



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0038796

(51)^{2006.01} C07K 7/02; G01N 33/68; G01N 33/574; (13) B
C07D 213/61

-
- (21) 1-2018-01358 (22) 19/09/2016
(86) PCT/EP2016/001573 19/09/2016 (87) WO 2017/054907 06/04/2017
(30) 15002800.9 30/09/2015 EP; 16164090.9 06/04/2016 EP; 16182764.7 04/08/2016 EP
(45) 26/02/2024 431 (43) 25/09/2018 366A
(73) 1. DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM (DE)
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany
2. RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG (DE)
Grabengasse 1, 69117 Heidelberg, Germany
(72) CARDINALE, Jens (DE); SCHÄFER, Martin (DE); KOPKA, Klaus (DE); EDER,
Matthias (DE); BAUDER-WUEST, Ulrike (DE); EISENHUT, Michael (DE);
BENESOVA, Martina (CZ); HABERKORN, Uwe (DE); GIESEL, Frederik (DE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

- (54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ ĐƯỢC ĐÁNH DẤU 18F CỦA KHÁNG NGUYÊN MÀNG ĐẶC HIỆU TUYẾN TIỀN LIỆT (PSMA), CHẾ PHẨM ĐỀ CHUẨN ĐOÁN BỆNH VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
- (57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất là thuốc có phóng xạ dùng để chẩn đoán bệnh hữu dụng và dùng trong y học hạt nhân làm chất phóng xạ đánh dấu và chất tạo ảnh đối với các tình trạng bệnh lý khác nhau của bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Cụ thể, sáng chế đề cập đến chất ức chế được gắn thẻ F18 của kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSMA). Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm để chẩn đoán bệnh và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực thuốc có phóng xạ dùng để chẩn đoán bệnh và việc sử dụng chúng trong y học hạt nhân làm chất phóng xạ đánh dấu và chất tạo ảnh đối với các tình trạng bệnh lý khác nhau của bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh ung thư tuyến tiền liệt (prostate cancer - PCa) là bệnh ung thư đứng đầu ở Mỹ và châu Âu. Ít nhất 1-2 triệu người ở bán cầu tây mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt và dự tính là bệnh này sẽ đánh gục một phần sáu số người ở độ tuổi từ 55 đến 85. Có nhiều hơn 300.000 trường hợp mới được chẩn đoán mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt mỗi năm ở Mỹ. Tỷ lệ tử vong do bệnh này chỉ đứng thứ hai sau bệnh ung thư phổi. Các phương pháp giải phẫu hiện nay, như chụp cắt lớp vi tính (computed tomography - CT), chụp hình ảnh cộng hưởng từ (magnetic resonance - MR) và sóng siêu âm, chiếm ưu thế trong chẩn đoán hình ảnh lâm sàng của bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Hiện nay, trên thế giới đã chi khoảng 2 tỷ đô la Mỹ cho liệu pháp phẫu thuật, bức xạ, dùng thuốc và các phương pháp điều trị xâm lấn tối thiểu. Tuy nhiên, hiện nay chưa có liệu pháp hiệu quả nào cho sự tái phát, di căn bệnh ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc androgen.

Nhiều chất tạo ảnh PCa có phân tử lượng thấp theo thử nghiệm hiện đang được thực hiện về mặt lâm sàng, bao gồm các chất tương tự cholin được đánh dấu phóng xạ ($[^{11}\text{C}]\text{Cholin}$, $[^{18}\text{F}]\text{FECh}$, $[^{18}\text{F}]\text{FMC}$, $[^{18}\text{F}]\text{flodihydrotestosteron}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FDHT}$), axit kháng-1-amino-3- $[^{18}\text{F}]\text{floxyclobutyl-1-carboxylic}$ (kháng $[^{18}\text{F}]\text{F-FACBC}$, $[^{11}\text{C}]\text{axetat}$ và 1-(2-deoxy-2- $[^{18}\text{F}]\text{flo-L-arabinofuranosyl)-5-metyluraxil}$ ($-[^{18}\text{F}]\text{FMAU}$) (Scher, B.; et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007, 34, 45-53; Rinnab, L.; et al. *BJU Int* 2007, 100, 786,793; Reske, S.N.; et al. *J Nucl Med* 2006, 47, 1249-1254; Zophel, K.; Kotzerke, J. *Eur J Nucl*

Med Mol Imaging 2004, 31, 756-759; Veas, H.; et al. *BJU Int* 2007, 99, 1415-1420; Larson, S. M.; et al. *J Nucl Med* 2004, 45, 366-373; Schuster, D.M.; et al. *J Nucl Med* 2007, 48, 56-63; Tehrani, O.S.; et al. *J Nucl Med* 2007, 48, 1436-1441). Mỗi chất hoạt động theo cơ chế khác nhau và có một số ưu điểm nhất định, ví dụ, chất bài tiết đường tiết niệu thấp đối với [^{11}C]cholin, và các nhược điểm, như chu kỳ bán thải vật lý của nuclid phóng xạ phát positron ngắn.

Đã biết rõ là các khối u có thể biểu hiện các protein lạ thường kết hợp với phenotyp ác tính của chúng hoặc có thể biểu hiện quá mức các protein thành phần bình thường nhiều hơn trong các tế bào bình thường. Biểu hiện của các protein riêng biệt trên bề mặt tế bào khối u tạo cơ hội để chẩn đoán và xác định bệnh bằng cách thăm dò tính đồng nhất phenotyp và chế phẩm hóa sinh và hoạt tính của khối u. Các phân tử phóng xạ mà gắn kết chọn lọc với protein bề mặt tế bào khối u đặc hiệu tạo ra lộ trình hấp dẫn để tạo ảnh và điều trị khối u trong điều kiện không xâm lấn. Một loạt các chất tạo ảnh mới có phân tử lượng thấp hứa hẹn tạo đích kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (prostate-specific membrane antigen - PSMA) (Mease R.C. et al. *Clin Cancer Res*. 2008, 14, 3036-3043; Foss, C.A.; et al. *Clin Cancer Res* 2005, 11, 4022-4028; Pomper, M.G.; et al. *Mol Imaging* 2002, 1, 96-101; Zhou, J.; et al. *Nat Rev Drug Discov* 2005, 4, 1015-1026; WO 2013/022797).

PSMA là glycoprotein xuyên màng typ II, gồm 750 axit amin mà có biểu hiện dư và có giới hạn trên bề mặt của PCa, đặc biệt là ở bệnh di căn và tiến triển, không phụ thuộc androgen (Schulke, N.; et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100, 12590-12595). Biểu hiện có giới hạn là quan trọng vì gần như tất cả PCa đều trở nên không phụ thuộc androgen theo thời gian. PSMA có các tiêu chuẩn của đích hứa hẹn để điều trị bệnh, nghĩa là, biểu hiện dư và có giới hạn (đối với tuyến tiền liệt) ở tất cả các giai đoạn của bệnh, thể hiện ở bề mặt tế bào nhưng không rơi vào vòng tuần hoàn và kết hợp với hoạt tính enzym hoặc hoạt tính tạo tín hiệu (Schulke, N.; et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2003, 100, 12590-12595). Gen PSMA được đặt trên phần ngắn của nhiễm sắc thể 11 và có cả chức folat hydrolaza và neuropeptidaza. Chức neuropeptidaza là tương đương với glutamat

carboxypeptidaza II (GCPII), được gọi là “PSMA não”, và có thể điều biến sự truyền dẫn sinh glutamat bằng cách tách *N*-axetylaspartylglutamat (NAAG) thành *N*-axetylaspartat (NAA) và glutamat (Nan, F.; et al. *J Med Chem* 2000, 43, 772-774). Có đến 10^6 phân tử PSMA trên mỗi tế bào ung thư, còn gợi ý rằng đó là đích lý tưởng để tạo ảnh và điều trị bằng các kỹ thuật dựa vào nuclit phóng xạ (Tasch, J.; et al. *Crit Rev Immunol* 2001, 21, 249-261).

Liên hợp miễn dịch phóng xạ của kháng thể đơn dòng kháng PSMA (monoclonal antibody - mAb) 7E11, đã biết đến dưới dạng quét PROSTASCINT®, thường được sử dụng để chẩn đoán sự di căn và tái phát bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Tuy nhiên, chất này có xu hướng tạo ra các hình ảnh khó giải thích (Lange, P.H. PROSTASCINT scan for staging prostate cancer. *Urology* 2001, 57, 402-406; Haseman, M.K.; et al. *Cancer Biother Radiopharm* 2000, 15, 131-140; Rosenthal, S.A.; et al. *Tech Urol* 2001, 7, 27-37). Mới đây, các kháng thể đơn dòng đã được phát triển để gắn kết với miền ngoại bào của PSMA và được đánh dấu bằng phóng xạ và thể hiện sự tích tụ trong các mô hình u tuyến tiền liệt dương tính PSMA ở động vật. Tuy nhiên, việc chẩn đoán và phát hiện khối u sử dụng kháng thể đơn dòng bị giới hạn ở độ thâm thấu thấp của kháng thể đơn dòng trong khối u rắn.

Việc tạo đích chọn lọc của tế bào ung thư với thuốc có phóng xạ dùng để chẩn đoán bệnh cho mục đích hình ảnh hoặc điều trị bệnh là cần thiết. Nhiều nuclit phóng xạ đã được biết đến là hữu dụng để tạo ảnh phóng xạ hoặc xạ trị bệnh ung thư, bao gồm ^{11}C , ^{18}F , ^{111}In , ^{90}Y , ^{68}Ga , ^{177}Lu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I và ^{131}I . Gần đây, một số hợp chất chứa thành phần nhận biết glutamat-ure-glutamat (GUG) hoặc glutamat-ure-lysin (GUL) liên kết với liên hợp nuclit phóng xạ-phối tử biểu hiện ái lực cao đối với PSMA.

Một số hợp chất được gắn thẻ ^{18}F mà thể hiện tương tác PSMA và thích hợp để phát hiện bệnh ung thư tuyến tiền liệt được trình bày trong tài liệu EP 14 003 570.0. Tuy nhiên, hợp chất này có các tính chất ưa béo nổi trội, ở một phạm vi nhất định, làm cho chúng khó xử lý và khó dùng.

Cần tìm ra các chất mới có khả năng hiển thị nhanh bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Do đó, mục đích của sáng chế là phát triển các phối tử mà tương tác với PSMA và mang nuclit phóng xạ thích hợp mà tạo ra sự lựa chọn đích đây hứa hẹn và mới cho việc phát hiện, điều trị và kiểm soát bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế đã đạt được nhờ vào các phương án đặc trưng nêu trong phần yêu cầu bảo hộ.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các hợp chất mới là các thuốc có phóng xạ dùng để chẩn đoán bệnh hữu dụng và việc sử dụng chúng trong y học hạt nhân làm chất phóng xạ đánh dấu và chất tạo ảnh đối với các tình trạng bệnh lý khác nhau của bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Chất tạo ảnh mới có biến đổi về cấu trúc trong vùng thành phần liên kết được cải thiện đặc tính hướng đích khối u và được động học. Dược tính thể hiện ở ba nhóm carboxylic có thể tương tác với các chuỗi bên tương ứng của PSMA và oxy là một phần của phức kẽm ở tâm hoạt động. Ngoài các tương tác bắt buộc này, các tác giả sáng chế có thể tối ưu hóa các tương tác ưa béo trong vùng thành phần liên kết so với các hợp chất được mô tả trong EP 14003570.0.. Hơn nữa, các tác giả sáng chế đã thêm một số khối cấu trúc ưa nước vào thành phần liên kết để nâng cao dược động học.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: Đại phân tử có đánh dấu ^{18}F

Fig. 2: Flo hóa ^{18}F thông qua nhóm ngoại lai (prosthetic)

Fig. 3: Nhóm ngoại lai ^{18}F đối với peptit

Fig. 4: Nhóm ngoại lai được đánh dấu ^{18}F sử dụng “Hóa học Click”

Fig. 5: Sự hình thành $[\text{}^{18}\text{F}]\text{aryltrifloboronat}$ và cảm biến florua

Fig. 6: Phức ^{18}F -Florua

Fig. 7: Peptit RGD đánh dấu ^{18}F

Fig. 8: Sự phân bố cơ quan của $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007}$ ở chuột nhắt LNCaP dương tính PSMA (bình thường và được phong bế) và ở chuột nhắt PC3 âm tính PSMA so với $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1009}$ ($[^{18}\text{F}]\text{DCFPyL}$) ở chuột nhắt LNCaP dương tính PSMA

Fig. 9: Sự phân bố cơ quan của $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007}$ ở chuột nhắt LNCaP dương tính PSMA (không phong bế và phong bế) so với $[^{18}\text{F}]\text{PSMA1003}$ ở chuột nhắt LNCaP dương tính PSMA (không phong bế)

Fig. 10: MIP của $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007}$ ở chuột nhắt LNCaP dương tính PSMA 120-140 phút sau khi tiêm

Fig. 11: Đường cong thời gian-hoạt tính của $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007}$ ở chuột nhắt LNCaP dương tính PSMA, bao gồm các giá trị SUV 120-140 phút sau khi tiêm

Fig. 12: Cấu trúc của PSMA-1003

Fig. 13: Cấu trúc của PSMA-1009

Fig.14: MIP của $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007}$ ở tình nguyện viên khỏe mạnh

Fig.15: Đường cong thời gian-hoạt tính của máu (màu đen) và huyết thanh (màu xám) thể hiện ở dạng phần trăm liều tiêm ở tình nguyện viên khỏe mạnh

Fig.16: Đường cong thời gian-hoạt tính của các cơ quan bình thường với PET ở lượng mô tả được mong muốn ở tình nguyện viên khỏe mạnh

Fig. 17: Sự phân bố cơ quan $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007}$ ở mười bệnh nhân mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt thể hiện ở dạng $\text{SUV}_{\text{tối đa}}$

Fig. 18: Tỷ lệ khối u so với số liệu cơ bản của $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007}$ ở mười bệnh nhân mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt được tính từ các giá trị $\text{SUV}_{\text{tối đa}}$ tương ứng

Fig. 19: MIP của bệnh nhân mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt 77 tuổi (PSA 40 ng/ml) được quét bằng [^{18}F]PSMA-1007 trong 1 và 3 giờ sau khi tiêm thể hiện khối u lớn ở vùng giữa và đỉnh của tuyến tiền liệt và một số sự di căn hạch bạch huyết. Bên ngoài vùng khung xương chậu không phát hiện thấy sự di căn

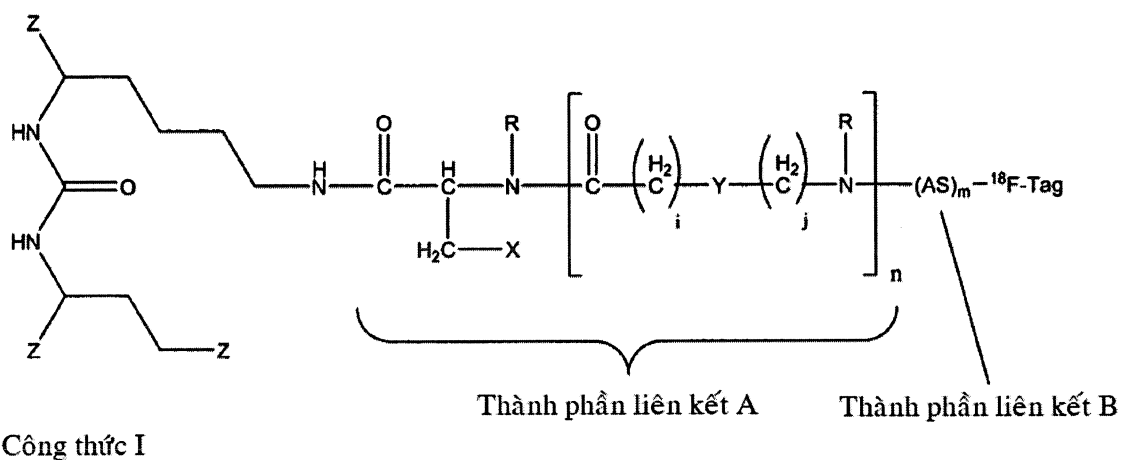
Fig. 20: MIP của bệnh nhân 72 tuổi (PSA 15 ng/ml) được chẩn đoán mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt Gleason 9 (5+4) được quét bằng [^{18}F]PSMA-1007 trong 1 và 3 giờ sau khi tiêm. Bệnh nhân có khối u lớn trong toàn bộ tuyến tiền liệt với độ thâm lọc ở các túi tinh bên trái và một số hạch bạch huyết trong vùng khung xương chậu. Hai hạch bạch huyết di căn được đặt bên ngoài vùng khung xương chậu, cả hai cạnh động mạch chủ ở mức L3/4 và L5.

Fig. 21: Quét PET/CT xuyên trục cho bệnh nhân (a,b) và mô bệnh học tương ứng của mẫu cắt tuyến tiền liệt sau; nhuộm màu H&E (c); PSMA-nhuộm miễn dịch các đường viền của khối u được giới hạn bởi đường nét đứt (d).

Mô tả chi tiết sáng chế

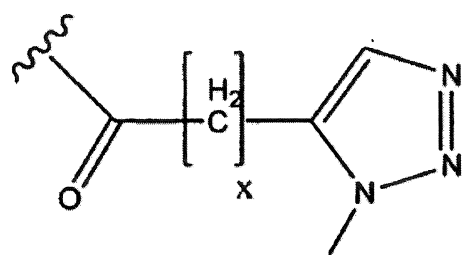
Sáng chế đề cập đến thuốc có phóng xạ dùng để chẩn đoán bệnh và việc sử dụng chúng trong y học hạt nhân làm chất phóng xạ đánh dấu và chất tạo ảnh đối với các tình trạng bệnh khác nhau của bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Do đó, sáng chế đề xuất các hợp chất được thể hiện bởi công thức chung I

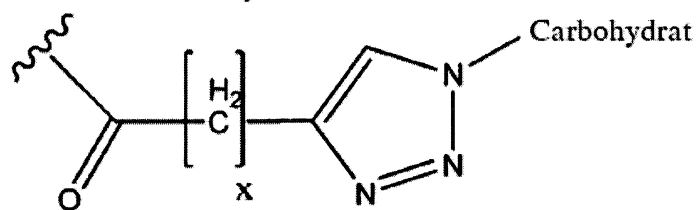


với:

i, j	0, 1
m	1 – 5
n	0 – 3
R	H, CH ₃
AS	Axit amin tự nhiên hoặc không tự nhiên
Z:	-CO ₂ H, -SO ₂ H, -SO ₃ H, -SO ₄ H, -PO ₂ H, -PO ₃ H, -PO ₄ H ₂
X:	Naphtyl, phenyl, biphenyl, indolyl (=2,3-benzopyrolyl), benzothiazolyl, quinoyl
Y:	Aryl, alkylaryl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, <i>N</i> -piperidyl và muối piperidyl được metyl hóa tại N
Thẻ ¹⁸ F (¹⁸ F- Tag):	The four structures illustrate different ¹⁸F labeling positions on a triazole ring. Each structure features a wavy line representing a substituent at position 1, a side chain $-(CH_2)_x-$ at position 2, and another side chain $-(CH_2)_y-$ at position 3 or 4. The ¹⁸F label is attached to the end of the side chain at position 4 (top-left), position 5 (top-right), position 1 (bottom-left), or position 3 (bottom-right). The variables x and y are specified as 1-5 for each structure.



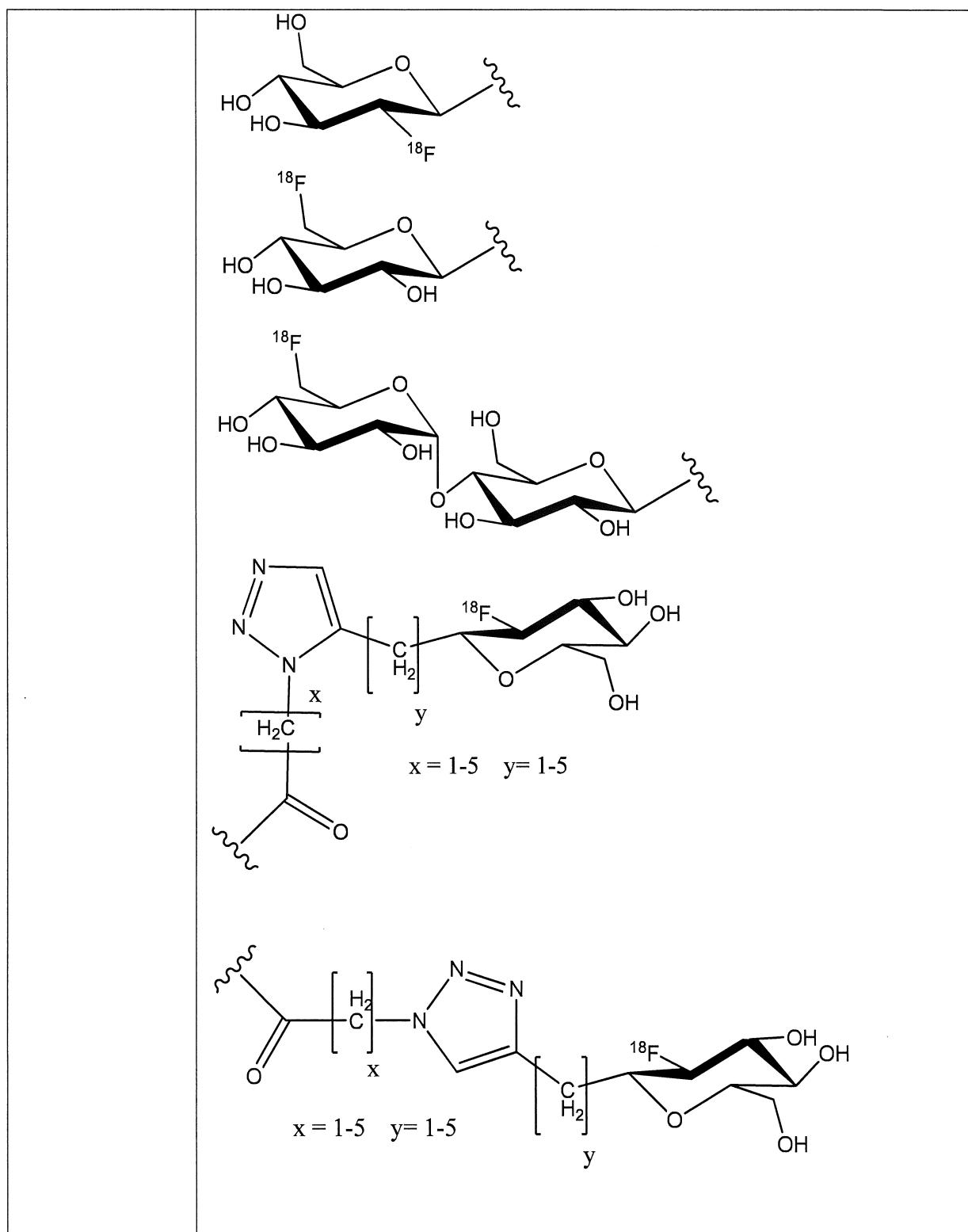
Carbohydrat

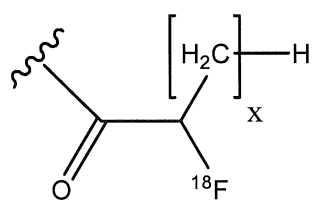
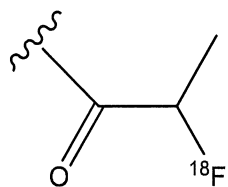
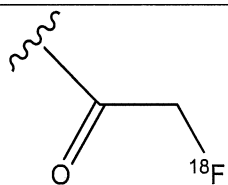


Với:

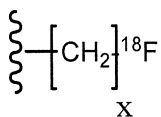
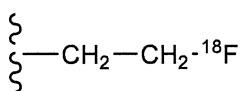
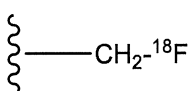
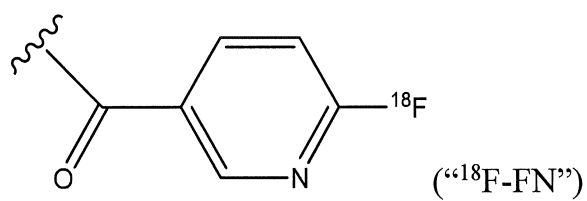
$x = 1-5$

carboydrat:

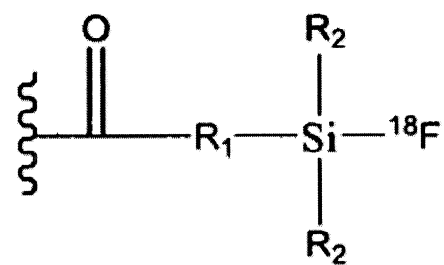
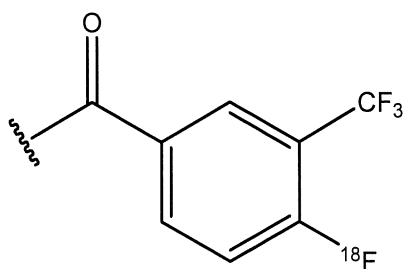
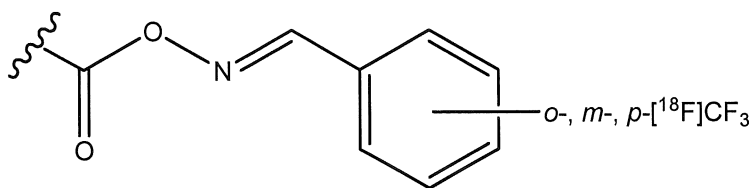
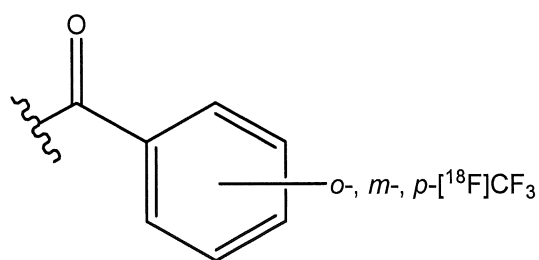
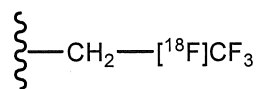
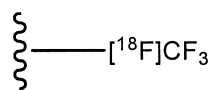




$x = 1-10$



$x = 1-10$

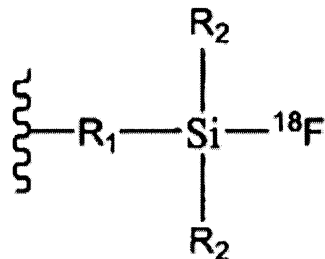


R₁: thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ

đặc biệt là metyl, 2-etyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmetyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

R₂: nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ

đặc biệt là metyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl

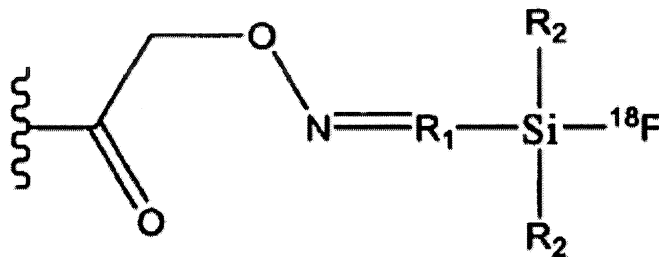


R₁: thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ

đặc biệt là metyl, 2-etyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmetyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

R₂: nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ

đặc biệt là metyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl

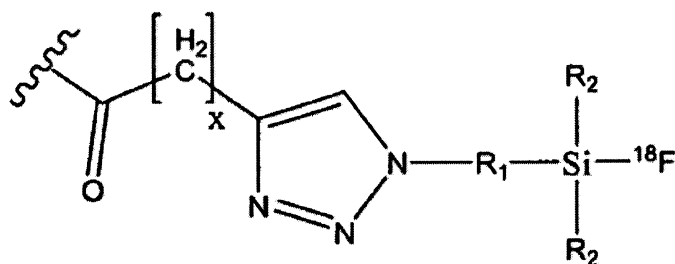


R₁: thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ

đặc biệt là metyl, 2-etyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmetyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

R₂: nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ

đặc biệt là metyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl



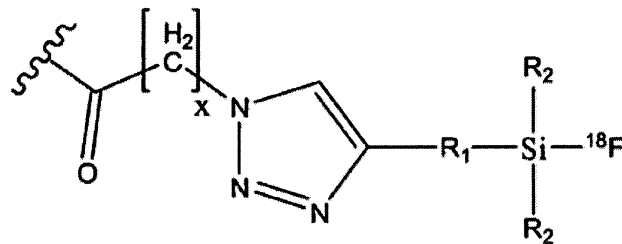
$x = 1-5$

R_1 : thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ

đặc biệt là methyl, 2-ethyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmethyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

R_2 : nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ

đặc biệt là methyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl



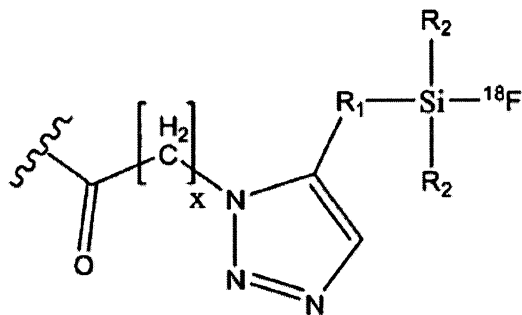
$x = 1-5$

R_1 : thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ

đặc biệt là methyl, 2-ethyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmethyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

R_2 : nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ

đặc biệt là methyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl



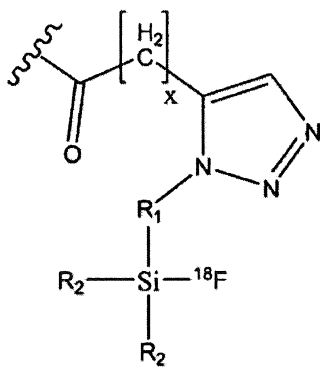
$x = 1-5$

R_1 : thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ

đặc biệt là methyl, 2-ethyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmethyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

R_2 : nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ

đặc biệt là methyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl

	 $x = 1-5$ R_1: thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ đặc biệt là metyl, 2-etyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmetyl, 2-,3-,4-phenylpropyl R_2: nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ đặc biệt là metyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl
--	---

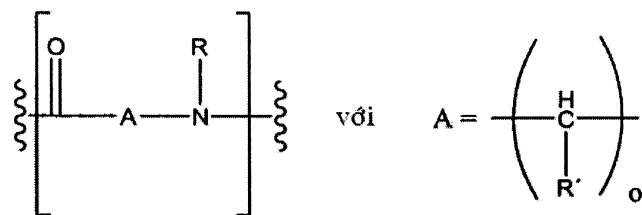
Nếu không có quy định khác, trong sáng chế này, thuật ngữ “alkyl” tự nó hoặc là một phần của phân tử khác, có nghĩa là gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc vòng, hoặc sự kết hợp của chúng, có thể no hoàn toàn, không no một phần hoặc nhiều phần và có thể bao gồm các gốc hóa trị hai và đa hóa trị. Gốc “alkyl” tốt hơn là từ C_1 đến C_{10} và có thể không được thế hoặc được thế (ví dụ, bằng halogen). Các gốc alkyl được ưu tiên là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl hoặc n-octyl hoặc gốc tương tự. Gốc này cũng dùng cho các hợp chất xycloalkyl tương ứng có tốt hơn là từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, ví dụ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, v.v.. Nhóm alkyl không no là nhóm có một hoặc nhiều liên kết đôi hoặc liên kết ba. Ví dụ về nhóm alkyl không no bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vinyl, 2-propenyl, crotyl, 2-isopentenyl, 2-(butadienyl), 2,4-pentadienyl, 3-(1,4-pentadienyl), ethynyl, 1- và 3-propynyl, 3-butynyl, và các chất đồng đẳng và đồng phân cao hơn. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkyl” còn có nghĩa là bao gồm các dẫn xuất của alkyl, như “heteroalkyl”, “haloalkyl” và “homoalkyl”.

Thuật ngữ "aryl", như được sử dụng ở đây, là nói đến cấu trúc vòng kín có ít nhất một vòng có hệ điện tử pi liên hợp và bao gồm cả nhóm aryl vòng cacbon và nhóm aryl dị vòng (hoặc "heteroaryl" hoặc "dị thơm"). Nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng thơm có thể chứa từ 5 đến 20 nguyên tử vòng. Thuật ngữ bao gồm các nhóm vòng đơn vòng liên kết cộng hóa trị hoặc vòng đa vòng ngưng tụ (nghĩa là, các vòng dùng chung cặp nguyên tử cacbon liên kề). Nhóm thơm có thể không được thế hoặc được thế. Ví dụ không giới hạn về các nhóm "thơm" hoặc "aryl", bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthracenyl, và phenanthracenyl. Các phần tử thế cho mỗi hệ vòng aryl và heteroaryl nêu trên được chọn từ nhóm các phần tử thế được chấp nhận (ví dụ, alkyl, carbonyl, carboxyl hoặc halogen) mô tả ở đây. Thuật ngữ "aryl" khi sử dụng kết hợp với các thuật ngữ khác (bao gồm nhưng không giới hạn ở, aryloxy, arylthioxy, aralkyl) bao gồm cả vòng aryl và heteroaryl. Do đó, thuật ngữ "aralkyl" hoặc "alkaryl" nghĩa là bao gồm các gốc trong đó nhóm aryl được gắn với nhóm alkyl (bao gồm nhưng không giới hạn ở, benzyl, phenetyl, pyridylmetyl và tương tự) bao gồm các nhóm alkyl này trong đó nguyên tử cacbon (bao gồm nhưng không giới hạn ở, nhóm metylen) được thay thế bằng nguyên tử khác loại, chỉ là ví dụ, bằng nguyên tử oxy. Ví dụ về các nhóm aryl này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenoxymetyl, 2-pyridyloxymetyl, 3-(1-naphtyloxy)propyl, và nhóm tương tự.

"Heteroaryl" là nói đến các nhóm aryl chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh có thể được oxy hóa tùy ý, và (các) nguyên tử nitơ có thể được tạo thành bậc bốn tùy ý. Các nhóm heteroaryl có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm heteroaryl có thể được gắn với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử khác loại. Ví dụ không giới hạn về các nhóm thích hợp bao gồm 1-pyrollyl, 2-pyrollyl, 3-pyrollyl, 3-pyrazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, pyrazinyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-phenyl-4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 4-benzothiazolyl, 5-benzothiazolyl, 6-benzothiazolyl, 7-benzothiazolyl, purinyl, 2-benzimidazolyl, 4-indolyl,

5-indolyl, 6-indolyl, 7-indolyl, 1-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 2-quinoxaliny, 5-quinoxaliny, 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 6-quinolyl, 7-quinolyl hoặc 8-quinolyl.

Thuật ngữ "axit amin" là nói đến các axit amin có trong tự nhiên và không có trong tự nhiên, cũng như chất tương tự axit amin và chất giả axit amin mà có chức năng tương tự với axit amin có trong tự nhiên. Axit amin có trong tự nhiên là 20 axit amin thông thường ở dạng D hoặc L (alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, glutamin, axit glutamic, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, methionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, và valin) và pyrolysin và selenoxystein. Chất tương tự axit amin là nói đến các hợp chất có cùng cấu trúc hóa học cơ bản như axit amin có trong tự nhiên, chỉ là ví dụ, trừ cacbon được liên kết với hydro, nhóm carboxyl, nhóm amino, và nhóm R. Các nhóm này có thể có các nhóm R biến đổi (ví dụ, norleuxin) hoặc có thể có các khung peptit biến đổi, trong khi vẫn giữ cùng cấu trúc hóa học cơ bản như axit amin có trong tự nhiên. Ví dụ không giới hạn về chất tương tự axit amin bao gồm homoserin, norleuxin, methionin sulfoxit, methionin metyl sulfonium. Các axit amin có thể được đề cập đến ở đây theo tên gọi, thường là ba ký tự đã biết của chúng hoặc bằng các ký tự đơn được đề xuất bởi Hội đồng danh pháp hóa sinh IUPAC-IUB (IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission). "Axit amin không tự nhiên" là nói đến axit amin mà không phải là một trong số 20 axit amin thông thường hoặc pyrolysin hoặc selenoxystein. Các thuật ngữ khác mà có thể được sử dụng đồng nghĩa với thuật ngữ "axit amin không có trong tự nhiên" là "axit amin được mã hóa không tự nhiên", "axit amin không tự nhiên", "axit amin không xuất hiện trong tự nhiên" hoặc "axit amin nhân tạo". Thuật ngữ "axit amin không có trong tự nhiên" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit amin mà xuất hiện do sự biến đổi axit amin mã hóa tự nhiên trong khung hoặc các chuỗi bên của chúng. Theo một số phương án, axit amin không có trong tự nhiên bao gồm nhóm carbonyl, nhóm axetyl, nhóm aminooxy, nhóm hydrazin, nhóm hydrazit, nhóm semicarbazit, nhóm azit hoặc nhóm alkyn. Theo phương án được ưu tiên, axit amin không có trong tự nhiên có công thức:



và $\text{R}' = \text{H}, \text{CO}_2\text{H}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}, \text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}, \text{CH}(\text{CO}_2\text{H})_2, \text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2, \text{CH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}), \text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})_2, \text{SO}_3\text{H}; o = 1-3; \text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$

Ưu tiên các axit amin mang thành phần ưa nước vào hợp chất có công thức I.

Một số phần còn lại ở đây (bao gồm, nhưng không giới hạn ở các axit amin không có trong tự nhiên), có thể tồn tại ở các dạng hồ biến khác nhau. Tất cả các dạng hồ biến này được coi là một phần của hợp chất mô tả ở đây. Hơn nữa, ví dụ, tất cả các dạng enol-keto của hợp chất bất kỳ ở đây được coi là một phần của chế phẩm mô tả ở đây.

Thành phần liên kết B, nghĩa là các axit amin tự nhiên và/hoặc axit amin không có trong tự nhiên, có thể được gắn trong phân tử qua liên kết peptit hoặc amit. Tuy nhiên, trong trường hợp axit amin có tính axit (ví dụ, axit glutamic, axit aspartic), vị trí gắn kết có thể thay đổi qua các vị trí α , β hoặc γ .

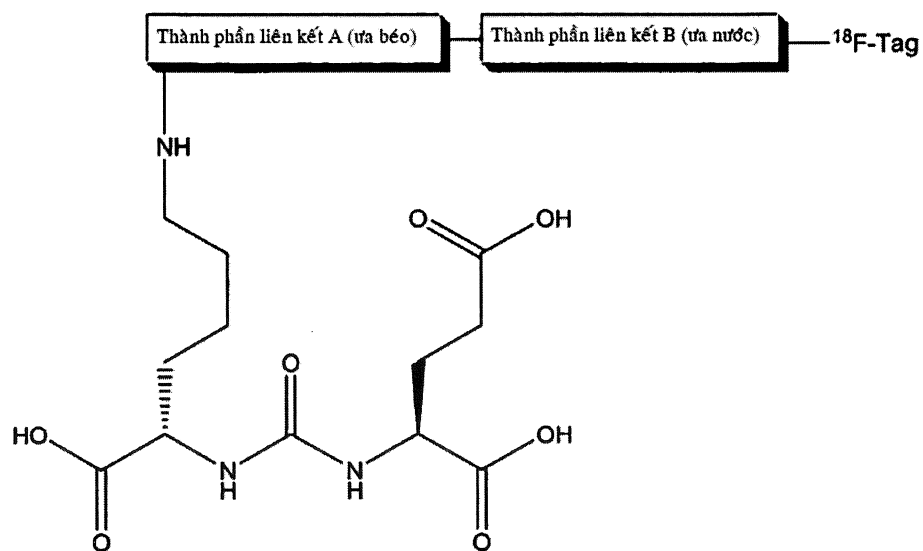
Mặc dù nhóm Z là $-\text{CO}_2\text{H}$ được ưu tiên, nhưng có thể dễ dàng bị thay thế bằng cách thế chỗ sinh học lập thể như $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{PO}_2\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_4\text{H}_2$, xem ví dụ “The Practice of Medicinal Chemistry” (Academic Press New York, 1996), trang 203.

Trong sáng chế này, tất cả các phần còn lại được coi là có thể kết hợp trừ khi có quy định khác về định nghĩa phần còn lại. Tất cả các phân nhóm có thể có của chúng cũng được coi là đã bao gồm.

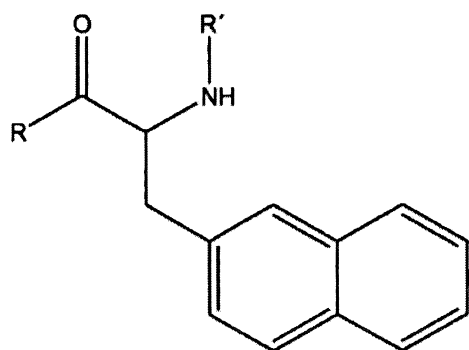
Các thể ^{18}F của Bảng trên bao gồm các triazol tồn tại ở hai dạng đồng phân mà cả hai dạng này đều nằm trong sáng chế này và được minh họa bằng các công thức đã cho.

Do đó, các phân tử được ưu tiên của sáng chế bao gồm ba thành phần cơ bản (Sơ đồ 1): motif gắn kết PSMA ưa nước (Glu-Ure-Lys = Glu-NH-CO-NH-Lys), hai thành phần liên kết thay đổi được (thành phần liên kết A và thành phần liên kết B) và thể ^{18}F .

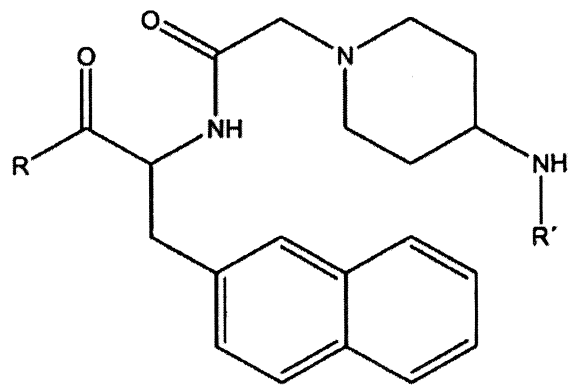
Sơ đồ 1: Cấu trúc của các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế



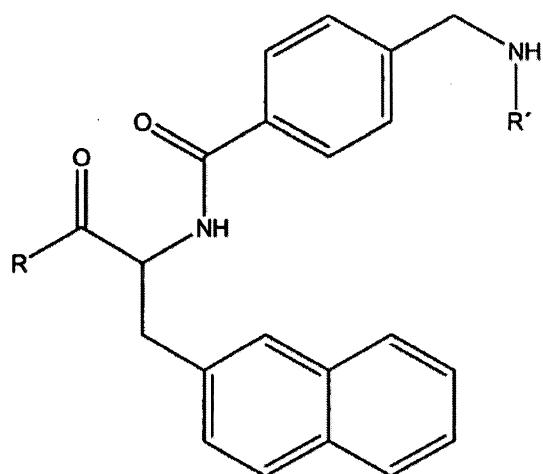
Một số thành phần liên ưa béo được ưu tiên (thành phần liên kết A) được thể hiện dưới đây, trong đó $R = \text{Glu-ure-Lys}$ (motif gắn kết PSMA) và $R' = (\text{thành phần liên kết B})_m - [^{18}\text{F-Tag}]$ với $m=1-5$,



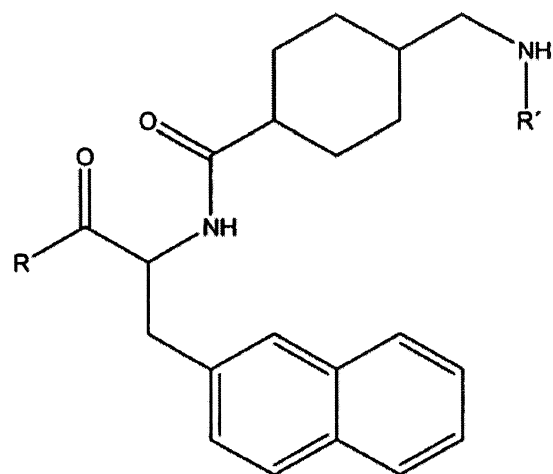
(2-Nal)



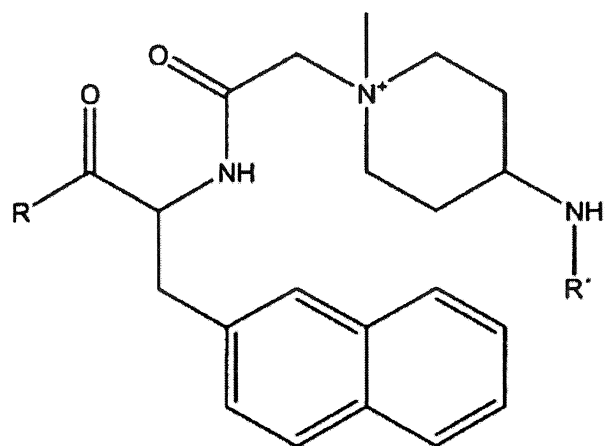
(2-Nal)-(AcAP)



(2-Nal)-(Bn)



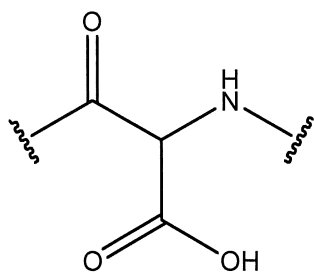
(2-Nal)-(Chx)



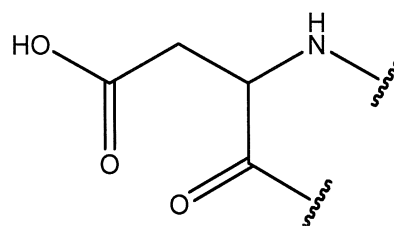
(ở dạng muối được dùng bất kỳ)

(2-Nal)-(AcAMP)

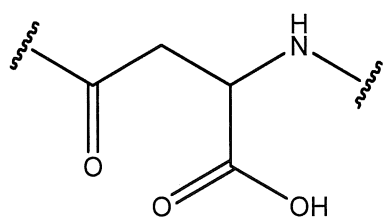
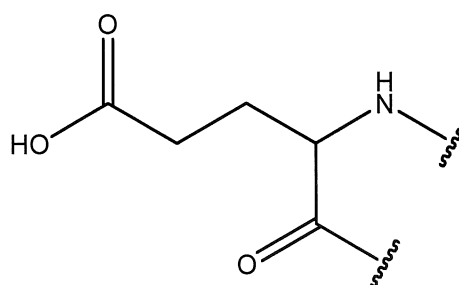
Các khối cấu trúc được ưu tiên khác nhau về các thành phần liên kết ưa nước (thành phần liên kết B) được thể hiện dưới đây có khả năng liên kết được ưu tiên của chúng được lấy ví dụ dựa trên axit amin đơn tương ứng ($m = 1$ trong cấu trúc chung)



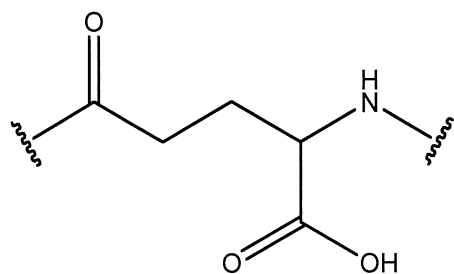
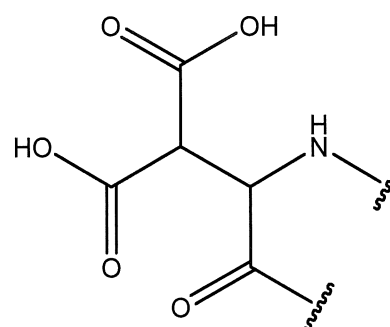
(Mal)



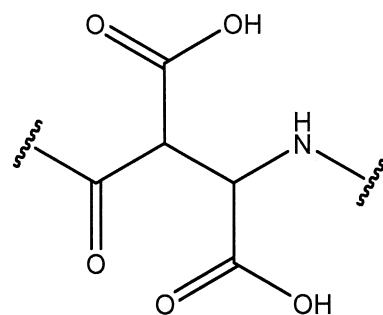
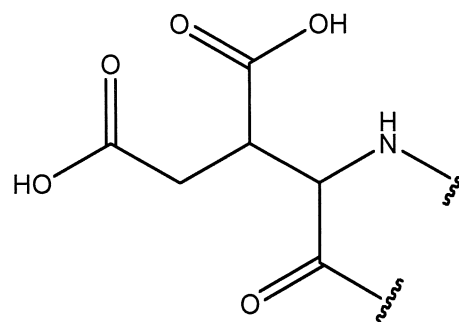
(Asp)

 (βAsp) 

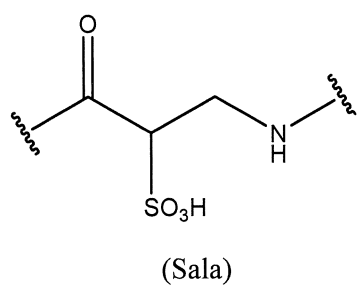
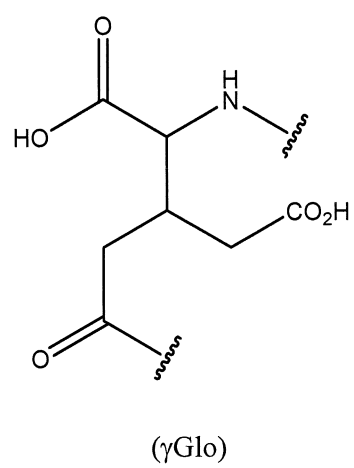
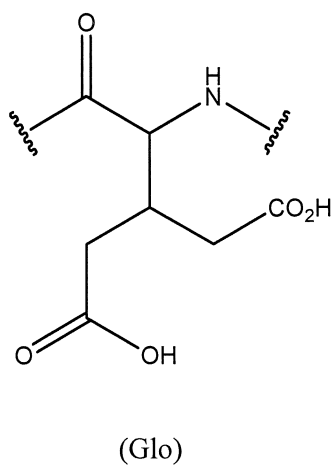
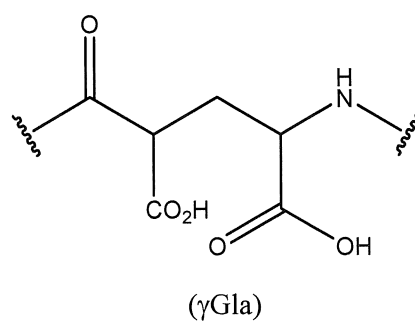
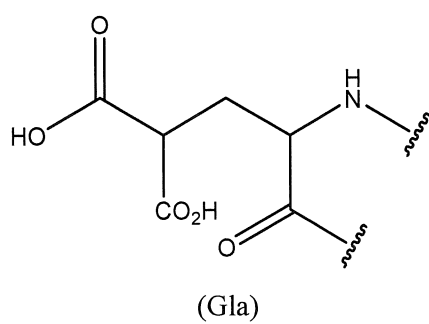
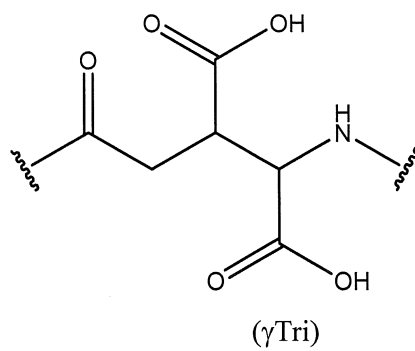
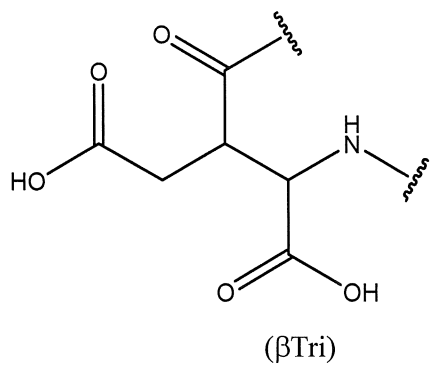
(Glu)

 (γGlu) 

(Lym)

 (βLym) 

(Tri)

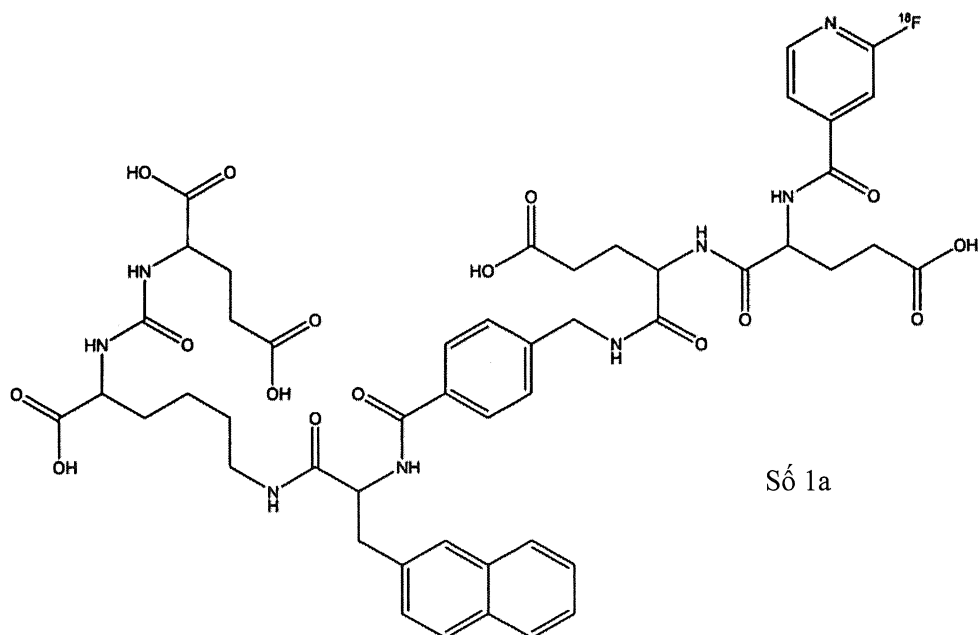


Các thành phần liên kết ưa nước được ưu tiên cũng có thể được tạo thành từ hai hoặc nhiều khối cấu trúc ($m = 2 - 5$ trong công thức chung), tốt hơn nếu được chọn từ các khối cấu trúc có tính axit nêu trên. Được ưu tiên là 1-3 khối cấu trúc.

