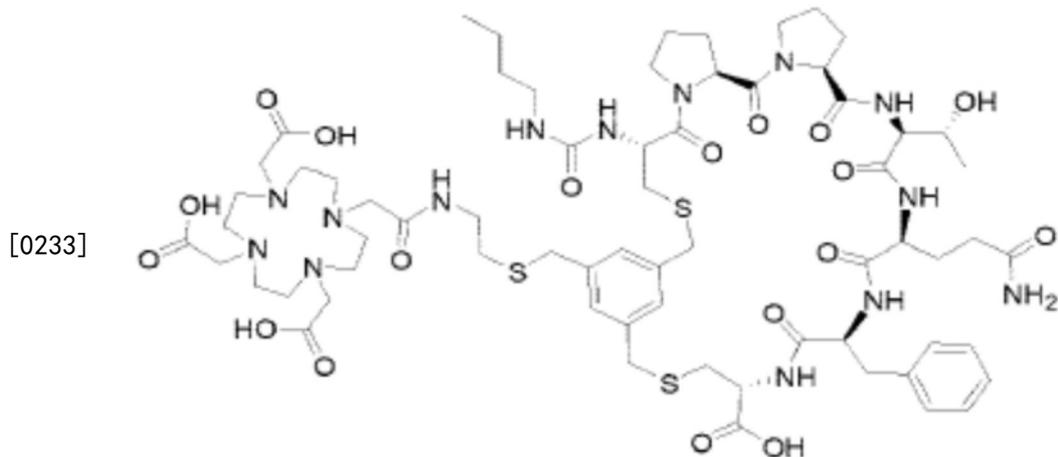


[0229] 在某些实施例中, FAPi 是如 WO 2021/005131、WO 2021/005125、WO 2022/148851、WO 2022/148843、WO 2023/002045 中披露的任一种, 将其披露内容通过引用以其全文并入本文。

[0230] 特别地, FAPi 是 FAP-2286/3BP-3554 (Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))]-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH)



[0232] 3BP-3940、nBu-CAy1-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))]-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH



[0234] 在本披露的某些实施例中, 与螯合剂连接的靶标结合部分是 PSMA 结合配体, 而不是 SSTR 结合配体, 不是 GRPR 拮抗剂, 不是 FAPi。本披露被认为特别地可用于 PSMA 结合配体, 特别地 PSMA-617, PSMA I&T 和 PSMA-R2, 特别地 PSMA-617 和 PSMA-R2, 特别地 PSMA-R2。

[0235] 铋多价螯合剂

[0236] 铋多价螯合剂可以是能够稳定地/不可逆地螯合铋的任何螯合物/螯合剂

(chelator/chelating agent)。然而,虽然不是必需的,但多价螯合剂选择性地螯合铋而不是铜是有利的。

[0237] 因此,所述多价螯合剂特别是 Bi^{3+} 的螯合剂,该螯合剂对 Bi^{3+} 的结合动力学比DTPA和/或DOTA(特别地DOTA)的相应结合动力学更高(优选地是其的2、3、4、5、6、7、8、9、10倍或者甚至更高)。

[0238] 如已经提及的,多价螯合剂特别是相对于 Ac^{3+} 对 Bi^{3+} 具有结合选择性的螯合剂,特别地结合动力学比为至少80、特别地至少90、例如在90与100之间、特别地在95与100之间、并且更特别地在98与100之间。

[0239] 在一个特定的实施例中,铋多价螯合剂是选自由以下组成的组的螯合剂:DSMA(也称为DMSA)、DMPS、DOTA、DTPA、CHX-A[™]-DTPA、EDTA、L^{py}、L^{pyd}、L^{pyr}、L^{pz}、NETA、3p-C-NETA、DEPA、3p-C-DEPA、C-DEPA,并且更特别地间-2,3-二巯基琥珀酸(DMSA)。在某些实施例中,不使用DTPA作为铋螯合剂,优选地,在某些实施例中,在药物组合物中根本不使用DTPA。

[0240] 根据本披露的药物组合物的其他特征

[0241] 在一个特定的实施例中,所述放射性核素以使其提供至少5MBq/mL、特别地至少2.5MBq/mL、并且更特别地至少1MBq/mL(在EOP下)($\pm 10\%$)的体积放射性的浓度存在。

