



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101730549 A

(43) 申请公布日 2010.06.09

-
- (21) 申请号 200880020323.X *A61K 49/08* (2006.01)
- (22) 申请日 2008.05.08 *A61K 49/12* (2006.01)
- (30) 优先权数据 *A61P 35/00* (2006.01)
60/916,857 2007.05.09 US
- (85) PCT申请进入国家阶段日
2009.12.15
- (86) PCT申请的申请数据
PCT/US2008/063128 2008.05.08
- (87) PCT申请的公布数据
W02008/141111 EN 2008.11.20
- (71) 申请人 日东电工株式会社
地址 日本大阪
- (72) 发明人 桑·范 赵刚 俞磊
- (74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
代理人 王达佐 阴亮
- (51) Int. Cl.
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)

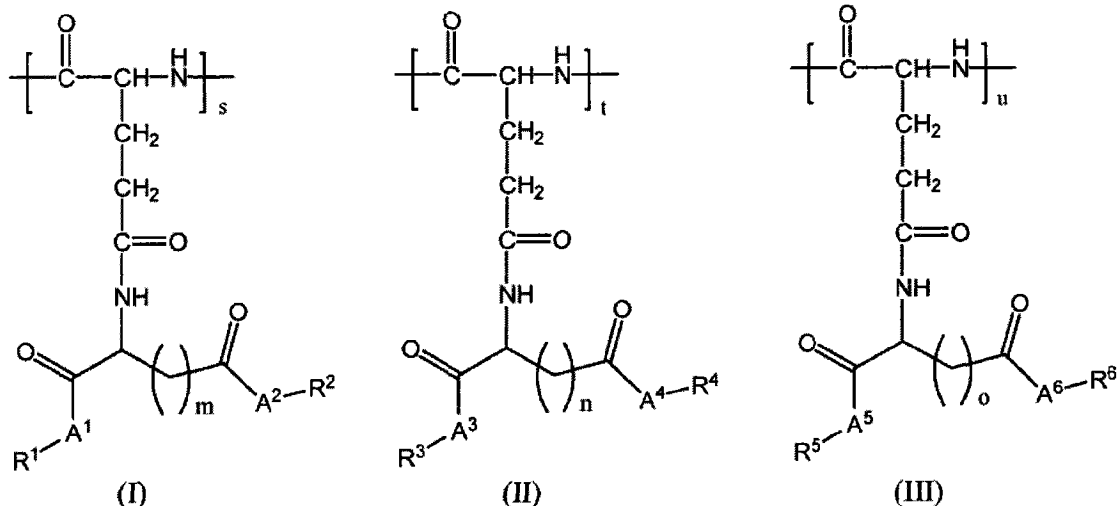
权利要求书 9 页 说明书 30 页

(54) 发明名称
与铂类药物结合的聚合物

(57) 摘要

制备了具有结合于其上的铂化合物的多种生物相容性聚合物。这样的聚合物可用于多种药物、生物分子和显像剂的递送用途。还公开了使用该聚合物来治疗个体、诊断个体和 / 或使个体成像的方法。

1. 聚合物结合物,其包含选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元:



其中:

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 各自独立地为氧或 NR^7 , 其中 R^7 为氢或 C_{1-4} 烷基;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{6-20} 芳基、铵基、碱金属、多齿配体、具有受保护的氧原子的多齿配体前体、含铂的基团、含药物的基团、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团和含稳定剂的基团;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至少一个为含铂的基团;

m 、 n 和 o 各自独立地为 1 或 2; 并且

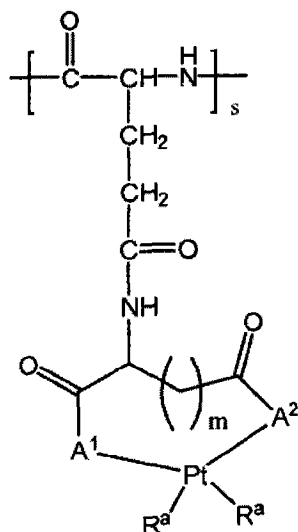
s 、 t 和 u 各自独立地为 0 或 ≥ 1 , 其中 $s+t+u \geq 1$ 。

2. 如权利要求 1 所述的聚合物结合物, 其中所述含铂的基团还包含连接基团。

3. 如权利要求 1 至 2 中任一权利要求所述的聚合物结合物, 其中 s 为 1 或更大; 并且 t 和 u 为 0。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的聚合物结合物, 其中所述含铂的基团与 A^1 和 A^2 均相连。

5. 如权利要求 4 所述的聚合物结合物, 其中所述通式 (I) 重复单元具有如下结构:



其中每一 R^a 独立地选自单烷基胺、二烷基胺、单芳基胺和二芳基胺。

6. 如权利要求 1 至 2 中任一权利要求所述的聚合物结合物, 其中 $s+t$ 为 2 或更大; 并

且所述含铂的基团与 A² 和 A³ 相连。

7. 如权利要求 1 至 2 中任一权利要求所述的聚合物结合物, 其中 s+t 为 2 或更大; 并且所述含铂的基团与 A² 和 A⁴ 相连。

8. 如权利要求 1 至 2 中任一权利要求所述的聚合物结合物, 其中 s+t 为 2 或更大; 并且所述含铂的基团与 A¹ 和 A³ 相连。

9. 如权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的聚合物结合物, 其中所述聚合物结合物包含交联单元。

10. 如权利要求 9 所述的聚合物结合物, 其中所述交联单元包含铂。

11. 如权利要求 1 至 10 中任一权利要求所述的聚合物结合物, 其中 s+t 为 2 或更大;

u 为 0; 并且

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 中的至少一个为含铂的基团, 并且 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 中的至少一个为含药物的基团, 其中所述含铂的基团与所述含药物的基团不同。

12. 如权利要求 1 至 10 中任一权利要求所述的聚合物结合物, 其中 s+t 为 2 或更大;

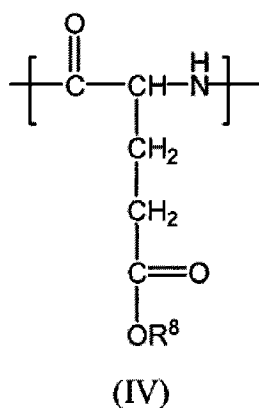
u 为 0; 并且

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 中的至少一个为含铂的基团, 并且 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 中的至少一个选自多齿配体、具有受保护的氧原子的多齿配体前体、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团和含稳定剂的基团。

13. 如权利要求 1 至 12 中任一权利要求所述的聚合物结合物, 其中 s+t+u 为 3 或更大。

14. 如权利要求 13 所述的聚合物结合物, 其中 R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、C₆₋₂₀ 芳基、铵基和碱金属。

15. 如权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的聚合物结合物, 其还包含通式 (IV) 重复单元:



其中 R⁸ 为氢、铵或碱金属。

16. 如权利要求 1 至 15 中任一权利要求所述的聚合物结合物, 其中基于所述铂与所述聚合物结合物的质量比, 所述聚合物结合物包含总量为约 0.5% 至约 50% (重量 / 重量) 的所述铂。

17. 如权利要求 1 至 15 中任一权利要求所述的聚合物结合物, 其中基于所述铂与所述聚合物结合物的质量比, 所述聚合物结合物包含总量为约 1% 至约 40% (重量 / 重量) 的

所述铂。

18. 如权利要求 1 至 15 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中基于所述铂与所述聚合物结合物的质量比,所述聚合物结合物包含总量为约 1%至约 30% (重量/重量) 的所述铂。

19. 如权利要求 1 至 15 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中基于所述铂与所述聚合物结合物的质量比,所述聚合物结合物包含总量为约 1%至约 20% (重量/重量) 的所述铂。

20. 如权利要求 1 至 15 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中基于所述铂与所述聚合物结合物的质量比,所述聚合物结合物包含总量为约 1%至约 10% (重量/重量) 的所述铂。

21. 如权利要求 1 至 20 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中所述药物为抗癌药。

22. 如权利要求 21 所述的聚合物结合物,其中所述抗癌药选自紫杉烷类、喜树碱类和蒽环类。

23. 如权利要求 22 所述的聚合物结合物,其中所述紫杉烷类选自紫杉醇和多西紫杉醇。

24. 如权利要求 23 所述的聚合物结合物,其中紫杉醇在与 C2' - 碳相连的氧原子处与选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一个重复单元结合。

25. 如权利要求 23 所述的聚合物结合物,其中紫杉醇在与 C7- 碳相连的氧原子处与选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一个重复单元结合。

26. 如权利要求 22 所述的聚合物结合物,其中所述喜树碱类为喜树碱。

27. 如权利要求 22 所述的聚合物结合物,其中所述蒽环类为阿霉素。

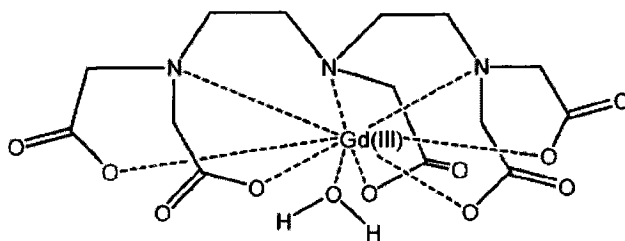
28. 如权利要求 1 至 27 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中所述靶向剂选自精氨酸 - 甘氨酸 - 天冬氨酸 (RGD) 肽、纤连蛋白、叶酸、半乳糖、载脂蛋白、胰岛素、转铁蛋白、成纤维细胞生长因子 (FGF)、表皮生长因子 (EGF) 和抗体。

29. 如权利要求 1 至 27 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中所述靶向剂与选自以下的受体相互作用: α_v , β_3 - 整合蛋白、叶酸、去唾液酸糖蛋白、低密度脂蛋白 (LDL)、胰岛素受体、转铁蛋白受体、成纤维细胞生长因子 (FGF) 受体、表皮生长因子 (EGF) 受体和抗体受体。

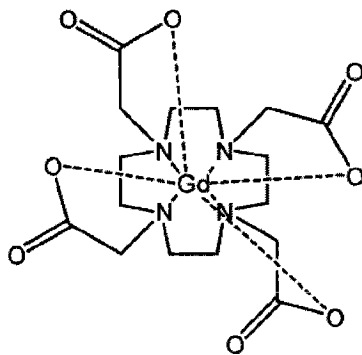
30. 如权利要求 1 至 29 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中所述光学显像剂选自吖啶染料、香豆素染料、若丹明染料、咕吨染料、花青染料和芘染料。

31. 如权利要求 1 至 30 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中所述磁共振显像剂包含 Gd(III) 化合物。

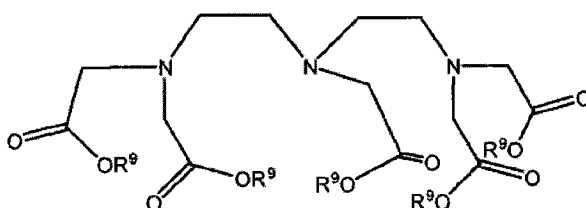
32. 如权利要求 31 所述的聚合物结合物,其中所述 Gd(III) 化合物包含:



33. 如权利要求 31 所述的聚合物结合物,其中所述 Gd(III) 化合物包含:

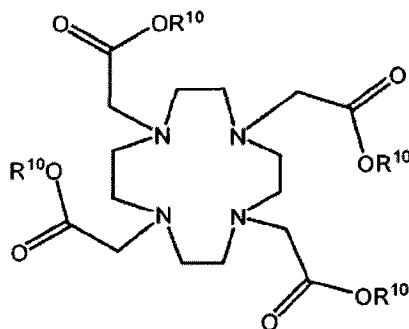


34. 如权利要求 1 至 33 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中所述多齿配体包含:



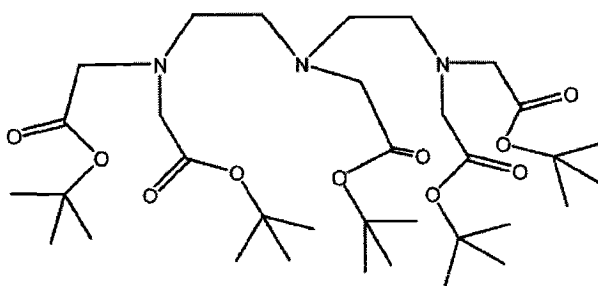
其中每一 R^9 独立地为氢、铵或碱金属。

35. 如权利要求 1 至 33 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中所述多齿配体包含:



其中每一 R^{10} 独立地为氢、铵或碱金属。

36. 如权利要求 1 至 35 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中所述具有受保护的氧原子的多齿配体前体包含:



37. 如权利要求 1 至 36 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中所述稳定剂为聚乙二醇。

38. 如权利要求 1 至 37 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中 m 、 n 和 o 中的至少一个为 1。

39. 如权利要求 1 至 38 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中 m 、 n 和 o 中的至少一个为 2。

40. 如权利要求 1 至 39 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其中所述碱金属为钠。

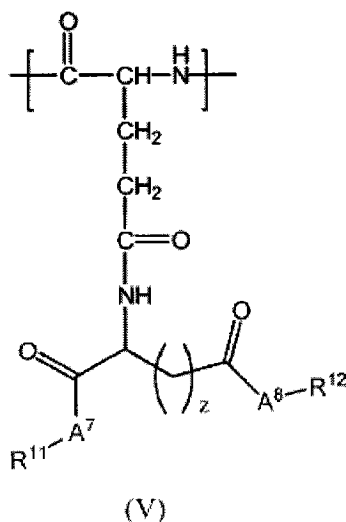
41. 如权利要求 1 至 40 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其还包含活化 PPAR γ 的药剂,其中所述活化 PPAR γ 的药剂选自 rosizitaglone 和吡格列酮。

42. 如权利要求 41 所述的聚合物结合物,其中所述活化 PPAR γ 的药剂与所述聚合物结合物相连。

43. 组合物,其包含权利要求 1 至 42 中任一权利要求所述的聚合物结合物以及选自药物可接受的赋形剂、载体和稀释剂的至少一种。

44. 权利要求 1 所述的聚合物结合物的制备方法,其包括

将包含通式 (V) 重复单元的聚合反应物溶解或部分溶解在溶剂中,形成溶解或部分溶解的聚合反应物;



其中:

Z 独立地为 1 或 2;

A^7 和 A^8 为氧;并且

R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢、铵和碱金属;以及

使所述溶解或部分溶解的聚合反应物与第二反应物反应,其中所述第二反应物包含所述含铂的基团。

45. 如权利要求 44 所述的方法,其中所述第二反应物包含选自羟基和胺的取代基。

46. 如权利要求 44 至 45 中任一权利要求所述的方法,其中所述方法还包括使所述溶解或部分溶解的聚合反应物与第三反应物反应,其中所述第三反应物包括选自以下的至少一种:多齿配体、具有受保护的氧原子的多齿配体前体、含药物的基团、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团、含稳定剂的基团和活化 PPAR γ 的药剂。

47. 如权利要求 46 所述的方法,其中所述第三反应物包含选自羟基和胺的取代基。

48. 如权利要求 46 至 47 中任一权利要求所述的方法,其包括在与所述第三反应物反应之前使所述溶解或部分溶解的聚合物反应物与至少部分所述第二反应物反应。

49. 如权利要求 46 至 47 中任一权利要求所述的方法,其包括在与所述第三反应物反应的大约同时使所述溶解或部分溶解的聚合物反应物与至少部分所述第二反应物反应。

50. 如权利要求 46 至 47 中任一权利要求所述的方法,其包括在与所述第三反应物反应之后使所述溶解或部分溶解的聚合物反应物与至少部分所述第二反应物反应。

51. 如权利要求 46 至 50 中任一权利要求所述的方法,其中所述方法还包括使所述溶解或部分溶解的聚合反应物与第四反应物反应,其中所述第四反应物包括选自以下的至少一种:多齿配体、具有受保护的氧原子的多齿配体前体、含药物的基团、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团、含稳定剂的基团和活化 PPAR γ 的药剂。

52. 如权利要求 51 所述的方法,其中所述第四反应物包含选自羟基和胺的取代基。

53. 如权利要求 51 至 52 中任一权利要求所述的方法,其包括在与所述第四反应物反应之前使所述溶解或部分溶解的聚合物反应物与至少部分所述第三反应物反应。

54. 如权利要求 51 至 52 中任一权利要求所述的方法,其包括在与所述第四反应物反应的大约同时使所述溶解或部分溶解的聚合物反应物与至少部分所述第三反应物反应。

55. 如权利要求 51 至 52 中任一权利要求所述的方法,其包括在与所述第四反应物反应之后使所述溶解或部分溶解的聚合物反应物与至少部分所述第三反应物反应。

56. 如权利要求 51 至 55 中任一权利要求所述的方法,其中所述含药物的基团与所述含铂的基团不同。

57. 如权利要求 46 至 56 中任一权利要求所述的方法,其中所述药物为抗癌药。

58. 如权利要求 57 所述的方法,其中所述抗癌药选自紫杉烷类、喜树碱和阿霉素。

59. 如权利要求 58 所述的方法,其中所述紫杉烷类选自紫杉醇和多西紫杉醇。

60. 如权利要求 59 所述的方法,其中紫杉醇在与 C2' - 碳相连的氧原子处与选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一个重复单元结合。