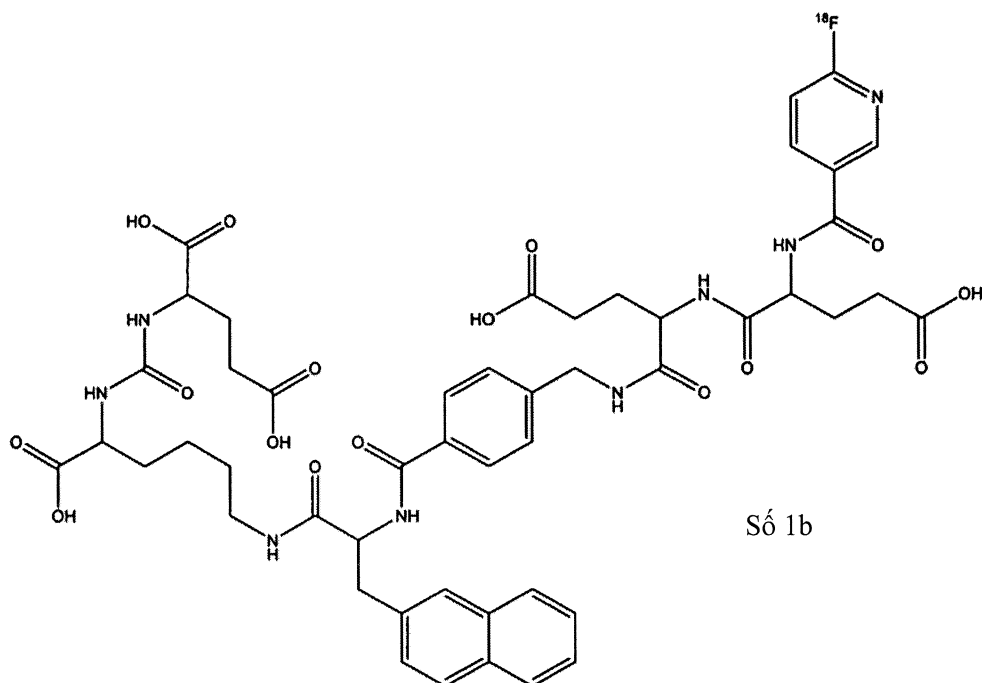
Một số cấu trúc ưu tiên được liệt kê trong bảng dưới đây:

Số	Thành phần liên kết ưa béo (= Thành phần liên kết A)	Thành phần liên kết ưa nước (= Thành phần liên kết B)			Thẻ ^{18}F
		Vị trí 1	Vị trí 2	Vị trí 3	
1	(2-Nal)-(Bn)	(Glu)	(Glu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
2	(2-Nal)	(Glu)	(Glu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
3	(2-Nal)	(γGlu)	(Glu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
4	(2-Nal)-(Bn)	(Glu)	-	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
5	(2-Nal)-(AcAMP)	(γGlu)	(γGlu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
6	(2-Nal)-(Bn)	(Glu)	(γGlu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
7	(2-Nal)-(Bn)	(γGlu)	(Glu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
8	(2-Nal)-(Bn)	(γGlu)	(γGlu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
9	(2-Nal)-(Bn)	(Asp)	(Glu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
10	(2-Nal)-(Bn)	(βAsp)	(Glu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
11	(2-Nal)-(Bn)	(Asp)	(γGlu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
12	(2-Nal)-(Bn)	(βAsp)	(γGlu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
13	(2-Nal)-(Bn)	(Mal)	(Glu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
14	(2-Nal)-(Bn)	(Mal)	(γGlu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
15	(2-Nal)-(Bn)	(Gla)	(Glu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
16	(2-Nal)-(Bn)	(γGla)	(Glu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
17	(2-Nal)-(Bn)	(Gla)	(γGlu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$
18	(2-Nal)-(Bn)	(γGla)	(γGlu)	-	$[^{18}\text{F}]\text{FN}$

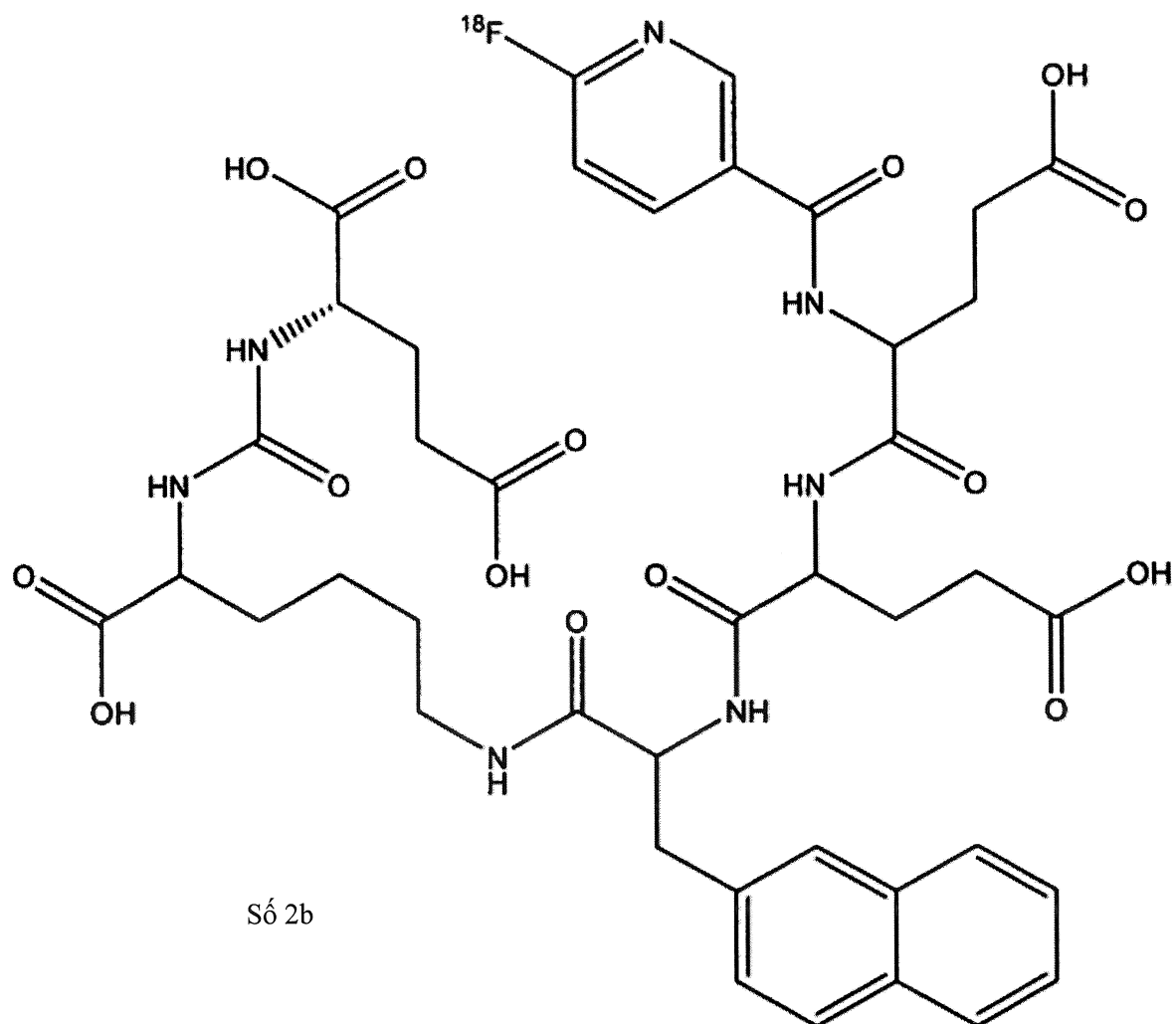
Cấu trúc của các hợp chất được ưu tiên 1-18 như đã lấy ví dụ trong bảng trên được thể hiện dưới đây:



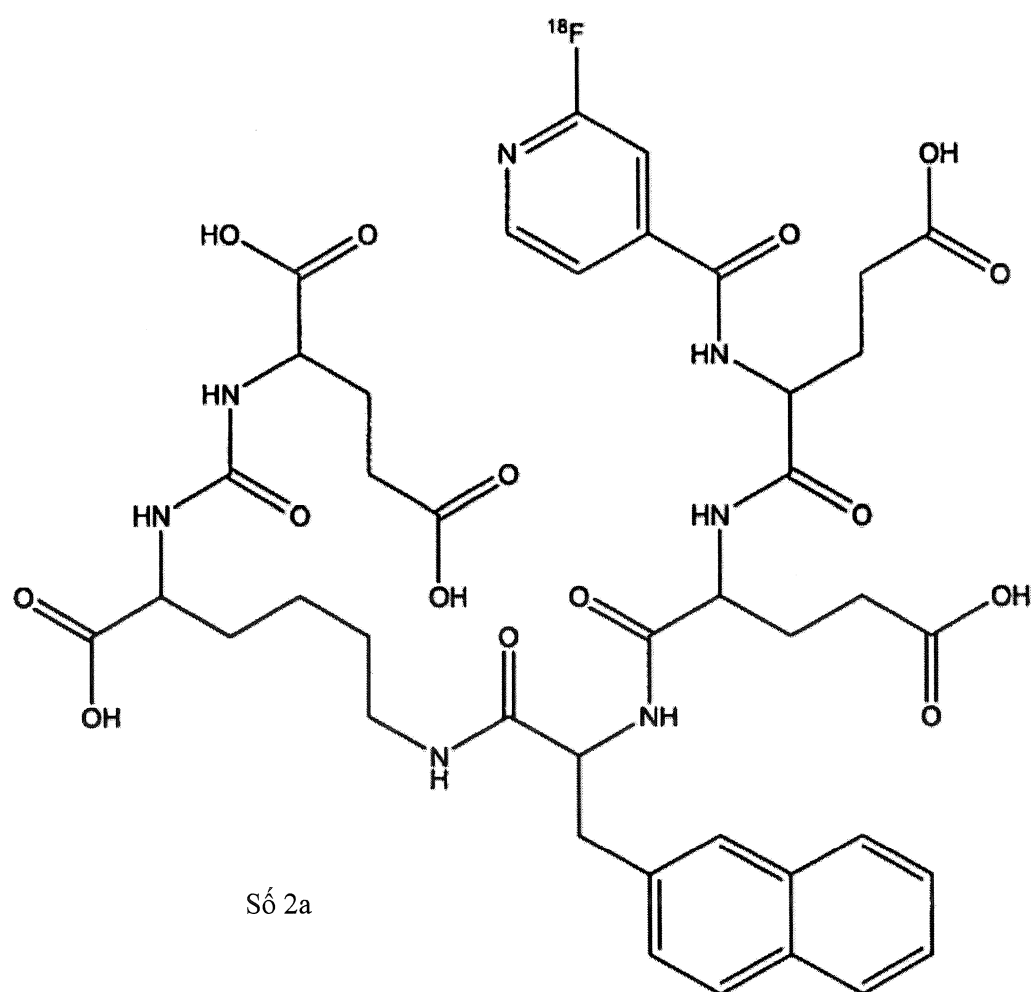
hoặc



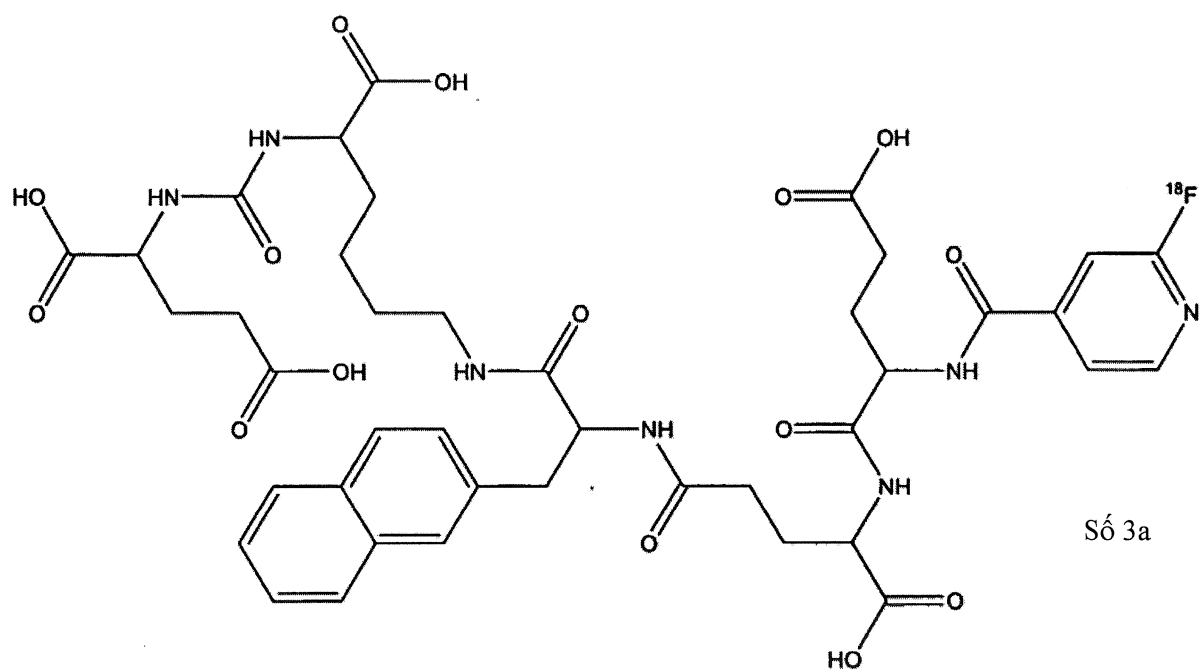
“PSMA 1007”



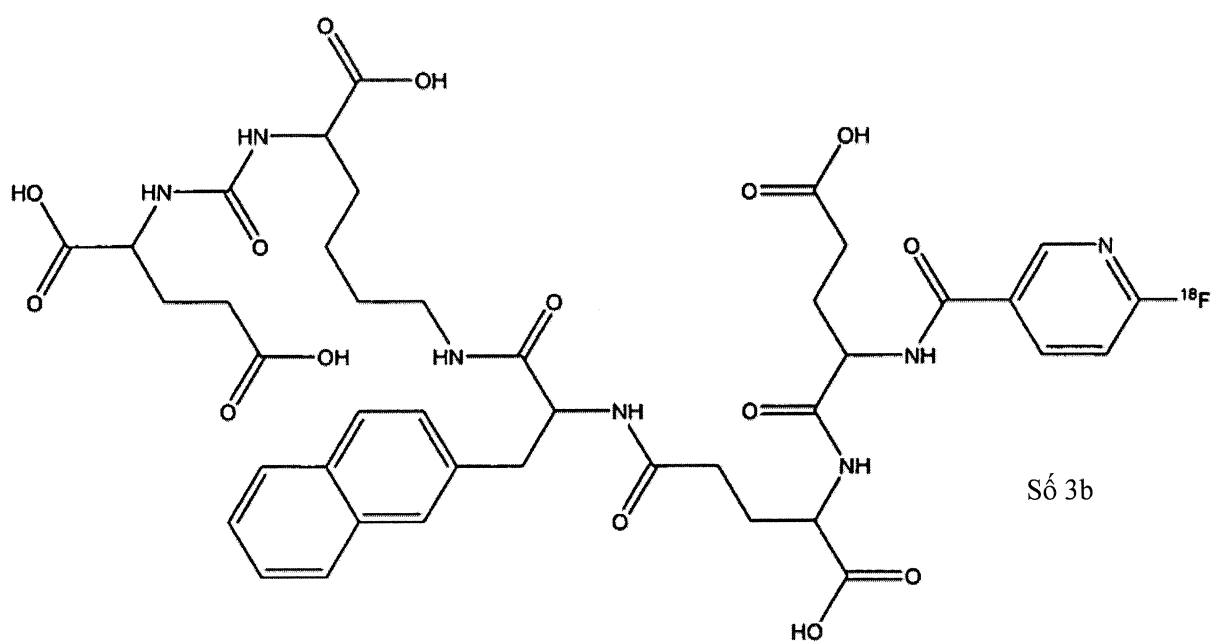
hoặc



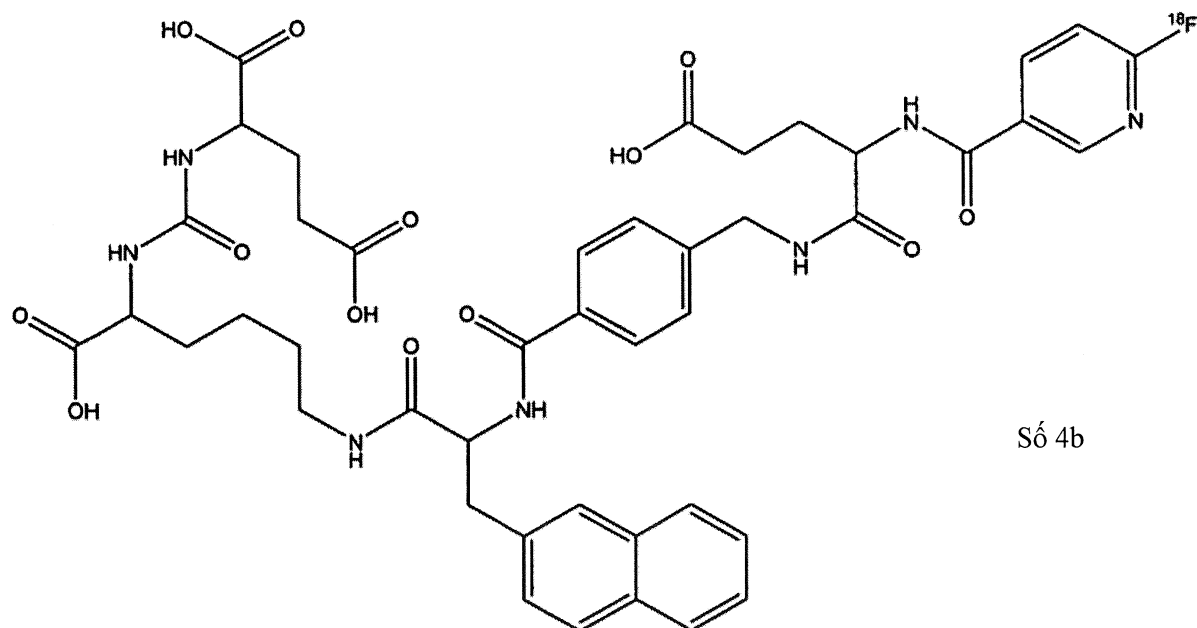
“PSMA1011”



hoặc

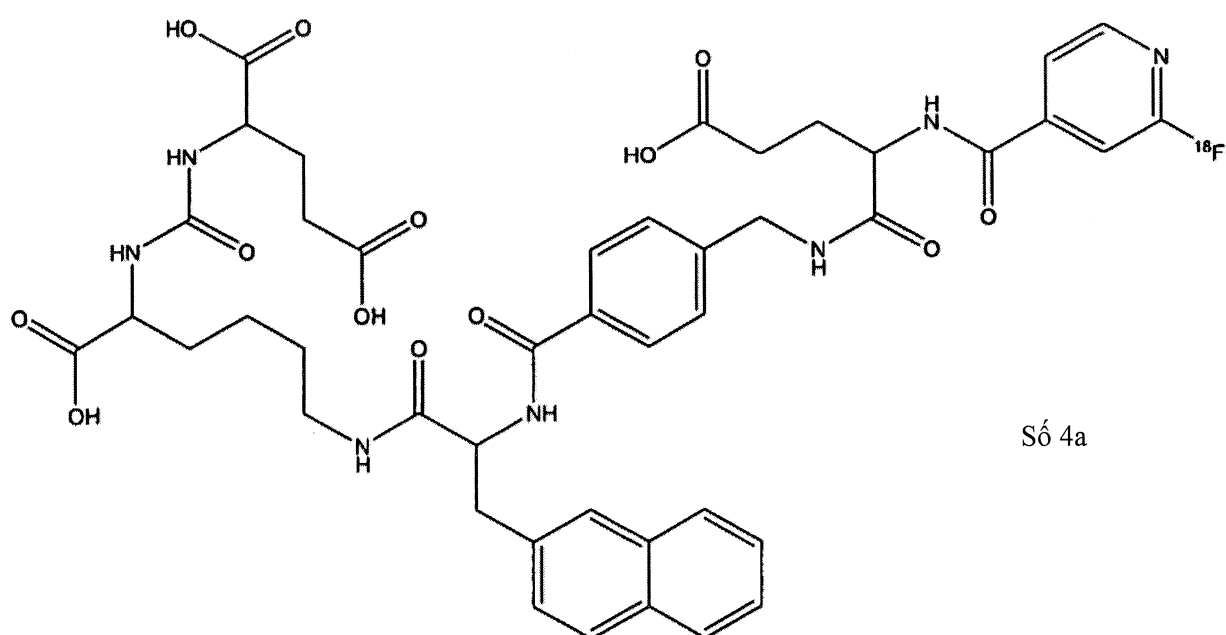


“PSMA1012”



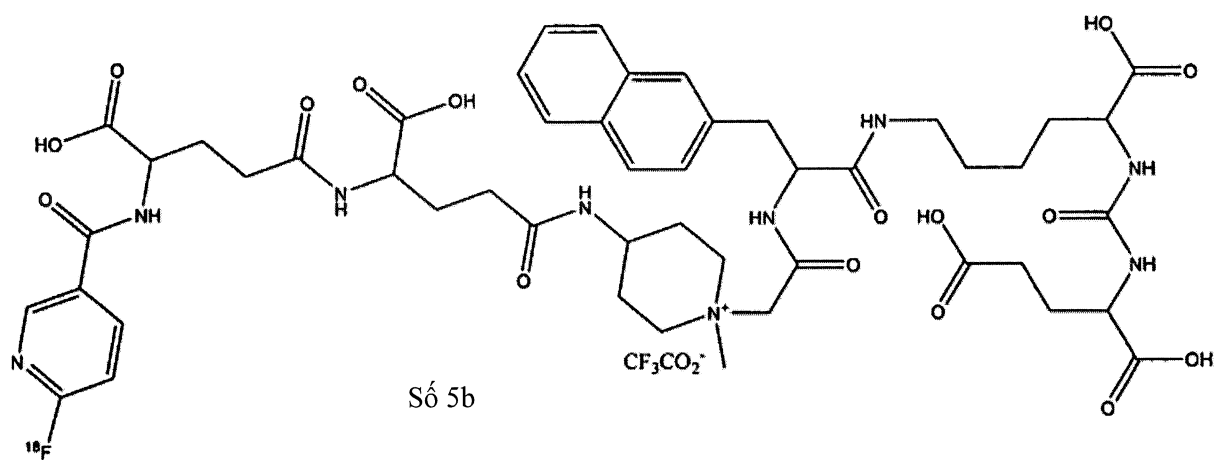
Số 4b

hoặc

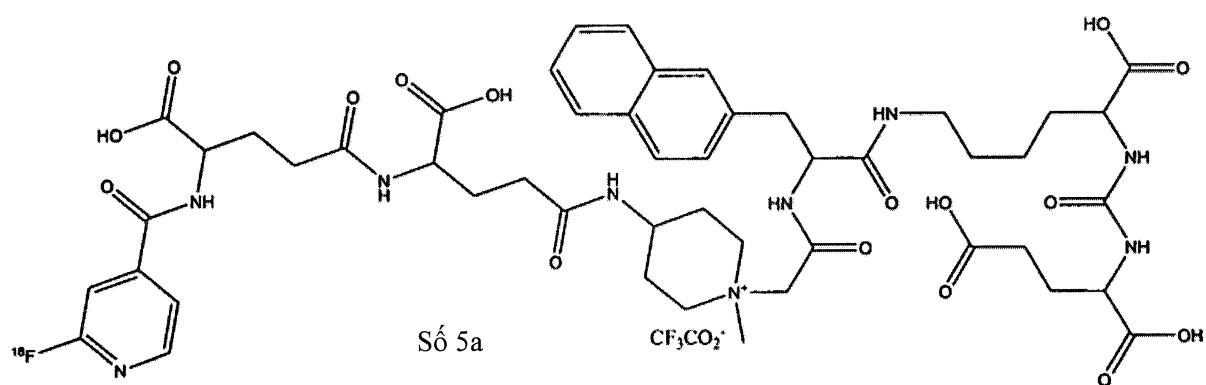


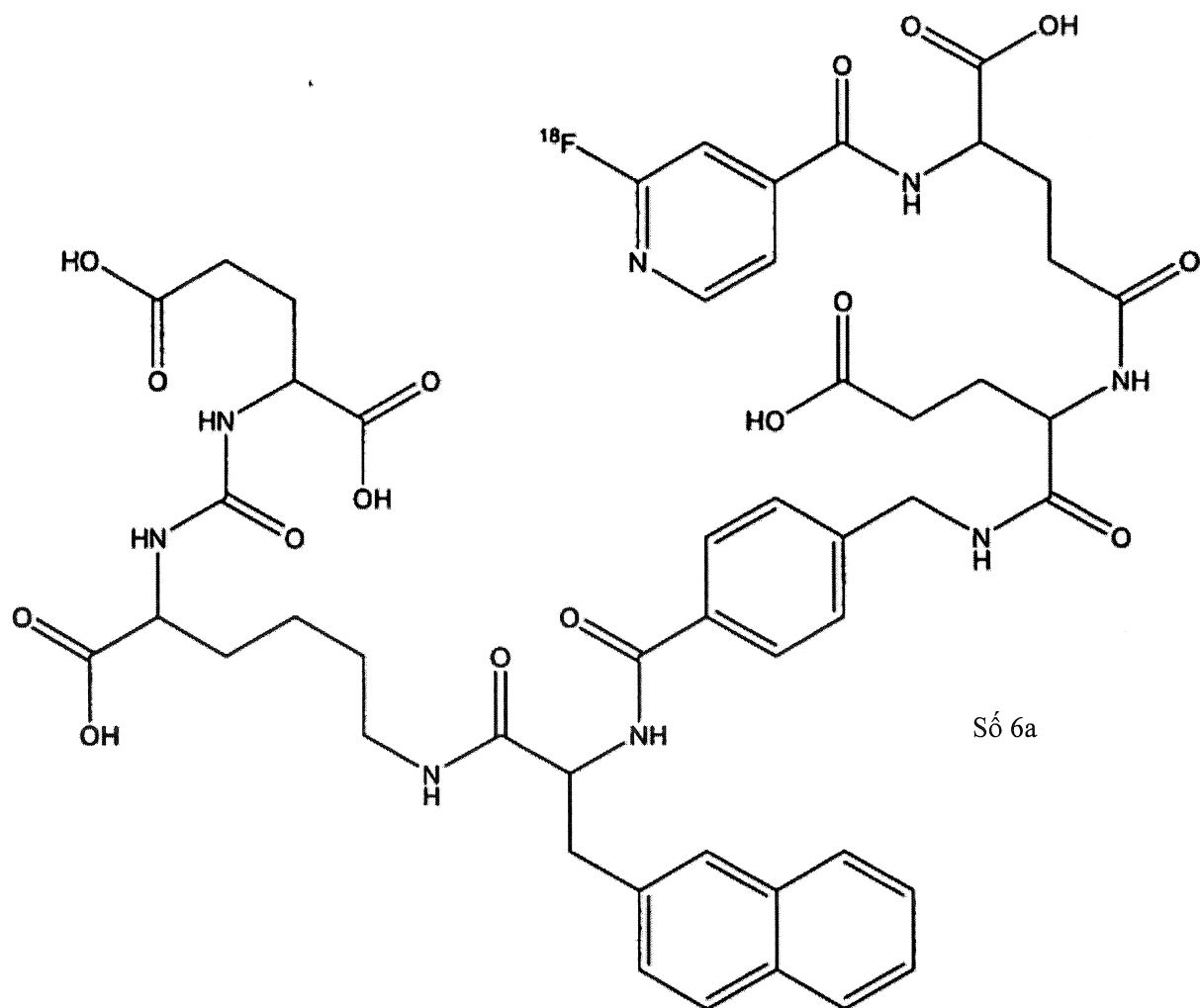
Số 4a

”PSMA1015”

