(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292880 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.26

(22) Дата подачи заявки
2021.04.09

(51) Int. Cl. ***A61K 51/04*** (2006.01)
A61K 101/02 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ

(31) **2005282.5**
(32) **2020.04.09**
(33) **GB**
(86) **PCT/GB2021/050877**
(87) **WO 2021/205185 2021.10.14**

(71) Заявитель:
БЛУ ЭРФ ДАЙЭГНОСТИКС ЛТД (GB); СИМЕНС МЕДИКАЛ СОЛЮШНС ЮЭсЭй, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бежо Ромен (GB), Хака Майкл, Анцелотти Атилио (US)

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В., Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей радиогибридный агент, содержащий фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой ^{18}F, либо хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный металл, где композиция имеет pH 4,0-6,0 и дополнительно содержит: 0,1-200 мМ цитратного буфера; 1-100 мг/мл этанола и 5-10 мг/мл хлорида натрия.

202292880 A1

202292880 A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции радиогибридного агента, содержащей фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой фтор-18 (^{18}F), либо хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный металл. Композиция имеет pH 4,0-6,0 и дополнительно содержит: 0,1-200 мМ цитратного буфера; и 1-100 мг/мл этанола; и 5-10 мг/мл хлорида натрия.

Рак предстательной железы

Рак предстательной железы (PCa) оставался в течение последних десятилетий наиболее распространенным злокачественным заболеванием у мужчин с высокой частотой при низких показателях выживаемости. Из-за своей сверхэкспрессии при раке предстательной железы простатический специфический мембранный антиген (PSMA) или глутамат-карбоксипептидаза II (GCP II) доказали свою пригодность в качестве превосходной мишени для разработки высокочувствительных радиоактивно меченных агентов для эндорадиотерапии и визуализации PCa. Простатический специфический мембранный антиген представляет собой внеклеточную гидролазу, каталитический центр которой содержит два иона цинка (II) с мостиковым гидроксидным лигандом. При метастатических и гормонорезистентных карциномах предстательной железы его регуляция сильно повышена, но его физиологическая экспрессия также была зарегистрирована в почках, слюнных железах, тонком кишечнике, головном мозге и также, в меньшей степени, в здоровой ткани предстательной железы. В кишечнике PSMA облегчает абсорбцию фолата путем превращения птероилполи-γ-глутамата в птероилглутамат (фолат). В головном мозге он гидролизует N-ацетил-L-аспартил-L-глутамат (NAAG) до N-ацетил-L-аспартата и глутамата.

Простатический специфический мембранный антиген (PSMA)

Простатический специфический мембранный антиген (PSMA) представляет собой трансмембранный гликопротеин II типа, который сверхэкспрессируется на раковых эпителиальных клетках предстательной железы. Несмотря на свое название, PSMA также в той или иной степени экспрессируется в новообразованных сосудах самых разных видов рака, не относящихся к раку предстательной железы. Среди наиболее распространенных видов рака, не относящихся к раку предстательной железы, для демонстрации экспрессии

PSMA, можно назвать рак молочной железы, рак легкого, колоректальный рак и почечно-клеточный рак.

Общие необходимые структуры молекул, нацеленных на PSMA, содержат связывающий фрагмент, которая включает цинк-связывающую группу (такую как мочевина, фосфинат или фосфорамидат), соединенную с фрагментом P1' глутамата, что требует высокой аффинности и специфичности к PSMA и, как правило, дополнительно связана с эффекторной функциональностью. Эффекторная часть является более гибкой и в некоторой степени устойчивой к структурным модификациям.

Две категории ингибиторов, нацеленных на PSMA, в настоящее время используются в клинических условиях. С одной стороны существуют метки с хелатообразующими фрагментами для комплексообразования радионуклидов, такими как PSMA I&T или родственные соединения. С другой стороны существуют малые молекулы, содержащие нацеливающий фрагмент и эффекторные молекулы.

Мечение ^{18}F

Недавно несколько групп сосредоточились на разработке новых меченных ^{18}F ингибиторов на основе мочевины для диагностики PCa. Меченный ^{18}F ингибитор PSMA на основе мочевины ^{18}F-DCFPyl продемонстрировал многообещающие результаты в обнаружении первичного и метастатического PCa. На основе структуры PSMA-617 недавно был разработан меченный ^{18}F аналог PSMA-1007, который показал сопоставимые соотношения опухоли и органа.

Привлекательным подходом для введения меток ^{18}F является использование акцепторов фторида кремния (SIFA). Акцепторы фторида кремния описаны, например, в Lindner и др., Bioconjugate Chemistry 25, 738-749 (2014). Чтобы сохранить связь фторида кремния, использование акцепторов фторида кремния вводит необходимость пространственно сложных групп вокруг атома кремния. Это, в свою очередь, делает акцепторы фторида кремния высокогидрофобными. С точки зрения связывания с молекулой-мишенью, в частности с молекулой-мишенью, которая представляет собой PSMA, гидрофобный фрагмент, обеспечиваемый акцептором фторида кремния, может быть использован с целью установления взаимодействий радиодиагностического или терапевтического соединения с гидрофобным карманом, описанным в Zhang и др., Journal of the American Chemical Society 132, 12711-12716 (2010). Тем не менее, до связывания более высокая степень липофильности, введенная в молекулу, создает серьезную проблему в отношении разработки радиофармацевтических препаратов с подходящим биораспределением in vivo, то есть низким неспецифическим связыванием в нецелевой ткани.

Несмотря на многочисленные попытки, проблема гидрофобности, вызванная акцепторами фторида кремния, только недавно была решена с помощью агентов, имеющих гидрофильный хелаторный фрагмент. В заявке WO2019/020831 описан новый тип радиогибридного агента, имеющего как фрагмент SIFA, так и хелатор металла. При разработке соединений, описанных в данном документе, авторы изобретения определили улучшенные фармацевтические составы для доставки пациенту. Составы, описанные в настоящем документе, демонстрируют улучшенную радиостабильность и срок годности по сравнению с ранее описанными составами.

С учетом вышеизложенного, техническая проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, может быть видна в обеспечении улучшенных радиодиагностических составов, которые содержат акцептор фторида кремния и хелатор металла, которые, в то же время, характеризуются благоприятными фармакостабильными свойствами.

Краткое описание изобретения

Как будет очевидно далее, настоящее изобретение устанавливает доказательство принципа с использованием специфических конъюгатов, составленных определенным образом, которые связываются с высокой аффинностью с простатическим специфическим мембранным антигеном (PSMA) в качестве мишени. Композиция, в которой получают и хранят соединения, влияет на химическую и радиохимическую стабильность агентов. Соответственно, дополнительную техническую проблему, лежащую в основе настоящего изобретения, можно увидеть в обеспечении улучшенной диагностики по медицинскому показанию, которое представляет собой рак, предпочтительно рак предстательной железы.

Эти технические проблемы решаются объектом формулы изобретения. Соответственно, в первом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей радиогибридный агент, содержащий фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой фтор-18 (^{18}F), либо хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный металл, где композиция имеет pH 4,0-6,0 и дополнительно содержит:

(a) 0,1-200 мМ цитратного буфера; и

(b) 1-100 мг/мл этанола; и

(c) 5-10 мг/мл хлорида натрия.

Альтернативные композиции, описанные в настоящем документе, относятся к фармацевтическим композициям радиогибридного агента, содержащего фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой ^{18}F, либо хелатирующая группа

содержит хелатированный радиоактивный металл, где композиция содержит: (a) 50-200 мМ цитратного буфера и/или; (b) 10-100 мг/мл этанола и/или; (c) имеет pH 4,0-6,0.

Состав может быть получен в высокой концентрации цитратного буфера, затем разведен для снижения концентрации цитрата. Концентрация этанола также может быть снижена путем разбавления. Композиция может быть разбавлена раствором, содержащим хлорид натрия (физиологический раствор).

Описанный способ получения композиции, как описано в настоящем документе, способ, включающий получение состава радиогибридного агента, содержащего фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой ^{18}F, либо хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный металл, где композиция имеет pH 4,0-6,0 и концентрацию цитрата по меньшей мере 10 мМ, и разбавление концентрации цитрата раствором хлорида натрия.

Фармацевтическая композиция может содержать 50-200 мМ цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 10-100 мг/мл этанола.

Фармацевтическая композиция может иметь pH от 4,0 до 6,0.

Фармацевтическая композиция может содержать хелатированный радиоактивный металл или фтор ^{18}F.

Фармацевтическая композиция может содержать хелатированный радиоактивный металл, выбранный из катионов: Sc, Cu, Ga, Y, In, Tb, Ho, Lu, Re, Pb, Ac, Th или Er.

Фармацевтическая композиция может содержать фтор ^{18}F и хелатированный ион нерадиоактивного металла.

Фармацевтическая композиция может содержать ^{19}F фтор и хелатированный ион радиоактивного металла.

Фармацевтическая композиция может представлять собой композицию, где металл является радиоактивным, а фтор представляет собой ^{19}F.

Фармацевтическая композиция может представлять собой композицию, где фтор представляет собой ^{18}F, а металл является нерадиоактивным.

Фармацевтическая композиция может содержать хелатированный катион радиоактивного металла, выбранный из: ^{177}Lu, ^{90}Y, ^{225}Ac, ^{68}Ga или ^{67}Ga.

Фармацевтическая композиция может содержать 60-120 мМ цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 0,1-200 мМ цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 0,1-120 мМ цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 0,1-50 мМ цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 0,1-20 мМ цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 1-15 мМ цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 10 мМ (±15%) цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 10 мМ (±10%) цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 10 мМ (±5%) цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 10 мМ (±2%) цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 10 мМ (±1%) цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 10 мМ цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 1-10 мМ цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 1-10 мМ (±15%) цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 1-10 мМ (±10%) цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 1-10 мМ (±5%) цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 1-10 мМ (±2%) цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может содержать 1-10 мМ (±1%) цитратного буфера.

Фармацевтическая композиция может быть составлена с безводной лимонной кислотой или, альтернативно, моногидратом лимонной кислоты или их солями (включая цитрат натрия). Фармацевтическая композиция может быть составлена с использованием моногидрата лимонной кислоты.

Фармацевтическая композиция может быть составлена с 1,5-2,5 мг/мл лимонной кислоты (безводная основа).

Фармацевтическая композиция может быть составлена с 1,9 мг/мл (±10%) лимонной кислоты (безводная основа).

Фармацевтическая композиция может быть составлена с 1,9 мг/мл (±5%) лимонной кислоты (безводная основа).

Фармацевтическая композиция может быть составлена с 1,9 мг/мл (±2%) лимонной кислоты (безводная основа).

Фармацевтическая композиция может быть составлена с 1,9 мг/мл (±1%) лимонной кислоты (безводная основа).

Фармацевтическая композиция может быть составлена с 1,9 мг/мл лимонной кислоты (безводная основа).

Фармацевтическая композиция может иметь pH 4,5-5,5.

Фармацевтическая композиция может иметь pH 5 (± 15%).

Фармацевтическая композиция может иметь pH 5 (±10%).

Фармацевтическая композиция может иметь pH 5 (±5%).

Фармацевтическая композиция может иметь pH 5 (±2%).

Фармацевтическая композиция может иметь pH 5 (±1%).

Фармацевтическая композиция может иметь pH 5.

Фармацевтическая композиция может иметь pH 5,1.

Фармацевтическая композиция может иметь pH от 4,9.

Фармацевтическая композиция может содержать 5-100 мг/мл этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 10-100 мг/мл этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 10-70 мг/мл этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 40-60 мг/мл этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 50 мг/мл (±15%) этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 50 мг/мл (±10%) этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 50 мг/мл (±5%) этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 50 мг/мл (±2%) этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 50 мг/мл (±1%) этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 50 мг/мл этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 5-50 мг/мл (±15%) этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 5-50 мг/мл (±10%) этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 5-50 мг/мл (±5%) этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 5-50 мг/мл (±2%) этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 5-50 мг/мл (±1%) этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 5-50 мг/мл этанола.

Фармацевтическая композиция может содержать 5-10 мг/мл хлорида натрия.

Фармацевтическая композиция может содержать 6-9 мг/мл хлорида натрия.

Фармацевтическая композиция может содержать 7,2 мг/мл (±15%) хлорида натрия.

Фармацевтическая композиция может содержать 7,2 мг/мл (±10%) хлорида натрия.

Фармацевтическая композиция может содержать 7,2 мг/мл (±5%) хлорида натрия.

Фармацевтическая композиция может содержать 7,2 мг/мл (±2%) хлорида натрия.

Фармацевтическая композиция может содержать 7,2 мг/мл (±1%) хлорида натрия.

Фармацевтическая композиция может содержать 7,2 мг/мл хлорида натрия.

В фармацевтической композиции цитратный буфер может быть получен из лимонной кислоты и гидроксида натрия. Альтернативно, цитратный буфер может быть получен с использованием соответствующих количеств цитрата натрия и HCl.

В фармацевтической композиции для получения цитратного буфера можно использовать 1-3 мг/мл лимонной кислоты (безводная основа) и 0,5-1,0 мг/мл гидроксида натрия.

В фармацевтической композиции для получения цитратного буфера можно использовать 1,9 мг/мл (±15%) лимонной кислоты (безводная основа) и 0,75 мг/мл (±15%) гидроксида натрия.

В фармацевтической композиции для получения цитратного буфера можно использовать 1,9 мг/мл (±10%) лимонной кислоты (безводная основа) и 0,75 мг/мл (±10%) гидроксида натрия.

В фармацевтической композиции для получения цитратного буфера можно использовать 1,9 мг/мл (±5%) лимонной кислоты (безводная основа) и 0,75 мг/мл (±5%) гидроксида натрия.

В фармацевтической композиции для получения цитратного буфера можно использовать 1,9 мг/мл (±2%) лимонной кислоты (безводная основа) и 0,75 мг/мл (±2%) гидроксида натрия.

В фармацевтической композиции для получения цитратного буфера можно использовать 1,9 мг/мл (±1%) лимонной кислоты (безводная основа) и 0,75 мг/мл (±1%) гидроксида натрия.

В фармацевтической композиции для получения цитратного буфера можно использовать 1,9 мг/мл лимонной кислоты (безводная основа) и 0,75 мг/мл гидроксида натрия.

Фармацевтическая композиция может иметь радиоактивную концентрацию (RAC) в конце синтеза (EOS) 5-500 мКи/мл.

Фармацевтическая композиция может иметь радиоактивную концентрацию (RAC) в конце синтеза (EOS) 5-200 мКи/мл.

Фармацевтическая композиция может иметь радиоактивную концентрацию (RAC) в конце синтеза (EOS) 50-100 мКи/мл.

Фармацевтическая композиция может иметь радиоактивную концентрацию (RAC) в конце синтеза (EOS) 10-100 мКи/мл.

Термин «конец синтеза» относится к моменту времени, когда меченое соединение собирали во флакон для сбора продукта.

Фармацевтическая композиция может иметь радиоактивную концентрацию (RAC) в конце синтеза (EOS) 20-90 мКи/мл.

Фармацевтическая композиция может иметь радиоактивную концентрацию (RAC) в конце синтеза (EOS) 35 мКи/мл.

Фармацевтическая композиция может содержать 10 мМ (±15%) цитратного буфера, 50 мг/мл (±15%) этанола, 7,2 мг/мл (±15%) хлорида натрия и иметь pH 5 (±15%).

Фармацевтическая композиция может содержать 10 мМ (±10%) цитратного буфера, 50 мг/мл (±10%) этанола, 7,2 мг/мл (±10%) хлорида натрия и иметь pH 5 (±10%).

Фармацевтическая композиция может содержать 10 мМ (±5%) цитратного буфера, 50 мг/мл (±5%) этанола, 7,2 мг/мл (±5%) хлорида натрия и иметь pH 5 (±5%).

Фармацевтическая композиция может содержать 10 мМ (±2%) цитратного буфера, 50 мг/мл (±2%) этанола, 7,2 мг/мл (±2%) хлорида натрия и иметь pH 5 (±2%).

Фармацевтическая композиция может содержать 10 мМ (±1%) цитратного буфера, 50 мг/мл (±1%) этанола, 7,2 мг/мл (±1%) хлорида натрия и иметь pH 5 (±1%).

Фармацевтическая композиция может содержать 10 мМ цитратного буфера, 50 мг/мл этанола, 7,2 мг/мл хлорида натрия и иметь pH 5.

Фармацевтическая композиция может содержать радиогибридный агент, содержащий фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой ^{18}F, либо хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный металл, где композиция имеет pH 5,0 (±15%) и дополнительно содержит:

(a) 10 мМ (±15%) цитратного буфера; и

(b) 50 мг/мл (±15%) этанола; и

(c) 7,2 мг/мл (±15%) натрия хлорида.

Фармацевтическая композиция может содержать радиогибридный агент, содержащий фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой ^{18}F, либо хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный металл, где композиция имеет pH 5,0 (±10%) и дополнительно содержит:

(a) 10 мМ (±10%) цитратного буфера; и

(b) 50 мг/мл (±10%) этанола; и

(c) 7,2 мг/мл (±10%) натрия хлорида.

Фармацевтическая композиция может содержать радиогибридный агент, содержащий фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой

^{18}F, либо хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный металл, где композиция имеет pH 5,0 (±5%) и дополнительно содержит:

(a) 10 мМ (±5%) цитратного буфера; и

(b) 50 мг/мл (±5%) этанола; и

(c) 7,2 мг/мл (±5%) натрия хлорида.

Фармацевтическая композиция может содержать радиогибридный агент, содержащий фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой ^{18}F, либо хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный металл, где композиция имеет pH 5,0 (±2%) и дополнительно содержит:

(a) 10 мМ (±2%) цитратного буфера; и

(b) 50 мг/мл (±2%) этанола; и

(c) 7,2 мг/мл (±2%) натрия хлорида.

Фармацевтическая композиция может содержать радиогибридный агент, содержащий фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой ^{18}F, либо хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный металл, где композиция имеет pH 5,0 (±1%) и дополнительно содержит:

(a) 10 мМ (±1%) цитратного буфера; и

(b) 50 мг/мл (±1%) этанола; и

(c) 7,2 мг/мл (±1%) хлорида натрия.

Фармацевтическая композиция может содержать радиогибридный агент, содержащий фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой ^{18}F, либо хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный металл, где композиция имеет pH 5,0 и дополнительно содержит:

(a) 10 мМ цитратного буфера; и

(b) 50 мг/мл этанола; и

(c) 7,2 мг/мл натрия хлорида.

Фармацевтическая композиция может быть разбавлена раствором хлорида натрия перед введением. Фармацевтическая композиция может быть разбавлена до 10 раз или более раствором хлорида натрия перед введением. Раствор хлорида натрия, используемый в качестве разбавителя перед введением, может представлять собой водный раствор хлорида натрия 9 мг/мл (±5%).

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 1,1 мМ (±15%) цитратного буфера.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 1,1 мМ (±10%) цитратного буфера.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 1,1 мМ (±5%) цитратного буфера.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 1,1 мМ (±2%) цитратного буфера.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 1,1 мМ (±1%) цитратного буфера.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 1,1 мМ цитратного буфера.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 5,3 мг/мл (±15%) этанола.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 5,3 мг/мл (±10%) этанола.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 5,3 мг/мл (±5%) этанола.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 5,3 мг/мл (±2%) этанола.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 5,3 мг/мл (±1%) этанола.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 5,3 мг/мл этанола.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 5-10 мг/мл хлорида натрия.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 8,8 мг/мл (±15%) хлорида натрия.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 8,8 мг/мл (±10%) хлорида натрия.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 8,8 мг/мл (±5%) хлорида натрия.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 8,8 мг/мл (±2%) хлорида натрия.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 8,8 мг/мл (±1%) хлорида натрия.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 8,8 мг/мл хлорида натрия.

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 1,1 мМ (±15%) цитратного буфера, 5,3 мг/мл (±15%) этанола, 8,8 мг/мл (±15%) хлорида натрия и иметь pH 5,1 (±15%).

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 1,1 мМ (±10%) цитратного буфера, 5,3 мг/мл (±10%) этанола, 8,8 мг/мл (±10%) хлорида натрия и иметь pH 5,1 (±10%).

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 1,1 мМ (±5%) цитратного буфера, 5,3 мг/мл (±5%) этанола, 8,8 мг/мл (±5%) хлорида натрия и иметь pH 5,1 (±5%).

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 1,1 мМ (±2%) цитратного буфера, 5,3 мг/мл (±2%) этанола, 8,8 мг/мл (±2%) хлорида натрия и иметь pH 5,1 (±2%).

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 1,1 мМ (±1%) цитратного буфера, 5,3 мг/мл (±1%) этанола, 8,8 мг/мл (±1%) хлорида натрия и иметь pH 5,1 (±1%).

После разбавления раствором хлорида натрия фармацевтическая композиция может содержать 1,1 мМ цитратного буфера, 5,3 мг/мл этанола, 8,8 мг/мл хлорида натрия и иметь pH 5,1.

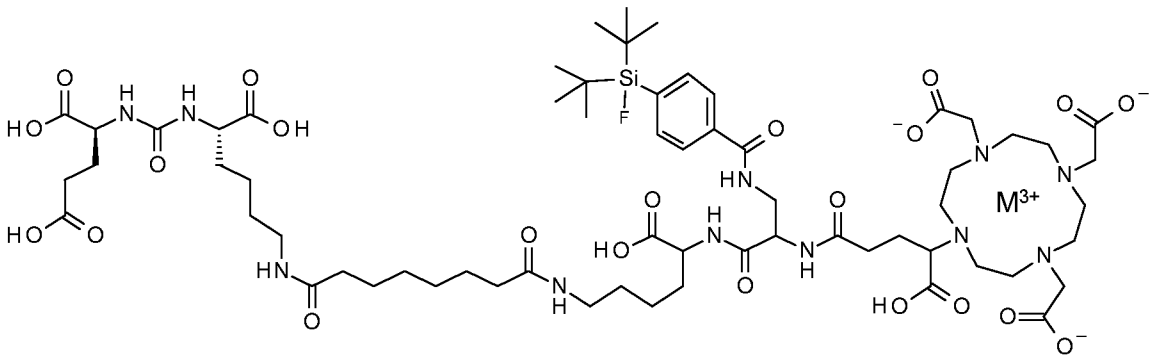
Фармацевтическая композиция может улучшить стабильность продукта за счет снижения pH. В ходе испытаний было установлено, что продукт менее стабилен в основных условиях, что приводит к получению гидролизованного силанольного продукта (вытеснение F- OH-). Снижение pH помогло стабилизировать продукт, и был выбран цитрат с pH 5.

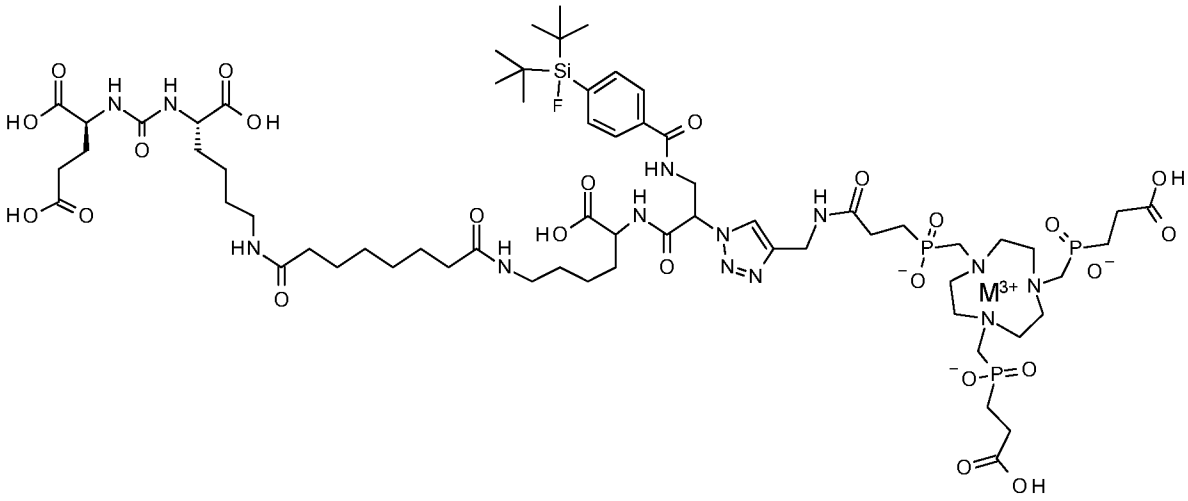
Этанол может быть использован в качестве средства защиты от радиолиза. Оптимизация количества этанола приводит к образованию стабилизированного материала, как описано в настоящем документе.

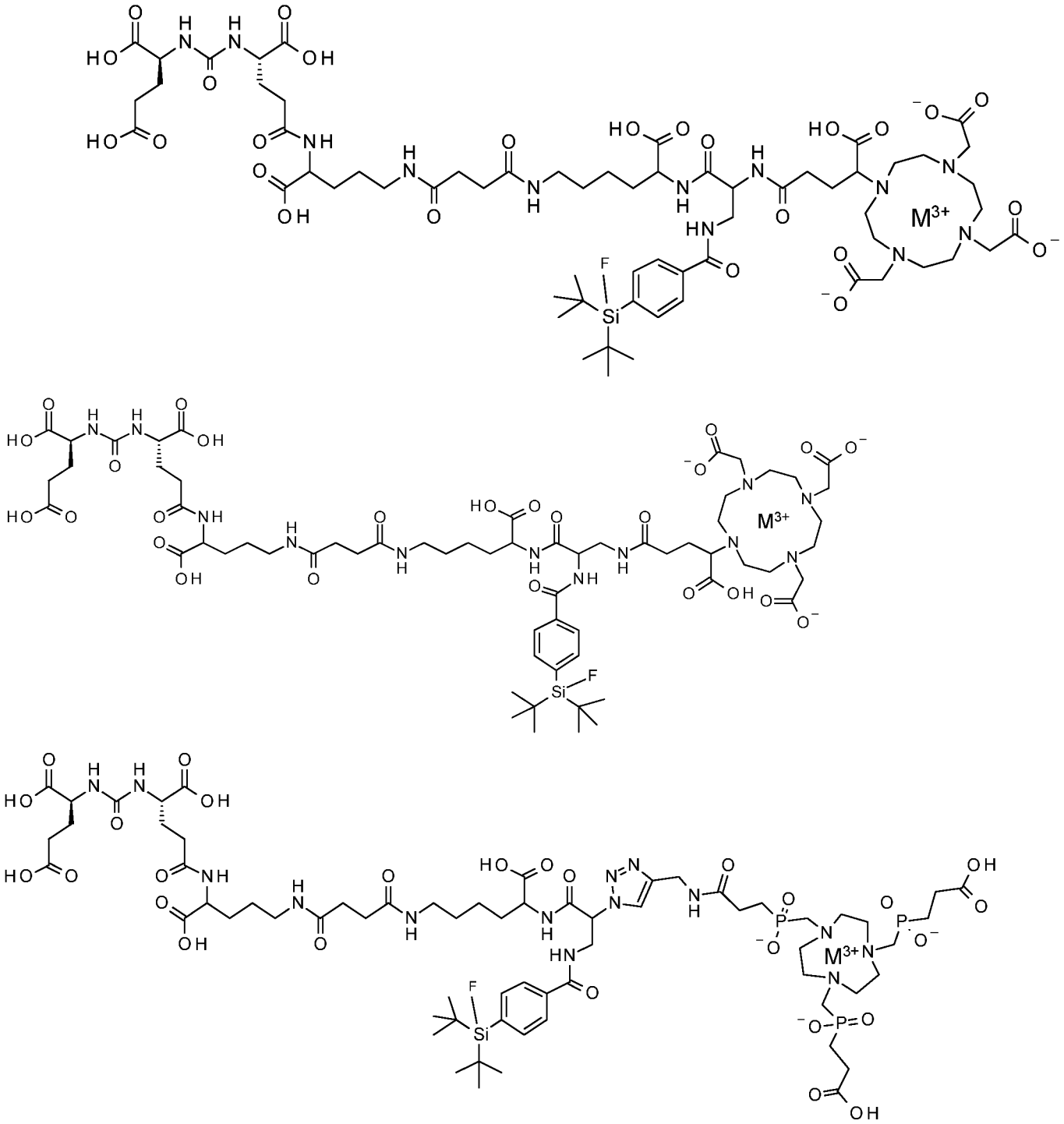
Различные количества компонентов могут быть объединены. Например, буфер может представлять собой 0,1-200 мМ цитратный буфер, имеющий pH 4,5-5,5 и до 70 мг/мл этанола. Композиция может содержать дополнительные соли для обеспечения изотоничности крови. Композиция содержит хлорид натрия.