[0242] 特别地,(i) ^{225}Ac 放射性标记的络合物与(ii)铋多价螯合剂的摩尔比可以在1:8500与1:80000之间。在特定的实施例中,铋多价螯合剂以7至70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度存在于药物组合物中。

[0243] 在某些实施例中,本披露的药物组合物包含体积活性为约0.1MBq/mL至约10MBq/mL的 ^{225}Ac 和总浓度为约0.005mg/mL至约1mg/mL的一种或多种铋多价螯合剂。优选地,在某些实施例中,本披露的药物组合物包含体积活性为约0.5MBq/mL至约5MBq/mL的 ^{225}Ac 和总浓度为约0.01mg/mL至约5mg/mL的一种或多种铋多价螯合剂。更优选地,在某些实施例中,本披露的药物组合物包含体积活性为约0.8MBq/mL至约1.5MBq/mL的 ^{225}Ac 和总浓度为约0.02mg/mL至约2mg/mL的一种或多种铋多价螯合剂。甚至更优选地,在某些实施例中,本披露的药物组合物包含体积活性为约0.9MBq/mL至约1.2MBq/mL的 ^{225}Ac 和总浓度为约0.03mg/mL至约1mg/mL的一种或多种铋多价螯合剂。甚至更优选地,在某些实施例中,本披露的药物组合物包含体积活性为约1MBq/mL的 ^{225}Ac 和总浓度为约0.03mg/mL至约0.7mg/mL的一种或多种铋多价螯合剂。甚至更优选地,在某些实施例中,本披露的药物组合物包含体积活性为约1MBq/mL的 ^{225}Ac 和总浓度为约0.05mg/mL的一种或多种铋多价螯合剂。本文优选的多价螯合剂是DMSA。在结合本文披露内容的某些实施例中,多价螯合剂不是DTPA。本文的“约”对体积活性意指 $\pm 20\%$,优选地 $\pm 10\%$,更优选地 $\pm 10\%$,并且对铋螯合剂意指 $\pm 5\%$ 。本文提及的多价螯合剂的量可以是本文披露为游离酸或呈其盐形式(例如呈钠(Na)盐)的多价螯合剂,优选地,这些量是指游离酸。

[0244] 在一个特定的实施例中,药物组合物进一步包含至少一种抗放射性分解降解的稳定剂,例如一种或两种抗放射性分解降解的稳定剂。

[0245] 特别地,所述一种或多种抗放射性分解降解的稳定剂(抗氧化剂)可以选自由以下组成的组:龙胆酸(2,5-二羟基苯甲酸)或其盐、抗坏血酸(L-抗坏血酸、维生素C)或其盐(例如抗坏血酸钠)、甲硫氨酸、组氨酸、褪黑素、乙醇和Se-甲硫氨酸及其混合物,特别地选自龙胆酸或其盐和抗坏血酸或其盐。优选地,仅使用抗坏血酸或抗坏血酸钠作为稳定剂/抗氧化

剂。优选地,不使用乙醇作为稳定剂。优选地,在某些实施例中,乙醇不是药物组合物的组分。

[0246] 特别地,所述至少两种稳定剂可以是龙胆酸或其盐和抗坏血酸或其盐。

[0247] 在药物组合物的一个特定的实施例中,龙胆酸或盐和抗坏血酸或盐之间的比率可以在1:150与1:1之间、特别地在1:50与1:2之间、更特别地在1:4与2:5之间。

[0248] 特别地,所述龙胆酸或其盐可以以至少300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、特别地在300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 与5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间、甚至更特别地约1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度存在。

[0249] 特别地,所述抗坏血酸或其盐可以以至少600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、特别地在600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 与60000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间、甚至更特别地约2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度存在。

[0250] 因此,在一个特定的实施例中,药物组合物含有龙胆酸或其盐和抗坏血酸或其盐,所述龙胆酸或其盐可以以在300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 与5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间、特别地约1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度存在,并且抗坏血酸或其盐可以以在600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 与50000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间、特别地约2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度存在。

[0251] 在一个特定的实施例中,药物组合物的放射化学纯度(RCP)可以高于90%长达96小时,特别地高于92%长达72h,特别地高于95%长达72h、优选地长达96h、更优选地长达120h或甚至144h。