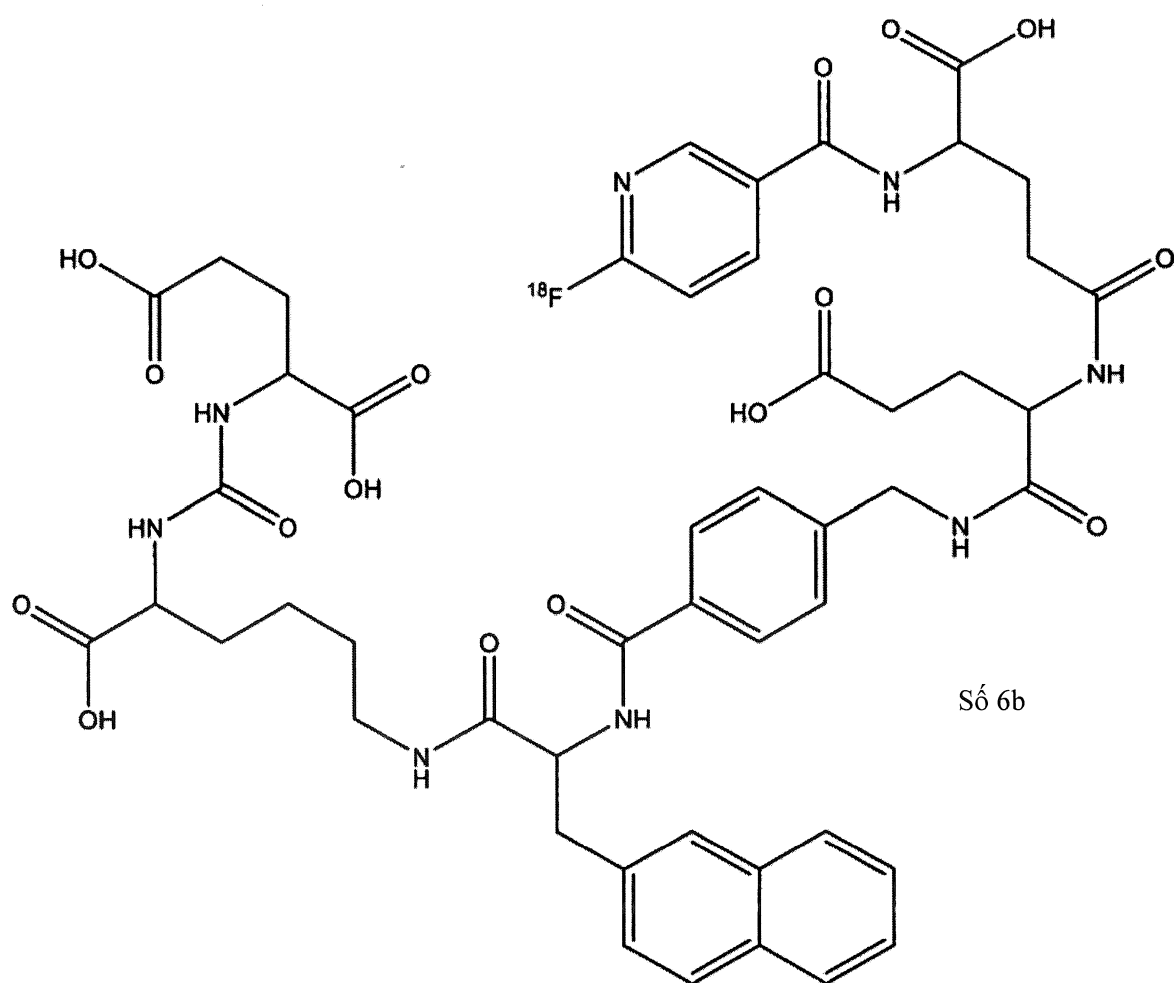


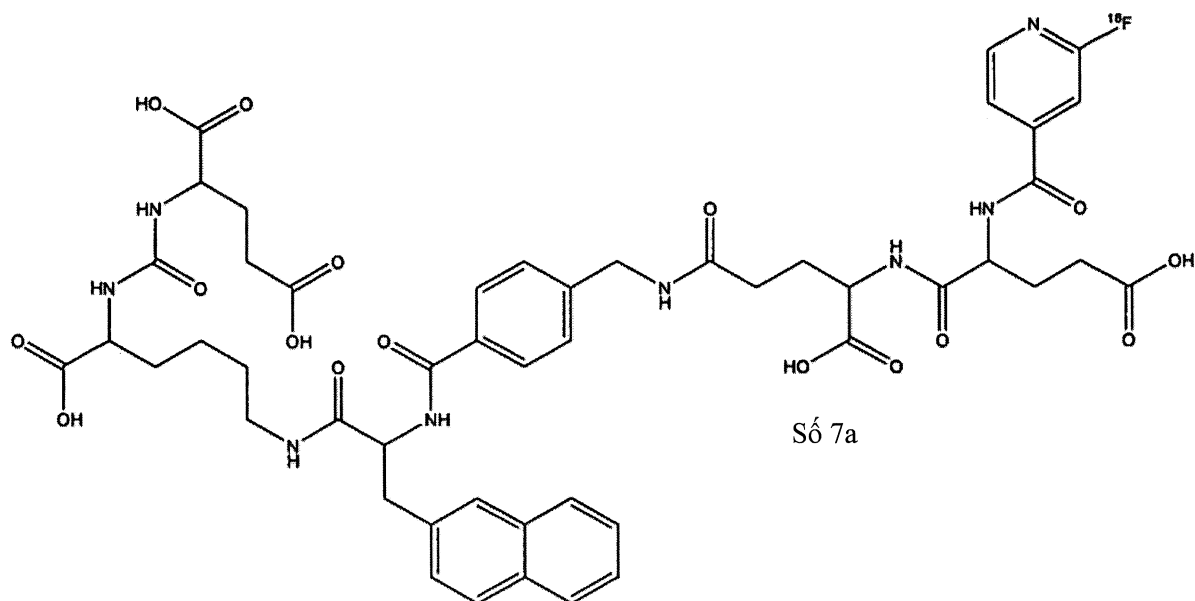
hoặc



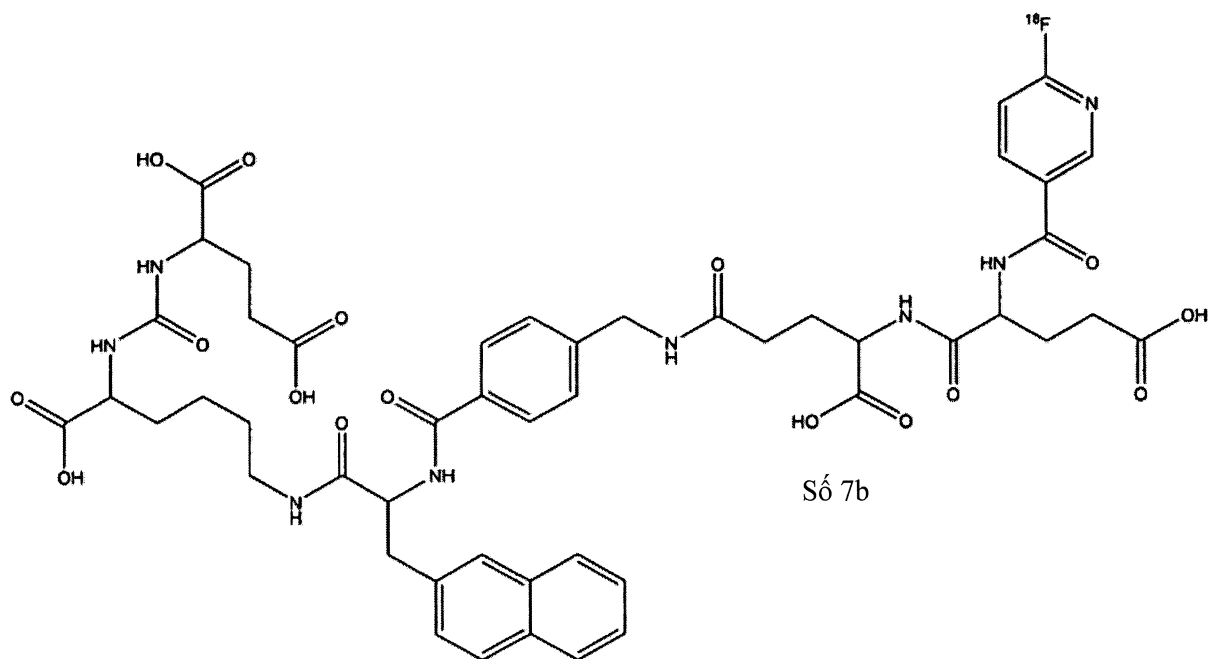


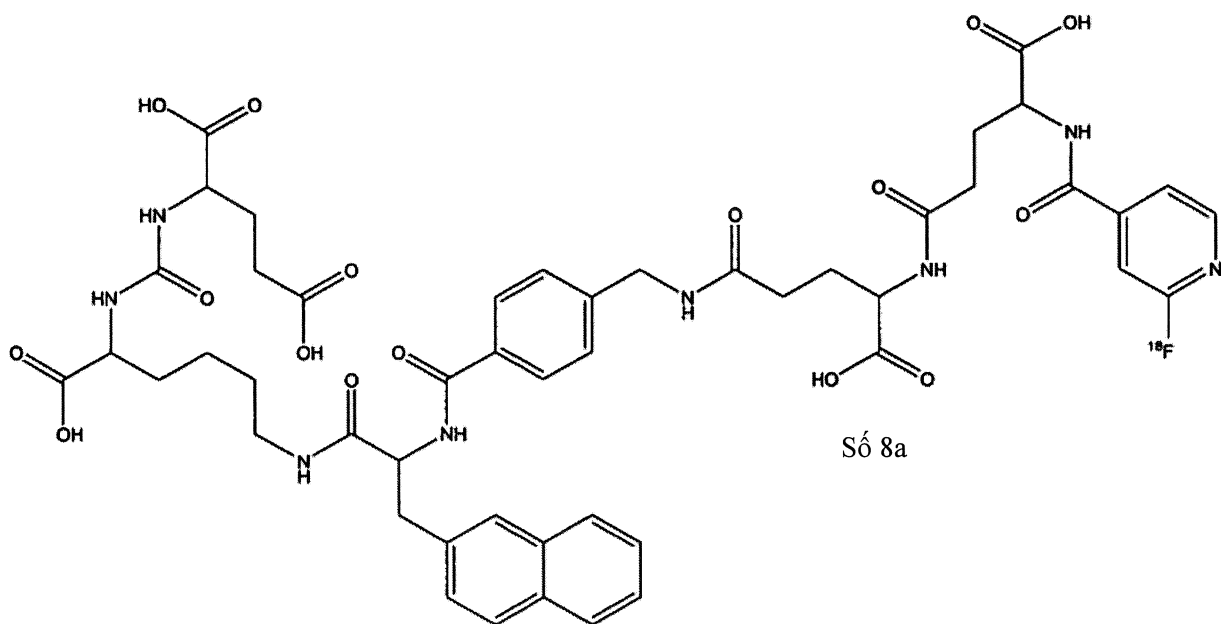
hoặc



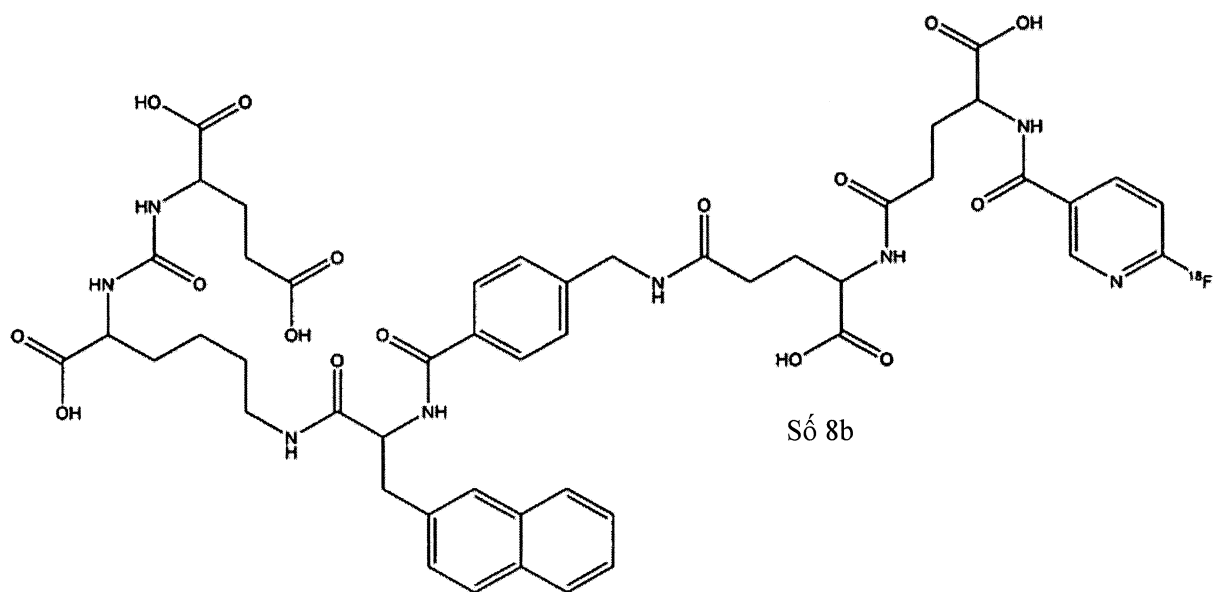


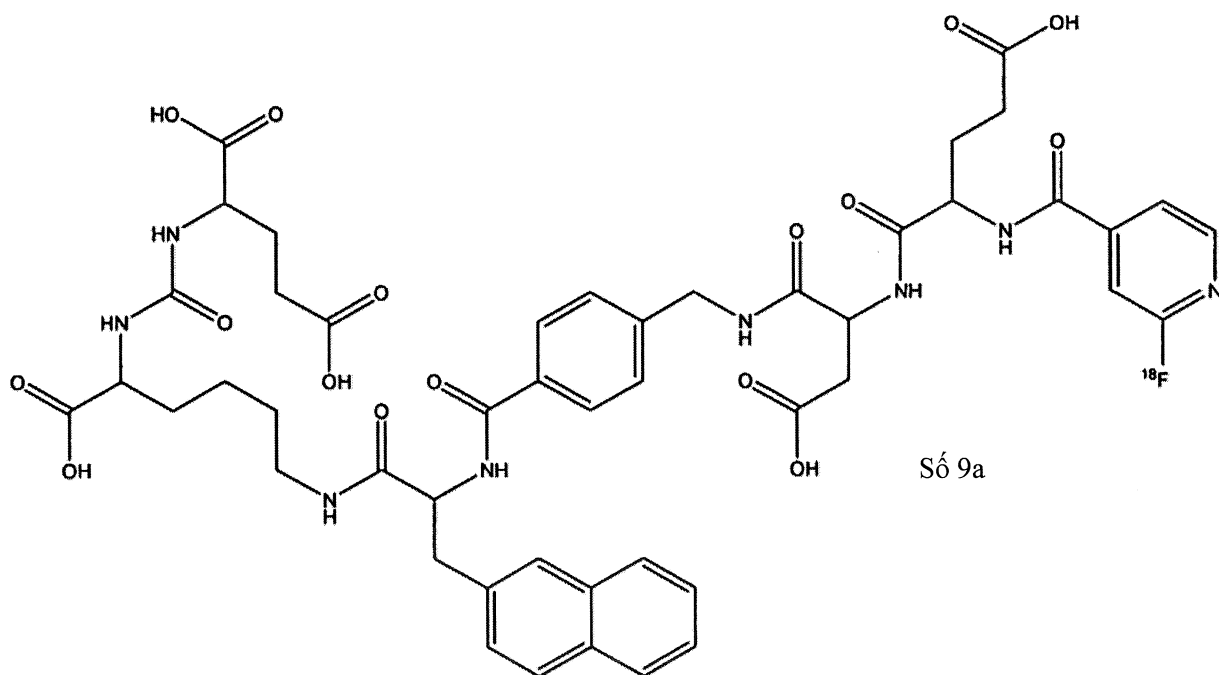
hoặc



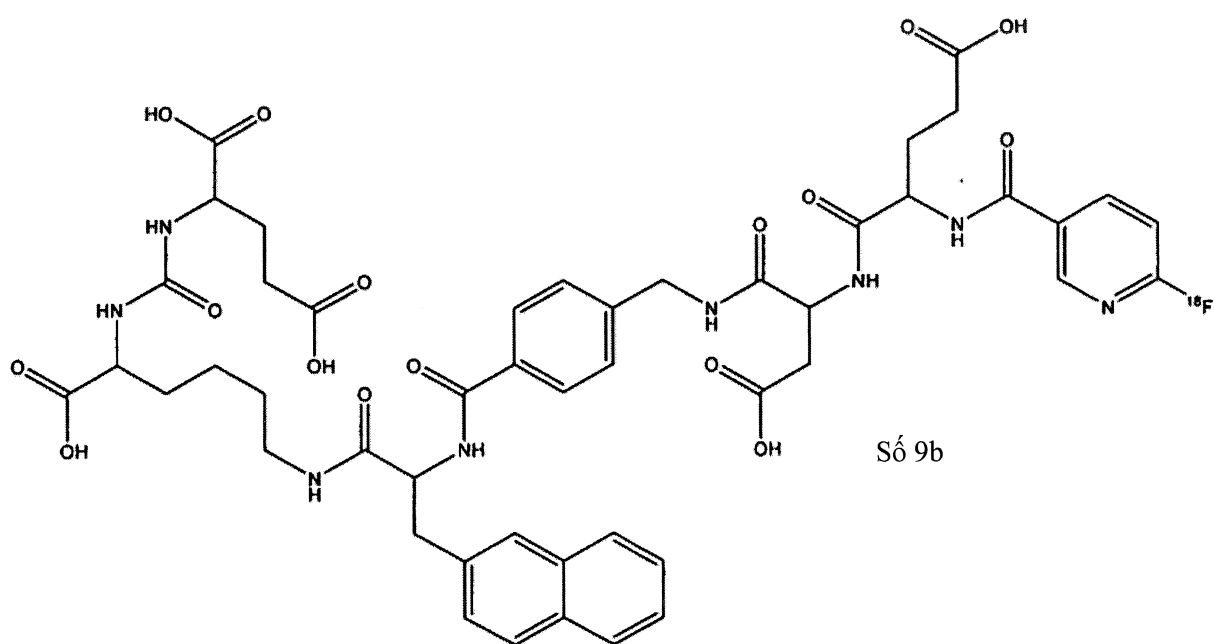


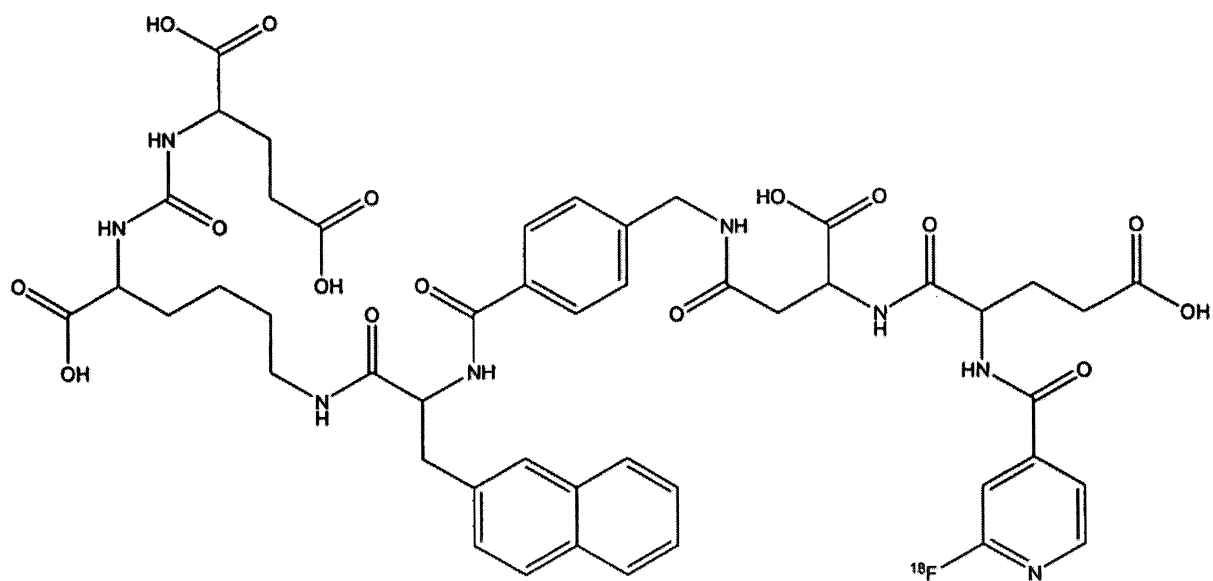
hoặc





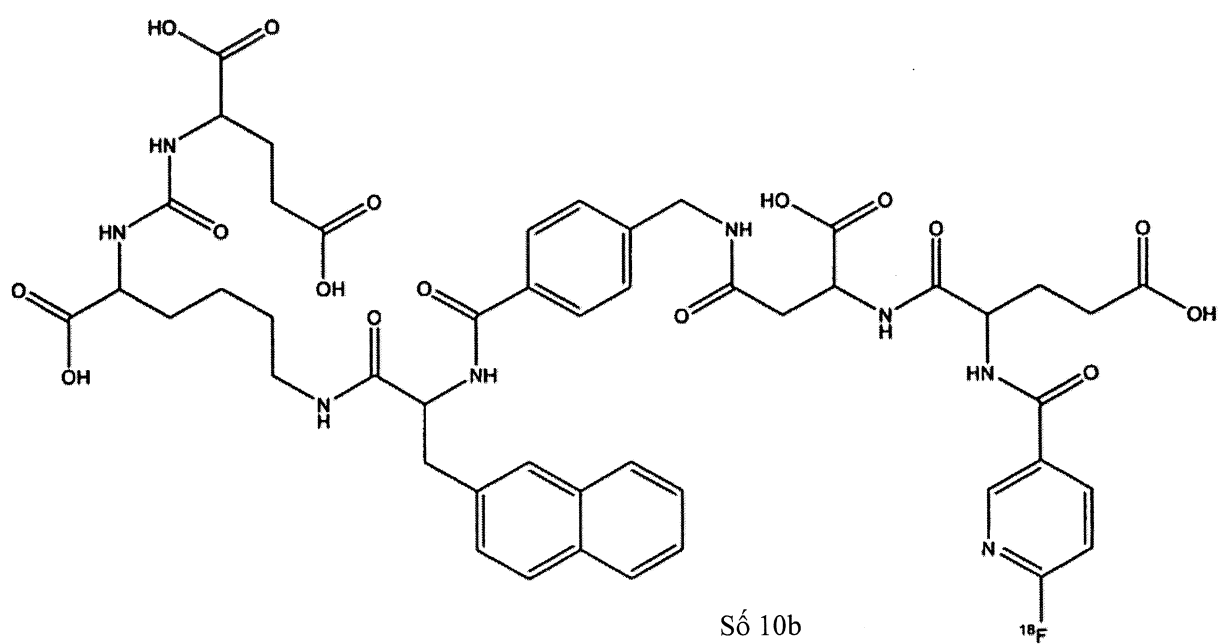
hoặc



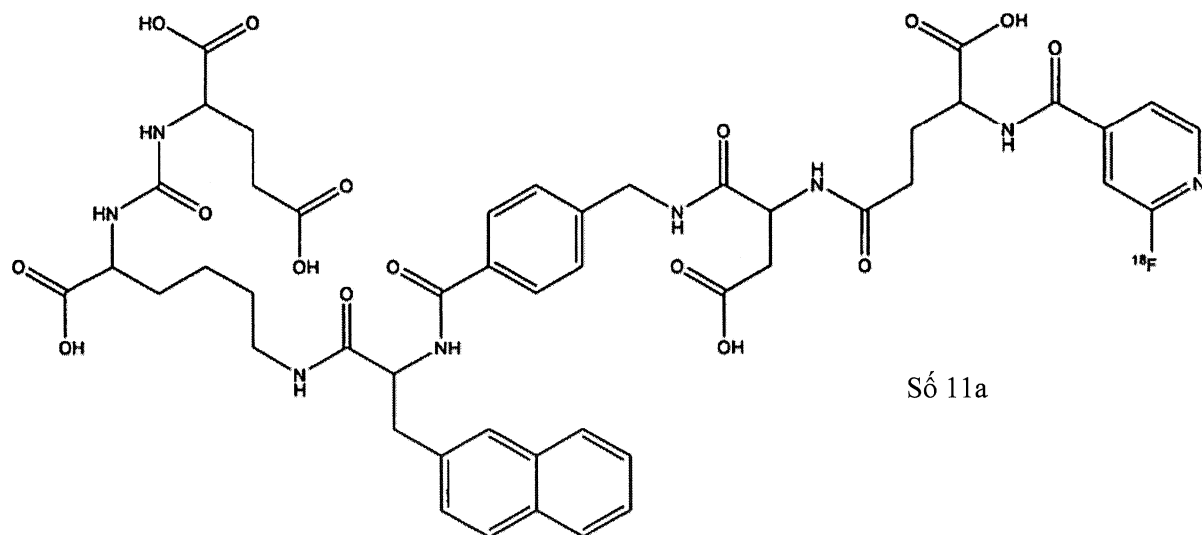


Số 10a

hoặc

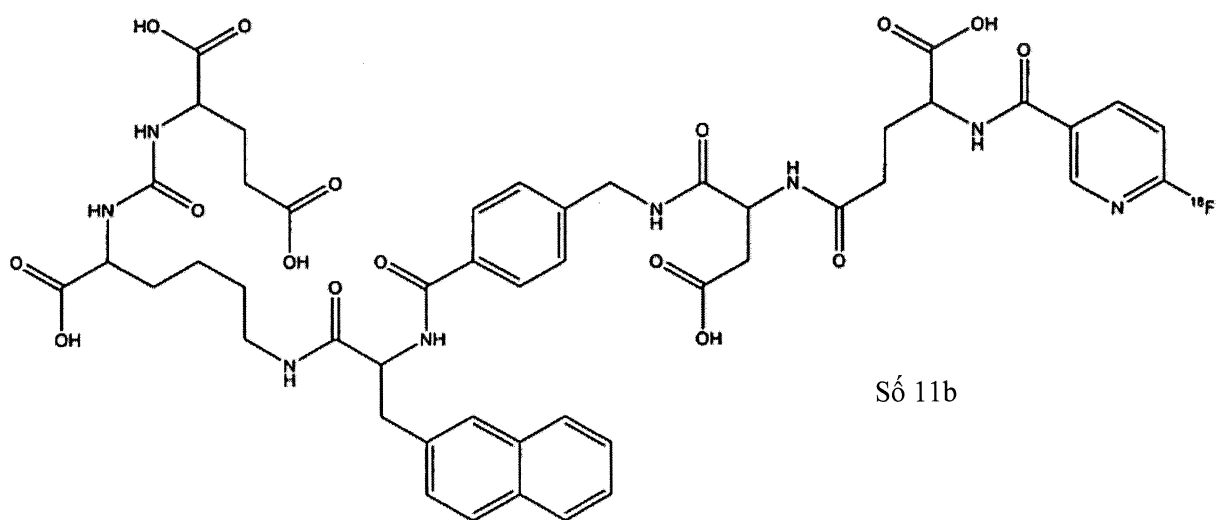


Số 10b

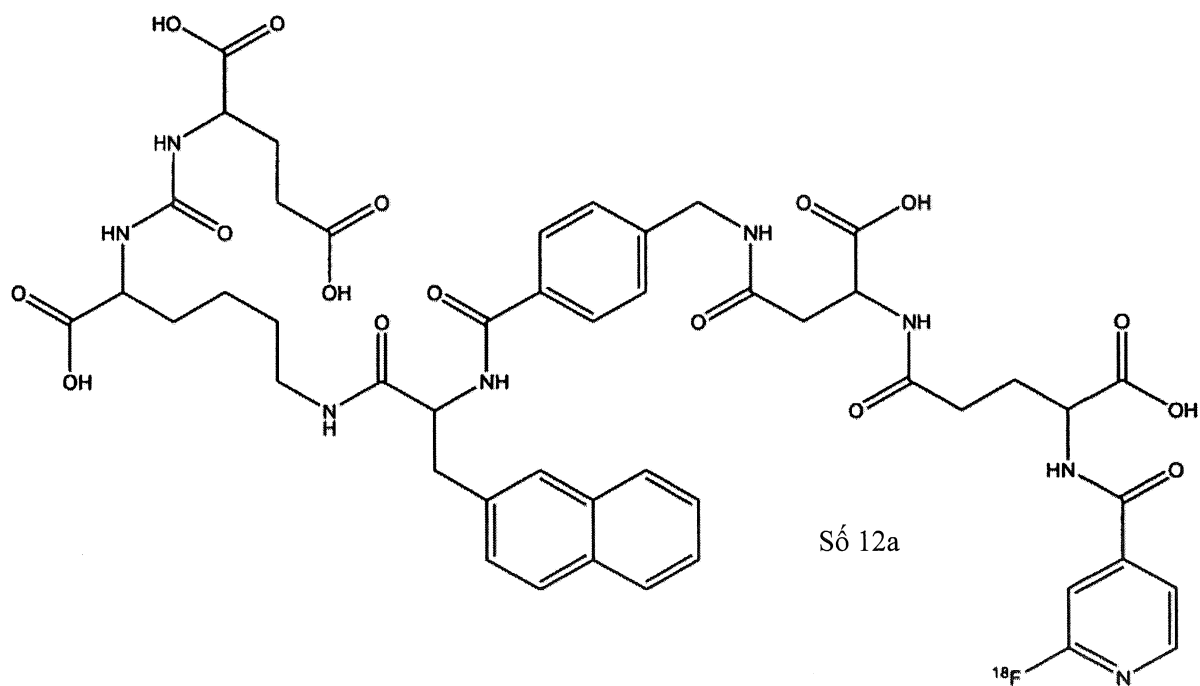


Số 11a

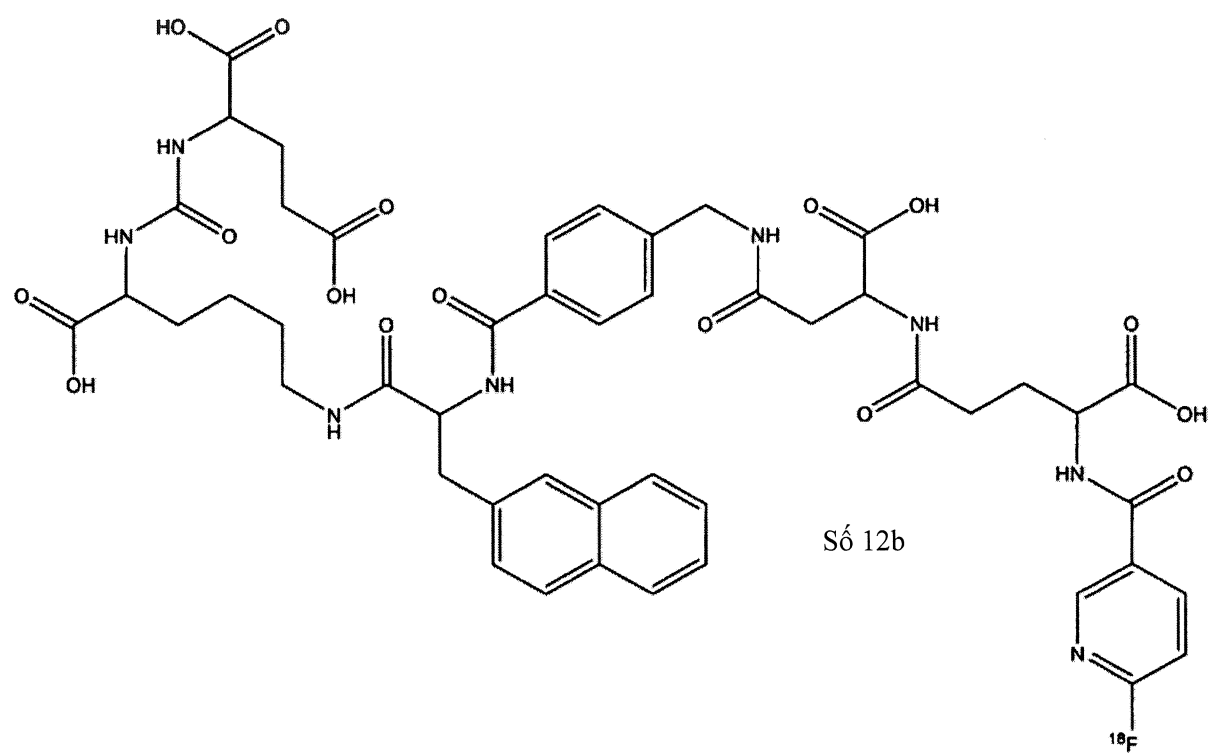
hoặc

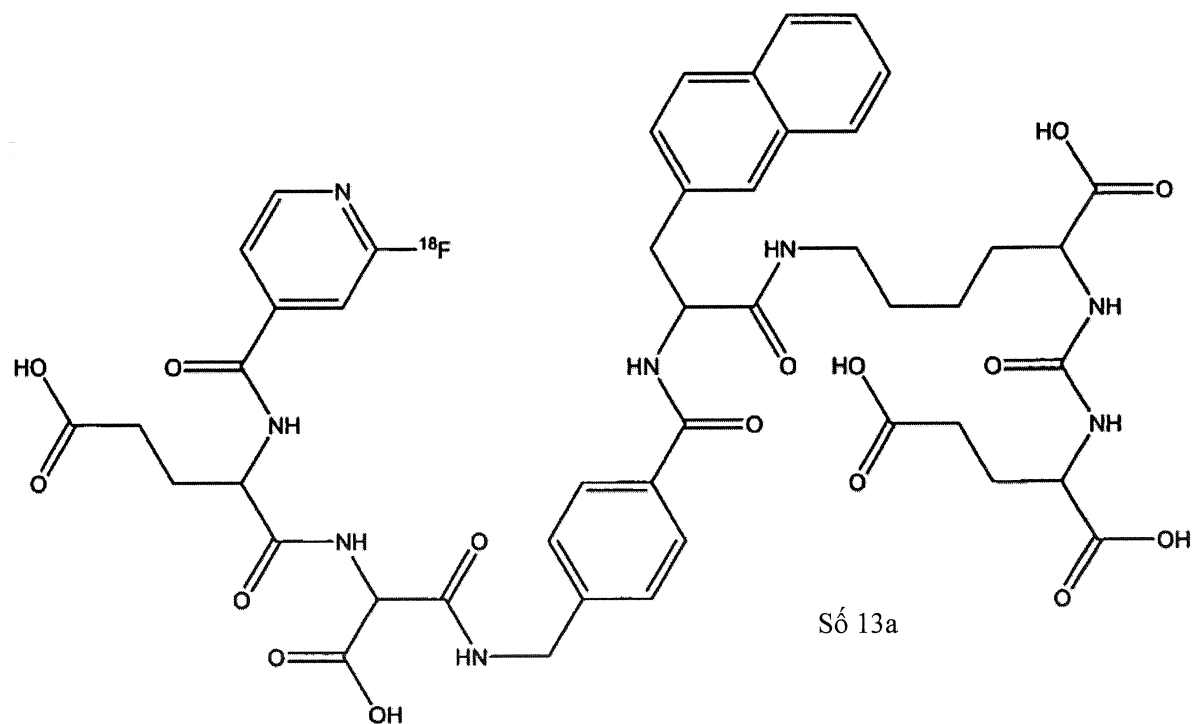


Số 11b

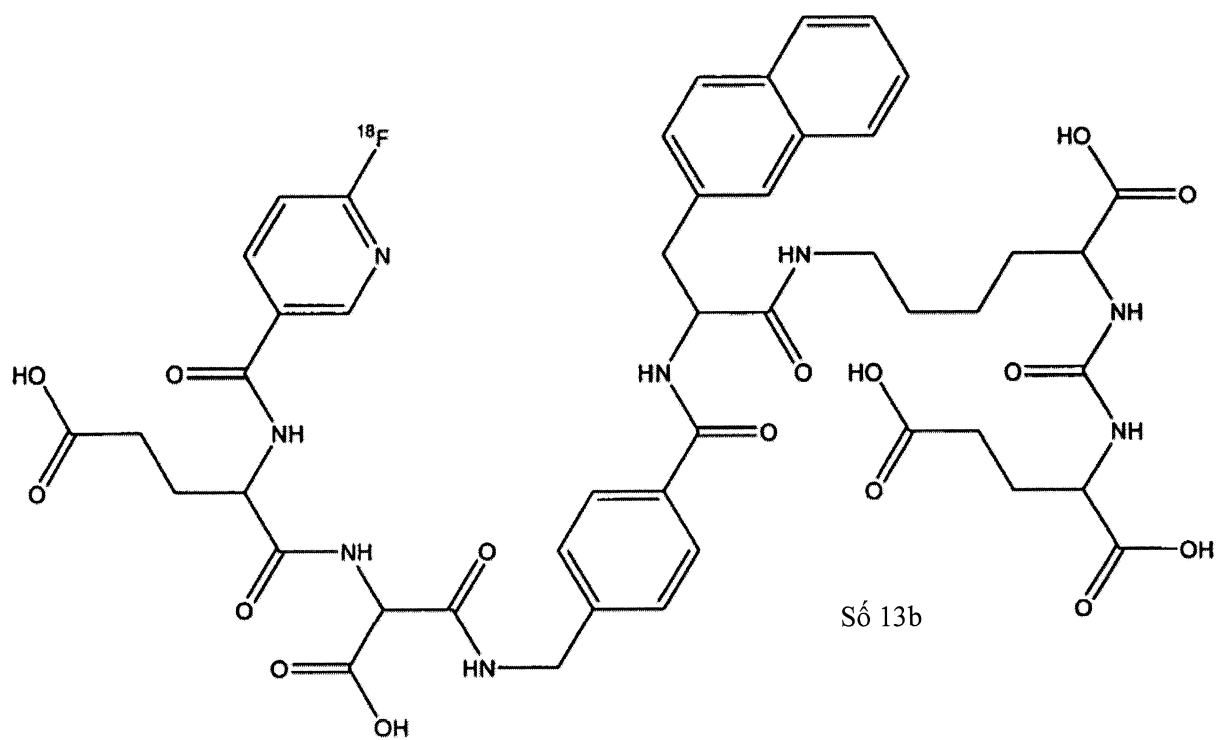


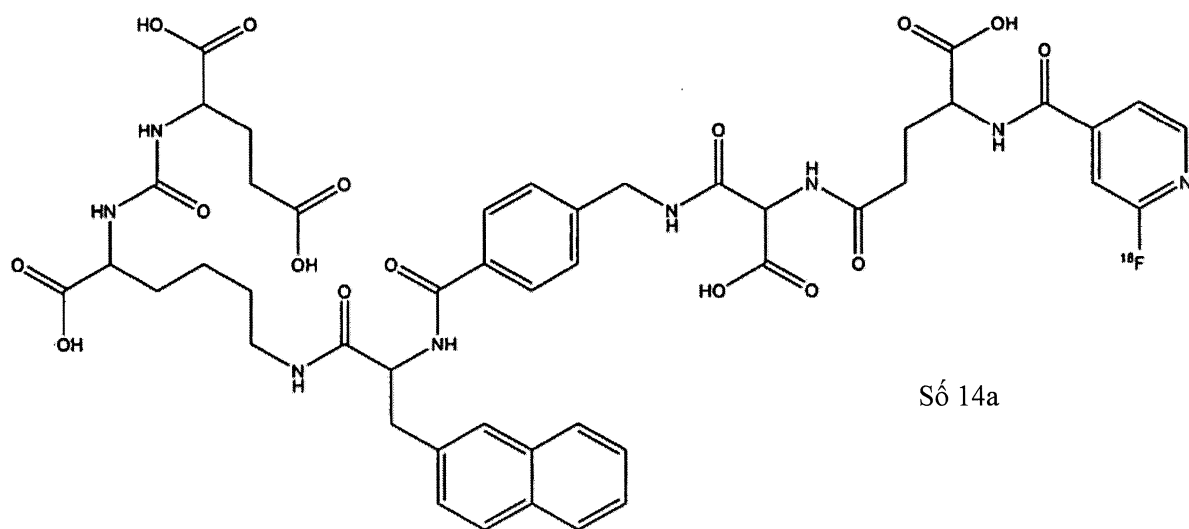
hoặc





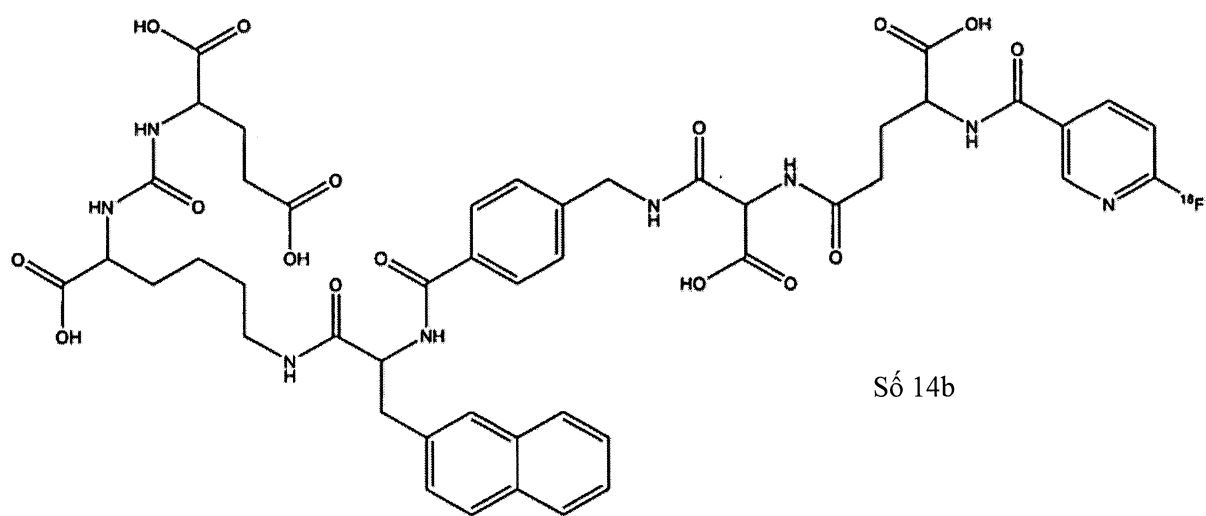
hoặc



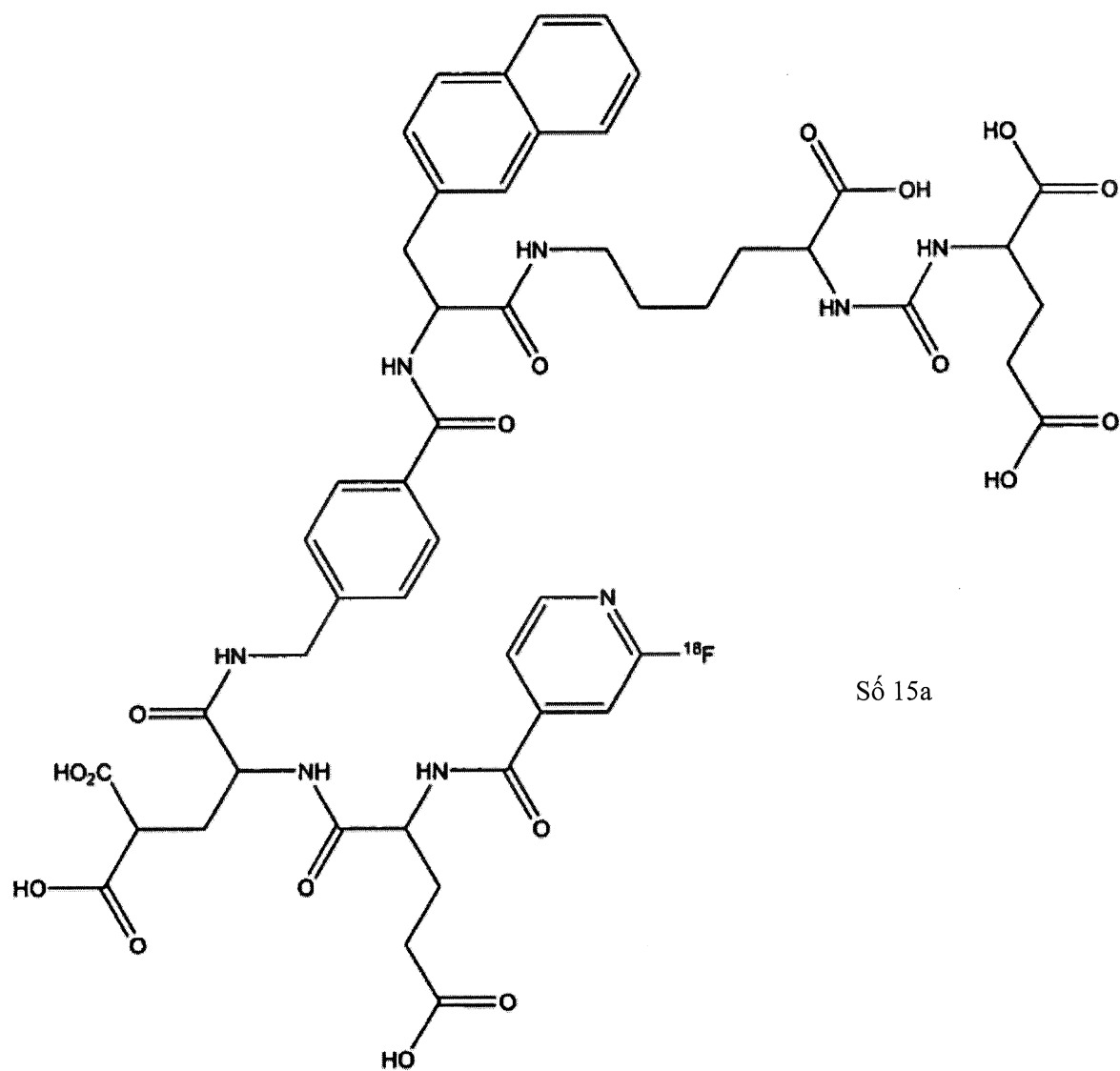


Số 14a

hoặc

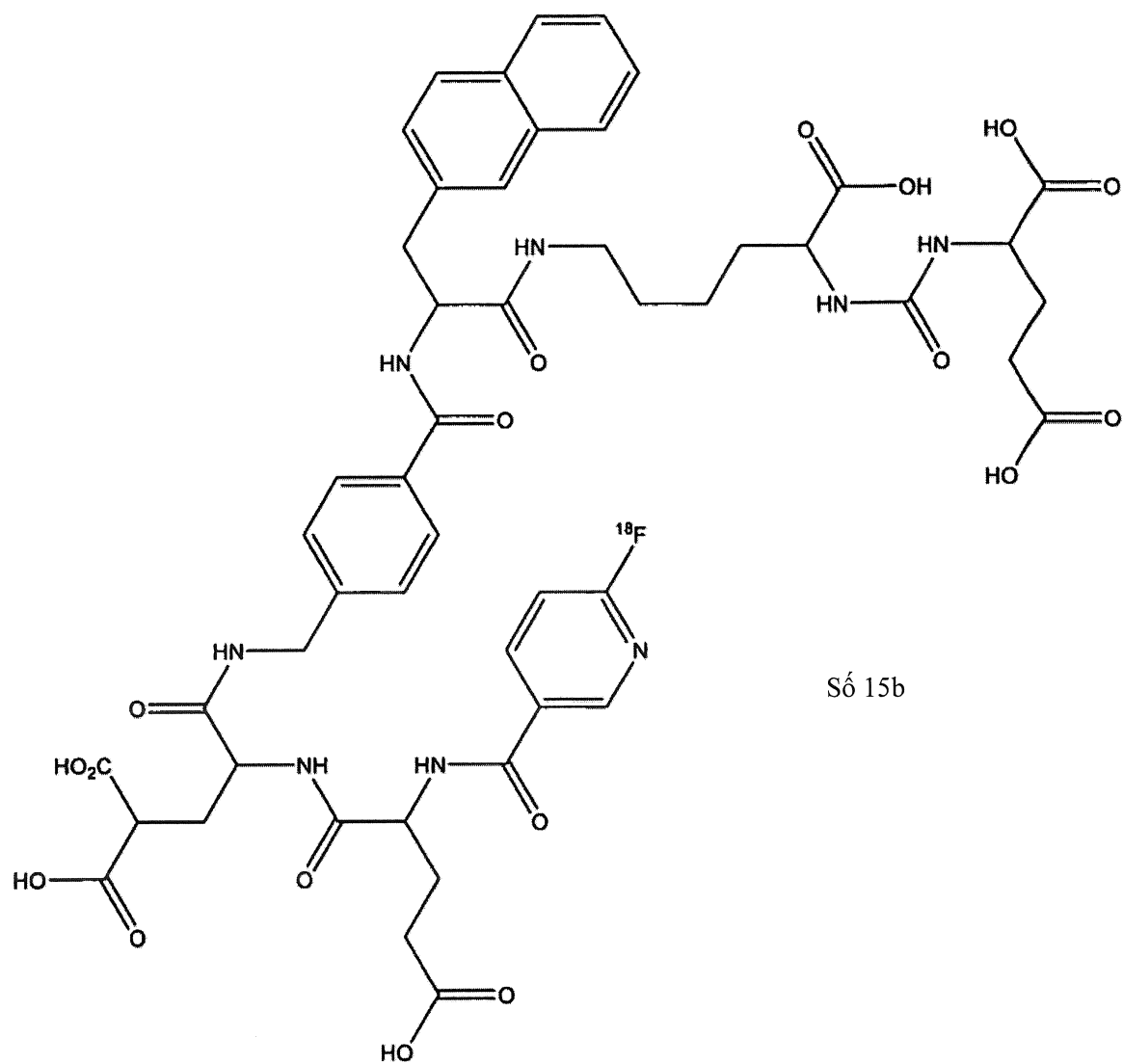


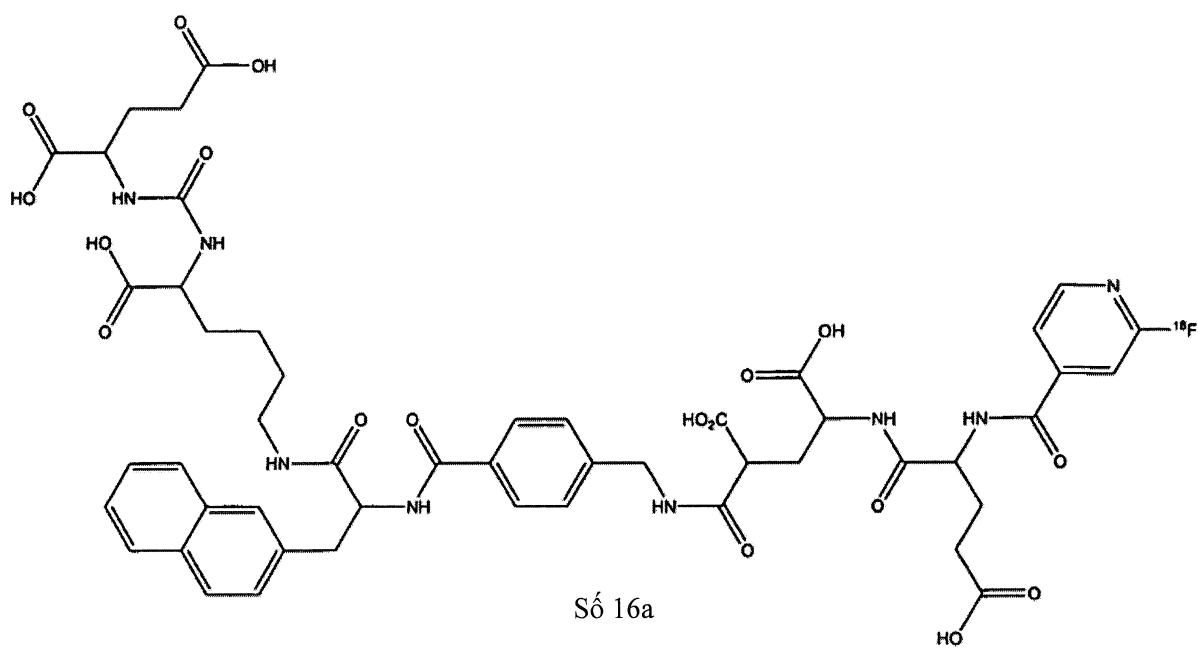
Số 14b



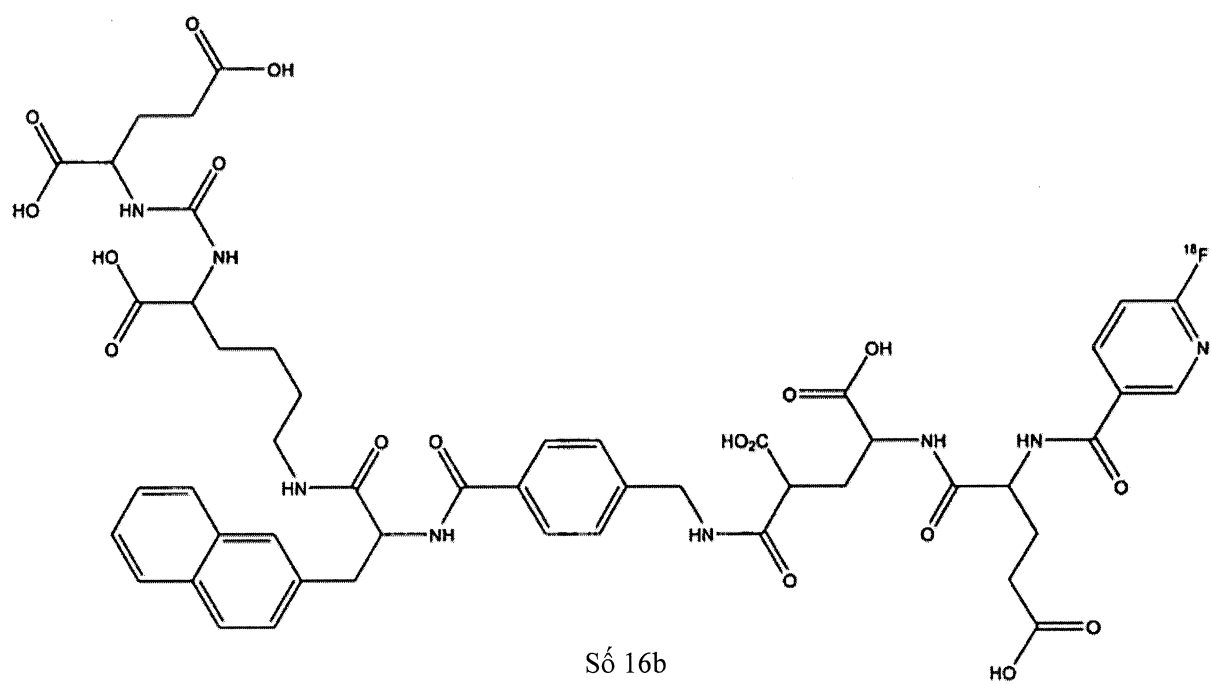
Số 15a

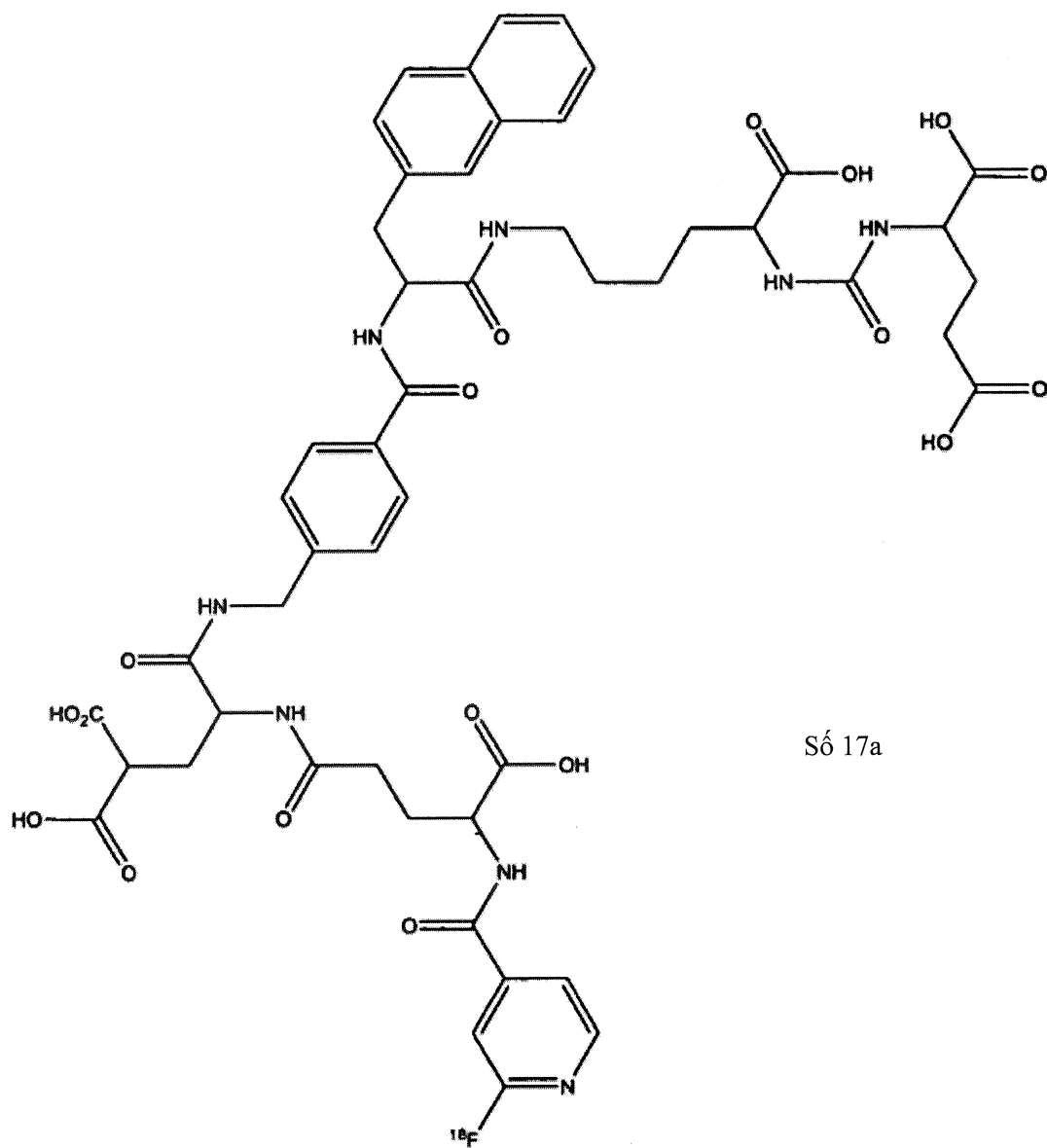
hoặc





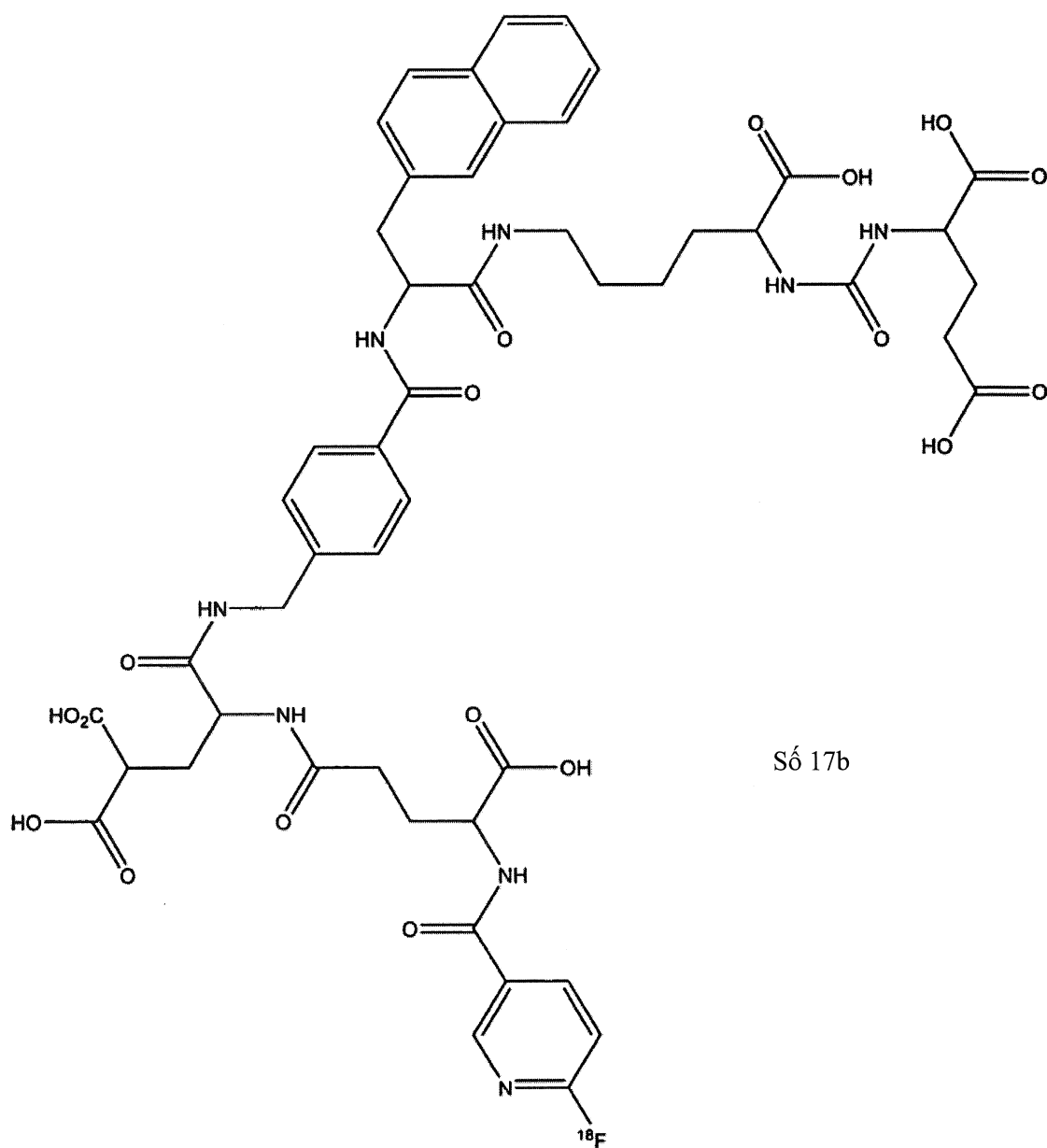
hoặc

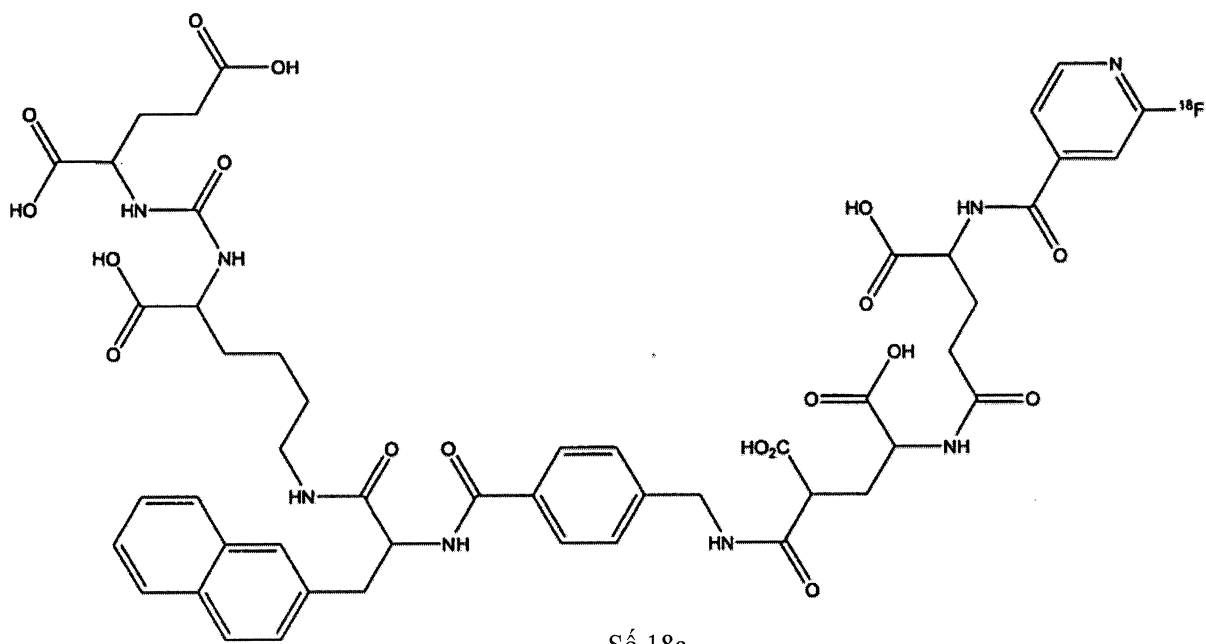




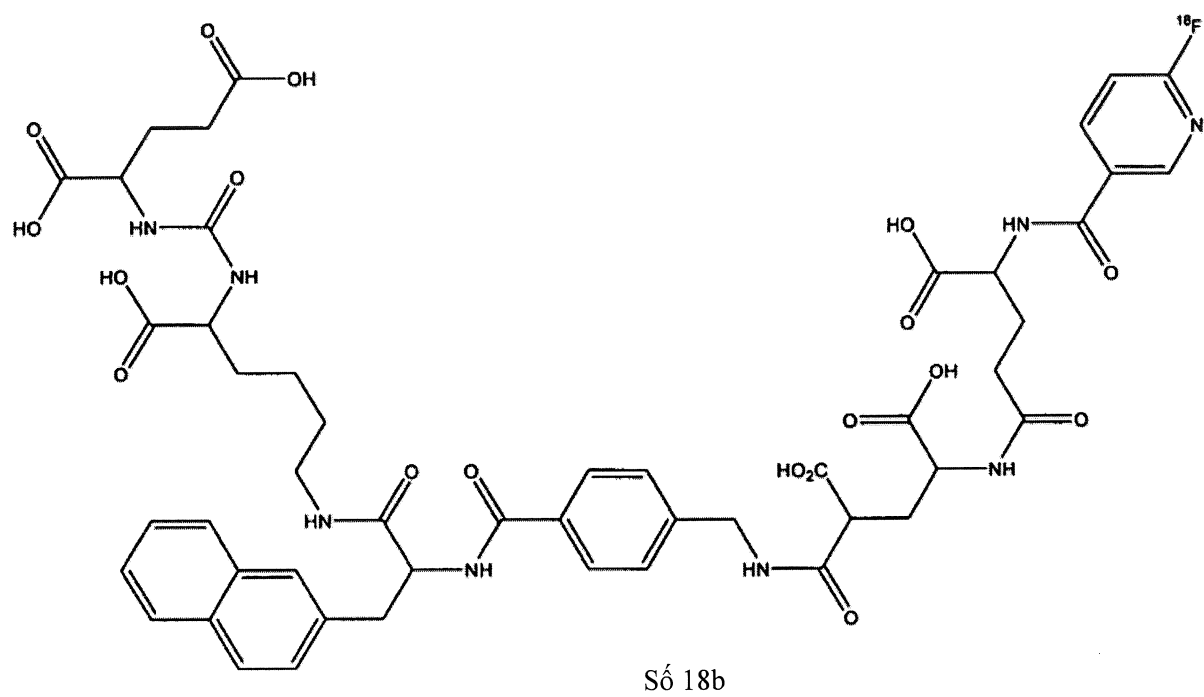
Số 17a

hoặc





hoặc



Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể hiểu được, các hợp chất được ưu tiên 1-18 nêu trên không bị giới hạn ở thể ^{18}F như đã thể hiện nhưng thể ^{18}F dễ dàng thay thế được bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn và thể ^{18}F bất kỳ được lấy làm ví dụ kết hợp với công thức I có thể được sử dụng thay thế.