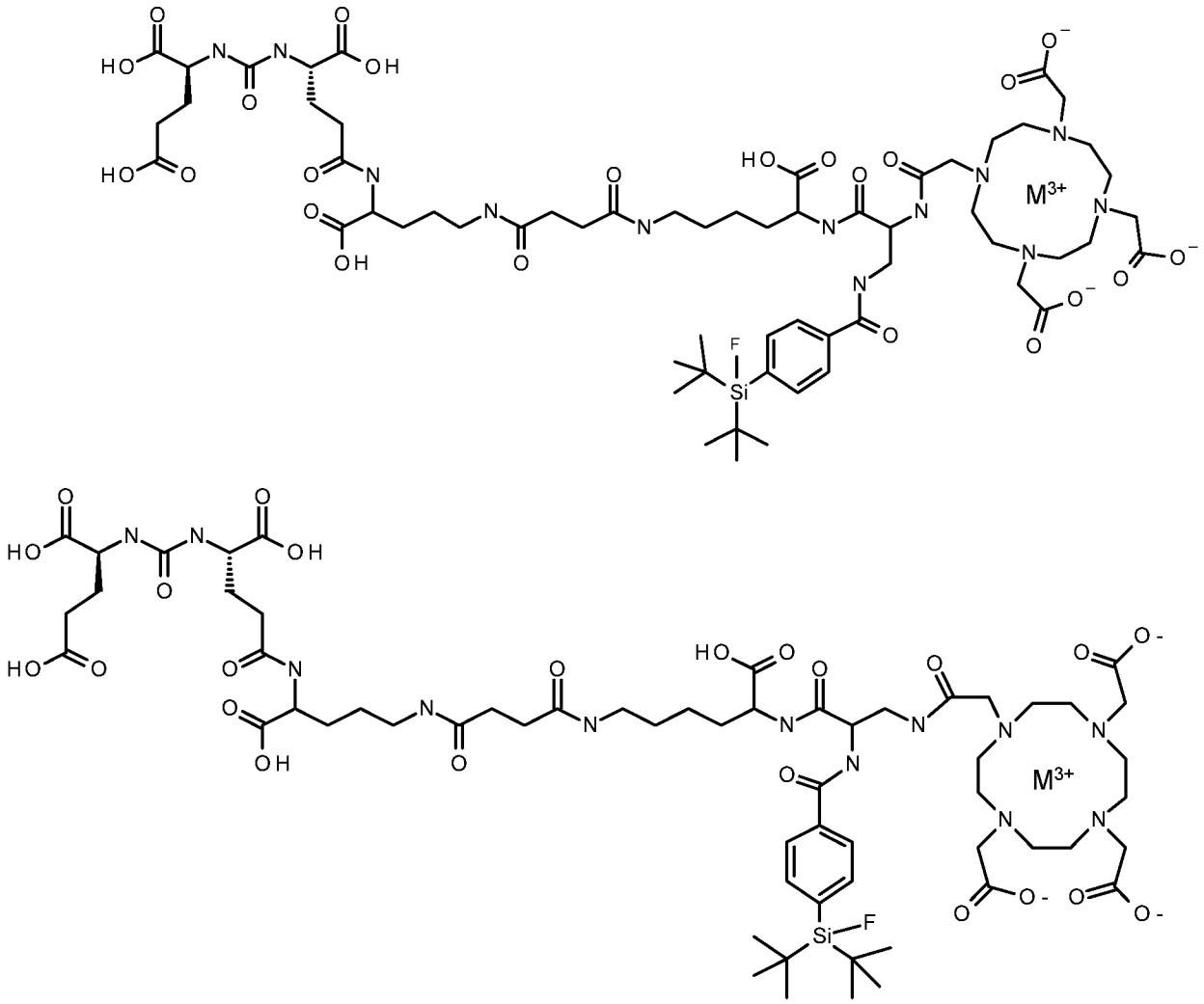
Фармацевтическая композиция может связываться с PSMA.

Фармацевтическая композиция может содержать радиогибридный агент, выбранный из:



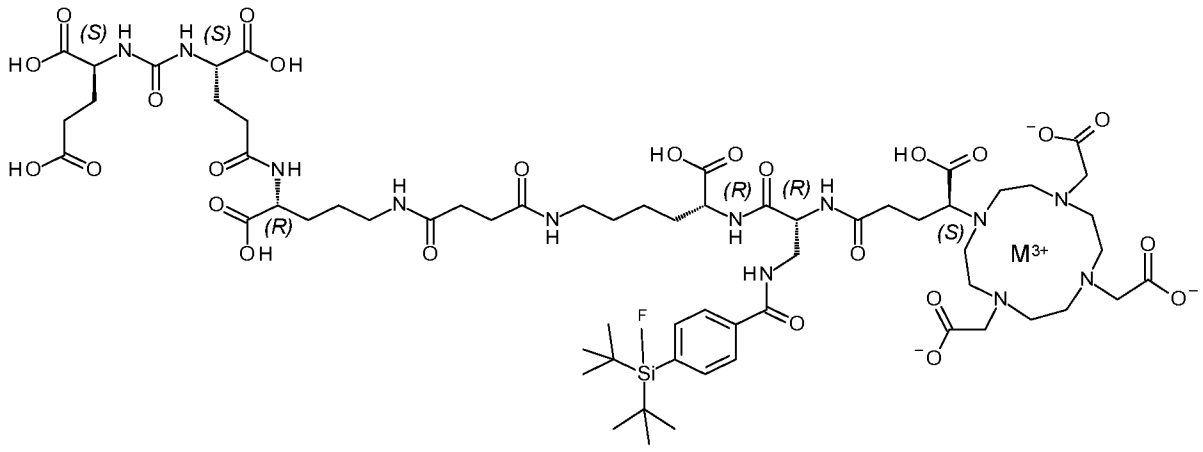






и их солей или изомеров, где M^{3+} представляет собой хелатированный радиоактивный или нерадиоактивный металл. Агенты могут быть в форме фармацевтически приемлемых солей, так что, например, их соли могут представлять собой одну или более групп, показанных как COOH.

Фармацевтическая композиция может содержать радиогибридный агент, содержащий:



или его изомер.

Фармацевтическая композиция может быть использована в качестве средства диагностики или визуализации рака.

Фармацевтическая композиция может быть использована в способе визуализации и/или диагностики рака у пациента, нуждающегося в этом. Таким образом, в настоящем документе также предложен способ визуализации и/или диагностики рака, включающий введение конъюгата, соединения или композиции по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Фармацевтическая композиция может быть применена для лечения рака.

Фармацевтическая композиция может быть применена для диагностики, визуализации или предотсвращения неоангиогенеза/ангиогенеза.

Фармацевтическая композиция может быть применена в качестве диагностического или визуализирующего агента или для применения при лечении рака, где рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак легкого, колоректальный рак или почечно-клеточный рак.

Фармацевтическая композиция содержит радиогибридный агент, имеющий три отдельных фрагмента. Три отдельных фрагмента представляют собой a) один или более лигандов, способных связываться с PSMA, (b) фрагмент акцептора фторида кремния (SIFA), который содержит ковалентную связь между кремнием и атомом фтора, и (c) одну или более хелатирующих групп, содержащих хелатированный нерадиоактивный или радиоактивный катион.

Хотя некоторые лиганды, которые способны связываться со связанной с заболеванием целевой молекулой, могут представлять собой циклические пептиды, такие циклические пептиды не являются хелатирующими группами, как предусмотрено в настоящем документе, поскольку проблема гидрофобного фрагмента SIFA не решается в отсутствие дополнительного хелатирующего фрагмента. Таким образом, радиогибриды композиций по изобретению нуждаются в гидрофильной хелатирующей группе в дополнение к лигандам, которые способны связываться с PSMA. Гидрофильная хелатирующая группа необходима для снижения гидрофобной природы радиогибридов композиций, вызванной наличием фрагмента SIFA.

Лиганд по отношению к первому аспекту изобретения определен в функциональных терминах. Это так, потому что настоящее изобретение не зависит от специфической природы лиганда в структурном отношении. Скорее, ключевым аспектом изобретения является комбинация в пределах одной молекулы акцептора фторида кремния и хелатора или хелата. Эти два структурных элемента, SIFA и хелатор, проявляют пространственную близость. Предпочтительно кратчайшее расстояние между

двумя атомами двух элементов составляет менее или равно 25 Å, более предпочтительно менее 20 Å и еще более предпочтительно менее 15 Å. Альтернативно или дополнительно, предпочтительно, чтобы не более 25 ковалентных связей разделяли атом фрагмента SIFA и атом хелатора, предпочтительно, не более 20 химических связей и еще более предпочтительно, не более 15 химических связей.

Катион в соответствии с пунктом (c) может быть радиоактивным или нерадиоактивным катионом. Примеры приведены далее. Как следствие, конъюгаты могут быть радиоактивно мечены в фрагменте SIFA или не мечены радиоактивно в фрагменте SIFA. В первом случае хелатирующая группа может быть либо комплексом холодного (нерадиоактивного) иона, либо может быть лишена любого иона. В последнем случае хелатор будет содержать радиоактивный катион.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что размещение акцептора фторида кремния поблизости от гидрофильного хелатора, такого как, но не ограничиваясь ими, DOTAGA (α-(2-карбоксиэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота) или DOTA (1,4,7,10-тетрациклододекан-N,N',N",N'"-тетрауксусная кислота), защищает или эффективно компенсирует липофильность фрагмента SIFA до такой степени, что смещает общую гидрофобность соединения в диапазоне, который делает соединение пригодным для введения in vivo.

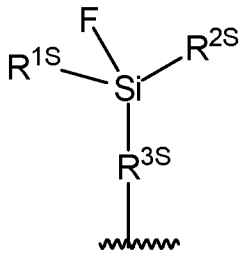
Еще одним преимуществом радиогибридов композиций, особенно радиогибридов, нацеленных на PSMA по настоящему изобретению, является их неожиданно низкое накопление в почках мышей по сравнению с другими радиофармацевтическими препаратами, нацеленными на PSMA, такими как PSMA I&T. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, это, по-видимому, комбинация структурного элемента SIFA с хелатором, которая обеспечивает неожиданное снижение накопления в почках.

В предпочтительном варианте осуществления лиганд согласно изобретению содержит или состоит из пептида, пептидомиметика или замещенной мочевины, заместителей, включая аминокислоты. Следует понимать, что лиганд, который содержит пептид или пептидомиметик, также содержит непептидную и непептидомиметическую часть. С точки зрения молекулярной массы предпочтение отдается молекулярным массам ниже 15 кДа, ниже 10 кДа или ниже 5 кДа. Соответственно, небольшие белки также охватываются термином «лиганд». Молекулы-мишени конкретно не ограничены и включают ферменты, рецепторы, эпитопы, транспортеры, молекулы клеточной поверхности и белки внеклеточного матрикса. Предпочтительными являются мишени, которые имеют отношение к заболеванию. Особенно предпочтительными являются мишени, которые являются причинно обусловленными данным заболеванием или которые

сильно сверхэкспрессируются при данном заболевании и/или ингибирование которых может оказывать благоприятный эффект у пациента, страдающего данным заболеванием. Лиганды предпочтительно представляют собой высокоаффинные лиганды с предпочтительной аффинностью, выраженной как IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования), составляющей менее 50 нМ, менее 20 нМ или менее 5 нМ.

Особенно предпочтительными являются те лиганды, которые с высокой аффинностью связываются с простатическим мембранным специфическим антигеном (PSMA).

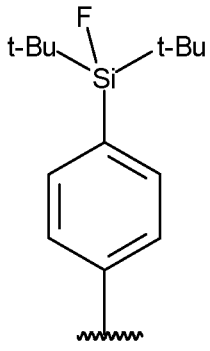
Предпочтительно, фрагмент акцептора фторида кремния (SIFA) имеет структуру, представленную формулой (I):



(I),

где F понимается как охватывающий как ^{19}F, так и ^{18}F, R^{1S} и R^{2S} независимо представляют собой линейную или разветвленную C3-C10 алкильную группу, предпочтительно, R^{1S} и R^{2S} выбраны из изопропила и трет-бутила, и более предпочтительно, R^{1S} и R^{2S} представляют собой трет-бутил; R^{3S} представляет собой углеводородную группу от C1 до C20, которая может содержать один или более ароматических и один или более алифатических фрагментов и/или до 3 гетероатомов, выбранных из O и S, предпочтительно, R^{3S} представляет собой углеводородную группу от C6 до C10, которая содержит ароматическое кольцо и которая может содержать один или более алифатических фрагментов; более предпочтительно, R^{3S} представляет собой фенильное кольцо, и наиболее предпочтительно, R^{3S} представляет собой фенильное кольцо , где Si-содержащий заместитель и связь, отмеченные пара-положением, и где фрагмент SIFA присоединен к остатку конъюгата посредством связи .

Более предпочтительно, фрагмент акцептора фторида кремния (SIFA) имеет структуру, представленную формулой (Ia):



(Ia),

где t-Bu представляет собой трет-бутильную группу;

и F охватывает как ^{19}F, так и ^{18}F.

Предпочтительная хелатирующая группа содержит по меньшей мере одну из следующих структур (i), (ii) или (iii).

(i) Макроциклическая кольцевая структура с 8-20 кольцевыми атомами, из которых 2 или более, более предпочтительно 3 или более выбраны из атомов кислорода или атомов азота. Предпочтительно 6 или менее кольцевых атомов выбраны из атомов кислорода или атомов азота. Особенно предпочтительно, чтобы 3 или 4 кольцевых атома представляли собой атомы азота или атомы кислорода. Среди атомов кислорода и азота предпочтение отдается атомам азота. В комбинации с макроциклической кольцевой структурой предпочтительная хелатирующая группа может содержать 2 или более, например, от 2 до 6, предпочтительно от 2 до 4, карбоксильных групп и/или гидроксильных групп. Среди карбоксильных групп и гидроксильных групп предпочтение отдается карбоксильным группам.

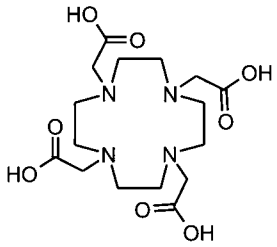
(ii) Ациклическая хелатирующая структура с открытой цепью с 8-20 атомами основной цепи (остов), из которых 2 или более, более предпочтительно 3 или более представляют собой гетероатомы, выбранные из атомов кислорода или атомов азота. Предпочтительно 6 или менее атомов остова выбраны из атомов кислорода или атомов азота. Среди атомов кислорода и азота предпочтение отдается атомам азота. Более предпочтительно, хелатирующая структура с открытой цепью представляет собой структуру, которая содержит комбинацию 2 или более, более предпочтительно 3 или более гетероатомов, выбранных из атомов кислорода или атомов азота, и 2 или более, например, от 2 до 6, предпочтительно от 2 до 4, карбоксильных групп и/или гидроксильных групп. Среди карбоксильных групп и гидроксильных групп предпочтение отдается карбоксильным группам.

iii) Разветвленная хелатирующая структур, содержащая четвертичный атом углерода. Предпочтительно четвертичный атом углерода замещен 3 идентичными хелатирующими группами в дополнение к фрагменту SIFA/лиганд. Замещенные хелатные группы могут содержать амид. Замещенные хелатирующие группы могут содержать ароматическую группу. Замещенные хелатирующие группы могут содержать гидроксипиридинон.

В предпочтительных конкретных примерах хелатирующая группа представляет собой остаток хелатирующего агента, выбранного из бис(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекана (CBTE2a), циклогексил-1,2-диаминтетрауксусной кислоты (CDTA), 4-(1,4,8,11-тетраазациклотетрадек-1-ил)-метилбензойная кислота (CPTA), N'-[5-[ацетил(гидрокси)амино]пентил]-N-[5-[[4-[5-аминопентил-(гидрокси)амино]-4-оксобутаноил]амино]пентил]-N-гидроксибутандиамида (DFO), 4,11-бис(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекана (DO2A) 1,4,7,10-тетрациклододекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусной кислоты (DOTA), α-(2-карбоксиэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислоты (DOTAGA), 1,4,7,10-тетраазациклододекана N,N',N'',N'''1,4,7,10-тетра(метилен)фосфоновой кислоты (DOTMP), N,N'-дипиридоксилэтилендиамин-N,N'-диацетат-5,5'-бис(фосфат) (DPDP), диэтилентриамин N,N',N''пента(метилен)фосфоновой кислоты (DTMP), диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA), этилендиамин-N,N'-тетрауксусной кислоты (EDTA), этиленгликоль-O,O-бис(2-ам иноэтил)-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты (EGTA), N,N-бис(гидроксибензил)-этилендиамин-N,N'-диуксусной кислоты (HBED), гидроксиэтилдиаминтриуксусной кислоты (HEDTA), 1-(п-нитробензил)-1,4,7,10-тетраазациклодекан-4,7,10-триацетат (HP-DOA3), 6-гидразинил-N-метилпиридин-3-карбоксамида (HYNIC), хелаторов тетра-3-гидрокси-N-метил-2-пиридиноа (4-((4-(3-(бис(2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксамидо)этил)амино)-2-((бис(2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксамидо)этил)амино)метил)пропил)фенил)амино)-4-оксобутановой кислоты), сокращенно как Me-3,2-HOPO, 1,4,7-триазациклононан-1-янтарная кислота-4,7-диуксусной кислоты (NODASA), 1-(1-карбокси-3-карбоксипропил)-4,7-(карбокси)-1,4,7-триазациклононан (NODAGA), 1,4,7-триазациклононантриуксусной кислоты (NOTA), 4,11-бис(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекана (TE2A), 1,4,8,11-тетраазациклододекан-1,4,8,11-тетрауксусной кислоты (TETA), трис(гидроксипиридинона) (THP), терпиридин-бис(метиленаминтетрауксусной кислоты (TMT), 1,4,7-триазациклононан-1,4,7-трис[метилен(2-карбоксиэтил)фосфиновой кислоты]

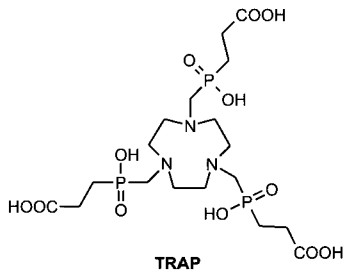
(TRAP), 1,4,7,10-тетраазациклотридекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусной кислоты (TRITA), 3-[[4,7-бис[[2-карбоксиэтил(гидрокси)фосфорил]метил]-1,4,7-триазонан-1-ил]метил-гидроксифосфорил]пропановой кислоты и триэтилентетрааминогексауксусной кислоты (TTHA), остаток которого получают путем ковалентного связывания карбоксильной группы, содержащейся в хелатирующем агенте, с остальной частью конъюгата посредством сложноэфирной или амидной связи.

Конкретные хелаторы показаны ниже:



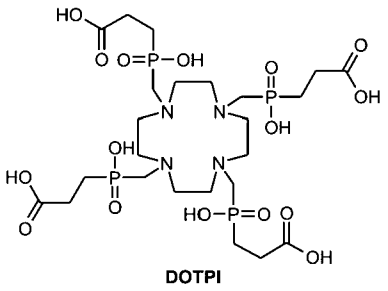
DOTA

,

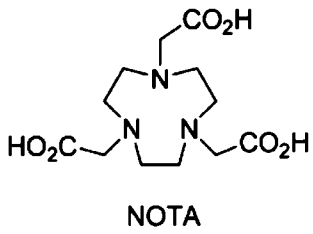


TRAP

,

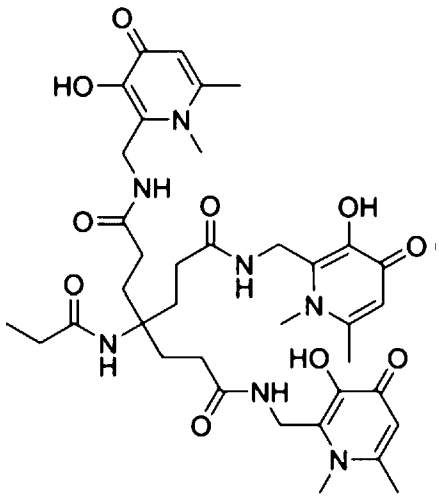


DOTPI



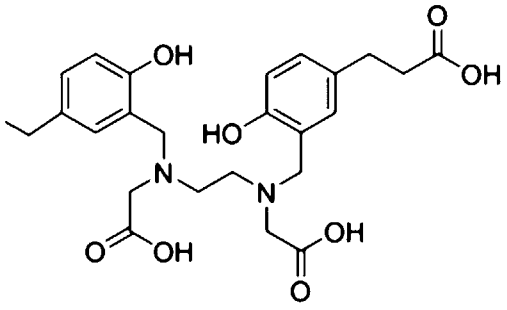
NOTA

,

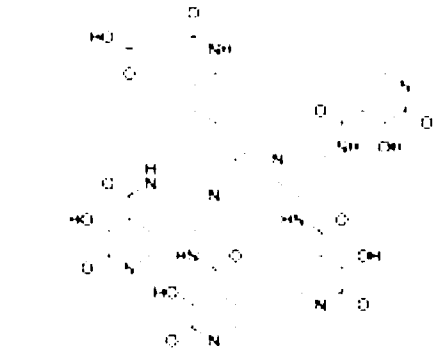


,

THP



HBED



Me-3,2-HOPO

Среди вышеуказанных иллюстративных хелатирующих агентов особое предпочтение отдается хелатирующему агенту, выбранному из TRAP, DOTA и DOTAGA.

Металлические или катионно-хелатирующие макроциклические и ациклические соединения хорошо известны в данной области техники и доступны у ряда производителей. Хотя хелатирующий фрагмент в соответствии с настоящим изобретением конкретно не ограничен, следует понимать, что многочисленные фрагменты могут быть использованы специалистом в данной области техники в готовом виде без дополнительных ограничений.

Хелатирующая группа может содержать хелатированный катион, который является нерадиоактивным.

Предпочтительными примерами катионов, которые могут быть хелатированы хелатирующей группой, являются нерадиоактивные катионы Sc, Cr, Mn, Co, Fe, Ni, Cu, Ga, Zr, Y, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, In, Sn, Te, Pr, Pm, Tb, Sm, Gd, Tb, Ho, Dy, Er, Yb, Tm, Lu, Re, Pt, Hg, Au, Pb At, Bi, Ra, Ac, Th; более предпочтительно катионы Sc, Cu, Ga, Y, In, Tb, Ho, Lu, Re, Pb, Bi, Ac, Th и Er. Катион может представлять собой Ga. Катион может представлять собой Lu.

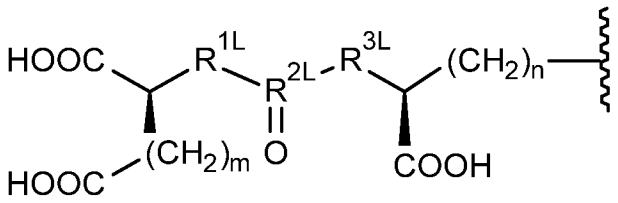
Хелатирующая группа может содержать хелатированный катион, который является радиоактивным.

Предпочтительными примерами катионов, которые могут быть хелатированы хелатирующей группой, являются катионы ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{51}Cr, ^{52}mMn, ^{58}Co, ^{52}Fe, ^{56}Ni, ^{57}Ni, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{66}Ga, ^{67}Ga ^{68}Ga, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{89}Y, <Tc, ^{99}mTc, ^{97}Ru, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{111}Ag,^{110}mIn, ^{111}In, ^{113}mIn, ^{114}mIn, ^{117}mSn, ^{121}Sn, ^{127}Te, ^{142}Pr, ^{143}Pr, ^{149}Pm, ^{151}Pm, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{161}Tb, ^{153}Sm, ^{157}Gd, ^{161}Tb, ^{166}Ho, ^{165}Dy, ^{169}Er, ^{169}Yb, ^{175}Yb, ^{172}Tm, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{191}Pt, ^{197}Hg, ^{198}Au, ^{199}Au, ^{212}Pb, ^{203}Pb, ^{211}At, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{225}Ac, ^{227}Th, катионная

молекула, содержащая ^{18}F или катион, такой как ^{18}F-$[AlF]^{2+}$; более предпочтительно катионы ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{90}Y, ^{111}In, ^{161}Tb, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{188}Re, ^{212}Pb, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{225}Ac и ^{227}Th или катионная молекула, содержащая ^{18}F. Катионы могут быть выбраны из Lu-177, Y-90 или Ac-225. Предпочтительными катионами могут быть изотопы, излучающиепозитроны, такие как ^{68}Ga.

Соответственно, лиганд предпочтительно способен связываться с простатическим мембранным специфическим антигеном (PSMA).

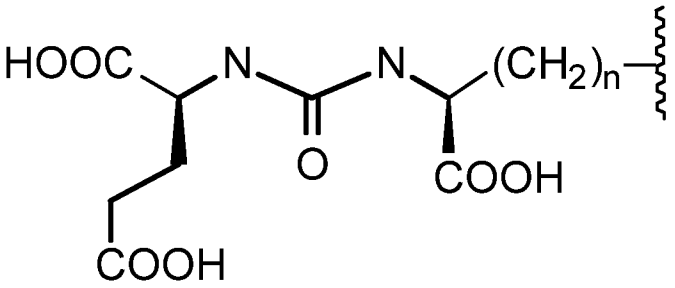
Более предпочтительно, лиганд имеет структуру, представленную формулой (II):



(II),

где m представляет собой целое число от 2 до 6, предпочтительно от 2 до 4, более предпочтительно 2; n представляет собой целое число от 2 до 6, предпочтительно от 2 до 4, более предпочтительно 2 или 3; R^{1L} представляет собой CH_2, NH или O, предпочтительно NH; R^{3L} представляет собой CH_2, NH или O, предпочтительно NH; R^{2L} представляет собой C или P(OH), предпочтительно C; и где лиганд присоединен к остальной части конъюгата посредством связи, обозначенной ~~~~.

Лиганд может иметь структуру, представленную формулой (IIa):



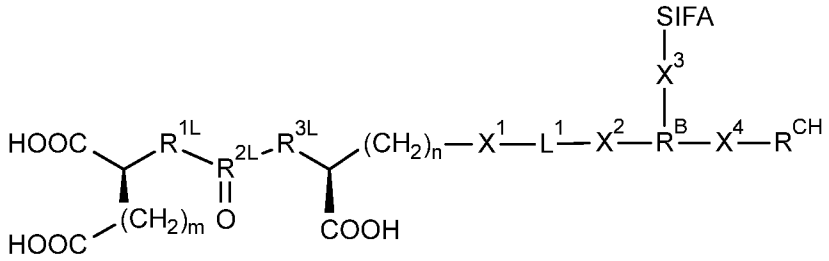
(IIa),

где n представляет собой целое число от 2 до 6; и где лиганд присоединен к остальной части конъюгата посредством связи, обозначенной ~~~~.

В данной области техники известен ряд связующих веществ PSMA, которые подходят в соответствии с настоящим изобретением. Вышеуказанный предпочтительный

вариант осуществления представляет собой структурное определение предпочтительной группы связующих веществ PSMA.