[0252] 在一个特定的实施例中,药物组合物进一步包含缓冲液,特别地所述缓冲液是乙酸盐缓冲液或tris缓冲液,特别地其量导致乙酸的浓度为0.3至0.7 mg/mL (特别地约0.48 mg/mL),且乙酸钠的浓度为0.4至0.9 mg/mL (特别地约0.66 mg/mL)。在某些实施例中,药物组合物进一步包含TRIS缓冲液,其提供约7至约9的pH,优选地约7.5至约8的pH。

[0253] 根据本披露的药物组合物典型地具有在 $\leq 25^\circ\text{C}$ 至少24小时(h)、在 $\leq 25^\circ\text{C}$ 至少48h、在 $\leq 25^\circ\text{C}$ 至少72h、在 $\leq 25^\circ\text{C}$ 24h至120h、在 $\leq 25^\circ\text{C}$ 24h至96h、在 $\leq 25^\circ\text{C}$ 24h至84h、在 $\leq 25^\circ\text{C}$ 24h至72h的保质期,特别地具有在 $\leq 25^\circ\text{C}$ 96h的保质期。在某些实施例中,当在 $\leq 25^\circ\text{C}$ 储存时,药物组合物的放射化学纯度(RCP) $\geq 95\%$ 至少72h(3天)、更优选地至少96h(4天)、甚至更优选地至少120h(5天)、甚至更优选地至少144h(6天),如通过iTLC(本文实例部分中提供分析方法的实例)确定的或通过HPLC确定的。

[0254] 在某个实施例中,本披露提供了一种药物组合物(例如呈水溶液的形式),该药物组合物包含:

[0255] (a) 由以下形成的络合物:

[0256] (i) ^{225}Ac 放射性核素,和

[0257] (ii) 与螯合剂连接的靶标结合部分,优选地与包含DOTA的螯合剂连接的PSMA结合部分,优选地PSMA-R2、PSMA-617或PSMA I&T;

[0258] 其中体积活性为约0.5-2MBq/mL,优选地约1MBq/mL($\pm 10\%$);

[0259] (b) 一种或多种多价螯合剂,该多价螯合剂典型地能够螯合 Bi^{3+} ,优选地总浓度为0.01-0.1 mg/mL 、优选地0.015-0.08 mg/mL 、优选地约0.05 mg/mL ($\pm 10\%$),优选地仅使用DMSA作为多价螯合剂,优选地药物组合物中不使用DTPA;

[0260] (c) 任选地,一种或多种稳定剂/抗氧化剂,其优选地选自由以下组成的组:龙胆酸和其盐、抗坏血酸和其盐、及其混合物,优选地总浓度为0.5至10 mg/mL 、优选地0.9至5 mg/mL 、更优选地1.3至3.8 mg/mL ,优选地仅使用抗坏血酸或其盐作为稳定剂;

[0261] (d) 任选地,缓冲液,该缓冲液提供7至9的pH、优选地7.5至8.5的pH、更优选地7.5至8.0的pH,优选地所述缓冲液是TRIS缓冲液(例如由Tris盐酸盐、Tris和/或氨丁三醇组成),优选地浓度为0.5-5mg/mL、或0.05至0.5M、更优选地0.1-0.25M。

[0262] 其中,药物组合物的放射化学纯度(RCP) $\geq 95\%$ 至少72h(3天)(当在 $\leq 25^\circ\text{C}$ 储存时),优选地至少120h(5天),如通过iTLC确定的或通过HPLC确定的。

[0263] 通常,根据本披露的药物组合物以商业规模制造进行生产,特别地以至少0.1GBq、至少5GBq、至少7GBq的批量大小进行生产。

[0264] 在一个特定的实施例中,根据本披露的药物组合物是即用型的。

[0265] 更特别地,根据本披露的药物组合物可以用于商业用途。

[0266] 根据一个实施例,药物组合物是水溶液,例如可注射配制品。根据一个特定的实施例,药物组合物是输注用溶液。

[0267] 对可注射组合物的有效药物载剂的要求是本领域普通技术人员众所周知的(参见,例如,Pharmaceutics and Pharmacy Practice[药剂学与药学实践],J.B.Lippincott Company[利平科特公司],费城,宾夕法尼亚州,Banker和Chalmers,编辑,第238-250页(1982),和SHP Handbook on Injectable Drugs[SHP注射用药物手册],Trissel,第15版,第622-630页(2009))。

[0268] 本披露还涉及如上文所述的药物组合物,用于在治疗或预防癌症,特别地表达SSTR2、PSMA、GRPR的癌症,特别地神经内分泌肿瘤或前列腺癌或乳腺癌中使用。