Sáng chế còn đề cập đến các tiền chất hoặc muối được dụng của hợp chất có công thức chung I. Sáng chế còn đề cập đến solvat của các hợp chất, bao gồm các muối cũng như chất chuyển hoá hoạt tính của chúng và, khi thích hợp, các chất hỗ biến của chúng theo công thức chung I bao gồm các dạng bào chế tiền được chất.

“Muối được dụng” là muối axit hoặc bazơ hữu cơ hoặc vô cơ, được dụng của hợp chất theo sáng chế. Các muối được dụng điển hình bao gồm, ví dụ, muối kim loại kiềm, muối kiềm thổ, muối amoni, muối tan trong nước và không tan trong nước, như axetat, carbonat, clorua, gluconat, glutamat, lactat, laurat, malat hoặc tartrat.

Thuật ngữ “tiền được chất” là nói đến tiền chất của thuốc là hợp chất mà khi dùng cho bệnh nhân phải trải qua giai đoạn chuyển đổi bởi quy trình chuyển hoá trước khi thành chất có hoạt tính được lý. Tiền được chất thường là tiền chất thuốc mà, sau khi dùng cho đối tượng sau đó hấp thụ, được chuyển đổi thành loại có hoạt tính, hoặc rất hoạt tính thông qua một số quy trình, như chuyển đổi bằng con đường chuyển hoá. Một số tiền được chất có nhóm hoá chất có mặt trong tiền được chất để tạo cho nó có hoạt tính kém và/hoặc tạo ra độ tan hoặc một số tính chất khác của thuốc. Khi nhóm hoá chất được tách và/hoặc biến đổi từ tiền được chất sẽ tạo ra thuốc có hoạt tính. Tiền được chất được chuyển thành thuốc có hoạt tính trong cơ thể thông qua các phản ứng enzym hoặc không enzym. Tiền được chất có thể tạo ra các tính chất sinh hoá cải thiện như độ tan tốt hơn, đặc điểm phân phối được nâng cao, như đặc biệt là hướng đích tế bào cụ thể, mô, cơ quan hoặc phổi tử, và giá trị điều trị của thuốc được cải thiện. Ví dụ về tiền được chất của hợp chất có công thức chung I là este và amit, tốt hơn là alkyl este của este của axit béo. Dạng bào chế tiền được chất ở đây bao gồm tất cả các chất được tạo thành từ phương pháp biến đổi đơn thuần bao gồm thủy phân, oxy hóa hoặc khử do enzym, chuyển hóa hoặc theo cách bất kỳ khác.

Tiền dược chất thích hợp chứa, ví dụ, chất có công thức chung I gắn kết với chất làm tăng độ tan (ví dụ, tetraetylen glycol, sacarit, axit formic hoặc axit glucuronic, v.v..) qua thành phần liên kết tách bằng enzym (ví dụ, nhóm carbamat, phosphat, N-glycosit hoặc disulfua). Tiền dược chất này của hợp chất theo sáng chế có thể được ứng dụng cho bệnh nhân, và tiền dược chất này có thể được biến đổi thành chất có công thức chung I để thu được tác dụng dược lý mong muốn.

Một số hợp chất có công thức chung I được bao gồm ở dạng raxemat, chất đồng phân đối ảnh của chúng và tùy ý ở dạng chất đồng phân không đối quang của chúng và tất cả các hỗn hợp có thể có của chúng.

Theo sáng chế, tất cả các nguyên tử C bất đối xứng có cấu hình D và/hoặc L; cũng có cả hỗn hợp các cấu hình này trong một hợp chất, nghĩa là, một số nguyên tử C bất đối xứng có thể có cấu hình D và các nguyên tử C bất đối xứng khác có thể có cấu hình L.

Các hợp chất thu được có thể được tách tùy ý bằng các phương pháp đã biết (ví dụ, *Allinger, N.L. und Elliel E.L. in "Topics in Stereochemistry" Vol. 6, Wiley Interscience, 1971*) trong chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng. Một phương pháp tách đồng phân đối ảnh có thể thực hiện là sử dụng sắc ký.

Sáng chế còn bao gồm các tiền chất của hợp chất có công thức chung I. Thuật ngữ "tiền chất" là nói đến hợp chất bất kỳ có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất có công thức I. Tiền chất lấy làm ví dụ có thể là hợp chất không có thể ^{18}F mà được thêm vào ở giai đoạn sau để tạo ra hợp chất hoàn chỉnh.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa lượng có hiệu quả chẩn đoán bệnh hoặc điều trị bệnh của thành phần hoạt tính (hợp chất theo sáng chế có công thức I) cùng với chất mang dược dụng vô cơ hoặc hữu cơ, rắn hoặc lỏng, là thích hợp để dùng vào mục đích mong muốn và tương tác với thành phần hoạt tính mà không gặp trở ngại.

Cụm từ "dược dụng" được dùng ở đây để nói đến các hợp chất, chất, chế phẩm, và/hoặc dạng liều, trong lĩnh vực y học, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của bệnh

nhân mà không có độc tố, phản ứng sung tấy, phản ứng dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, theo tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

“Bệnh nhân” bao gồm động vật, như người, khỉ, bò cái, ngựa, mèo hoặc chó. Động vật có thể là động vật có vú như không phải động vật linh trưởng và động vật linh trưởng (ví dụ, khỉ và người). Theo một phương án, bệnh nhân là người.

Nói chung, hợp chất có công thức I hoặc được phẩm của chúng, có thể được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, thường là tiêm hoặc truyền.

“Dùng ngoài đường tiêu hóa” nghĩa là các cách dùng không phải dùng qua đường tiêu hóa và tại chỗ, thường là bằng cách tiêm, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong vỏ, trong bao nang, trong hốc mắt, trong tim, trong da, trong màng bụng, qua khí quản, dưới da, dưới biểu bì, trong khớp, dưới bao nang, dưới màng nhện, trong cột sống và trong xương ức.

Liều hợp chất theo sáng chế được bác sỹ xác định dựa vào các thông tin cụ thể của bệnh nhân, như độ tuổi, cân nặng, giới tính, mức độ nghiêm trọng của bệnh, v.v.. Tương ứng với đường dùng, thuốc được bào chế cho phù hợp, ví dụ ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch, viên nén đơn thuần hoặc viên bao đường, viên nang gelatin cứng hoặc mềm, thuốc đạn, thuốc trứng, dạng pha chế để tiêm, được bào chế theo các phương pháp bào chế từ cây cỏ thông thường.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế, khi thích hợp, cùng với các chất hoạt tính khác và với tá dược và chất mang thông thường trong dược phẩm, ví dụ - phụ thuộc vào chế phẩm được bào chế - bột tan, gôm arabic, lactoza, tinh bột, magie stearat, bơ cacao, chất mang chứa nước và không chứa nước, chất béo có nguồn gốc động vật hoặc thực vật, dẫn xuất parafin, glycol (cụ thể, polyetylen glycol), các chất làm dẻo, chất phân tán hoặc chất nhũ hóa khác nhau, các khí tương thích về mặt dược (ví dụ, không khí, oxy, cacbon dioxit, v.v.), chất bảo quản.

Có thể sử dụng các chất phụ gia như dung dịch natri clorua, etanol, sorbitol, glyxerin, dầu ôliu, dầu hạnh nhân, propylen glycol hoặc etylen glycol để bào chế chế phẩm lỏng.

Khi sử dụng dung dịch để truyền hoặc tiêm, tốt hơn nếu chúng là dung dịch hoặc hỗn dịch nước, trước khi sử dụng có thể tạo ra dung dịch hoặc hỗn dịch này, ví dụ, từ các chế phẩm khô lạnh chứa hoạt chất thông thường hoặc cùng với chất mang, như manitol, lactoza, glucoza, albumin và chất tương tự. Dung dịch có sẵn được vô trùng và, khi thích hợp, được trộn với tá dược, ví dụ chất bảo quản, chất làm ổn định, chất nhũ hóa, chất hòa tan, chất đệm và/hoặc muối để điều chỉnh áp suất thẩm thấu. Có thể thu được sản phẩm vô trùng bằng cách lọc vô trùng sử dụng chất lọc có kích cỡ lỗ nhỏ, theo cách đó chế phẩm có thể được làm khô lạnh, khi thích hợp. Lượng nhỏ chất kháng sinh cũng có thể được thêm vào để đảm bảo giữ được mức độ vô trùng.

Các cụm từ “lượng có hiệu quả” hoặc “lượng có hiệu quả điều trị” như được sử dụng ở đây nghĩa là lượng hợp chất, chất, hoặc chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc thành phần hoạt tính khác là hiệu quả để tạo ra một số hiệu quả điều trị mong muốn ở ít nhất một phần nhỏ các tế bào của động vật ở tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý có thể áp dụng để điều trị y tế bất kỳ. Lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế nghĩa là lượng của chất điều trị riêng, hoặc kết hợp với các liệu pháp khác, mà tạo ra lợi ích điều trị trong việc điều trị ngăn ngừa bệnh. Được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, thuật ngữ này có thể bao gồm lượng làm cải thiện toàn bộ liệu pháp điều trị, giảm hoặc tránh các triệu chứng hoặc nguyên nhân gây bệnh, hoặc nâng cao hiệu quả điều trị hoặc đồng vận với chất điều trị khác.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “điều trị” hoặc “phương pháp điều trị” nhằm bao gồm cả chẩn đoán, phòng bệnh, ngăn ngừa, điều trị và chữa bệnh.

Các thuật ngữ “ngăn ngừa” và “sự ngăn ngừa” là nói đến việc ngăn ngừa sự khởi phát, tái phát, hoặc lan rộng của bệnh ở bệnh nhân do dùng chất phòng bệnh hoặc điều trị bệnh.

Như nêu trên, các hợp chất có công thức chung I là thích hợp để dùng làm chất tạo ảnh phóng xạ hoặc làm chất trị liệu để điều trị các tế bào tăng sinh nhanh, ví dụ, tế bào bệnh ung thư tuyến tiền liệt biểu hiện PSMA. Theo sáng chế, các chất này được gọi là “thuốc có phóng xạ dùng để chẩn đoán bệnh”.

Các phương pháp tạo ảnh được ưu tiên là chụp cắt lớp bằng bức xạ positron (positron emission tomography - PET) hoặc chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (single photon emission computed tomography - SPECT).

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất có công thức I, muối, solvat, chất đồng phân lập thể, hoặc chất hỗn biến của chúng, và chất mang dược dụng. Do đó, dược phẩm được đề xuất là thích hợp để tạo ảnh và dùng trong liệu pháp phóng xạ in vivo. Các dược phẩm thích hợp có thể chứa hợp chất có công thức I ở lượng đủ để tạo ảnh, cùng với chất dẫn tia X dược dụng. Chất dẫn tia X là thích hợp để tiêm hoặc hít, như albumin huyết thanh người; dung dịch nước chứa chất đệm, ví dụ, tris(hydrometyl) aminometan (và các muối của nó), phosphat, xitrat, bicarbonat, v.v.; nước muối sinh lý nước vô trùng; và dung dịch cân bằng ion chứa clorua và hoặc các muối dicarbonat hoặc các lưu ý huyết tương máu bình thường như canxi kali, natri và magie.

Hàm lượng chất tạo ảnh hoặc chất điều trị trong chất dẫn tia X cần phải đủ để tạo ra ảnh phù hợp. Ví dụ, khi sử dụng dung dịch nước, thì liều là khoảng từ 1,0 đến 100 millicuri. Tuy nhiên, liều thực tế dùng cho bệnh nhân để tạo ảnh hoặc cho mục đích điều trị được bác sỹ điều trị xác định. Chất tạo ảnh hoặc chất điều trị cần được dùng để giữ lại trong cơ thể bệnh nhân trong khoảng 1 giờ đến 10 ngày, mặc dù thời gian lâu hơn hoặc ngắn hơn đều có thể được chấp nhận. Do đó, có thể sản xuất các ống thuốc tiêm/lọ nhỏ thích hợp chứa 1 đến 10 mL dung dịch nước.

Có thể thực hiện tạo ảnh theo cách thông thường, ví dụ, bằng cách tiêm vừa đủ lượng chế phẩm tạo ảnh để tạo ra ảnh phù hợp và sau đó quét bằng máy tạo ảnh hoặc máy quét thích hợp, như chụp cắt lớp hoặc máy ảnh gamma. Theo một số phương án nhất định,

phương pháp tạo ảnh một vùng cơ thể của bệnh nhân bao gồm các bước: (i) cho bệnh nhân dùng lượng có hiệu quả chẩn đoán bệnh của hợp chất được đánh dấu nuclit phóng xạ; cho vùng cơ thể của bệnh nhân tiếp xúc với thiết bị quét; và (ii) thu ảnh của vùng cơ thể của bệnh nhân.

Lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat, chất đồng phân lập thể, hoặc chất hỗn biến của nó mà được dùng cho bệnh nhân phụ thuộc vào nhiều yếu tố sinh lý mà thường được bác sỹ sử dụng, bao gồm bản chất của việc tạo ảnh được thực hiện, mô được hướng đích để tạo ảnh hoặc điều trị và thể trạng và tiền sử bệnh của bệnh nhân cần tạo ảnh hoặc cần điều trị sử dụng thuốc có phóng xạ dùng để chẩn đoán bệnh.

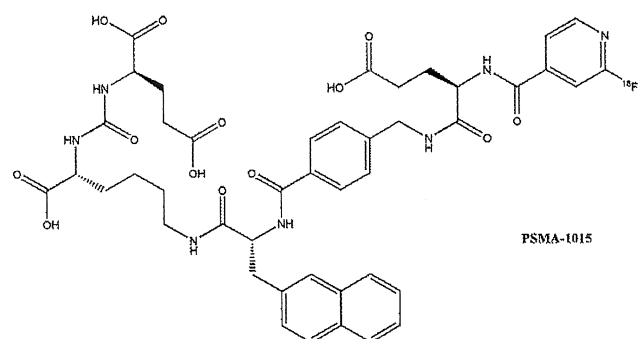
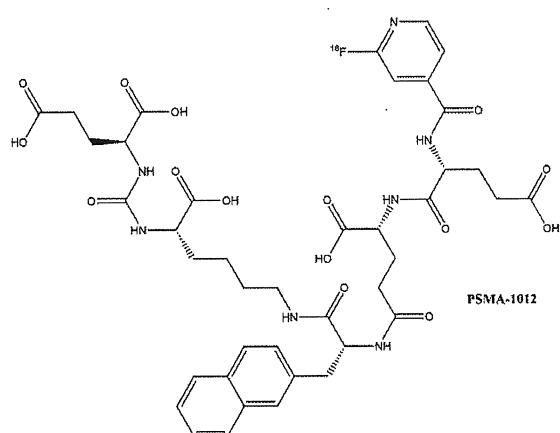
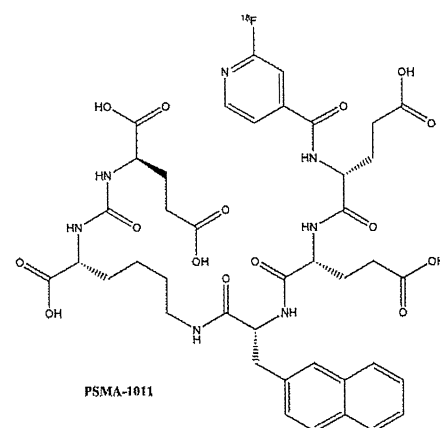
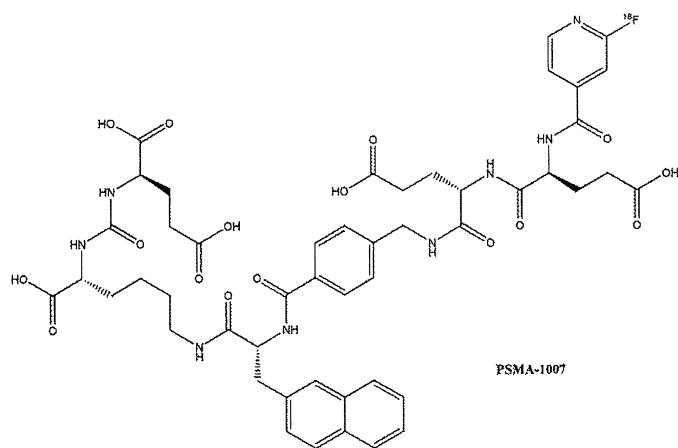
Đặc biệt, rối loạn hoặc bệnh tăng sinh tế bào cần điều trị hoặc tạo ảnh sử dụng hợp chất, dược phẩm hoặc thuốc có phóng xạ dùng để chẩn đoán bệnh theo sáng chế này là bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt và/hoặc sự di căn của bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở, ví dụ, phổi, gan, thận, xương, não, tủy sống, bàng quang, v.v..

Việc tổng hợp các hợp chất của sáng chế được thực hiện theo các phương pháp đã biết trong tình trạng kỹ thuật (ví dụ, Hugenberg et al., J. Med. Chem. 2013, 56, pp. 6858-6870). Các phương pháp thông thường để đánh dấu ^{18}F của nhiều đại phân tử khác nhau được thể hiện trên Fig. 1-7. Ngoài ra, tham khảo tài liệu Schubiger et al., PET Chemistry: The Driving Force in Molecular Imaging, Ernst Schering Research Foundation, Workshop 62, Springer Verlag, ISSN 0947-6075; Ross et al., Current Radiopharmaceuticals, 2010, 3, 202-223; Kühnast et al., Current Radiopharm 3, 2010, 174; Bernard-Gauthier et al., BioMed Research International, 2014, 1; Maschauer and Prante, BioMed Research International, 2014, 1; Olberg et al., J. Med. Chem., 2010, 53, 1732; Rostovtsev et al., Angew. Chem., 2002, 114, 2708; Smith and Greaney, Org. Lett., 2013, 15, 4826. Do đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể chọn đánh dấu ^{18}F bên phải phụ thuộc vào phân tử ban đầu. Quá trình tổng hợp các phân tử thành phần liên kết cụ thể được thể hiện trong tài liệu EP 13004991 được nêu ở đây để tham khảo.

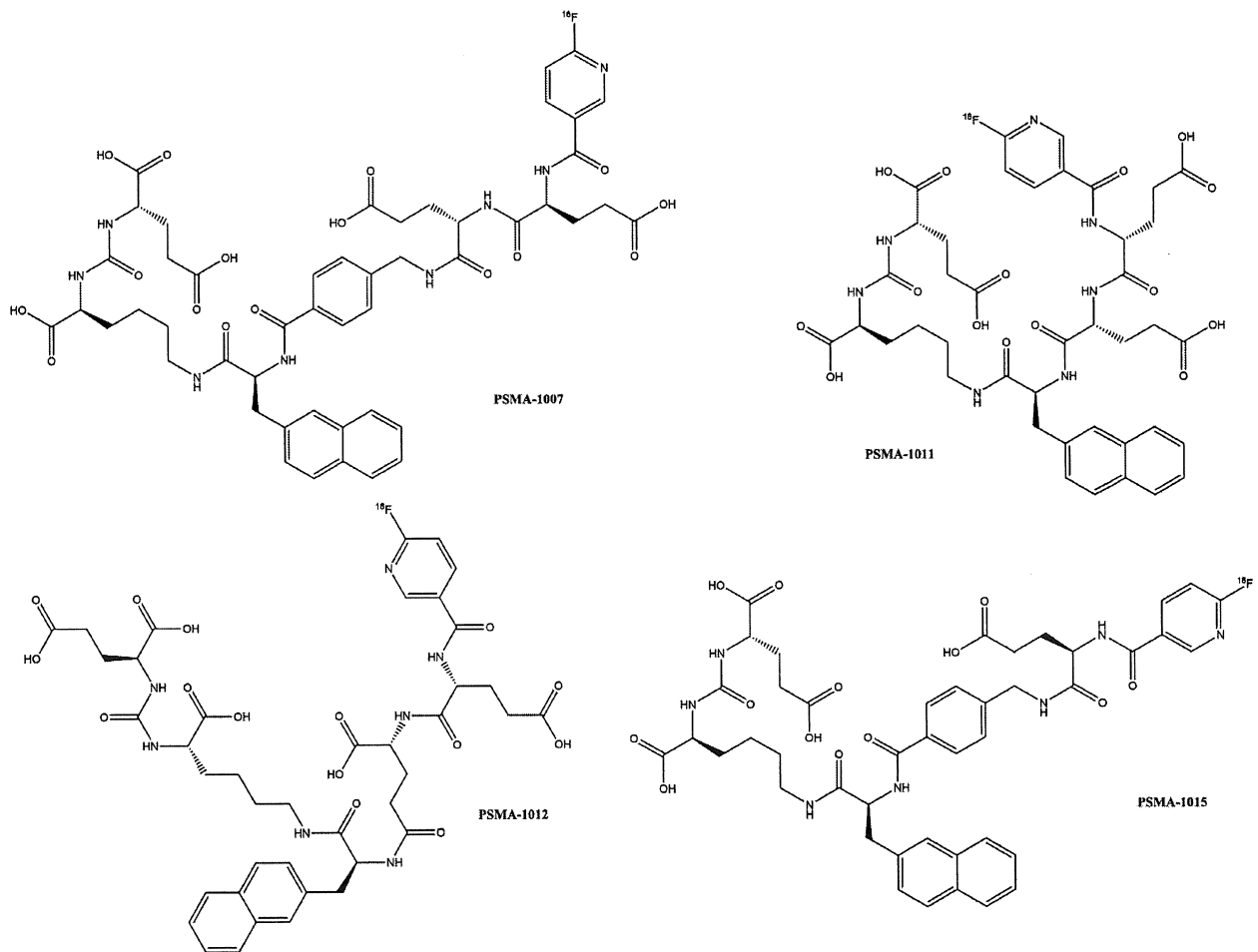
Các hợp chất tổng hợp được mô tả về mặt hóa học bằng phương pháp RP-HPLC, MS, và/hoặc NMR.

Các chất tạo ảnh được gắn thẻ ^{18}F mới với các biến đổi về cấu trúc trong vùng thành phần liên kết có được động học và đặc điểm hướng đích khối u được cải thiện. Được tính thể hiện ba nhóm carboxylic có thể tương tác với các chuỗi bên tương ứng của PSMA và oxy là một phần của phức kẽm ở tâm hoạt động. Ngoài các tương tác bắt buộc này, các tác giả sáng chế có thể tối ưu hóa các tương tác ưa béo trong vùng thành phần liên kết so với các hợp chất được mô tả trong EP 14003570.0. Hơn nữa, các khối cấu trúc ưa nước được thêm vào thành phần liên kết của các hợp chất theo sáng chế (thành phần liên kết B), dẫn đến tăng được động học. Các hợp chất này được đánh giá trong các thử nghiệm *in vitro* (ái lực, mức độ tiếp nhận) và các thí nghiệm *in vivo* (sàng lọc bằng μPET và phân bố cơ quan).

Bốn hợp chất được ưu tiên có kết quả đặc biệt hứa hẹn là ^{18}F -PSMA1007, ^{18}F -PSMA1011, ^{18}F -PSMA 1012 và ^{18}F -PSMA 1015:



hoặc



Tất cả các hợp chất được đánh dấu flo-18 bằng TFP este của axit 2-[^{18}F]flonicotinic ở các hiệu suất hóa học phóng xạ tốt. Bảng A thể hiện ái lực gắn kết của các chất ức chế PSMA tạo ra cho đến nay về cơ bản là giống nhau và nằm trong khoảng tiêu chuẩn. Hơn nữa, tất cả các hợp chất được tiếp nhận đặc biệt ở 37°C với độ hấp thụ tế bào cao hơn và các giá trị tiếp nhận cao hơn (Bảng B). Do đó, các hợp chất nghiên cứu bộc lộ các đặc điểm tối ưu *in vitro* để tạo ảnh PET có độ tương phản cao.

Các hợp chất theo sáng chế được nghiên cứu trong các nghiên cứu về sự phân bố cơ quan ở chuột nhắt mang khối u LNCaP (dương tính PSMA) có và không có khối PMPA. Các kết quả thu được làm ví dụ của PSMA1007 (không có nghĩa là sáng chế bị giới hạn theo cách bất kỳ chỉ ở hợp chất cụ thể này) được tổng kết trên các Fig. 8 và 9. Độ hấp thụ khối u là khoảng $8,0 \pm 2,4\%$ ID/g. Vì không quan sát thấy sự phong bế định lượng của liên kết trong thử nghiệm phong bế, nên thí nghiệm phân bố cơ quan được lập

lại với chuột nhất mang khối u PC3 (âm tính PSMA; kết quả thể hiện trên Fig. 8). Do đó, thực tế là không quan sát thấy độ hấp thụ khối u. Do đó, độ hấp thụ khối u được xem xét cụ thể. Ngoài ra, so với sự phân bố cơ quan quan sát thấy đối với hợp chất đối chứng PSMA-1003 đã được mô tả trong tài liệu EP 14 003 570.0 và được thể hiện trên Fig. 12, hợp chất PSMA-1007 mới thể hiện độ hấp thụ giảm đáng kể ở mô không phải đích như gan và ruột non. Do đó, PSMA-1007 còn được đánh giá trong thí nghiệm microPET. Các kết quả được thể hiện trên các Fig. 10 và 11. Khối u LNCaP được hiển thị rõ ràng trong thí nghiệm này ($SUV_{max} = 3,1$ ở 120-140 phút sau khi tiêm). Độ hấp thụ không mong muốn ở túi mật có thể là dấu hiệu của chất chuyển hóa. Toàn bộ loại mới của chất ức chế PSMA được đánh dấu flo-18 thể hiện khả năng lớn dùng làm chất đánh dấu để phát hiện bệnh ung thư tuyến tiền liệt và các di căn của nó.

Bằng cách ứng dụng [^{18}F]PSMA-1007 cho tình nguyện viên khỏe mạnh đã thu được một số nhận định quan trọng. Thứ nhất, liều quét PET/CT hiệu quả với 200-250 MBq là 4,3 – 5,4 mSv (2,15 mSv/MBq; Fig. 14). Nhiều hơn 95% hoạt tính dự trữ máu được tìm thấy trong huyết thanh (không thẩm thấu hoặc thẩm thấu không đáng kể hồng huyết cầu) và nhiều hơn 90% thanh thải ra khỏi máu trong 3 giờ đầu tiên sau khi tiêm. Cho đến nay, các kết quả này có thể so sánh với các chất đánh dấu PSMA quan trọng khác. Tuy nhiên, so với các chất đánh dấu PSMA đã biết khác, các hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là [^{18}F]PSMA-1007, tạo ra độ thanh thải gan-ống gan rất lạ thường với độ thanh thải rất nhỏ qua đường thận. Độ thanh thải đường tiết niệu thấp đáng kể có thể đánh giá tốt vùng ổ tuyến tiền liệt. Do đó, các chất đánh dấu theo sáng chế hoàn toàn thích hợp để chẩn đoán sơ bộ bệnh ung thư tuyến tiền liệt và sự tái phát cục bộ.

Việc này còn được chứng minh bằng các kết quả của nghiên cứu lần đầu tiên ở người (first-in-man study). Do đó, tỷ lệ khối u so với số liệu cơ bản tốt đến 10 được quan sát thấy trong khối u gốc mà không gặp trở ngại bất kỳ từ sự tích tụ chất đánh dấu trong bàng quang. Hơn nữa, di căn hạch bạch huyết có đường kính dưới 1 mm có thể phát hiện thấy, nằm trong khoảng độ phân giải quét PET với F-18. Đối chiếu với các mẫu thu được bằng cách phân tích thủ thuật cắt bỏ hạch bạch huyết khung xương chậu phát hiện thấy

tính đặc hiệu là 95%. Ngoài ra, các mẫu thu được từ thủ thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt được phân tích bằng mô bệnh học cho thấy mối tương quan gần tốt nhất với các ảnh thu được bằng PET. Các kết quả này chứng minh rõ khả năng tạo ảnh bệnh ung thư tuyến tiền liệt bằng các hợp chất của sáng chế, đặc biệt là với [^{18}F]PSMA-1007.

Ví dụ dưới đây giải thích sáng chế một cách chi tiết hơn nhưng không làm giới hạn sáng chế ở các phương án lấy làm ví dụ theo cách bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tổng hợp tiền chất và các hợp chất đối chứng được làm lạnh của chất ức chế liên hợp ^{18}F

Isoxyanat của nhóm glutamyl được tạo ra tại chỗ bằng cách thêm hỗn hợp chứa 3 mmol bis(tert-butyl) L-glutamat hydroclorua và 1,5 mL N-etyldiisopropylamin (DIPEA) trong 200 mL CH_2Cl_2 khan vào dung dịch chứa 1 mmol triphosgen trong 10 mL CH_2Cl_2 khan ở 0°C trong 4 giờ. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 25°C , thêm 0,5 mmol lysin được bảo vệ bởi (nhựa 2-clo-trityl) ϵ -alyloxycarbonyl cố định nhựa trong 4 mL DCM và phản ứng trong 16 giờ kèm khuấy nhẹ. Nhựa được lọc và nhóm bảo vệ alyloxy được loại bỏ sử dụng 30 mg tetrakis(triphenyl)paladium(0) và 400 μL morpholin trong 4 mL CH_2Cl_2 trong 3 giờ.

Liên kết sau của “axit amin liên kết” (như được xác định trong công thức I và Sơ đồ 1 như thể hiện ở trên) được thực hiện từng bước sử dụng 2 mmol axit được bảo vệ bằng Fmoc, 1,96 mmol HBTU và 2 mmol N-etyldiisopropylamin trong thể tích cuối là 4 mL DMF.

Sản phẩm được tách ra khỏi nhựa trong 2 mL hỗn hợp gồm axit trifloaxetic, triisopropylsilan, và nước (95:2,5:2,5). Tiến hành tinh chế bằng cách sử dụng RP-HPLC và phân tích sản phẩm tinh chế bằng RP-HPLC và MALDI-MS phân tích.

Chế phẩm chứa 50 mg các hợp chất đối chứng không có hoạt tính phóng xạ gồm HBTU/DIPEA (0,98 và 1 đương lượng) hoạt hóa axit 6-flonicotinic-3 được ghép vào thể

tích cuối là 4 ml DMF và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sản phẩm được tách nhựa như mô tả ở trên.

Trong một số chế phẩm, các nhóm hoạt tính được gắn thẻ ^{18}F (ví dụ, axit pent-4-ynoic hoặc axit (Boc-aminooxy)axetic) được gắn với nhóm tận cùng amino để sau đó đánh dấu ^{18}F .

Ví dụ 2: Điều chế và hoạt hóa $[^{18}\text{F}]$ florua

Điều chế và hoạt hóa $[^{18}\text{F}]$ florua

Flo-18 được điều chế bằng cách chiếu xạ nước giàu ^{18}O bằng 16,5 MeV proton sử dụng phản ứng hạt nhân $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$. Tiến hành chiếu xạ bằng Scanditronix MC32NI cyclotron ở Phòng hóa học thuốc có phóng xạ dùng để chẩn đoán bệnh (E030) (department of Radiopharmaceutical Chemistry (E030)) ở Trung tâm Heidelberg nghiên cứu bệnh ung thư ở Đức (the German Cancer Research Center Heidelberg).

Sau khi truyền nước đã chiếu xạ vào hệ thống tự động hóa (Trasis All In One 32), $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ được tách từ $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ bằng cách đi qua hộp trao đổi anion trong điều kiện đã nêu trước đó (5 ml K_2CO_3 1M và 10 ml nước) (Waters AccelTM Plus QMA Cartridge light) và sau đó rửa giải bằng hỗn hợp gồm 800 μl axetonitril và 150 μl dung dịch tetrabutylamoni bicarbonat (320 mM trong nước). Hỗn hợp được làm bay hơi đến khô ở nhiệt độ 100°C trong dòng nitơ. Sau đó, lặp lại bước chưng cất này hai lần bằng cách thêm 1,8 ml axetonitril mỗi bước. Sau khi dùng chân không thu được tối đa cho phần cặn trong 5 phút ở 100°C và sau đó làm nguội xuống 50°C , phần cặn khô được hòa tan trong 2 ml *tert*-butanol/axetonitril (8:2) và được sử dụng cho các phản ứng đánh dấu.

Theo cách khác, hệ này còn được sử dụng với hệ hoạt hóa Kryptofix® 2.2.2 / K_2CO_3 cổ điển (20 mg 2.2.2 + 28 μl K_2CO_3 1M) trong axetonitril. Hơn nữa, dung môi để hòa tan $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ hoạt tính được thay đổi thành DMF khan, DMSO hoặc axetonitril trong một số thí nghiệm.

Ví dụ 3: Tổng hợp phóng xạ tetraflophenyl este của axit 6- $[^{18}\text{F}]$ flonicotinic ($[^{18}\text{F}]$ FN-TFP)

Thêm 1 ml *tert*-butanol/axetonitril (8:2) chứa $[^{18}\text{F}]$ KF-Kryptofix 2.2.2 komplex (0,1-10 GBq ^{18}F) đã khô vào 10 mg *N,N,N*-trimetyl-5-((2,3,5,6-tetraflophenoxy)-carbonyl)pyridin-2-aminium triflometansulfonat (được điều chế như được mô tả bởi Olberg et al. J. Med. Chem., 2010, 53, 1732) và gia nhiệt hỗn hợp ở 40°C. Sau 10 phút, hỗn hợp được pha loãng bằng 3 ml nước và nạp sản phẩm lên Oasis MCX Plus Sep-Pak (Waters) trong điều kiện trước đó. Rửa hộp bằng 10 mL nước và rửa giải tetraflophenyl este của axit 6- $[^{18}\text{F}]$ flonicotinic tinh chế trở lại bình phản ứng sử dụng 2 mL nước/axetonitril (7:13). Để đạt được hàm lượng hoạt tính cao hơn, tiến hành rửa giải phân đoạn trong một số trường hợp. Do đó, rửa hộp đã nạp bằng 500 μL dung môi, mà được loại bỏ, và sau đó rửa giải bằng 400-800 μL dung môi đối với các phản ứng khác. Thường là nhiều hơn 50% hoạt tính ban đầu được rửa giải bằng phân đoạn thứ hai.

Ví dụ 4: PSMA-1007

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1.

Tổng hợp phóng xạ $[^{18}\text{F}]$ PSMA-1007

Thêm 200 μL ($[^{18}\text{F}]$ FN-TFP) vào 50 μL dung dịch 2 mg/ml chứa PSMA-1007-VL trong DMSO. Sau đó, thêm 50 μL chất đệm (chất đệm phosphat 0,2M, độ pH 8,0) và gia nhiệt hỗn hợp ở 60°C trong 20 phút. Sản phẩm được tách bằng HPLC phóng xạ bán điều chế và được xác định bằng HPLC phóng xạ phân tích và so sánh thời gian lưu với các hợp chất đối chứng không có hoạt tính phóng xạ tương ứng.

PSMA1007-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(Glu)-(Glu); ($\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_{15}$; 907,93g/mol)

đặc biệt là (Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(L-Glu)-(L-Glu)

MS (MALDI): $m/z = 908,7 [M + H]^+$

PSMA-1007

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(Glu)-(Glu)-FN; $C_{49}H_{55}FN_8O_{16}$; (1031 g/mol)

đặc biệt là (Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(L-Glu)-(L-Glu)-FN;

MS (MALDI): $m/z = 1032,1 [M + H]^+$

$[^{18}F]$ PSMA-1007

RCA: hoạt độ (khoảng) 6%

HPLC (Gradien: 5% A / 95% B – 95% A / 5% B trong 12,5 phút; lưu lượng: 3 ml/phút;
cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung
môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{lưu}$ (t_{ret}): 4,56 phút ($t_{chết}$ (t_{dead}): 0,56 phút)

Ví dụ 5: PSMA-1011

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1. Tiến hành tổng hợp $[^{18}F]$ PSMA-1011 như được mô tả trong ví dụ 4.

PSMA-1011-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-naphtylalanin)-(Glu)-(Glu); $C_{35}H_{46}N_8O_{14}$ (774,78 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 775,3 [M + H]^+$

PSMA-1011:

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-naphtylalanin)-(Glu)-(Glu)-FN; $C_{41}H_{48}FN_7O_{15}$ (897,86 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 898,3 [M + H^+]^+$

$[^{18}F]$ PSMA-1011:

RCA: khoảng 7%

HPLC (Gradien: 5% A / 95% B – 50% A / 50% B trong 10,0 phút; lưu lượng: 3 ml/phút; cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{lưu}$: 5,72 phút ($t_{chết}$: 0,56 phút)

Ví dụ 6: PSMA-1012

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1. Tiến hành tổng hợp $[^{18}F]$ PSMA-1012 như được mô tả trong ví dụ 4.

PSMA-1012-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-naphtylalanin)-(γ Glu)-(Glu); $C_{35}H_{46}N_8O_{14}$ (774,78 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 775,0 [M + H^+]^+$

PSMA-1012:

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-naphtylalanin)-(γ Glu)-(Glu)-FN; $C_{41}H_{48}FN_7O_{15}$ (897,86 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 897,9 [M + H^+]^+$

[¹⁸F]PSMA-1012:

RCA: khoảng 4%

HPLC (Gradien: 5% A / 95% B – 50% A / 50% B trong 10,0 phút; lưu lượng: 3 ml/phút; cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{\text{lưu}}$: 5,61 phút ($t_{\text{chết}}$: 0,56 phút)

Ví dụ 7: PSMA-1015

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1. Tiến hành tổng hợp [¹⁸F]PSMA-1015 như được mô tả trong ví dụ 4.

PSMA-1015-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(Glu); C₃₈H₄₆N₆O₁₂ (778,80 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 779,4$ [M + H⁺]⁺

PSMA-1015:

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(Glu)-FN; C₄₄H₄₈FN₇O₁₃ (901,89 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 902,5$ [M + H⁺]⁺

[¹⁸F]PSMA-1015:

RCA: khoảng 7%

HPLC (Gradient: 5% A / 95% B – 50% A / 50% B trong 10,0 phút; lưu lượng: 3 ml/phút; cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{\text{lưu}}$: 6,48 phút ($t_{\text{chết}}$: 0,56 phút)

Ví dụ 8: Tổng hợp [^{18}F]FN-TFP khô

Tiến hành tổng hợp phóng xạ như được mô tả trong ví dụ 3 cho đến khi rửa giải [^{18}F]FN-TFP khỏi hộp. Sau khi rửa hộp bằng 10 ml nước (ví dụ 3), hộp được thổi khô bằng 20 – 40 ml không khí. Sau đó, hộp MCX được nối với hộp làm khô SepPak SodSulf và sản phẩm được rửa giải bằng 2 ml axetonitril khan. Để đạt được hàm lượng hoạt tính cao hơn, tiến hành rửa giải phân đoạn trong một số trường hợp. Do đó, rửa hộp MCX đã nạp bằng 500 μl dung môi (sau khi thổi khô hộp), mà được loại bỏ, và sau đó hộp khô được nối với hộp MCX và sản phẩm được rửa giải bằng 0,8-1,2 ml axetonitril đối với các phản ứng khác. Thường là nhiều hơn 50% hoạt tính ban đầu được rửa giải bằng phân đoạn thứ hai.

Ví dụ 9: PSMA-1018

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1.

Tổng hợp phóng xạ [^{18}F]PSMA-1018

Thêm 200 μl [^{18}F]FN-TFP khô (ví dụ 8) vào 50 μl dung dịch 4 mg/ml chứa PSMA-1018-VL trong DMSO. Sau đó, thêm 10 μl DIPEA và gia nhiệt hỗn hợp ở 60°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng cách thêm 10 μl TFA, sản phẩm được tách bằng HPLC phóng xạ bán điều chế và xác định bằng HPLC phóng xạ phân tích và so sánh thời gian lưu với các hợp chất đối chứng không có hoạt tính phóng xạ tương ứng.

PSMA-1018-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(Glu)-(Glu)-(Glu); C₄₈H₆₀N₈O₁₈ (1037,03 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 1037,6 [M + H^+]^+$

PSMA-1018:

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(Glu)-(Glu)-(Glu)-FN; C₅₄H₆₂FN₉O₁₉ (1160,12 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 1160,8 [M + H^+]^+$

[¹⁸F]PSMA-1018:

RCA: khoảng 20%

HPLC (Gradien: 5% A / 95% B – 95% A / 5% B trong 10,0 phút; lưu lượng: 3 ml/phút;
cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung
môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{\text{lưu}}$: 3,87 phút ($t_{\text{chết}}$: 0,56 phút)

Ví dụ 10: PSMA-1019

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1. Tiến hành tổng hợp [¹⁸F]PSMA-1019 như được mô tả trong ví dụ 9.

PSMA-1019-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Chx)-(Glu)-(Glu); C₄₃H₅₉N₇O₁₅ (913,97 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 914,4 [M + H^+]^+$

PSMA-1019:

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Chx)-(Glu)-(Glu)-FN; $C_{49}H_{61}FN_8O_{16}$ (1037,05 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 1037,7 [M + H^+]^+$

$[^{18}F]$ PSMA-1019:

RCA: khoảng 47%

HPLC (Gradient: 5% A / 95% B – 95% A / 5% B trong 12,5 phút; lưu lượng: 3 ml/phút; cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{lưu}$: 4,43 phút ($t_{chết}$: 0,56 phút)

Ví dụ 11: PSMA-1020

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1. Tiến hành tổng hợp $[^{18}F]$ PSMA-1020 như được mô tả trong ví dụ 9.

PSMA-1020-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(γ Glu)-(Glu)-(Glu); $C_{40}H_{53}N_7O_{17}$ (903,89 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 904,9 [M + H^+]^+$

PSMA-1020:

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(γ Glu)-(Glu)-(Glu)-FN; $C_{46}H_{55}FN_8O_{18}$ (1026,97 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 1027,9 [M + H^+]^+$

$[^{18}F]$ PSMA-1020:

RCA: khoảng 60%

HPLC (Gradien: 5% A / 95% B – 95% A / 5% B trong 12,5 phút; lưu lượng: 3 ml/phút; cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{\text{lưu}}$: 6,48 phút ($t_{\text{chết}}$: 0,56 phút)

Ví dụ 12: PSMA-1022

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1. Tiến hành tổng hợp [^{18}F]PSMA-1022 như được mô tả trong ví dụ 9.

PSMA-1022-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(γGlu)-(γGlu); $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_{14}$ (774,78 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 775,4 [\text{M} + \text{H}^+]^+$

PSMA-1022:

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(γGlu)-(γGlu)-FN; $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{FN}_7\text{O}_{15}$ (897,86 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 898,8 [\text{M} + \text{H}^+]^+$

[^{18}F]PSMA-1022:

RCA: khoảng 29%

HPLC (Gradien: 5% A / 95% B – 95% A / 5% B trong 10,0 phút; lưu lượng: 3 ml/phút; cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{\text{lưu}}$: 3,92 phút ($t_{\text{chết}}$: 0,56 phút)

Ví dụ 13: PSMA-1023

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1. Tiến hành tổng hợp [^{18}F]PSMA-1023 như được mô tả trong ví dụ 9

PSMA-1023-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(D-Glu)-(D-Glu); $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_{15}$ (907,93 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 907,8 [\text{M} + \text{H}^+]^+$

PSMA-1023:

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(D-Glu)-(D-Glu)-FN; $\text{C}_{49}\text{H}_{55}\text{FN}_8\text{O}_{16}$ (1031,00 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 1031,8 [\text{M} + \text{H}^+]^+$

[^{18}F]PSMA-1023:

RCA: khoảng 24%

HPLC (Gradien: 5% A / 95% B – 50% A / 50% B trong 10,0 phút; lưu lượng: 3 ml/phút; cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{\text{lưu}}$: 3,87 phút ($t_{\text{chết}}$: 0,56 phút)

Ví dụ 14: PSMA-1024

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1. Tiến hành tổng hợp [^{18}F]PSMA-1024 như được mô tả trong ví dụ 9.

PSMA-1024-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(D-Glu)-(Glu); C₄₃H₅₃N₇O₁₅ (907,93 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 908,6 [M + H^+]^+$

PSMA-1024:

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(D-Glu)-(Glu)-FN; C₄₉H₅₅FN₈O₁₆ (1031,00 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 1031,5 [M + H^+]^+$

[¹⁸F]PSMA-1024:

RCA: khoảng 27%

HPLC (Gradien: 5% A / 95% B – 95% A / 5% B trong 10,0 phút; lưu lượng: 3 ml/phút;
cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung
môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{\text{lưu}}$: 3,85 phút ($t_{\text{chết}}$: 0,56 phút)

Ví dụ 15: PSMA-1025

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1. Tiến hành tổng hợp [¹⁸F]PSMA-1025 như được mô tả trong ví dụ 9.

PSMA-1025-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(Gla); C₃₉H₄₆N₆O₁₄ (822,21 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 822,8 [M + H^+]^+$

PSMA-1025:

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(Gla)-FN; $C_{49}H_{55}FN_8O_{16}$ (945,32 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 946,0 [M + H^+]^+$

$[^{18}F]$ PSMA-1025:

RCA: khoảng 24%

HPLC (Gradien: 5% A / 95% B – 95% A / 5% B trong 12,5 phút; lưu lượng: 3 ml/phút; cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{lưu}$: 4,51 phút ($t_{chết}$: 0,56 phút)

Ví dụ 16: PSMA-1026

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1. Tiến hành tổng hợp $[^{18}F]$ PSMA-1026 như được mô tả trong ví dụ 9.

PSMA-1026-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(Sala); $C_{36}H_{44}N_6O_{13}S$ (800,83 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 801,8 [M + H^+]^+$

PSMA-1026:

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(Sala)-FN; $C_{42}H_{46}FN_7O_{14}S$ (923,92 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 924,7 [M + H^+]^+$

$[^{18}F]$ PSMA-1026:

RCA: khoảng 57%

HPLC (Gradient: 5% A / 95% B – 95% A / 5% B trong 12,5 phút; lưu lượng: 3 ml/phút; cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{\text{lưu}}$: 4,03 phút ($t_{\text{chết}}$: 0,56 phút)

Ví dụ 17: PSMA-1027

Tiến hành tổng hợp tiền chất và chất đối chứng được làm lạnh như được mô tả trong ví dụ 1. Tiến hành tổng hợp [^{18}F]PSMA-1027 như được mô tả trong ví dụ 9.