Особенно предпочтительно, чтобы конъюгат по первому аспекту представлял собой соединение формулы (III):



(III)

или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанных соединений, где:

SIFA представляет собой фрагмент акцептора фторида кремния (SIFA), который имеет ковалентную связь между атомом кремния и атомом фтора и который мечен ^{18}F; предпочтительно SIFA представляет собой фрагмент SIFA формулы (I) и более предпочтительно формулы (Ia), определенной выше;

m представляет собой целое число от 2 до 6, предпочтительно 2 или 3, более предпочтительно 2;

n представляет собой целое число от 2 до 6, предпочтительно 2 или 3, более предпочтительно 2 или 4;

R^{1L} представляет собой CH_2, NH или O, предпочтительно NH;

R^{3L} представляет собой CH_2, NH или O, предпочтительно NH;

R^{2L} представляет собой C или P(OH), предпочтительно C;

X^1 выбран из амидной связи, простоэфирной связи, простотиоэфирной связи, сложноэфирной связи, сложнотиоэфирной связи, мостика мочевины и аминной связи, предпочтительно амидной связи;

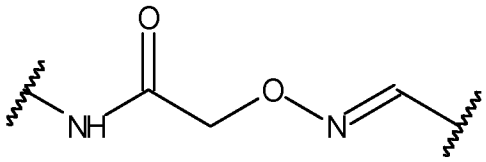
X^2 выбран из амидной связи, простоэфирной связи, простотиоэфирной связи, сложноэфирной связи, сложнотиоэфирной связи, мостика мочевины и аминной связи, предпочтительно амидной связи;

L^1 представляет собой двухвалентную связующую группу со структурой, выбранной из олигоамида, простого олигоэфира, простого олиготиоэфира, сложного олигоэфира, сложного олиготиоэфира, олигомочевины, олиго(простого эфира-амида), олиго(простого тиоэфира-амида), олиго(сложного эфира-амида), олиго(сложного тиоэфира-амида), олиго(мочевины-амида), олиго(простого эфира-простого тиоэфира),

олиго(простого эфира-сложного эфира), олиго(простого эфира-сложного тиоэфира), простого олигоэфира-мочевины), олиго(простого тиоэфира-сложного эфира), олиго(простого тиоэфира-сложного тиоэфира), олиго(простого тиоэфира-мочевины), олиго(сложного эфира-сложного тиоэфира), олиго(сложного эфира-мочевины) и олиго(сложного тиоэфира-мочевины), предпочтительно со структурой, выбранной из олигоамида и олиго(сложного эфира-амида).

L^1 может быть необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из –OH, $-OCH_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-NH_2$ и $-NHC(NH)NH_2$.

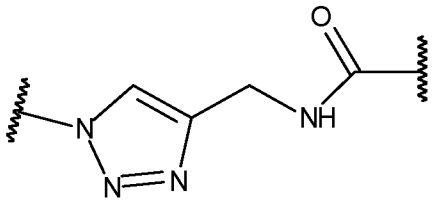
X^3 выбран из амидной связи и сложноэфирной связи, простого эфира, амина и линкерной группы формулы:



,

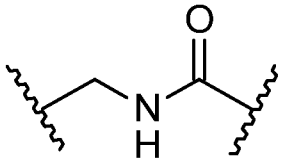
где связь, обозначенная ~~~~ в NH группе, связана с R^B, а другая связь, обозначенная ~~~~, связана с SIFA; предпочтительно X^3 представляет собой амидную связь; R^B представляет собой трехвалентную группу связывания.

X^4 выбран из амидной связи, простоэфирной связи, простотиоэфирной связи и сложноэфирной связи, сложнотиоэфирной связи, мостика мочевины, аминовой связи, линкерной группы формулы:



,

где амидная связь, обозначенная ~~~~, образована хелатирующей группой, а другая связь, обозначенная ~~~~, связана с R^B; и линкерная группа формулы:



,

где связь, обозначенная ~~~, на карбонильном конце, образуется хелатирующей группой, а другая связь, обозначенная ~~~, связана с R^B; предпочтительно X^4 представляет собой амидную связь.

R^{CH} представляет собой хелатирующую группу, содержащую хелатированный нерадиоактивный или нерадиоактивный катион, предпочтительно нерадиоактивный или радиоактивный катион металла, где предпочтительные варианты осуществления указанной хелатирующей группы и необязательного хелатированного катиона являются такими, как определено выше.

Термин «олиго», используемый в обозначениях олигоамида, простого олигоэфира, простого олиготиоэфира, сложного олигоэфира, сложного олиготиоэфира, олигомочевины, олиго(простого эфира-амида), олиго(простого тиоэфира-амида), олиго(сложного эфира-амида), олиго(сложного тиоэфира-амида), олиго(мочевины-амида), олиго(простого эфира-простого тиоэфира), олиго(простого эфира-сложного эфира), олиго(простого эфира-сложного тиоэфира), олиго(простого эфира-мочевины), олиго(простого тиоэфира-сложного эфира), олиго(простого тиоэфира-сложного тиоэфира), олиго(простого тиоэфира-мочевины), олиго(сложного эфира-сложного тиоэфира), олиго(сложного эфира-мочевины) и олиго(сложного тиоэфира-мочевины) предпочтительно следует понимать как относящиеся к группе, где от 2 до 20, более предпочтительно, где от 2 до 10 субъединиц связаны типами связей, указанными в тех же условиях. Как будет понятно специалисту в данной области техники, если в скобках указаны два различных типа связей, оба типа связей содержатся в соответствующей группе (например, в «олиго(сложный эфир-амид)», содержатся сложноэфирные связи и амидные связи).

Предпочтительно L^1 содержит в общей сложности от 1 до 5, более предпочтительно в общей сложности от 1 до 3 и наиболее предпочтительно в общей сложности 1 или 2 амидных и/или сложноэфирных связей, предпочтительно амидных связей, в пределах своего остова.

Таким образом, термин олигоамид описывает фрагмент, имеющий цепь CH_2 или CHR групп, перемежающихся с группами, выбранными из NHCO или CONH. В каждом случае фрагмент R представляет собой необязательный заместитель, выбранный из –OH, -OCH_3, -COOH, -$COOCH_3$, -NH_2 и -$NHC(NH)NH_2$.

Также предпочтительно, чтобы -X^1-L^1-X^2-представлял собой одну из следующих структур (L-1) и (L-2):

-NH-C(O)-R^6-C(O)-NH-R^7-NH-C(O)- (L-1)

-C(O)-NH-R^8-NH-C(O)-R^9-C(O)-NH-R^{10}-NH-C(O)- (L-2),

где R^6-R^{10} независимо выбраны из C2-C10 алкилена, предпочтительно линейного C2-C10 алкилена, каждая из алкиленовых групп может быть замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из –OH, -OCH_3, -COOH, -$COOCH_3$, -NH_2 и -$NHC(NH)NH_2$.

Особенно предпочтительно, чтобы общее количество атомов углерода в R^6 и R^7 составляло от 4 до 20, более предпочтительно от 4 до 16, без атомов углерода, содержащихся в необязательных заместителях. Особенно предпочтительно, чтобы общее количество атомов углерода в R^8-R^{10} составляло от 6 до 20, более предпочтительно от 6 до 16, без атомов углерода, содержащихся в необязательных заместителях.

Особенно предпочтительно, чтобы -X^1-L^1-X^2-представлял собой одну из следующих структур (L-3) и (L-4):

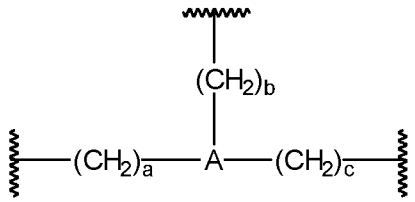
-NH-C(O)-R^{11}-C(O)-NH-R^{12}-CH(COOH)-NH-C(O)- (L-3)

-C(O)-NH-CH(COOH)-R^{13}-NH-C(O)-R^{14}-C(O)-NH-R^{15}-CH(COOH)-NH-C(O)- (L-4),

где R^{11}-R^{15} независимо выбраны из C2-C8 алкилена, предпочтительно линейного C2-C8 алкилена.

Особенно предпочтительно, чтобы общее количество атомов углерода в R^{11} и R^{12} или R^{13}-R^{15}, соответственно, составляло от 8 до 18, более предпочтительно от 8 до 12, еще более предпочтительно 9 или 10.

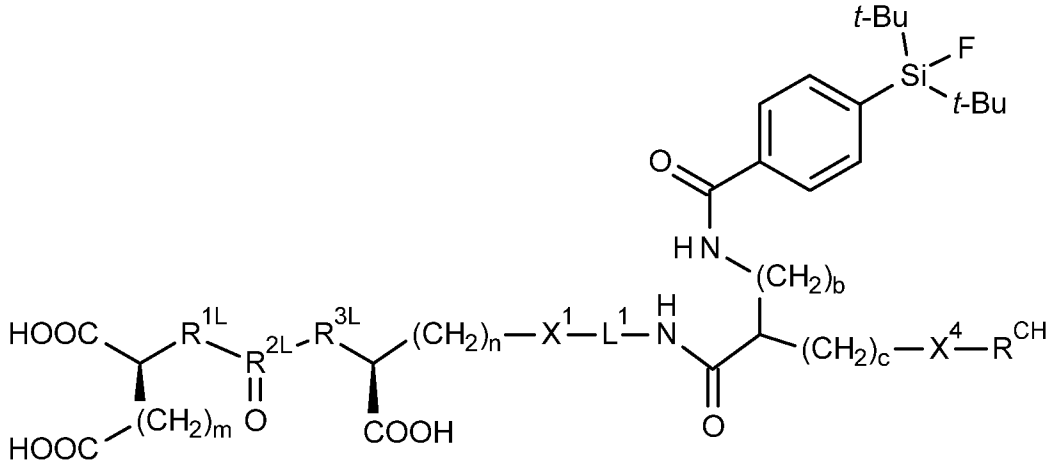
Предпочтительно R^B имеет структуру, представленную формулой (IV):



(IV),

где: A выбран из N, CR^{16}, где R^{16} представляет собой H или C1-C6 алкил, и 5-7-членную карбоциклическую или гетероциклическую группу; предпочтительно A выбран из N и CH, и более предпочтительно A представляет собой CH; связь, обозначенная ~~~~, на $(CH_2)_a$, образована с X^2, и представляет собой целое число от 0 до 4, предпочтительно 0 или 1, и наиболее предпочтительно 0; связь, обозначенная ~~~~, на $(CH_2)_b$, образована с X^3, и b представляет собой целое число от 0 до 4, предпочтительно от 0 до 2, и более предпочтительно 0 или 1; и связь, обозначенная ~~~~, на $(CH_2)_c$, образована с X^4, и c представляет собой целое число от 0 до 4, предпочтительно от 0 до 2, и более предпочтительно 0 или 1.

Еще более предпочтительным в качестве конъюгата в соответствии с изобретением является соединение формулы (IIIa):



(IIIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, где m, n, R^{1L}, R^{2L}, R^{3L}, X^1, L^1, b, c, X^4 и R^{CH} являются такими, как определено выше, включая все предпочтительные его варианты осуществления.

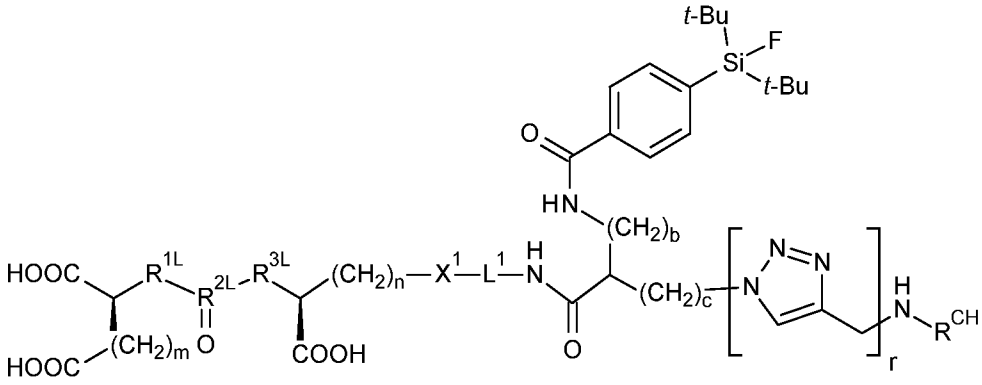
Предпочтительно для соединения формулы (IIIa) b+c составляет 1 или более.

Также предпочтительно для соединения формулы (IIIa) составляет b+c составляет 3 или менее.

Более предпочтительным для соединения формулы (IIIa) b составляет 1, а c составляет 0.

Также предпочтительно для соединения формулы (III), что $-X^4-R^{CH}$ представляет собой остаток хелатирующего агента, выбранного из DOTA и DOTAGA, связанного с одной из его карбоксильных групп посредством амидной связи с остальной частью конъюгата.

В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (III) указанное соединение представляет собой соединение формулы (IIIb):



(IIIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, где m, n, R^{1L}, R^{2L}, R^{3L}, X^1, L^1, b, c, X^4 и R^{CH} являются такими, как определено выше; и r составляет 0 или 1.

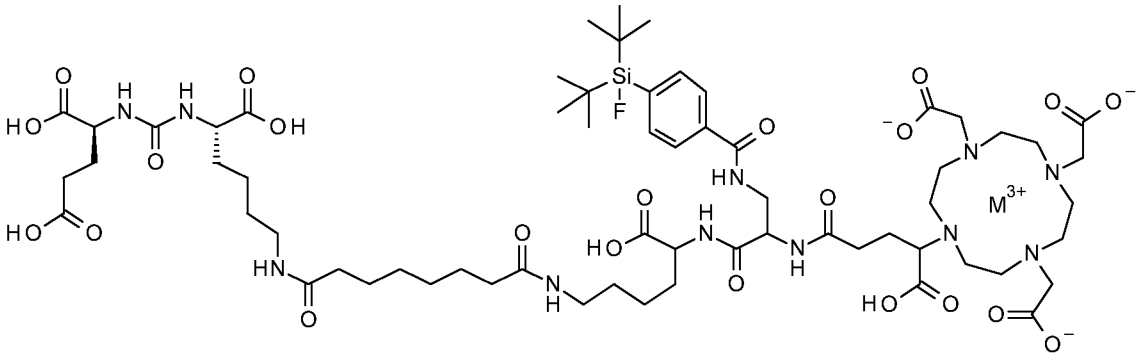
Особенно предпочтительно, чтобы $–N(H)-R^{CH}$ представлял собой остаток хелатирующего агента, выбранного из DOTA и DOTAGA, связанного с одной из его карбоновых групп посредством амидной связи с остальной частью конъюгата.

Для использования в PET-визуализации (PET - позитронно-эмиссионная томография) радиогибриды композиций требуют наличия атома, излучающего позитроны. Радиогибриды композиций включают ^{18}F для медицинского применения. Наиболее предпочтительными радиогибридами согласно настоящему изобретению являются, где F включает ^{18}F, а M^{3+} относится к нерадиоактивному или радиоактивному катиону металла.

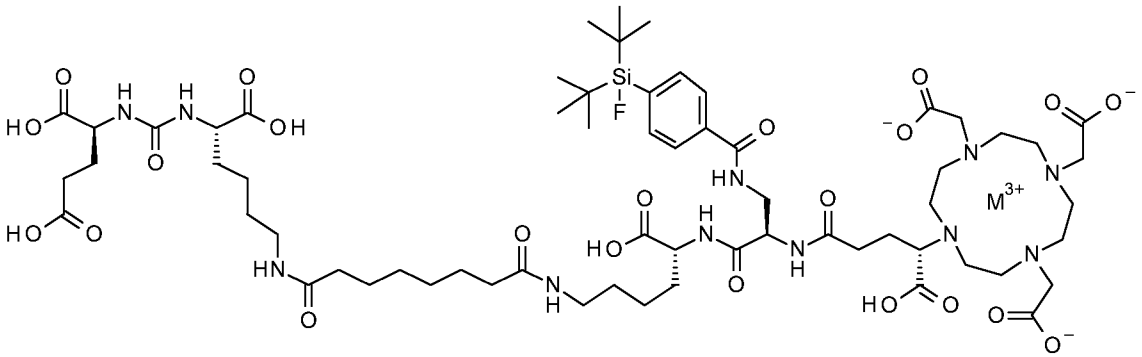
В то время как структуры, показанные в данном документе, имеют COOH-группы, pH раствора влияет на то, являются ли группы солями или кислотами. Некоторые из кислотных групп могут представлять собой заряженные соли. Таким образом, соединения, описанные в настоящем документе, включают карбоксилатные соли показанных

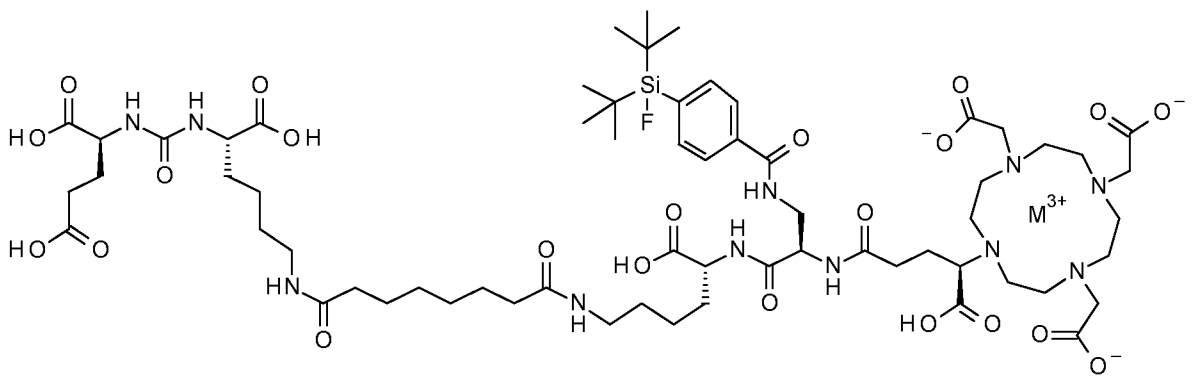
соединений. В настоящий документ включены композиции соединений, указанных ниже, или их солей:

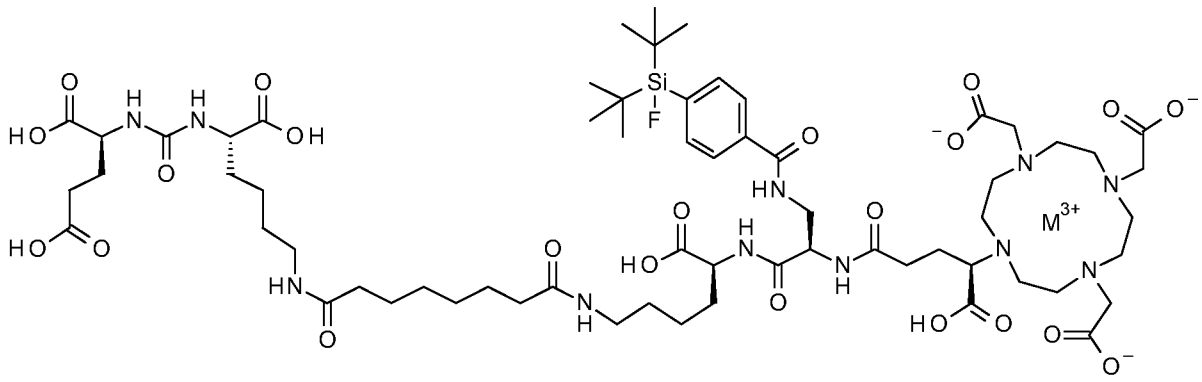
PSMA-SIFA1 (5)

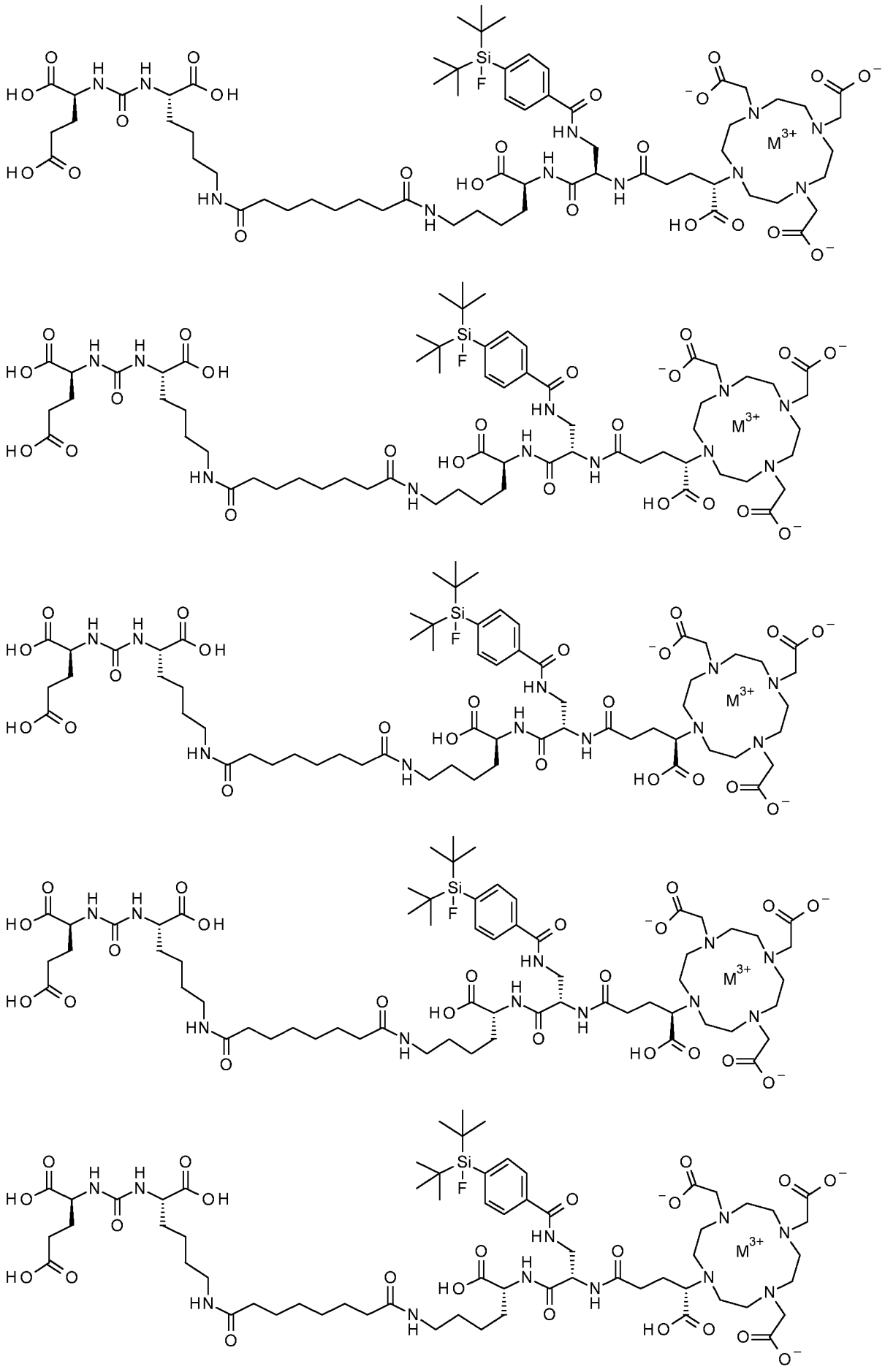


и их изомеров:

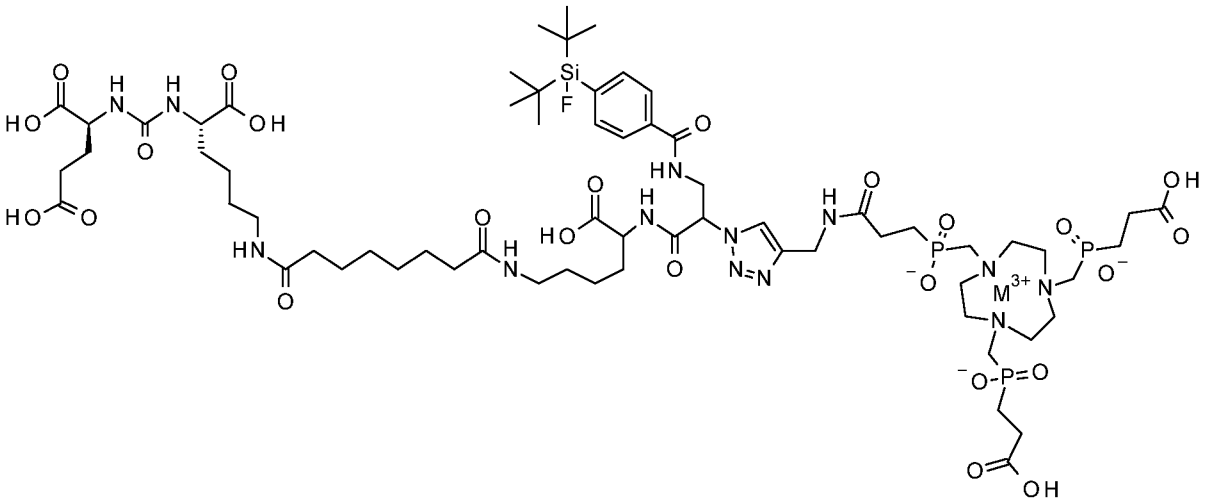




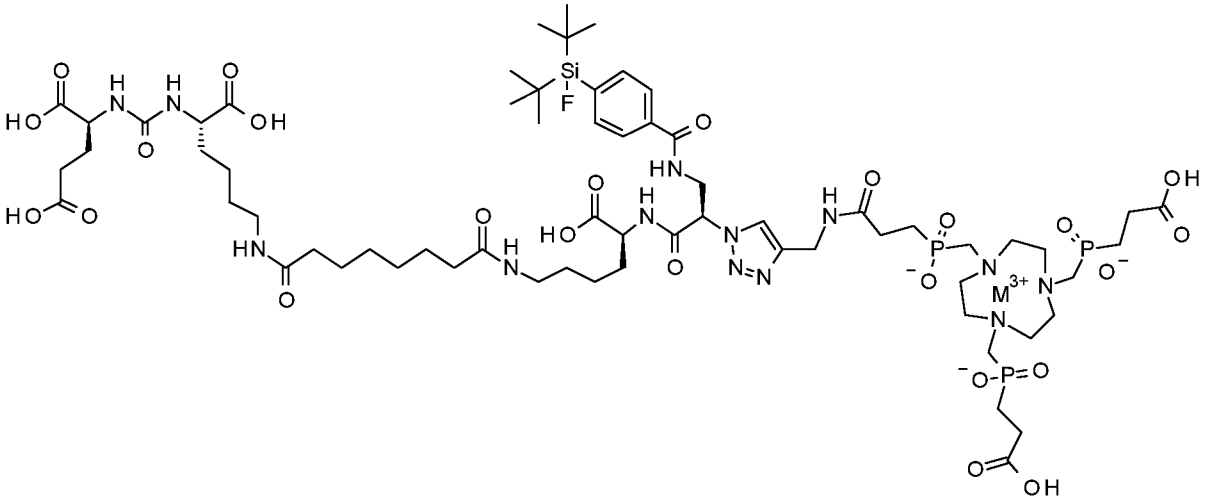


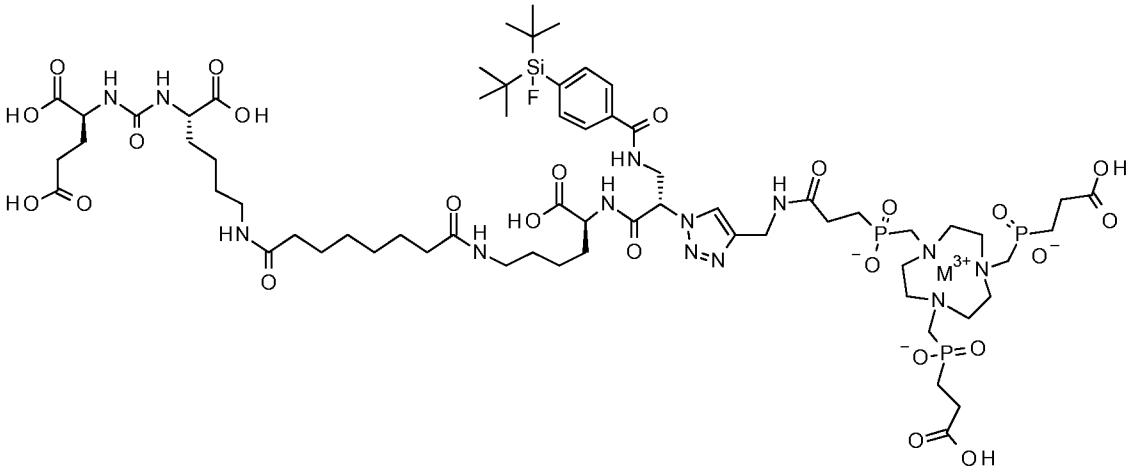


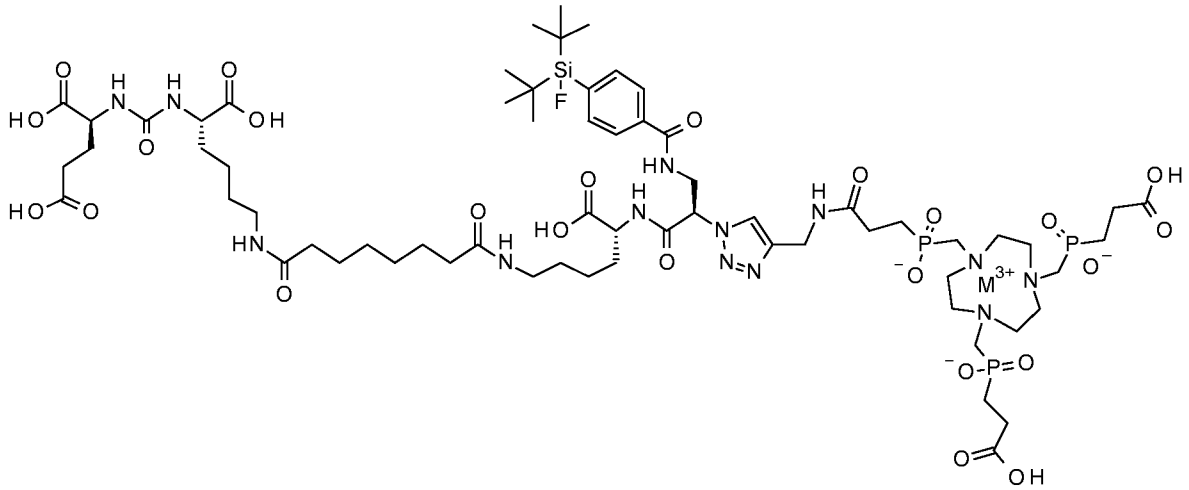
PSMA-SIFA2 (6)