[0269] 在本披露的另一个方面,药物组合物以商业规模制造生产,特别地以至少18.5GBq(0.5Ci)、至少37GBq(1Ci)、或至少55.5GBq(1.5Ci)且不超过148GBq(4Ci)、129.5GBq(3.5Ci)、111GBq(3Ci)、92.5GBq(2.5Ci)或74GBq(2Ci)的批量大小进行生产。典型地,它可以在18.5GBq(0.5Ci)与148GBq(4Ci)之间的批量大小进行生产。

[0270] 在本披露的另一个方面,药物组合物用于商业用途。

[0271] 在另一方面,本披露还涉及一种药物组合物,该药物组合物包含与螯合剂连接的放射性标记的PSMA结合配体,典型地与螯合剂连接的 ^{225}Ac -PSMA结合配体,典型地具有式(II)或(III)的PSMA结合配体,用于在治疗或预防有需要的受试者的癌症中使用,其中所述药物组合物与如前述实施例中任一项所述的稳定剂一起配制,并且以在0.5mCi与1000mCi之间、特别地在50mCi与400mCi之间的治疗有效量向所述受试者施用,典型地在施用放射化学纯度(RCP)高于95%。

[0272] 在某些方面,受试者是哺乳动物,例如但不限于啮齿动物、犬、猫、或灵长类动物。在特定的方面,受试者是人。

[0273] 在特别的实施例中,每次治疗向所述受试者施用治疗有效量的组合物1至8次,特别地每次治疗施用3次。

[0274] 例如,可以用所述药物组合物治疗人类患者,该药物组合物包含与螯合剂连接的放射性标记的PSMA结合配体,特别地与螯合剂连接的 ^{225}Ac -PSMA结合配体,典型地具有式(II)或(III)的PSMA结合配体,以2至8个周期静脉内施用,每个周期0.5mCi至1000mCi,典型地在施用放射化学纯度(RCP)高于95%。

[0275] 在某些情况下,本披露的药物组合物可以与其他治疗剂组合使用,如其他抗癌剂、抗过敏剂、抗恶心剂、止吐剂、抗金属毒性剂、止痛剂、细胞保护剂、及其混合物。

[0276] 在一个特定的实施例中,抗金属毒性剂(即铋多价螯合剂)选自如但不限于以下的螯合剂(可替代地:选自由以下组成的螯合剂的列表):二硫醇螯合剂2,3-二巯基-1-丙磺酸(DMPS)、间-2,3-二巯基琥珀酸(DMSA)、乙二胺四乙酸(EDTA)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、或那些螯合剂中的任一种的盐、二乙烯三胺五乙酸钙(Ca-DTPA)和二乙烯三胺五乙酸锌(Zn-DTPA)或利尿剂,如但不限于,呋塞米、氯噻嗪、氢氯噻嗪和布美他尼。优选地,使用DMSA。在某些实施例中,不使用DTPA。

[0277] 在一个特定的实施例中,抗金属毒性剂可以在施用根据本披露的药物组合物之前、同时或之后施用,特别地在施用根据本披露的药物组合物之后施用。

[0278] 用于制备根据本披露的药物组合物的方法

[0279] 如前所述,本披露还涉及一种用于制备所述药物组合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0280] 1) 通过以下形成放射性核素和与螯合剂连接的靶标结合有机部分的络合物:

[0281] (1.1) 提供包含放射性核素的水溶液;

[0282] (1.2) 提供包含与螯合剂连接的靶标结合有机部分的水溶液;以及

[0283] (1.3) 混合步骤(1.1)和(1.2)中获得的溶液并加热所得混合物;

[0284] 2) 通过将步骤(1)结束时获得的络合物溶液与稀释溶液混合来稀释步骤(1)结束时获得的络合物溶液,

[0285] 其中所述铋多价螯合剂包含在步骤1.1的水溶液和/或步骤1.2的水溶液和/或步骤2的稀释溶液中。

[0286] 在一个特定的实施例中,铋多价螯合剂包含在步骤1.2的水溶液和/或步骤2的稀释溶液中。

[0287] 在一个特定的实施例中,铋多价螯合剂包含在步骤2的稀释溶液中。

[0288] 在一个特定的实施例中,步骤(1.2)的溶液进一步包含缓冲液,特别地乙酸盐缓冲液或tris缓冲液,优选地TRIS缓冲液,优选地提供约7至约9的pH、优选地约7.5至约8.5的pH、更优选地约8的pH的TRIS缓冲液。