PSMA-1027-VL (tiền chất):

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(Sala)-(Sala); $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_{17}\text{S}_2$ (951,97 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 952,7$ $[\text{M} + \text{H}^+]^+$

PSMA-1027:

(Glu)-(Ure)-(Lys)-(2-Nal)-(Bn)-(Sala)-(Sala)-FN; $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{FN}_8\text{O}_{18}\text{S}_2$ (1075,06 g/mol)

MS (MALDI): $m/z = 1075,8$ $[\text{M} + \text{H}^+]^+$

[^{18}F]PSMA-1027:

RCA: khoảng 62%

HPLC (Gradient: 5% A / 95% B – 95% A / 5% B trong 10,0 phút; lưu lượng: 3 ml/phút; cột: Merck Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm; dung môi A: axetonitril, dung môi B: 0,1% dung dịch nước TFA): $t_{\text{lưu}}$: 3,10 phút ($t_{\text{chết}}$: 0,56 phút)

Ví dụ 18: Nuôi cấy tế bào

Đối với các nghiên cứu gắn kết và các thí nghiệm *in vivo*, các tế bào LNCaP (thương tổn adenocarcinoma tuyến tiền liệt di căn ở người, ATCC CRL-1740) được nuôi cấy trong môi trường RPMI được bổ sung 10% huyết thanh thai bê và Glutamax (PAA, Austria). Trong quá trình nuôi cấy tế bào, các tế bào được sinh trưởng ở nhiệt độ 37°C trong máy ủ có không khí được làm ẩm, làm cân bằng bằng 5% CO₂. Thu gom các tế bào bằng cách sử dụng axit trypsin-etylendiamintetraaxetic (trypsin-EDTA; 0,25% trypsin, 0,02% EDTA, tất cả các chất này đều của hãng PAA, Austria) và rửa bằng PBS.

Ví dụ 19: Gắn kết tế bào và mức độ tiếp nhận

Thử nghiệm gắn kết tế bào cạnh tranh và các thí nghiệm mức độ tiếp nhận được thực hiện như đã mô tả trước đó (Eder et al. *Bioconjugate Chem.* 2012, 23 (4), 688-697). Tóm lại, các tế bào tương ứng (10^5 mỗi lỗ) được ủ bằng phối tử phóng xạ (⁶⁸Ga-labeled [Glu-ure-Lys(Ahx)]₂-HBED-CC (Schafer et al. *EJNMMI Research* 2012, 2:23 doi:10.1186/2191-219X-2-23) với sự có mặt của 12 nồng độ chất phân tích khác nhau (0–5000 nM, 100 µL/lỗ). Sau khi ủ, tiến hành rửa sử dụng máy hút chân không nhiều màn - multiscreen vacuum manifold (Millipore, Billerica, MA). Hoạt tính phóng xạ liên kết tế bào được xác định bằng máy đếm gama (Packard Cobra II, GMI, Minnesota, USA). Nồng độ ức chế 50% (IC₅₀) được tính theo số liệu bằng cách sử dụng thuật toán hồi quy không tuyến tính (GraphPad Software). Các thí nghiệm được thực hiện ba lần. Tham chiếu được nêu trong Bảng A dưới đây.

Để xác định độ hấp thu tế bào cụ thể và mức độ tiếp nhận, 10^5 tế bào được gieo trong các đĩa nuôi cấy tế bào 24 lỗ được phủ poly-L-lysin trong 24 giờ trước khi ủ. Sau khi rửa, các tế bào được ủ bằng 30 nM hợp chất được đánh dấu phóng xạ trong 45 phút ở 37°C. Độ hấp thu tế bào cụ thể được xác định bằng cách phong bế cạnh tranh bằng axit 2-(phosphonometyl)pentandioic (nồng độ cuối 500 µM, PMPA, Axxora, Loerrach,

Germany). Hoàn thành bước hấp thu tế bào bằng cách rửa 3 lần bằng 1 mL PBS làm lạnh bằng đá. Sau đó, các tế bào được ủ hai lần bằng 0,5 mL glyxin-HCl trong PBS (50 mM, pH = 2,8) trong 5 phút để loại bỏ phân đoạn gắn kết bề mặt. Các tế bào được rửa bằng 1 mL PBS làm lạnh bằng nước đá và làm tan bằng cách sử dụng NaOH 0,3N (0,5 mL). Các phân đoạn gắn kết bề mặt và phân đoạn tiếp nhận được xác định bằng máy đếm gama. Độ hấp thu tế bào được tính theo phần trăm hoạt tính phóng xạ thêm vào lúc đầu gắn kết với 10^5 tế bào [%ID/ 10^5 tế bào]. Các kết quả chính được nêu trong Bảng B.

Bảng A: Thử nghiệm ái lực gắn kết

Hợp chất	IC ₅₀ [nM]
PSMA-1007	5
PSMA-1011	7
PSMA-1012	7
PSMA-1015	4
PSMA-1018	14
PSMA-1019	12
PSMA-1020	9
PSMA-1022	8
PSMA-1023	8
PSMA-1024	8
PSMA-1025	9
PSMA-1026	14
PSMA-1027	7

Bảng B: Mức độ tiếp nhận cụ thể

Hợp chất	Bề mặt tế bào [%ID/10 ⁵ tế bào]	Mức độ tiếp nhận [%ID/10 ⁵ tế bào]	Phân đoạn tiếp nhận [%]*
PSMA-1007	2,7	6,5	71
PSMA-1011	4,1	0,7	15
PSMA-1012	6,9	2,7	28
PSMA-1015	14,3	6,0	30
PSMA-1018	1,1	0,9	45
PSMA-1019	5,5	1,9	26
PSMA-1020	6,8	1,5	18
PSMA-1022	3,5	1,0	22
PSMA-1023	6,5	3,2	33
PSMA-1024	5,3	2,1	28
PSMA-1025	4,3	3,1	42
PSMA-1026	1,3	1,3	50
PSMA-1027	0,9	1,4	60

*(Hoạt tính tiếp nhận/hoạt tính tổng)*100

Ví dụ 20: MicroPET

Đối với các nghiên cứu microPET, 10 – 25 MBq hợp chất đánh dấu phóng xạ ở thể tích 0,10 ml (60 pmol) được tiêm cho chuột mang mảnh ghép ngoại lai u LNCaP qua tĩnh mạch đuôi ở bên. Chuột đã gây mê (2% sevofluran, Abbott, Wiesbaden, Germany) được đặt ở vị trí nằm sấp trong máy quét PET dành cho động vật nhỏ Inveon (Siemens, Knoxville, Tenn, USA) để thực hiện quét microPET động lực. Kết quả được thể hiện trên các Fig. 10 và 11.

Ví dụ 21: Gắn kết huyết tương và độ ổn định huyết tương

Để xác định sự gắn kết huyết tương, thêm 3 μl dung dịch [^{18}F]PSMA 6 μmol c.a. vào 300 μl huyết thanh AB của người và ủ ở nhiệt độ 37°C trong 1 giờ. Sau đó, phân tích hỗn hợp sản phẩm bằng sắc ký loại trừ kích thước.

Không quan sát thấy gắn kết huyết tương với hợp chất bất kỳ.

Để xác định độ ổn định huyết tương, 50 μl dung dịch [^{18}F]PSMA 6 μmol c.a. được thêm vào 450 μl huyết thanh AB của người và được ủ ở nhiệt độ 37°C . Các mẫu được pha ở thời điểm 1,2 và 4 giờ. Do đó, 100 μl hỗn hợp chất đánh dấu/huyết tương được thêm vào 100 μl axetonitril. Sau đó, hỗn hợp được ly tâm ở 13000 vòng/phút (revolutions per minute – rpm) trong 3 phút. 100 μl dịch nổi được thêm vào 100 μl axetonitril, ly tâm ở 13000 rpm trong 5 phút, chất lỏng tách từ chất rắn còn lại bất kỳ và được phân tích bằng HPLC.

Tất cả các hợp chất đều bền trong huyết tương của người ở nhiệt độ 37°C trong ít nhất 4 giờ.

Ví dụ 22: Thí nghiệm in vivo

Đối với thí nghiệm in vivo, chuột nhắt BALB/c nu/nu 8 tuần tuổi được cấy dưới da 5×10^6 tế bào LNCaP hoặc PC3 trong 50% Matrigel vào phần thân bên phải. Khi kích thước khối u xấp xỉ 1 cm^3 , hợp chất đánh dấu phóng xạ được tiêm qua tĩnh mạch đuôi (khoảng 30 MBq, 60 pmol để tạo ảnh μPET ; khoảng 1 MBq, 60 pmol để phân bố cơ quan).

Sự phân bố cơ quan

Các hợp chất được đánh dấu F-18 được tiêm qua tĩnh mạch đuôi (1–2 MBq mỗi con chuột nhắt; 60 pmol). Tại thời điểm 1 giờ sau khi tiêm, các con chuột bị giết. Các cơ quan trong cơ thể chuột được cắt ra từng mảnh, làm khô máu, và cân. Hoạt tính phóng xạ

được xác định bằng máy đếm gama (Packard Cobra II, GMI, Minnesota, USA) và được tính theo % ID/g. Các kết quả chính được nêu trên Fig. 8 và 9.

Các hợp chất PSMA 1003 và PSMA 1009 là để so sánh và được thể hiện trên Fig. 12 và 13.

Ví dụ 23: [^{18}F]PSMA-1007 để ứng dụng cho người

[^{18}F]PSMA-1007 được tạo ra bằng cách liên hợp [^{18}F]FN-TFP khô (Ví dụ 8) với PSMA1007-VL (Ví dụ 4) trong các điều kiện khô (tương tự Ví dụ 9) trên mô đun tổng hợp tự động hóa (Trasis AllInOne) và tinh chế bằng HPLC bán điều chế. HPLC phóng xạ được thực hiện để xác định sự giống nhau về mặt hóa học và độ tinh khiết hóa học và hóa phóng xạ của [^{18}F]PSMA-1007. Các dung môi còn lại được xác định bằng sắc ký khí. Độ tinh khiết nuclit phóng xạ được điều chỉnh bằng phép đo chu kỳ bán thải. Dung dịch sản phẩm được thử nghiệm về sự vô trùng, nội độc tố vi khuẩn (thử nghiệm LAL), độ pH, tính không màu và hạt. Tính nguyên vẹn của chất lọc vô trùng sau khi lọc được kiểm tra bằng cách sử dụng thử nghiệm điểm nổi bọt.

Ví dụ 24: Ứng dụng [^{18}F]PSMA-1007 cho tình nguyện viên khỏe mạnh

Đối tượng khỏe mạnh được tiêm tổng hoạt tính là 300 MBq và sau đó tiến hành quét PET trên máy quét Biograph mCT Flow (Siemens, Erlangen, Germany) làm ba nhóm. Nhóm 1 chứa PET-1 (bắt đầu 5 phút sau khi tiêm) đến PET-7 (kết thúc 140 phút sau khi tiêm), nhóm 2 chứa PET-8 (bắt đầu 180 phút sau khi tiêm) và PET-9 (240-270 phút sau khi tiêm), nhóm 3 chứa PET-10 (440-480 phút sau khi tiêm). CT liều thấp không tăng cường (ước tính 1,43 mSv, tương ứng) để hiệu chỉnh giảm dần được thực hiện khi bắt đầu mỗi nhóm, sau đó quét bức xạ lần lượt mà không làm dịch chuyển tình nguyện viên.

Thận, gan, lá lách, toàn bộ tim, ruột già trên và dưới, tuyến mang tai, tuyến dưới hàm dưới và bong đáí được cắt thành đoạn theo thể tích mong muốn (volumes of interest - VOI) sử dụng phần trăm ngưỡng tối đa giữa 20% và 30% sử dụng CT tương ứng làm định hướng và sau đó tính toán đường cong hoạt tính theo thời gian (time activity curves - TACs) đối với tất cả các cơ quan. TAC của tủy xương đỏ có nguồn gốc từ các mẫu máu trong tĩnh mạch và sau đó định liều đối với tủy xương đỏ (S. Shen et al., *JNM* 2002, 43, 1245-1253; G. Sgouros et al., *JNM* 1993, 34, 689-694.). TAC đối với bong đáí là kết hợp của hoạt tính ước tính ở VOI của bong đáí trong PET và hoạt tính được xác định trong nước tiểu được bài tiết ra. Việc điều chỉnh đường cong được áp dụng cho tất cả các TAC. Thận, tuyến nước bọt, ruột già trên và dưới và tim được điều chỉnh theo phương trình tổng hai hàm số mũ. Đối với gan, lá lách và nước tiểu thì tiến hành điều chỉnh theo phương trình một hàm số mũ ở ba thời điểm cuối cùng.

Tiến hành tính toán liều hấp thụ và liều có hiệu quả bằng cách sử dụng gói IDAC 1.0 được ICRP chấp nhận mà được kết hợp trong QDOSE. Ngoài ra, thời gian lưu của tất cả các cơ quan gốc và phần cơ thể còn lại được xuất ra ở dạng dữ liệu OLINDA để tính toán liều lượng (OLINDA 1.1). Liều hấp thụ vào tuyến nước bọt (tuyến mang tai và dưới hàm dưới) được xác định bằng cách sử dụng mẫu có dạng hình cầu. Khối lượng cơ quan của tuyến nước bọt được ước tính là 25 g cho tuyến mang tai 12,5 g cho tuyến dưới hàm dưới (công bố ICRP 89). Các kết quả được tóm tắt trên các Fig. 14 - 16.

Ví dụ 25: Ứng dụng [^{18}F]PSMA-1007 cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt

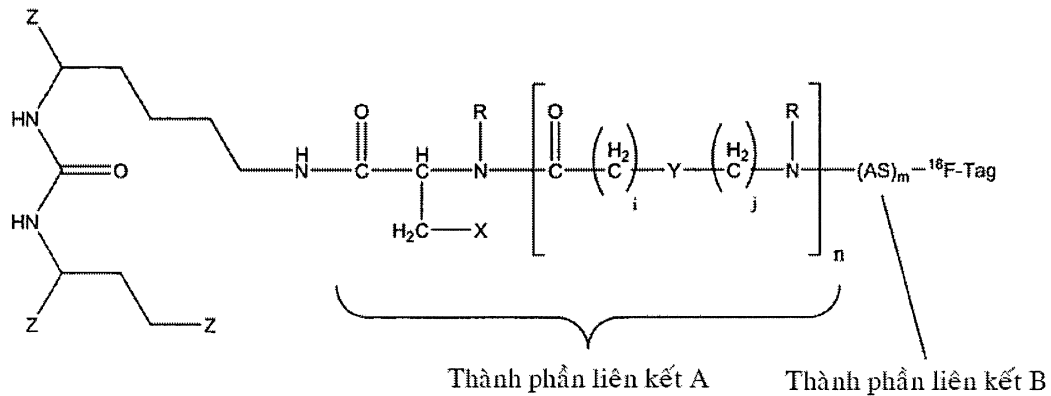
Mười bệnh nhân (độ tuổi 60 – 80 tuổi) có nguy cơ cao mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt mới được chẩn đoán có thang điểm Gleason là 7 – 9 và các mức PSA ban đầu là 5 – 90 ng/ml được tiêm 100 – 360 MBq [^{18}F]-PSMA-1007 và sau đó tiến hành quét PET trên máy quét Biograph mCT Flow (Siemens, Erlangen, Germany) ở 1 giờ và 3 giờ sau khi tiêm. Các kết quả được mô tả trên các Fig. 17 và 18 lần lượt là các giá trị trung bình của

SUV_{trung bình} và SUV_{tối đa}. Các ảnh thu được nhờ quét PET được minh họa bằng ví dụ trên các Fig. 19 và 20 ở dạng hình ảnh tái tạo tương phản tối đa.

Tám bệnh nhân đã cắt tuyến tiền liệt tận gốc bằng thủ thuật cắt bỏ hạch bạch huyết khung xương chậu mở rộng. Tiến hành phân tích mẫu cắt tuyến tiền liệt không nhìn thấy số liệu PET dưới sự giám sát của bác sỹ chuyên khoa niệu, theo Tiêu chuẩn quốc tế về bệnh lý đường tiết niệu - International Society of Urological Pathology standards (T.H. van der Kwast et al. *Mod. Pathol.* 2011, 24, 16-25). Các phần cắt đại diện được nhuộm màu bằng mô hóa học miễn dịch. Các phần này được khử parafin hóa trong xylen và được hydrat hóa lại trong một loạt etanol được phân loại. Việc phục hồi kháng nguyên được thực hiện bằng nồi nấu thanh trùng bằng hơi sử dụng đệm phục hồi (Target Retrieval Solution, Dako). Kháng thể đơn dòng của chuột nhắt chống lại PSMA (dòng vô tính 3E6, Dako) được sử dụng ở tỷ lệ pha loãng 1:100 và ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C và sau đó tiến hành phát hiện miễn dịch sử dụng bột kit phát hiện Histostain-Plus (Invitrogen). Các phần cắt đã nhuộm màu được quét sử dụng hệ thống quét Nanozoomer 2.0-HT (Hamamatsu Photonics) để tạo ra ảnh số dương bản. Việc nhuộm màu đã bộc lộ mối tương quan gần như hoàn toàn với phương pháp quét PET, như được minh họa bằng ví dụ trên Fig. 21.

YÊU CẦU BẢO HỘ

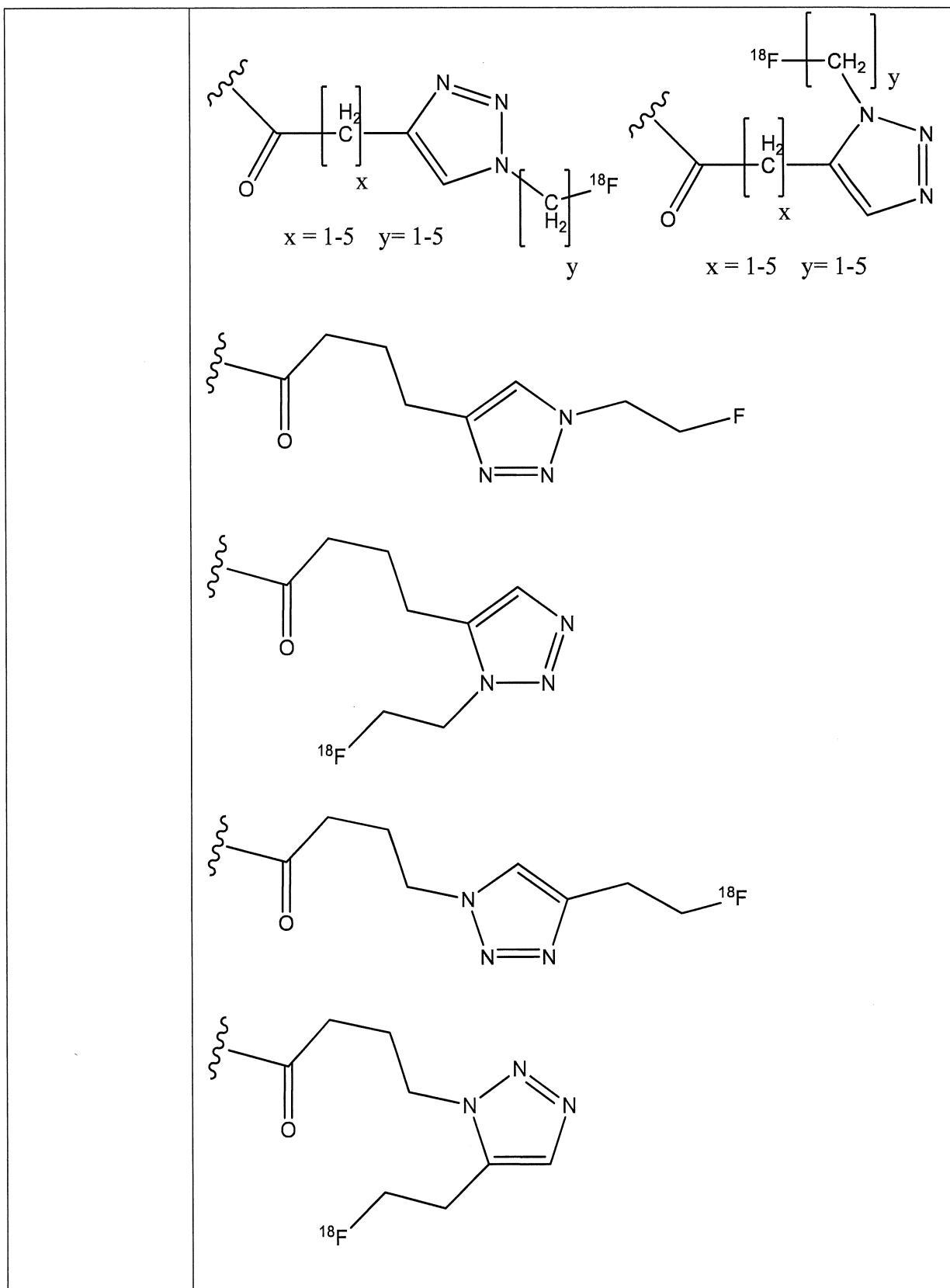
1. Hợp chất có công thức I:

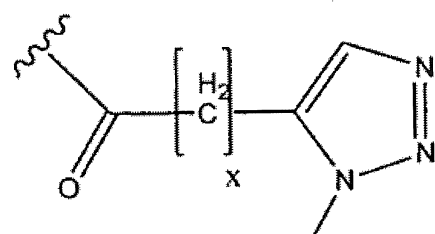
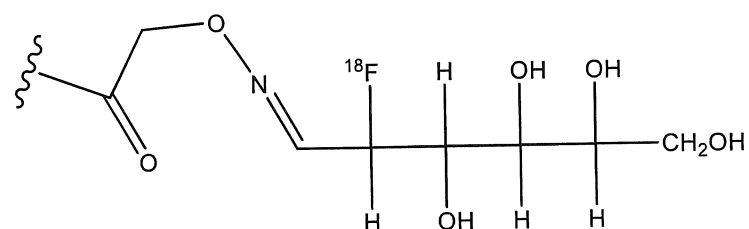
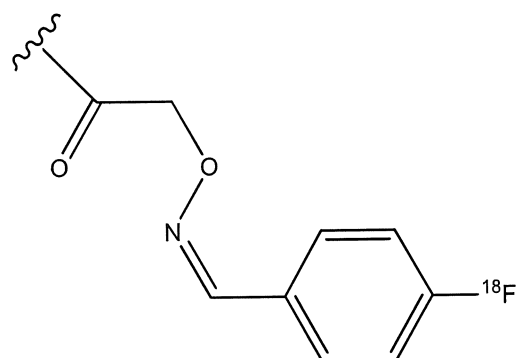
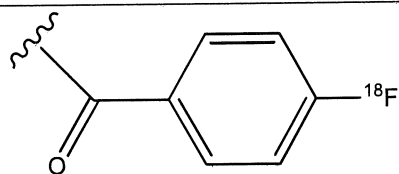


Công thức I

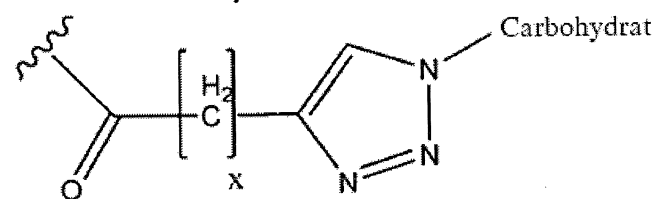
với:

i, j	0, 1
m	1 – 5
n	0 – 3
R	H, CH ₃
AS	Axit amin tự nhiên hoặc nhân tạo,
Z:	-CO ₂ H, -SO ₂ H, -SO ₃ H, -SO ₄ H, -PO ₂ H, -PO ₃ H, -PO ₄ H ₂
X:	Naphtyl, phenyl, biphenyl, indolyl (=2,3-benzopyrolyl), benzothiazolyl, quinoyl
Y:	Aryl, alkylaryl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, N-piperidyl và muối piperidyl được metyl hóa tại N
Thẻ ¹⁸ F (¹⁸ F-Tag):	x = 1-5 y = 1-5 x = 1-5 y = 1-5





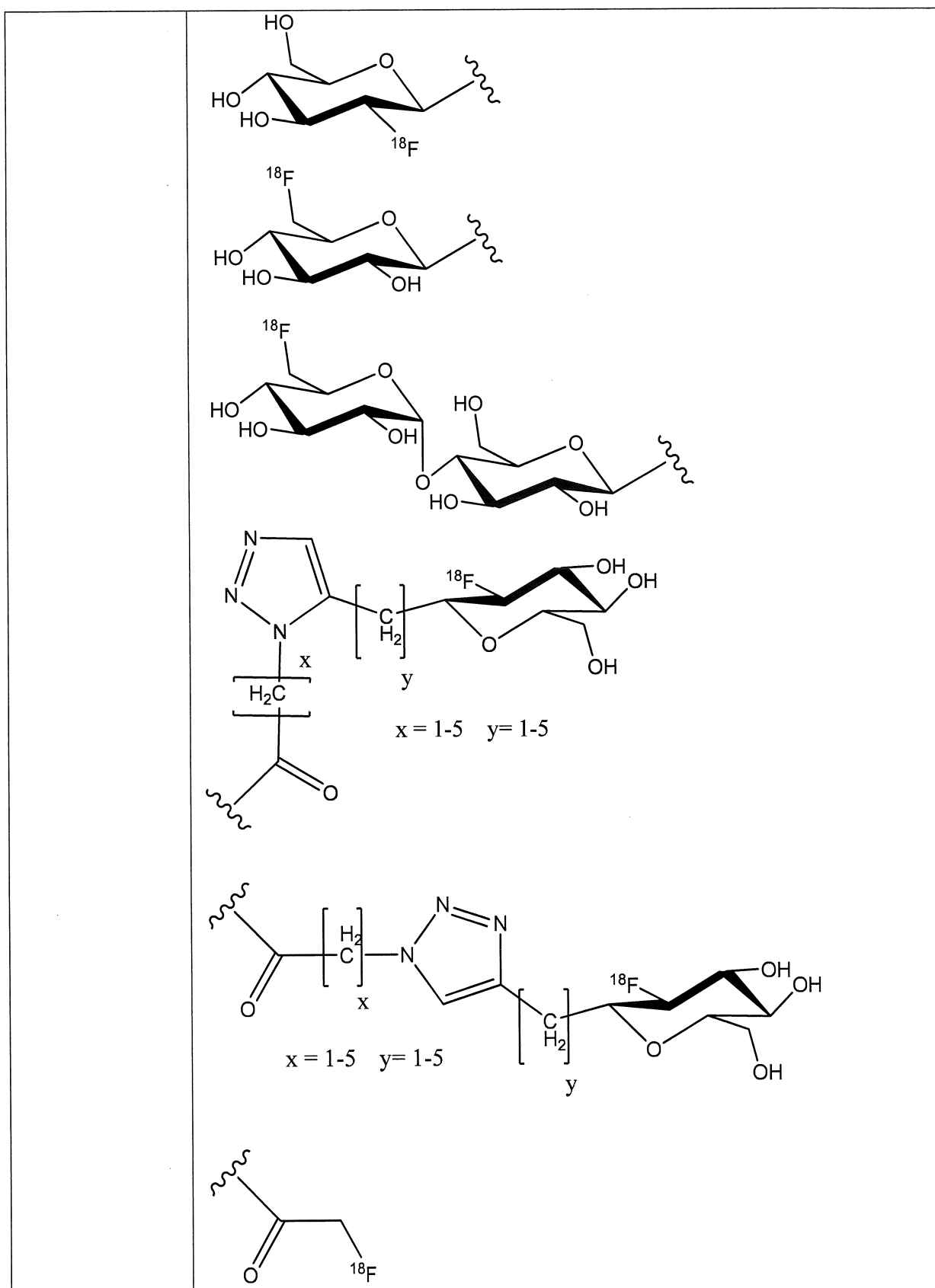
Carbohydrat

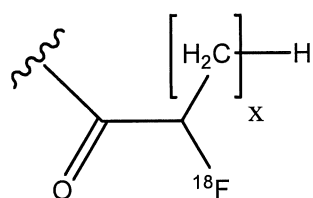
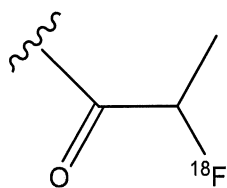


Vói:

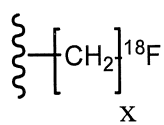
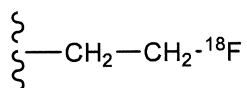
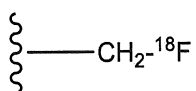
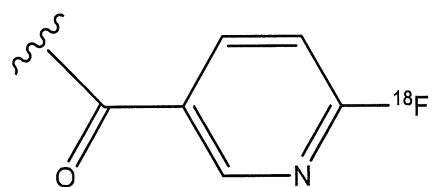
x = 1-5

carboydrat:

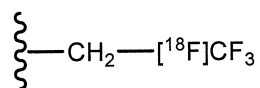
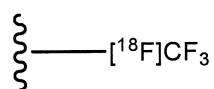


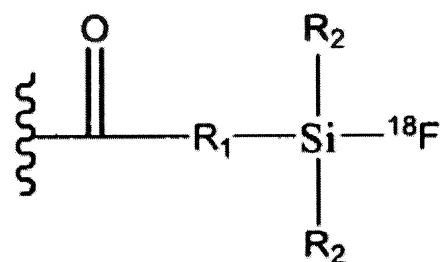
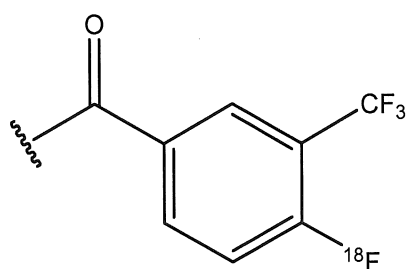
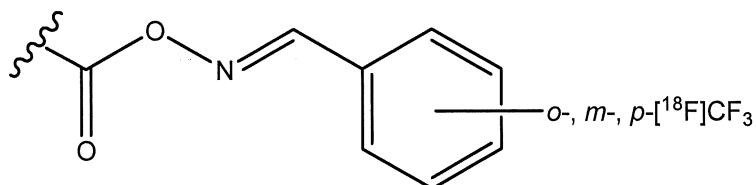
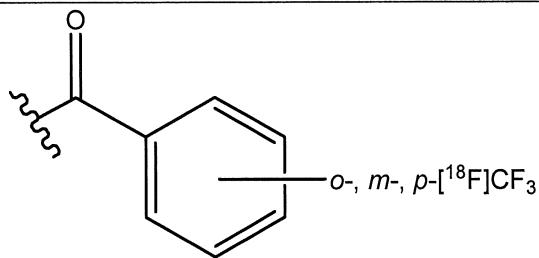


$x = 1-10$



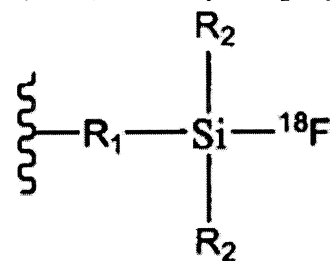
$x = 1-10$





R₁: thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ
đặc biệt là metyl, 2-etyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmetyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

R₂: nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ
đặc biệt là metyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl

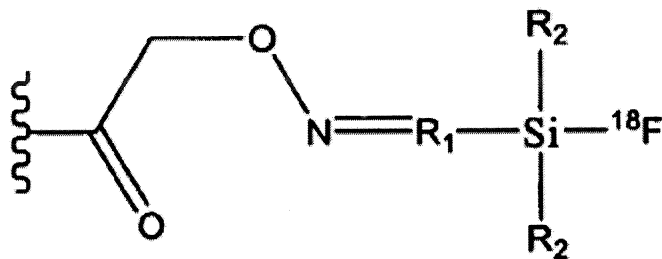


R₁: thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ

đặc biệt là methyl, 2-ethyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmethyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

R₂: nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ

đặc biệt là methyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl

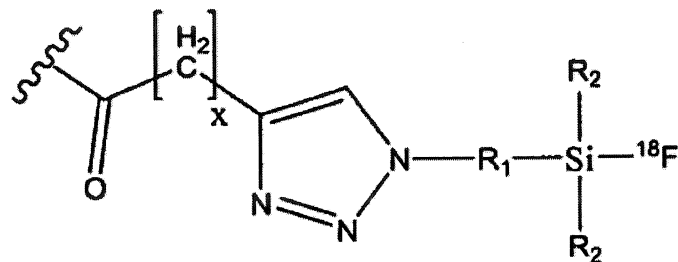


R₁: thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ

đặc biệt là methyl, 2-ethyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmethyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

R₂: nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ

đặc biệt là methyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl



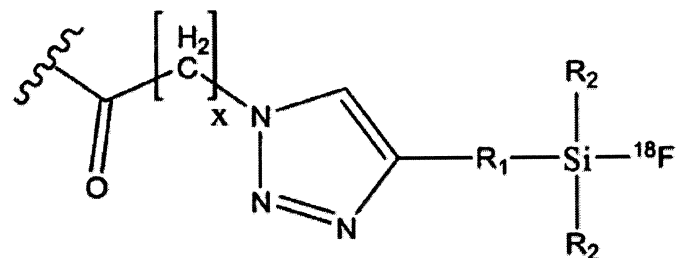
x = 1-5

R₁: thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ

đặc biệt là methyl, 2-ethyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmethyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

R₂: nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ

đặc biệt là methyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl



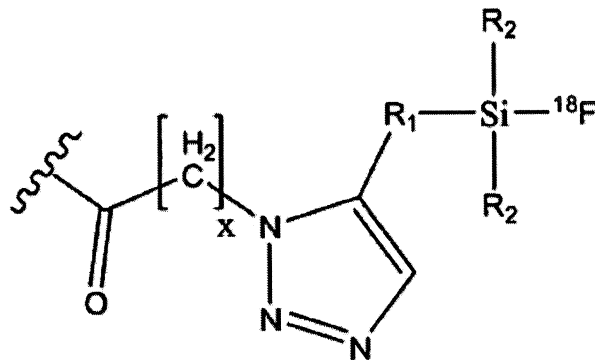
x = 1-5

R₁: thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ

đặc biệt là metyl, 2-etyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmetyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

R₂: nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ

đặc biệt là metyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl



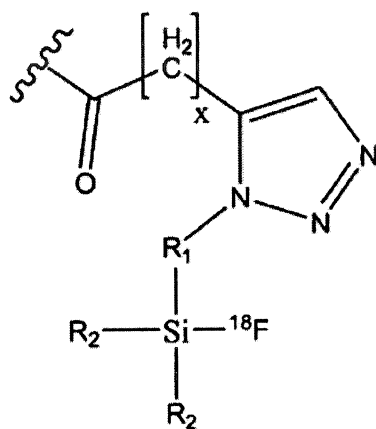
x = 1-5

R₁: thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ

đặc biệt là metyl, 2-etyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmetyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

R₂: nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ

đặc biệt là metyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl



x = 1-5

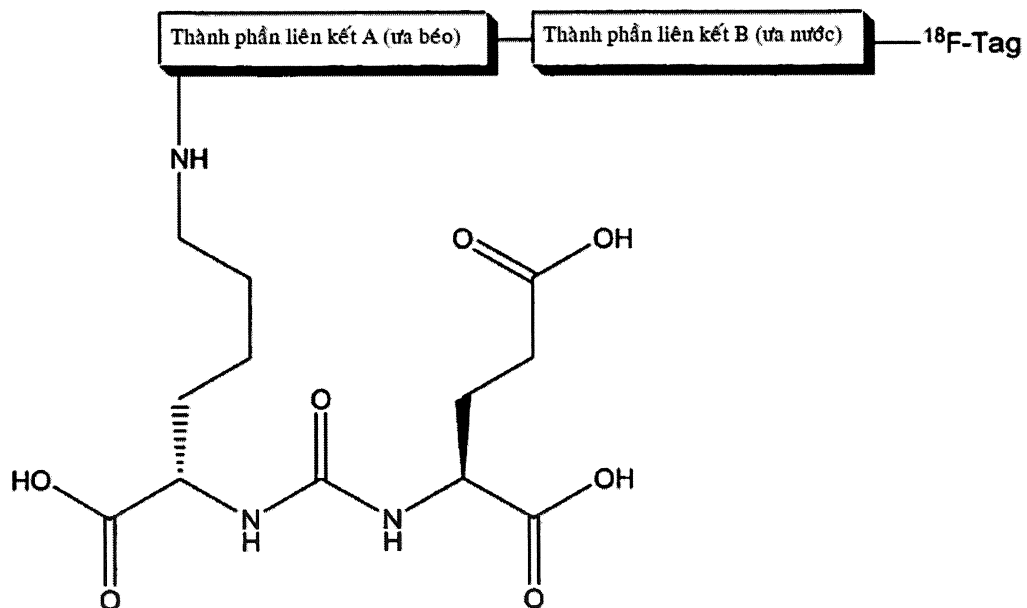
R₁: thành phần liên kết alkyl, aryl hoặc arylalkyl bất kỳ

đặc biệt là metyl, 2-etyl, 3-propyl, 2-,3-,4-phenyl, 2-,3-,4-phenylmetyl, 2-,3-,4-phenylpropyl

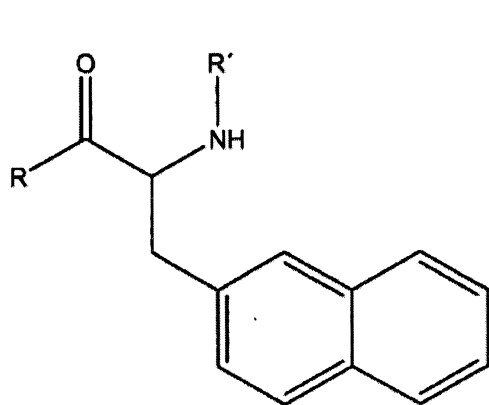
R₂: nhóm alkyl hoặc aryl bất kỳ

đặc biệt là metyl isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc 1-naphtyl

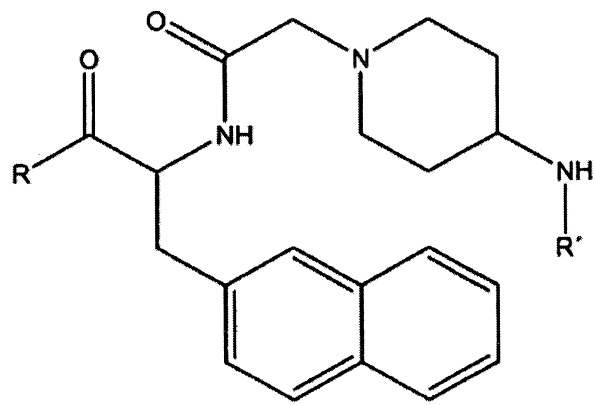
2. Hợp chất theo điểm 1 có cấu trúc:



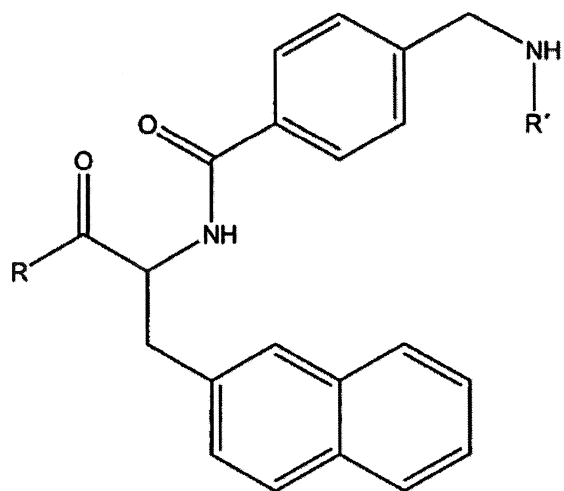
trong đó thành phần liên kết A được chọn từ nhóm (với $R = (\text{Glu})-(\text{Ure})-(\text{Lys})$ và $R' = (\text{thành phần liên kết B})_m\text{-thể } ^{18}\text{F}$; $m = 1-5$)



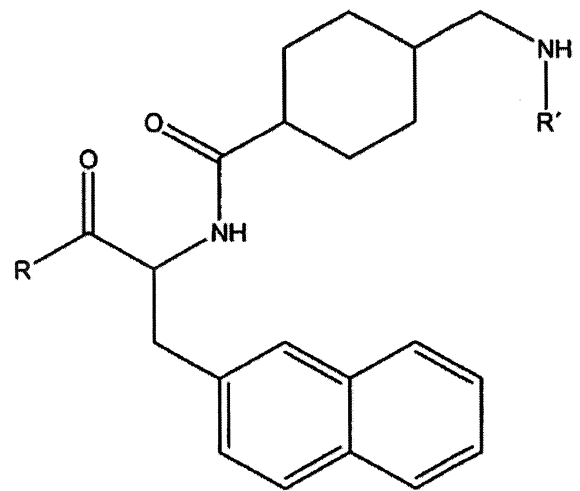
(2-Nal)



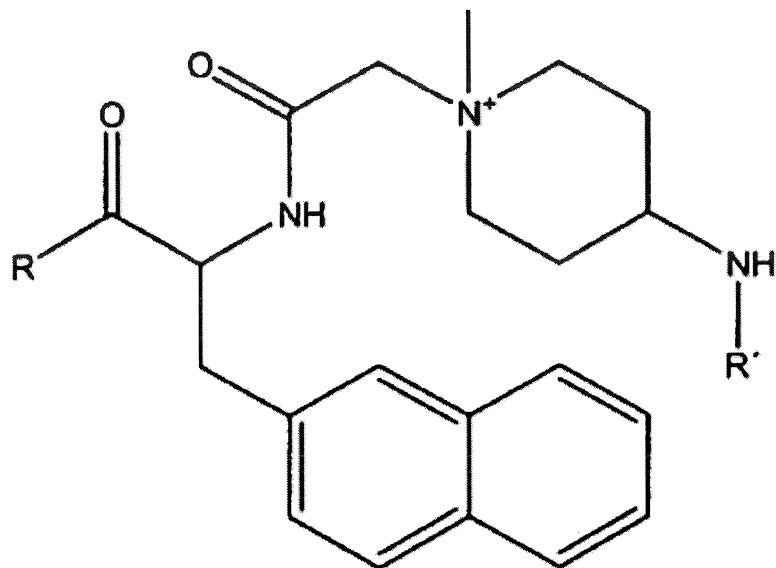
(2-Nal)-(AcAP)



(2-Nal)-(Bn)

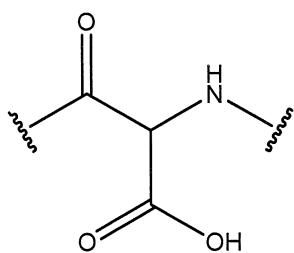


(2-Nal)-(Chx)

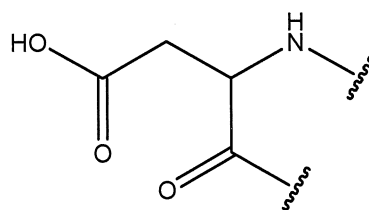


(ở dạng muối được dùng bất kỳ)
(2-Nal)-(AcAMP)

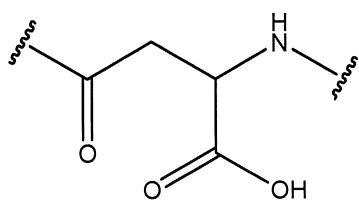
và thành phần liên kết B có thể là 1-5 lần và được chọn từ nhóm bao gồm:



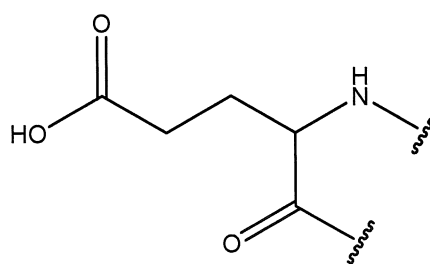
(Mal)



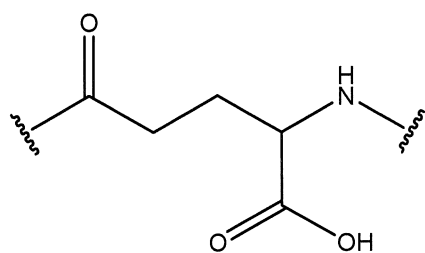
(Asp)



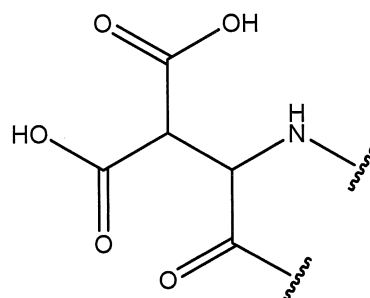
(βAsp)



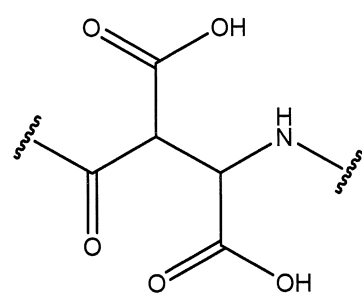
(Glu)



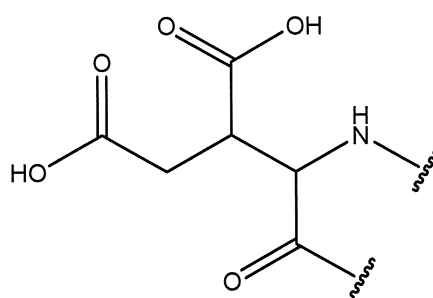
(γGlu)



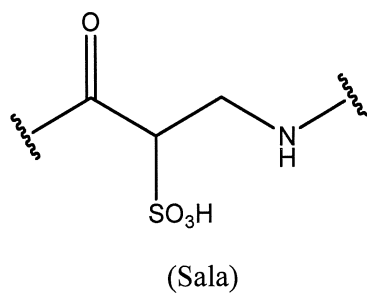
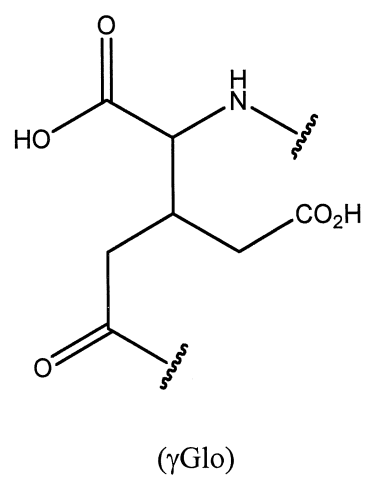
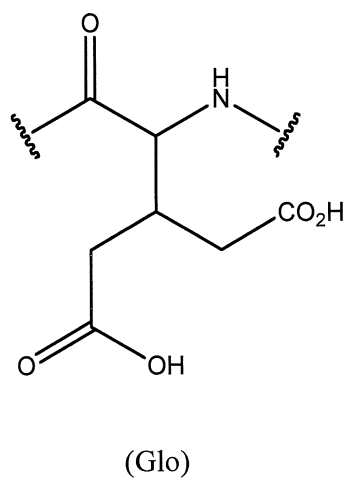
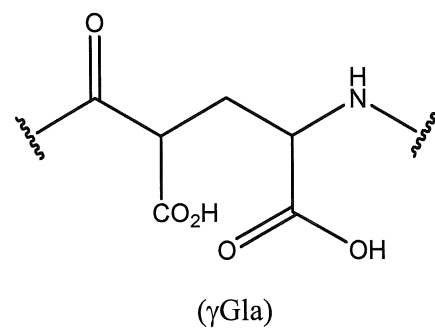
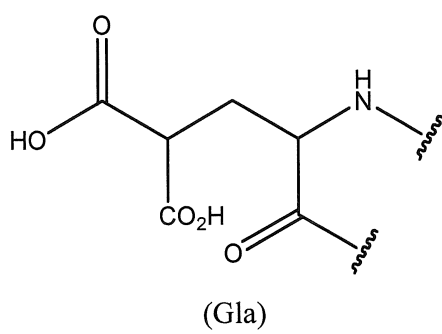
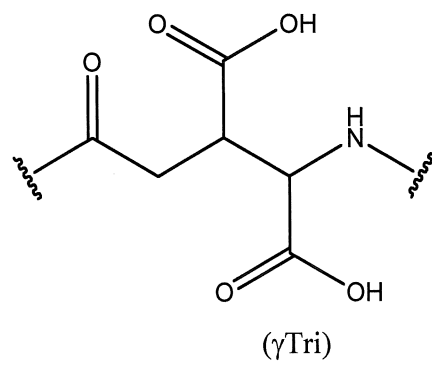
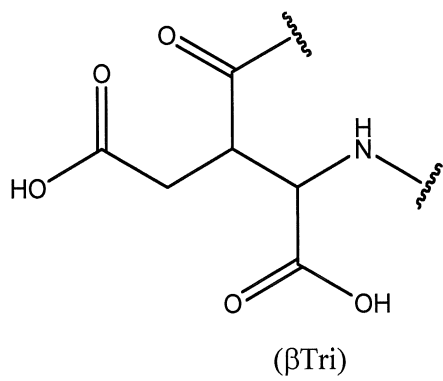
(Lym)