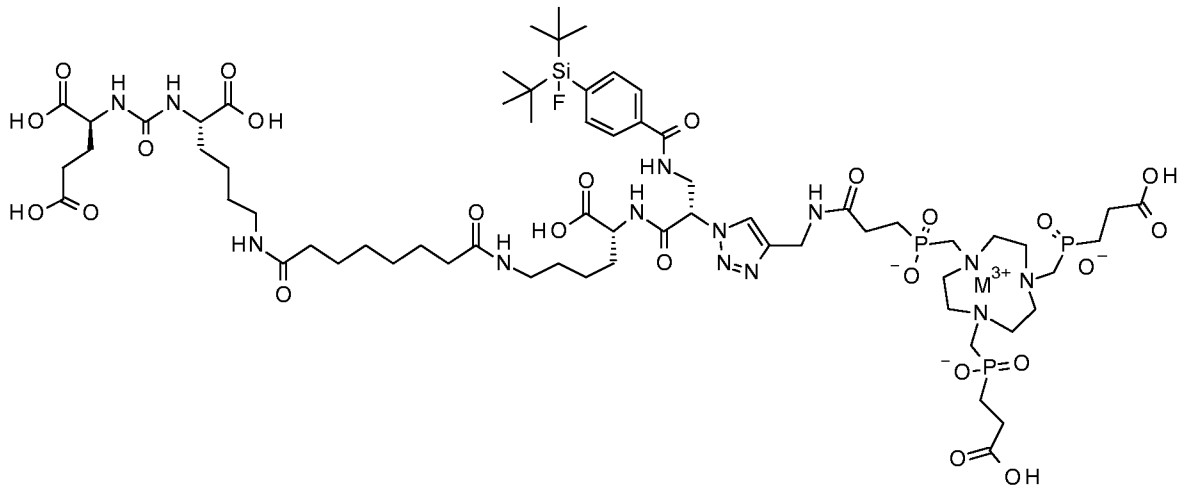


и их изомеров

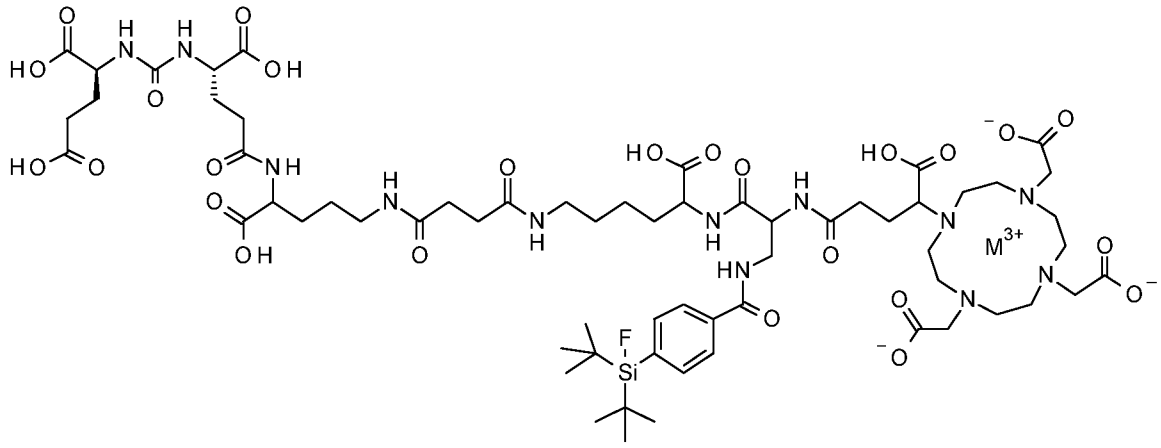




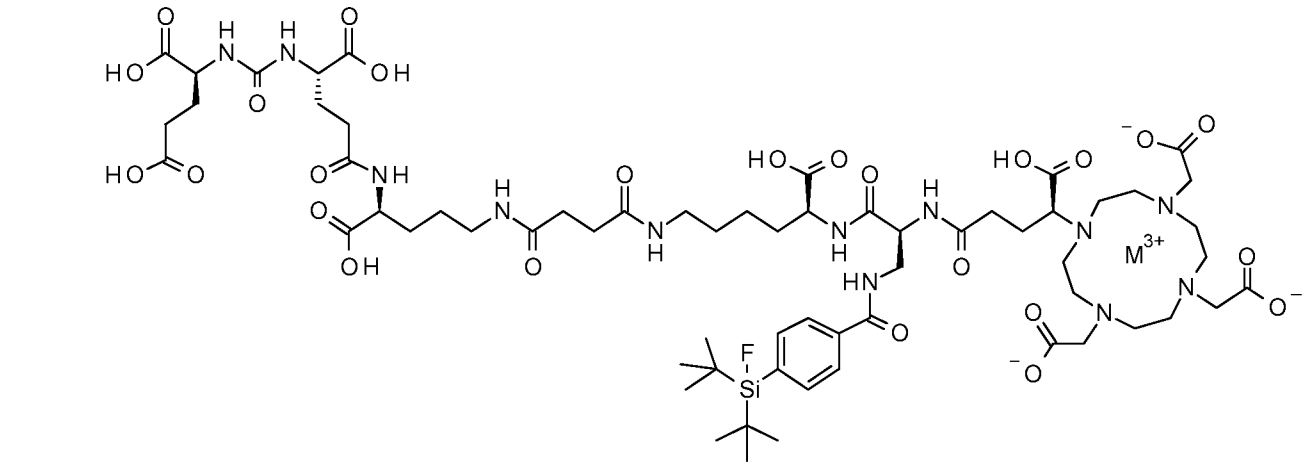


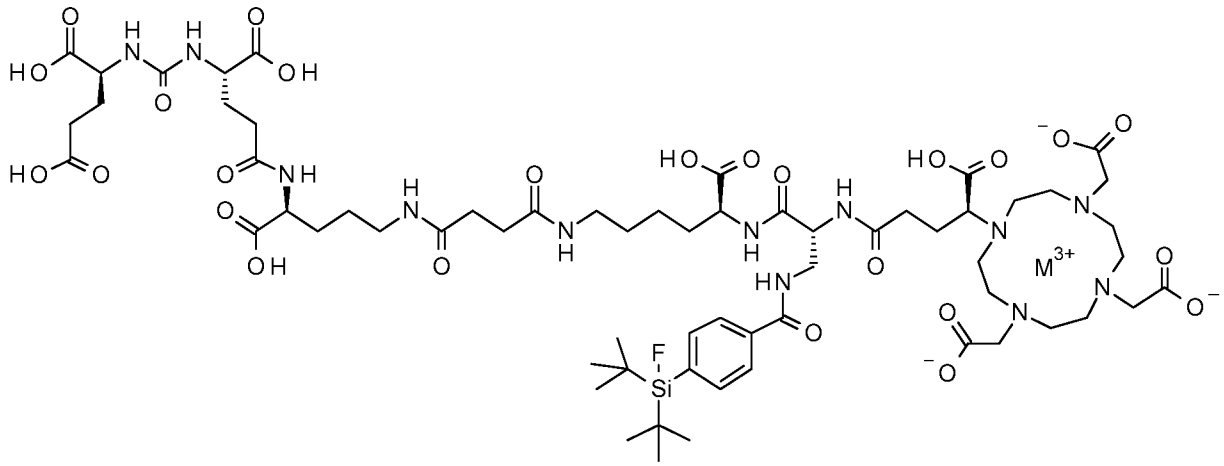


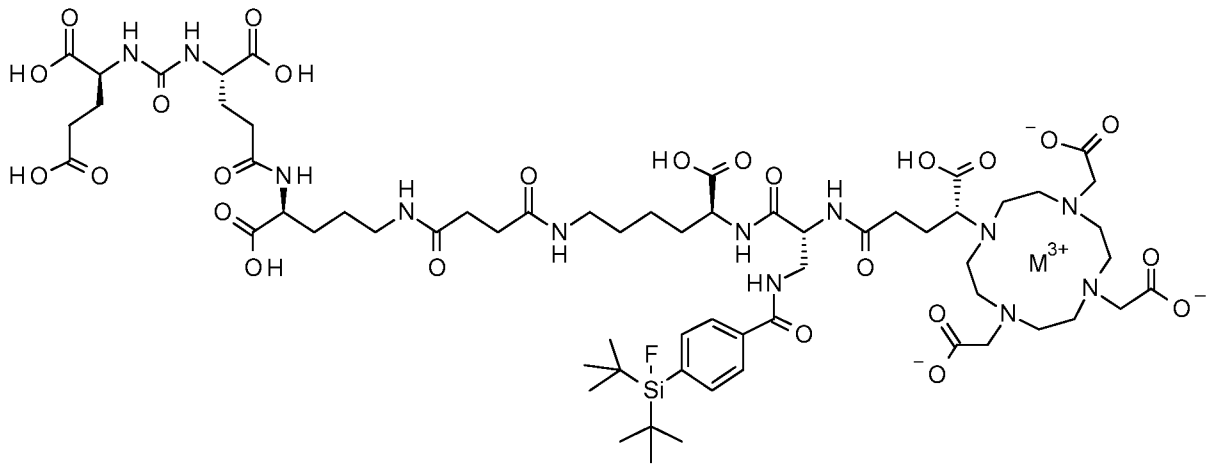
PSMA-SIFA3 (7)