61. 如权利要求 59 所述的方法,其中紫杉醇在与 C7- 碳相连的氧原子处与选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一个重复单元结合。

62. 如权利要求 58 所述的方法,其中所述喜树碱类为喜树碱。

63. 如权利要求 58 所述的方法,其中所述蒽环类为阿霉素。

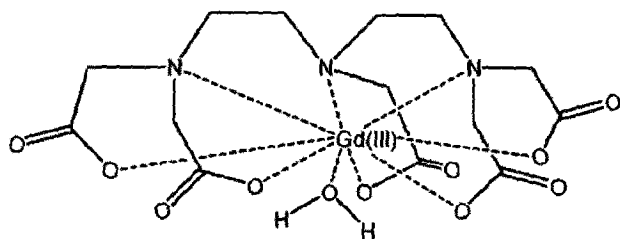
64. 如权利要求 46 至 63 中任一权利要求所述的方法,其中所述靶向剂选自精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 肽、纤连蛋白、叶酸、半乳糖、载脂蛋白、胰岛素、转铁蛋白、成纤维细胞生长因子 (FGF)、表皮生长因子 (EGF) 和抗体。

65. 如权利要求 46 至 63 中任一权利要求所述的方法,其中所述靶向剂与选自以下的受体相互作用; α_v , β_3 - 整联蛋白、叶酸、去唾液酸糖蛋白、低密度脂蛋白 (LDL)、胰岛素受体、转铁蛋白受体、成纤维细胞生长因子 (FGF) 受体、表皮生长因子 (EGF) 受体和抗体受体。

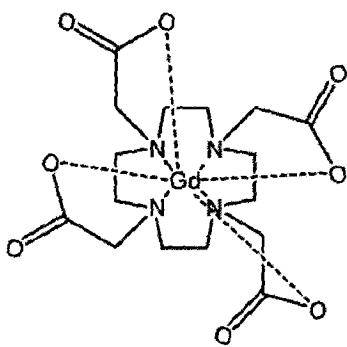
66. 如权利要求 46 至 65 中任一权利要求所述的方法,其中所述光学显像剂选自吡啶染料、香豆素染料、若丹明染料、咕吨染料、花青染料和芘染料。

67. 如权利要求 46 至 66 中任一权利要求所述的方法,其中所述磁共振显像剂包含 Gd(III) 化合物。

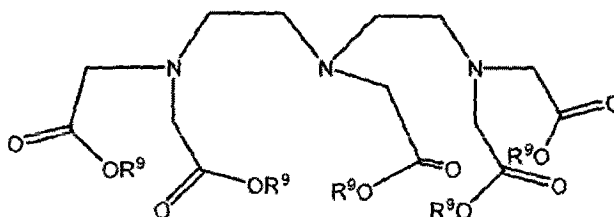
68. 如权利要求 67 所述的方法,其中所述 Gd(III) 化合物包含:



69. 如权利要求 67 所述的方法,其中所述 Gd(III) 化合物包含:

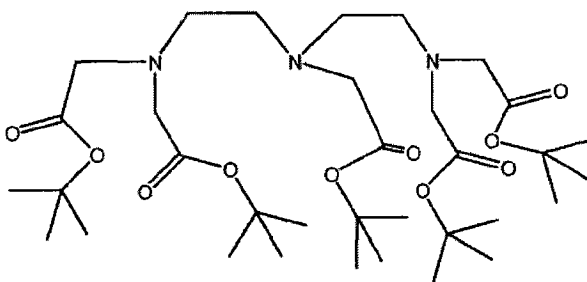


70. 如权利要求 46 至 69 中任一权利要求所述的方法,其中所述多齿配体包含:

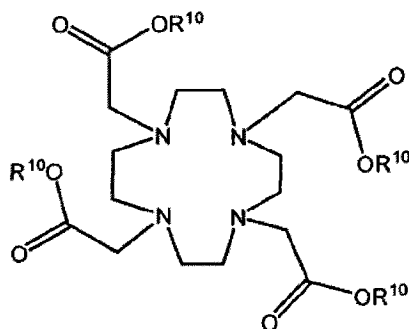


其中每一 R^9 独立地为氢、铵或碱金属。

71. 如权利要求 46 至 69 中任一权利要求所述的方法,其中所述具有受保护的氧原子的多齿配体前体包含:



72. 如权利要求 46 至 69 中任一权利要求所述的方法,其中所述多齿配体包含:



其中每一 R^{10} 独立地为氢、铵或碱金属。

73. 如权利要求 46 至 72 中任一权利要求所述的方法,其中所述稳定剂为聚乙二醇。

74. 如权利要求 44 至 73 中任一权利要求所述的方法,其还包括使所述溶解或部分溶解的聚合反应物在偶联剂的存在下反应。

75. 如权利要求 74 所述的方法,其中所述偶联剂选自 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺 (EDC)、1,3-二环己基碳二亚胺 (DCC)、1,1'-羰基-二咪唑 (CDI)、N,N'-二琥珀酰亚氨基碳酸酯 (DSC)、N-[(二甲氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基]-亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐 N-氧化物 (HATU)、2-[(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐 (HBTU)、2-[(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷

酸盐 (HCTU)、苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷基-磷六氟磷酸盐、溴代-三-吡咯烷基-磷六氟磷酸盐、2-[1H-苯并三唑-1-基]-1,1,3,3-四甲基铵四氟硼酸盐 (TBTU) 和苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP)。

76. 如权利要求 44 至 75 中任一权利要求所述的方法,其中所述溶剂为极性非质子溶剂。

77. 如权利要求 76 所述的方法,其中所述溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲亚砜 (DMSO)、N-甲基-2-吡啶酮 (NMP) 和 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAc)。

78. 如权利要求 44 至 77 中任一权利要求所述的方法,其还包括使所述溶解或部分溶解的聚合反应物在催化剂的存在下反应。

79. 如权利要求 78 所述的方法,其中所述催化剂为 4-二甲氨基吡啶 (DMAP)。

80. 治疗或改善疾病或疾病状态的方法,其包括向有需要的哺乳动物给予有效量的权利要求 1 至 42 中任一权利要求所述的聚合物结合物或权利要求 43 所述的药物组合物。

81. 如权利要求 80 所述的方法,其中所述疾病或疾病状态选自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤和黑色素瘤肿瘤。

82. 如权利要求 80 所述的方法,其中所述疾病或疾病状态选自肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌和黑色素瘤。

83. 如权利要求 80 至 82 中任一权利要求所述的方法,其还包括给予选自含 rosizitaglone 的基团和含吡格列酮的基团的一种或多种化合物。

84. 诊断疾病或疾病状态的方法,其包括向有需要的哺乳动物给予有效量的权利要求 1 至 42 中任一权利要求所述的聚合物结合物或权利要求 43 所述的药物组合物。

85. 如权利要求 84 所述的方法,其中所述疾病或疾病状态选自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤和黑色素瘤肿瘤。

86. 如权利要求 84 所述的方法,其中所述疾病或疾病状态选自肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌和黑色素瘤。

87. 使部分组织成像的方法,其包括使部分组织与有效量的权利要求 1 至 42 中任一权利要求所述的聚合物结合物或权利要求 43 所述的药物组合物接触。

88. 如权利要求 80 至 87 中任一权利要求所述的方法,其中静脉内给予所述聚合物结合物。

89. 权利要求 1 至 42 中任一权利要求所述的聚合物结合物或权利要求 43 所述的药物组合物在制备用于治疗或改善疾病或疾病状态的药物中的用途。

90. 如权利要求 89 所述的用途,其中所述疾病或疾病状态选自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤和黑色素瘤肿瘤。

91. 如权利要求 89 所述的用途,其中所述疾病或疾病状态选自肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌和黑色素瘤。

92. 如权利要求 89 至 91 中任一权利要求所述的用途,其还包括给予选自含 rosizitaglone 的基团和含吡格列酮的基团的一种或多种化合物。

93. 权利要求 1 至 42 中任一权利要求所述的聚合物结合物或权利要求 43 所述的药物组合物在制备用于诊断疾病或疾病状态中的用途。

94. 如权利要求 93 所述的用途,其中所述疾病或疾病状态选自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠

肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤和黑色素瘤肿瘤。

95. 如权利要求 93 所述的用途,其中所述疾病或疾病状态选自肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌和黑色素瘤。

96. 权利要求 1 至 42 中任一权利要求所述的聚合物结合物或权利要求 43 所述的药物组合物在制备用于使部分组织成像的药物中的用途。

97. 如权利要求 96 所述的用途,其中所述组织来自选自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤和卵巢肿瘤的肿瘤。

98. 如权利要求 89 至 97 中任一权利要求所述的用途,其中静脉内给予所述聚合物结合物。

99. 权利要求 1 至 42 中任一权利要求所述的聚合物结合物或权利要求 43 所述的药物组合物,其用于治疗或改善疾病或疾病状态。

100. 如权利要求 99 所述的聚合物结合物,其中所述疾病或疾病状态选自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤和黑色素瘤肿瘤。

101. 如权利要求 99 所述的聚合物结合物,其中所述疾病或疾病状态选自肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌和黑色素瘤。

102. 权利要求 99 至 101 中任一权利要求所述的聚合物结合物,其还包括给予选自含 rosizitaglone 的基团和含吡格列酮的基团的一种或多种化合物。

103. 权利要求 1 至 42 中任一权利要求所述的聚合物结合物或权利要求 43 所述的药物组合物,其用于诊断疾病或疾病状态。

104. 如权利要求 103 所述的聚合物结合物,其中所述疾病或疾病状态选自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤和黑色素瘤肿瘤。

105. 如权利要求 103 所述的聚合物结合物,其中所述疾病或疾病状态选自肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌和黑色素瘤。

106. 权利要求 1 至 42 中任一权利要求所述的聚合物结合物或权利要求 43 所述的药物组合物,其用于使部分组织成像。

107. 如权利要求 106 所述的聚合物结合物,其中所述组织来自选自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤和卵巢肿瘤的肿瘤。

与铂类药物结合的聚合物

[0001] 本申请要求于 2007 年 5 月 9 日提交的题为“与铂类药物结合的聚合物”的第 60/916,857 号美国临时申请的优先权；其全部内容并入本文作为参考。

[0002] 发明背景

发明领域

[0003] 本文一般地公开了具有结合于其上的铂化合物的生物相容性聚合物及其制备方法。本文所述的聚合物结合物可用于多种药物、生物分子和显像剂的递送用途。还公开了用本文所述的聚合物结合物治疗个体、诊断个体和 / 或使个体成像的方法。

[0004] 相关领域描述

[0005] 已经使用多种体系来递送药物、生物分子和显像剂。例如,这样的体系包括胶囊、脂质体、微粒、纳米颗粒和聚合物。

[0006] 已经表征和研究了多种基于聚酯的生物可降解体系。聚乳酸 (PLA)、聚羟基乙酸和它们的共聚物聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物 (PLGA) 是一些在药物递送应用的设计和性能方面被较好地表征的生物材料。参见 Uhrich, K. E. ;Cannizzaro, S. M. ;Langer, R. S. and Shakeshelf, K. M. “Polymeric Systems for Controlled Drug Release (用于药物控释的聚合物体系),” Chem. Rev. 1999, 99, 3181-3198 和 Panyam J, Labhasetwar V. “Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue (向细胞和组织递送药物和基因的生物可降解纳米颗粒),” Adv. Drug. Deliv. Rev. 2003, 55, 329-47。另外, 甲基丙烯酸 2- 羟基丙酯 (HPMA) 已经被广泛用于生产应用于药物递送的聚合物。也已经研究了基于聚原酸酯的生物可降解体系。参见 Heller, J. ;Barr, J. ;Ng, S. Y. ;Abdellauoi, K. S. and Gurny, R. “Poly(ortho esters) :synthesis, characterization, properties and uses (聚(原酸酯):合成、表征、性质和用途).” Adv. Drug Del. Rev. 2002, 54, 1015-1039。也已经研究了聚酞体系。这样的聚酞通常是生物相容的并且可以在体内降解成相对无毒的化合物, 该化合物作为代谢物从身体消除。参见 Kumar, N. ;Langer, R. S. and Domb, A. J. “Polyanhydrides :an overview (聚酞:综述),” Adv. Drug Del. Rev. 2002, 54, 889-91。

[0007] 基于氨基酸的聚合物也已经被视为新生物材料的潜在来源。已经研究了具有良好生物相容性的聚氨基酸对低分子量化合物的递送。已经确认了数量较少的聚谷氨酸和共聚物作为药物递送的候选材料。参见 Bourke, S. L. and Kohn, J. “Polymers derived from the amino acid L-tyrosine :polycarbonates, polyarylates and copolymers with poly(ethylene glycol) (衍生自氨基酸 L-酪氨酸的聚合物:聚碳酸酯、多芳基化物以及与聚(乙二醇)的共聚物).” Adv. Drug Del. Rev. ,2003, 55, 447-466。

[0008] 所给予的疏水性抗癌药和治疗蛋白及多肽的生物利用度通常很低。这样的低生物利用度可能是由于疏水性药物和水溶液的两相溶液的不相容性和 / 或这些分子通过酶降解从血液循环的快速消除。增加所给予蛋白和其它小分子药剂的有效性的一项技术需要将所给予的药剂与诸如聚乙二醇 (“PEG”) 分子的聚合物结合, 这能够在体内提供防止酶降解的保护。这样的“PEG 化 (PEGylation)”通常改善循环时间, 并因此改善所给予药剂的生物

利用度。

[0009] 然而,PEG 在某些方面有缺点。例如,因为 PEG 是直链聚合物,与支链聚合物相比,由 PEG 提供的空间保护有限。PEG 的另一缺点在于它通常容易在其两端衍生化。这限制了能够与 PEG 结合的其它官能性分子(例如那些有助于向特定组织递送蛋白和药物的分子)的数目。

[0010] 聚谷氨酸(PGA)是使疏水性抗癌药增溶的聚合物的另一选择。已经报导了与 PGA 结合的多种抗癌药。参见 Chun Li. "Poly(L-glutamic acid)-anticancer drug conjugates(聚(L-谷氨酸)-抗癌药结合物)." *Adv. Drug Del. Rev.*, 2002, 54, 695-713。然而,目前 FDA 没有批准任何一种。

[0011] 从太平洋紫杉的树皮中提取的紫杉醇是 FDA 批准用于治疗卵巢癌和乳腺癌的药物。Wani et al. "Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia* (植物抗肿瘤剂. VI. 来自短叶红豆杉的新抗白血病和抗肿瘤剂泰素的分离和结构)," *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2325-7。然而,与其它抗癌药类似,由于其疏水性和在水溶液中的难溶性,紫杉醇的生物利用度也低。使紫杉醇增溶的一种方式是将其配制在 Cremophor-EL 和无水乙醇(1 : 1, v/v) 的混合物中。Sparreboom et al. "Cremophor EL-mediated Alteration of Paclitaxel Distribution in Human Blood; Clinical Pharmacokinetic Implications (Cremophor EL 介导的紫杉醇在人类血液中分布的改变:临床药物动力学推断)," *Cancer Research*, 1999, 59, 1454-1457。该制剂目前被作为 **Taxol**[®] 上市(Bristol-Myers Squibb)。使紫杉醇增溶的另一方法是通过使用高速剪切均质化进行乳化。Constantinides et al. "Formulation Development and Antitumor Activity of a Filter-Sterilizable Emulsion of Paclitaxel (紫杉醇的可通过过滤器消毒的乳剂的配方开发和抗肿瘤活性)," *Pharmaceutical Research* 2000, 17, 175-182。最近,已经在若干临床试验中提出聚合物-紫杉醇结合物。Ruth Duncan "The Dawning era of polymer therapeutics (聚合物疗法的黎明时分)," *Nature Reviews Drug Discovery* 2003, 2, 347-360。更近地,已经将紫杉醇与人白蛋白配制成纳米颗粒并用于临床研究。Damascelli et al. "Intraarterial chemotherapy with polyoxyethylated castor oil free paclitaxel, incorporated in albumin nanoparticles (ABI-007): Phase II study of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and anal canal: preliminary evidence of clinical activity (用并入白蛋白纳米颗粒中的不含聚氧乙炔化蓖麻油的紫杉醇 (ABI-007) 进行的动脉内化疗:头颈部和肛管鳞状细胞癌患者的 II 期研究:临床活性的初步证据)." *Cancer*, 2001, 92, 2592-602 和 Ibrahim et al. "Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel (不含 Cremophor、蛋白稳定的紫杉醇纳米颗粒制剂 ABI-007 的 I 期和药物动力学研究)," *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 1038-44。目前该制剂被作为 **Abraxane**[®] 上市 (American Pharmaceutical Partners, Inc.)。

[0012] 诸如铂基药物的亲水性抗癌药是另一类临床批准的有效治疗癌症的药物。然而由于毒性,这些药物的临床应用仍然有限。已经研究了许多顺铂衍生物的治疗学,但是成功者甚少。使用铂类药物的方式之一是结合至大分子或聚合物上。参见美国专利第

