



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106581700 A

(43)申请公布日 2017.04.26

(21)申请号 201611095338.5

(22)申请日 2016.12.02

(71)申请人 北京大学

地址 100191 北京市海淀区颐和园路5号

申请人 国家纳米科学中心

中国科学院生物物理研究所

(72)发明人 王凡 董诚岩 胡志远 史继云

贾兵 王子华 李立强 吴越

刘昭飞 赵慧云

(74)专利代理机构 北京国林贸知识产权代理有

限公司 11001

代理人 郑俊彦

(51)Int.Cl.

A61K 51/02(2006.01)

A61K 51/08(2006.01)

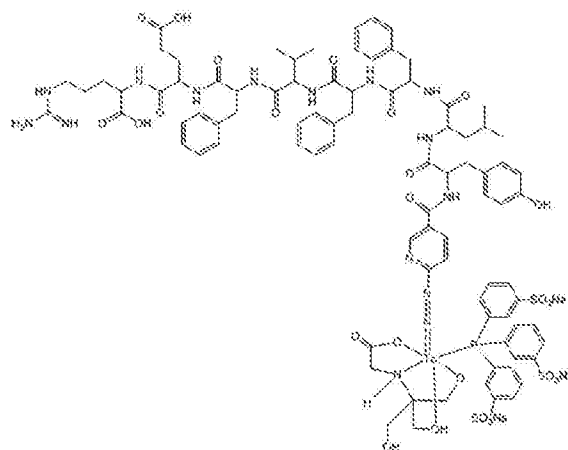
权利要求书1页 说明书3页 附图2页

(54)发明名称

一种靶向HER2的新型多肽放射性药物及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明提供了一种靶向HER2的新型多肽放射性药物及其制备方法和应用,所述靶向HER2的新型多肽放射性药物包括HYLF8多肽和放射性核素^{99m}Tc,所述HYLF8多肽是将多肽YLFFVFER与双功能螯合剂HYNIC连接,即HYNIC-YLFFVFER;所述放射性核素^{99m}Tc通过双功能螯合剂HYNIC标记所述HYLF8多肽,即得到所述靶向HER2的新型多肽放射性药物,即^{99m}Tc-HYLF8,所述靶向HER2的新型多肽放射性药物为无色透明液体针剂。



1. 一种靶向HER2的新型多肽放射性药物,包括HYLF8多肽和放射性核素^{99m}Tc,其特征在于,所述HYLF8多肽是将多肽YLFFVFER与双功能螯合剂HYNIC连接,即HYNIC-YLFFVFER;所述放射性核素^{99m}Tc通过双功能螯合剂HYNIC标记所述HYLF8多肽,即得到所述靶向HER2的新型多肽放射性药物,即^{99m}Tc-HYLF8,所述靶向HER2的新型多肽放射性药物为无色透明液体针剂。

2. 一种如权利要求1所述的靶向HER2的新型多肽放射性药物的制备方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:

a、HYNIC-YLFFVFER的制备

将SBz-HYNIC和Fmoc-YLFFVFER多肽溶于DMF中,用DIEA调节pH值至8.5-9.0,室温搅拌过夜;加入哌啶使终浓度为20%,室温反应10分钟,得到的产品经YMC-Pack ODS-A半制备柱HPLC分离纯化,收集目标物的馏分,合并收集液并冻干,得到所述的HYLF8线性多肽,即HYNIC-YLFFVFER;

b、^{99m}Tc-HYLF8的制备

1) 配制含三苯基膦三磺酸钠、三羟甲基甘氨酸、琥珀酸二钠、琥珀酸和HYLF8的混合液500 μL于10 mL西林瓶中,加入1.0-1.5 mL的放射性活度在10~50 mCi 的Na^{99m}TcO₄ 溶液,100℃水浴加热西林瓶反应20~25分钟,待反应结束后室温冷却10分钟,制成所述的靶向HER2的新型多肽放射性药物,即^{99m}Tc-HYLF8。

3. 根据权利要求2所述的靶向HER2的新型多肽放射性药物的制备方法,其特征在于,步骤b所述含三苯基膦三磺酸钠、三羟甲基甘氨酸、琥珀酸二钠、琥珀酸和HYLF8的混合液中,各物质的含量为:

三苯基膦三磺酸钠	5.0 mg
三羟甲基甘氨酸	6.5 mg
琥珀酸二钠	38.5 mg
琥珀酸	12.7 mg
HYLF8	20 μg。

4. 根据权利要求2所述的靶向HER2的新型多肽放射性药物的制备方法,其特征在于,步骤b所述HPLC方法为使用Agilent 1260 HPLC系统配备YMC-Pack ODS-A半制备柱,梯度淋洗35分钟,流速4 mL/min,其中流动相A为H₂O,B为乙腈,淋洗梯度设定为0-5分钟时100% A,15分钟时50% A和50% B,25分钟时30% A和70% B,30分钟时50% A和50% B,35分钟时100% A。