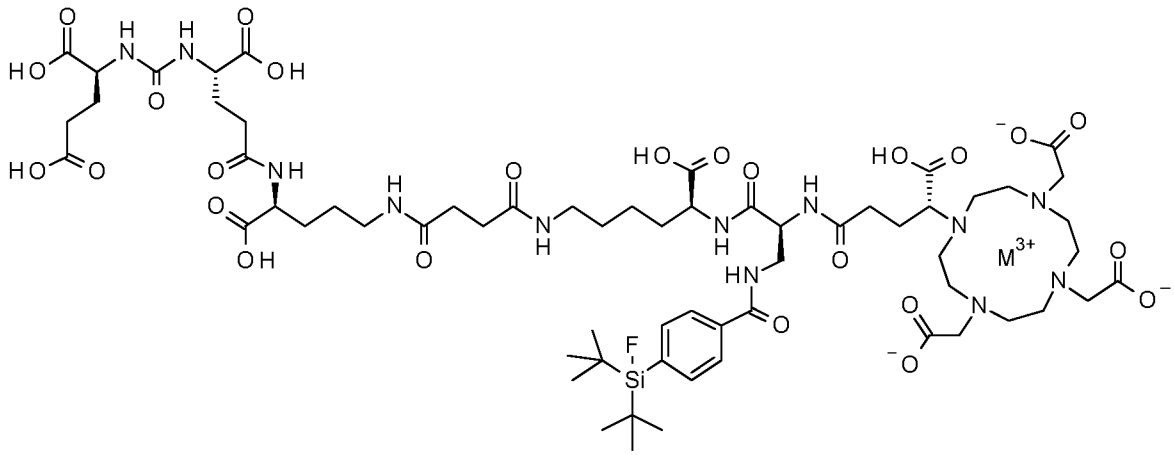


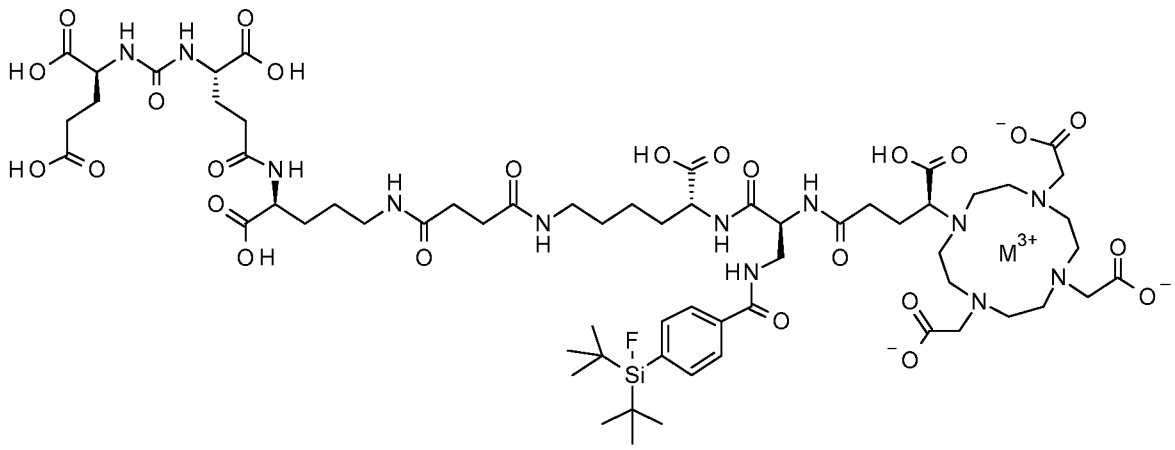
и их изомеров

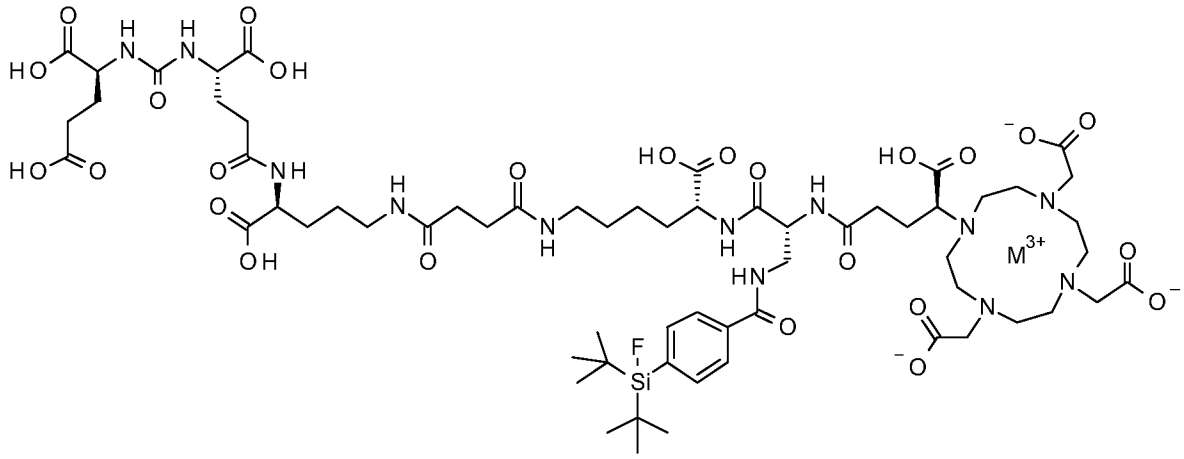


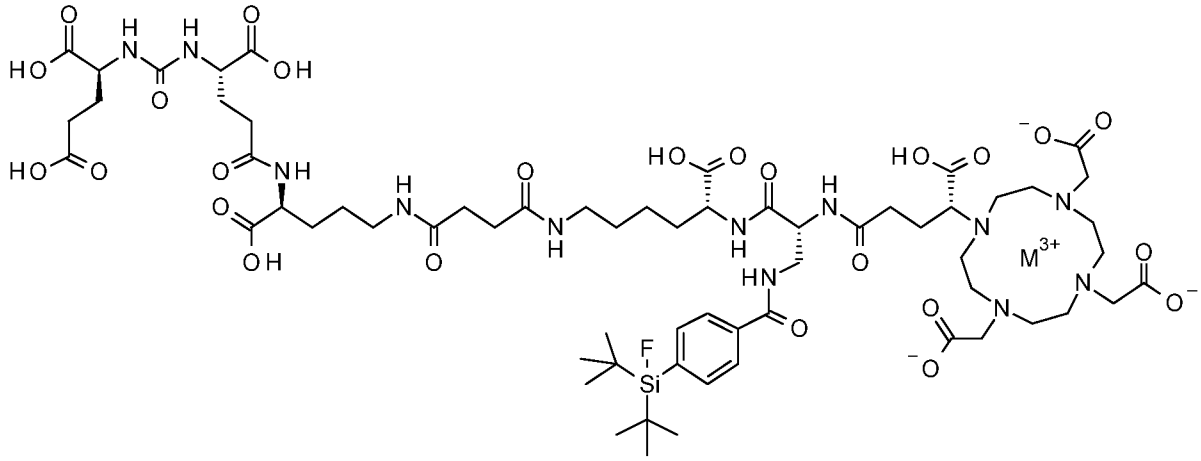


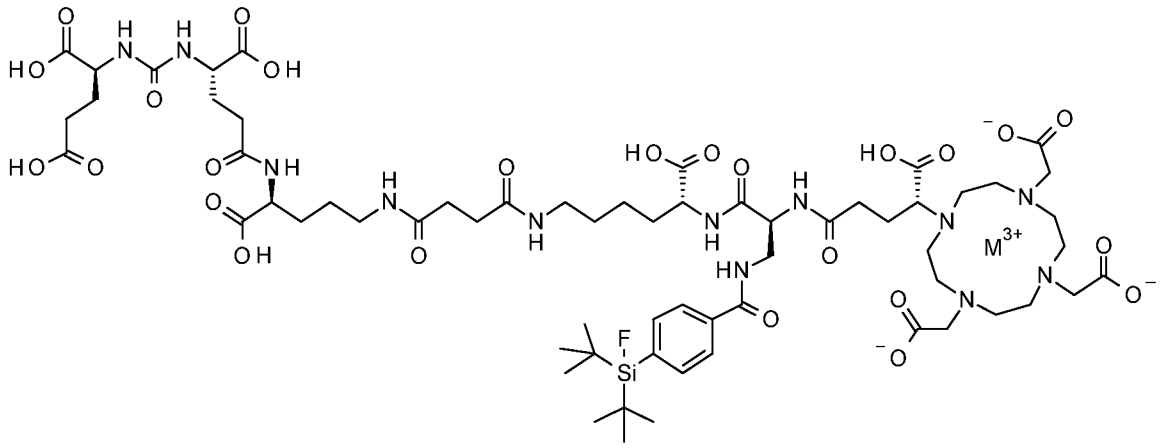


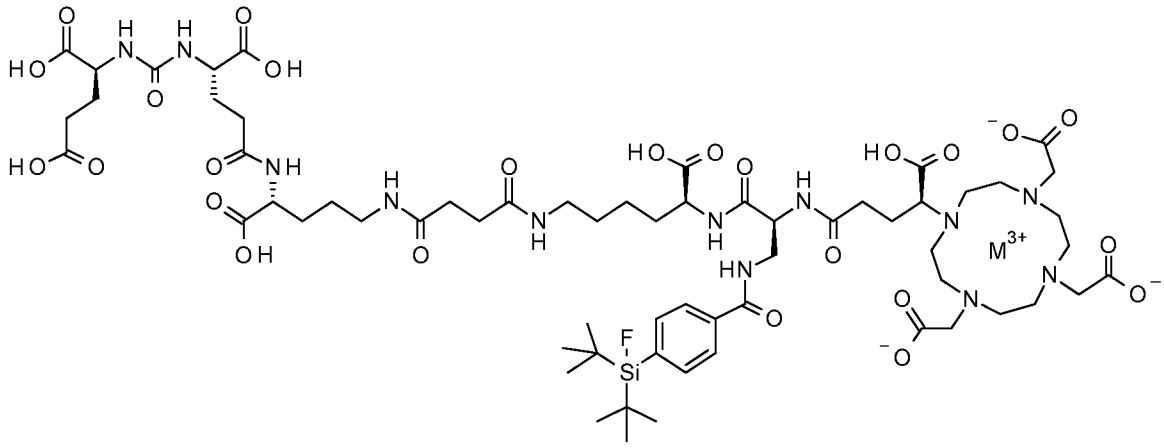


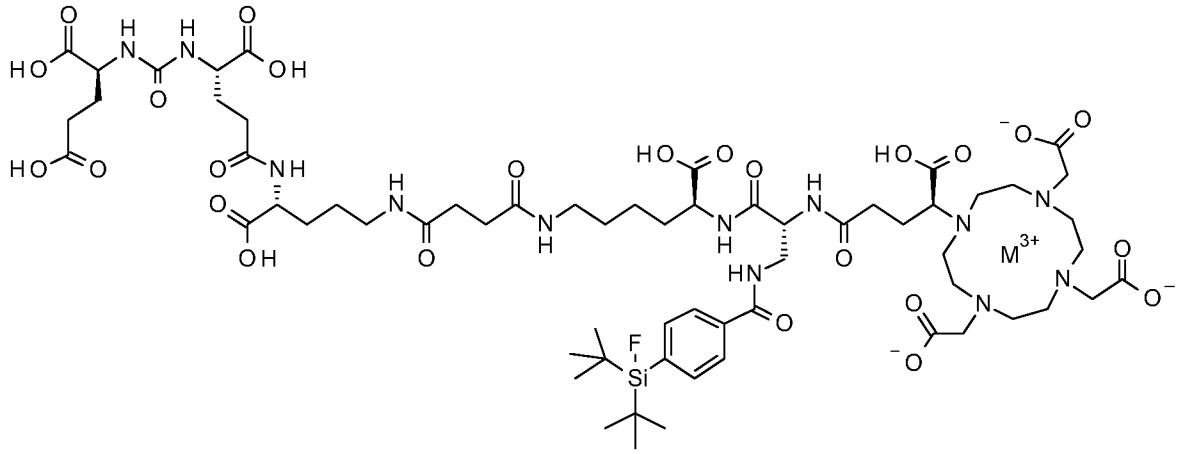


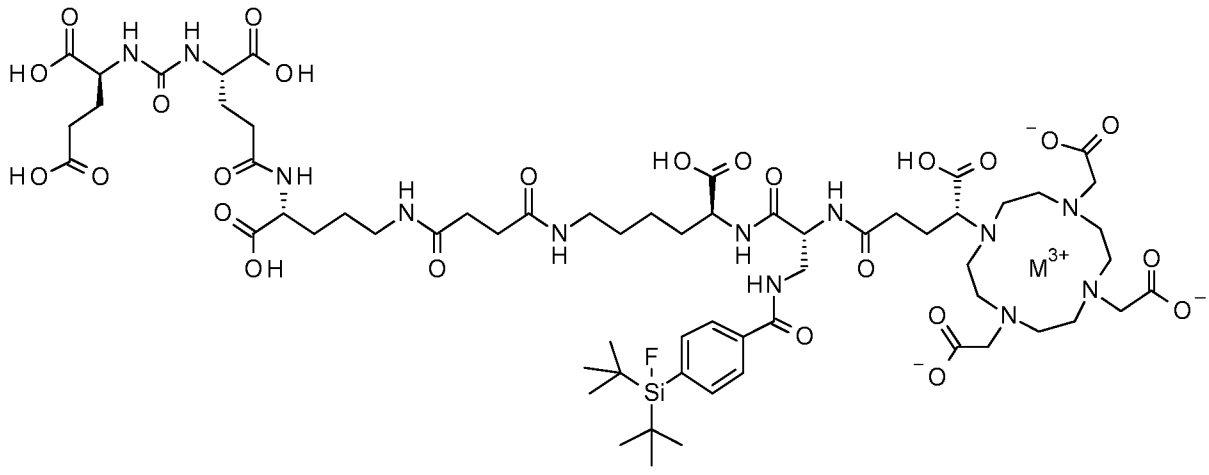


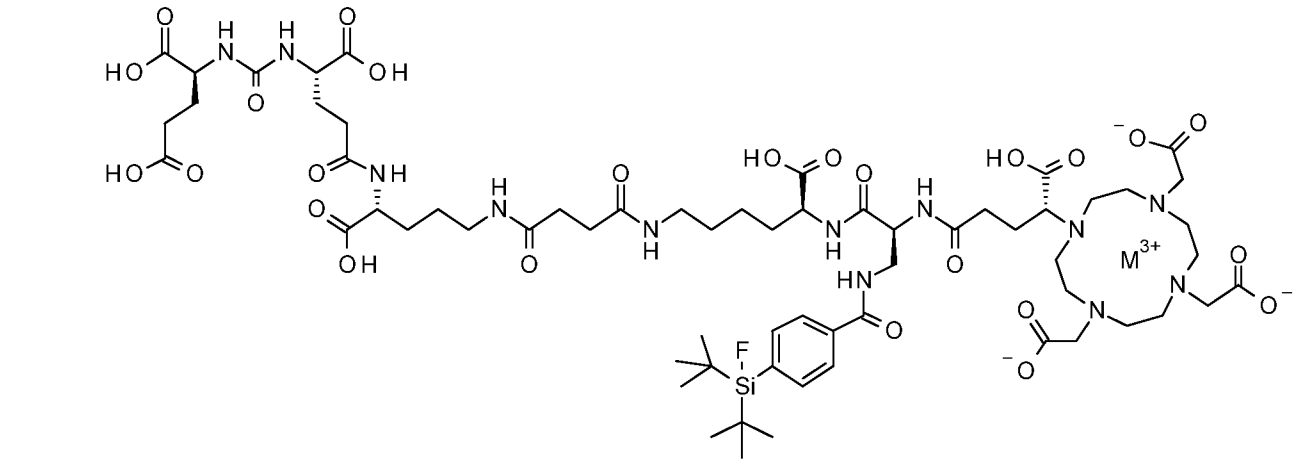


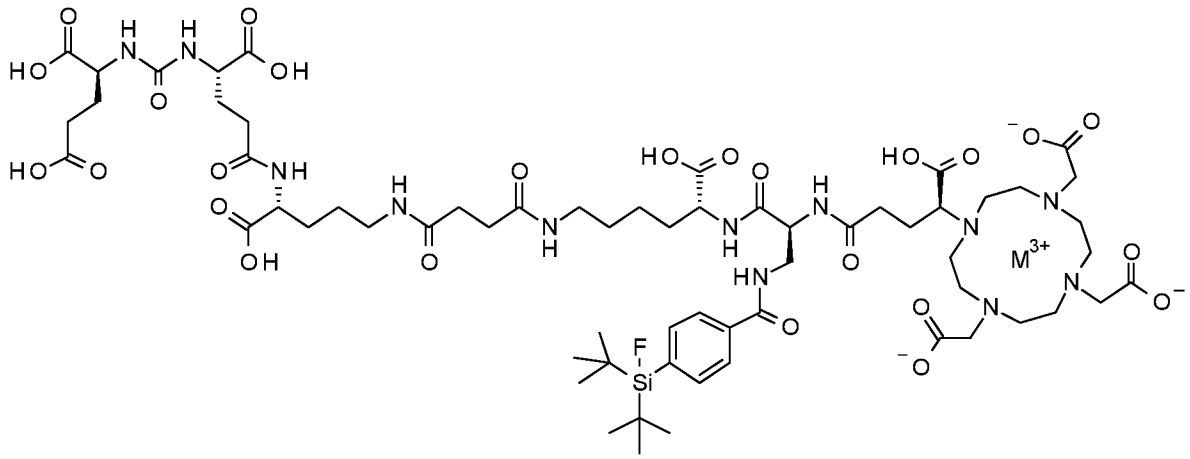


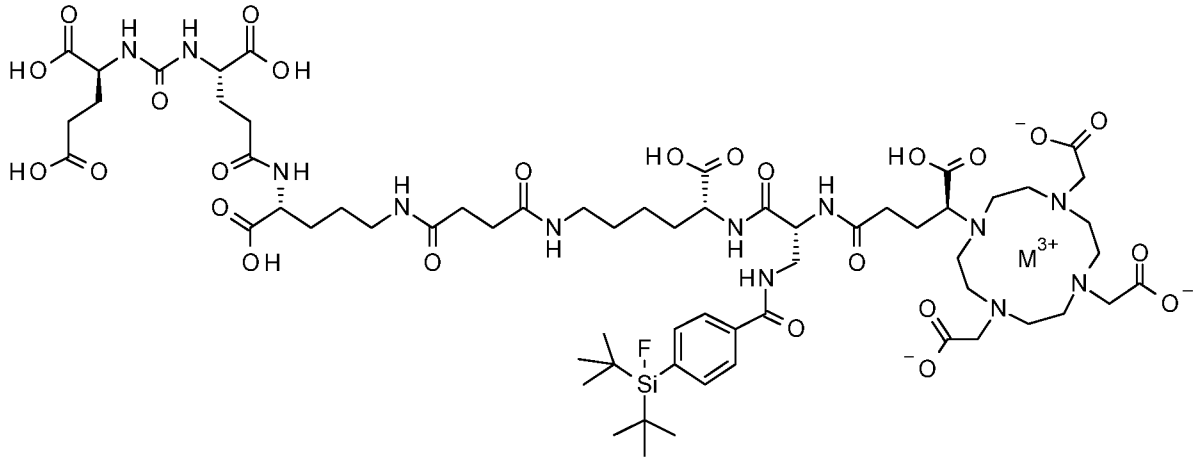


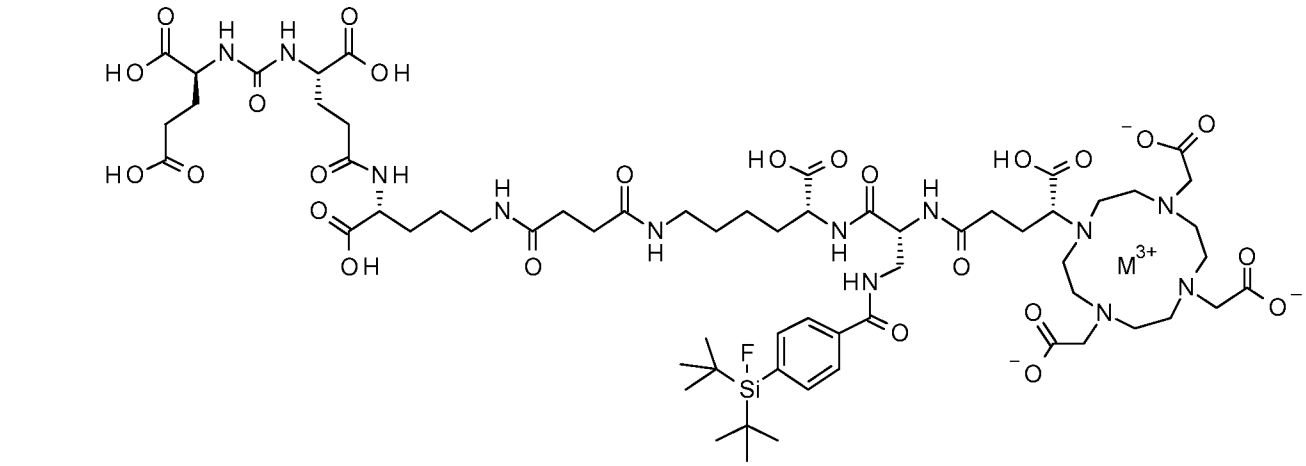


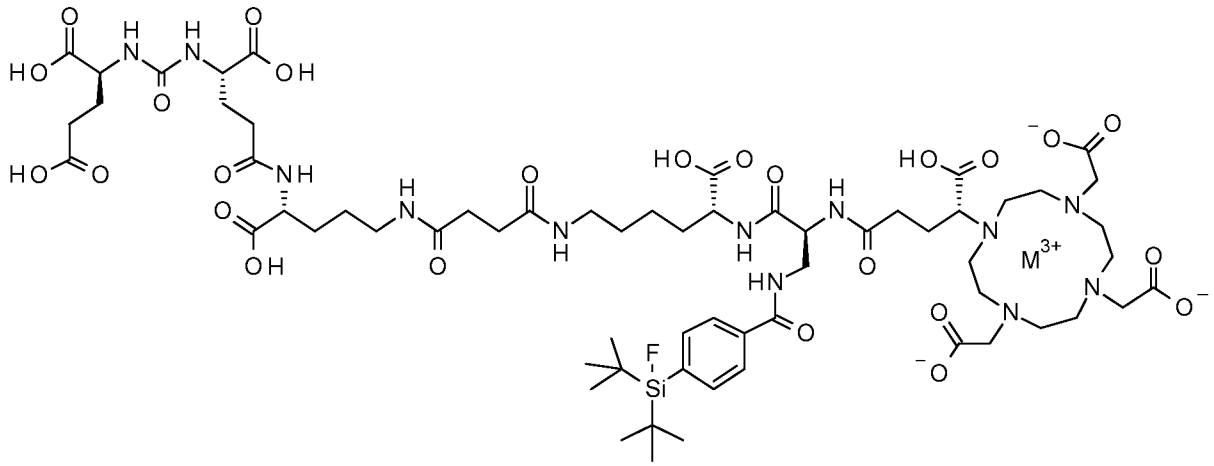




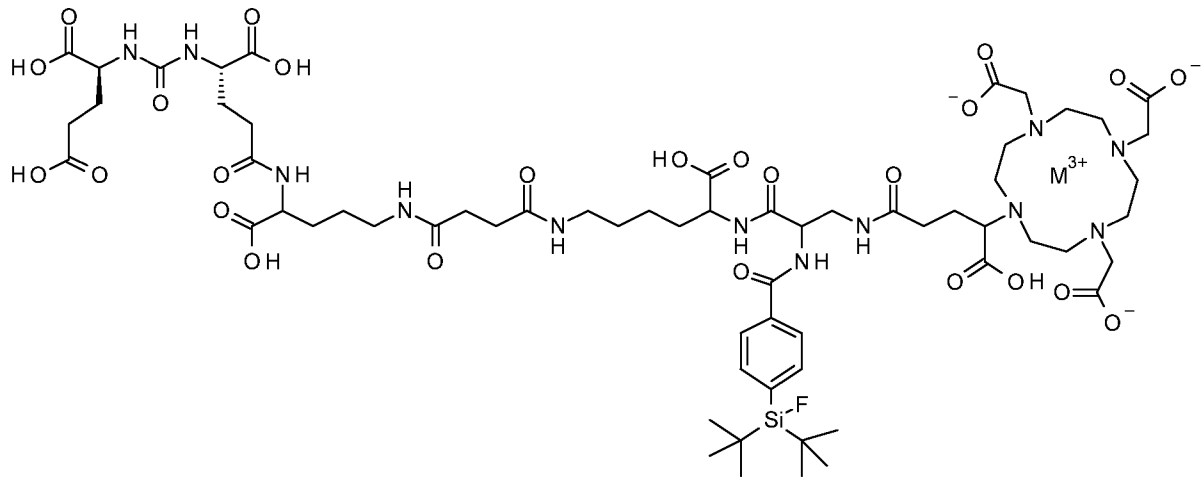




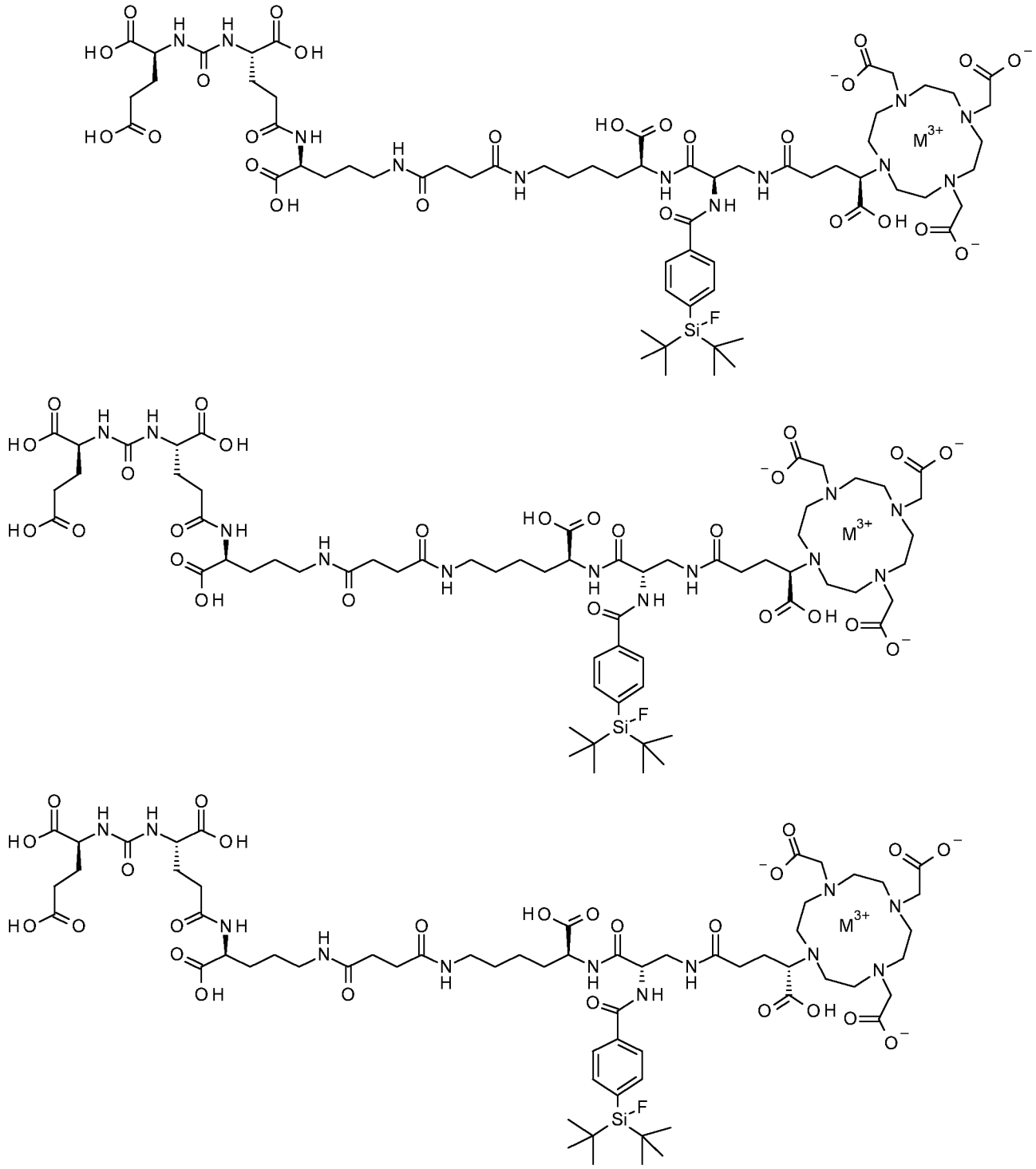


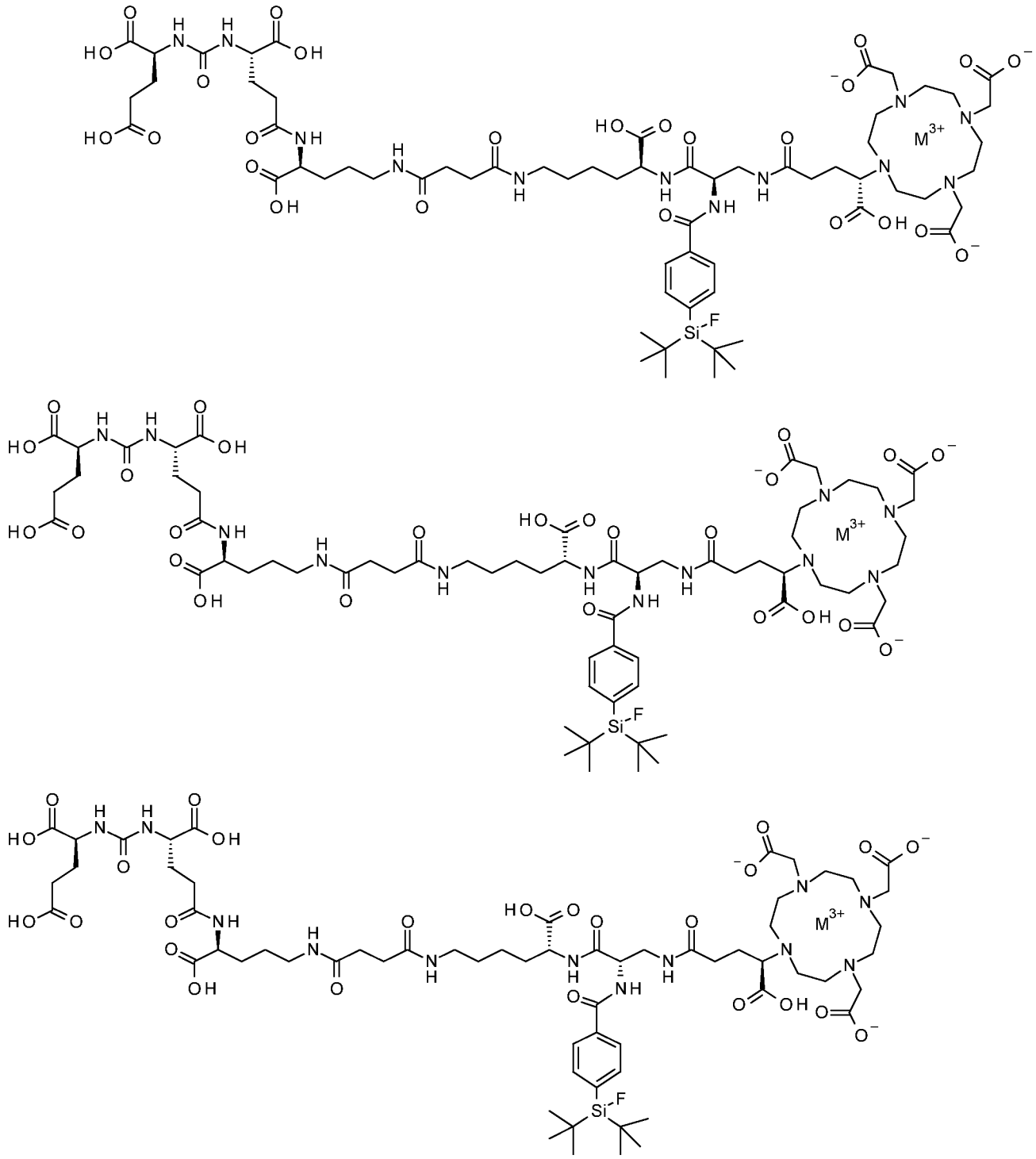


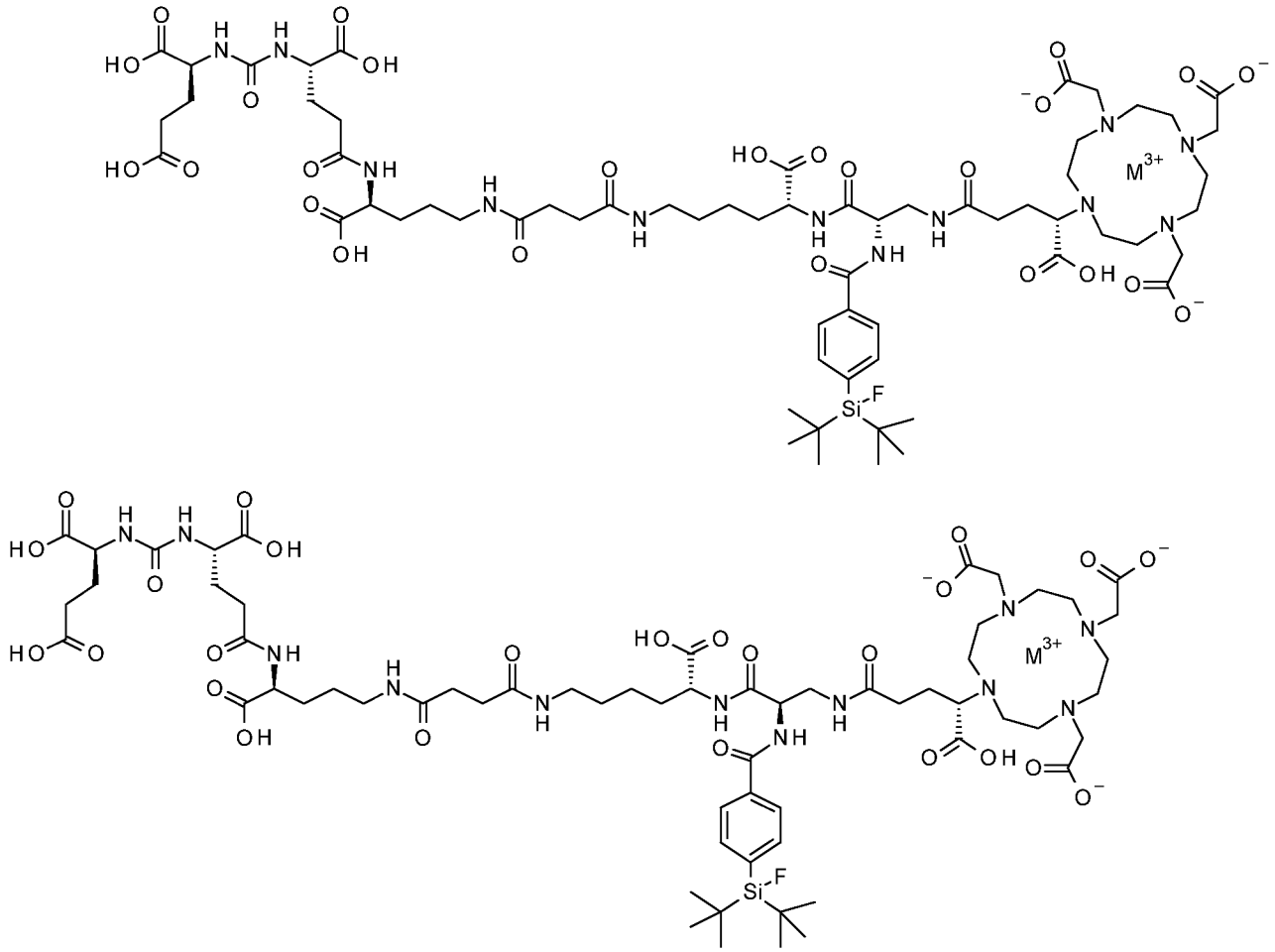
PSMA-SIFA4 (8)