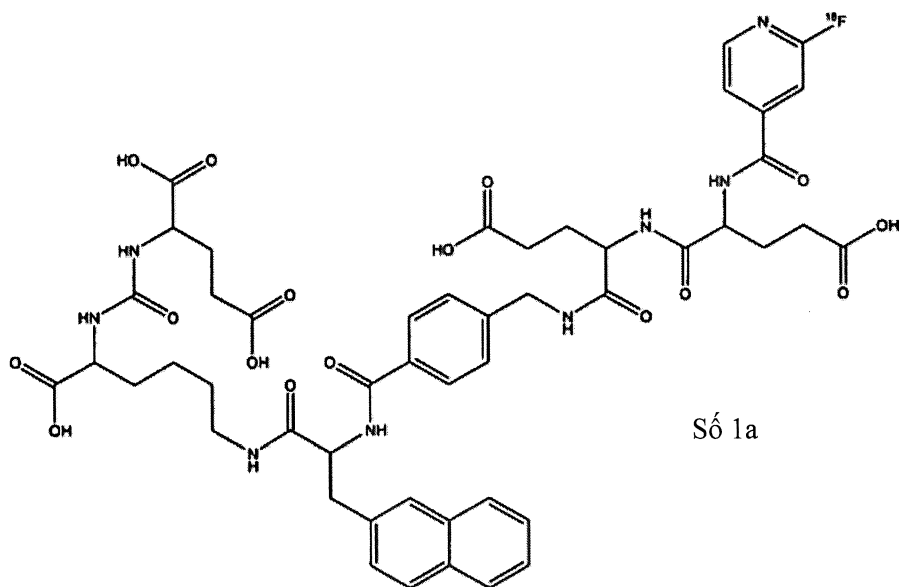
(βLym)



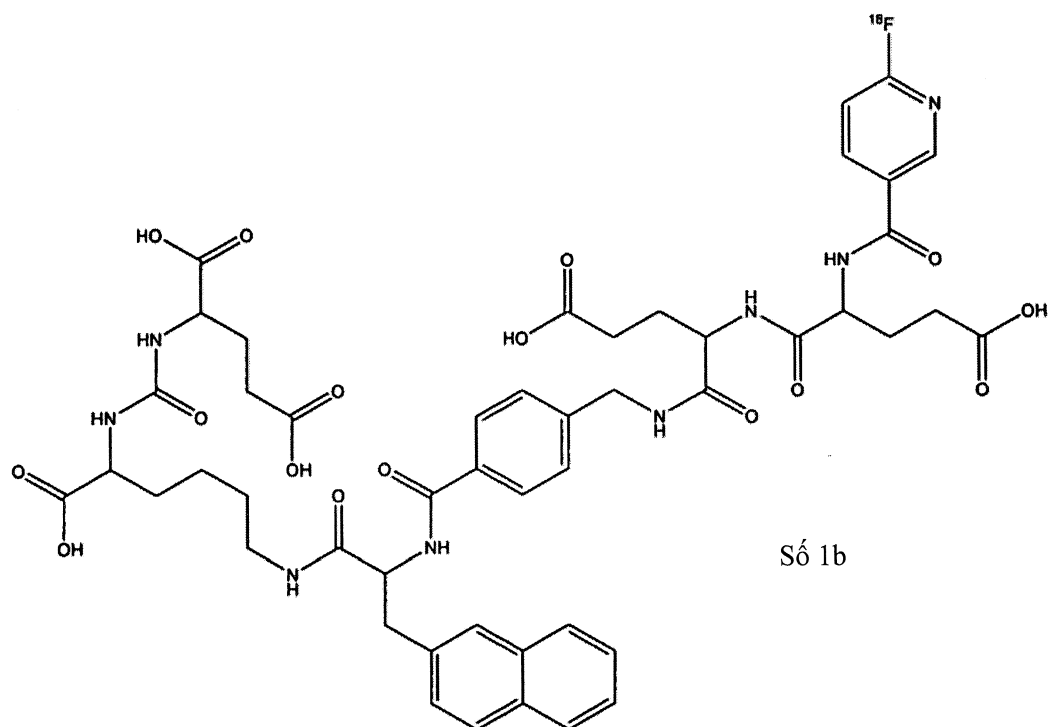
(Tri)

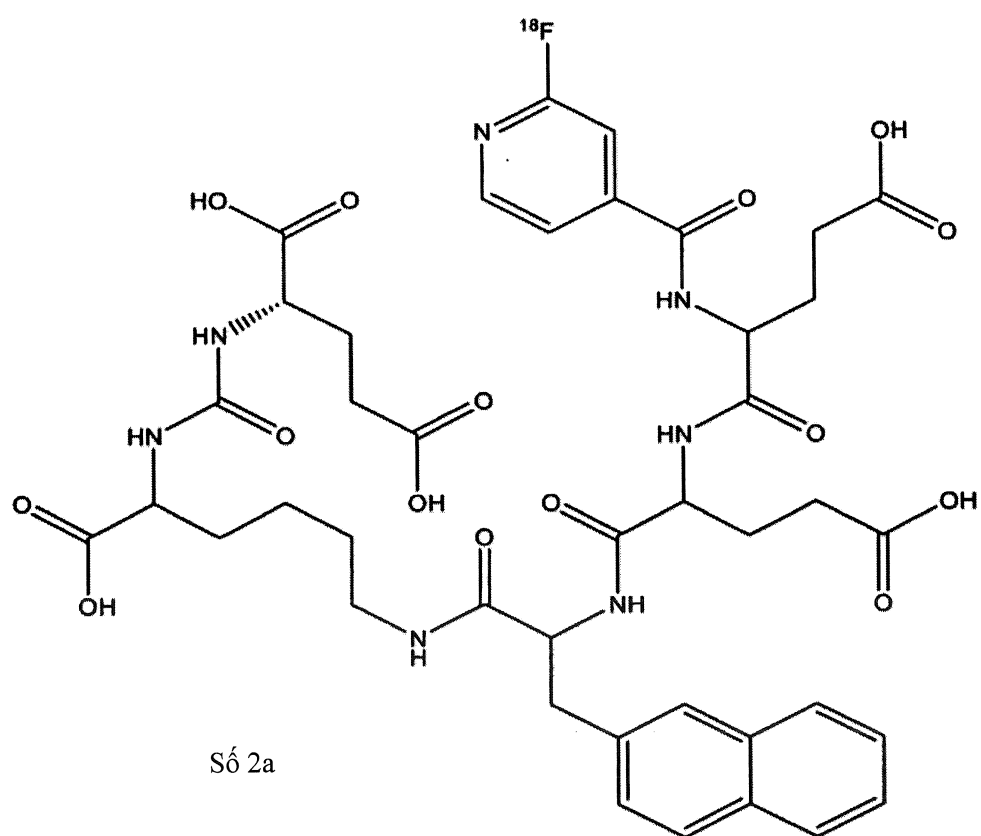


3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, được chọn từ các chất sau:

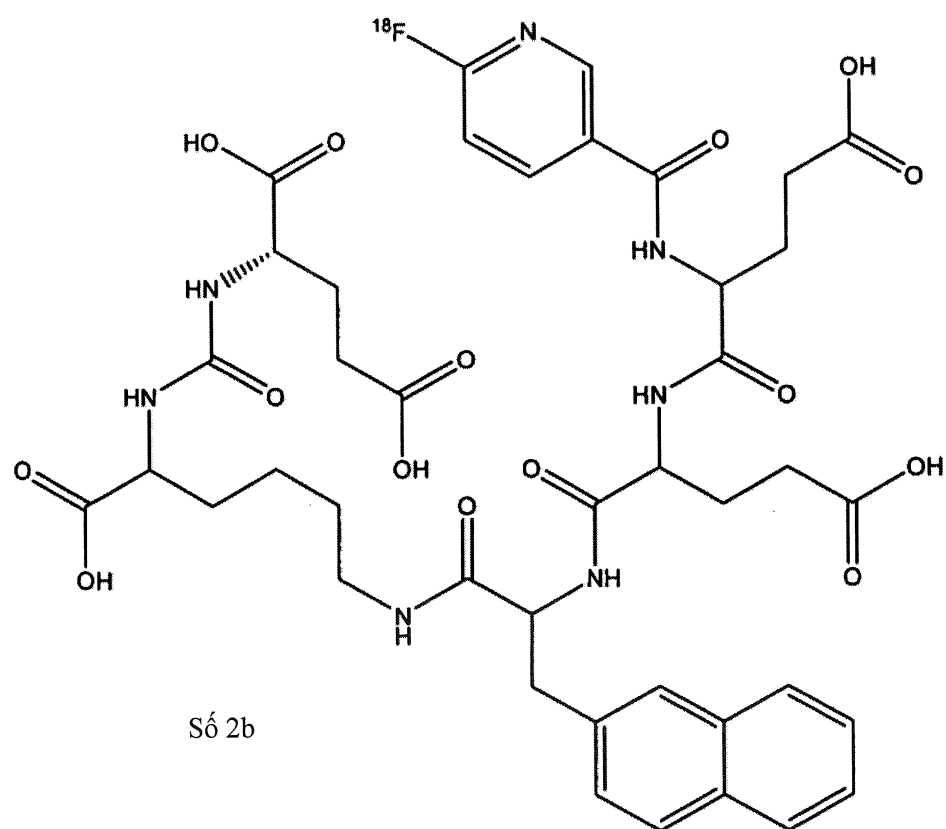


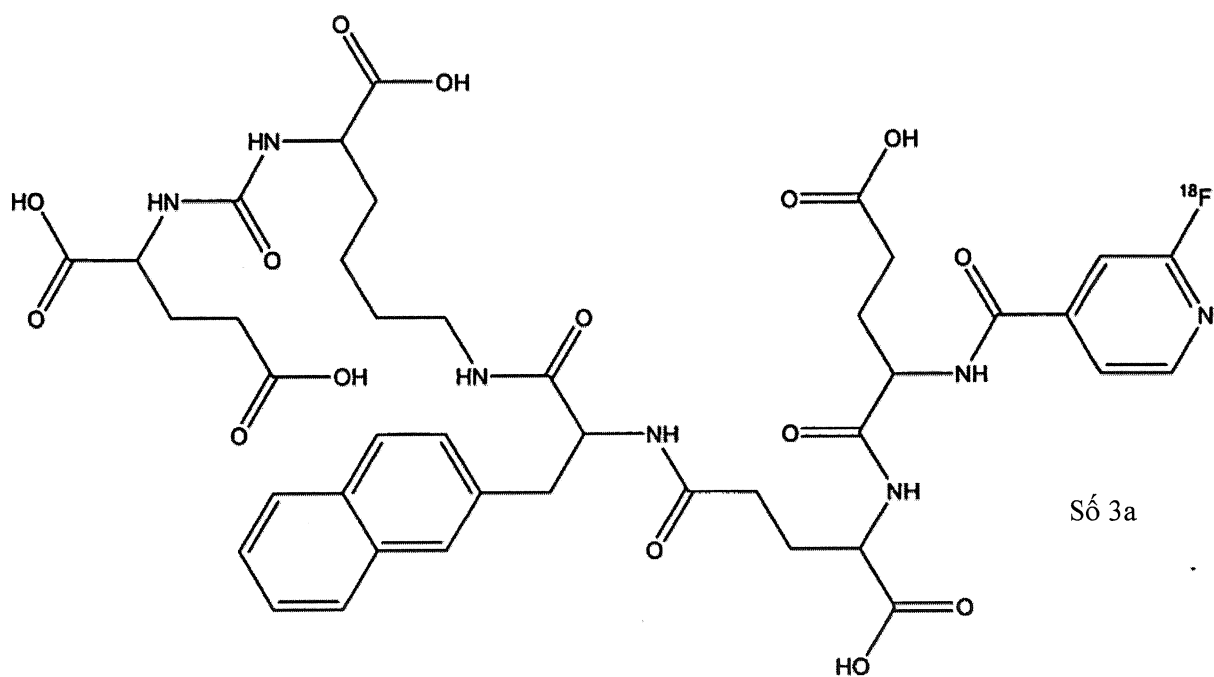
hoặc



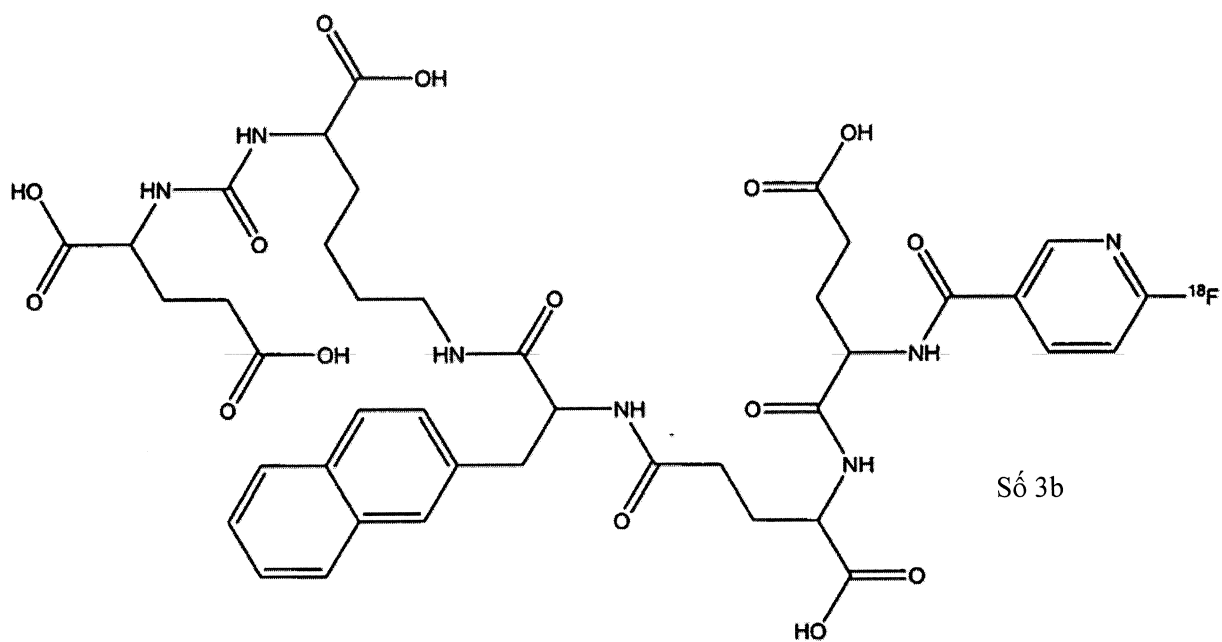


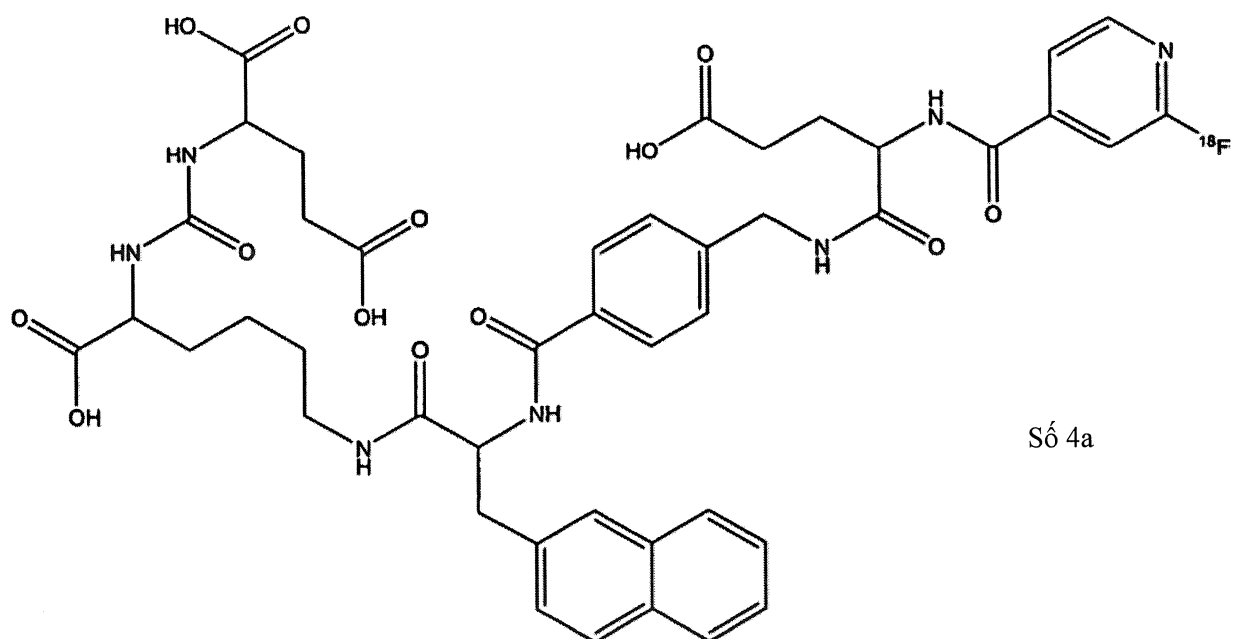
hoặc



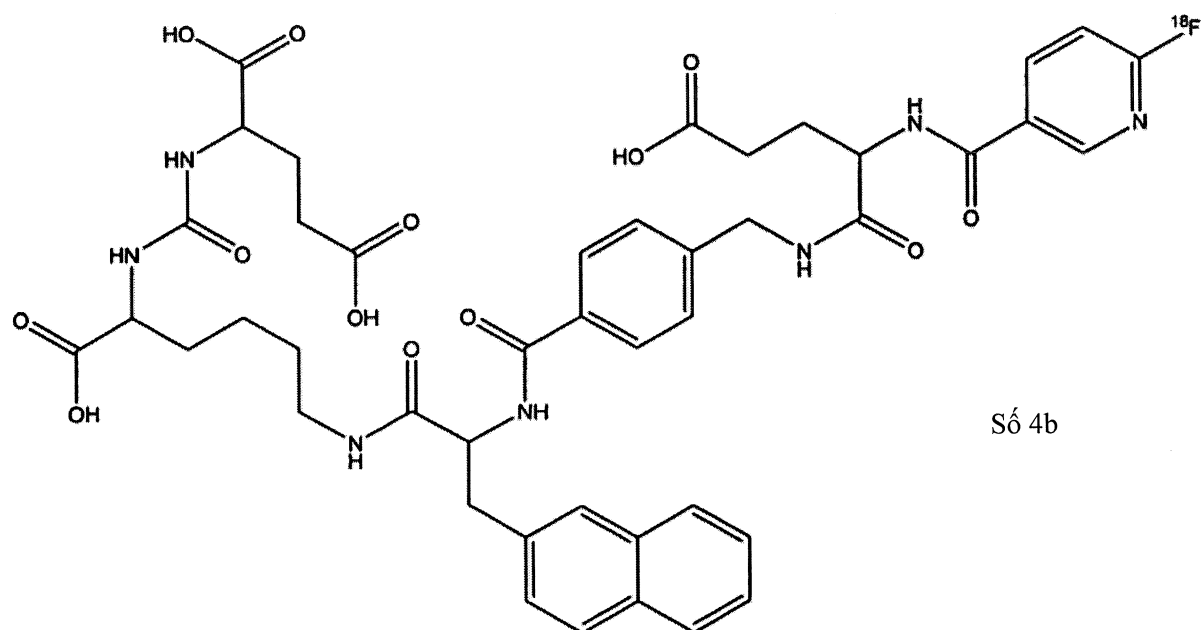


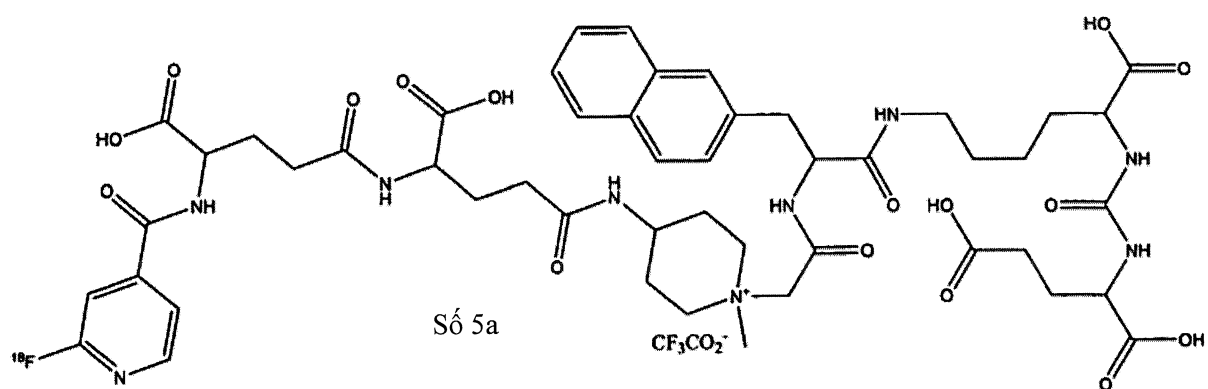
hoặc



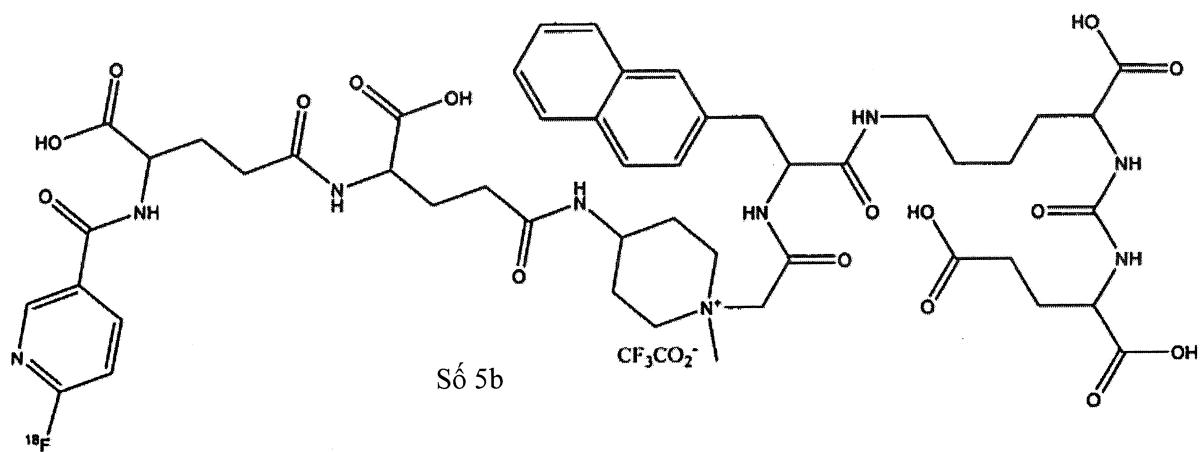


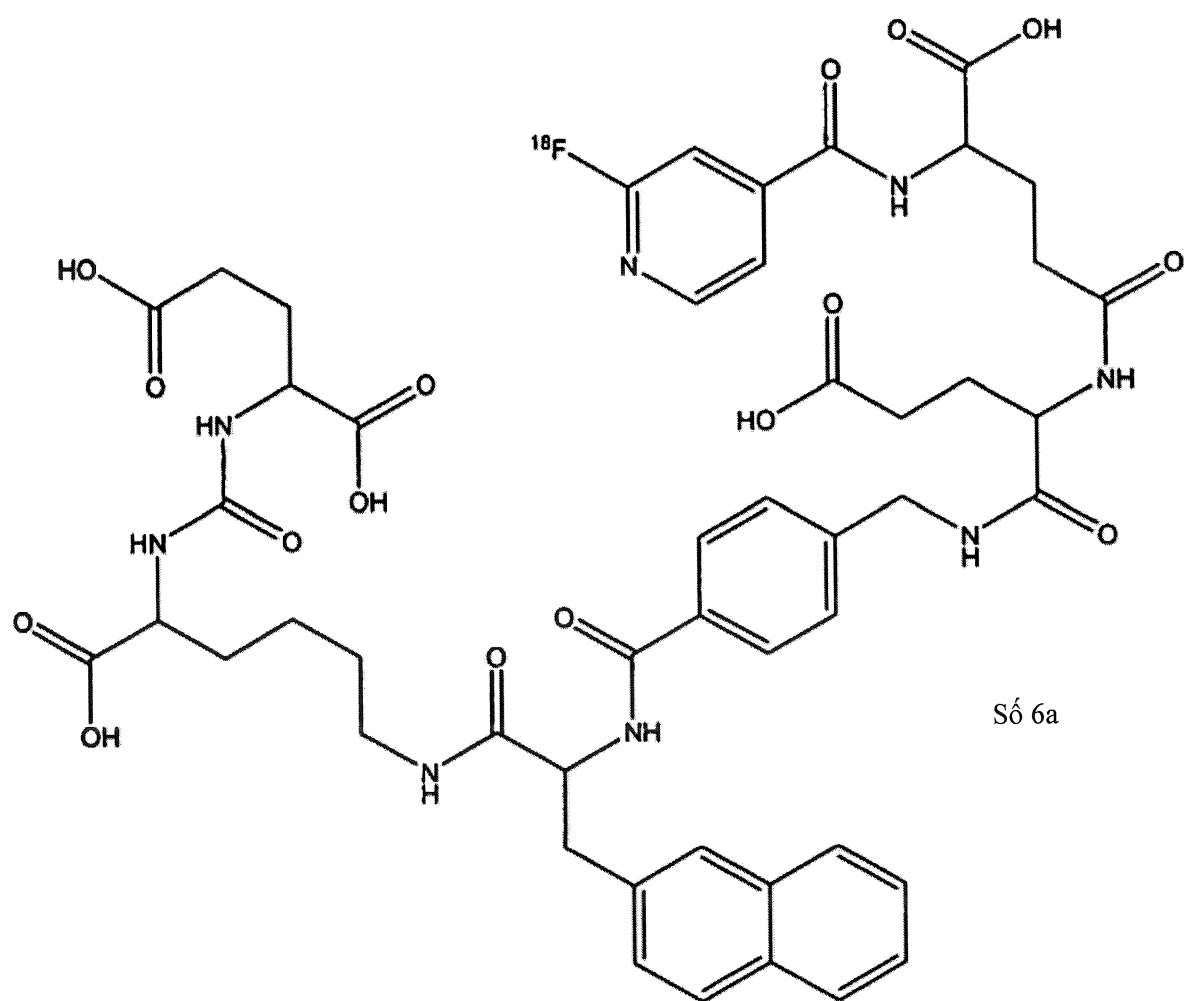
hoặc



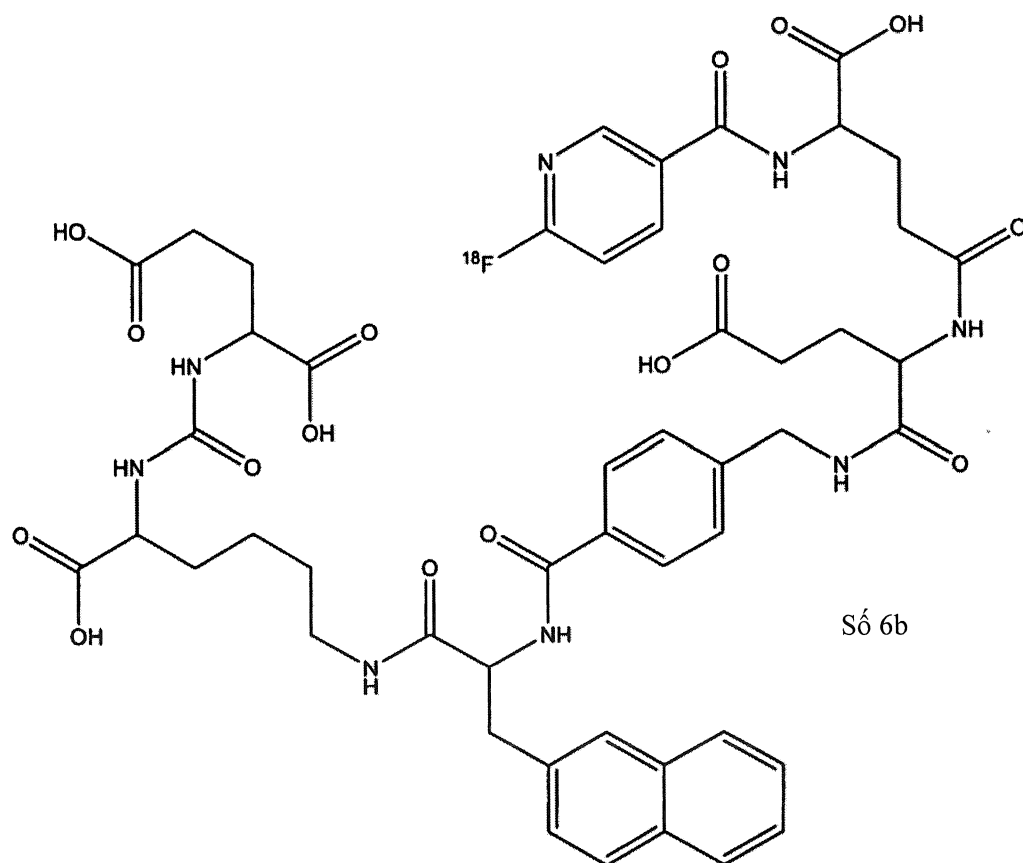


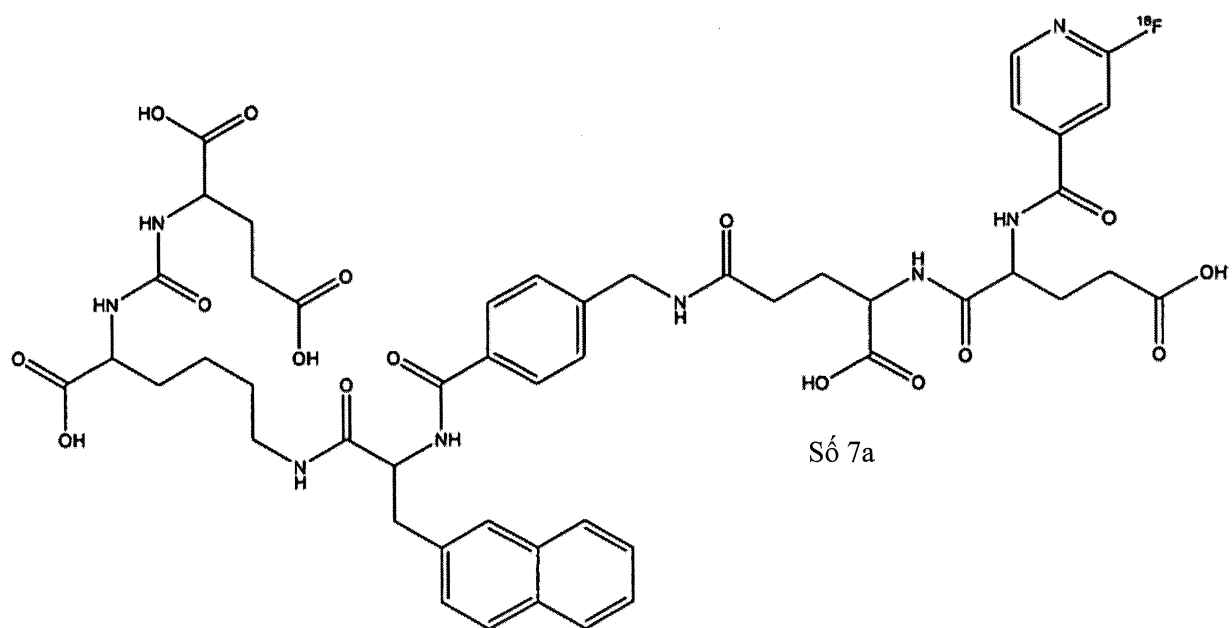
hoặc



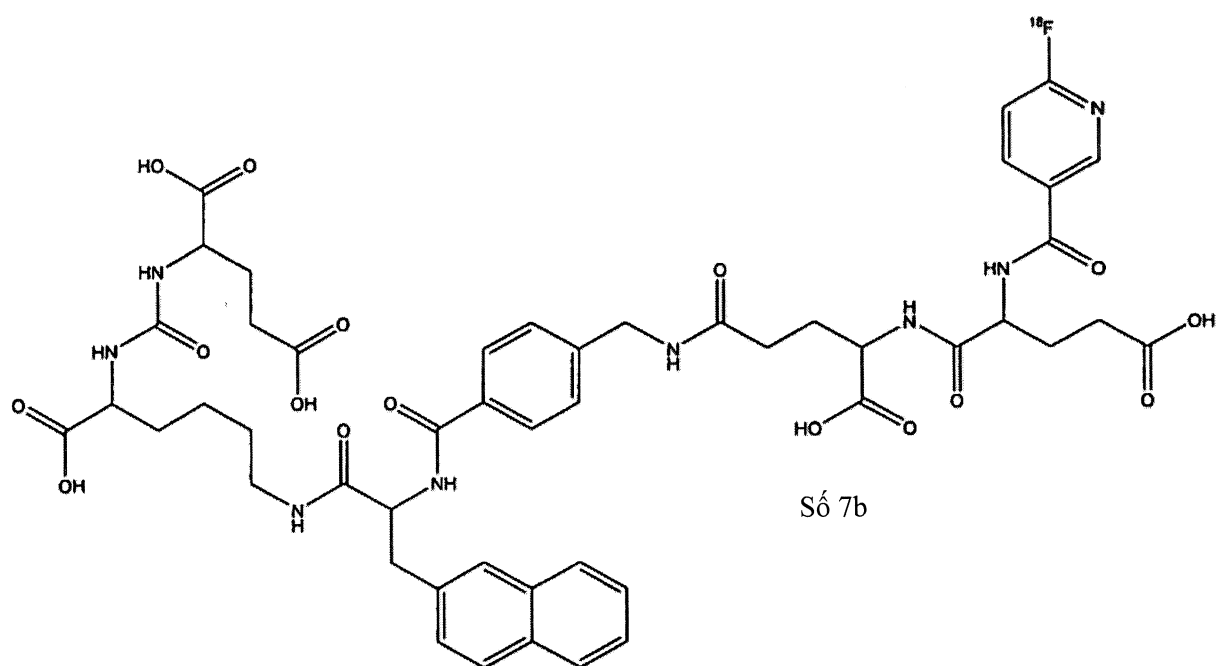


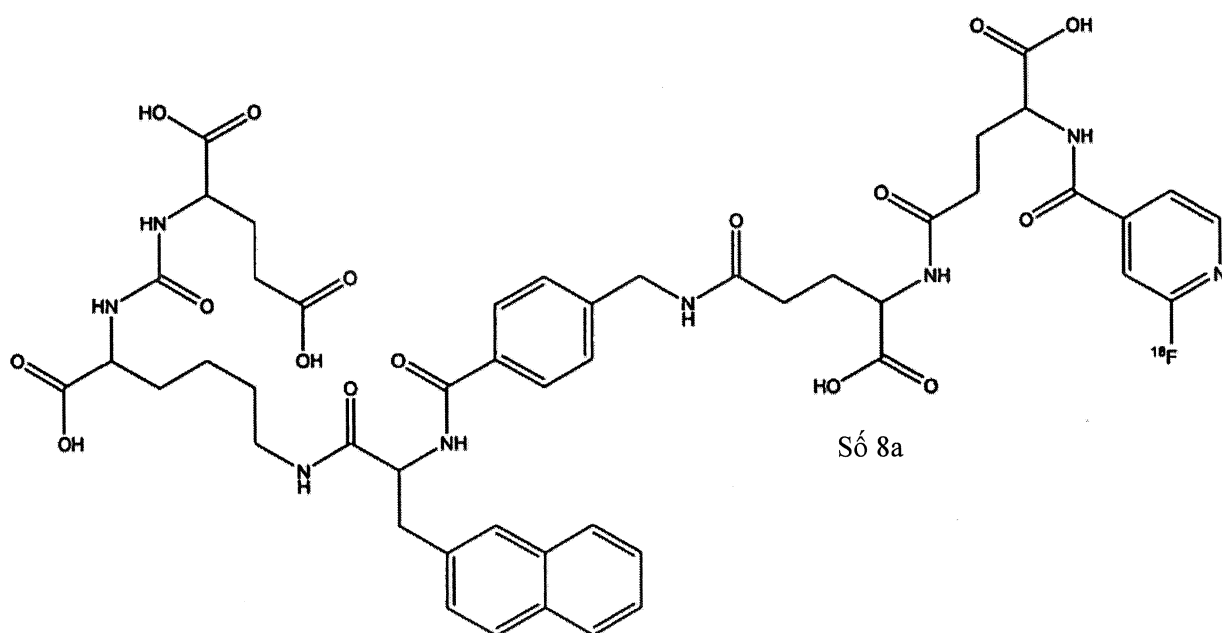
hoặc



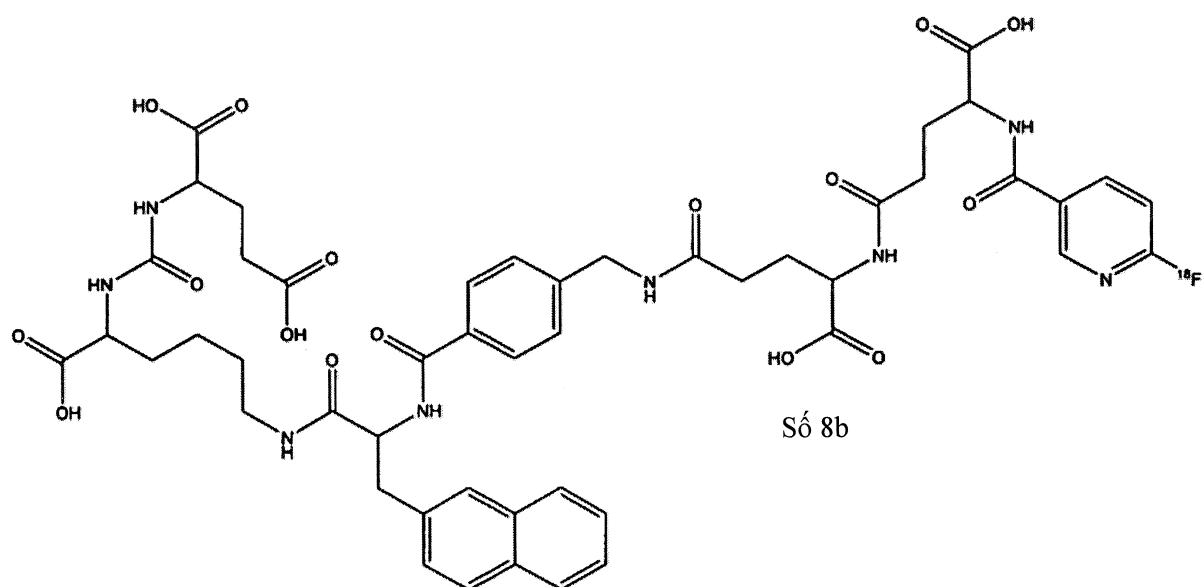


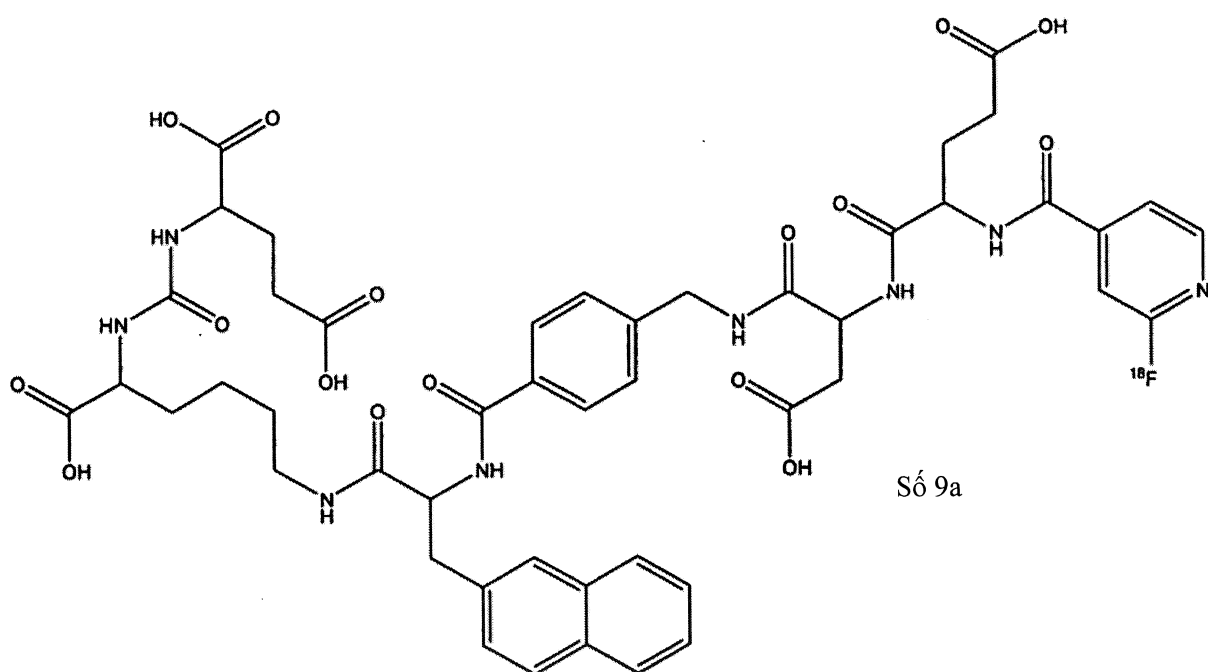
hoặc



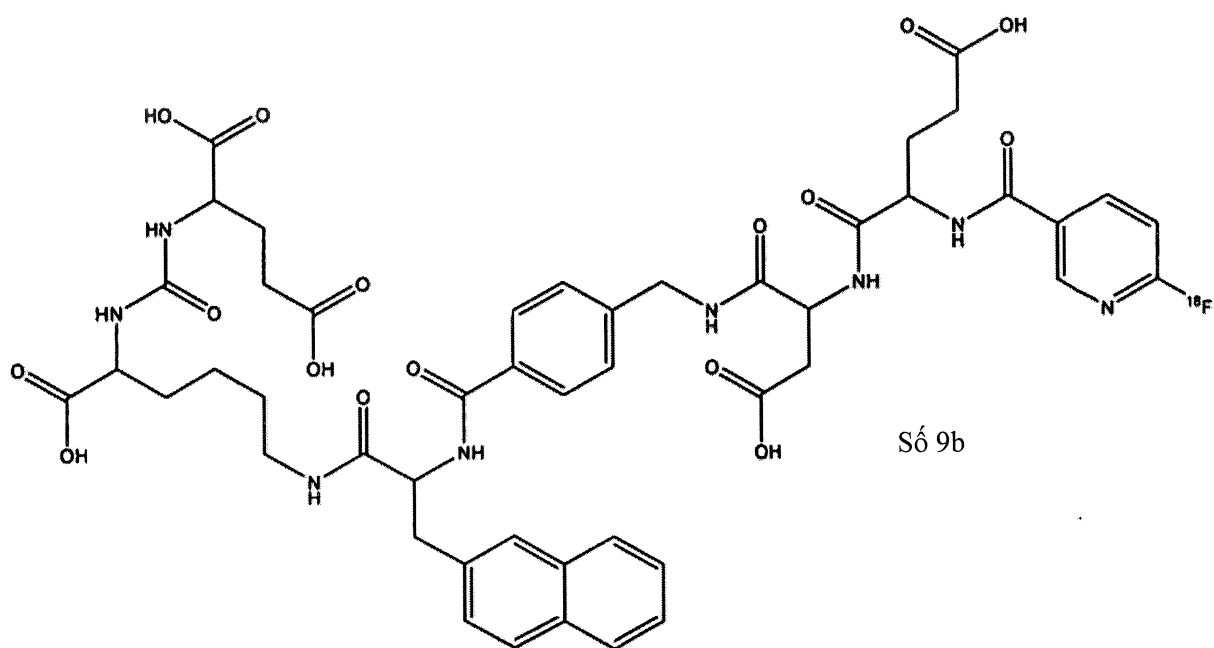


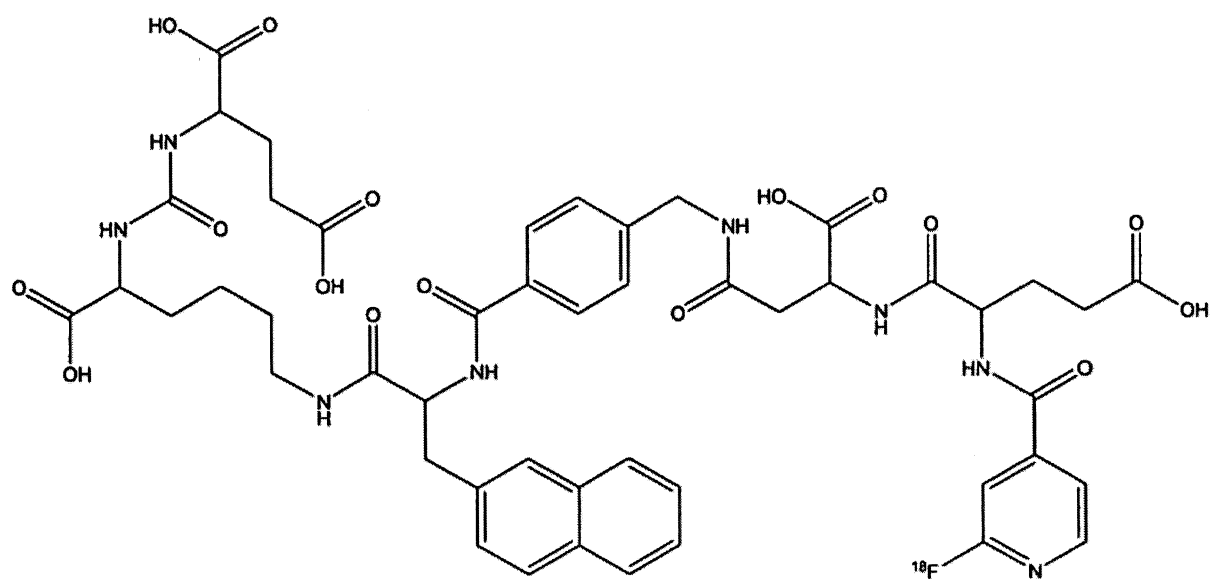
hoặc





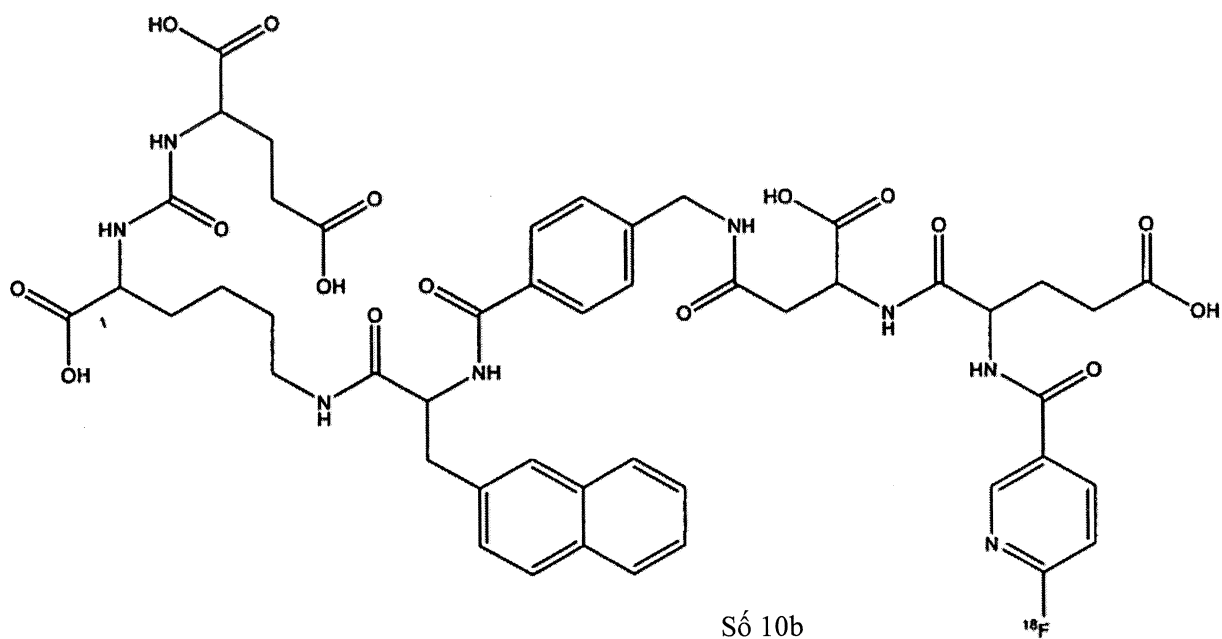
hoặc



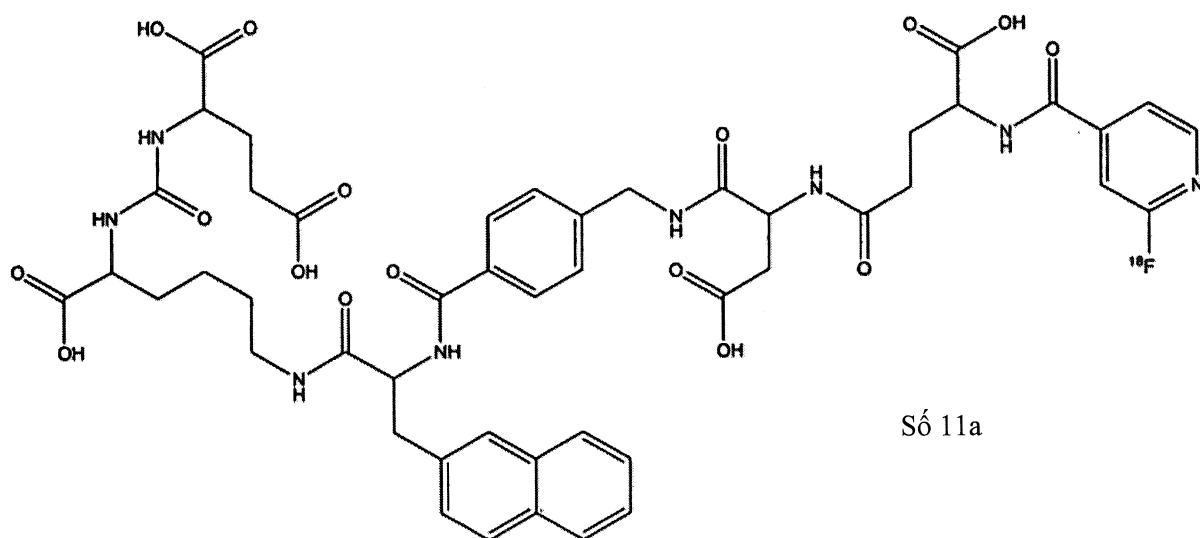


Số 10a

hoặc

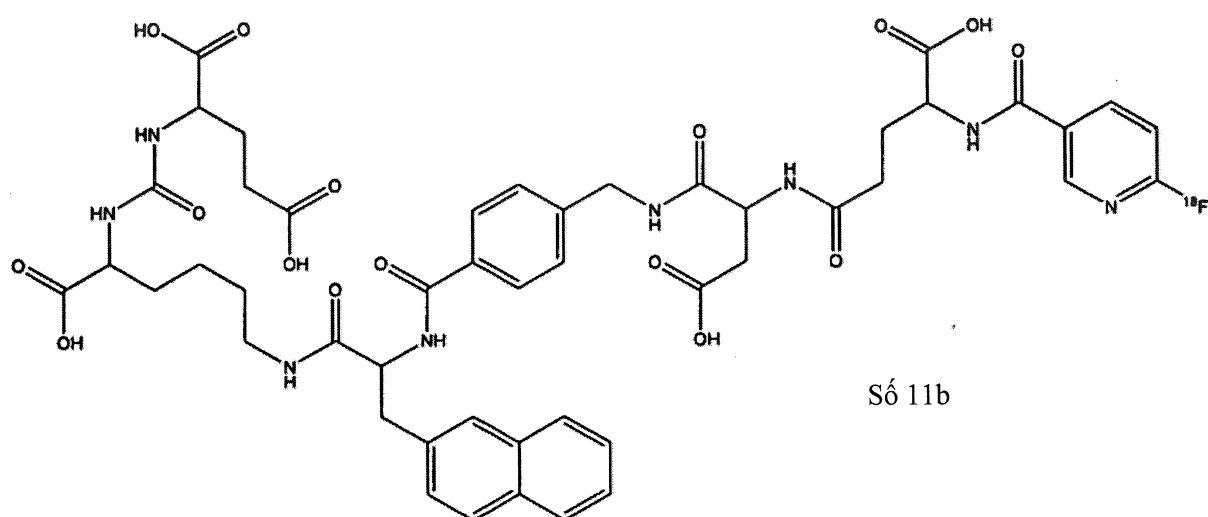


Số 10b

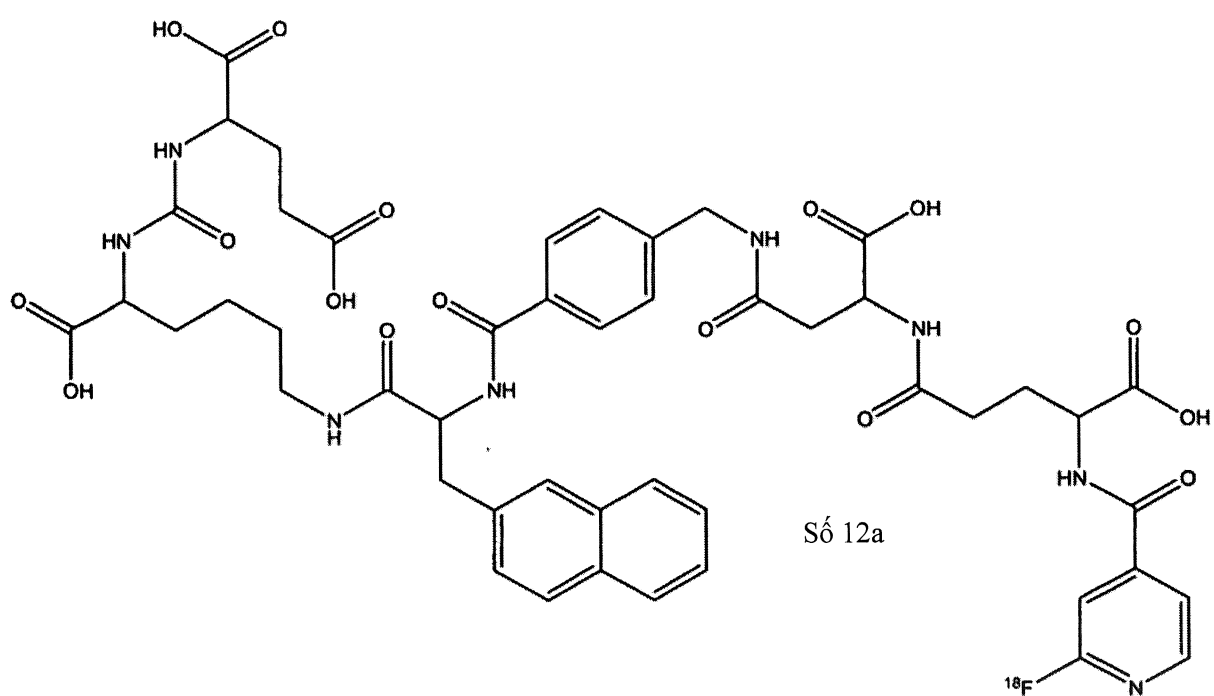


Số 11a

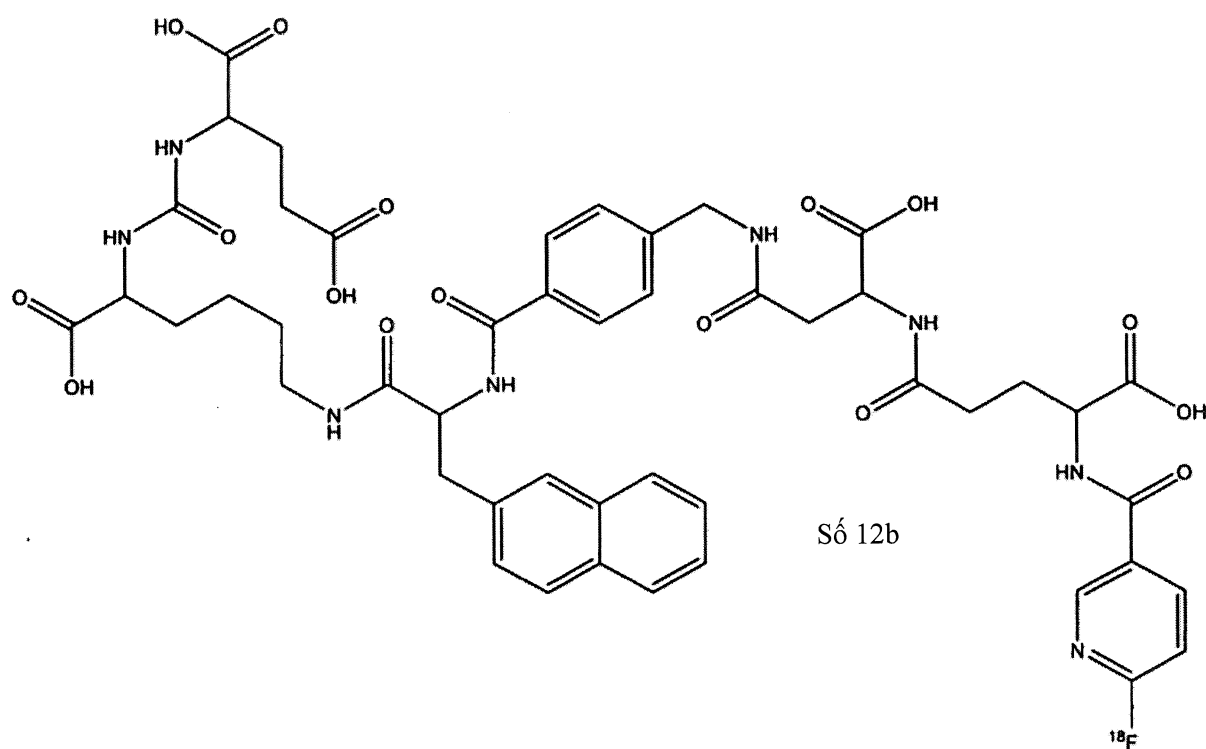
hoặc

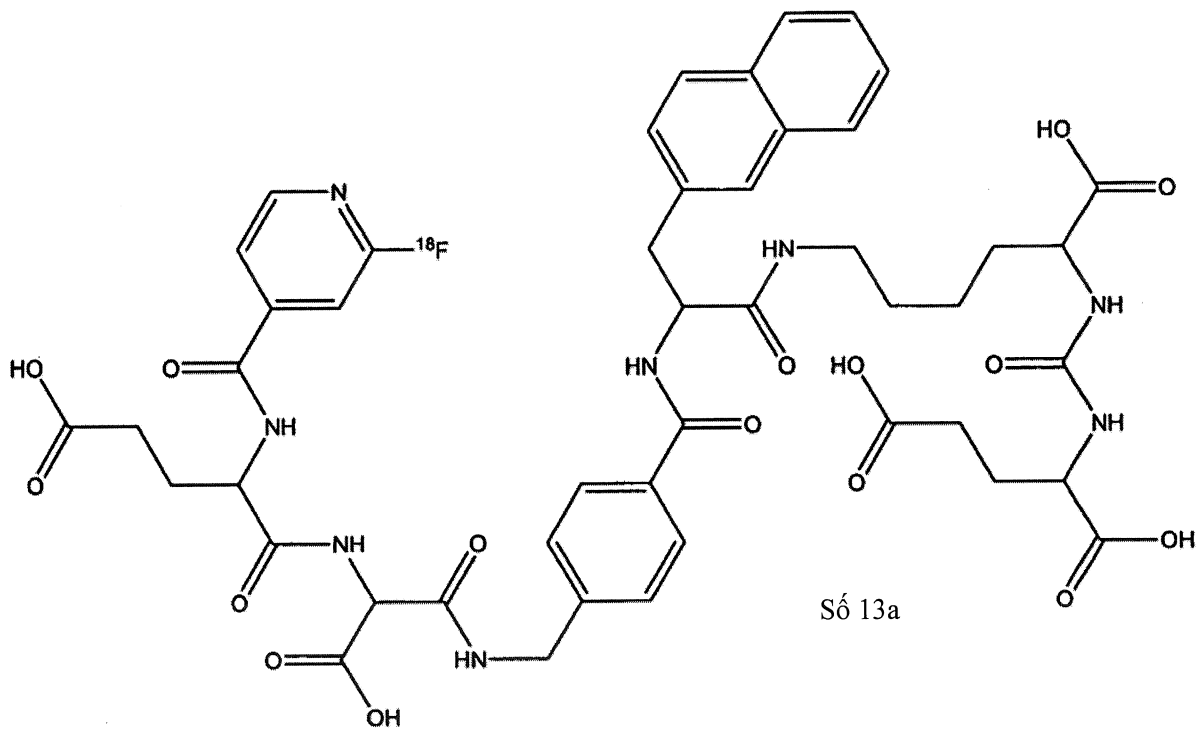


Số 11b

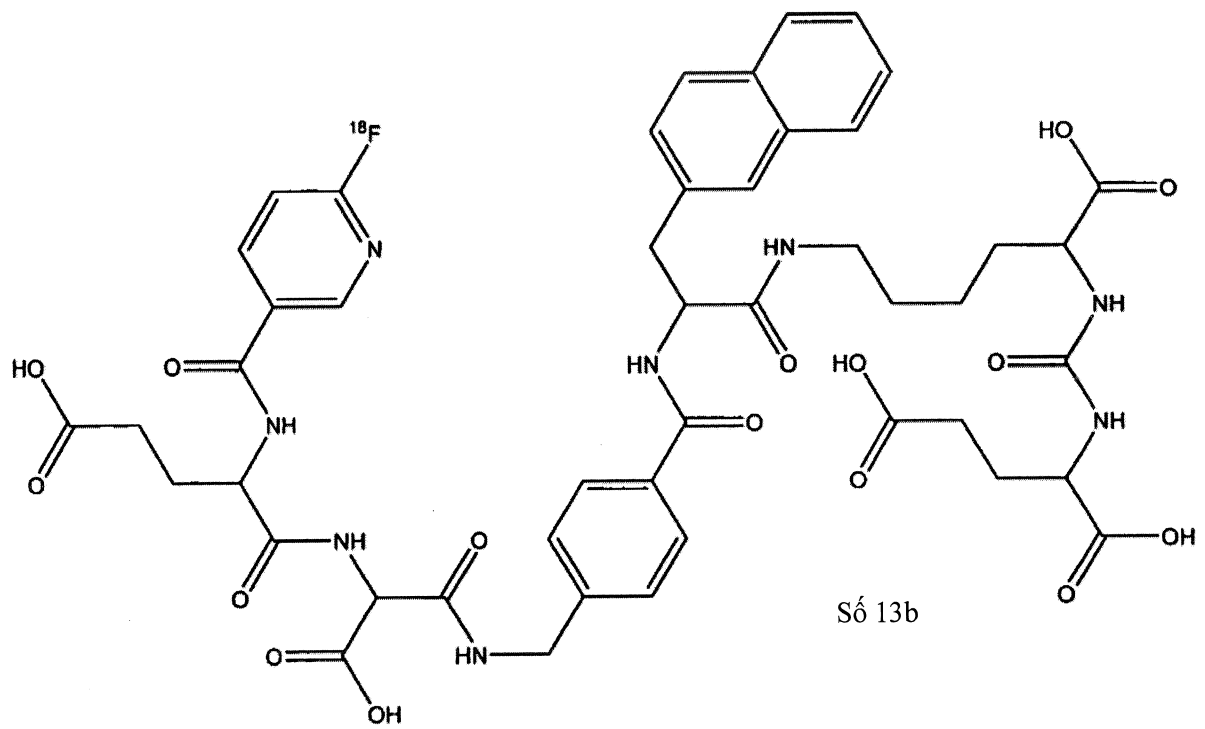


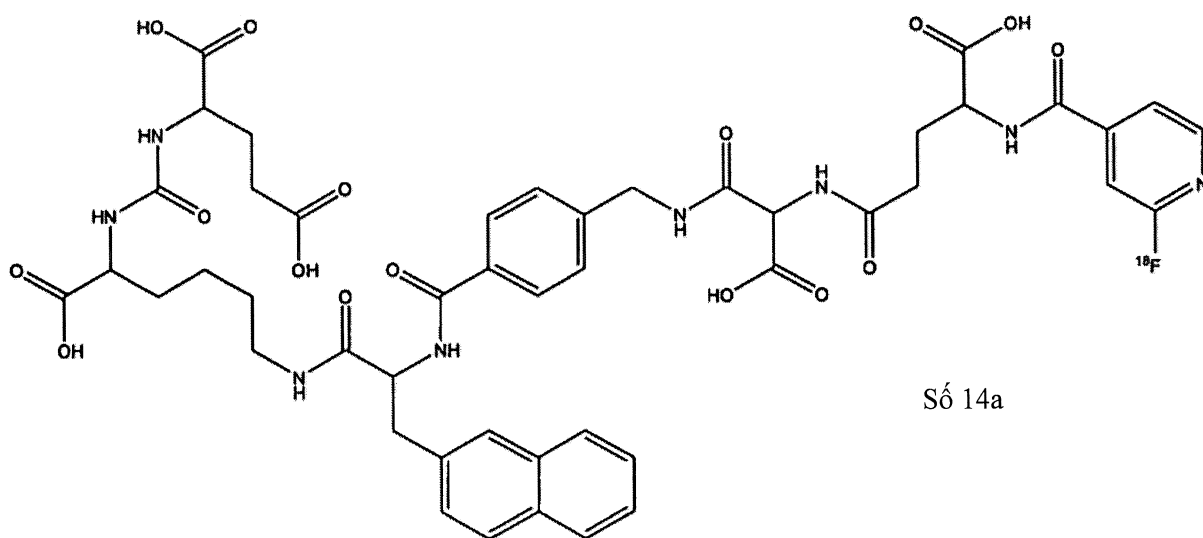
hoặc





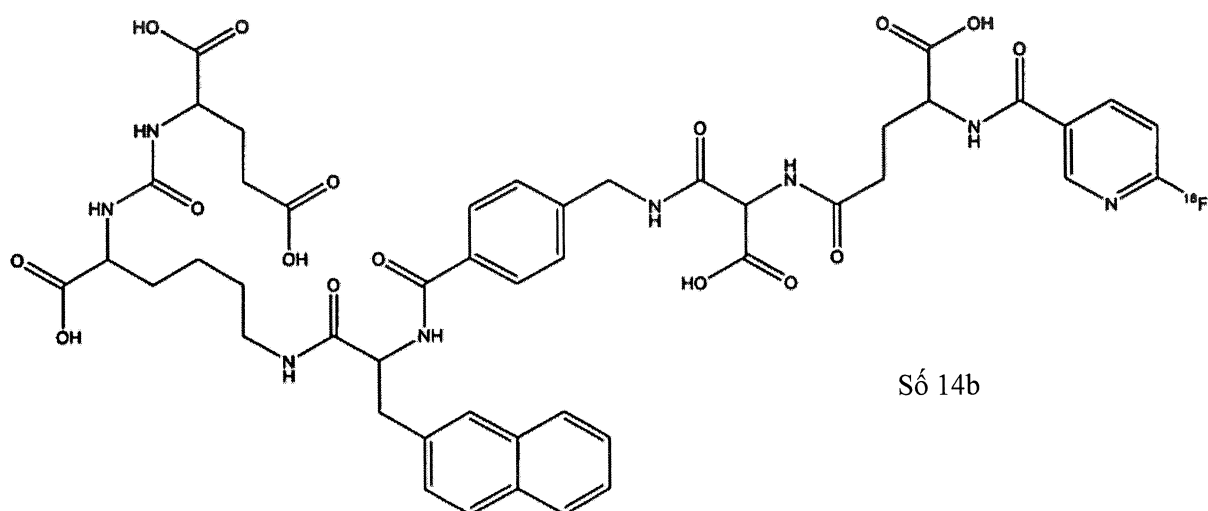
hoặc



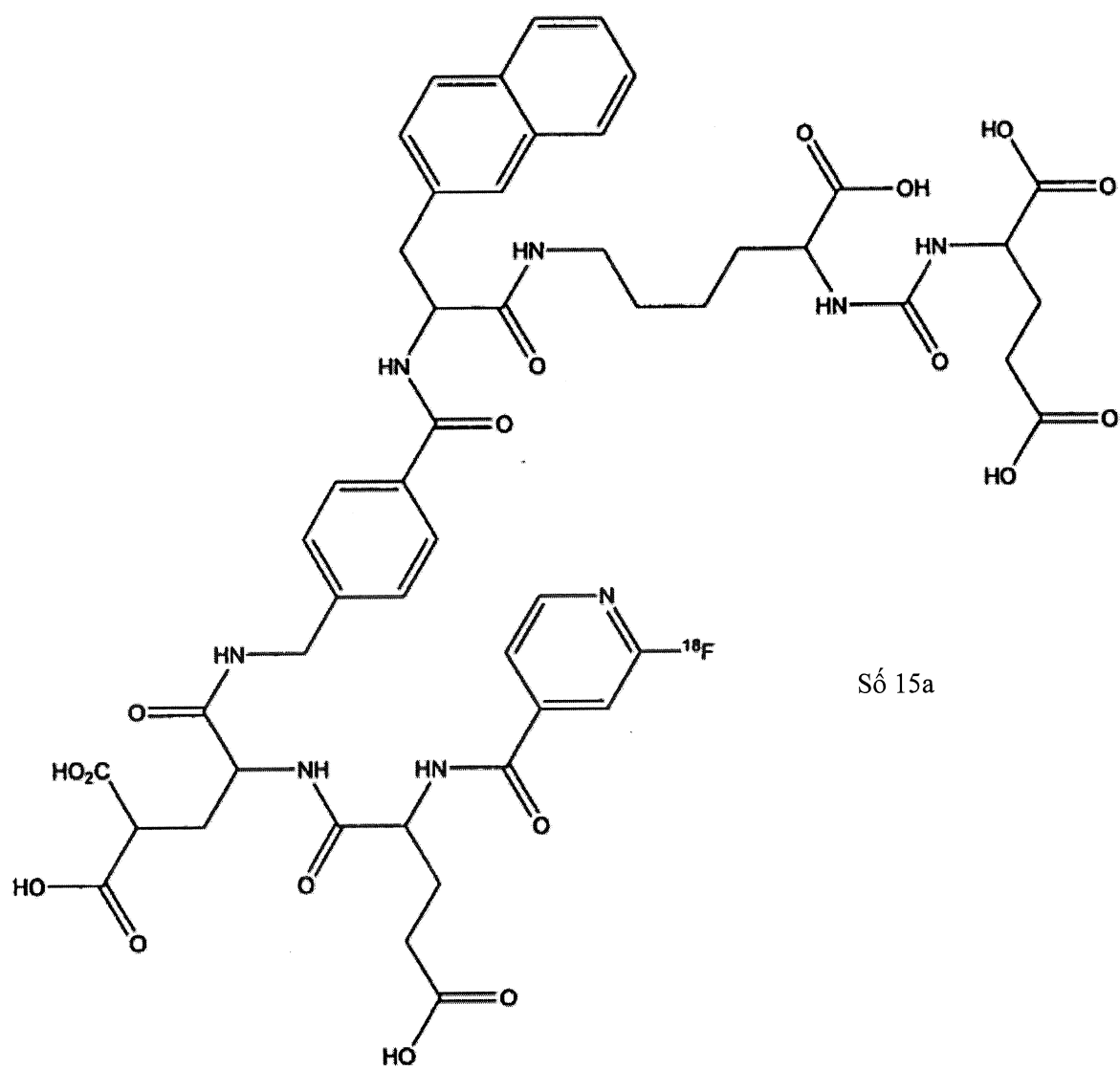


Số 14a

hoặc

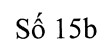


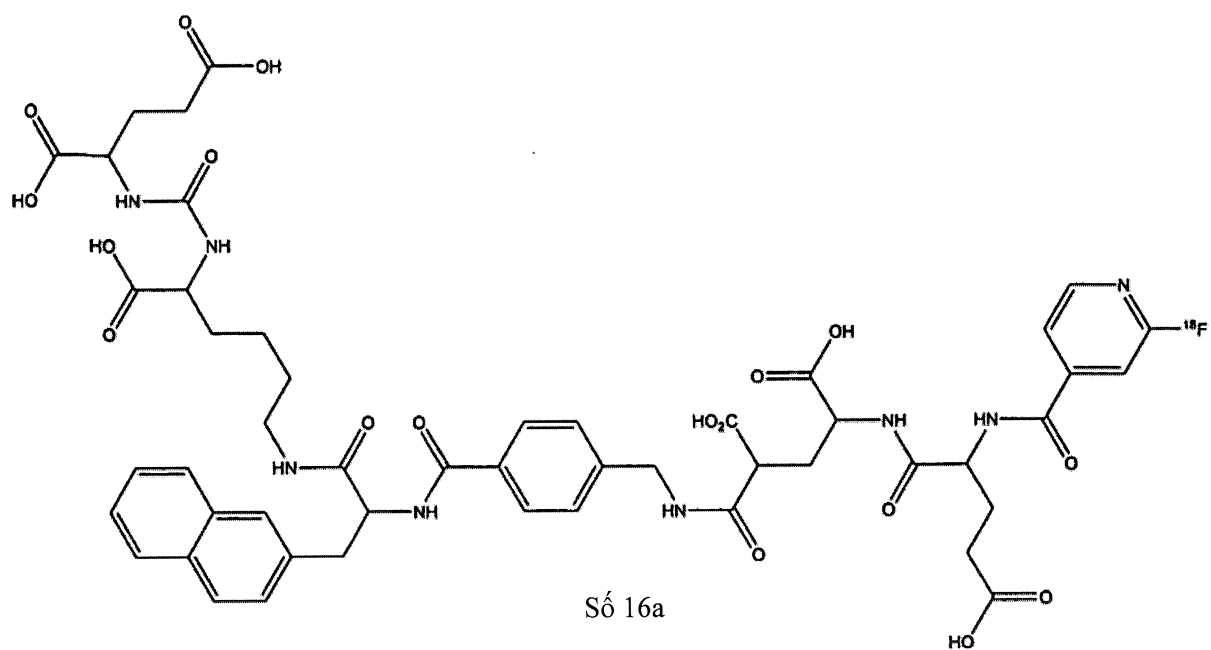
Số 14b



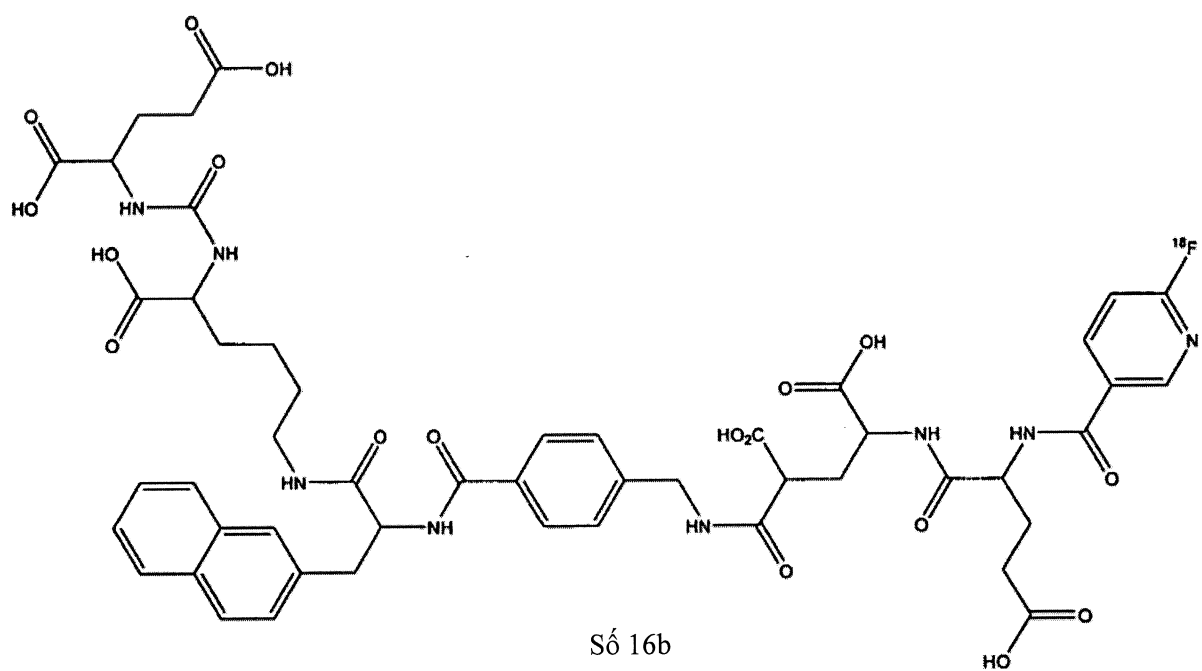
Số 15a

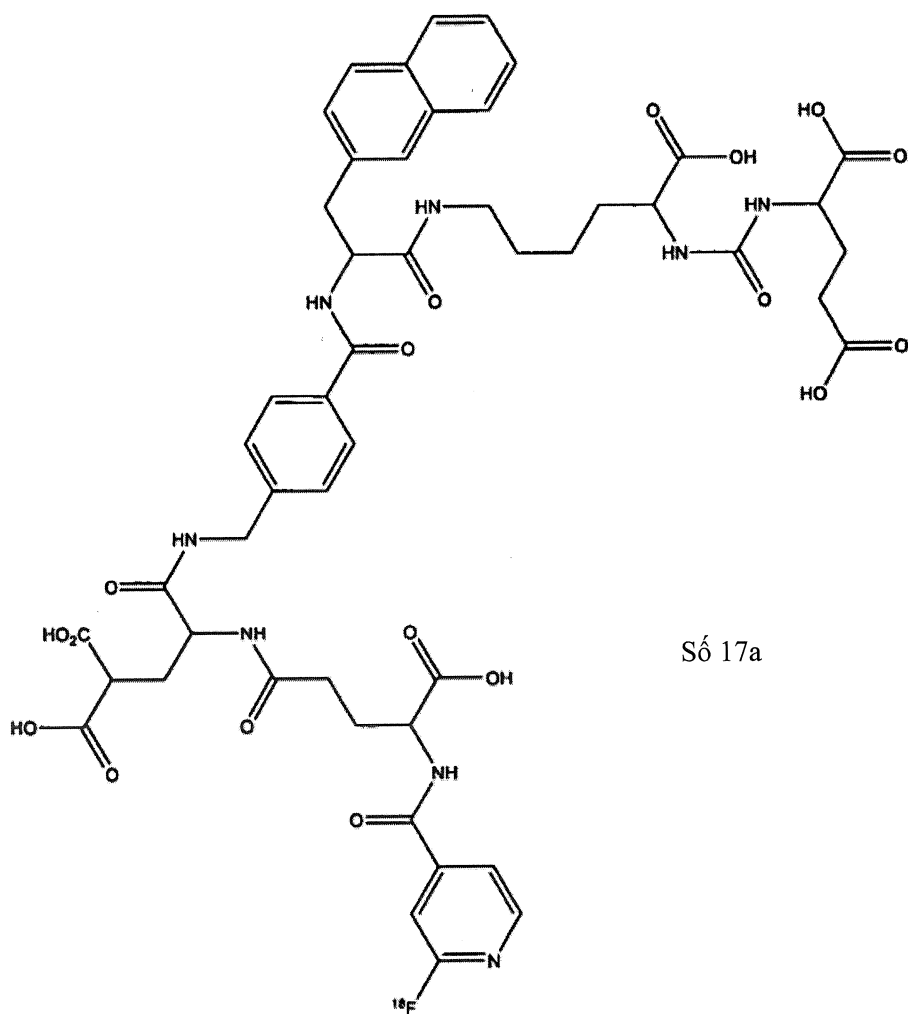
hoặc





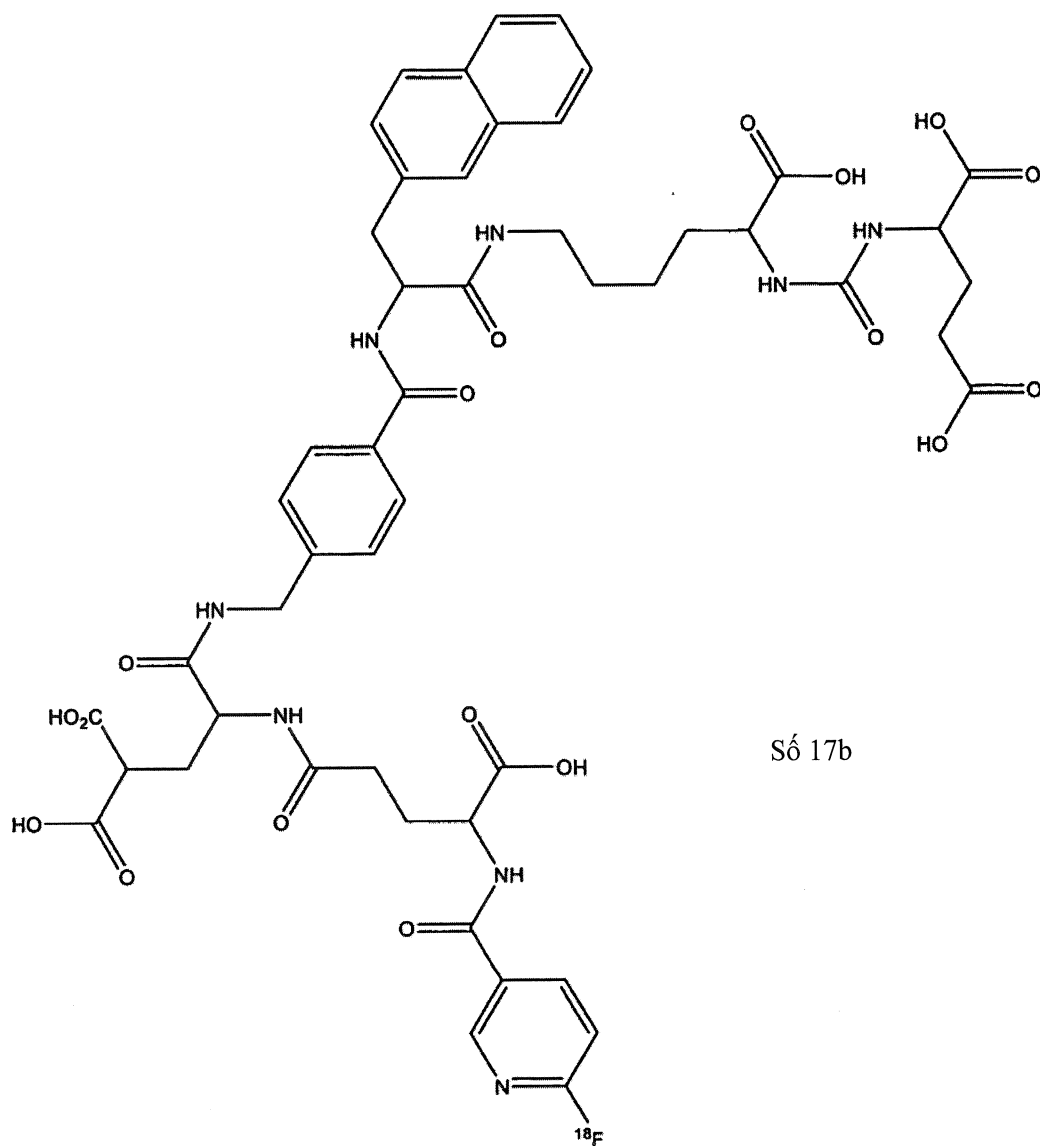
hoặc



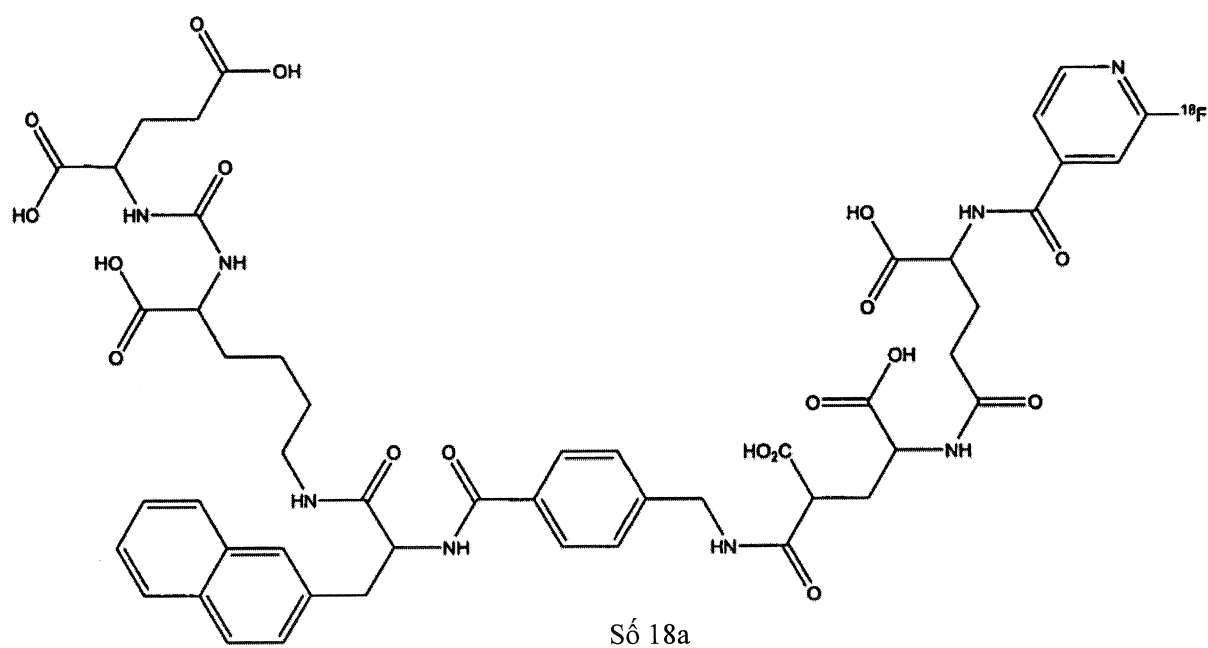


Số 17a

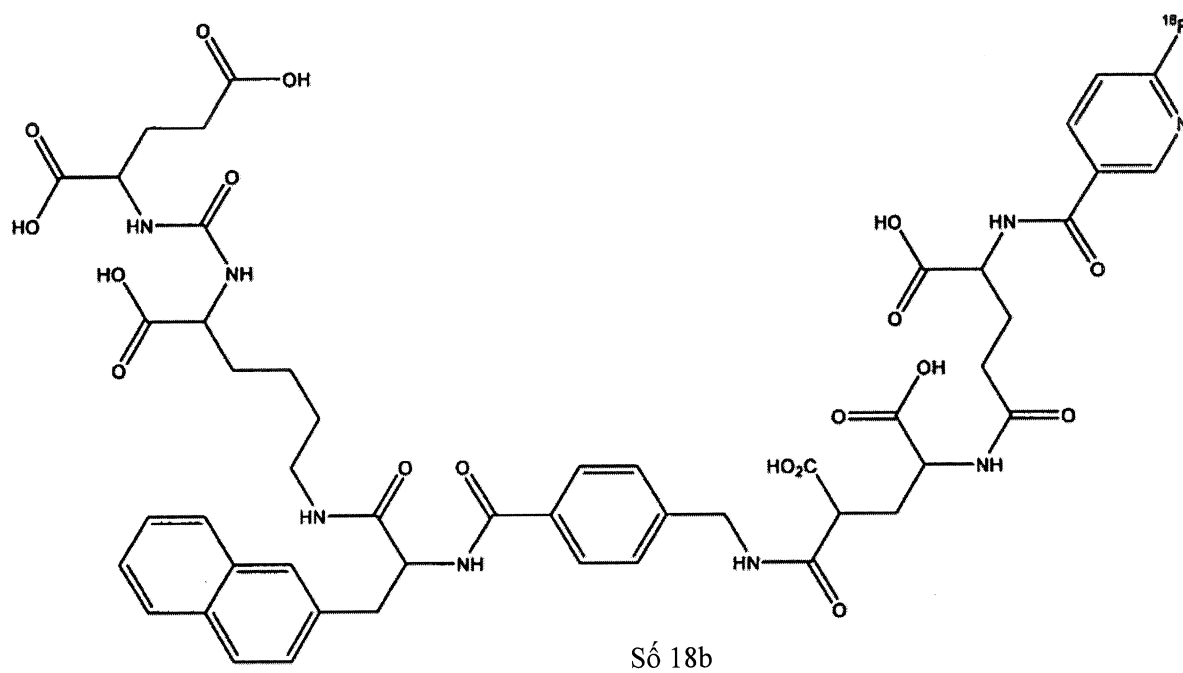
hoặc



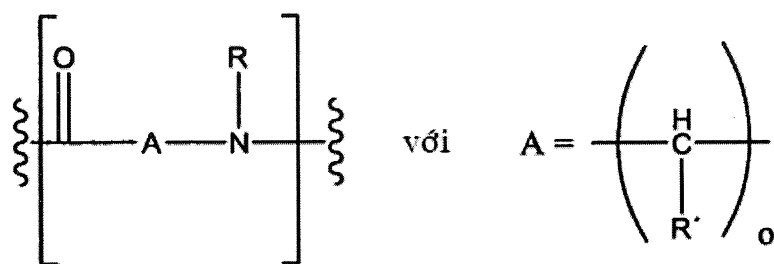
Số 17b



hoặc



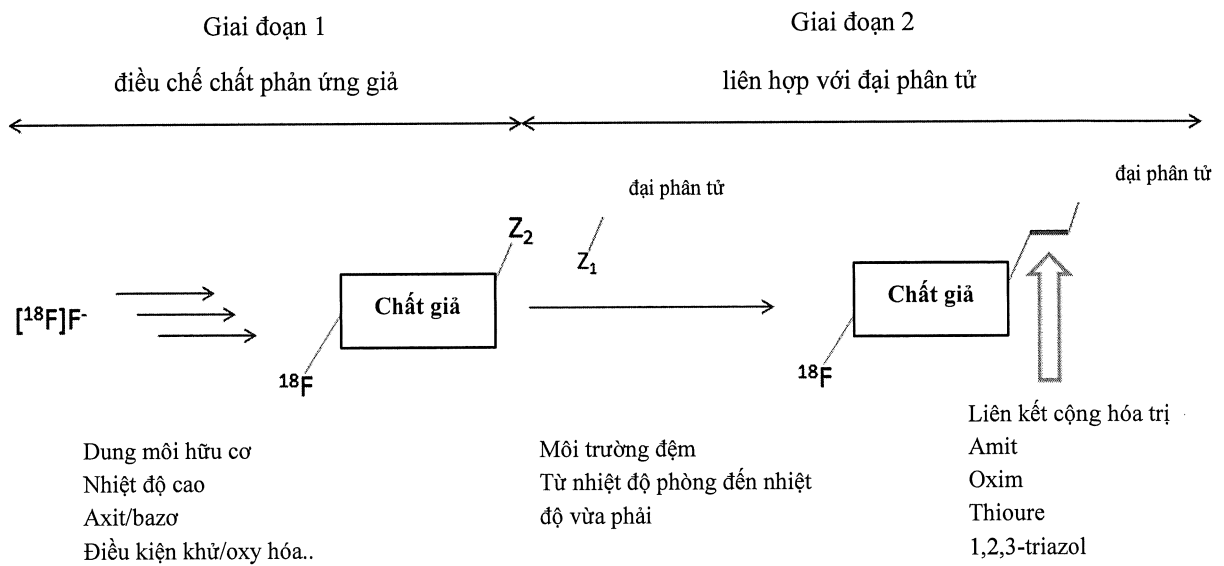
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó axit amin không tự nhiên có công thức:



và $\text{R}' = \text{H}, \text{CO}_2\text{H}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}, \text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}, \text{CH}(\text{CO}_2\text{H})_2, \text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2, \text{CH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}), \text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})_2, \text{SO}_3\text{H};$
 $o = 1-3; \text{R} = \text{H}, \text{CH}_3.$

5. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc tiền dược chất được dùng, muối, hoặc este của nó, và chất mang dược dụng.
6. Chế phẩm để chẩn đoán bệnh chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc tiền dược chất được dùng, muối, hoặc este của nó.

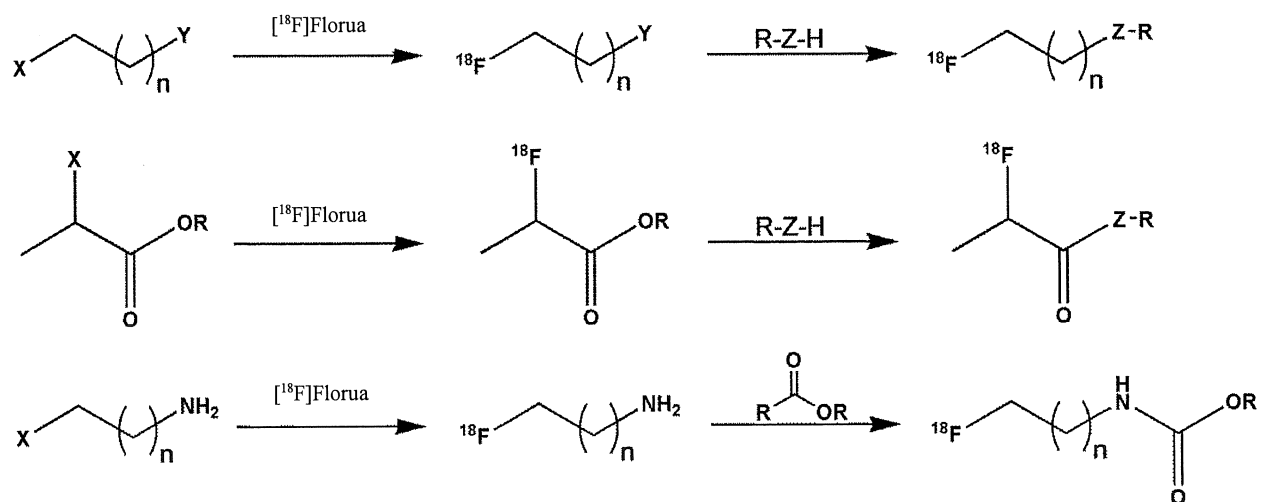
Đánh dấu ^{18}F đại phân tử



Xem tài liệu: B. Kunast, F. Dollé; Current Radiopharm. 3,174 (2010)

Fig. 1

^{18}F -flo hóa qua các nhóm giả:
 ^{18}F -floalkyl hóa, ^{18}F -floaxyl hóa và ^{18}F -floamit hóa

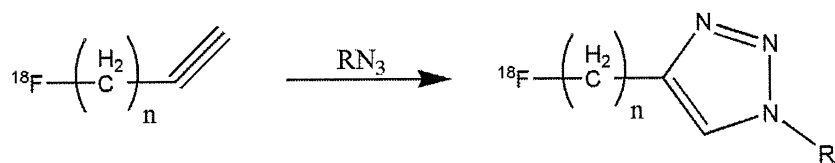


$\text{X}, \text{Y} = \text{Br}, \text{I}, \text{OTs}; \quad \text{Z} = \text{N}, \text{O}, \text{S}; \quad \text{R} = \text{Alkyl}, \text{Aryl}$

Coenen, H. H. In *PET Chemistry, The Driving Force in Molecular Imaging*, Schubiger, P. A., Lehmann, L., Friebe, M., Eds.; Springer: Berlin, 2007; pp 15-50.

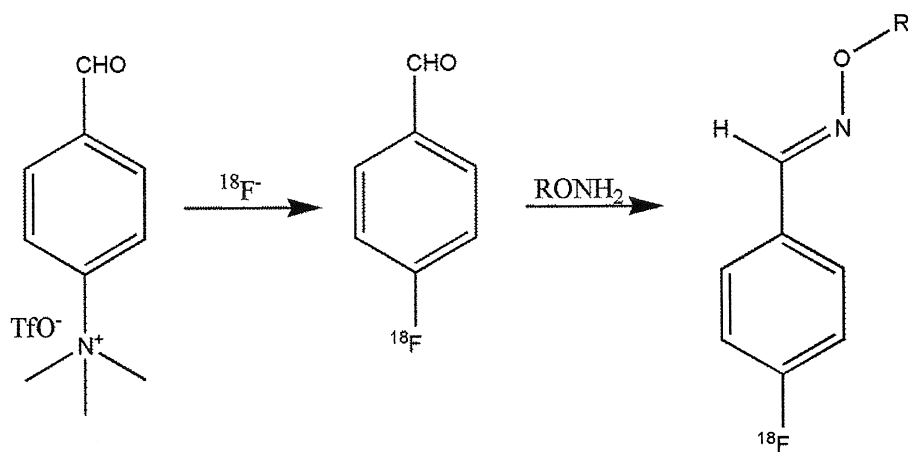
Fig. 2

[^{18}F]floalkyn đổi với “phản ứng Click” thành triazol

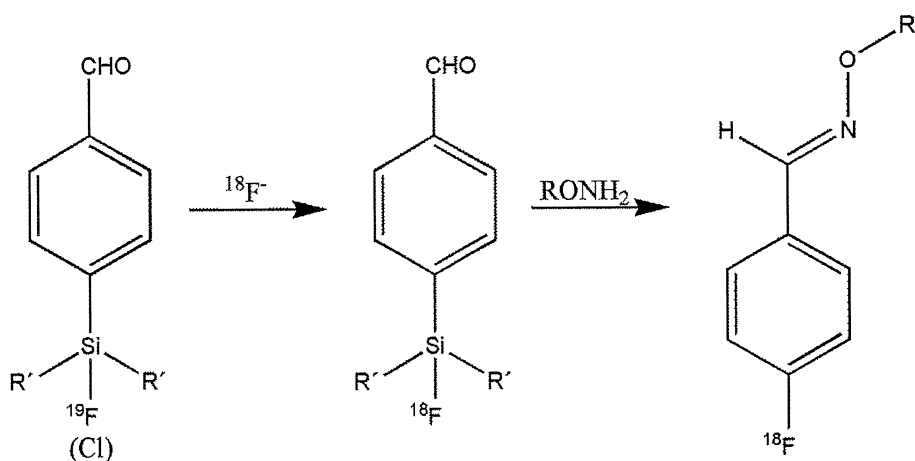


Marik and Sutcliffe Tetrahedron Lett., 2006, 47, 6681.