5. 一种如权利要求1所述的靶向HER2的新型多肽放射性药物的应用,其特征在于,所述靶向HER2的新型多肽放射性药物可用于制备HER2阳性肿瘤显像诊断的放射性药物。

6. 根据权利要求5所述的靶向HER2的新型多肽放射性药物的应用,其特征在于,所述HER2阳性肿瘤包括乳腺癌、胰腺癌、直肠癌、胃癌。

一种靶向HER2的新型多肽放射性药物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及肿瘤诊断放射性药物,特别涉及一种靶向HER2的新型多肽放射性药物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 在全世界范围内,乳腺癌仍然排在妇女常见肿瘤的第一位,死亡率位于第二位。目前,乳腺癌常规的临床诊断方法包括乳腺X线摄影、彩超和MRI。这些影像学方法与乳腺组织活检相比,具有无创的优点,但是也面临着准确率低、缺乏特异性、无法提供分子水平信息等缺点。作为分子影像学的重要模态,PET和SPECT已在临床上得到广泛的应用。它们的特点是灵敏度高,并且可以准确定量并提供肿瘤相关分子水平信息。目前,在临床上25%~30%的乳腺癌患者肿瘤细胞都存在HER2蛋白的高表达。HER2的高表达往往预示着具有高转移风险、肿瘤分化差以及预后不佳。随着对HER2研究的深入,针对HER2的分子靶向治疗成为乳腺癌治疗研究的重要方向。曲妥珠单抗(赫赛汀, trastuzumab)是全球第一个被批准应用于临床的HER2特异性人源化单克隆抗体。Trastuzumab能特异性作用于乳腺癌细胞表面的HER2受体,并诱导免疫细胞杀伤肿瘤,对正常细胞的杀伤较小,具有高亲和力和靶向性,是乳腺癌分子靶向治疗的代表性药物。然而,并不是所有的患者均对Trastuzumab的治疗有响应,仅有小部分的乳腺癌病人能从治疗中获益。更为严重的是,大多数的乳腺癌患者最终会在Trastuzumab治疗过程中产生耐药,而Trastuzumab免疫治疗的费用昂贵、周期长。因此,建立新型的乳腺癌HER2靶向核医学影像方法对于准确地筛选病人、精确地监测疗效、合理地安排治疗方案、有效地进行预后评价以最终实现个体化治疗具有重要意义。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供了一种靶向HER2的新型多肽放射性药物,该药物通过双功能螯合剂将放射性核素^{99m}Tc标记到HYLF8多肽分子上,在体内标记药物通过HYLF8多肽的靶向作用浓聚到肿瘤部位,利用核医学的单光子断层显像技术,对HER2阳性肿瘤进行显像诊断。

[0004] 本发明的目的是通过以下技术方案实现的:

一种靶向HER2的新型多肽放射性药物,包括HYLF8多肽和放射性核素^{99m}Tc,所述HYLF8多肽是将多肽YLFFVFER与双功能螯合剂HYNIC连接,即HYNIC-YLFFVFER;所述放射性核素^{99m}Tc通过双功能螯合剂HYNIC标记所述HYLF8多肽,即得到所述靶向HER2的新型多肽放射性药物,即^{99m}Tc-HYLF8,所述靶向HER2的新型多肽放射性药物为无色透明液体针剂。

[0005] 所述的靶向HER2的新型多肽放射性药物的制备方法,包括以下步骤:

a、HYNIC-YLFFVFER的制备

将SBz-HYNIC和Fmoc-YLFFVFER多肽溶于DMF中,用DIEA (N,N-二异丙基乙胺) 调节pH值至8.5-9.0,室温搅拌过夜;加入哌啶使终浓度为20%,室温反应10分钟,得到的产品经YMC-Pack ODS-A半制备柱HPLC分离纯化,收集目标物的馏分,合并收集液并冻干,得到所述的

HYLF8线性多肽,即HYNIC-YLFFVFER;

b、^{99m}Tc-HYLF8的制备

1) 配制含三苯基膦三磺酸钠、三羟甲基甘氨酸、琥珀酸二钠、琥珀酸和HYLF8的混合液500 μL于10 mL西林瓶中,加入1.0-1.5 mL的放射性活度在10~50 mCi 的Na^{99m}TcO₄ 溶液,100 °C水浴加热西林瓶反应20~25分钟,待反应结束后室温冷却10分钟,制成所述的靶向HER2的新型多肽放射性药物,即^{99m}Tc-HYLF8;