5, 965, 118 号 (HPMA-寡肽-Pt);第 6, 692, 734 号 (HPMA-寡肽-酰氨基丙二酸酯-Pt);第 5, 985, 916 号 (二酰氨基-二胺聚合物-Pt);第 7, 166, 733 号 (酰氨基丙二酸酯-Pt 配合物);Haag et al., "Polymer therapeutics: Concept and application (聚合物疗法: 概念及应用)", Agnew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 1198-1215; Duncan, Ruth, "The Dawning Era of Polymer Therapeutics (聚合物疗法的黎明时分)", Nature Reviews Drugs Discovery, 2003, 2, 347-360. 使用铂类药物的另一方式是将它们并入聚合物胶束中。参见 Nishiyama et al., "Preparation and characterization of size-controlled polymeric micelle containing cis-dichlorodiammineplatinum(II) in the core (核中含有顺二氯二氨基铂的尺寸可控聚合物胶束的制备和表征)", Journal of Controlled Release, 74(2001)83-94; Nishiyama et al., "Novel cisplatin-incorporated polymeric micelles can eradicate solid tumors in mice (新型并入顺铂的聚合物胶束能够根除小鼠中的实体瘤)", Cancer Research, 63, December 15, 2003, 8977-8983. Uchino et al., "Cisplatin-incorporating polymeric micelles (NC-6004) can reduce nephrotoxicity and neurotoxicity of cisplatin in rats (并入顺铂的聚合物胶束 (NC-6004) 能够降低大鼠中顺铂的肾毒性和神经毒性)", British Journal of Cancer, 93(2005), 678-687. 然而, 虽然已提议将聚合物-铂结合物作为增加溶解度和降低全身毒性的方式, 但是已经成功进入临床研究者甚少, 而且已经在体内显示显著效果者甚少。失败曾是由于缺乏生物相容性, 所提议的载体的毒性, 缺乏抗肿瘤活性和 / 或其它问题。因此, 仍然需要寻求配制和使用铂类药物来治疗癌症的有效方式。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明人已经发现了能够与诸如含铂药物的含铂化合物结合的一系列新颖的聚谷氨酸盐-氨基酸。还可以将诸如显像剂、靶向剂和 / 或其它药物的许多药剂与聚谷氨酸盐-氨基酸结合。在某些实施方案中, 聚合物和所得结合物优先在某些组织 (例如肿瘤组织) 和 / 或某些受体中积聚, 因此可用于向身体的特定部分 (例如肿瘤) 递送药物 (例如抗癌药, 包括含铂抗癌药) 和 / 或显像剂。在某些实施方案中, 聚合物和所得聚合物结合物能够形成纳米颗粒, 所述纳米颗粒通过将显像剂、靶向剂、磁共振显像剂和 / 或药物以分子水平分散而使其在水体系中有效增溶, 从而增加功能性和 / 或生物利用度。

[0015] 本文所述的一实施方案涉及聚合物结合物, 其能够包含选自本文所述的通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元, 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 能够各自独立地为氧或 NR^7 , 其中 R^7 能够为氢或 C_{1-4} 烷基; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 能够各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{6-20} 芳基、铵基、碱金属、多齿配体、具有受保护的氧原子的多齿配体前体、含铂的基团、含药物的基团、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团和含稳定剂的基团; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至少一个为含铂的基团; m 、 n 和 o 能够各自独立地为 1 或 2; 并且 s 、 t 和 u 能够各自独立地为 0 或 ≥ 1 , 其中 $s+t+u \geq 1$ 。

[0016] 本文所述的另一实施方案涉及制备聚合物结合物的方法, 其能够包括将包含本文所述的通式 (V) 重复单元的聚合反应物溶解或部分溶解在溶剂中以形成溶解或部分溶解的聚合反应物; 其中 z 能够独立地为 1 或 2; A^7 和 A^8 能够为氧; 并且 R^{11} 和 R^{12} 能够各自独立地选自氢、铵和碱金属; 以及使溶解或部分溶解的聚合反应物与第二反应物反应, 其中第二反应物包含含铂的基团。

[0017] 本文所述的另一实施方案涉及组合物,其能够包含本文所述的聚合物结合物,并且还包含选自药物可接受的赋形剂、载体和稀释剂中的至少一种。

[0018] 本文所述的另一实施方案涉及治疗或改善疾病或疾病状态的方法,其能够包括向有需要的哺乳动物给予有效量的本文所述的聚合物结合物。

[0019] 另一实施方案提供了诊断疾病或疾病状态的方法,其能够包括向哺乳动物给予有效量的本文所述的聚合物结合物。

[0020] 另一实施方案提供了使部分组织成像的方法,其能够包括使部分组织与有效量的本文所述的聚合物结合物接触。

[0021] 下面将更详细地描述这些和其它实施方案。

[0022] 优选实施方案详述

[0023] 除非另外定义,本文使用的所有技术术语和科学术语与本领域普通技术人员通常理解的意思相同。除非另外指明,本文引用的所有专利、申请、已公开的申请和其它出版物以引用的方式整体并入本文。如果本文的术语存在多种定义,除非另外指明,本节中的那些定义占优势。

[0024] 术语“酯”在本文中以其通常的含义使用,并因此包含具有式 $-(R)_n-COOR'$ 的化学部分,其中 R 和 R' 独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳连接)和杂脂环基(通过环碳连接),并且其中 n 是 0 或 1。

[0025] 术语“酰胺”在本文中以其通常的含义使用,并因此包含具有式 $-(R)_n-C(O)NHR'$ 或 $-(R)_n-NHC(O)R'$ 的化学部分,其中 R 和 R' 独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳连接)和杂脂环基(通过环碳连接),并且其中 n 是 0 或 1。酰胺可以被包括在与本文所述的药物分子连接的氨基酸或肽分子中,从而形成前药。

[0026] 本文公开的化合物上的任何胺、羟基或羧基侧链都能够被酯化或酰胺化。用来实现该目标的操作和具体基团是本领域技术人员已知的,并能够容易地在诸如 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基团), 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 的参考文献来源中找到,将其整体并入本文。

[0027] 本文使用的“烷基”是指包含完全饱和(无双键和三键)的烃基团的直链或支链烃链。烷基可以包含 1 至 20 个碳原子(每当出现在本文中,诸如“1 至 20”的数字范围是指给定范围内的每一整数;例如“1 至 20 个碳原子”意指烷基可以由 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等直至并包括 20 个碳原子组成,尽管本定义也涵盖没有指定数字范围的术语“烷基”的情况)。烷基还可以是包含 1 至 10 个碳原子的中等大小的烷基。烷基还能够是包含 1 至 5 个碳原子的低级烷基。可以将化合物的烷基指定为“C₁-C₄ 烷基”或类似的指定。仅以实例的方式,“C₁-C₄ 烷基”表明在烷基链中存在一至四个碳原子,即,烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

[0028] 烷基可以被取代或不被取代。当被取代时,取代基是一个或多个各自独立地选自以下的基团:烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、杂芳烷基、(杂脂环基)烷基、羟基、受保护的羟基、烷氧基、芳氧基、酰基、酯、巯基、烷基硫代、芳基硫代、氰基、卤素、羰基、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰氨基、N-磺酰氨基、C-羧基、受保护的 C-羧

基、O-羧基、异氰酸根合、氰硫基、异硫氰基、硝基、甲硅烷基、炔硫基、亚硫酰基、磺酰基、卤代烷基（例如单、双和三卤代烷基）、卤代烷氧基（例如单、双和三卤代烷氧基）、三卤代甲磺酰基、三卤代甲磺酰氨基和包括单取代和双取代氨基在内的氨基，及其受保护的衍生物。每当取代基被描述为“任选取代的”时，该取代基可以被上述取代基之一取代。

[0029] 本文使用的“芳基”是指具有充分离域的 π 电子系统的碳环（所有碳）单环或多环芳香环体系。芳基的实例包括但不限于苯、萘和蒽。本发明的芳基可以被取代或不被取代。当被取代时，除非另外指明取代基团，氢原子被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、杂芳烷基、（杂脂环基）烷基、羟基、受保护的羟基、烷氧基、芳氧基、酰基、酯、巯基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰氨基、N-磺酰氨基、C-羧基、受保护的C-羧基、O-羧基、异氰酸根合、氰硫基、异硫氰基、硝基、甲硅烷基、炔硫基、亚硫酰基、磺酰基、卤代烷基（例如单、二和三卤代烷基）、卤代烷氧基（例如单、二和三卤代烷氧基）、三卤代甲磺酰基、三卤代甲磺酰氨基和包括单取代和双取代氨基在内的氨基，及其受保护的衍生物。

[0030] “顺磁性金属螯合物”是其中配体与顺磁性金属离子结合的络合物。实例包括但不限于1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-Gd(III)、DOTA-钆-88、DOTA-镱-111、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)-Gd(III)、DTPA-钆-88、DTPA-镱-111。

[0031] “多齿配体”是本身能够经由两个或多个连接点通过例如配位共价键与金属离子结合的配体。多齿配体的实例包括但不限于二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)、(1,2-乙二胺)四乙酸盐(EDTA)、乙二胺、2,2'-联吡啶(bipy)、1,10-菲咯啉(phen)、1,2-双(联苯膦基)乙烷(DPPE)、2,4-戊烷二酮(acac)和草酸盐(ox)。

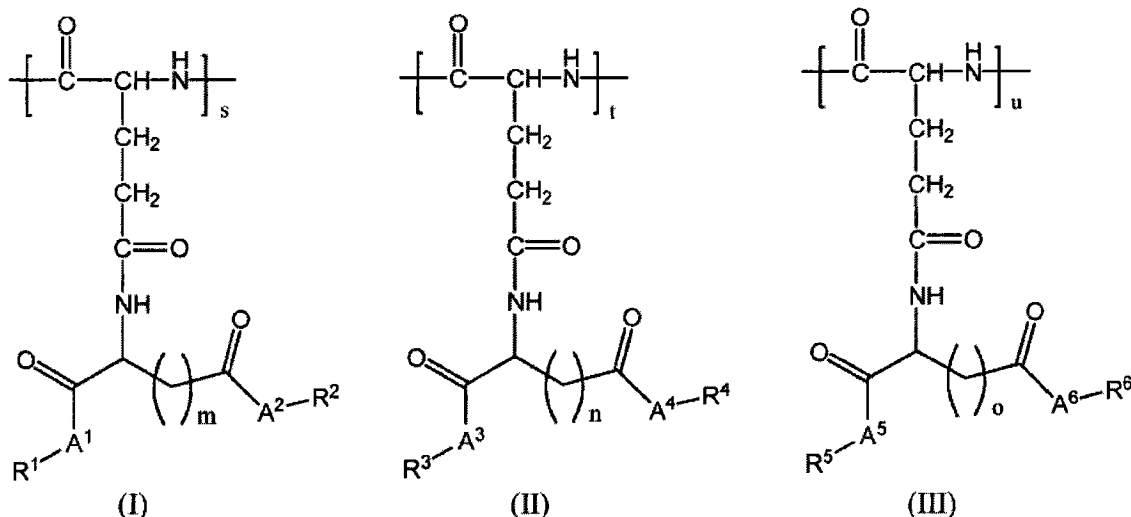
[0032] “具有受保护的氧原子的多齿配体前体”是包含用适当保护基团保护的氧原子的多齿配体，所述氧原子如羧基的单键结合的氧原子。适当的保护基团包括但不限于低级烷基、苄基和甲硅烷基。

[0033] “稳定剂”是通过使载体-药物结合物更耐水解酶和免疫原性更低以提高其在体内的生物利用度和/或延长其半衰期的取代基。示例性稳定剂是聚乙二醇(PEG)。

[0034] 应当理解，在具有一个或多个手性中心的本文所述的任何化合物中，如果没有明确指明绝对立体化学，则每一中心可以独立地为R-构型或S-构型或其混合物。因此，本文提供的化合物可以是光学纯的或是立体异构混合物。此外，应当理解，在含有一个或多个产生能够被定义为E或Z的几何异构体的双键的本文所述的任何化合物中，每一双键可以独立为E或Z。类似地，还旨在包括所有互变异构形式。

[0035] 一实施方案提供了聚合物结合物，其能够包含选自通式(I)、通式(II)和通式(III)的至少一种重复单元：

[0036]



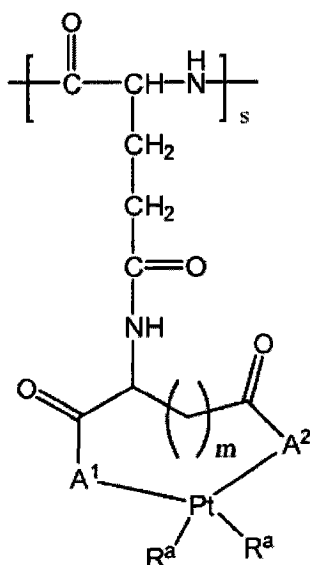
[0037] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 能够各自独立地为氧或 NR^7 ，其中 R^7 能够为氢或 C_{1-4} 烷基； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 能够各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{6-20} 芳基、铵基、碱金属、多齿配体、具有受保护的氧原子的多齿配体前体、含铂的基团、含药物的基团、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团和含稳定剂的基团； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至少一个能够为含铂的基团； m 、 n 和 o 能够各自独立地为 1 或 2；并且 s 、 t 和 u 能够各自独立地为 0 或 ≥ 1 ，其中 $s+t+u \geq 1$ 。

[0038] 含铂的基团可以包含任何含铂的化合物。在一实施方案中，含铂的基团包含抗癌药。在一实施方案中，抗癌药能够选自顺铂（cDDP 或顺二胺二氯化铂）、卡铂、奥沙利铂及其组合。

[0039] 顺铂被用于治疗多种疾病状态。例如，顺铂能够用于治疗睾丸、卵巢和头颈部肿瘤。卡铂为顺铂类似物，其中氯化物配体被 1,1-环丁烷-二羧酸螯合物代替。奥沙利铂为另一种顺铂类似物，其中氨配体被反式-1R,2R-二氨基环己烷（1R,2R-DACH）螯合物代替并且氯化物配体被草酸螯合物代替。这些小分子铂配合物与本文所述聚合物的结合提供了能够使铂类药物靶向肿瘤组织的方式。

[0040] 可以使含铂的基团与聚合物结合的方式能够变化。在一实施方案中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中仅有一个能够为含铂的基团。在另一实施方案中，能够将含铂的基团连接至 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 中的两个或更多个。例如，可以将含铂的基团连接至 A^1 和 A^2 ，连接至 A^3 和 A^4 ，或连接至 A^5 和 A^6 。在一实施方案中， s 能够为 1 或更大并且 t 和 u 能够为 0。在一实施方案中，能够将含铂的基团连接至 A^1 和 A^2 。例如，通式 (I) 重复单元可以具有以下结构：

[0041]



[0042] 其中每一 R^a 能够独立地选自单烷基胺、二烷基胺、单芳基胺和二芳基胺。

[0043] 在另一实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的两个或更多个能够为含铂的基团, 其中含铂的基团存在于一个以上的通式 (I)、(II) 和 (III) 重复单元中。在一实施方案中, $s+t$ 能够为 2 或更大。在一实施方案中, 能够将含铂的基团连接至 A^2 和 A^3 。在另一实施方案中, 能够将含铂的基团连接至 A^2 和 A^4 。在另一实施方案中, 能够将含铂的基团连接至 A^1 和 A^3 。在将含铂的基团连接至通式 (I) 和通式 (II) 的实施方案中, u 能够 ≥ 1 。在一实施方案中, R^5 和 R^6 中的至少一个能够为含药物的基团, 其中含铂的基团与含药物的基团不同。在一实施方案中, R^5 和 R^6 中的至少一个能够选自多齿配体、具有受保护的氧原子的多齿配体前体、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团和含稳定剂的基团。

[0044] 在一实施方案中, 聚合物结合物能够包含可交联单元。在一实施方案中, 可交联单元能够与另一聚合物链或支链进行反应以形成共价键。在一实施方案中, 可交联单元能够包含铂。在一实施方案中, 聚合物结合物能够包含交联单元。在一实施方案中, 交联单元能够在另一聚合物链或支链与另一聚合物链或支链之间形成共价键。在一实施方案中, 交联单元能够包含铂。

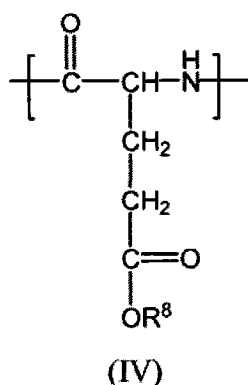
[0045] 在一实施方案中, $s+t$ 能够为 2 或更大, u 能够为 0, 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个能够为含铂的基团, 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个能够为含药物的基团, 其中含铂的基团与含药物的基团不同。

[0046] 在一实施方案中, $s+t$ 能够为 2 或更大, u 能够为 0, 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个能够为含铂的基团, 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个能够选自多齿配体、具有受保护的氧原子的多齿配体前体、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团和含稳定剂的基团。

[0047] 在一实施方案中, $s+t+u$ 能够为 3。在一实施方案中, R^5 和 R^6 能够独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{6-20} 芳基、铵基和碱金属。

[0048] 在包含选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元的聚合物结合物中可以包含多种其它重复单元。一实施方案提供了本文所述的聚合物结合物, 其还能够包含通式 (IV) 重复单元:

[0049]