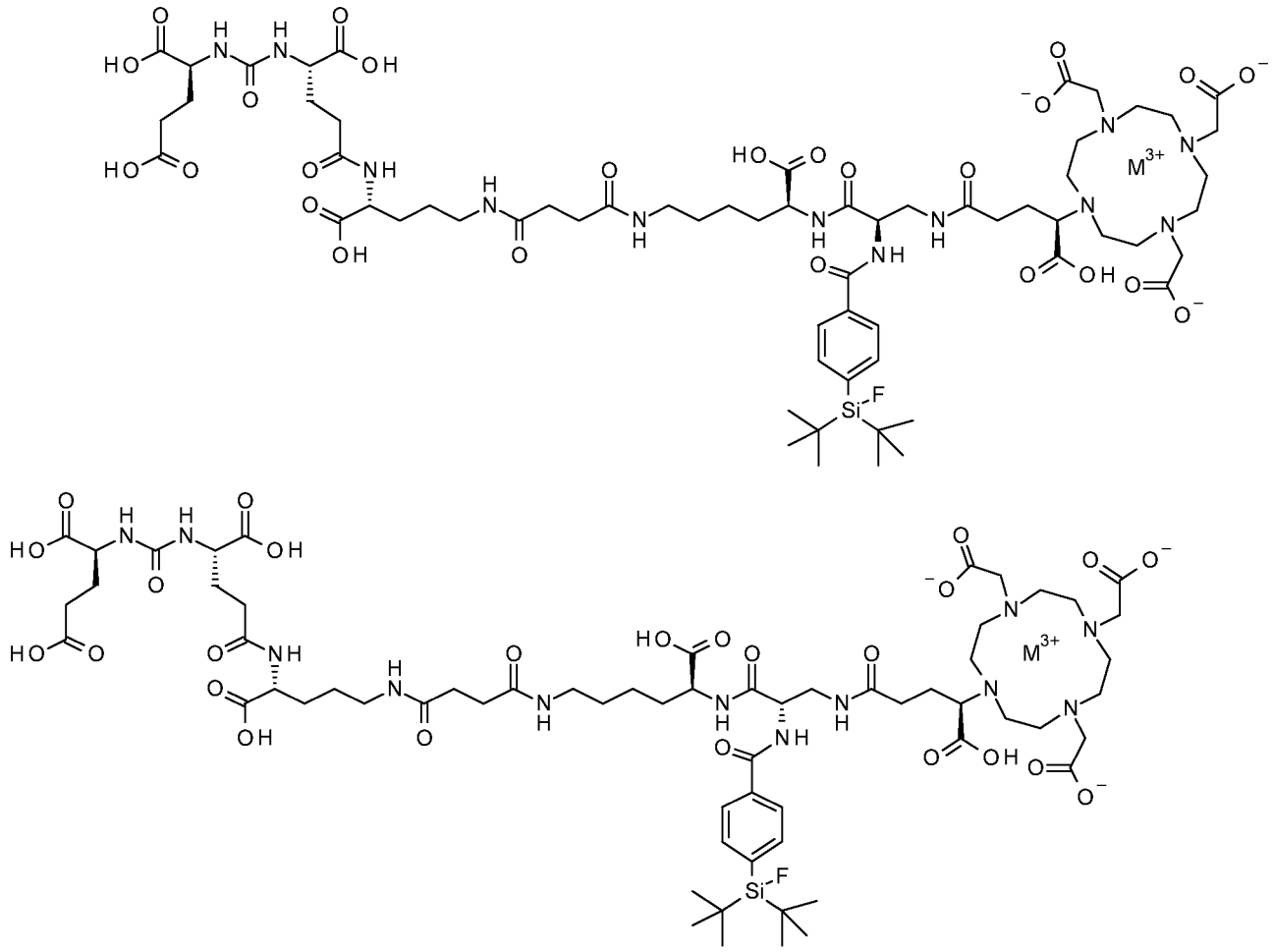


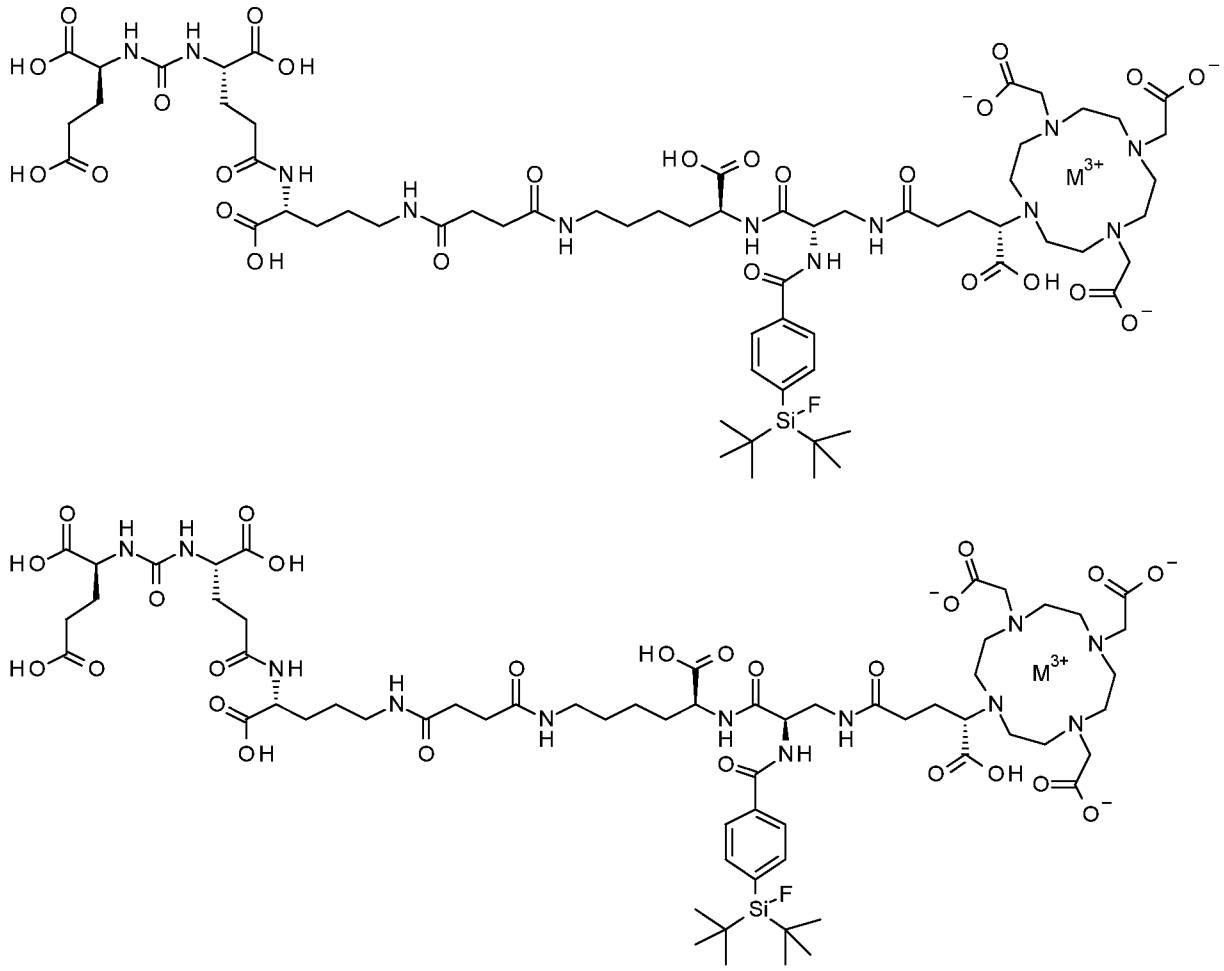
и их изомеров

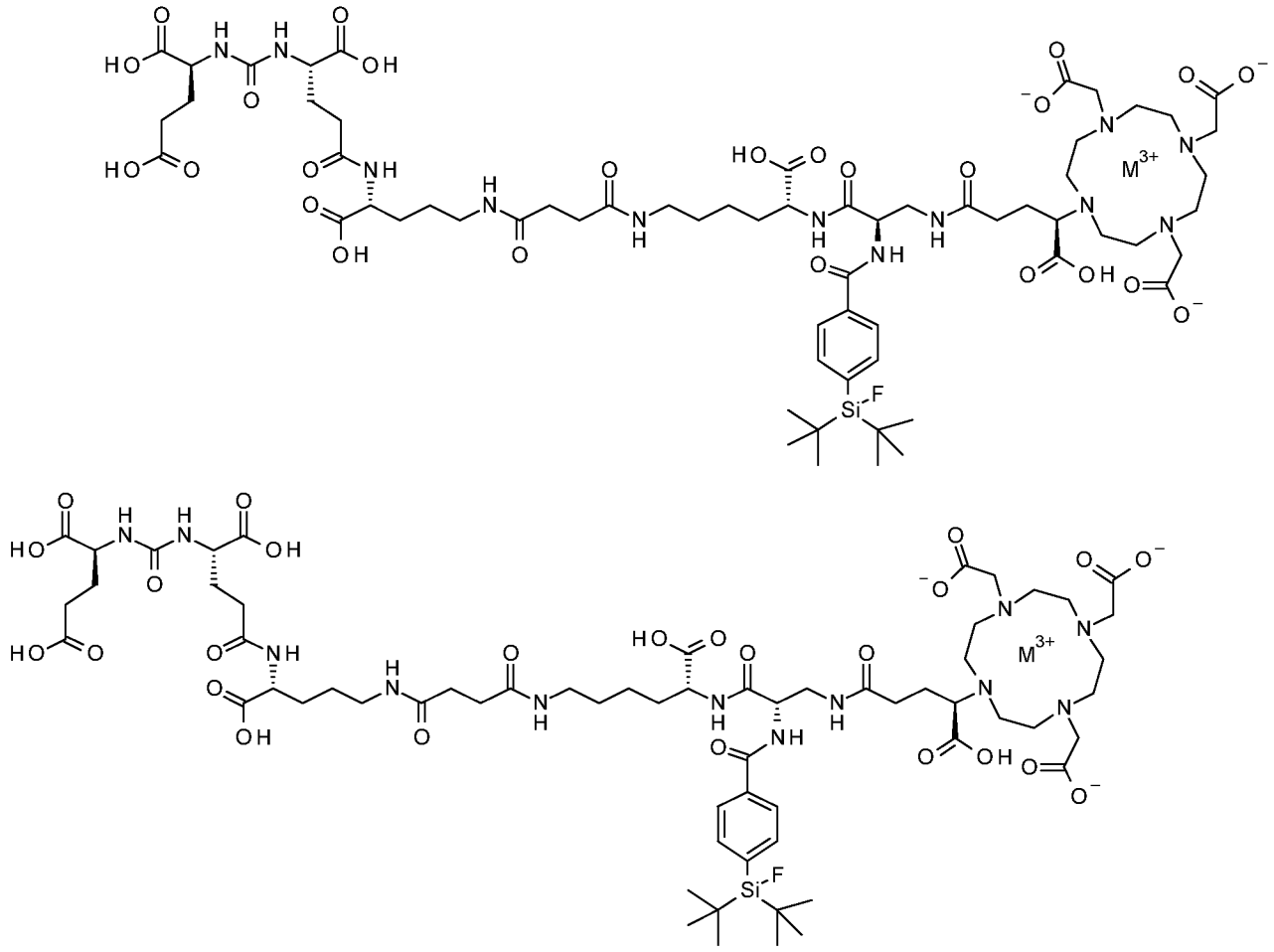


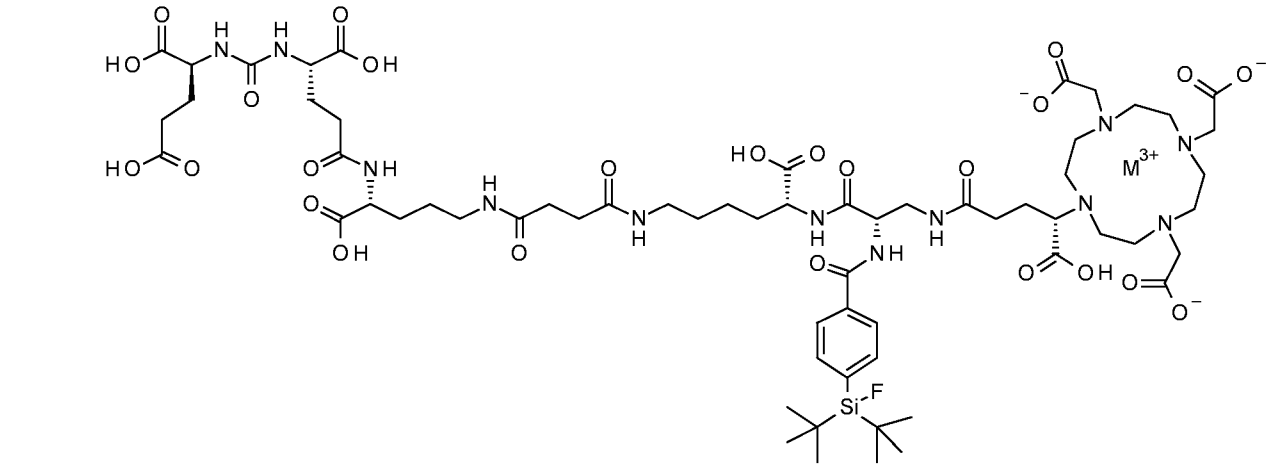


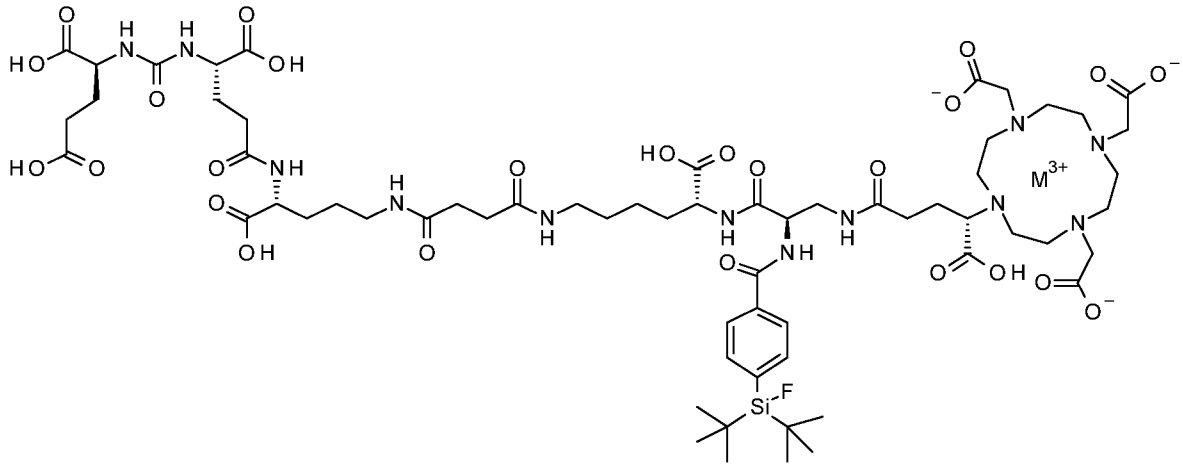




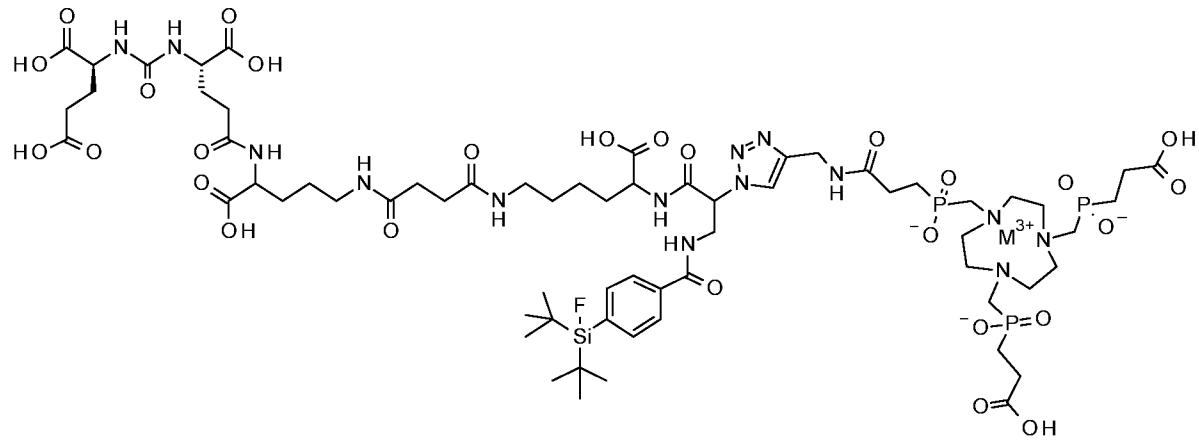




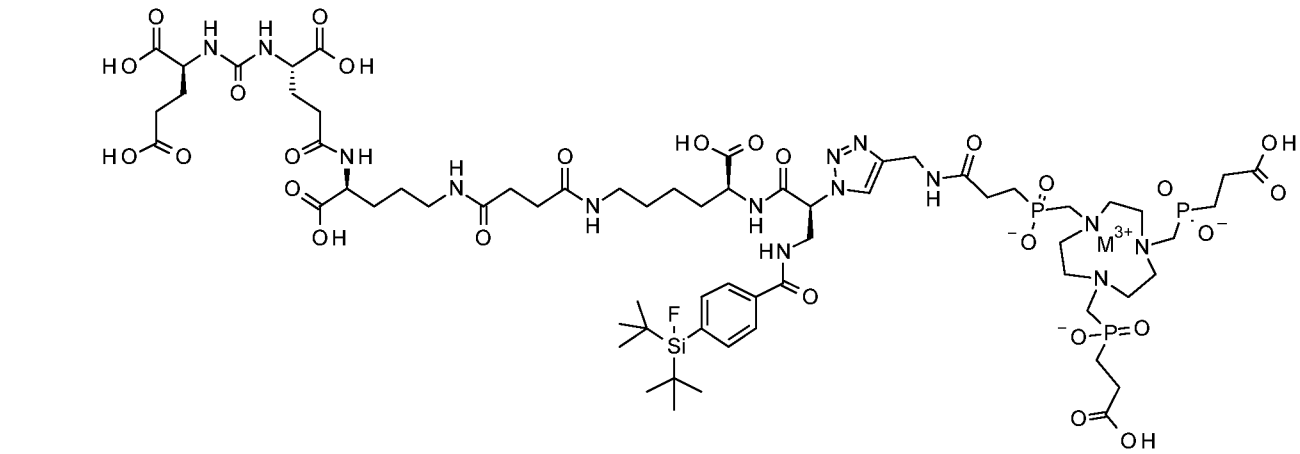


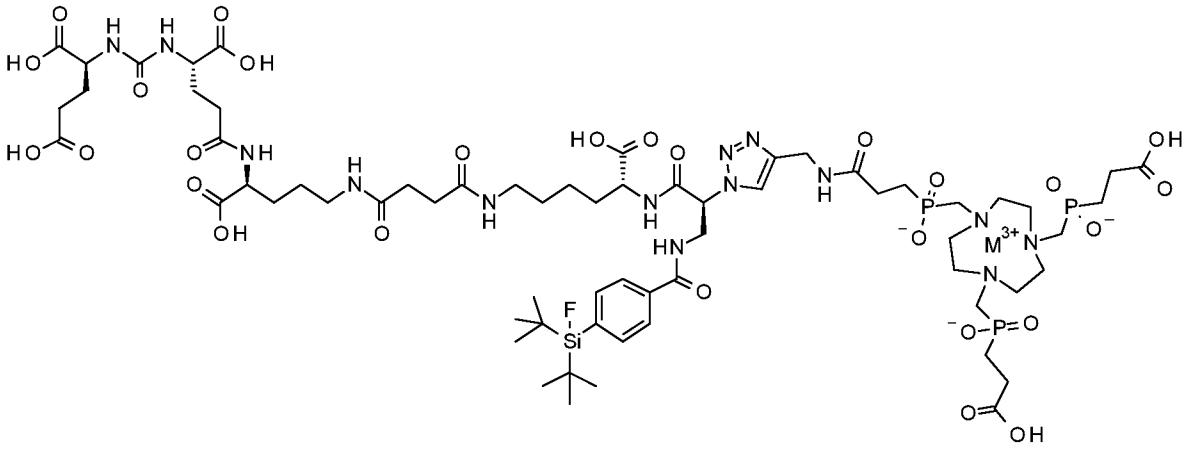


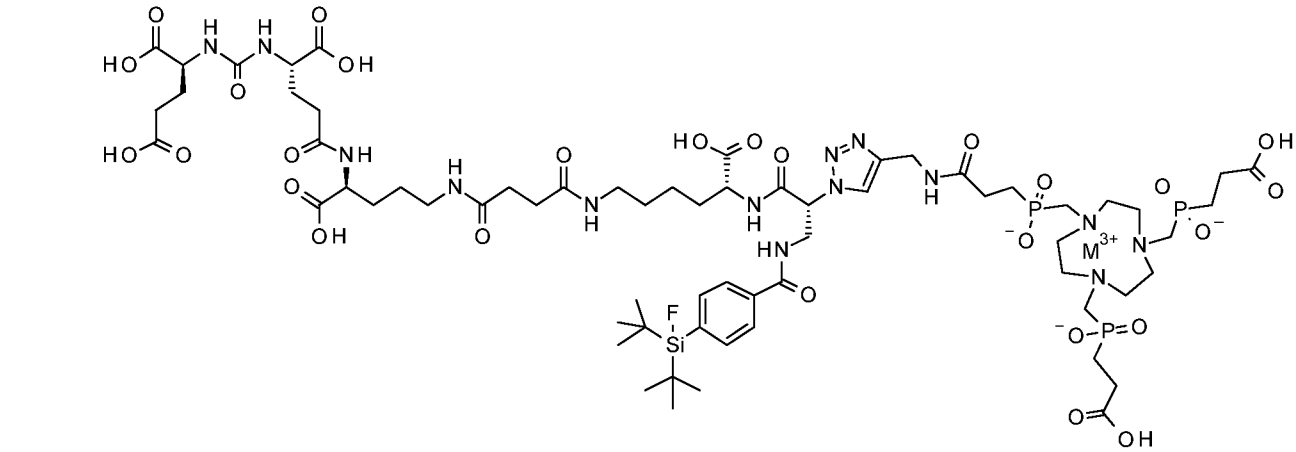
PSMA-SIFA5 (9)