进一步的,步骤b所述含三苯基膦三磺酸钠、三羟甲基甘氨酸、琥珀酸二钠、琥珀酸和HYLF8的混合液中,各物质的含量为:

三苯基膦三磺酸钠	5.0 mg
三羟甲基甘氨酸	6.5 mg
琥珀酸二钠	38.5 mg
琥珀酸	12.7 mg
HYLF8	20 μg。

[0006] 进一步的,步骤b所述HPLC方法为使用Agilent 1260 HPLC系统配备YMC-Pack ODS-A半制备柱,梯度淋洗35分钟,流速4 mL/min,其中流动相A为H₂O,B为乙腈,淋洗梯度设定为0-5分钟时100% A,15分钟时50% A和50% B,25分钟时30% A和70% B,30分钟时50% A和50% B,35分钟时100% A。

[0007] 所述的靶向HER2的新型多肽放射性药物的应用,所述靶向HER2的新型多肽放射性药物可用于制备HER2阳性肿瘤显像诊断的放射性药物。

[0008] 进一步的,所述HER2阳性肿瘤包括乳腺癌、胰腺癌、直肠癌、胃癌。

[0009] 本发明相比现有技术的有益效果为:

1、本发明中使用HYNIC作为双功能螯合剂,同时使用tricine(三羟甲基甘氨酸)和TPPTS(trisodium triphenylphosphine-3,3',3''-trisulfonate,三苯基膦三磺酸钠)作为协同配体从而使“^{99m}Tc-HYNIC核”具有更加良好的体内外稳定性;

2、靶向HER2的HYLF8多肽具有很好的HER2靶向性能,能够有效地分辨出不同肿瘤细胞的HER2表达情况。值得注意的是,HYLF8与曲妥珠单抗的HER2结合位点不同,使得其具有实时监测曲妥珠单抗治疗过程中HER2的变化情况,而且不会受到过量曲妥珠单抗的影响。这能有效地指导曲妥珠单抗的治疗,为乳腺癌患者的精确用药起到关键作用;

3、本发明所述的靶向HER2的新型多肽放射性药物,可应用于HER2阳性肿瘤患者的显像诊断,以及对接受抗癌药物Trastuzumab治疗患者的监测和疗效评价。

附图说明

[0010] 图1为HYLF8及其^{99m}Tc标记物结构示意图;

图2 为^{99m}Tc-HYLF8在MDA-MB-453乳腺癌BALB/c裸鼠模型中的体内分布结果;

图3 为注射^{99m}Tc-HYLF8后MDA-MB-453胰腺癌BALB/c裸鼠模型的SPECT显像图。

具体实施方式

[0011] 本发明实施例中所采用的材料:succinic acid(琥珀酸)、disodium succinate hexahydrate(琥珀酸二钠)、trisodium triphenylphosphine-3,3',3''-trisulfonate

(TPPTS,三苯基膦三磺酸钠)、N,N-Dimethylform amide (DMF,N,N-二甲基甲酰胺)、tricine (三羟甲基甘氨酸)均购自美国Sigma-Aldrich公司。YLFFVFER多肽单体购自中国CSBio Ltd.公司。 $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 洗脱液购自北京原子高科股份有限公司。

[0012] 本实施例以靶向HER2的新型多肽放射性药物,即 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYLF8多肽放射性药物及其制备方法为例。

[0013] 所述靶向HER2的新型多肽放射性药物,包括HYLF8多肽和放射性核素 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。所述放射性核素 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 通过双功能螯合基团HYNIC标记所述HYLF8多肽,所述HYLF8线性多肽是将多肽YLFFVFER与双功能螯合剂HYNIC连接,即HYNIC-YLFFVFER,所述 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYLF8多肽放射性药物为无色透明液体针剂。

[0014] 所述靶向HER2的新型多肽放射性药物的制备方法如下:

a. YLFFVFER-HYNIC的制备:将SBz-HYNIC和Fmoc-YLFFVFER多肽溶于DMF中,用DIEA调节pH值至8.5-9.0,室温搅拌过夜;加入哌啶使终浓度为20%,室温反应10分钟。产品经YMC-Pack ODS-A半制备柱HPLC分离纯化,收集目标物的馏分,合并收集液并冻干。