[0050] 其中 R^8 能够为氢、铵或碱金属。如果 R^8 基团为氢，则通式 (IV) 重复单元为谷氨酸重复单元。

[0051] 与聚合物结合的铂的量可以在宽范围内变化。在一实施方案中，基于铂与聚合物结合物的质量比（聚合物结合物中铂所占的重量），聚合物结合物能够包含总量为约 0.5% 至约 50%（重量 / 重量）的铂。在一实施方案中，基于铂与聚合物结合物的质量比，聚合物结合物能够包含约 1% 至约 40%（重量 / 重量）的铂。在一实施方案中，基于铂与聚合物结合物的质量比，聚合物结合物能够包含约 1% 至约 30%（重量 / 重量）的铂。在一实施方案中，基于铂与聚合物结合物的质量比，聚合物结合物能够包含约 1% 至约 20%（重量 / 重量）的铂。在一实施方案中，基于铂与聚合物结合物的质量比，聚合物结合物能够包含约 1% 至约 10%（重量 / 重量）的铂。

[0052] 在一实施方案中，聚合物结合物能够包含药剂、多齿配体和多齿配体前体中的至少一个。在一实施方案中，药剂能够包括选自药物、靶向剂、光学显像剂、磁共振显像剂和稳定剂中的任意一种或多种。

[0053] 含药物的基团、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团、含多齿配体的基团、含多齿配体前体的基团、含稳定剂的基团和含铂的基团中的一种或多种可以以多种不同方式与聚合物结合。在某些实施方案中，前述化合物能够直接与诸如通式 (I)、(II) 和 / 或 (III) 重复单元的聚合物连接。在一实施方案中，含药物的基团、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团、含多齿配体的基团、含多齿配体前体的基团、含稳定剂的基团和含铂的基团中的一种或多种能够直接与聚合物连接。在一实施方案中，含药物的基团、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团、含多齿配体的基团、含多齿配体前体的基团、含稳定剂的基团和含铂的基团中的一种或多种能够通过药剂或药物中的氧、硫、氮和 / 或碳原子直接与聚合物连接。在其它实施方案中，含药物的基团、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团、含多齿配体的基团、含多齿配体前体的基团、含稳定剂的基团和含铂的基团中的一种或多种还能够包含连接基团。在一实施方案中，含药物的基团、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团、含多齿配体的基团、含多齿配体前体的基团、含稳定剂的基团中的一种或多种还能够包含连接基团。在一实施方案中，含铂的基团还能够包含连接基团。连接基团是将例如药剂（或包含药剂的化合物）与聚合物连接的基团。在一实施方案中，能够通过连接基团将前述化合物中的一种或多种与诸如通式 (I)、(II) 和 / 或 (III) 重复单元的聚合物连接。连接基团可以较小。例如，连接基团可以包含胺、酰胺、醚、酯、羟基、羰基或硫醚基。或者，连接基团可以较大。例如，连接基团可以包含烷基、醚基、芳基、芳基 (C_{1-6}

烷基) (例如苯基 $-(CH_2)_{1-4}-$)、杂芳基或杂芳基 (C_{1-6} 烷基)。在一实施方案中,连接物能够为 $-NH(CH_2)_{1-4}-NH-$ 。在另一实施方案中,连接物能够为 $-(CH_2)_{1-4}-$ 芳基 $-NH-$ 。连接基团能够在任何适当的位置与含药物的基团、含靶向剂的基团、含光学显像剂的基团、含磁共振显像剂的基团、含多齿配体的基团、含多齿配体前体的基团、含稳定剂的基团和含铂的基团中的一种或多种连接。例如,连接基团能够在前述化合物之一的碳处取代氢而连接。能够使用本领域技术人员已知的方法将连接基团引入化合物中。

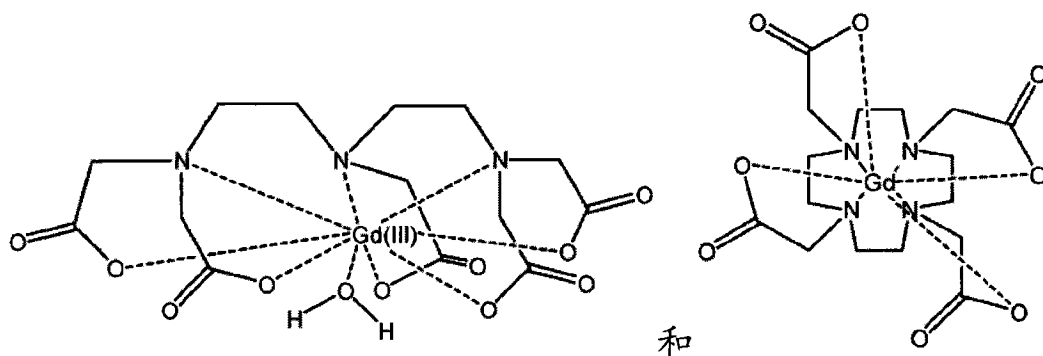
[0054] 药剂可以包含任何类型的活性化合物。在一实施方案中,药剂可以包含光学显像剂。在某些实施方案中,光学显像剂能够选自吡啶染料、香豆素染料、若丹明染料、咕吨染料、花青染料和芘染料中的一种或多种。例如,具体的光学显像剂可以包括德克萨斯红、Alexa **Fluor**®染料、**BODIPY**®染料、荧光素、Oregon **Green**®染料和 RhodamineGreen™染料,其可商购或者很容易通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0055] 在另一实施方案中,药剂可以包含药物。在一实施方案中,药剂可以包含抗癌药。在一实施方案中,抗癌药可以选自紫杉烷类、喜树碱类 (camptotheca) 和蒽环类 (anthracycline)。当药剂包含紫杉烷类时,优选紫杉烷类是紫杉醇或多西紫杉醇。紫杉醇可以经由紫杉醇的 C2'- 碳在氧原子处与选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元结合。或者或此外,紫杉醇可以经由紫杉醇的 C7- 碳在氧原子处与选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元结合。当抗癌药是喜树碱类时,优选喜树碱。在一实施方案中,当抗癌药是蒽环类时,其能够为阿霉素。

[0056] 在另一实施方案中,药剂可以包括靶向剂。在优选实施方案中,靶向剂能够为选自精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 肽、纤连蛋白、叶酸盐、半乳糖、载脂蛋白、胰岛素、转铁蛋白、成纤维细胞生长因子 (FGF)、表皮生长因子 (EGF) 和抗体中的一种或多种。在另一优选实施方案中,靶向剂能够与选自以下的受体相互作用: α_v , β_3 - 整合蛋白、叶酸盐、去唾液酸糖蛋白、低密度脂蛋白 (LDL)、胰岛素受体、转铁蛋白受体、成纤维细胞生长因子 (FGF) 受体、表皮生长因子 (EGF) 受体和抗体受体。在一实施方案中,精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 肽是环 (fKRGD)。

[0057] 在另一实施方案中,药剂能够包括磁共振显像剂。在一实施方案中,磁共振显像剂能够包括顺磁性金属化合物。例如,磁共振显像剂可以包含 Gd(III) 化合物。在一实施方案中,Gd(III) 化合物能够选自:

[0058]

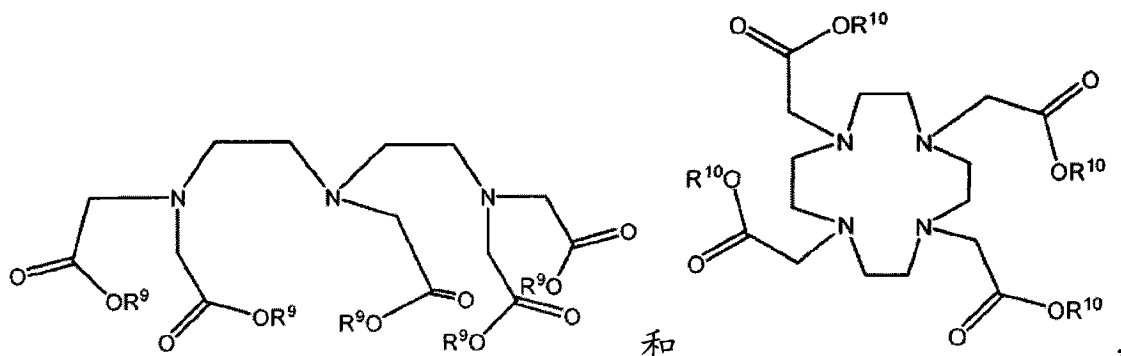


[0059] 在另一实施方案中,药剂能够包括稳定剂。在优选实施方案中,稳定剂能够为聚乙二醇。

[0060] 在另一实施方案中,聚合物结合物能够包括多齿配体。在一实施方案中,多齿配体

能够与顺磁性金属反应形成磁共振显像剂。多齿配体可以包含若干羧酸和 / 或羧酸盐基团。在一实施方案中,多齿配体能够选自:

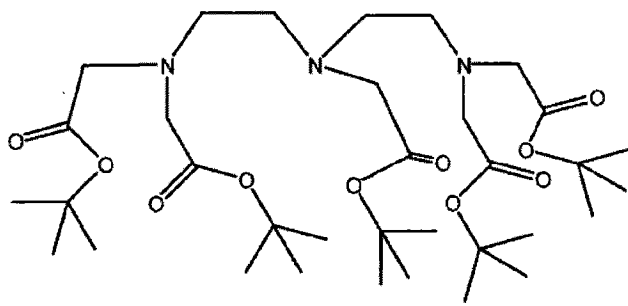
[0061]



[0062] 其中每一 R^9 和每一 R^{10} 能够独立地为氢、铵或碱金属。

[0063] 在另一实施方案中,聚合物结合物能够包括多齿配体前体。在这样的实施方案中,多齿配体的氧原子被适当的保护基团保护。适当的保护基团包括但不限于低级烷基、苄基和甲硅烷基。具有保护基团的多齿配体前体的一实例提供如下:

[0064]



[0065] 在一实施方案中, m 、 n 或 o 中的至少一个能够为 1。在一实施方案中, m 、 n 或 o 中的至少一个为 2。

[0066] 在某些实施方案中,本文所述的聚合物包含碱金属,例如锂 (Li)、钠 (Na)、钾 (K)、铷 (Rb) 和铯 (Cs)。在一实施方案中,碱金属可以为钠或钾。在一实施方案中,碱金属能够为钠。

[0067] 聚合物中存在的诸如药物、靶向剂、光学显像剂、磁共振显像剂和 / 或稳定剂的药剂的量能够在宽范围内变化。此外,聚合物中存在的配体或配体前体的量能够在宽范围内变化。在一实施方案中,基于药剂、配体和 / 或配体前体与聚合物结合物的质量比 (药剂、配体和 / 或配体前体在聚合物结合物中所占的重量),聚合物结合物能够包含约 0.1% 至约 50% (重量 / 重量) 的药剂、配体和 / 或配体前体。在一实施方案中,基于药剂、配体和 / 或配体前体与聚合物结合物的质量比,聚合物结合物能够包含约 1% 至约 40% (重量 / 重量) 的药剂、配体和 / 或配体前体。在一实施方案中,基于药剂、配体和 / 或配体前体与聚合物结合物的质量比,聚合物结合物能够包含约 1% 至约 30% (重量 / 重量) 的药剂、配体和 / 或配体前体。在一实施方案中,基于药剂、配体和 / 或配体前体与聚合物结合物的质量比,聚合物结合物能够包含约 1% 至约 20% (重量 / 重量) 的药剂、配体和 / 或配体前体。在一实施方案中,基于药剂、配体和 / 或配体前体与聚合物结合物的质量比,聚合物结合物能够包含约 1% 至约 10% (重量 / 重量) 的药剂、配体和 / 或配体前体。在一实施方案中,

基于药剂、配体和 / 或配体前体与聚合物结合物的质量比, 聚合物结合物能够包含约 5% 至约 40% (重量 / 重量) 的药剂、配体和 / 或配体前体。在一实施方案中, 基于药剂、配体和 / 或配体前体与聚合物结合物的质量比, 聚合物结合物能够包含约 10% 至约 30% (重量 / 重量) 的药剂、配体和 / 或配体前体。在一实施方案中, 基于药剂、配体和 / 或配体前体与聚合物结合物的质量比, 聚合物结合物能够包含约 20% 至约 40% (重量 / 重量) 的药剂、配体和 / 或配体前体。在一实施方案中, 基于药剂、配体和 / 或配体前体与聚合物结合物的质量比, 聚合物结合物能够包含约 30% 至约 50% (重量 / 重量) 的药剂、配体和 / 或配体前体。

[0068] 包含通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 重复单元中的至少两种的聚合物为包含两种或更多种不同重复单元的共聚物。此外, 包含通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 重复单元中的至少一种的聚合物可以为包含非通式 (I)、通式 (II) 或通式 (III) 的其它重复单元的共聚物。通式 (I) 重复单元的数目、通式 (II) 重复单元的数目和通式 (III) 重复单元的数目能够各自独立地进行选择并可以在宽范围内变化。在一实施方案中, 通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 中任一种重复单元的数目为约 50 至约 5,000, 并且更优选为约 100 至约 2,000。

[0069] 基于重复单元的总数, 聚合物结合物中通式 (I) 重复单元的百分数可以在宽范围内变化。在一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含高至约 100 摩尔% 的通式 (I) 重复单元。在一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含约 1 摩尔% 至约 99 摩尔% 的通式 (I) 重复单元。在一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含约 1 摩尔% 至约 50 摩尔% 的通式 (I) 重复单元。在一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含约 1 摩尔% 至约 30 摩尔% 的通式 (I) 重复单元。在一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含约 1 摩尔% 至约 20 摩尔% 的通式 (I) 重复单元。在另一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含约 1 摩尔% 至约 10 摩尔% 的通式 (I) 重复单元。

[0070] 基于重复单元的总数, 聚合物结合物中通式 (II) 重复单元的百分数也可以在宽范围内变化。在一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含高至约 100 摩尔% 的通式 (II) 重复单元。在一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含约 1 摩尔% 至约 99 摩尔% 的通式 (II) 重复单元。在一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含约 1 摩尔% 至约 50 摩尔% 的通式 (II) 重复单元。在一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含约 1 摩尔% 至约 30 摩尔% 的通式 (II) 重复单元。在一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含约 1 摩尔% 至约 20 摩尔% 的通式 (II) 重复单元。在另一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含约 1 摩尔% 至约 10 摩尔% 的通式 (II) 重复单元。

[0071] 同样, 基于重复单元的总数, 聚合物结合物中通式 (III) 重复单元的百分数可以在宽范围内变化。在一实施方案中, 基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数, 聚合物结合物可以包含高至约 100 摩尔% 的通式 (III) 重复单元。在一实施方案中, 基于聚合物结合物

中重复单元的总摩尔数,聚合物结合物可以包含约 1 摩尔%至约 99 摩尔%的通式 (III) 重复单元。在一实施方案中,基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数,聚合物结合物可以包含约 1 摩尔%至约 50 摩尔%的通式 (III) 重复单元。在一实施方案中,基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数,聚合物结合物可以包含约 1 摩尔%至约 30 摩尔%的通式 (III) 重复单元。在一实施方案中,基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数,聚合物结合物可以包含约 1 摩尔%至约 20 摩尔%的通式 (III) 重复单元。在另一实施方案中,基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数,聚合物结合物可以包含约 1 摩尔%至约 10 摩尔%的通式 (III) 重复单元。

[0072] 在某些实施方案中,聚合物可以包含通式 (IV) 重复单元。基于重复单元的总数,聚合物结合物中通式 (IV) 重复单元的百分数可以在宽范围内变化。在一实施方案中,基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数,聚合物结合物可以包含高至约 99 摩尔%的通式 (IV) 重复单元。在一实施方案中,基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数,聚合物结合物可以包含约 1 摩尔%至约 99 摩尔%的通式 (IV) 重复单元。在一实施方案中,基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数,聚合物结合物可以包含约 1 摩尔%至约 50 摩尔%的通式 (IV) 重复单元。在一实施方案中,基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数,聚合物结合物可以包含约 1 摩尔%至约 30 摩尔%的通式 (IV) 重复单元。在一实施方案中,基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数,聚合物结合物可以包含约 1 摩尔%至约 20 摩尔%的通式 (IV) 重复单元。在另一实施方案中,基于聚合物结合物中重复单元的总摩尔数,聚合物结合物可以包含约 1 摩尔%至约 10 摩尔%的通式 (IV) 重复单元。

[0073] 在一实施方案中,本文所述的聚合物结合物(例如包含通式 (I)、通式 (II) 和 / 或通式 (III) 单元的聚合物结合物)还能够包含能够活化 PPAR γ 的试剂。适当的试剂包括但不限于 rosizitaglone 和吡格列酮。能够以多种方式将能够活化 PPAR γ 的试剂包含在本文所述的聚合物结合物中。例如,能够活化 PPAR γ 的试剂能够与聚合物结合物(例如包含通式 (I)、通式 (II) 和 / 或通式 (III) 单元的聚合物结合物)直接共价结合或通过本文所述的那些连接基团共价结合。或者,能够将能够活化 PPAR γ 的试剂非共价地封装或部分封装在本文所述的聚合物结合物的聚合物基质中。