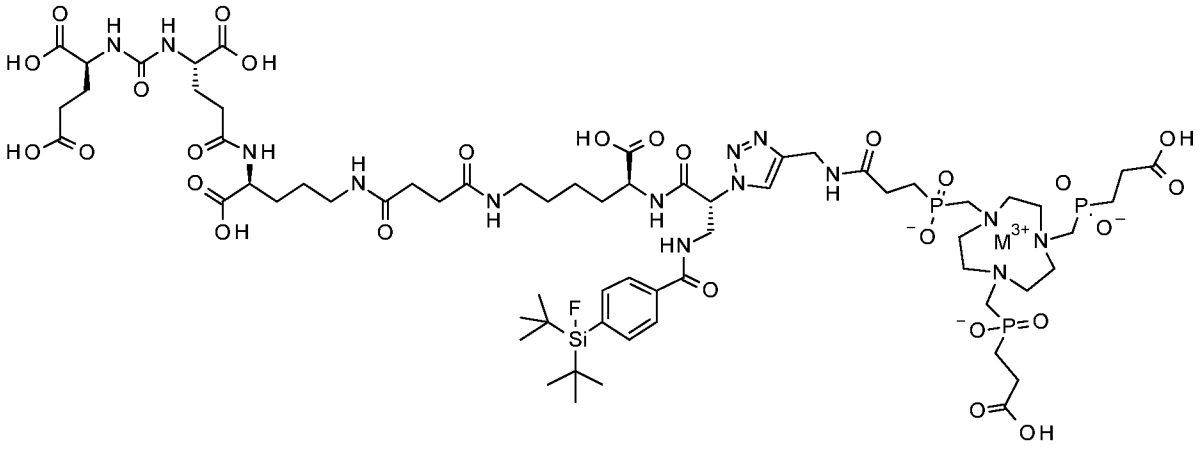


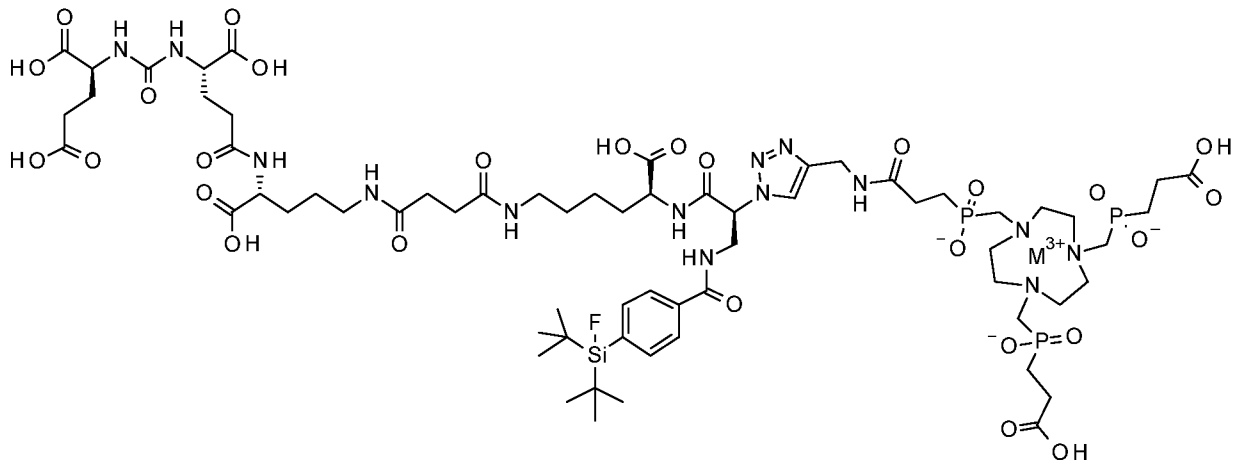
и их изомеров

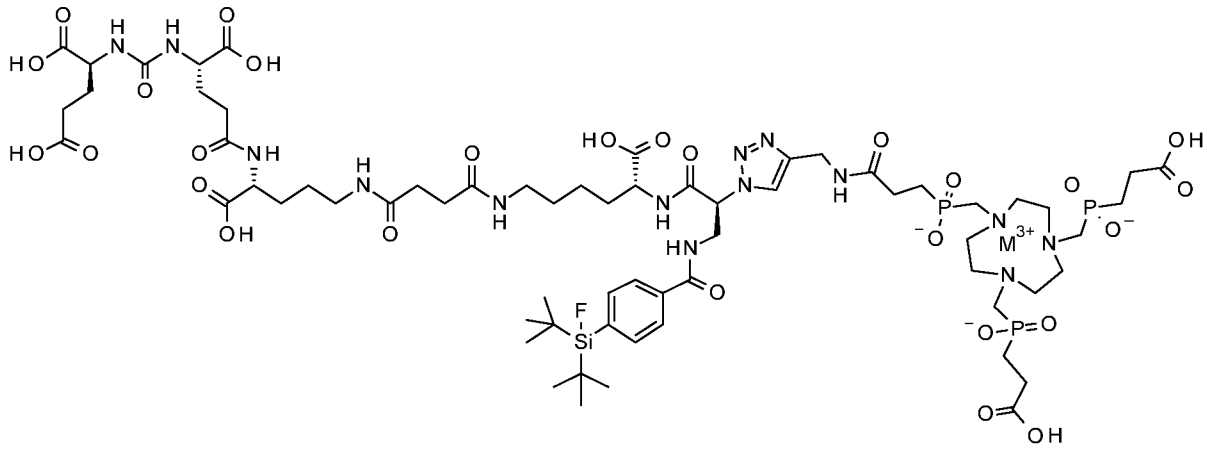


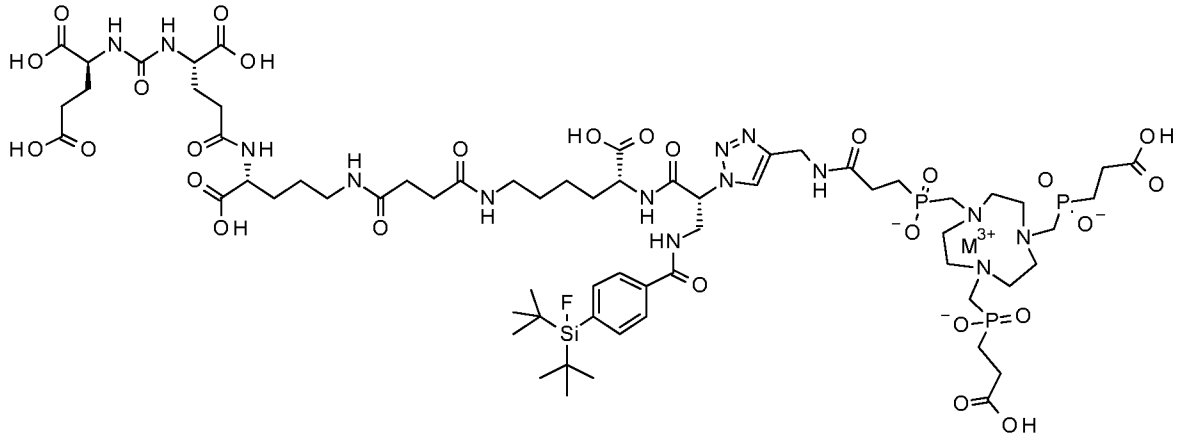


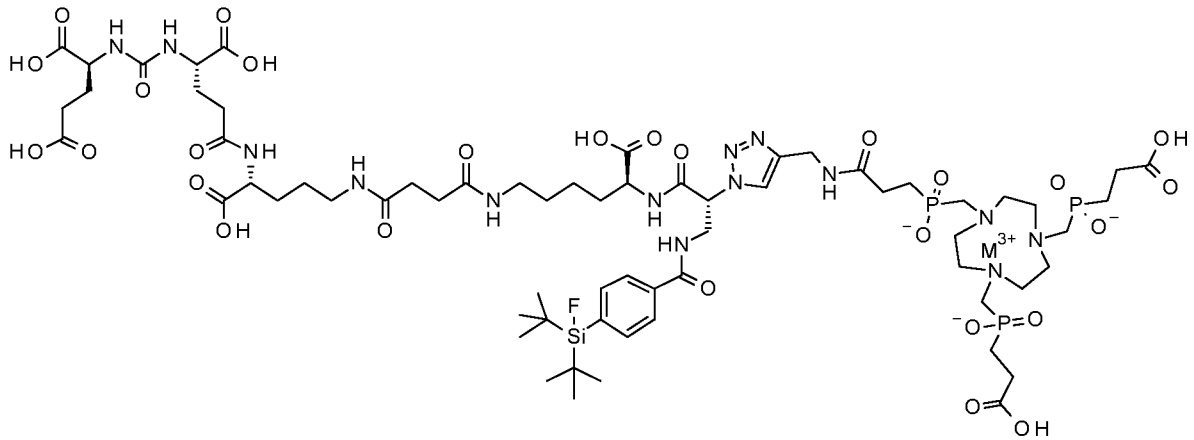




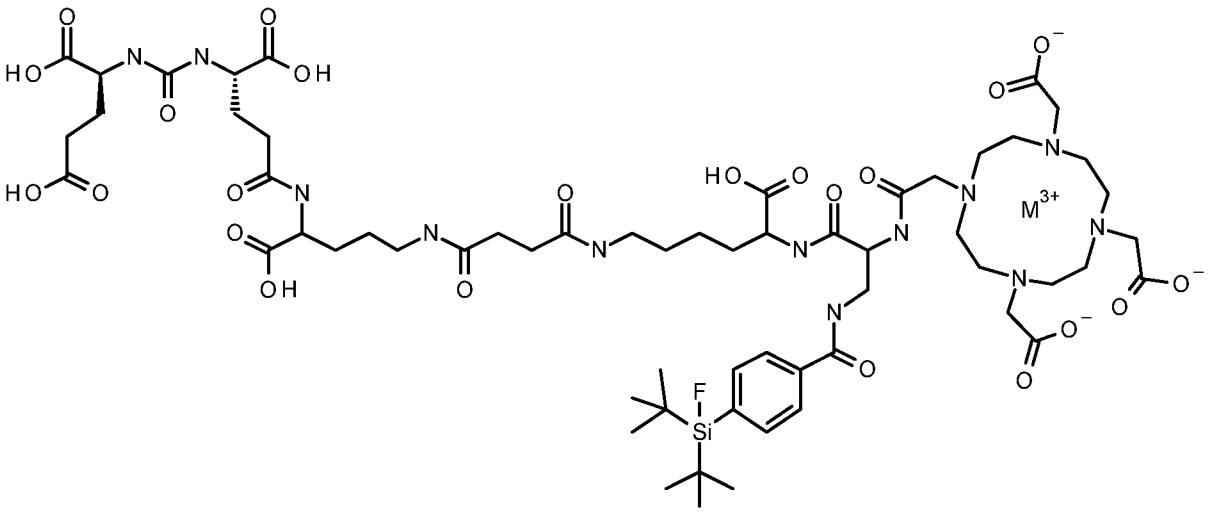




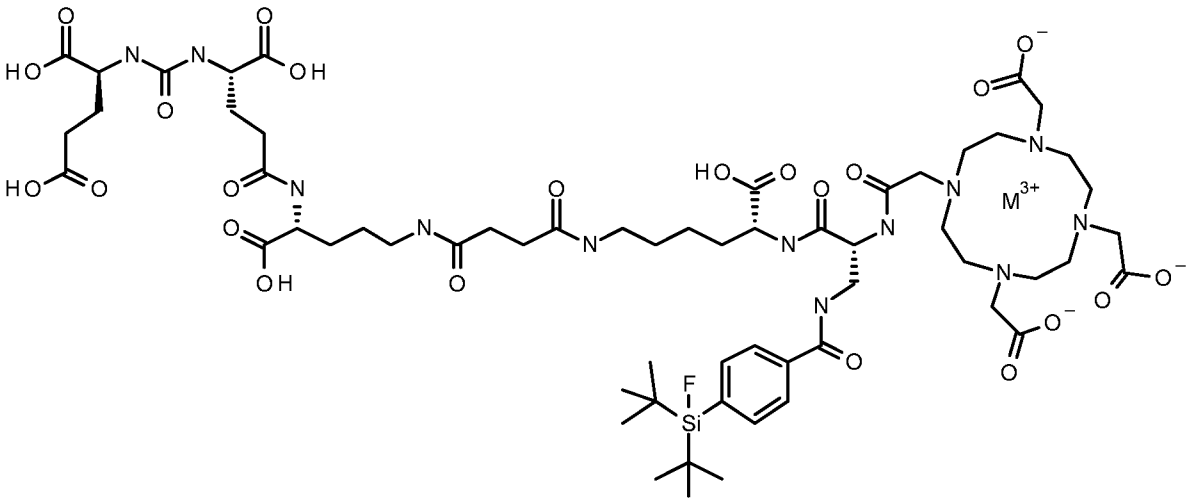


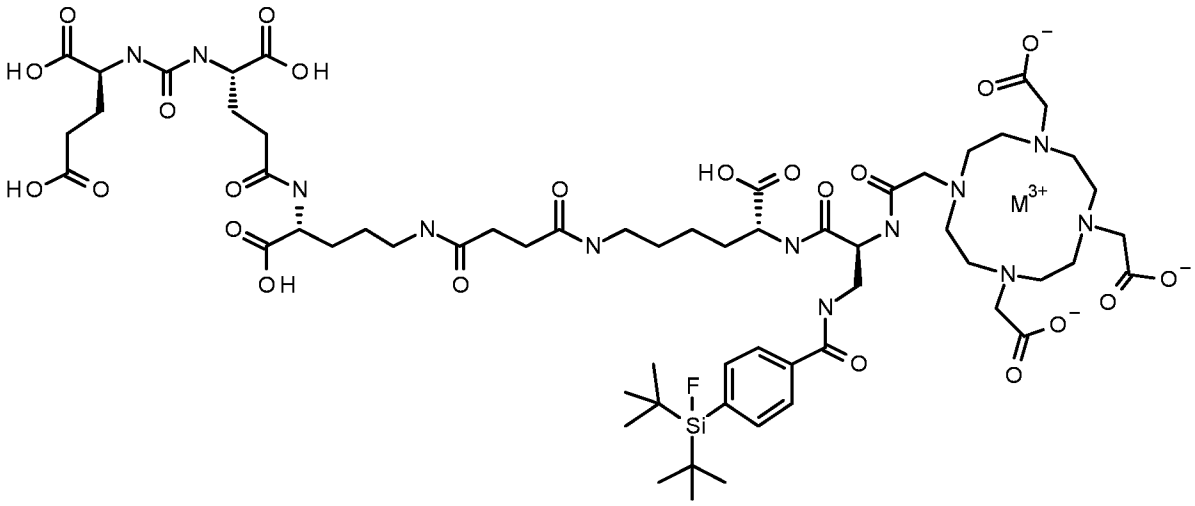


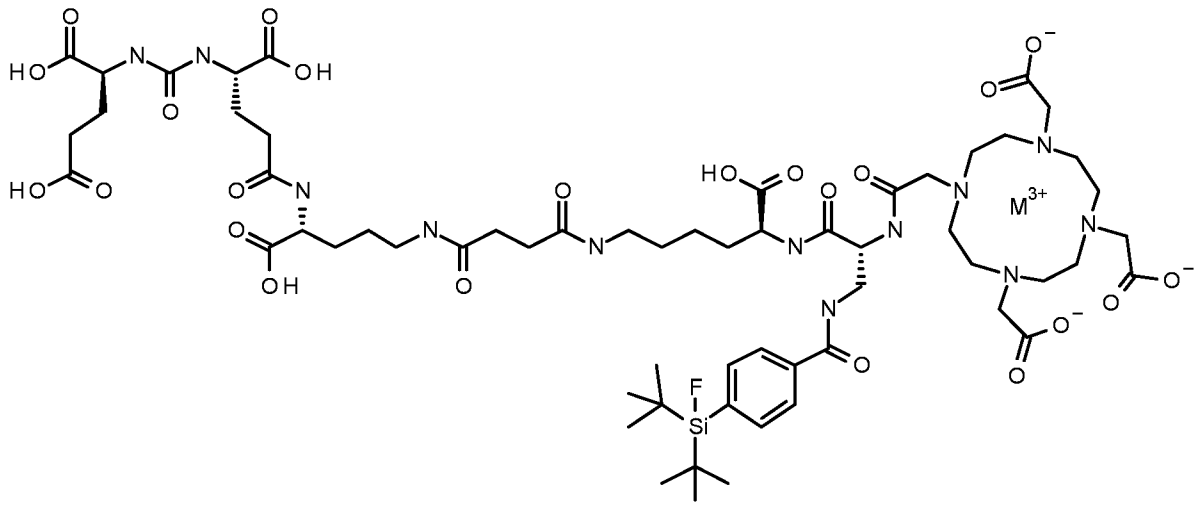
PSMA-SIFA 10

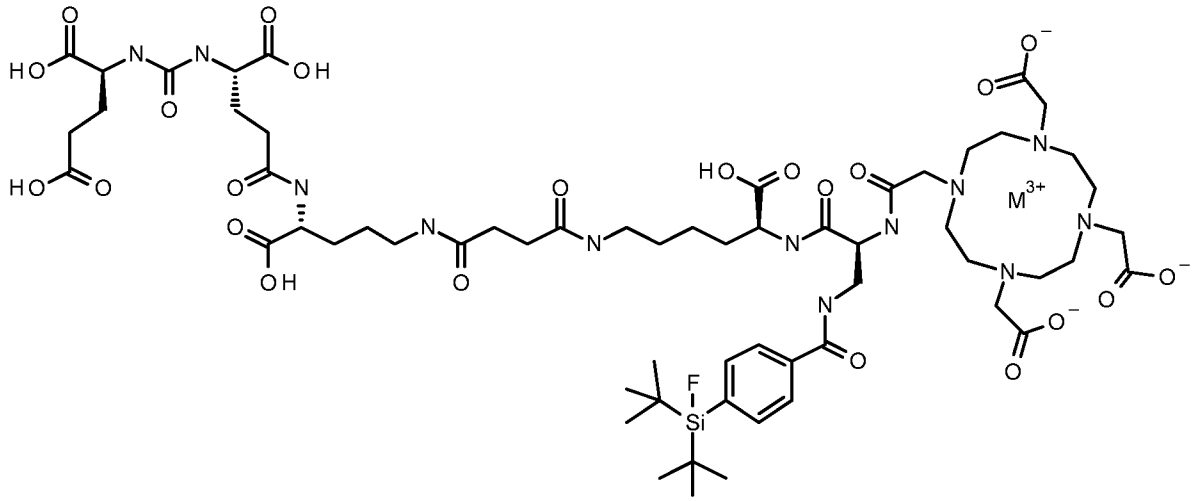


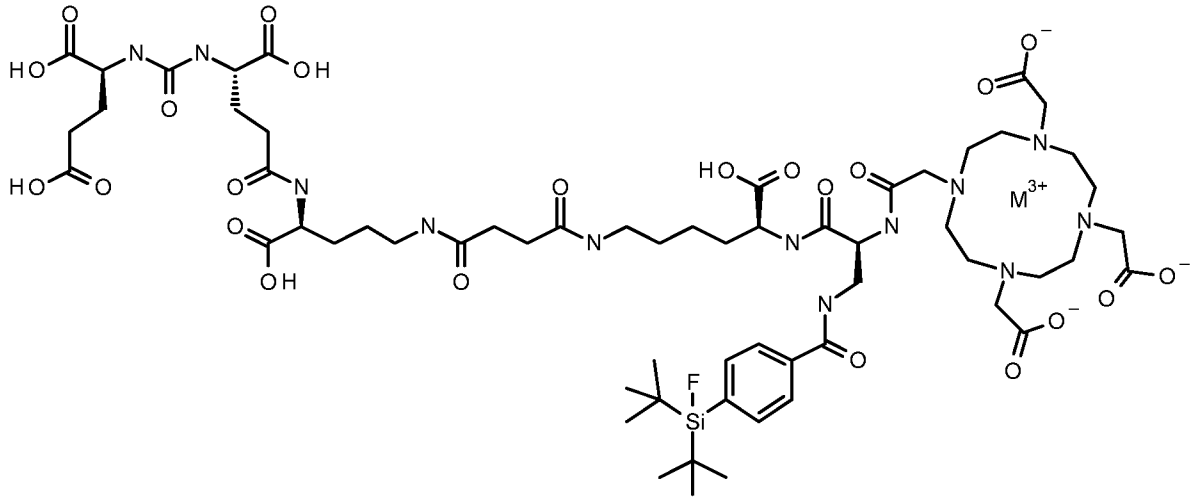
и их изомеров:

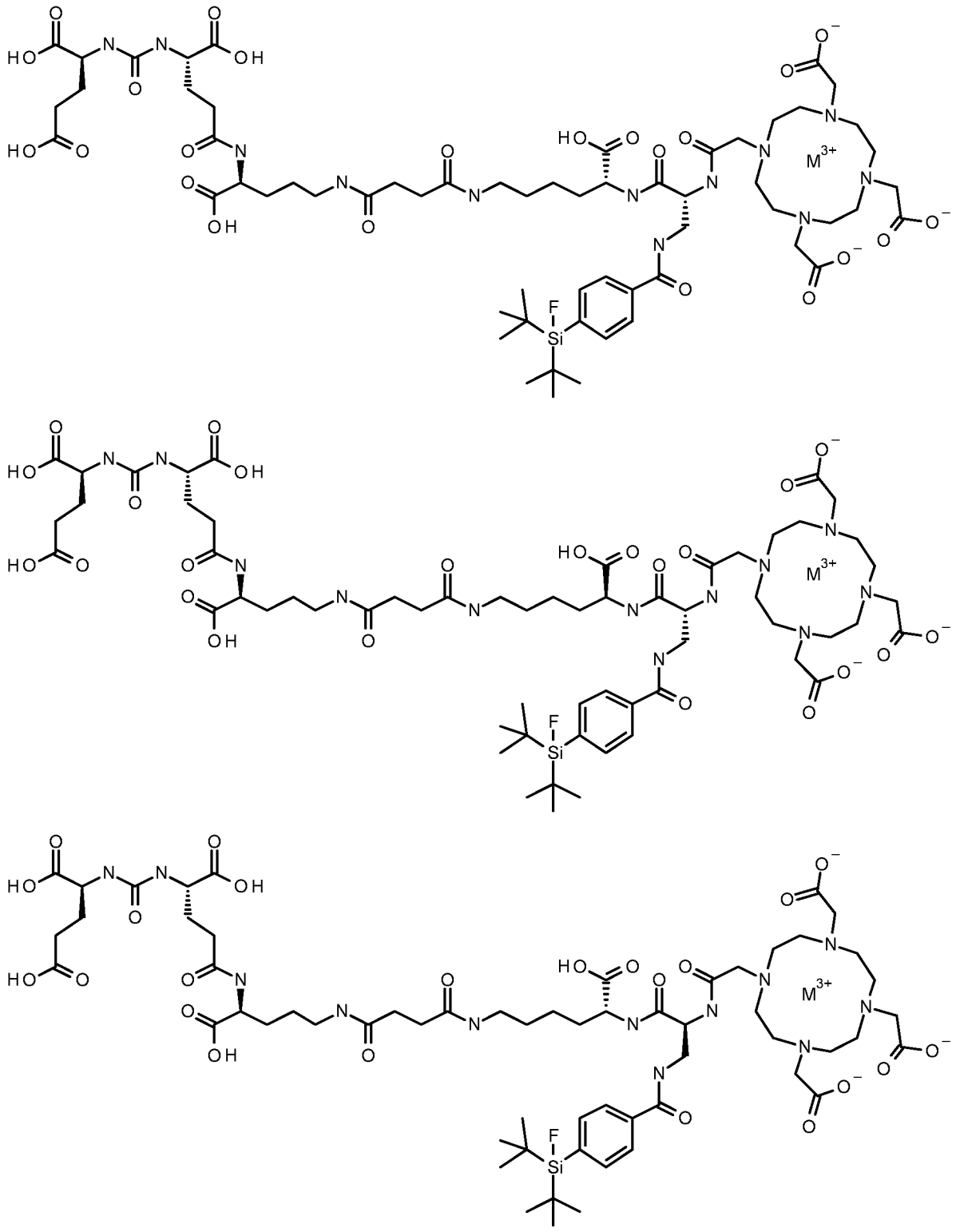




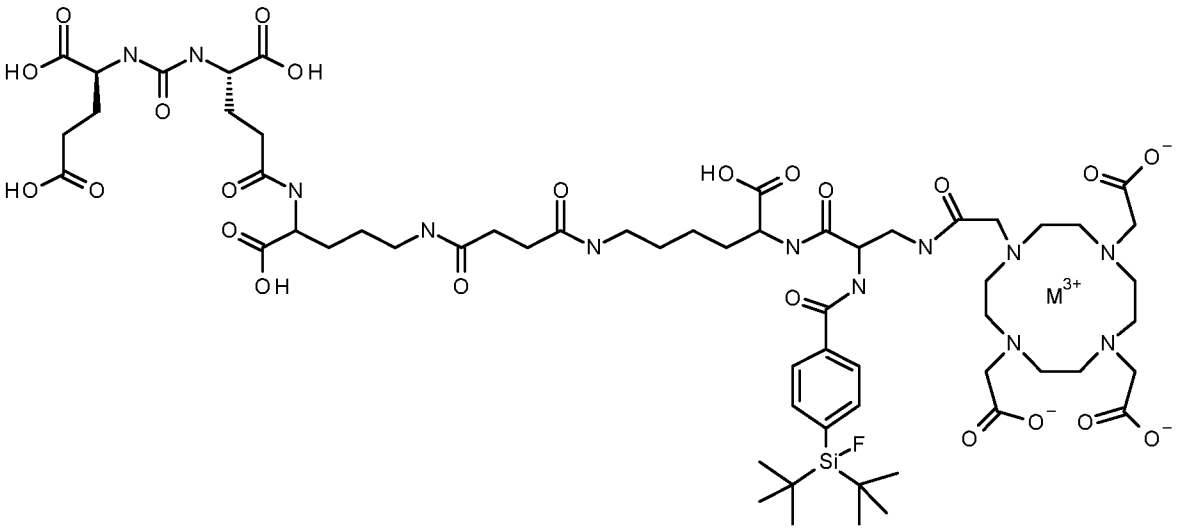




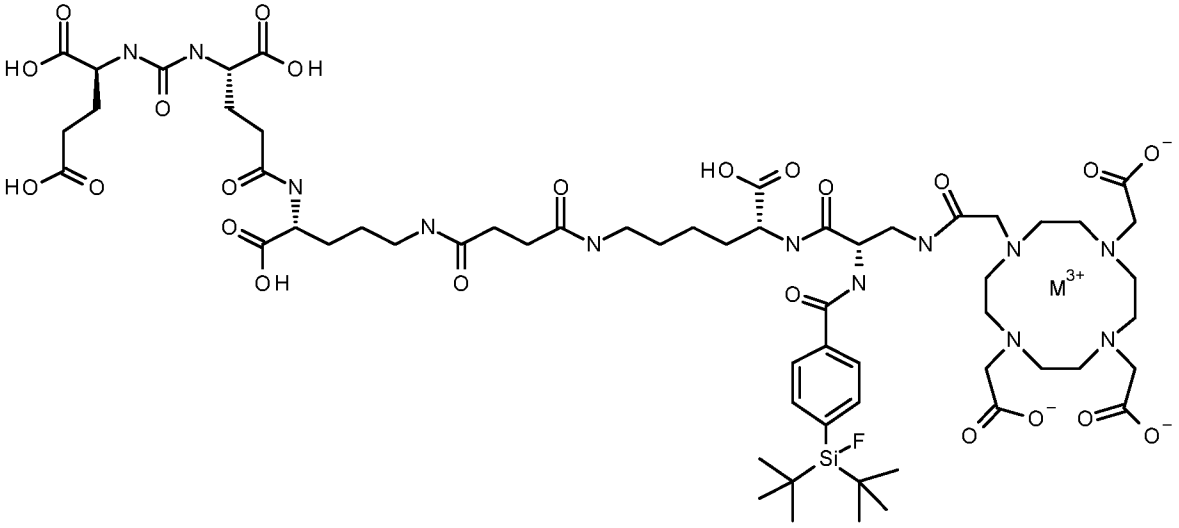


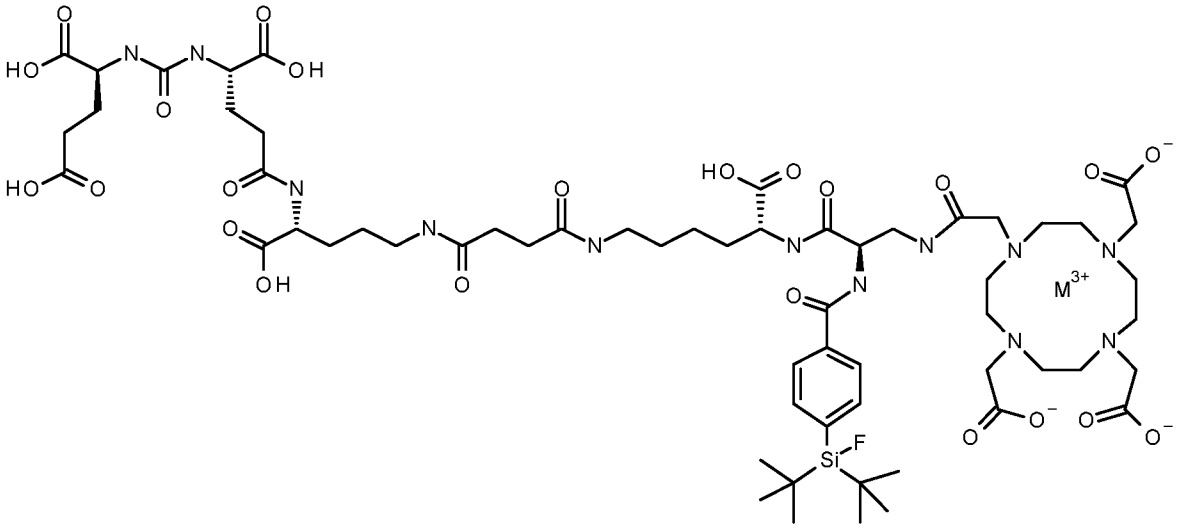


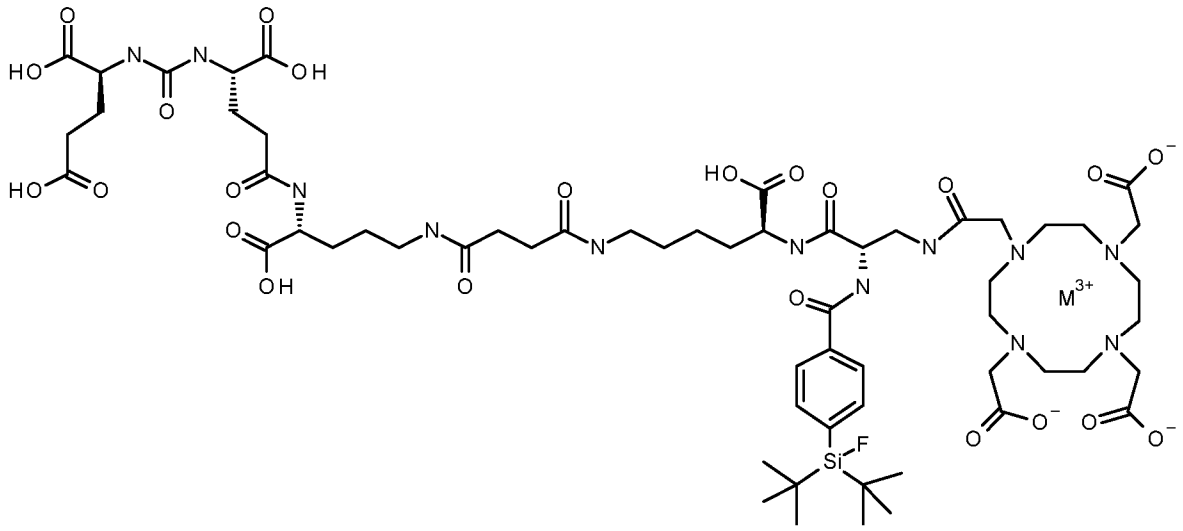
PSMA-SIFA 11

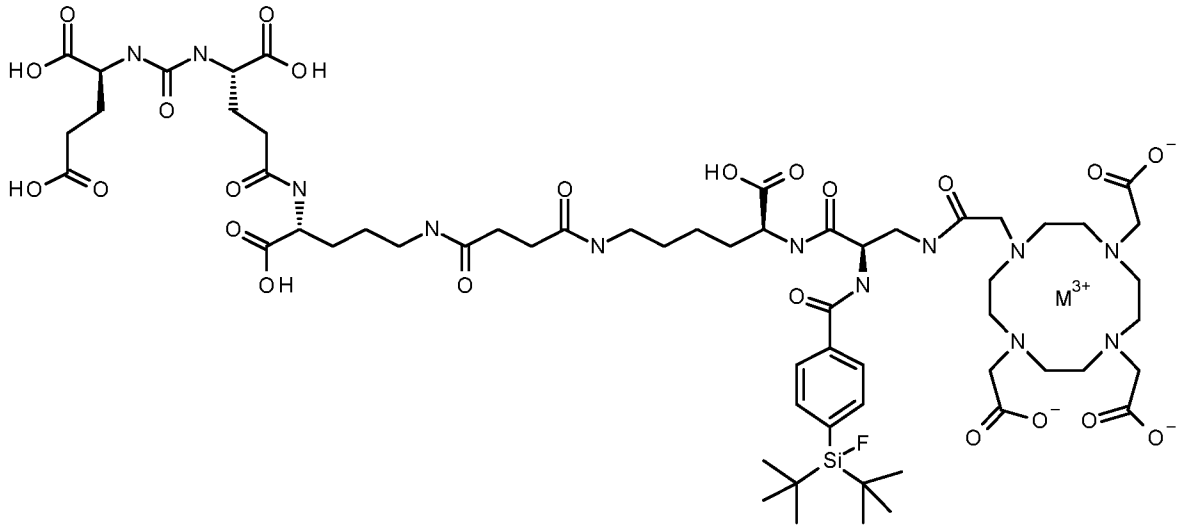


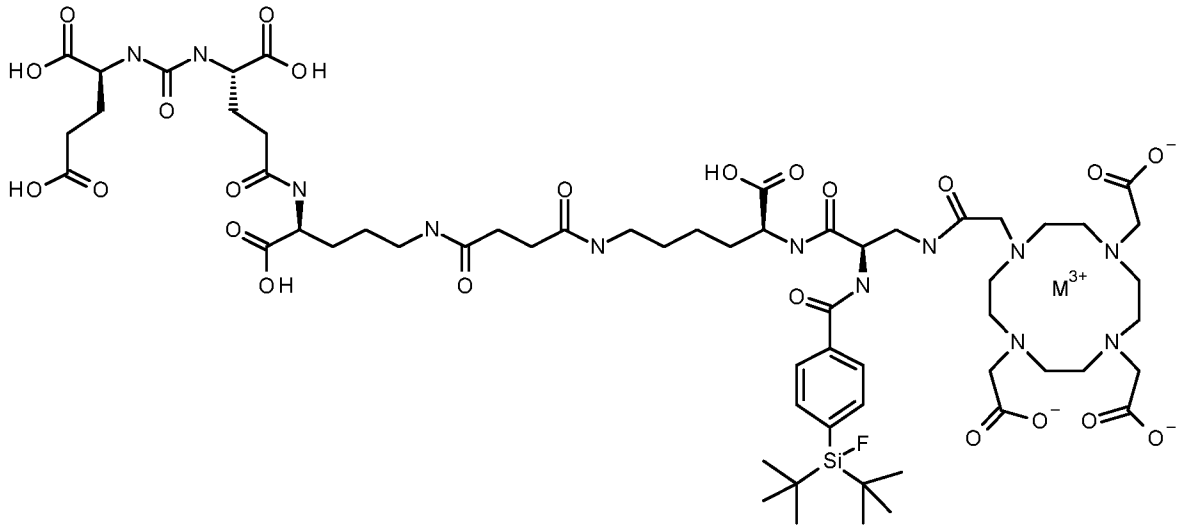
и их изомеров:

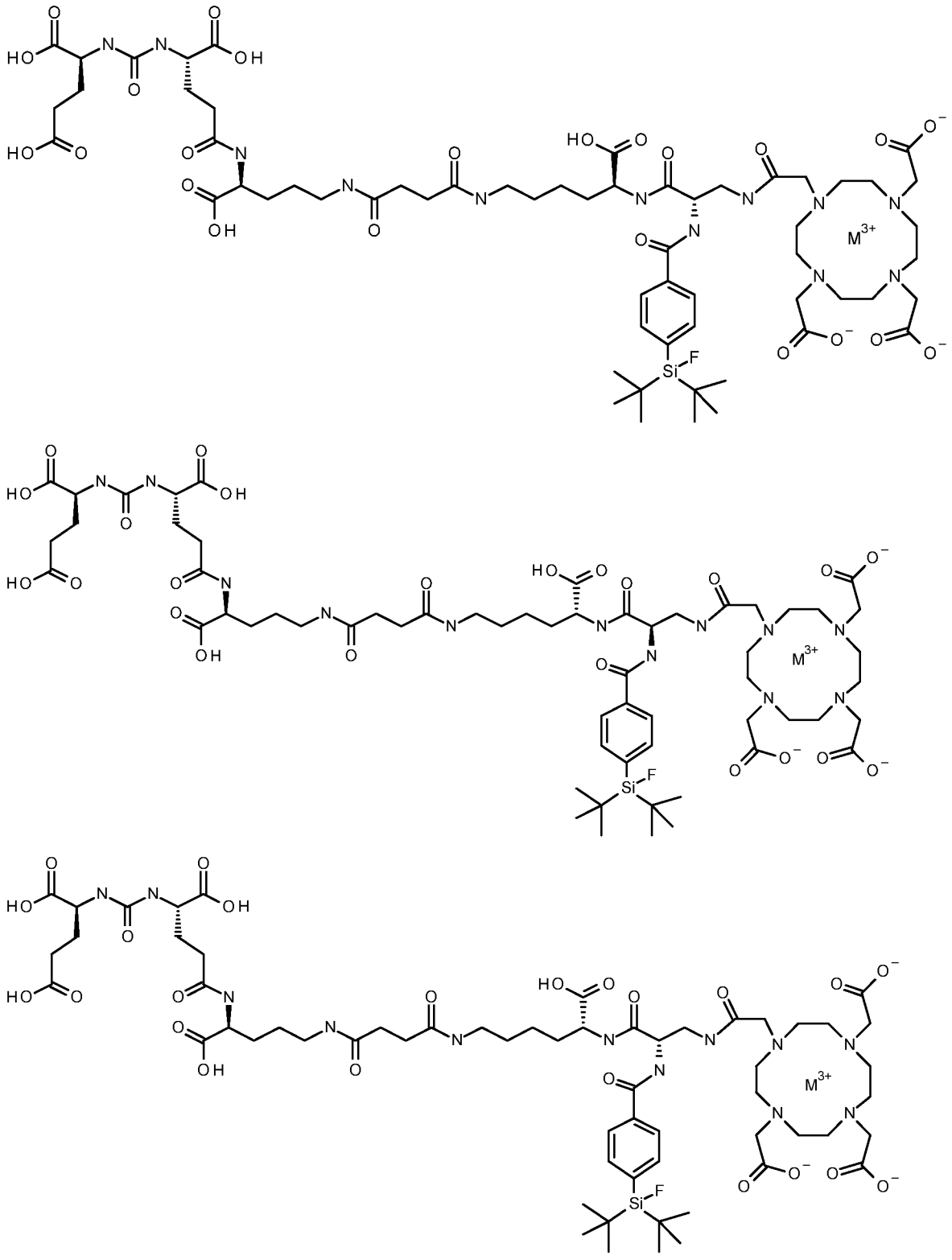












Предпочтительные схемы мечения для этих наиболее предпочтительных радиогибридов композиций являются такими, как определено в настоящем документе выше.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, содержащей фармацевтическую композицию вместе с биосовместимым носителем в форме, подходящей для введения млекопитающим. «Биосовместимый носитель» представляет

собой жидкость, особенно жидкость, в которой фармацевтическая субстанция суспендирована или растворена, так что композиция физиологически переносима, то есть может быть введена в организм млекопитающего без токсичности или чрезмерного дискомфорта. Биосовместимый носитель представляет собой подходящую жидкость-носитель для инъекций, такую как стерильная, не содержащая пирогенов вода для инъекций или водный раствор, такой как физиологический раствор.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и/или разбавители. Примеры подходящих фармацевтических носителей, эксципиентов и/или разбавителей хорошо известны в данной области и включают забуференные фосфатом физиологические растворы, воду, эмульсии, такие как масляно-водные эмульсии, различные типы смачивающих агентов, стерильные растворы и т.д. Композиции, содержащие такие носители, могут быть составлены хорошо известными обычными способами. Эти фармацевтические композиции могут быть введены субъекту в подходящей дозе. Введение подходящих композиций может осуществляться различными способами, например, путем внутривенного, внутрибрюшинного, подкожного, внутримышечного, местного, внутрикожного, интраназального или внутрибронхиального введения. Особенно предпочтительно, чтобы указанное введение осуществляли путем инъекции и/или доставки, например, в участок поджелудочной железы или в мозговую артерию или непосредственно в ткань головного мозга. Композиции также можно вводить непосредственно в целевой участок, например, путем биологической доставки во внешний или внутренний целевой участок, такой как поджелудочная железа или головной мозг. Режим дозирования будет определяться лечащим врачом и клиническими факторами. Как хорошо известно в области медицины, дозы для любого пациента зависят от многих факторов, включая размер пациента, площадь поверхности тела, возраст, конкретное соединение для введения, пол, время и путь введения, общее состояние здоровья и другие лекарственные средства, которые вводят одновременно. Фармацевтически активное вещество может присутствовать в количествах от 0,1 нг до 10 мг/кг массы тела на дозу; однако дозы ниже или выше этого иллюстративного диапазона предусмотрены, особенно с учетом вышеупомянутых факторов.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к одной или более композициям по изобретению, описанным выше в настоящем документе, для применения в диагностической медицине.

Предпочтительное применение в медицине относится к ядерной медицине, такой как ядерная диагностическая визуализация, также называемая ядерной молекулярной

визуализацией, и/или таргетная лучевая терапия заболеваний, связанных со сверхэкспрессией, предпочтительно PSMA на пораженной ткани.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложены композиции по настоящему изобретению, как определено выше в настоящем документе, для применения в способе диагностики и/или определения стадии рака, предпочтительно рака предстательной железы. Рак предстательной железы - не единственный рак, экспрессирующий PSMA. Рак предстательной железы для демонстрации экспрессии PSMA включает рак молочной железы, рак легких, колоректальный рак и почечно-клеточный рак. Таким образом, любая композиция, содержащая радиогибрид, описанный в настоящем документе, имеющий PSMA-связывающий фрагмент, может быть использована для диагностики, визуализации или лечения рака, имеющего экспрессию PSMA.