[0015] b. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYLF8的制备:配制含三苯基膦三磺酸钠 (TPPTS) 5.0 mg,三羟甲基甘氨酸(tricine)6.5 mg,琥珀酸二钠38.5 mg,琥珀酸12.7 mg和20 μg 的HYLF8的混合液500 μL 于10 mL西林瓶中,加入1.0-1.5 mL的 $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 溶液(10~50 mCi),100°C水浴加热西林瓶反应20~25分钟,待反应结束后室温冷却10分钟,制成靶向HER2的新型多肽放射性药物。

[0016] 对依据本发明方法制备的HYLF8多肽放射性药物 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYLF8取样进行放射性HPLC分析(使用Agilent 1260 HPLC系统,配备放射性在线检测器和YMC-Pack ODS-A C18分析柱(4.6 mm \times 250 mm,300 \AA pore size),梯度淋洗35分钟,流速1.0 mL/min。其中流动相A为H₂O, B为乙腈。淋洗梯度设定为0-5分钟时100% A,15分钟时50% A和50% B,25分钟时30% A和70% B,30分钟时50% A和50% B,35分钟时100% A。

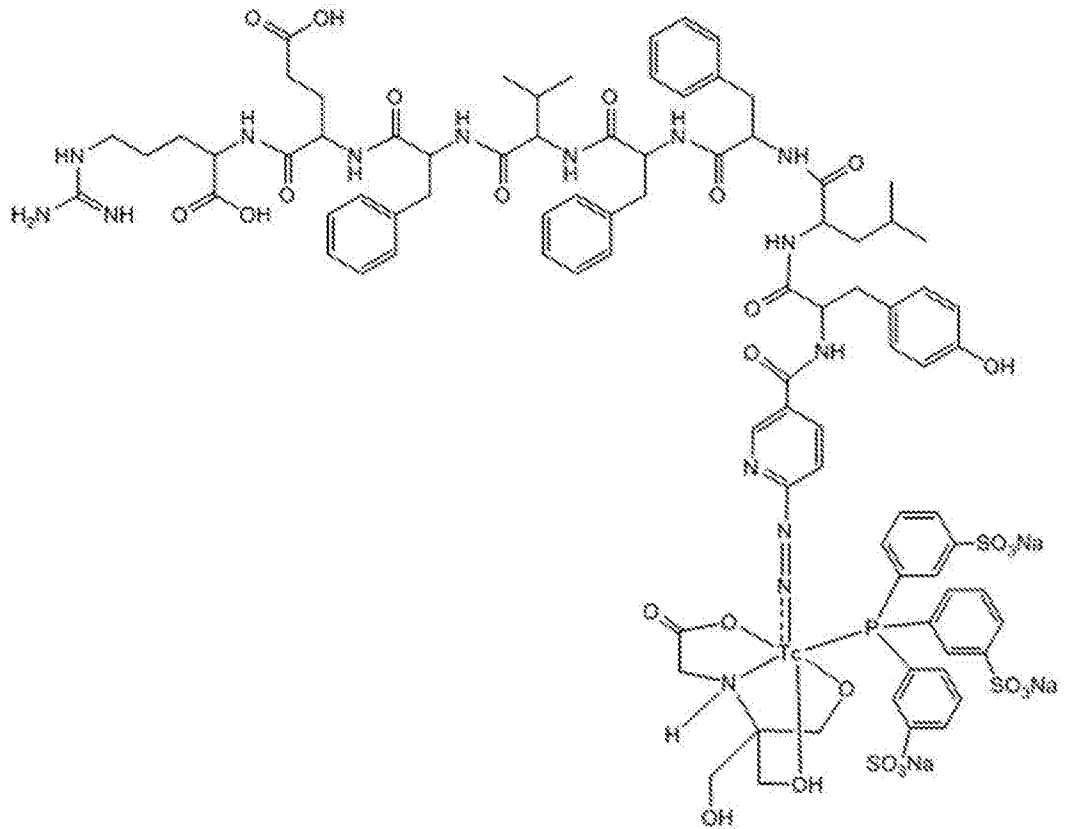


图1

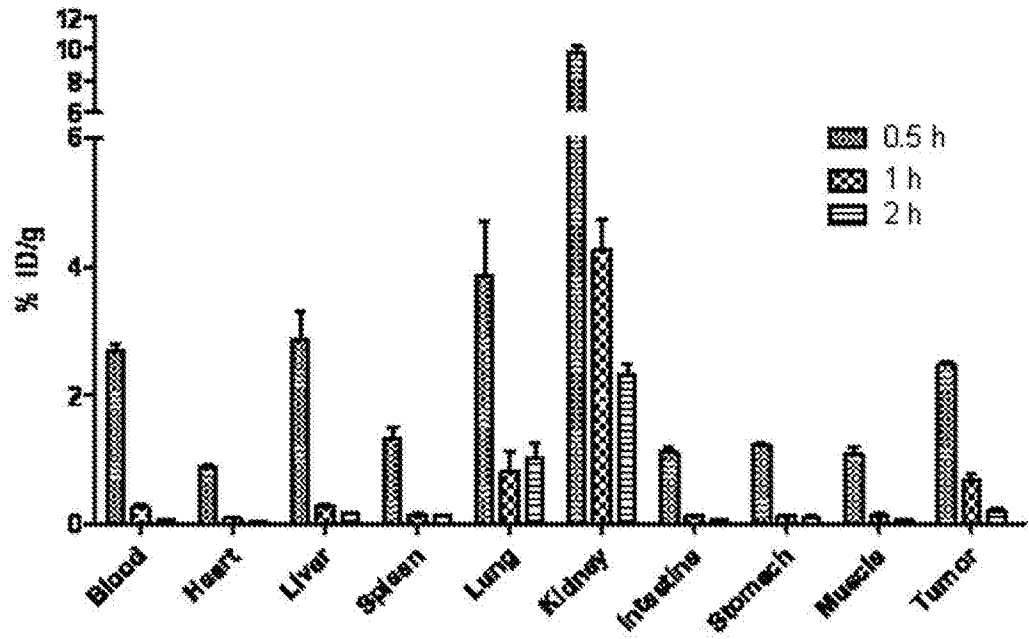


图2

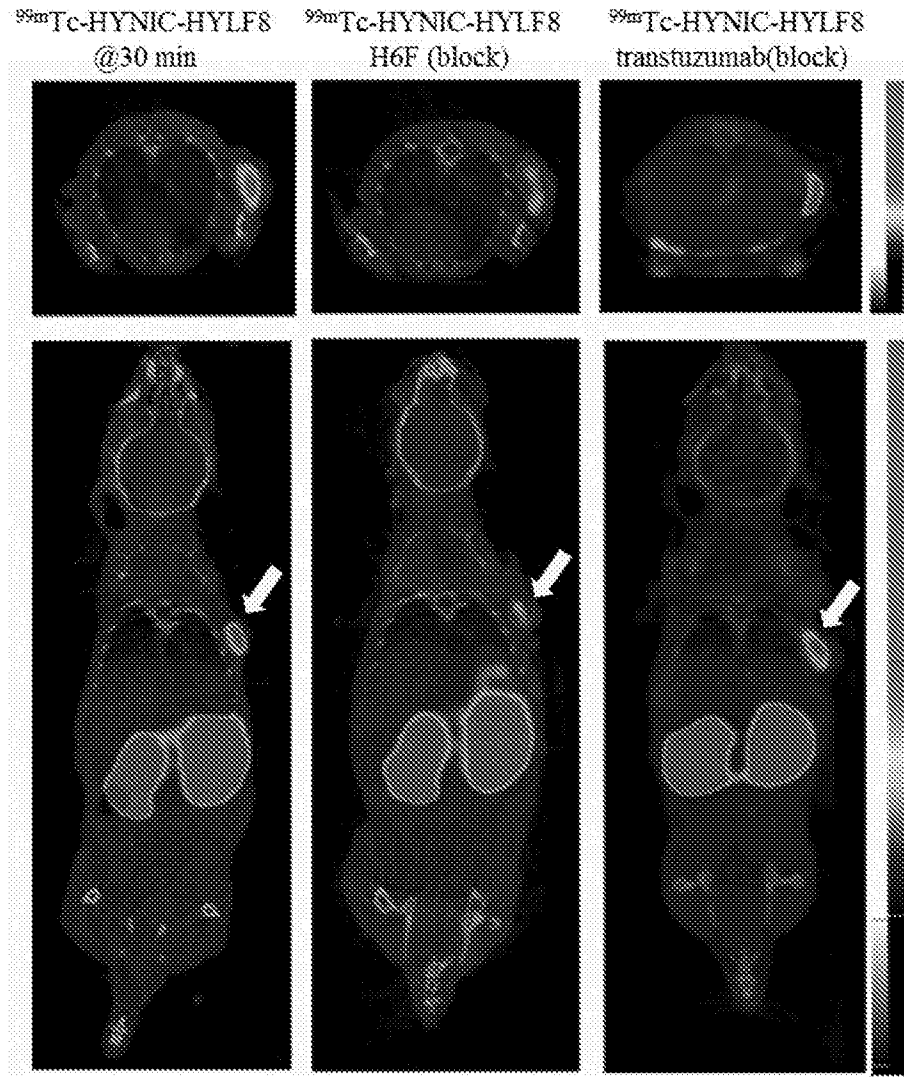


图3