[0074] 在一实施方案中,能够将铂化合物非共价地封装或部分封装在本文所述的聚合物结合物的聚合物基质中。例如,本文所述的聚合物结合物可以以多种形式存在,包括颗粒、薄片、杆、纤维、膜、泡沫、悬浮剂(液体或固体中)、凝胶、固体或液体。这些不同形式的尺寸和形状没有限制。可以将诸如顺铂、卡铂和奥沙利铂的游离的非结合铂化合物与形成基质的本文所述的聚合物结合物混合,并且非共价地封装或部分封装在其中。

[0075] 在一实施方案中,可以选择药剂的量以及通式 (I)、通式 (II) 和 / 或通式 (III) 重复单元的百分数以有利地控制所得聚合物结合物的溶解度。例如,在优选实施方案中,能够选择药剂的量以及通式 (I)、通式 (II) 和 / 或通式 (III) 重复单元的百分数,使得聚合物结合物在所关注的具体 pH 下和 / 或 pH 范围内可溶(或难溶)。在某些实施方案中,还能够选择聚合物的分子量以控制溶解度。得知本文提供的指导的本领域技术人员能够使用常规试验以确定导致具有期望溶解度特性的聚合物结合物的适当药剂量以及通式 (I)、通式 (II) 和 / 或通式 (III) 重复单元的百分数。根据应用,对溶解度进行这样的控制可以是有利的。例如,本文提供的聚合物结合物的实施方案可用于为用别的方式溶解度差的抗癌药提供改

善的向选定组织的递送,优选减少不期望的副作用,和/或可以减少个体需要服用抗癌药的频率。

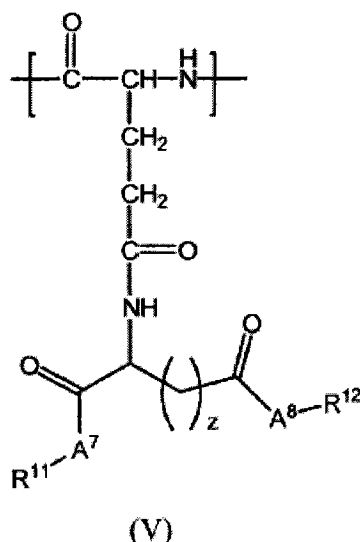
[0076] 能够优选对药剂的量以及通式 (I)、通式 (II) 和/或通式 (III) 重复单元的百分数进行选择以使聚合物结合物的溶解度大于包含基本相同量的相同药剂的对照聚谷氨酸结合物的溶解度。在一实施方案中,聚合物结合物的溶解度大于对照聚谷氨酸结合物的溶解度。通过形成在约 22°C 的 0.9 重量%的 NaCl 水溶液中包含至少 5mg/mL 聚合物结合物的聚合物结合物溶液,并测定光学透明度来测量溶解度。可以用比浊法测定光学透明度,例如通过目视观察或通过本领域技术人员已知的适当仪器方法。将所得溶解度与类似形成的聚谷氨酸结合物溶液的溶解度进行的比较显示了溶解度的改善,这由较宽的 pH 值范围内的更高光学透明度证明。因此,当在约 22°C 的 0.9 重量%的 NaCl 水溶液中包含至少 5mg/mL 聚合物结合物的测试聚合物结合物溶液在较宽的 pH 范围内比对照测试聚谷氨酸结合物溶液具有更高的光学透明度时,聚合物结合物的溶解度大于包含基本相同量的药剂的对照聚谷氨酸结合物的溶解度。本领域技术人员会理解,“对照”聚谷氨酸结合物是这样的对照物质,其中结合物的聚合部分的分子量同与其相比较的对象聚合物结合物(包含通式 (I)、通式 (II) 和/或通式 (III) 重复单元)的分子量大致相同。

[0077] 聚合物结合物能够包含一个或多个手性碳原子。手性碳(其可以由星号 * 表示)能够具有 *rectus*(右手)构型或 *sinister*(左手)构型,并因此重复单元可以是外消旋的、对映异构的或对映异构体富集的。除非另外指明,本文中其它位置所用的符号“n”和“*” (表示手性碳)与上述含义相同。

[0078] 可以以多种方式制备包含选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元的聚合物。在一实施方案中,能够将聚合反应物溶解或部分溶解在溶剂中形成溶解或部分溶解的聚合反应物。然后能够使该溶解或部分溶解的聚合反应物与第二反应物反应形成中间产物,或者在某些实施方案中,形成包含选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元的聚合物。在一实施方案中,第二反应物能够包含含铂的基团。在一实施方案中,含铂的基团能够为包含顺铂的基团。在一实施方案中,含铂的基团能够为包含卡铂的基团。在一实施方案中,含铂的基团能够为包含奥沙利铂的基团。在一实施方案中,可以将包含顺铂的基团、包含卡铂的基团和包含奥沙利铂的基团的各种组合与本文所述的聚合物结合。

[0079] 聚合反应物可以包含任何能够形成包含选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元的聚合物的适当材料。在一实施方案中,聚合反应物可以包含通式 (V) 重复单元:

[0080]



[0081] 其中 z 能够独立地为 1 或 2; A^7 和 A^8 为氧; 并且 R^{11} 和 R^{12} 能够各自独立地选自氢、铵和碱金属。

[0082] 在一实施方案中, 能够使溶解或部分溶解的聚合反应物与第二反应物反应, 其中第二反应物包含含铂的基团。在一实施方案中, 第二反应物能够包含选自羟基和胺的取代基。

[0083] 在一实施方案中, 含铂的基团能够为抗癌药。在一实施方案中, 含铂的基团能够为顺铂。在一实施方案中, 含铂的基团能够为卡铂。在一实施方案中, 含铂的基团能够为奥沙利铂。

[0084] 可以以多种方式形成诸如顺铂、卡铂和奥沙利铂的游离(未结合的)铂化合物与本文所述的聚合物结合物的混合物, 以形成例如基质, 其中某些或全部铂化合物非共价地封装或部分封装在所述基质中。这样的混合物可以含有例如结合的药物和未结合的药物两者。可以将聚合物结合物溶解或部分溶解在多种溶剂中以便准备与含铂基团混合。在一实施方案中, 溶剂能够包括诸如极性溶剂的亲水性溶剂。适当的极性溶剂包括质子溶剂, 如水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、甲酸和乙酸。其它适当的极性溶剂包括非质子溶剂, 如丙酮、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、四氢呋喃和 1,4-二噁烷。在一实施方案中, 溶剂能够为水性溶剂, 例如水。

[0085] 通过使用常规机械技术, 可以进一步帮助将聚合物结合物溶解或部分溶解在溶剂中。例如, 可以将聚合物结合物在溶剂中摇动或搅拌以促使溶解或部分溶解。在一实施方案中, 对聚合物和溶剂进行声处理。声处理是施加诸如超声能量的声音能量以搅拌样品中的颗粒的操作。可以使用例如超声波浴或超声波探针进行声处理。可以通过改变机械摇动或搅拌的强度和持续时间或声处理条件来控制聚合物的溶解程度。摇动、搅拌或声处理可以进行任何长的持续时间。例如, 对混合物的声处理可以持续数秒至数小时。在一实施方案中, 能够对聚合物结合物在溶剂中进行声处理约 1 分钟至约 10 分钟。在一实施方案中, 能够对聚合物结合物在溶剂中进行声处理约 5 分钟。

[0086] 在一实施方案中, 能够将含铂的基团添加至聚合物结合物溶液中。在将含铂的基团与聚合物结合物混合之前, 可以将其或不将其溶解或部分溶解在溶剂中。如果将含铂的基团溶解或部分溶解在溶剂中, 则溶剂可以包括诸如极性溶剂的亲水性溶剂。适当的极性溶剂包括质子溶剂, 如水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、甲酸、乙酸和丙酮。其它适当的极

性溶剂包括非质子溶剂,如丙酮、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、四氢呋喃和 1,4-二噁烷。在一实施方案中,能够将含铂的基团溶解或部分溶解在醇中。在一实施方案中,能够将含铂的基团溶解或部分溶解在乙醇中。

[0087] 在通过例如使用移液管将含铂基团添加至聚合物结合物溶液中之后,可以进行再次混合。例如,可以摇动或搅拌聚合物结合物和含铂的基团的溶液。在一实施方案中,能够对聚合物结合物和含铂的基团的溶液进行声处理。摇动、搅拌或声处理可以进行任何长的持续时间。例如,对混合物的声处理可以持续数秒至数小时。在一实施方案中,能够对聚合物结合物和含铂的基团的溶液进行声处理约 1 分钟至约 10 分钟。在一实施方案中,能够对聚合物结合物和含铂的基团的溶液进行声处理约 5 分钟。

[0088] 在一实施方案中,在将任意一种溶于溶剂之前,将聚合物结合物和含铂的基团混合在一起。在一实施方案中,可以将溶剂或溶剂混合物添加至聚合物结合物与含铂的基团的混合物中。在将溶剂或溶剂混合物添加至聚合物结合物和含铂的基团中之后,聚合物结合物与含铂的基团中的一种或两种可以溶解或部分溶解。溶剂或溶剂混合物可以包含水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、甲酸、乙酸、丙酮、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、四氢呋喃和 1,4-二噁烷中的一种或多种。在一实施方案中,溶剂混合物能够包含醇和水。在一实施方案中,溶剂混合物能够包含乙醇和水。

[0089] 然后可以任选地将包含铂的聚合物结合物分离和 / 或纯化。能够使用本领域技术人员已知的适当方法分离和 / 或纯化包含铂的聚合物结合物。然后可以通过本领域技术人员已知的任何适当方法将该组合物干燥。例如,在一实施方案中,能够将包含铂的聚合物结合物冷冻干燥。组合物的冷冻干燥条件可以变化。在一实施方案中,能够在约 -30°C 至约 -10°C 的温度下将混合物冷冻干燥。在一实施方案中,能够在约 -20°C 的温度下将混合物冷冻干燥。一旦已经任选地将包含铂的聚合物结合物分离并干燥,就可以将其在适当的条件下储存。例如,可以将组合物储存在如上所述的适于冷冻干燥的温度下。

[0090] 在一实施方案中,能够使溶解或部分溶解的聚合反应物与第三反应物反应。与第三反应物的反应可以在溶解或部分溶解的聚合反应物与第二反应物反应之前、约同时或之后进行。第三反应物可以包括多种化合物。在一实施方案中,第三反应物能够包括包含药剂的基团。药剂可以是任何活性化合物。例如,药剂可以选自药物、靶向剂、光学显像剂、磁共振显像剂、稳定剂和活化 PPAR γ 的药剂(例如 rosizitaglone 和吡格列酮)。在某些实施方案中,第三反应物能够包括多齿配体或具有受保护的氧原子的多齿配体前体。在一实施方案中,第三反应物能够包括活化 PPAR γ 的药剂,如 rosizitaglone 和吡格列酮。在一实施方案中,第三反应物可以包含取代基。取代基可以选自羟基和胺。

[0091] 在一实施方案中,能够使溶解或部分溶解的聚合反应物与第四反应物反应。与第三反应物的反应可以在溶解或部分溶解的聚合反应物与第四反应物反应之前、约同时或之后进行。第四反应物可以包括多种化合物。在一实施方案中,第四反应物能够包括包含药剂的基团。药剂可以是任何活性化合物。例如,药剂可以选自药物、靶向剂、光学显像剂、磁共振显像剂、稳定剂和活化 PPAR γ 的药剂(例如 rosizitaglone 和吡格列酮)。在某些实施方案中,第四反应物能够包括多齿配体或具有受保护的氧原子的多齿配体前体。在一实施方案中,第四反应物可以包含取代基。在一实施方案中,第四反应物能够包括活化 PPAR γ 的药剂,如 rosizitaglone 和吡格列酮。取代基可以选自羟基和胺。

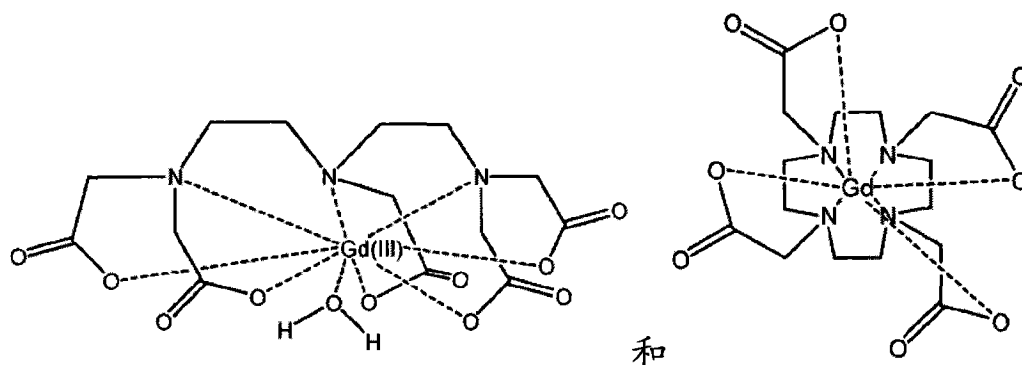
[0092] 在某些实施方案中,药物能够为抗癌药。在一实施方案中,抗癌药能够选自紫杉烷类、喜树碱类和蒽环类。在一实施方案中,抗癌药可以包含紫杉烷类,并且紫杉烷类可以选自紫杉醇和多西紫杉醇。紫杉醇可以以多种方式与聚合物结合。在一实施方案中,紫杉醇能够在与 C2' - 碳连接的氧原子处与选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元结合。在另一实施方案中,紫杉醇能够在与 C7- 碳连接的氧原子处与选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元结合。在一实施方案中,抗癌药能够为喜树碱类,例如喜树碱。在一实施方案中,抗癌药能够为蒽环类,例如阿霉素。在一实施方案中,含药物的基团与含铂的基团不同。

[0093] 在一实施方案中,靶向剂能够选自精氨酸 - 甘氨酸 - 天冬氨酸 (RGD) 肽、纤连蛋白、叶酸、半乳糖、载脂蛋白、胰岛素、转铁蛋白、成纤维细胞生长因子 (FGF)、表皮生长因子 (EGF) 和抗体。在一实施方案中,靶向剂能够与选自以下的受体相互作用: α_v , β_3 - 整联蛋白、叶酸、去唾液酸糖蛋白,低密度脂蛋白 (LDL)、胰岛素受体、转铁蛋白受体、成纤维细胞生长因子 (FGF) 受体、表皮生长因子 (EGF) 受体和抗体受体。在某些实施方案中,精氨酸 - 甘氨酸 - 天冬氨酸 (RGD) 肽能够为环 (FKRGD)。

[0094] 在一实施方案中,光学显像剂可以选自吖啶染料、香豆素染料、若丹明染料、咕吨染料、花青染料和芘染料。在一实施方案中,稳定剂能够为聚乙二醇。

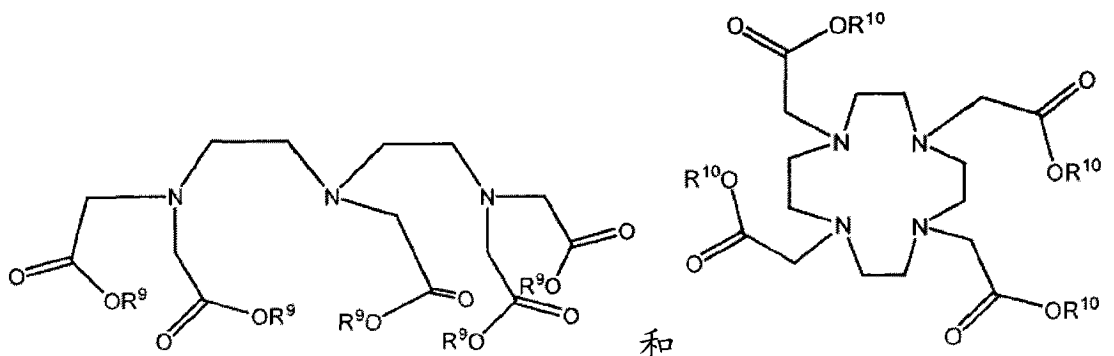
[0095] 在一实施方案中,包含药剂的化合物能够包含磁共振显像剂。在另一实施方案中,磁共振显像剂能够包含顺磁性金属化合物。优选地,包含药剂的化合物能够包含 Gd(III) 化合物。示例性的 Gd(III) 化合物包括:

[0096]



[0097] 在一实施方案中,可以将多齿配体与聚合物结合。可以使用任何适当的多齿配体。在一实施方案中,多齿配体能够与顺磁性金属反应形成磁共振显像剂。例如,多齿配体可以包含若干羧酸和 / 或羧酸盐基团。例如,可以将具有如下结构的多齿配体与聚合物结合:

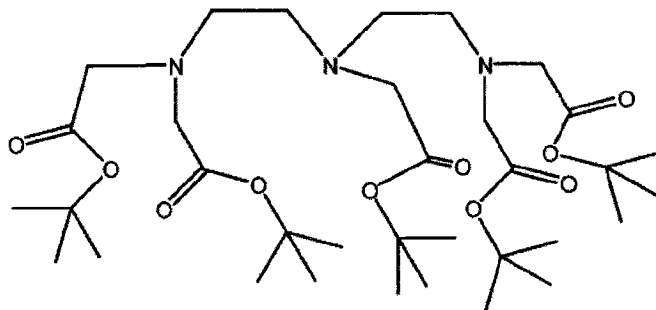
[0098]