[0289] 特别地,在步骤(1.3)中,将所得混合物加热至70°C至99°C、特别地90°C至98°C的温度,持续2至59min,优选地90°C至98°C的温度持续10至30min,更优选地约95°C的温度持续约20min。

[0290] 在一个特定的实施例中,步骤(1.1)的溶液包含 AcCl_3 、优选地 $^{225}\text{AcCl}_3$ 、更优选地在0.1N HCl中的 $^{225}\text{AcCl}_3$ 。

[0291] 特别地,步骤(1.2)的溶液包含 ^{225}Ac 放射性标记的PSMA结合络合物和龙胆酸。特别地,步骤(1.2)的溶液包含 ^{225}Ac 放射性标记的PSMA结合络合物和任选地龙胆酸。

[0292] 特别地,步骤(2)的稀释溶液包含所述铋多价螯合剂,和抗坏血酸以及盐水。特别地,步骤(2)的稀释溶液包含所述铋多价螯合剂,和任选的抗坏血酸以及任选地盐水。

[0293] 在一个特定的实施例中,根据本披露的方法进一步包括以下步骤:

[0294] (3) 将通过步骤(2)获得的溶液通过0.2 μm 过滤;以及,

[0295] (4) 将通过步骤(3)获得的过滤溶液以递送以下放射性剂量所需要的体积分配到剂量单位容器中:4.0至15MBq、特别地7.0至8.0MBq、更特别地7.3至7.7MBq、甚至更特别地7.4-7.5MBq,特别地所述体积可以为5至50mL、更特别地6至30mL、甚至更特别地7至16mL。

[0296] 特别地,步骤(4)中的剂量单位容器是封闭在铅容器内的带塞的小瓶。

[0297] 实例

[0298] 实例1:具有 $[^{225}\text{Ac}]$ Ac-PSMA-R2和DTPA的配制品

[0299] PSMA-R2化合物根据WO 2017/165473中所述合成。

[0300] 根据下表制备包含 $[^{225}\text{Ac}]$ Ac-PSMA-R2和DTPA的配制品。它是一种用于注射/输注的即用型1MBq/ml溶液。

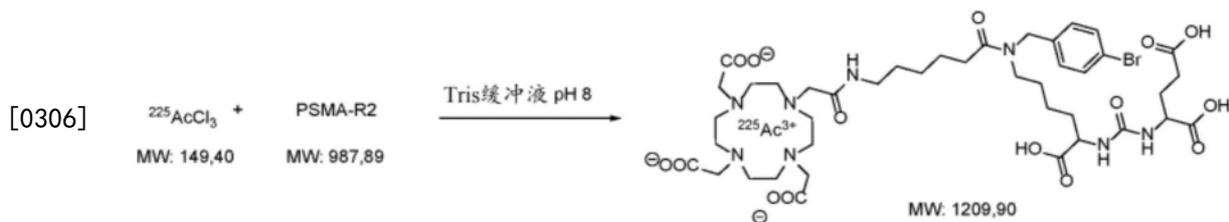
组分	目的	量
PSMA-R2	活性物质的前体	8 $\mu\text{g}/\text{mL}$
$[^{225}\text{Ac}]$ Ac-PSMA-R2	原料药	EOS*时 2.46 ng/mL
DTPA	多价整合剂	0.03-0.04 mg/mL
抗坏血酸	放射性分解保护剂 (radiolysis protector) / 抗氧化剂	1.73-2.38 mg/mL
氢氧化钠	pH 调节剂	0.40-0.54 mg/mL
Tris 盐酸盐	缓冲剂	2.33-0.79 mg/mL
氨丁三醇	缓冲剂	1.48-0.50 mg/mL
注射用水	溶剂	足量**
氯化钠 (NaCl) 0.9%	等渗剂	6.98-7.72 mg/mL

[0302] *EOS是合成结束。假定标记时间的 ^{225}Ac 比活度是487,7MBq/nmol,理论合成产率是100%,放射化学纯度 $\geq 97\%$ 而计算的值

[0303] **该量还包括在灭菌过程中装入原液瓶(bulk solution bottle) ($0.5 \pm 0.1\text{mL}$)和初级包装($0.20 \pm 0.02\text{mL}$)的注射用水,因为添加量被认为可忽略。