[^{18}F]flobenzaldehyt để tạo thành oxim



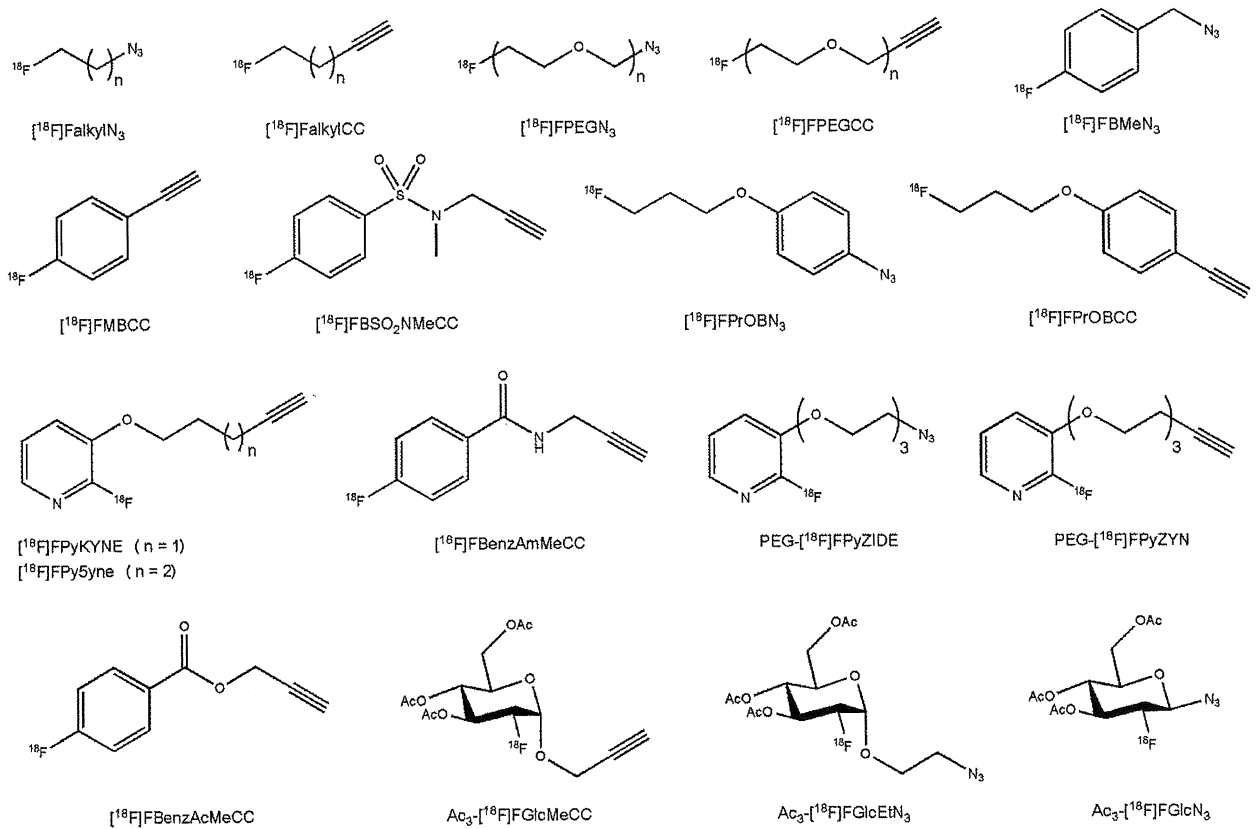
Poethko et al. J. Nucl. Med. , 2004, 45, 892.



Schirmacher et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 6047.

Fig. 3

^{18}F -flo hóa qua các nhóm giả:
 ^{18}F -floalkyl hóa, ^{18}F -floaxyl hóa và ^{18}F -floamit hóa

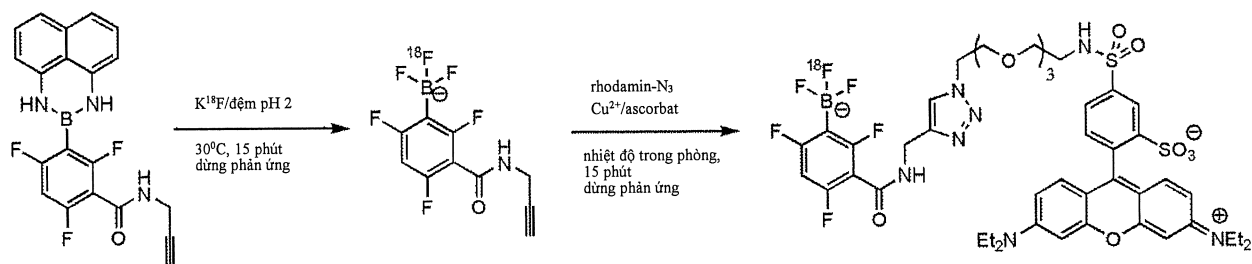


T. L. Ross, Current Radiopharmaceuticals, 2010, 3, 202-223.

Fig. 4

Mức hóa học lượng pháp của hoạt tính mol trong
cấu tạo n.c.a. của [^{18}F]aryltrifloborolat

Tổng hợp azido-rhodamin- ^{18}F trifloborolat theo hai bước

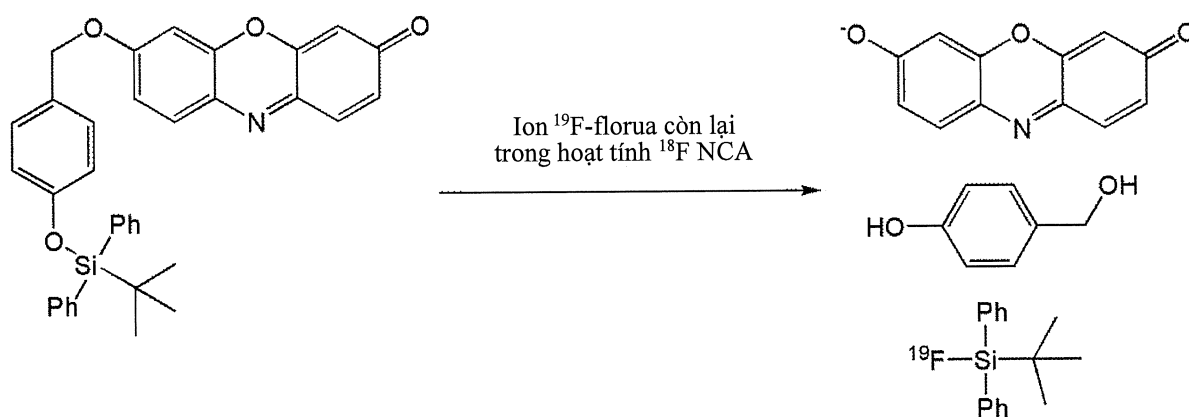


Hoạt tính mol [Ci/ μmol]

	$^{18}\text{F}^-$ (BOS)	Sản phẩm [^{18}F]
n.c.a.	6,5	$15 \pm 0,5$
c.a.	2,7	$7,7 \pm 0,3$

Z. Lin et al., Angew. Chem. 125, 2359 - 2362 (2013)

Thử nghiệm cảm biến florua huỳnh quang tự chất



S. Y. Kim and J. I. Hong, 9, 3109-3112 (2007)

Fig. 5

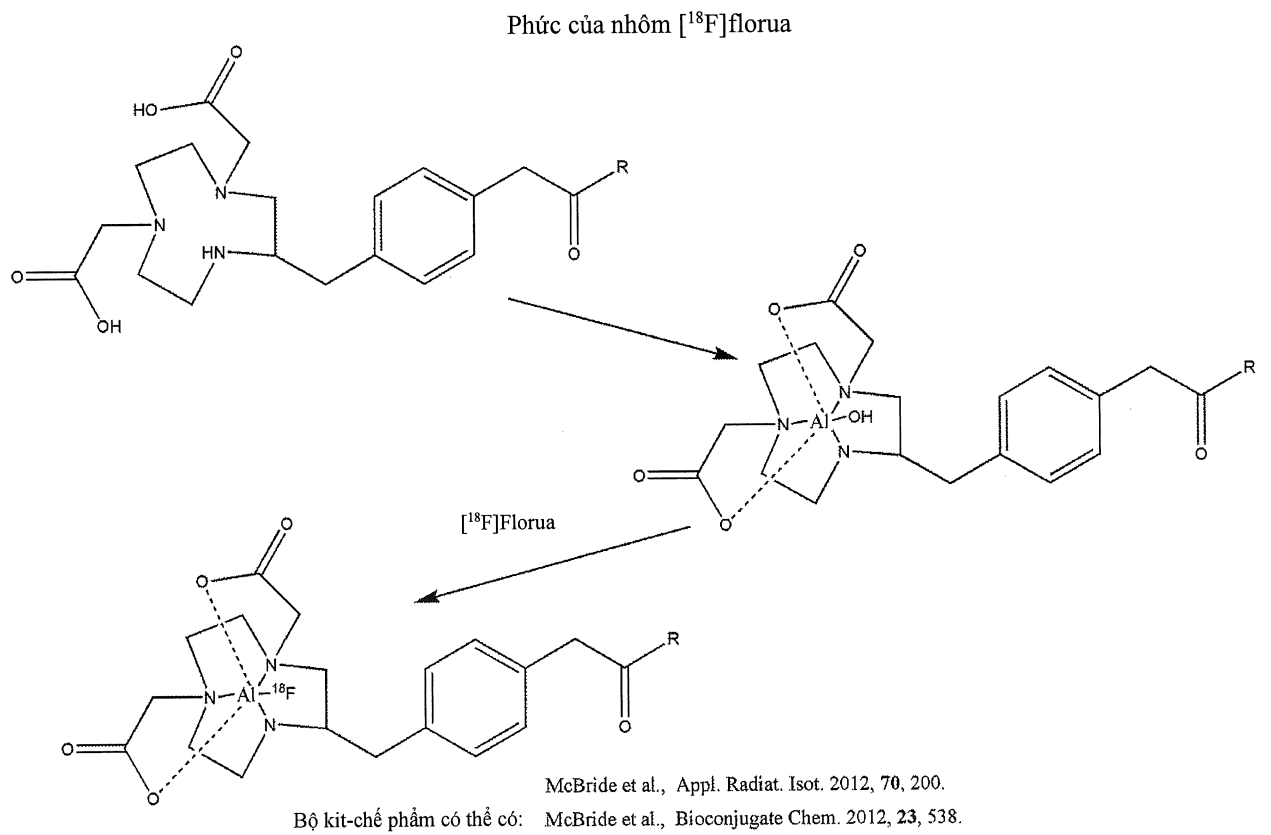
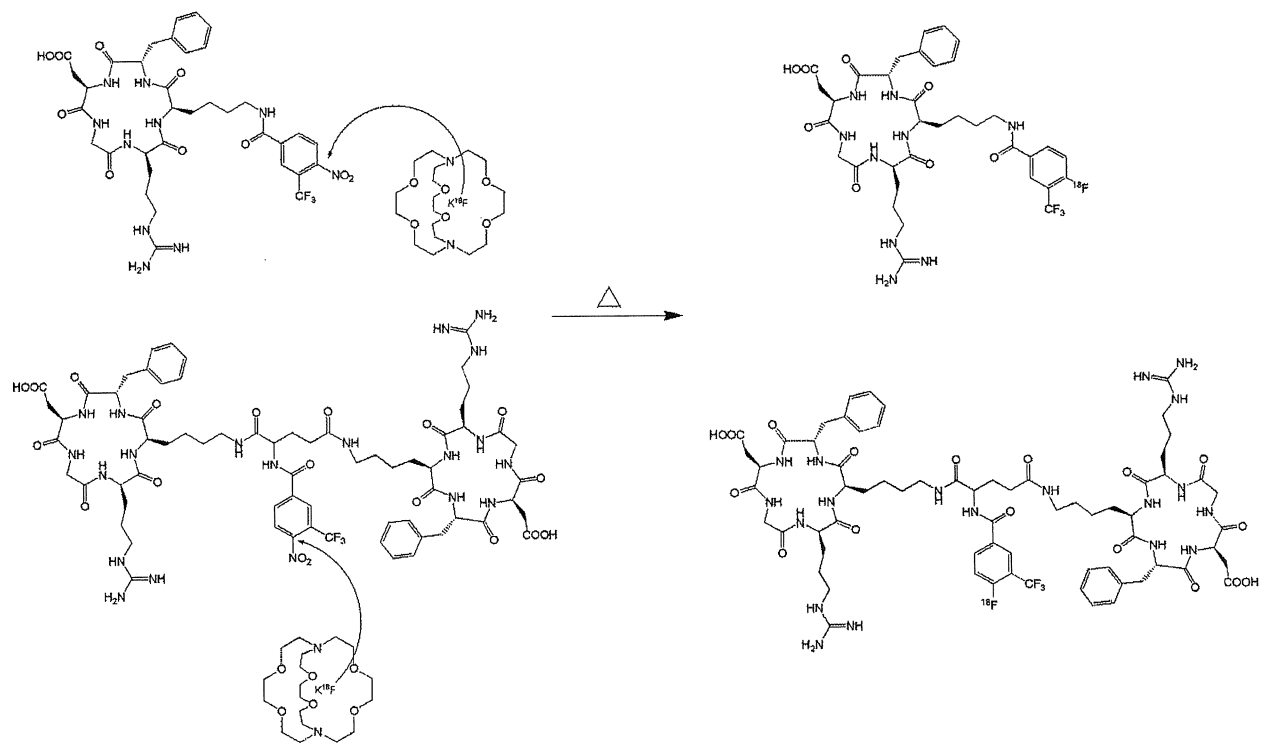


Fig. 6

Đánh dấu ^{18}F cho RGD peptit theo một bước



O. Jakobson et al., *Bioconjugate Chem.*, 2011, **22**, 422-428.

Fig. 7

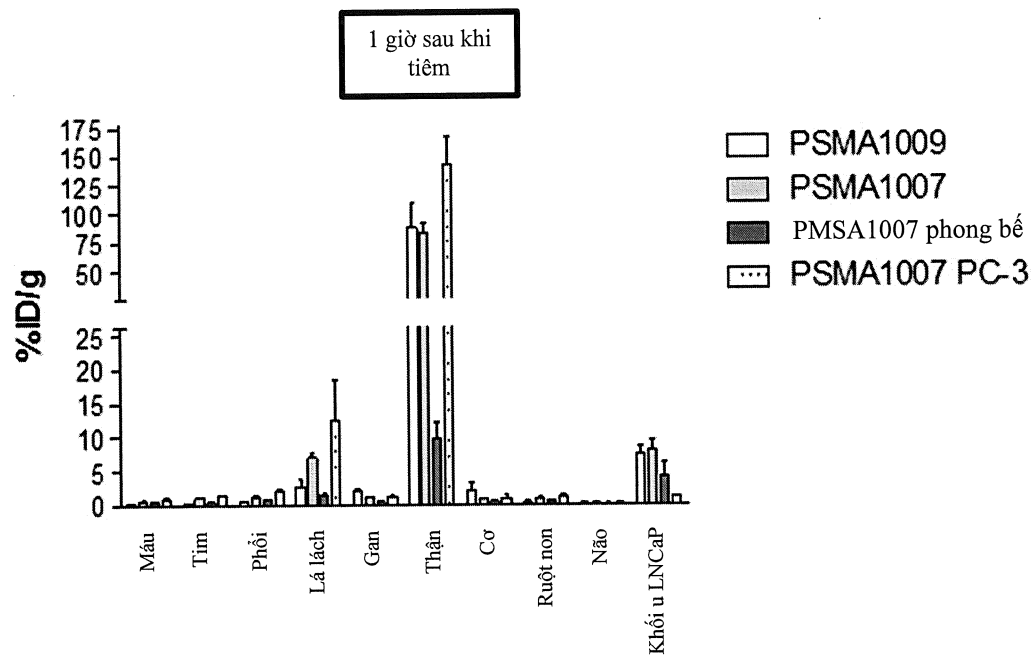


Fig. 8

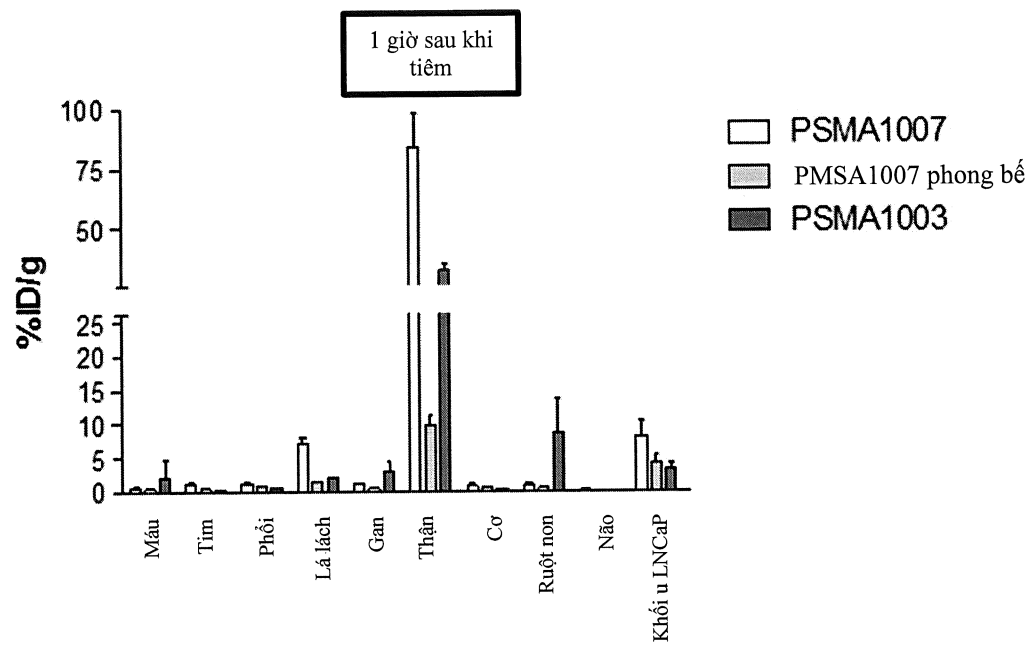


Fig. 9

JG_04_1007_LnGap_T2_F18_1200_en_1F.pet
 Subject ID: JG_04_1007_LnGap_T2_F18_1200_1
 Sex O, Age -/
 DOB: -/
 13-Aug-2015 14:48:27

MIDMa 3.107235

Tỷ lệ: 0,98

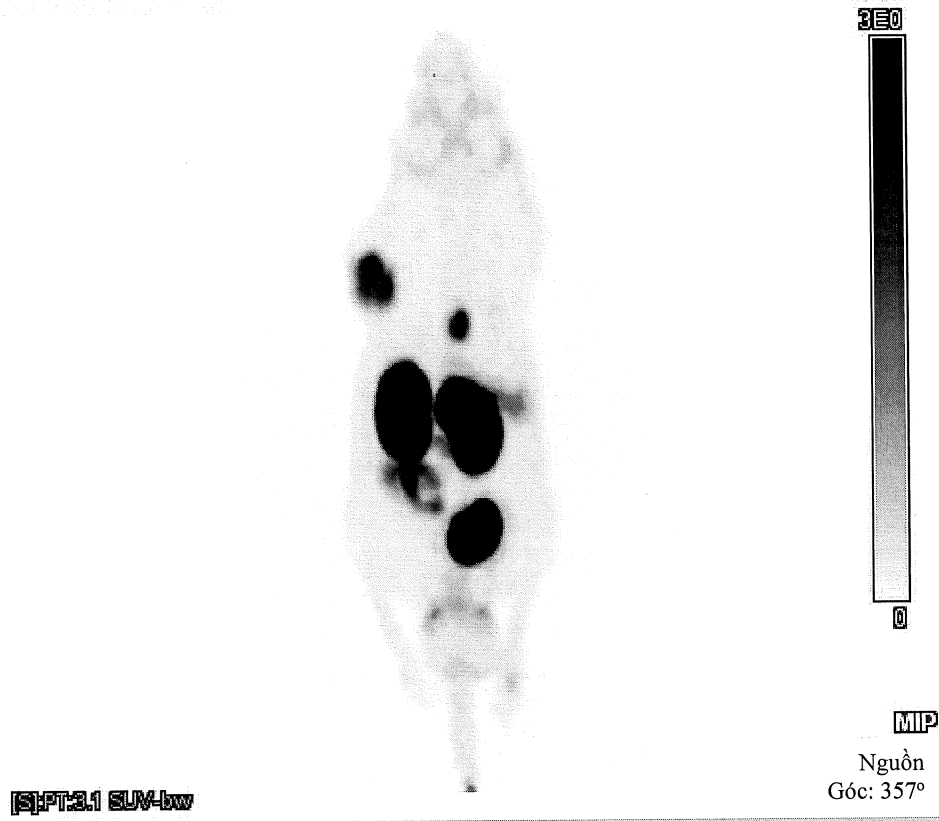


Fig. 10

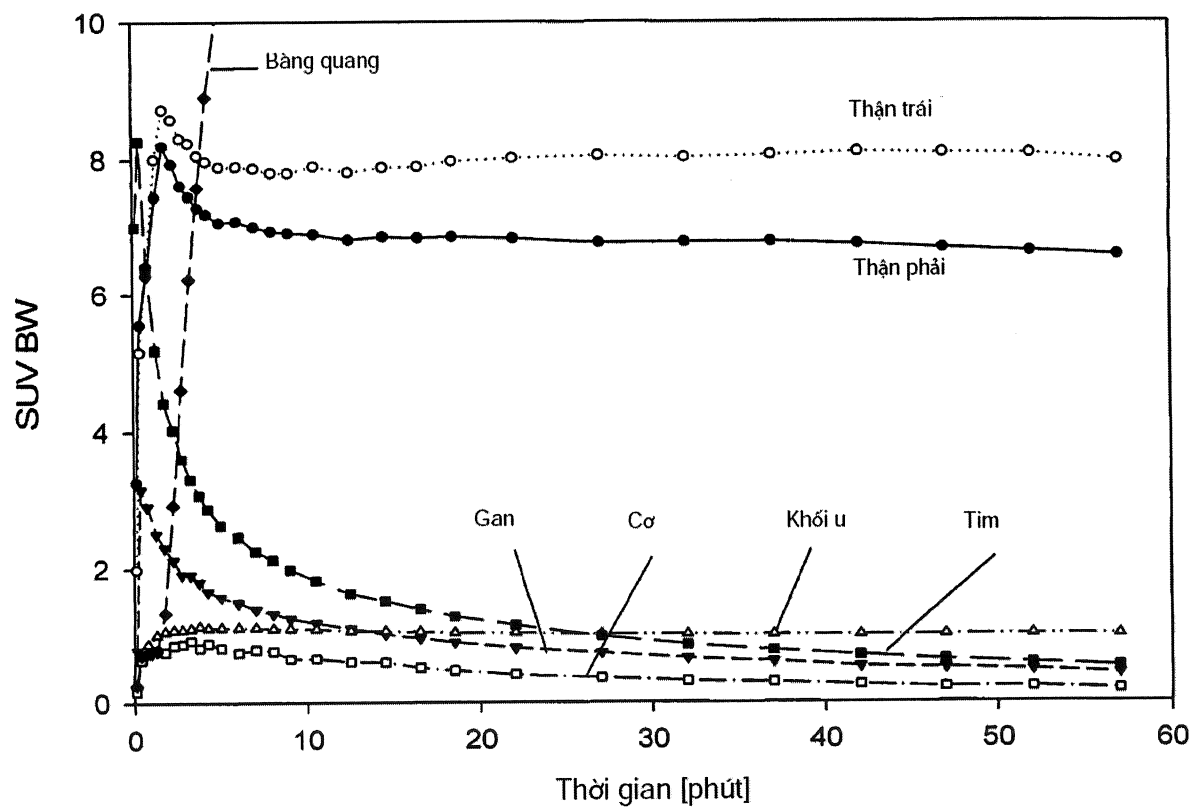


Fig. 11

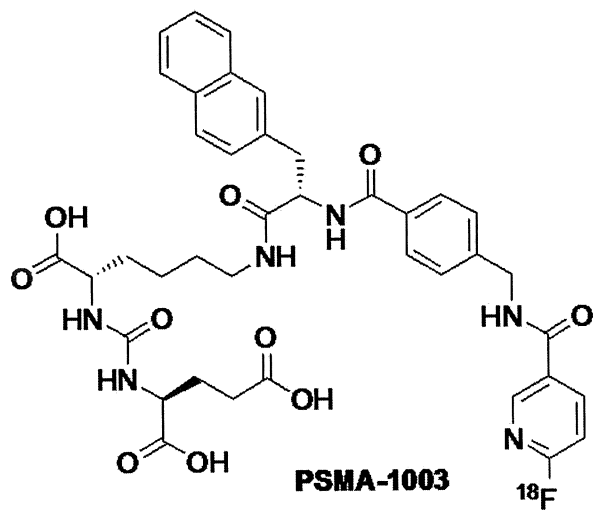
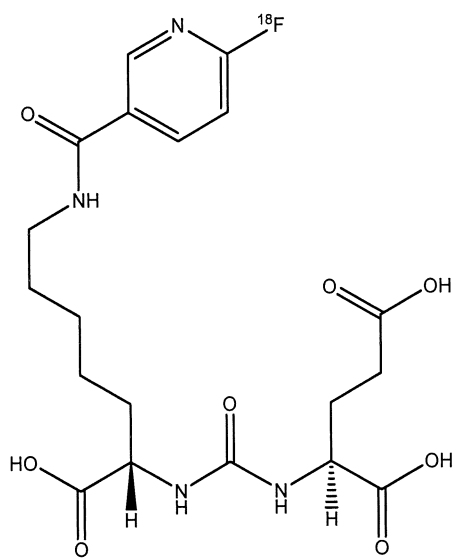


Fig. 12



PSMA-1009 hoặc [^{18}F]DCFPyL
(Y. Chen et al., Clin. Cancer
Res. 2011, 17, 7645-7653)

Fig. 13

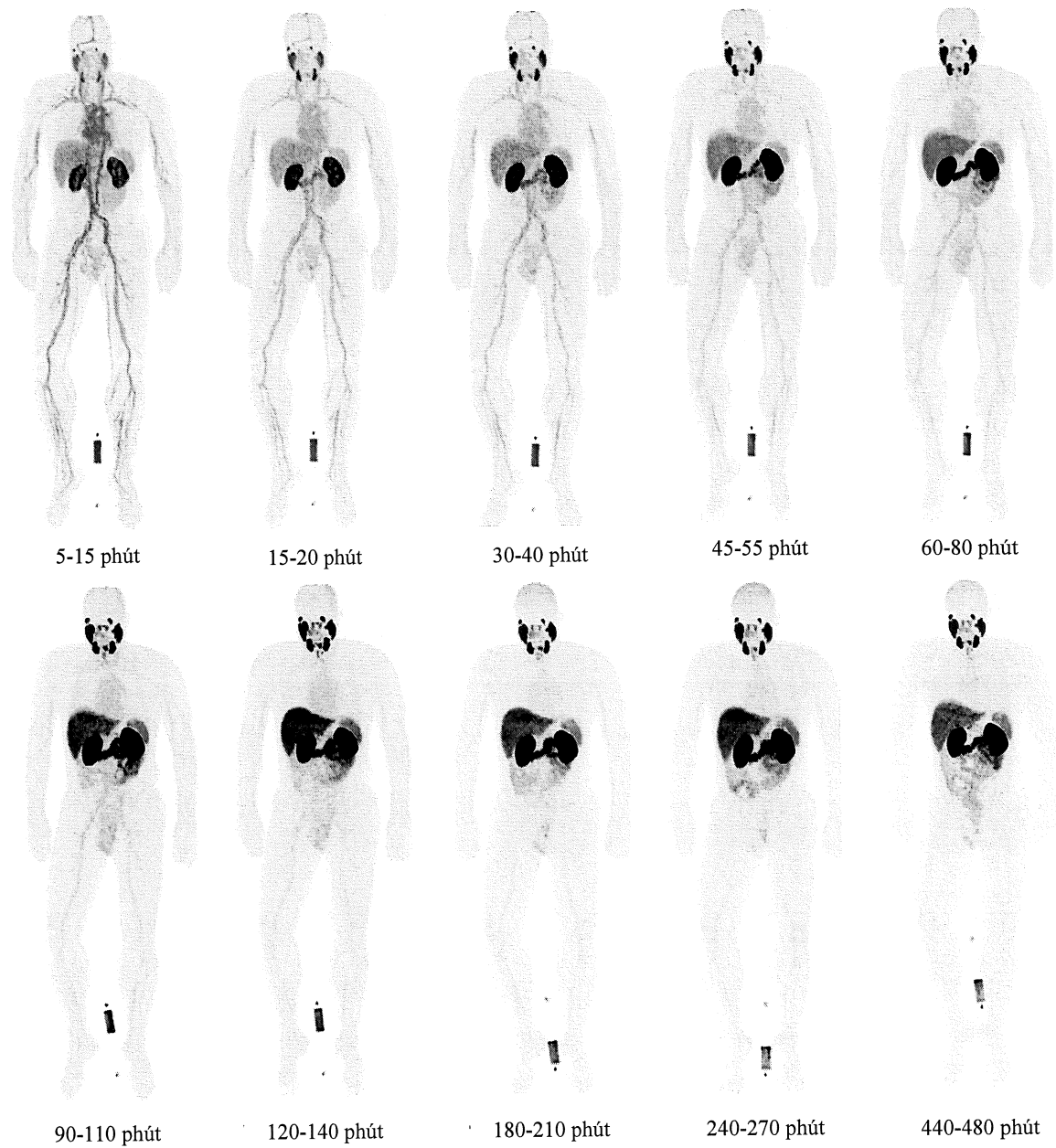


Fig. 14

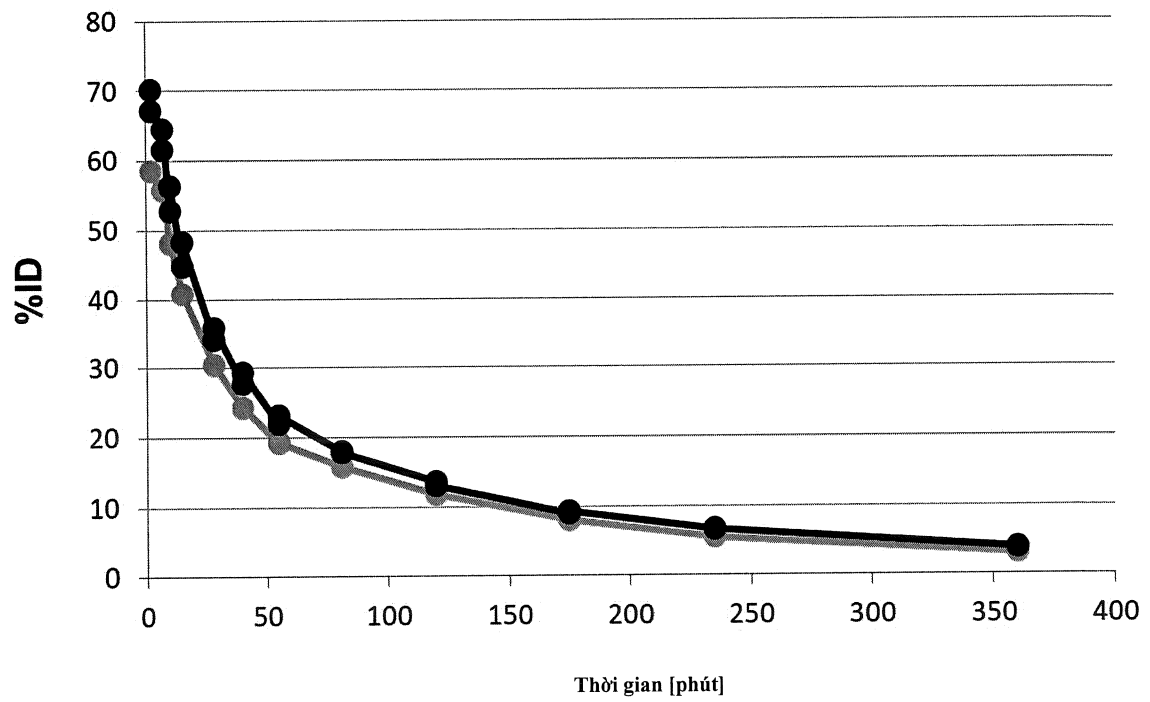


Fig. 15

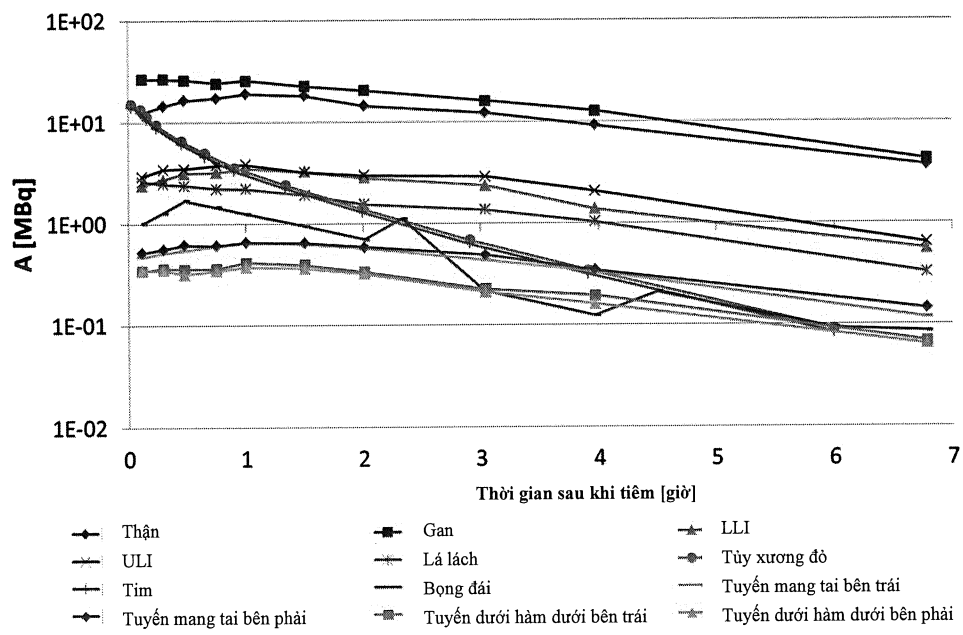


Fig. 16

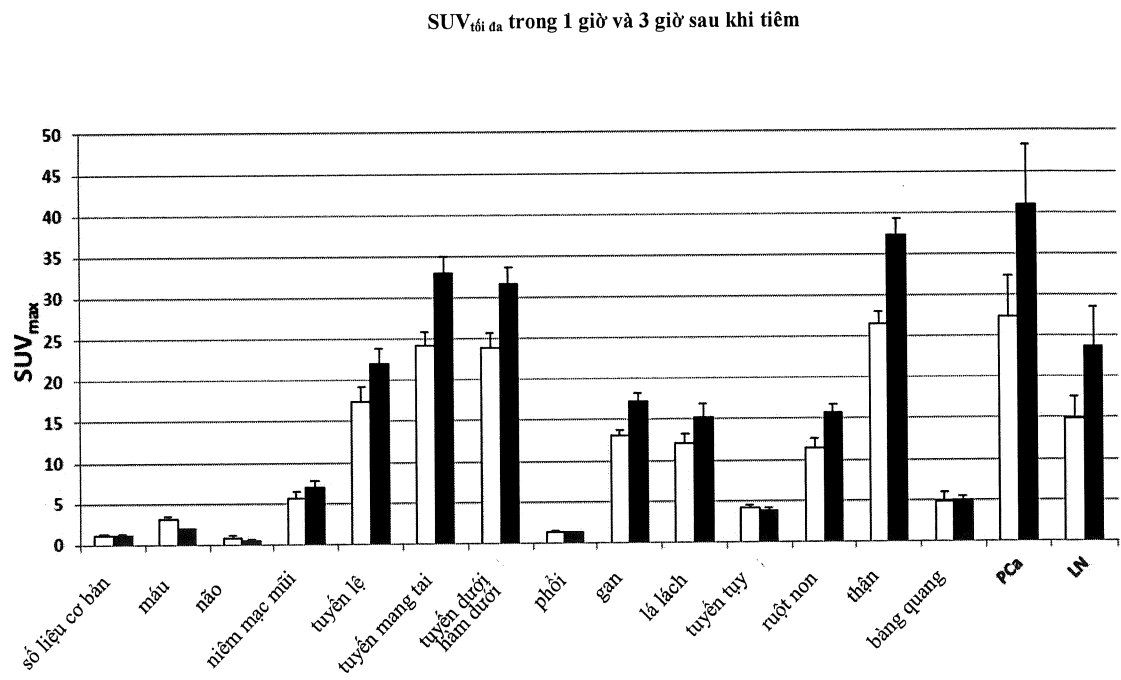


Fig. 17

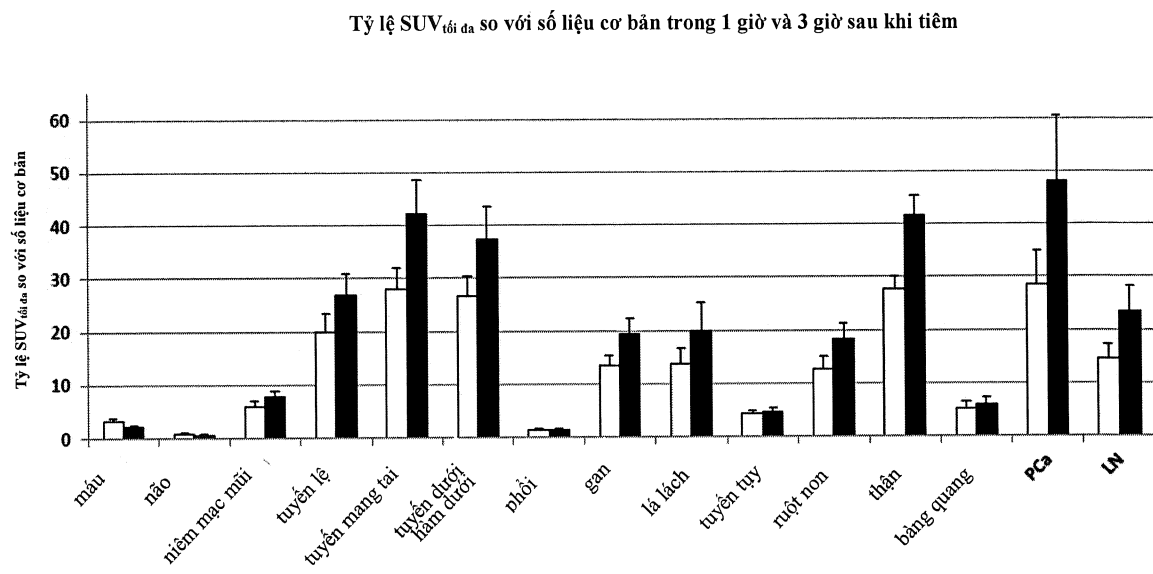
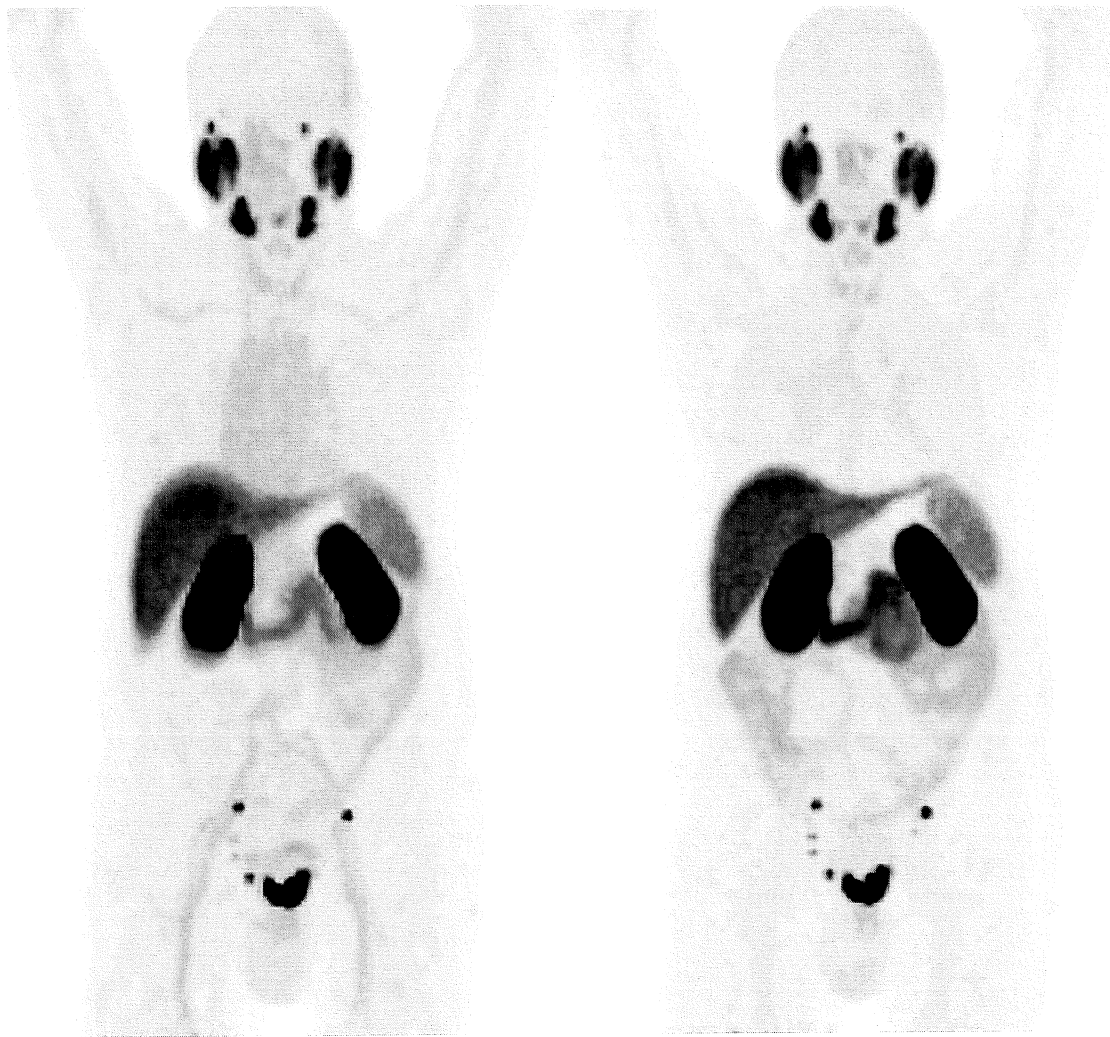


Fig. 18



1 giờ sau
khi tiêm

3 giờ sau
khi tiêm

Fig. 19

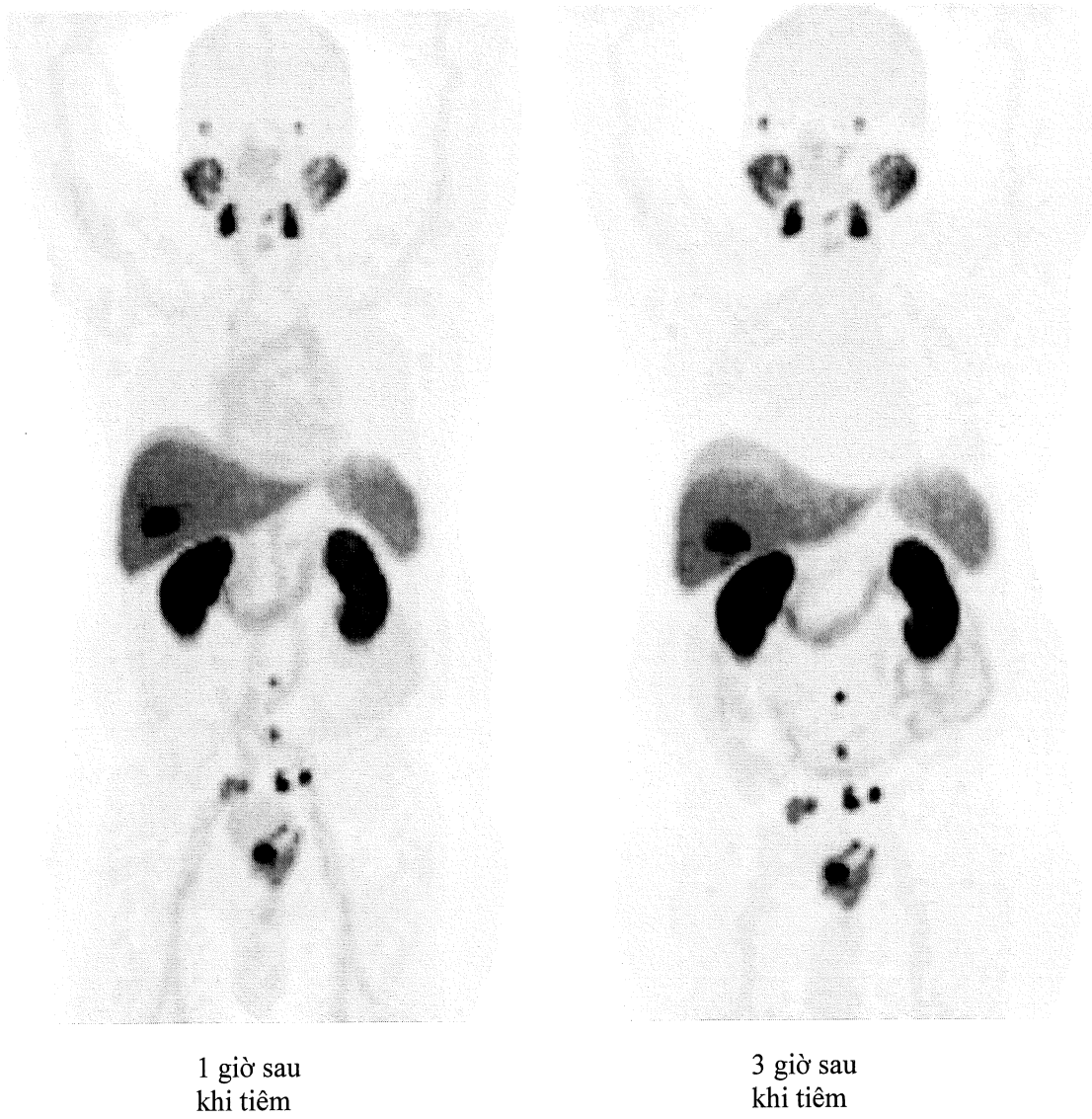


Fig. 20

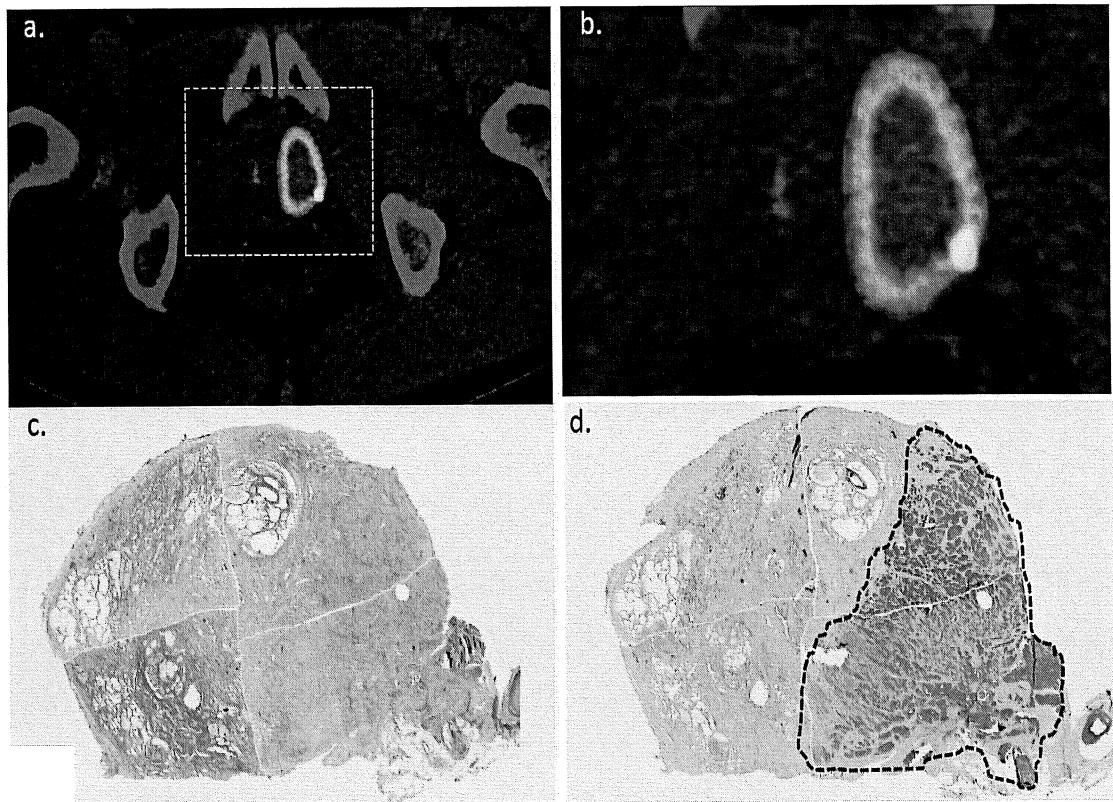


Fig. 21