[0099] 其中每一 R^9 和每一 R^{10} 独立地为氢、铵或碱金属。

[0100] 在另一实施方案中,可以将具有保护基团的多齿配体前体与聚合物结合。这样的前体的氧原子被适当保护基团保护。适当的保护基团包括但不限于低级烷基、苄基和甲硅烷基。具有保护基团的多齿配体前体的一实例提供如下:

[0101]



[0102] 在某些实施方案中,能够使溶解或部分溶解的聚合物反应物在与第三反应物反应之前与至少部分第二反应物反应。在一实施方案中,能够在添加第三反应物之前分离添加至少部分第二反应物后形成的中间化合物。在另一实施方案中,能够在不分离添加第二反应物后形成的中间化合物的情况下添加第三反应物。在其它实施方案中,能够使溶解或部分溶解的聚合物反应物在与第三反应物反应的约同时与至少部分第二反应物反应。在一实施方案中,能够使溶解或部分溶解的聚合物反应物在与第三反应物反应之后与至少部分第二反应物反应。在一实施方案中,能够在添加第二反应物之前分离添加至少部分第三反应物之后形成的中间化合物。

[0103] 在一实施方案中,制备聚合物结合物的方法能够包括使溶解或部分溶解的聚合反应物与第二反应物和 / 或第三反应物在偶联剂的存在下反应。可以使用任何适当的偶联剂。在一实施方案中,偶联剂选自 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺 (EDC)、1,3-二环己基碳二亚胺 (DCC)、1,1'-羰基-二咪唑 (CDI)、N,N'-二琥珀酰亚氨基碳酸酯 (DSC)、N-[(二甲氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基]-亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐 N-氧化物 (HATU)、2-[(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐 (HBTU)、2-[(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐 (HCTU)、苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷基-磷六氟磷酸盐(PyBOP®)、溴代-三-吡咯烷基-磷六氟磷酸盐(PyBroP®)、2-[(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵四氟硼酸盐 (TBTU) 和苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP)。

[0104] 可以使用允许反应发生的任何适当的溶剂。在一实施方案中,溶剂可以是极性非质子溶剂。例如,溶剂可以选自 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、N-甲基-2-吡啶酮 (NMP) 和 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAc)。

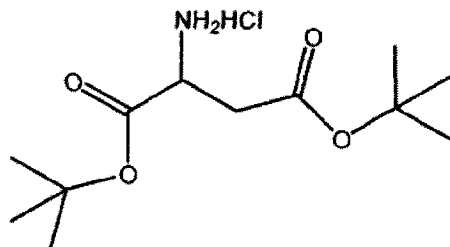
[0105] 在另一实施方案中,反应还可以包括使溶解或部分溶解的聚合反应物在催化剂的存在下反应。可以使用促进反应的任何催化剂。在一实施方案中,催化剂可以包括 4-二甲氨基吡啶 (DMAP)。

[0106] 在一实施方案中,包含选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元的聚合物能够由聚谷氨酸和诸如天冬氨酸和 / 或谷氨酸的氨基酸开始制备。或者,在另一实施方案中,聚合物可以通过首先将起始聚谷氨酸物质转化成其盐形式来制备。聚谷氨

酸的盐形式能够通过使聚谷氨酸与诸如碳酸氢钠的适当碱反应获得。氨基酸部分能够与聚谷氨酸的侧链羧酸基团连接。聚谷氨酸的重均分子量可以在宽范围内变化,但优选为约 10,000 至约 500,000 道尔顿,更优选为约 25,000 至约 300,000 道尔顿。这样的反应可以用来制备聚-(γ -L-天冬氨酰基-谷氨酰胺)或聚-(γ -L-谷氨酰基-谷氨酰胺)。

[0107] 在一实施方案中,在与聚谷氨酸连接之前,氨基酸被保护基团保护。适于该反应的受保护的氨基酸部分的一实例是如下所示的 L-天冬氨酸二-叔丁酯盐酸盐:

[0108]



[0109] L-天冬氨酸二叔丁酯盐酸盐

[0110] 聚谷氨酸与氨基酸的反应可以在任何适当溶剂的存在下发生。在一实施方案中,溶剂能够是非质子溶剂。在一优选实施方案中,溶剂能够为 N,N'-二甲基甲酰胺。

[0111] 在一实施方案中,能够使用偶联剂,例如 EDC、DCC、CDI、DSC、HATU、HBTU、HCTU、PyBOP®、PyBroP®、TBTU 和 BOP。在其它实施方案中,能够使用催化剂(例如 DMAP)使聚谷氨酸和氨基酸反应。

[0112] 反应完成后,如果氨基酸的氧原子被保护,则能够使用已知的方法如使用适当的酸(例如三氟乙酸)除去保护基团。如果需要,通过用诸如碳酸氢钠溶液的适当碱溶液处理聚合物的酸形式,能够形成从使聚谷氨酸与氨基酸反应获得的聚合物的盐形式。

[0113] 可以通过本领域技术人员已知的方法回收和/或纯化聚合物。例如,可以通过诸如旋转蒸发的适当方法除去溶剂。此外,可以将反应混合物过滤入酸性水溶液中以引发沉淀。然后能够将所得沉淀过滤并用水洗涤。

[0114] 在某些实施方案中,含有选自通式(I)、通式(II)和通式(III)的至少一种重复单元的聚合物还能够包含如上文所述的通式(IV)重复单元。形成包含(1)选自通式(I)、通式(II)和通式(III)的至少一种重复单元和(2)通式(IV)重复单元的聚合物的方法之一是通过以聚谷氨酸开始并使之与基于聚谷氨酸小于 1.0 当量的诸如天冬氨酸和/或谷氨酸的氨基酸反应。例如,在一实施方案中,能够使基于聚谷氨酸为 0.7 当量的氨基酸与聚谷氨酸反应,使得所得聚合物约 70% 的重复单元包含该氨基酸。如以上所讨论的那样,能够用适当的保护基团保护氨基酸的氧原子。在一实施方案中,氨基酸可以是 L-天冬氨酸或 L-谷氨酸。在另一实施方案中,能够用正丁基保护氨基酸的氧原子。如果氨基酸的氧原子被保护,则能够使用已知方法如适当的酸(例如三氟乙酸)除去保护基团。

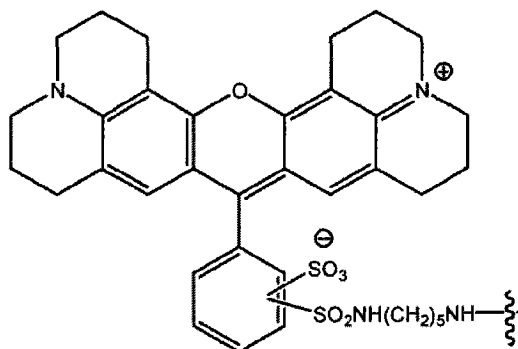
[0115] 可以以各种方式将包含铂、药剂、多齿配体和/或具有受保护氧原子的多齿配体前体的基团与聚合物酸或其盐形式进行结合,例如通过将包含铂、药剂、多齿配体和/或具有受保护氧原子的多齿配体前体的基团与各种聚合物共价结合。将前述基团与从聚谷氨酸和/或盐获得的聚合物结合的方法之一是使用加热(例如通过使用微波方法加热)。或者,可以在室温下进行结合。可以使用本领域技术人员公知的和/或本文所述的适当的溶剂、偶联剂、催化剂和/或缓冲剂形成聚合物结合物。对于聚谷氨酸,从聚谷氨酸和/或盐和氨

基酸获得的聚合物的盐或酸形式均能够用作形成聚合物结合物的起始物质。

[0116] 能够与含有选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元的聚合物 (例如由聚谷氨酸和 / 或盐和氨基酸获得的聚合物) 结合的适当药剂包括但不限于药物、光学药剂、靶向剂、磁共振显像剂 (例如顺磁性金属化合物)、稳定剂、多齿配体和具有受保护的氧原子的多齿配体前体。

[0117] 在一实施方案中, 能够将本文所述的聚合物 (例如由聚谷氨酸和 / 或盐和氨基酸获得的聚合物) 与诸如本文所述的那些光学显像剂结合。在一实施方案中, 光学药剂能够是德克萨斯红 -NH₂。

[0118]



[0119] 德克萨斯红 -NH-

[0120] 在一具体实施方案中, 可以使含有选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元的聚合物与 DCC、德克萨斯红 -NH₂ 染料、吡啶和 4-二甲氨基吡啶反应。能够使用微波方法加热混合物。在一实施方案中, 能够将反应加热至约 100°C 至约 150°C 的温度。在另一实施方案中, 物质的加热时间能够为 5 分钟至 40 分钟。如果需要, 能够将反应混合物冷却至室温。能够使用本领域技术人员已知的适当方法分离和 / 或纯化聚合物结合物。例如, 能够将反应混合物过滤入酸性水溶液中。然后能够将形成的任何沉淀过滤并用水洗涤。任选地, 能够用任何适当的方法纯化沉淀。例如, 能够将沉淀转移至丙酮中溶解, 并将所得溶液再次过滤入碳酸氢钠溶液中。如果需要, 能够将所得反应溶液在水中用纤维素膜透析, 并能够将聚合物冻干并分离。

[0121] 在一实施方案中, 能够使含有选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元的聚合物 (例如由聚谷氨酸和 / 或盐和氨基酸获得的聚合物) 与另一药物 (例如另一抗癌药) 结合。在一实施方案中, 抗癌药能够为紫杉烷类、喜树碱类和 / 或萘环类。在一实施方案中, 抗癌药能够为紫杉烷类, 例如紫杉醇或多西紫杉醇。在其它实施方案中, 与聚合物结合的抗癌药能够为喜树碱类, 例如喜树碱。在某些实施方案中, 与聚合物结合的抗癌药能够为萘环类, 例如阿霉素。在其它实施方案中, 与聚合物结合的抗癌药能够为紫杉醇。在一实施方案中, 紫杉醇可以在 C2'-氧原子处与聚合物连接。在另一实施方案中, 紫杉醇可以在 C7-氧原子处与聚合物连接。在另一实施方案中, 聚合物包含仅通过 C2'-氧原子与聚合物偶联的紫杉醇。在另一实施方案中, 聚合物包含仅通过 C7-氧原子与聚合物偶联的紫杉醇。在另一实施方案中, 聚合物包含 C2'-结合的紫杉醇基团和 C7-结合的紫杉醇基团。

[0122] 在一实施方案中, 能够使用上文关于德克萨斯红所述的方法将抗癌药与本文所述的聚合物 (例如由聚谷氨酸和 / 或盐和氨基酸获得的聚合物) 结合。

[0123] 在一实施方案中,优选在偶联剂(例如 EDC 和 / 或 DCC) 和催化剂(例如 DMAP) 的存在下,能够使紫杉醇与含有选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元的聚合物(例如由聚谷氨酸和 / 或盐和氨基酸获得的聚合物) 在溶剂(例如非质子溶剂,如 DMF) 中反应。可以使用其它试剂,例如吡啶或羟基苯并三唑。在一实施方案中,反应可以在 0.5 至 2 天的时间段内进行。能够使用本领域技术人员已知的适当方法分离和 / 或纯化聚合物结合物。例如,能够将反应混合物倾入酸性溶液以形成沉淀。然后能够将形成的任何沉淀过滤并用水洗涤。任选地,能够通过任何适当的方法纯化沉淀。例如,能够将沉淀转移至丙酮中溶解,并将所得溶液再次过滤入碳酸氢钠溶液中。如果需要,能够将所得反应溶液在水中用纤维素膜透析,并能够将聚合物冻干并分离。可以通过 UV 光谱法测定所得聚合物中紫杉醇的含量。

[0124] 或者,能够使包含药剂的化合物与诸如谷氨酸和 / 或天冬氨酸的氨基酸反应,其中使包含药剂的化合物与氨基酸偶联(例如共价结合)。然后能够使氨基酸-药剂化合物与聚谷氨酸或其盐反应,以形成聚合物结合物。在一实施方案中,能够使紫杉醇与谷氨酸反应形成化合物,其中紫杉醇与谷氨酸的侧链羧酸基团共价结合。然后能够使谷氨酸-紫杉醇化合物与聚谷氨酸或其盐反应,形成聚合物结合物。在一实施方案中,能够使紫杉醇与天冬氨酸反应形成化合物,其中紫杉醇与天冬氨酸的侧链羧酸基团共价结合。然后能够使天冬氨酸-紫杉醇化合物与聚谷氨酸或其盐反应形成聚合物结合物。如果需要,能够使用已知的分离方法(例如 HPLC) 将通过 C2'-氧与氨基酸偶联的紫杉醇与通过 C7-氧与氨基酸偶联的紫杉醇分离。

[0125] 形成聚合物结合物后,还可以测量没有与聚合物共价结合的任何游离量的药剂。例如,可以用薄层色谱法(TLC) 证实基本不存在保留在与紫杉醇结合的聚合物的组合物中的游离紫杉醇。可以使用本领域技术人员已知的其它方法证实基本不存在游离的铂。

[0126] 在一实施方案中,能够将含有选自通式 (I)、通式 (II) 和通式 (III) 的至少一种重复单元的聚合物(例如由聚谷氨酸和 / 或盐和氨基酸获得的聚合物) 与多齿配体结合。适当的多齿配体包括但不限于二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)、(1,2-乙二胺)四乙酸盐(EDTA)、乙二胺、2,2'-联吡啶(bipy)、1,10-菲咯啉(phen)、1,2-双(联苯膦基)乙烷(DPPE)、2,4-戊烷二酮(acac) 和草酸盐(ox)。可以使用本领域技术人员公知的和 / 或本文所述的适当溶剂、偶联剂、催化剂和 / 或缓冲剂以形成聚合物结合物。在另一实施方案中,能够使从聚谷氨酸和 / 或盐和氨基酸获得的聚合物与具有受保护氧原子的多齿配体前体结合。对于聚谷氨酸,从聚谷氨酸和 / 或盐和氨基酸获得的聚合物的盐或酸形式均能够用作形成聚合物结合物的起始物质。

[0127] 在一实施方案中,多齿配体能够是 DTPA。在另一实施方案中,多齿配体能够是 DOTA。在一实施方案中,优选在偶联剂(例如 DCC) 和催化剂(例如 DMAP) 的存在下,能够使诸如 DTPA(含或不含受保护的氧原子) 的多齿配体与从聚谷氨酸和 / 或盐和氨基酸获得的聚合物在溶剂(例如非质子溶剂,如 DMF) 中反应。如果存在保护基团,则能够使用适当方法除去。例如,能够用诸如三氟乙酸的酸处理包含具有受保护氧原子的多齿配体前体的聚合物结合物,所述具有受保护氧原子的多齿配体前体例如具有被叔丁基保护的氧原子的 DTPA。除去保护基团后,能够通过旋转蒸发除去酸。在一实施方案中,能够用适当的碱处理 DTPA 以除去羧酸-OH 基团上的氢原子。在某些实施方案中,碱是碳酸氢钠。

[0128] 在一实施方案中,能够使含有选自通式(I)、通式(II)和通式(III)的至少一种重复单元的聚合物(例如由聚谷氨酸和/或盐和氨基酸获得的聚合物)与靶向剂结合。示例性的靶向剂包括但不限于精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)肽、纤连蛋白、叶酸盐、半乳糖、载脂蛋白、胰岛素、转铁蛋白、成纤维细胞生长因子(FGF)、表皮生长因子(EGF)和抗体。能够选择靶向剂,使得它们与特定受体相互作用。例如,能够选择靶向剂使得它与一种或多种以下受体相互作用: α_v , β_3 -整联蛋白、叶酸盐、去唾液酸糖蛋白、低密度脂蛋白(LDL)、胰岛素受体、转铁蛋白受体、成纤维细胞生长因子(FGF)受体、表皮生长因子(EGF)受体和抗体受体。在一实施方案中,精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)肽能够为环(fKRGD)。

[0129] 本文所述的聚合物(例如由聚谷氨酸和/或盐和氨基酸获得的聚合物)的盐或酸形式均能用作与靶向剂形成聚合物结合物的起始物质。在一实施方案中,优选在偶联剂(例如DCC)和催化剂(例如DMAP)的存在下,能够使靶向剂与从聚谷氨酸和/或盐和氨基酸获得的聚合物在溶剂(例如非质子溶剂,如DMF)中反应。形成聚合物结合物后,还可以测量没有与聚合物共价结合的任何游离量的药剂。例如,可以用薄层色谱法(TLC)证实基本不存在任何游离的靶向剂。能够使用本领域技术人员已知的适当方法分离和/或纯化聚合物结合物(例如冻干)。

[0130] 在一实施方案中,能够使含有选自通式(I)、通式(II)和通式(III)的至少一种重复单元的聚合物(例如由聚谷氨酸和/或盐和氨基酸获得的聚合物)与磁共振显像剂结合。在一实施方案中,磁共振显像剂能够包含Gd(III)化合物。形成磁共振显像剂的方法之一是通过使顺磁性金属与包含多齿配体的聚合物结合物反应。适当的顺磁性金属包括但不限于Gd(III)、钆-111和钷-88。例如,能够在缓冲溶液中用Gd(III)处理包含DTPA的聚合物结合物数小时的时间。能够使用本领域技术人员已知的适当方法分离和/或纯化聚合物结合物。例如,能够将所得反应溶液在水中用纤维素膜透析,并能够将聚合物冻干并分离。可以通过电感耦合等离子体-光发射光谱(ICP-OES)测量来定量顺磁性金属的量。