[0304] 实例2:具有 $[^{225}\text{Ac}]$ Ac-PSMA-R2和DMSA的配制品

[0305] 放射性标记方案:



[0307] PSMA-R2重构

[0308] 向含有1mg PSMA-R2的小瓶中添加1mL的水,以获得1000ppm溶液。

[0309] 原料药(DS)制备

[0310] 标记:在10mL的玻璃小瓶中,添加120 μL 的 $^{225}\text{AcCl}_3$ 0.1N HCl(校准:第1天,08:00, 91.49MBq,1186 μL)。将玻璃小瓶压紧(crimped)并在剂量校准器上测量(5.925MBq,第7天, 14:48)。然后添加PSMA-R2的溶液(47 μL),随后添加TRIS缓冲液0.25M pH 8(318 μL)。通过pH试纸(Macherey-Nagel公司pH-Fix 7.5-9.5)测量所得反应混合物的pH(总体积为485 μL)为pH 7.9。然后使用加热块(莱伯特公司(Labnet),AccuBlockDigital Dry Bath)将反应混合物在95 $^\circ\text{C}$ 加热20min。使溶液在10min内冷却至环境温度。用为8的质量肽(以微克计)与活度

(以MBq计)的比率进行放射性标记;质量肽47.4微克;在使用时MBq/微克肽为0.125;MBq/微克肽(ART)为1.270。

[0311] DMSA溶液的制备

[0312] 将1.79mg的DMSA(间-2,3-二巯基琥珀酸)(西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich))置于在1.5mL离心管中。添加0.895mL的水。使用涡旋混合器搅拌悬浮液直至完全溶解,以获得2mg/mL的DMSA的均匀溶液。

[0313] 抗坏血酸钠溶液的制备

[0314] 将L-抗坏血酸(302.34mg,1.7mmol)和氢氧化钠(69.85mg,1.7mmol)置于预去皮重的天平上,然后转移至50mL falcon小瓶中。添加水(11.72mL)以获得26.83mg/mL的抗坏血酸钠溶液。

[0315] 药物产品(DP)配制品

[0316] 经由移液管取抗坏血酸钠(596 μ L)和DMSA(148 μ L)溶液,并转移至1.5mL离心管中。将获得的溶液通过1mL注射器转移至10mL反应小瓶(含有 $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac-PSMAR2 DS}$ 溶液)中。使用注射器将3x 1mL盐水(氯化钠0.9%)转移至反应小瓶中。最后,添加1.695mL盐水,以获得1MBq/mL的溶液。配制品的最终体积是5.925mL。配制品的最终pH是7.5。

[0317] 取小等分试样(约100 μ L),以用于iTLC分析(RP-18F254S,NH4OAc 5M Aq/H2O/MeOH 3:2:7.5,在下文更详细地描述)。在显影后>18h通过 α 扫描仪获取TLC板。这段时间是为了使 ^{225}Ac 达到长期平衡,并且使迁移的子体衰变。放射-iTLC分析表明放射化学纯度(RCP)>99%,参见图2。

[0318] 稳定性研究

[0319] 为了获得与DTPA配制品可比的 $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac-PSMA-R2 DP}$ 与DMSA的稳定性数据,选择使 $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac-PSMA-R2 DP}$ 与DMSA在与DTPA配制品相同的稳定性条件下,如5mL的溶液体积,在25 $^{\circ}\text{C}$ 储存。因此,经由注射器去除药物产品的溶液(约900 μ L),以便在药物产品小瓶中获得5mL的体积。然后将小瓶置于铅容器中并在25 $^{\circ}\text{C}$ 室中储存。通过iTLC(RP-18F254S,NH4OAc 5M Aq/H2O/MeOH 3:2:7.5,板长度:100mm,样品运行:80mm(从10至90mm),样品体积:90微升,沉积活度:1.2-2.0KBq,显影后扫描时间>18h,TLC扫描仪:MiniGita37292,检测器 α :PMT+塑料+ZnS,Rev 1.11,SN 17115,采集时间:10min)在7天内(时间点:24h、48h、72h、144h、168h)分析放射化学纯度。

[0320] 结果:

[0321] 下表提供了通过iTLC分析的DMSA配制品的稳定性测试数据。

合成后天数	沉积体积 (μL)	沉积活度 (KBq) (在显影时)	Rf	RCP (%)
t0	2	2.00	0.438	100.00%
[0322] 第 1 天 (24 h)	2	1.87	0.441	98.59%
第 2 天 (48 h)	2	1.74	0.444	98.34%
第 3 天 (72 h)	2	1.62	0.438	98.01%
第 4 天 (96 h)	N/A	N/A	N/A	N/A
第 5 天 (120 h)	N/A	N/A	N/A	N/A

[0323]	第 6 天(144 h)	2	1.32	0.431	96.40%
	第 7 天(168 h)	2	1.23	0.466	93.20%

[0324] 下表提供了DMSA配制品与DTPA配制品在相同条件下 (5mL溶液, 在25℃) 的可比的RCP数据。数据表明, DTPA和DMSA均随时间提供良好的RCP。然而, 与DTPA相比, DMSA似乎在更长的时间段内提供了良好的RCP。

合成后天数	RCP (%)	
	DMSA 配制品 (5 mL)	DTPA 配制品 (5 mL)
t0	100.00%	100.00%
第 1 天 (24 h)	98.59%	99.65%
第 2 天 (48 h)	98.34%	N/A
第 3 天 (72 h)	98.01%	N/A
第 4 天 (96 h)	N/A	97.91%
第 5 天 (120 h)	N/A	93.04%
第 6 天 (144 h)	96.40%	N/A
第 7 天 (168 h)	93.20%	N/A