Предпочтительными показаниями являются обнаружение или определение стадии рака, такого как, но не ограничиваясь ими, глиома высокой степени злокачественности, рак легких и особенно рак предстательной железы и метастазирующий рак предстательной железы, обнаружение метастатического заболевания у пациентов с первичным раком предстательной железы от среднего до высокого риска и обнаружение метастатических участков, даже при низких значениях PSA (простатический специфический антиген) в сыворотке крови у пациентов с биохимически рецидивирующим раком предстательной железы. Другим предпочтительным показанием является визуализация и визуализация неоангиогенеза.

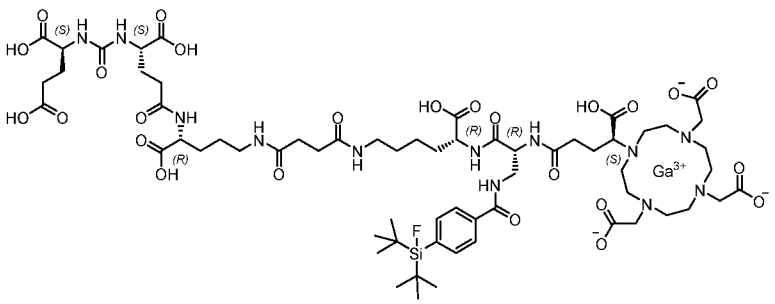
С точки зрения медицинских показаний для проведения лечения, особенно лучевой терапии, рак является предпочтительным показанием. Рак предстательной железы является особенно предпочтительным показанием.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предлагается композиция, содержащая конъюгат или соединение радиогибридов, как описано в настоящем документе выше, для применения в способе диагностики и/или определения стадии рака, предпочтительно рака предстательной железы.

Пример 1:

Хелат галлия соединения rh-PSMA-7.3 (rh – радиогибридный) получали, как описано ранее в WO2019/020831 и EP19154500.3:

rhPSMA-7.3 (D-Dap, (S)-DOTA-GA):



Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (2,0 экв.) предварительно активировали в смеси HOAt (1-гидрокси-7-азабензотриазол) (2,0 экв.), TBTU (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния тетрафторборат) (2,0 экв.) и 2,4,6-триметилпиридина (6,7 экв.) в DMF (N,N-диметилформамид) и добавляли к связанному со смолой пептиду в течение 2,5 часов. Ортогональное снятие защиты Dde (1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)этил) проводили с использованием имидазола и гидрохлорида гидроксиламина, растворенных в смеси NMP и DMF в течение 3 часов. SiFA-BA (1,5 экв.) подвергали реакции со свободным амином боковой цепи с HOAt (1,5 экв.), TBTU (1,5 экв.) и DIPEA (диизопропилэтиламин) (4,5 экв.), в качестве активаторов в DMF в течение 2 ч. После снятия защиты Fmoc (20% пиперидина в DMF (об./об., 8 мл/г смолы) в течение 5 мин, а затем в течение 15 мин, смолу тщательно промывали DMF (8×5 мл/г смолы)), (R)-DOTA-GA(tBu)$_4$ (2,0 экв.) конъюгировали с HOAT (2,0 экв.), TBTU (2,0 экв.) и 2,4,6-триметилпиридин (6,7 экв.) в DMF в течение 2,5 ч. Расщепление из смолы с одновременным снятием защиты с лабильных защитных групп кислоты проводили в TFA (трифторуксусная кислота) (полностью защищенный связанный со смолой пептид растворяли в смеси TFA/TIPS/вода (TIPS - триизопропилсилан) (об./об./об.; 95/2,5/2,5) и встряхивали в течение 30 мин. Раствор отфильтровывали и таким же образом смолу обрабатывали в течение еще 30 минут. Оба фильтрата объединяли, перемешивали в течение дополнительных 5 ч и концентрировали в потоке азота. После растворения остатка в смеси трет-бутанола и воды и последующей лиофилизации получали неочищенный пептид). Проводили ^{nat}Ga-комплексирование пептида. Пептид (1,0 экв.) растворяли в смеси 3:1 (об./об.) tBuOH в H_2O и добавляли водный раствор $Ga(NO_3)_3$ (3,5 экв.). После нагревания полученной смеси в течение 30 мин при 75 °C пептид очищали с помощью RP-HPLC (обращённо-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография).

Мечение ^{18}F

Водный раствор ^{18}F- пропускали через картридж SAX (Sep-Pak Accell Plus QMA Carbonate Light), который предварительно кондиционировали 10 мл воды. После

высушивания 10 мл воздуха воду удаляли, промывая картридж 10 мл безводного ацетонитрила, а затем 20 мл воздуха. ^{18}F элюировали с помощью 100 мкмоль $[K^+\subset 2,2,2]OH^-$, растворенного в 500 мкл безводного ацетонитрила. Перед мечением добавляли 30 мкмоль щавелевой кислоты в безводном ацетонитриле (1 М, 30 мкл). Эту смесь использовали целиком или аликвотой для фторирования 10-25 нмоль PSMA-SiFA (1 мМ в безводном DMSO). Полученную реакционную смесь инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре. Для очистки метки использовали картридж Sep-Pak C18 light, предварительно кондиционированный 10 мл EtOH (этанол), а затем 10 мл H_2O.Смесь для мечения разбавляли 9 мл PBS (pH 3) и пропускали через картридж с последующим 10 мл H_2O. Пептид элюировали 500 мкл смеси 4:1 (об./об.) EtOH в воде. Радиохимическую чистоту меченого соединения определяли с помощью радио RP-HPLC и радио TLC (тонкослойная хроматография) (силикагель 60 RP-18 F_{254}s, подвижная фаза: смесь 3:2 (об./об.) MeCN (ацетонитрил) в H_2O с добавлением 10% 2 М водного NaOAc (ацетат натрия) и 1% TFA).

Альтернативно, $[^{18}F]$rhPSMA-7.3 может быть получен на модуле автоматизированного синтеза путем изотопного обмена между $[^{18}F]$фторид-ионом и $[^{19}F]$rhPSMA-7.3 следующим образом:

Фтор-18 в виде $[^{18}F]$фторид-иона получают из ядерной реакции $^{18}O(p,n)^{18}F$ в циклотроне путем облучения ^{18}O-обогащенной воды протонами. $[^{18}F]$фторид сначала иммобилизовали на ионообменной смоле, чтобы обеспечить извлечение ^{18}O-обогащенной воды. $[^{18}F]$фторид затем элюировали раствором Cryptand 222 и карбоната калия в ацетонитриле и воде. Элюат переносили в реакционный сосуд и испаряли путем нагревания в потоке азота. $[^{19}F]$rhPSMA-7.3 в растворе DMSO, ацетонитрила и уксусной кислоты добавляли в реакционный сосуд и подвергали взаимодействию с нуклеофильным $[^{18}F]$ фторидом в течение по меньшей мере 1 мин с образованием $[^{18}F]$rhPSMA-7.3. Неочищенный раствор $[^{18}F]$rhPSMA-7.3 разбавляли водой и очищали путем гидрофобной твердофазной экстракции. Примеси удаляли промывкой картриджа водой. $[^{18}F]$rhPSMA-7.3 элюировали раствором этанол-вода и составляли путем разбавления буфером для изотонического состава. Полученный раствор стерилизовали фильтрованием через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм.

Разведение, если применимо, проводили с использованием изотонического раствора натрия хлорида для инъекций.

Серии материала готовили либо в цитратном буфере, изготовленном из цитрата натрия + HCl, либо в цитратном буфере, изготовленном из лимонной кислоты + NaOH.

Радиостабильность измеряли в фосфатном и цитратном буферах при различных уровнях pH для сравнения уровня правильного соединения ^{18}F-Si и разложившегося свободного соединения ^{18}F:

Образец	^{18}F-rhPSMA в 50% этаноле	Разбавитель	pH T составляет 0 ч	TLC t составляет 0 ч		TLC t составляет 6 ч		HPLC G-49 T составляет 6 ч	
				[^{18}F][^{nat}Ga]-rhPSMA-7.3 [%]	[^{18}F]фторид [%]	[^{18}F][natGa]-rhPSMA-7.3 [%]	[^{18}F]фторид [%]	Примеси на 2.6 мин [площадь]	Δ[^{18}F]фторид [%] (t 6ч-T0)
1	0.5 мл	нет	8.0	96.1	3.9	93.2	6.8	0.406	2.9
2	0.1 мл	0.6 мл фосфатного буфера 0.23 М pH 6.0	6.5	98.1	1.9	96.8	3.1	0.314	1.2
3	0.1 мл	0.6 мл фосфатного буфера pH 7.0	7.5	97.7	2.3	96.25	3.75	0.138	1.5
4	0.1 мл	0.6 мл цитратного буфера 0.2 М pH 5.0	5.0	97.7	2.3	97.3	2.7	0.119	0.4
5	0.1 мл	0.6 мл цитратного буфера 0.2 М pH 6.0	6.0	98.4	1.6	97.5	2.5	0.131	0.9
6	0.1 мл	0.6 мл цитратного буфера 0.2 М pH 7.0	7.5	97.8	2.2	95.7	4.3	0.084	2.1

Наиболее стабильным составом был pH 5,0 в цитратном буфере. Увеличение pH в цитратном буфере давало увеличение количества свободного ^{18}F (который предположительно вытесняется OH). При том же pH (6,0) фосфатный буфер дает менее стабильный продукт, чем цитратный буфер.

Радиохимическую и химическую чистоту оценивали для различных составов, содержащих цитратный буфер или забуференный цитратом физиологический раствор (таблица 1).

Таблица 1: Радиохимическая и химическая чистота различных составов

Номер	Концентрация радиоактивности при EOS	Состав	pH	Радиохимическая чистота методом HPLC (%)	[^{18}F] примесь фторида методом TLC (%)	Химическая чистота (%)

	(мКи/мл)			T0	T составляет 10 ч	T0	T составляет 10 ч	T0	T составляет 10 ч
1	27	100 мМ цитратного буфера, 5% этанола	5,0	98,6	98,7	1,6	1,5	98,6	96,9
2	26	100 мМ цитратного буфера, 5% этанола	5,5	99,5	99,5	1,9	2,5	99,1	96,7
3	12	100 мМ цитратного буфера, 5% этанола	6,0	99,5	более 99,5%	1,2	1,5	N/A (нет данных)	N/A
4	51	100 мМ цитратного буфера, 5% этанола	6,5	99,5	более 99,5%	менее 1,0	1,4	N/A	N/A
5	56	10 мМ забуференного цитратом физиологического раствора, 5% этанола	5,0	98,7	98,9	1,2	1,1	98,3	96,7
6	34	10 мМ забуференного цитратом физиологического раствора, 5%	6,0	99,3	99,6	1,0	1,9	99,6	98,8

		этанола							

При разведении раствором хлорида натрия для инъекций (0,9% масс./об.) поддерживается pH состава (номер 5, таблица 1: 10 мМ цитратно-солевого буфера, 5% этанола):

Таблица 2: Состав после разведения номера 5 таблицы 1 раствором хлорида натрия

Номер	Коэффициент разбавления	Цитратный буфер (мМ)	Хлорид натрия (мг/мл)	Этанол (мг/мл)	pH
1	1	10	7 ,2	50,0	5,0
2	1,8	5,6	8,0	27,8	5,0
3	3	3,3	8,4	16,7	5,0
4	5	2,0	8,6	10,0	5,0
5	7	1,4	8,7	7,1	5,1
6	9,4	1,1	8,8	5,3	5,1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая радиогибридный агент, содержащий фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой ^{18}F, либо хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный металл, где композиция имеет pH 4,0-6,0 и дополнительно содержит:

a) 0,1-200 мМ цитратного буфера; и

b) 1-100 мг/мл этанола; и

c) 5-10 мг/мл хлорида натрия.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 1-15 мМ цитратного буфера.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 1-10 мМ (±10%) цитратного буфера.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, содержащая 5-50 мг/мл (±10%) этанола.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, содержащая 5-50 мг/мл этанола.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, имеющая pH от 4,5 до 5,5.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, содержащая 6-9 мг/мл хлорида натрия.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, где цитратный буфер получают из лимонной кислоты и гидроксида натрия или цитрата натрия и соляной кислоты.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где для получения цитратного буфера используют 1-3 мг/мл лимонной кислоты и 0,5-1,0 мг/мл гидроксида натрия.

10. Фармацевтическая композиция по п. 8, где для получения цитратного буфера используют 1,9 мг/мл лимонной кислоты и 0,75 мг/мл гидроксида натрия.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где металл является радиоактивным, и фторид представляет собой ^{19}F.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, где хелатированный металл выбран из катионов: Sc, Cu, Ga, Y, In, Tb, Ho, Lu, Re, Pb, Bi, Ac, Th или Er.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где фторид представляет собой ^{18}F, и металл является нерадиоактивным.

14. Фармацевтическая композиция по п. 12, где хелатированный катион радиоактивного металла представляет собой изотоп, излучающий позитроны.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-14, имеющая радиоактивную концентрацию (RAC) в конце синтеза (EOS) 5-200 мКи/мл.

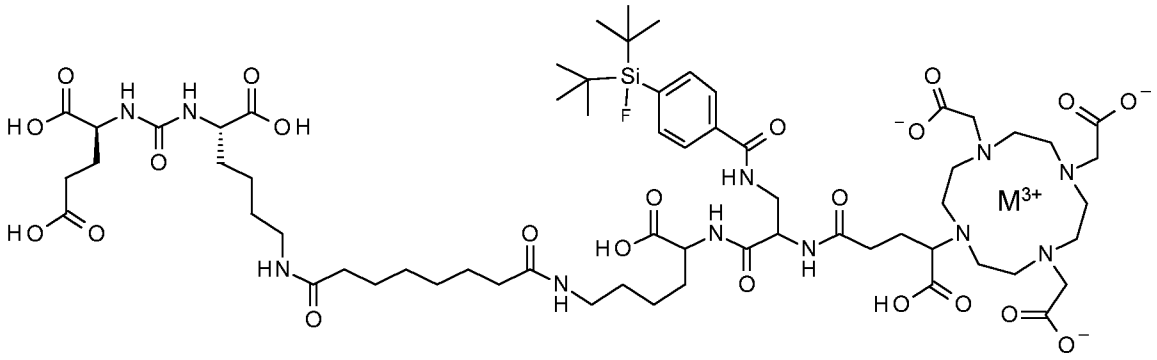
16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-15, содержащая 1-10 мМ (±10%) цитратного буфера, 5-50 мг/мл (±10%) этанола, 6-9 мг/мл хлорида натрия и имеющая pH от 4,5 до 5,5.

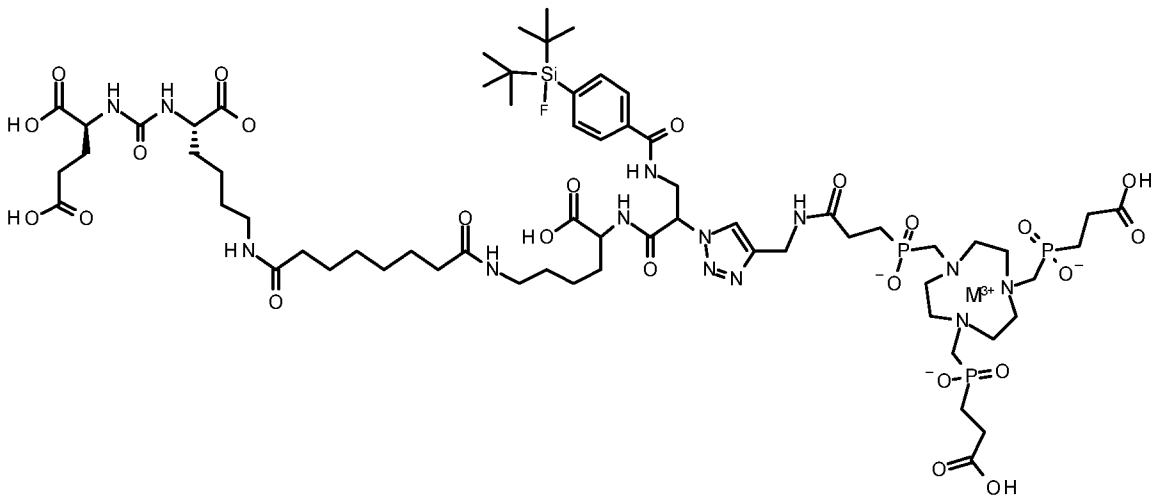
17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-16, содержащая 10 мМ цитратного буфера, 50 мг/мл этанола, 7,2 мг/мл хлорида натрия и имеющая pH 5.

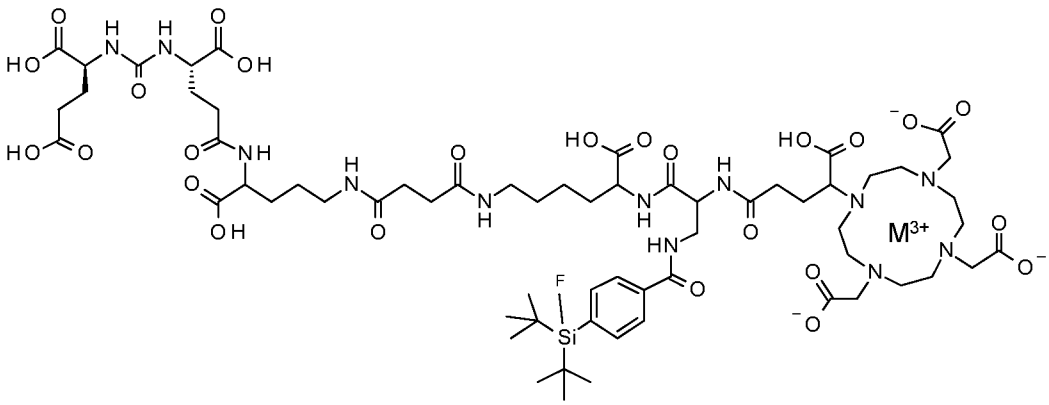
18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-17, которую перед введением разбавляют раствором хлорида натрия.

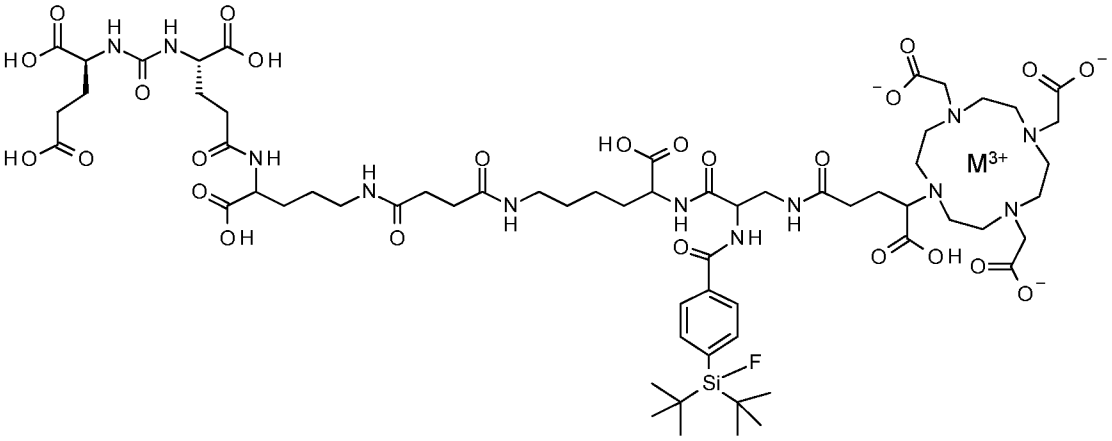
19. Фармацевтическая композиция по п. 18, содержащая 1,1 мМ (±10%) цитратного буфера, 5,3 мг/мл (±10%) этанола, 8,8 мг/мл (±10%) хлорида натрия и имеющая pH от 4,5 до 5,5.

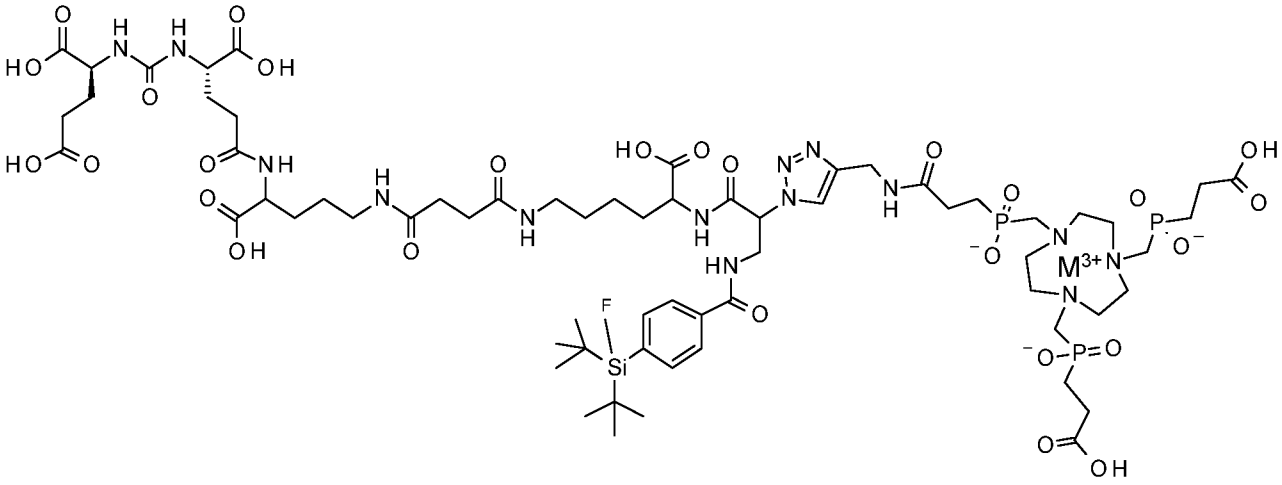
20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-19, где радиогибридный агент выбран из:

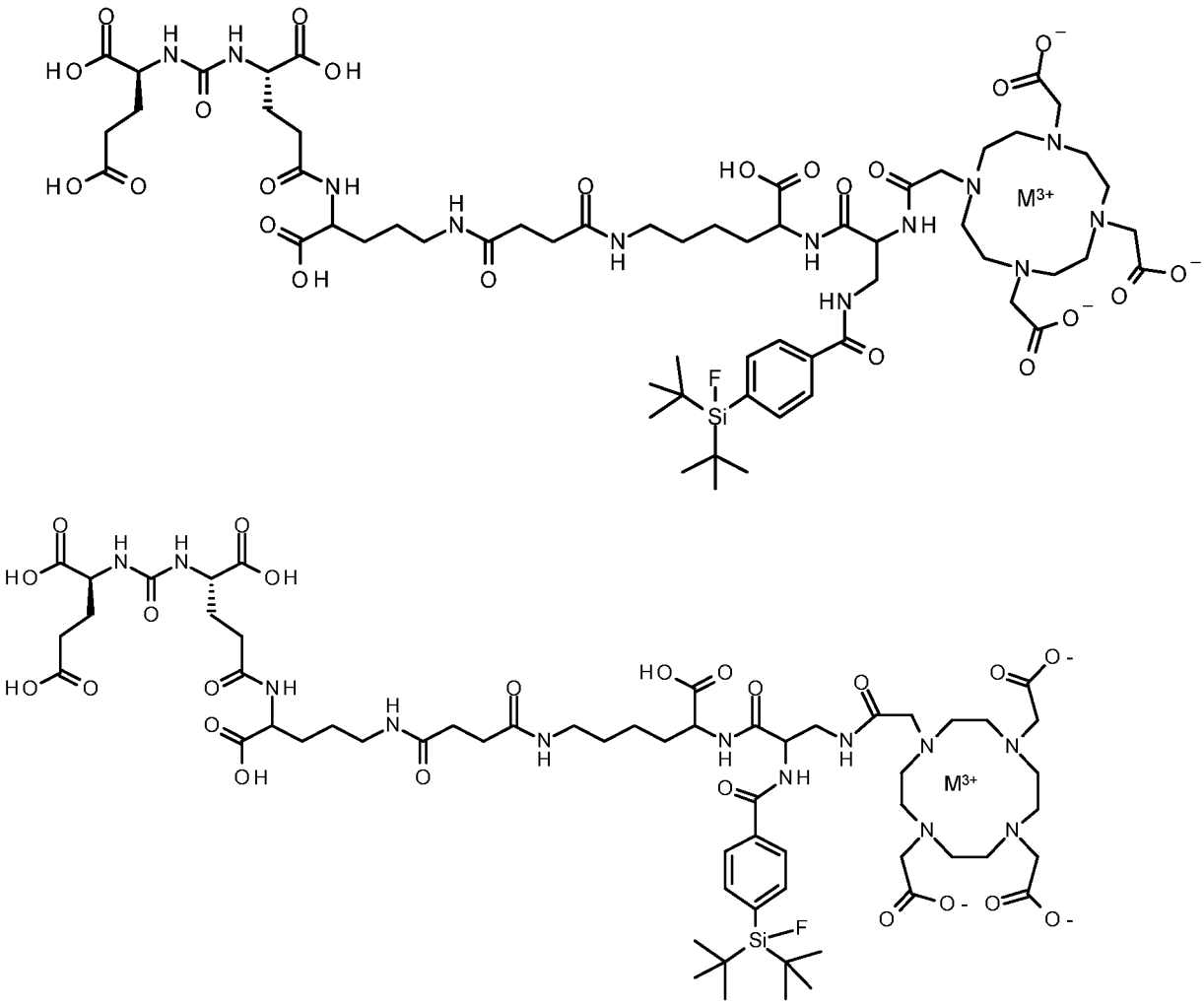






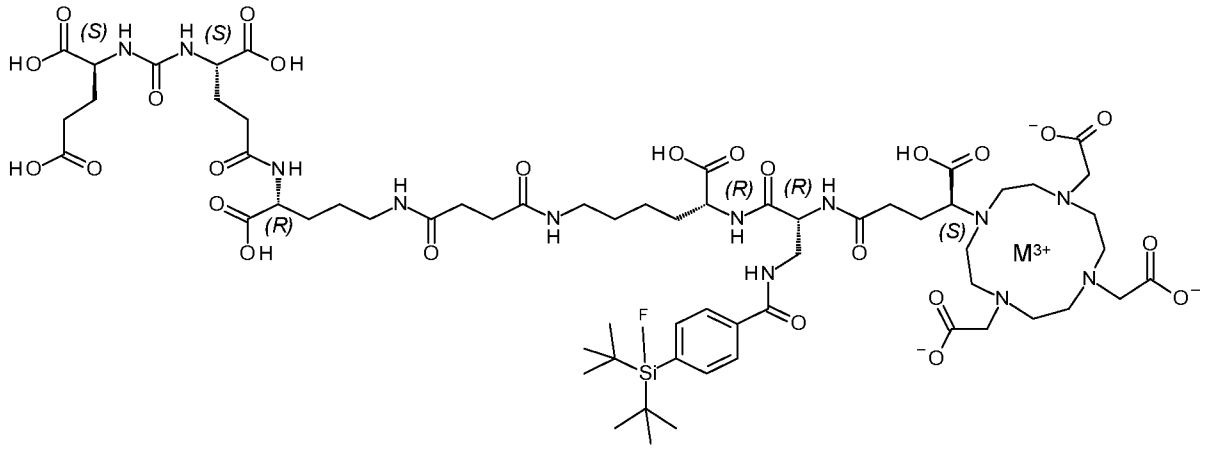






и их солей или изомеров, где M^{3+} представляет собой хелатированный радиоактивный или нерадиоактивный металл.

21. Фармацевтическая композиция по п. 20, где радиогибридный агент представляет собой:



или его изомер.

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-21, используемая в качестве агента для диагностики или визуализации рака.

23. Способ визуализации и/или диагностики рака, включающий введение композиции по любому из пп. 1-21 пациенту, нуждающемуся в этом.

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-21 для диагностики, визуализации или предотвращения неоангиогенеза/ангиогенеза.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-21, используемая в качестве агента для диагностики или визуализации рака, где рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак легкого, колоректальный рак или почечно-клеточный рак.

26. Способ получения композиции по любому из пп. 1-25, включающий получение состава радиогибридного агента, содержащего фторид кремния и хелатирующую группу, где либо фтор представляет собой ^{18}F, либо хелатирующая группа содержит хелатированный радиоактивный металл, где композиция имеет pH 4,0-6,0 и концентрацию цитрата по меньшей мере 10 мМ, и разбавление концентрации цитрата раствором хлорида натрия.