[0131] 在一实施方案中,能够使含有选自通式(I)、通式(II)和通式(III)的至少一种重复单元的聚合物(例如由聚谷氨酸和/或盐和氨基酸获得的聚合物)与稳定剂结合。在某些实施方案中,稳定剂能够是聚乙二醇。在一方法中,优选在偶联剂(例如DCC)和催化剂(例如DMAP)的存在下,能够使稳定剂与从聚谷氨酸和/或盐和氨基酸获得的聚合物在溶剂(例如非质子溶剂,如DMF)中反应。能够通过诸如TLC的任何适当方法测量反应进程。能够使用本领域技术人员已知的方法纯化所得聚合物结合物,例如透析。

[0132] 聚合物结合物可用于向选定组织递送铂化合物、显像剂、靶向剂、磁共振显像剂和/或药物。例如,可以用包含德克萨斯红染料的聚合物结合物向选定组织递送显像剂。在一实施方案中,能够使用包含通式(I)、(II)和(III)中的至少一种重复单元的聚合物结合物治疗或改善疾病或疾病状态,例如癌症。在一实施方案中,能够使用本文所述的聚合物结合物诊断疾病或疾病状态(例如癌症)。在另一实施方案中,能够使用本文所述的聚合物结合物使部分组织成像。在某些实施方案中,疾病或疾病状态能够是癌症,例如肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌和黑色素瘤。在一实施方案中,疾病或疾病状态能够是选自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤和黑色素瘤肿瘤的肿瘤。在某些实施方案中,被成像的组织能够为来自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤和/或黑色素瘤肿瘤的组织。

[0133] 可以使上述聚合物在水溶液中形成纳米颗粒。可以使聚合物结合物（例如包含如本文所述的聚合物和药物以及任选地其它药剂的聚合物结合物）以类似方式形成纳米颗粒。这样的纳米颗粒可用于向选定组织优先递送药物。

[0134] 一实施方案提供了组合物，其能够包含本文所述的聚合物结合物和选自药物可接受的赋形剂、载体和稀释剂中的至少一种。在某些实施方案中，提供了本文公开的化合物（例如含铂聚合物结合物和 / 或其包含的药剂）的前药、代谢物、立体异构体、水合物、溶剂化物、多晶型物和药物可接受的盐。

[0135] “前药”是指在体内转化成母体药物的药剂。前药通常是有用的，因为在某些情况下它们可以比母体药物更容易给药。例如，它们可以通过口服给药获得生物利用而母体药物不可以。前药在药物组合物中还可以具有与母体药物相比改善的溶解度。前药的非限制性实例为作为酯（“前药”）给药的化合物，其促进递送穿过细胞膜，在所述细胞膜处水溶性不利于移动性；但是然后所述酯一旦进入细胞内就被代谢水解为活性实体羧酸，在所述细胞内水溶性是有益的。前药的另一实例可以是与酸基团结合的短肽（聚氨基酸），其中肽被代谢以暴露活性部分。用于筛选和制备适当的前药衍生物的常规操作描述于例如 *Design of prodrugs*（前药设计），(ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985) 中，其以引用的方式整体并入本文。

[0136] 术语“前药酯”是指通过引入若干种在生理条件下水解的成酯基团中的任一种而形成的本文公开的化合物的衍生物。前药酯基团的实例包括新戊酰氧基甲基、乙酰氧基甲基、2- 苄并 [c] 咪喃酮基、茛满基和甲氧基甲基，以及本领域已知的其它这样的基团，包括 (5-R-2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲基。前药酯基团的其它实例能够在例如 T. Higuchi and Stella 的 “Pro-drugs as Novel Delivery Systems (作为新颖递送体系的前药)”，Vol. 14, A. C. S. Symposium Series, American Chemical Society (1975)；以及由 E. B. Roche 编辑的 “Bioreversible carriers in Drug Design: Theory and Application (药物设计中的生物可逆性载体：理论和应用)”，Pergamon Press: New York, 14-21 (1987)（提供可用作含羧基化合物的前药的酯的实例）中找到。每一上述参考文献均以引用的方式整体并入本文。

[0137] 术语“药物可接受的盐”是指对其所给予的有机体不引起显著刺激性并且不破坏化合物的生物活性和性质的化合物的盐。在某些实施方案中，该盐是化合物的酸加成盐。能够通过使化合物与诸如氢卤酸（例如盐酸或氢溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸等的无机酸反应来获得药物盐。还能够通过使化合物与有机酸反应来获得药物盐，所述有机酸例如脂肪族羧酸或芳香族羧酸或磺酸，如乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲基苯磺酸、水杨酸或萘磺酸。还能够通过使化合物与碱反应形成盐来获得药物盐，例如铵盐、诸如钠盐或钾盐的碱金属盐、诸如钙盐或镁盐的碱土金属盐、有机碱的盐，所述有机碱如二环己基胺、N- 甲基 -D- 葡糖胺、三（羟甲基）胺、C₁-C₇ 烷基胺、环己基胺、三乙醇胺、乙二胺，以及与诸如精氨酸、赖氨酸等的氨基酸的盐。

[0138] 如果药物制剂的生产涉及将药物赋形剂与盐形式的活性成分均匀混合，则可以期望使用非碱性药物赋形剂，即酸性或中性赋形剂。

[0139] 在各种实施方案中，本文公开的化合物（例如含铂聚合物结合物和 / 或其包含的药剂）能够单独使用、与本文公开的其它化合物组合使用或与本文所述治疗领域中有活性

的一种或多种其它药剂组合使用。

[0140] 另一方面,本发明内容涉及药物组合物,其包含一种或多种生理可接受的表面活性剂、载体、稀释剂、赋形剂、光滑剂、悬浮剂、成膜物质和包被助剂,或其组合;以及本文公开的化合物(例如含铂聚合物结合物和/或其包含的药剂)。用于治疗用途的可接受的载体或稀释剂是制药领域公知的,并描述于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿制药学),18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA(1990),其以引用的方式整体并入本文。在药物组合物中可以提供防腐剂、稳定剂、染料、甜味剂、香料、芳香剂等。例如可以添加苯甲酸钠、抗坏血酸、对羟基苯甲酸酯作为防腐剂。此外,可以使用抗氧化剂和悬浮剂。在各种实施方案中,可以使用醇、酯、硫酸化的脂肪醇等作为表面活性剂;可以使用蔗糖、葡萄糖、乳糖、淀粉、结晶纤维素、甘露醇、轻质无水硅酸盐、铝酸镁、铝酸硅酸镁(magnesiummetasilicate aluminate)、合成硅酸铝、碳酸钙、碳酸氢钠、磷酸氢钙、羧甲基纤维素钙等作为赋形剂;可以使用硬脂酸镁、滑石、硬化油等作为光滑剂;可以使用椰子油、橄榄油、芝麻油、花生油、大豆油作为悬浮剂或润滑剂;可以使用作为诸如纤维素或糖的碳水化合物的衍生物的邻苯二甲酸醋酸纤维素或作为聚乙烯衍生物的乙酸甲酯-甲基丙烯酸酯共聚物作为悬浮剂;以及可以使用诸如邻苯二甲酸酯等的增塑剂作为悬浮剂。

[0141] 术语“药物组合物”是指本文公开的化合物(例如含铂聚合物结合物和/或其包含的药剂)与诸如稀释剂或载体的其它化学组分的混合物。药物组合物有助于向机体给予化合物。本领域中存在多种给予化合物的技术,包括但不限于口服、注射、气雾剂、肠胃外和局部给药。还能够通过使化合物与无机酸或有机酸反应获得药物组合物,所述无机酸或有机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0142] 术语“载体”是指有助于化合物进入细胞或组织的化合物。例如二甲基亚砜(DMSO)是常用载体,因为它有助于许多有机化合物被摄入机体的细胞或组织中。

[0143] 术语“稀释剂”是指会溶解所关注的化合物(例如含铂聚合物结合物和/或其包含的药剂)并且使所述化合物的生物活性形式稳定的稀释在水中的化合物。本领域中使用溶解在缓冲溶液中的盐作为稀释剂。一种常用的缓冲溶液是磷酸盐缓冲的盐水,因为它模拟人血液的盐条件。由于缓冲盐能够在低浓度下控制溶液的pH,因此被缓冲的稀释剂几乎不改变化合物的生物活性。术语“生理可接受的”是指不破坏化合物的生物活性和性质的载体或稀释剂。

[0144] 能够将本文所述的药物组合物本身给予人类患者,或者在组合治疗中将它们与其它活性成分混合的药物组合物给予人类患者,或者将它们以与适当的载体或赋形剂混合的药物组合物给予人类患者。本申请的化合物的配制和给药技术可以在“Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿制药学),”Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990 中找到。

[0145] 适当的给药途径可以包括例如口服、直肠、透粘膜、局部或肠内给药;肠胃外递送,包括肌肉内、皮下、静脉内、脊髓内注射,以及鞘内、直接心室内、腹膜内、鼻内、眼内注射。在某些实施方案中,化合物(例如含铂聚合物结合物和/或其包含的药剂)还能够以缓释或控释剂型给药,包括积存注射、渗透泵、丸剂、透皮(包括电迁移)贴剂等用于以预定速度延时和/或定时、脉冲给药。

[0146] 药物组合物可以以本身已知的方式生产,例如通过常规混合、溶解、制粒、制糖衣、

研磨、乳化、封装、包埋或压片方法。

[0147] 可以以常规方式使用包含赋形剂和助剂的一种或多种生理可接受的载体配制药组合物,所述赋形剂和助剂有助于处理活性化合物使之能够进入药用制剂中。适当的配方取决于所选的给药途径。可以使用任何本领域适当的并且所理解的公知技术、载体和赋形剂,例如上文的 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿制药学) 中的那些。

[0148] 能够将注射剂制备成常规形式,作为液体溶液或悬浮液、适于在注射前在液体中溶解或悬浮的固体形式,或者作为乳液。适当的赋形剂例如水、盐水、右旋糖、甘露醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、谷氨酸钠、盐酸半胱氨酸等。此外,如果需要,可注射的药物组合物可以包含少量无毒的辅助物质,例如润湿剂、pH 缓冲剂等。生理相容的缓冲剂包括但不限于 Hanks 溶液、林格溶液或生理盐水缓冲液。如果需要,可以使用吸收促进剂(例如脂质体)。

[0149] 对于透粘膜给药,可以在制剂中使用对待渗透的屏障合适的渗透剂。

[0150] 用于通过诸如团注或连续输注进行肠胃外给药的药物制剂包括水溶形式的活性化合物的水溶液。此外,可以将活性化合物的悬浮液制备成适当的油性注射悬浮液。适当的亲脂性溶剂或介质包括脂肪酸如芝麻油;或者其它有机油如大豆油、柚子油或杏仁油;或者合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯;或者脂质体。水性注射悬浮液可以包含增加悬浮液粘性的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或右旋糖苷。任选地,悬浮液还可以包含适当的稳定剂或增加化合物溶解度以允许制备高度浓缩溶液的制剂。注射用制剂可以是单位剂型,例如在安瓿中或与加入的防腐剂在多剂量容器中。组合物可以在油性或水性介质中采用诸如悬浮液、溶液或乳液的形式,并可以包含配方剂(formulatory agent),例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可以是粉末形式,用于在使用前用诸如无菌无热原水的适当介质进行配制。

[0151] 对于口服给药,能够容易地通过将活性化合物(例如含铂聚合物结合物和/或其包含的药剂)与本领域公知的药物可接受的载体组合而配制活性化合物。这样的载体使本发明化合物能够被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体剂、凝胶剂、糖浆、浆液(slurries)、悬浮液等用于待治疗患者口服摄取。用于口服使用的药物制剂能够通过如下获得:将活性化合物与固体赋形剂组合,任选地研磨所得混合物,并且如果需要,在添加适当的助剂之后处理颗粒混合物,以获得片剂或糖衣丸核。具体地,适当的赋形剂是填充剂,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、土豆淀粉、白明胶、黄蓍树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可以添加崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠。糖衣丸核具有适当的包衣。为此目的,可使用浓缩的糖溶液,其可任选地包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液,以及适当的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加至片剂或糖衣丸包衣中以识别或表征活性化合物剂量的不同组合。为此目的,可使用浓缩的糖溶液,其可任选地包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液,以及适当的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加至片剂或糖衣丸包衣中以识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0152] 能够口服使用的药物制剂包括由白明胶制成的推入配合胶囊,以及由白明胶和诸如甘油或山梨醇的增塑剂制成的软密封胶囊。推入配合胶囊能够包含与诸如乳糖的填充

剂、诸如淀粉的粘合剂和 / 或诸如滑石或硬脂酸镁的润滑剂,以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,可以将活性化合物溶解或悬浮在诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇的适当液体中。此外,可以添加稳定剂。所有口服给药制剂的剂量应当适于这样的给药方式。

[0153] 对于口腔给药,组合物可采用以常规方式配制的片剂或锭剂形式。

[0154] 对于吸入给药,使用适当的推进剂将化合物(例如含铂聚合物结合物和 / 或其包含的药剂)以来自加压包或喷雾器的气溶胶喷雾表现的形式方便地递送,所述适当的推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适当的气体。在加压气溶胶的情况下,可以通过提供定量递送阀门来确定剂量单元。在吸入器或吹药器中使用的例如白明胶的胶囊或药筒可以配制成包含化合物和诸如乳糖或淀粉的适当粉末基质的粉末混合物。

[0155] 本文还公开了制药领域公知的用于包括眼内、鼻内和耳内递送的各种药物组合物。用于这些用途的适当渗透剂是本领域公知的。用于眼内递送的药物组合物包括活性化合物的水性眼用溶液,其为可水溶形式如滴眼液,或者结冷胶形式 (Shedden et al., Clin. Ther., 23(3) :440-50 (2001)) 或水凝胶形式 (Mayer et al., Ophthalmologica, 210(2) : 101-3(1996)); 眼用软膏; 眼用悬浮液,例如微粒、悬浮于液体载体介质中的含药小颗粒 (Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1) :29-45 (1994)), 脂溶性制剂 (Alm et al., Prog. Clin. Biol. Res., 312 :447-58 (1989)) 和微球 (Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1) : 101-6 (1999)); 以及眼用膜剂。所有上述参考文献以引用的方式整体并入本文。最通常并优选将这样的适当药物制剂配制成无菌的、等渗的和缓冲的,使之稳定和舒适。用于鼻内递送的药物组合物还可以包括滴剂和喷雾剂,其通常制备为在许多方面模拟鼻分泌物以确保正常纤毛作用的维持。如以引用的方式整体并入本文的 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿制药学), 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) 中公开的并如本领域技术人员公知的,适当的配方最通常并优选等渗的、轻度缓冲的以维持 pH 为 5.5 至 6.5, 并且最通常并优选包含抗微生物防腐剂和适当的药物稳定剂。用于耳内递送的药物制剂包括在耳中局部应用的悬浮液和软膏。这样的耳制剂的常用溶剂包括甘油和水。

[0156] 也可以将化合物(例如含铂聚合物结合物和 / 或其包含的药剂)配制在诸如栓剂或保留灌肠剂的直肠组合物中,例如包含诸如可可油或其它甘油酯的常规栓剂基质。

[0157] 除前述制剂外,也可以将化合物(例如含铂聚合物结合物和 / 或其包含的药剂)配制成积存制剂。这样的长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌肉内)或肌肉内注射给药。因此,例如,可以将化合物与适当的聚合或疏水性材料配制(例如作为可接受的油中的乳剂)或与离子交换树脂配制,或配制为微溶衍生物,如微溶盐。

[0158] 对于疏水性化合物,适当的药物载体可以是包含苯醇、非极性表面活性剂、可与水混溶的有机聚合物和水相的共溶剂体系。常用的共溶剂体系是 VPD 共溶剂体系,其为 3% w/v 苯醇、8% w/v 非极性表面活性剂 Polysorbate 80™ 和 65% w/v 聚乙二醇 300 的溶液,用纯乙醇补足体积。自然,可以大幅度改变共溶剂体系的比例而不破坏其溶解度和毒性特征。此外,可以改变共溶剂体系组分本身:例如,可以用其它低毒非极性表面活性剂代替 POLYSORBATE 80™; 可以改变聚乙二醇的片段大小; 其它生物相容的聚合物可以取代聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮; 并且其它糖或多糖可以取代右旋糖。

[0159] 或者,可以使用疏水性药物化合物的其它递送体系。脂质体和乳剂是疏水性药物递送介质或载体的众所周知的实例。还可以使用某些有机溶剂,例如二甲基亚砜,尽管通常要以毒性较大为代价。此外,可以用缓释体系如包含治疗剂的固体疏水性聚合物的半渗透性基质递送化合物。各种缓释材料已经建立并为本领域技术人员所熟知。根据其化学性质,缓释胶囊可以释放药物数小时或数周直至超过 100 天。根据治疗剂的化学性质和生物稳定性,可以使用其它策略稳定蛋白。