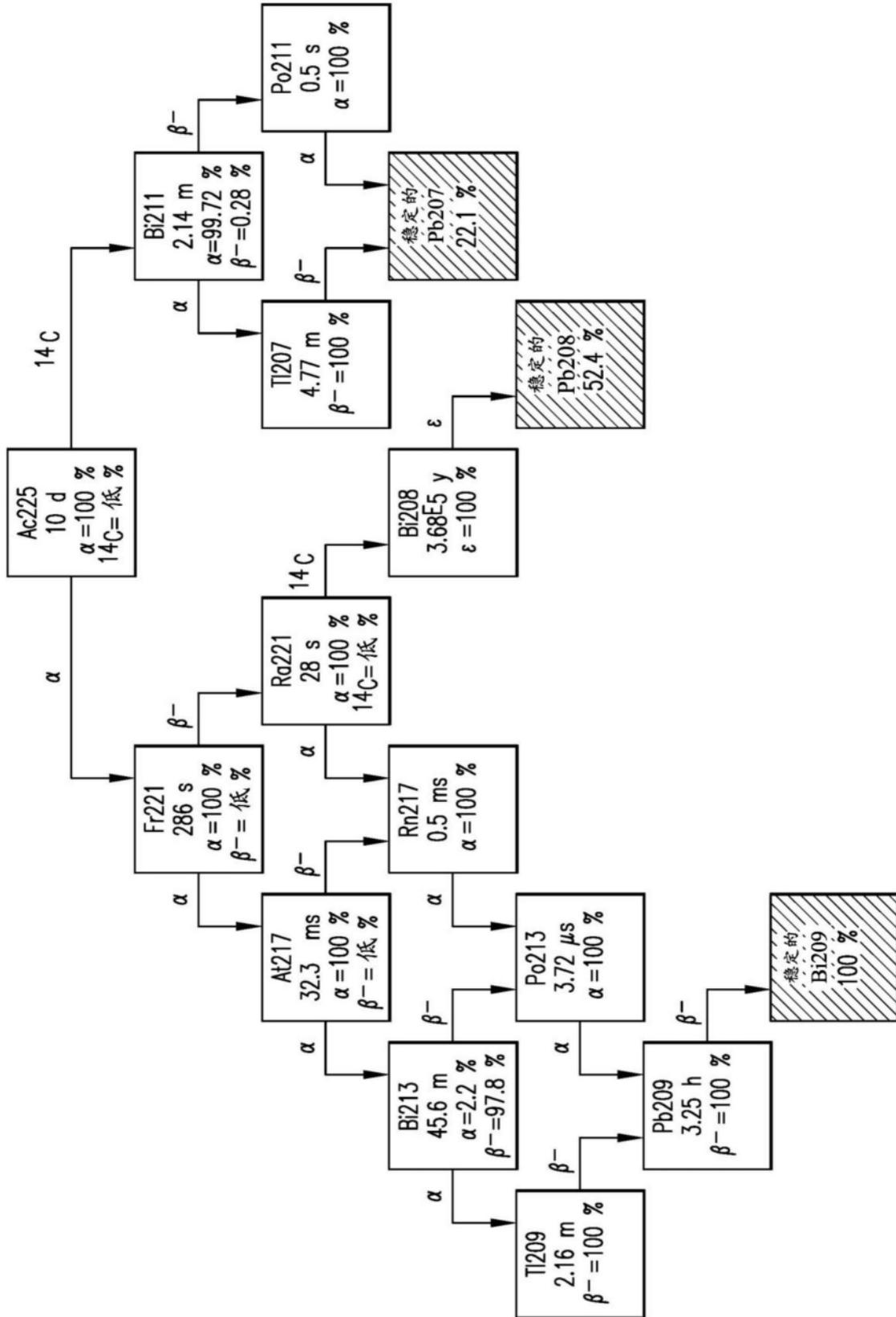


图1

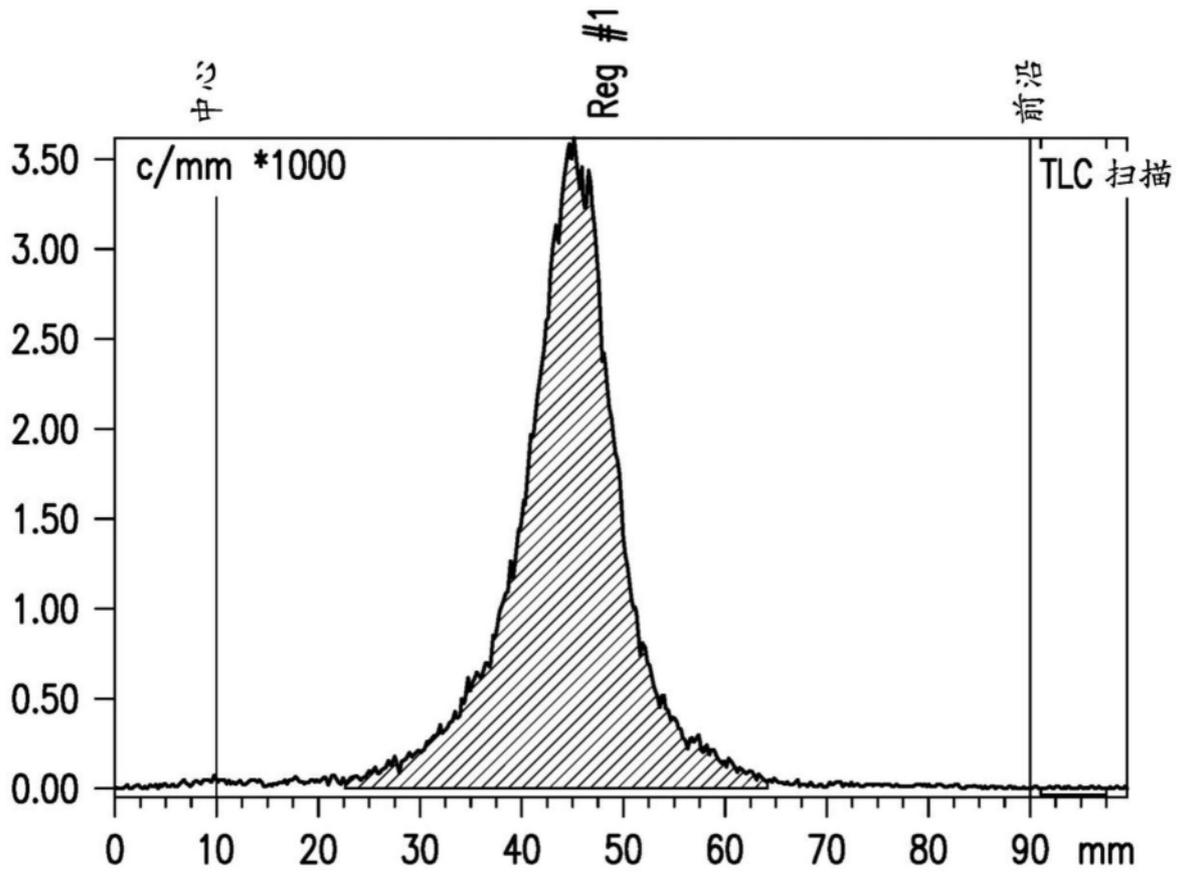


图2