[0160] 意欲细胞内给药的药剂可以用本领域普通技术人员公知的技术给药。例如,可以将这样的药剂封入脂质体中。将脂质体形成时存在于水溶液中的全部分子并入水性内部。脂质体内容物都被保护不受外部微环境的影响,并且因为脂质体与细胞膜融合而被有效地递送至细胞的细胞质内。可以用组织特异性抗体包被脂质体。脂质体会靶向期望器官并被其选择性吸收。或者,可以将小的疏水性有机分子直接细胞内给药。

[0161] 可以将其它治疗或诊断剂并入药物组合物中。或者或此外,可以将药物组合物与包含其它治疗或诊断剂的其它组合物组合。

[0162] 可以通过任何适当方法将化合物(例如含铂聚合物结合物和/或其包含的药剂)或其药物组合物给予患者。给药方法的非限制性实例包括:(a) 通过口服途径给药,包括以胶囊、片剂、颗粒剂、喷雾剂、糖浆或其它这样的形式给药;(b) 通过非口服途径给药,例如直肠、阴道、尿道、眼内、鼻内或耳内,包括作为水悬浮液、油性制剂等或作为滴剂、喷雾剂、栓剂、药膏、软膏等给药;(c) 经由皮下、腹膜内、静脉内、肌肉内、皮内、眶内、囊内、脊柱内、胸骨内等注射给药,包括输液泵递送;(d) 局部(locally)给药,例如通过在肾脏或心脏区域直接注射,例如通过积存植入;以及(e) 局部(topically)给药;本领域技术人员认为适当的使活性化合物与活组织接触的方法。

[0163] 适于给药的药物组合物包括包含有效量的活性成分以实现预期目的的组合物。作为剂量而要求的本文公开的化合物的有效量取决于给药途径、所治疗的包括人在内的动物的类型和所考虑的具体动物的身体特征。能够调整剂量以实现期望效果,但会取决于诸如体重、饮食、联合用药的因素,以及医药领域技术人员会认可的其它因素。更具体地,有效量是指有效地预防、缓解或改善疾病症状或延长所治疗个体存活时间的化合物的量。有效量的确定完全在本领域技术人员的能力之内,尤其是根据本文提供的详细公开内容。

[0164] 对本领域技术人员显而易见,待给药的体内有效剂量和具体给药模式会根据年龄、体重和所治疗的哺乳动物种类、使用的具体化合物以及使用这些化合物的具体用途而变化。有效剂量水平即实现期望结果所需的剂量水平,其确定能够由本领域技术人员使用常规药理学方法完成。通常,产物的人类临床应用从较低剂量水平开始,增加剂量水平直至达到期望效果。或者,能够用可接受的体外研究使用已建立的药理学方法来确定通过本发明的方法鉴定的组合物的有用剂量和给药途径。

[0165] 在非人类动物研究中,潜在产物的应用从较高剂量水平开始,降低剂量水平直至不再达到期望效果或不良副作用消失。根据期望效果和治疗适应症,剂量可以大幅度变化。通常,剂量可以为约 10 微克/kg 体重至约 100mg/kg 体重,优选为约 100 微克/kg 体重至约 10mg/kg 体重。或者,如本领域技术人员所理解的那样,可以基于患者的表面积计算剂量。

[0166] 本文所述的药物组合物的准确制剂、给药途径和剂量能够由个体医师根据患者情况进行选择。(参见例如 Fingl et al.1975,“The Pharmacological Basis of

Therapeutics(治疗学的药理学基础)”,其以引用的方式整体并入本文,具体参考 Ch. 1, p. 1)。通常,向患者给予组合物的剂量范围能够是约 0.5mg/kg 患者体重至约 1000mg/kg 患者体重。根据患者的需要,剂量可以是单一剂量或在一日或多日的疗程中所给予的两个或多个的系列。当对于至少某种条件已确立了化合物的人体剂量的情况下,本发明会使用那些相同的剂量,或确立的人体剂量的约 0.1% 至 500%,更优选约 25% 至 250% 的剂量。没有确立人体剂量时,如对于新发现的药物组合物的情形,适当的人类剂量能够从 ED₅₀ 值或 ID₅₀ 值或来源于体外或体内研究的其它适当值推断,如通过动物中的毒性研究和有效性研究所定性的那些值。

[0167] 应当指出,主治医师会知道如何以及何时由于毒性或器官功能障碍而终止、中断或调整给药。相反地,主治医师也会知道如果临床反应不够则将治疗调整至更高水平(排除毒性)。在所关注的病症的治疗中给药剂量的量级会随着待治疗的疾病状态的严重程度和给药途径而改变。例如,可以通过标准预后评价方法部分地评价疾病状态的严重程度。此外,剂量和可能的剂量频率也会根据个体患者的年龄、体重和响应而变化。与以上的讨论相当的方案可以用于兽医学。

[0168] 虽然准确的剂量会根据具体的药物确定,但是在多数情况下,能够对剂量做出某些归纳。成人患者的日剂量方案可以是例如口服剂量为每一活性成分 0.1mg 至 2000mg,优选 1mg 至 500mg,例如 5mg 至 200mg。在其它实施方案中,所使用的每一活性成分的静脉内、皮下或肌肉内剂量为 0.01mg 至 100mg,优选 0.1mg 至 60mg,例如 1mg 至 40mg。在给予药物可接受的盐的情况下,剂量可以作为游离碱来计算。在某些实施方案中,每天给予组合物 1 次至 4 次。或者,本发明组合物可以通过连续静脉内输注进行给药,优选每一活性成分的剂量高至每天 1000mg。本领域技术人员会理解,在某些情况下,可能需要以超过或甚至远超过上述优选剂量范围的量给予本文公开的化合物,以有效和侵略性地治疗特别攻击性的疾病或感染。在某些实施方案中,在持续治疗期内给予化合物,例如一周或更长,或数月或数年。

[0169] 可以独立调整剂量和间隔以提供足以维持调节作用或最低有效浓度(MEC)的活性部分的血浆水平。MEC 会随每一化合物而改变,但能够从体外数据估计。达到 MEC 需要的剂量会取决于个体特征和给药途径。然而,能够使用 HPLC 测定或生物测定来确定血浆浓度。

[0170] 剂量间隔也能够用 MEC 值确定。应该使用维持血浆水平在 10% 至 90% 的时间内,优选在 30% 至 90% 的时间内,并且最优选在 50% 至 90% 的时间内高于 MEC 的方案给予组合物。

[0171] 在局部给药或选择性摄入的情况下,药物的有效局部浓度可以与血浆浓度无关。

[0172] 给予组合物的量可以取决于被治疗的个体、个体的体重、疾病的严重程度、给药方式和处方医师的判断。

[0173] 能够使用已知的方法评价本文公开的化合物(例如含铂聚合物结合物和/或其包含的药剂)的有效性和毒性。例如,通过测定对细胞系如哺乳动物优选人细胞系的体外毒性来确立具体化合物或具有某些相同化学部分的化合物子集的毒理学。这样的研究的结果通常预示在动物如哺乳动物,或更具体地,在人类中的毒性。或者,可以用已知方法测定具体化合物在动物模型如小鼠、大鼠、兔或猴中的毒性。可以用若干公认方法,例如体外方法、动物模型或人类临床试验,来确立具体化合物的有效性。几乎每一类疾病状态,包括但不限

于癌症、心血管疾病和多种免疫功能障碍,都有公认的体外模型。类似地,可以用可接受的动物模型来确立化学物质治疗这样的疾病状态的有效性。当选择模型以测定有效性时,技术人员能够根据现有技术选择适当模型、剂量、给药途径和方案。当然,也能够使用人类临床试验来测定化合物在人的有效性。

[0174] 如果需要,可将组合物装在可以含有一个或多个含有活性成分的单位剂型的包或分配装置中。包可以包含例如金属或塑料薄片,例如泡罩包装。包或分配装置可以附有给药说明。包或分配装置还可以附有与容器相关的注意事项,所述注意事项的形式由管理药品生产、使用或销售的政府机构规定,反映出该机构批准该药物形式用于人类或兽医给药。这样的注意事项可以是例如由美国食品药品监督管理局批准用于处方药的标签或批准的产品插页。也可以制备包含配制在相容的药物载体中的本发明化合物的组合物,将其置于适当容器中,并标明用于治疗指定疾病状态。

[0175] 包含通式 (I) 重复单元的聚合物和共聚物可以具有许多不同的用途。一实施方案提供了治疗或改善疾病或疾病状态的方法,其包括对有需要的哺乳动物给予有效量的一种或多种本文所述的聚合物结合物或本文所述的药物组合物。另一实施方案提供了有效量的一种或多种本文所述的聚合物结合物或本文所述的药物组合物在治疗或改善疾病或疾病状态中的用途。在一实施方案中,疾病或疾病状态选自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤和黑色素瘤肿瘤。在一实施方案中,疾病或疾病状态选自肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌和黑色素瘤。在一实施方案中,治疗或改善疾病或疾病状态的方法能够包括给予有效量的本文所述的聚合物结合物(例如包含通式 (I)、通式 (II) 和 / 或通式 (III) 单元的聚合物结合物) 并且能够进一步给予有效量的能够包含 rosizitaglone 的药剂。在另一实施方案中,治疗或改善疾病或疾病状态的方法能够包括给予有效量的本文所述的聚合物结合物(例如包含通式 (I)、通式 (II) 和 / 或通式 (III) 单元的聚合物结合物) 并且能够进一步给予有效量的能够活化 PPAR γ 的药剂,例如 rosizitaglone 和吡格列酮。

[0176] 可以以多种方式进行聚合物结合物和能够活化 PPAR γ 的药剂的给药。例如,在某些实施方案中,能够在给予能够活化 PPAR γ 的制剂(例如 rosizitaglone 或吡格列酮)之前给予聚合物结合物。在其它实施方案中,能够在给予能够活化 PPAR γ 的制剂之前给予聚合物结合物。在其它实施方案中,能够在给予能够活化 PPAR γ 的制剂的大约同时给予聚合物结合物。在一实施方案中,聚合物结合物以及诸如 rosizitaglone 和吡格列酮的能够活化 PPAR γ 的药剂能够以单一剂型给药。在另一实施方案中,聚合物结合物以及能够活化 PPAR γ 的药剂能够以分开的剂型给药。此外,能够通过相同的方法给予诸如本文所述的那些的聚合物结合物以及能够活化 PPAR γ 的药剂,例如均通过口服给药。此外,能够通过不同的方法给予诸如本文所述的那些的聚合物结合物以及能够活化 PPAR γ 的药剂,例如一种能够通过口服给药而另一种能够通过静脉内给药。

[0177] 一实施方案提供了诊断疾病或疾病状态的方法,其包括向有需要的哺乳动物给予有效量的一种或多种本文所述的聚合物结合物或本文所述的药物组合物。另一实施方案提供了有效量的一种或多种本文所述的聚合物结合物或本文所述的药物组合物在诊断疾病或疾病状态中的用途。在一实施方案中,疾病或疾病状态选自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤和黑色素瘤肿瘤。在一实施方案中,疾病或疾病状态选自肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌和黑色素瘤。

[0178] 一实施方案提供了使部分组织成像的方法,其包括使部分组织与有效量的一种或多种本文所述的聚合物结合物或本文所述的药物组合物接触。另一实施方案提供了有效量的一种或多种本文所述的聚合物结合物或本文所述的药物组合物在使部分组织成像中的用途。在某些实施方案中,被成像的组织能够为来自肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤和 / 或黑色素瘤肿瘤的组织。

实施例

[0179] 提供以下实施例的目的是进一步描述本文所述的实施方案,而不是限制本发明的范围。

[0180] 材料

[0181] 具有不同分子量的聚-L-谷氨酸钠盐(基于多角光散射(MALS)的平均分子量为41,400(PGA(97k))、17,600(PGA(44k))、16,000(PGA(32k))和10,900(PGA(21k))道尔顿);N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC);羟基苯并三唑(HOBt);吡啶;4-二甲氨基吡啶(DMAP);N,N'-二甲基甲酰胺(DMF);乙酸钆;氯仿;喜树碱和碳酸氢钠购自Sigma-Aldrich化学公司。用2N盐酸溶液将聚-L-谷氨酸盐转化成聚-L-谷氨酸。三氟乙酸(TFA)购自Bioscience。L-谷氨酸二叔丁酯盐酸盐(H-Glu(OtBu)-OtBu·HCl)、N- α -CBZ-L-谷氨酸 α -苄酯(Z-Glu-OBzl)购自Novabiochem(La Jolla, CA)。紫杉醇和阿霉素购自PolyMed(Houston, Texas)。化学品p-NH₂-Bn-DPTA-五-(叔丁酯)购自Macrocyclics(Dallas, Texas)。从Joel(400MHz)获得¹H NMR,并通过ZetalPals(Brookhaven Instruments Corporation)测量粒径。在Biotage中实施微波化学。通过与多角光散射(MALS)(Wyatt Corporation)检测器组合的尺寸排阻色谱法(SEC)测定聚合物的分子量。

[0182] 根据以引用的方式整体并入本文的于2006年12月1日提交的第2007-0128118号美国专利公开中描述的操作,并且尤其是为了描述本文所述聚合物(例如聚-(γ -L-谷氨酰基-谷氨酰胺)、聚-(γ -L-天冬氨酰基-谷氨酰胺)、聚-(γ -L-谷氨酰基-谷氨酰胺)-聚-L-谷氨酸和聚-(γ -L-天冬氨酰基-谷氨酰胺)-聚-L-谷氨酸)的合成,从聚谷氨酸钠盐制备聚-(γ -L-谷氨酰基-谷氨酰胺)。使用下述的系统 and 条件(下文称为具有MALS检测器的Heleos系统)测定聚合物的平均分子量。

[0183] SEC-MALS分析条件:

- [0184] ■ HPLC系统: Agilent 1200
- [0185] ■ 柱: Shodex SB 806M HQ
- [0186] (普鲁兰多糖的排阻限为20,000,000,粒径:
- [0187] 13微米,尺寸(mm)ID×长度:8.0×300)
- [0188] ■ 流动相: 1×DPBS或1%LiBr的DPBS溶液(pH 7.0)
- [0189] ■ 流速: 1ml/min
- [0190] ■ MALS检测器: 来自Wyatt的DAWN HELEOS
- [0191] ■ DRI检测器: 来自Wyatt的Optilab rEX
- [0192] ■ 在线粘度计: 来自Wyatt的ViscoStar
- [0193] ■ 软件: 来自Wyatt的ASTRA 5.1.9

[0194] ■样品浓度： 1mg/ml 至 2mg/ml

[0195] ■进样体积： 100 μ l

[0196] 测量中使用的聚合物 dn/dc 值为 0.185。

[0197] BSA 用作测量实际样品前的对照。

[0198] 用于细胞毒性 MTT 测试 (细胞活性) 的磺酰若丹明 B 染料购自 Molecular Imaging Products Company (Michigan)。聚-(β -天冬氨酰基-谷氨酰胺)-紫杉醇结合物 (PGA-21-G-紫杉醇-20 和 PGA-32-G-紫杉醇-20) 和聚-(γ -L-谷氨酰基-谷氨酰胺) 按照第 2007-0128118 号美国专利公开中描述的方法进行合成。聚合物-紫杉醇结合物中紫杉醇的含量基于用已知浓度的紫杉醇的甲醇溶液产生的标准曲线通过 UV/Vis 光谱法 (Lambda Bio 40, PerkinElmer) 进行估算 ($\lambda = 228\text{nm}$)。如先前文献所报道的那样进行聚-L-谷氨酸盐-紫杉醇结合物 (PGA-PTX) 的合成。参见 Li et al., "Complete regression of well-established tumors using a novel water-soluble poly(L-glutamic acid)-paclitaxel conjugate (用新的水溶性聚(L-谷氨酸)-紫杉醇结合物使已确立的肿瘤完全衰退)," Cancer Research 1998, 58, 2404-2409, 其内容整体并入本文作为参考。

[0199] 实施例 1

[0200] 使用 PGA-21-G-紫杉醇-20 配制顺铂

[0201] 将 PGA-21-G-紫杉醇-20 (92mg) 溶于蒸馏水 (3mL) 中。然后将该混合物超声处理 5 分钟。用移液管将顺铂 (8mg) 的甲醇 (0.4mL) 溶液添加至样品中。将该混合物溶液超声处理 5 分钟。将所得混合物在 -20°C 下冷冻干燥并贮存。

[0202] 实施例 2

[0203] 使用 PGA-G 配制顺铂

[0204] 将聚-(γ -L-谷氨酰基-谷氨酰胺) (100mg) 溶于蒸馏水 (3mL) 中。然后将混合物超声处理 5 分钟。用移液管将顺铂 (11mg) 的甲醇 (0.4mL) 溶液添加至样品中。将该混合物溶液超声处理 5 分钟。将所得混合物在 -20°C 下冷冻干燥并贮存。

[0205] 本领域技术人员会理解,能够进行许多不同的修改而不偏离本发明的精神。因此,应当清楚地理解,本发明的形式仅是示例性的而并非旨在限制本发明的范围。