

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97112167

A61k 49/10 (2006.01)

※ 申請日期： 97.5.9

※IPC 分類：

A61k 47/48 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

包含疏水性物質與聚胺基酸共軛物的組成物

A61p 35/00 (2006.01)

COMPOSITIONS THAT INCLUDE A HYDROPHOBIC
COMPOUND AND A POLYAMINO ACID CONJUGATE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日東電工股份有限公司

NITTO DENKO CORPORATION

代表人：(中文/英文) 柳樂 幸雄/ NAGIRA, YUKIO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本大阪府茨木市下穗積 1 丁目 1 番 2 號

1-1-2, SHIMOHOZUMI IBARAKI, OSAKA, JAPAN

國 籍：(中文/英文) 日本/JP

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 凡桑/ VAN, SANG
2. 宋裕城/ SONG, YU-CHENG
3. 王興河/ WANG, XING-HE
4. 侯政/ HOU, ZHENG
5. 馮忠令/ FENG, ZHONG-LING
6. 趙剛/ ZHAO, GANG
7. 俞磊/ YU, LEI

國籍:(中文/英文)1. 美國/US 2-6. 中國/CN 7. 加拿大/CA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；2007/05/09；60/916,903

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

國籍:(中文/英文)1. 美國/US 2-6. 中國/CN 7. 加拿大/CA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；2007/05/09；60/916,903

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

大體而言，本文揭露包含疏水性物質以及聚胺基酸共軛物之組成物。本文所述之組成物適用於多種藥物、生物分子以及造影劑（imaging agent）輸送應用。亦揭露使用本文所述之組成物治療、診斷及/或對受檢者進行造影的方法。

【先前技術】

已有多種系統被用來輸送藥物、生物分子以及造影劑。這些系統包含膠囊、脂質體、微粒、奈米顆粒以及聚合物。

已表徵且研究多種聚酯基生物可降解系統。聚乳酸（Polylactic acid, PLA）、聚乙醇酸（polyglycolic acid）以及其共聚物聚乳酸-共-乙醇酸（polylactic-co-glycolic acid, PLGA）為在藥物輸送應用之設計以及效能上已充分表徵之生物材料。參見 Uhrich, K.E., Cannizzaro, S.M., Langer, R.S., 以及 Shakeshelf, K.M.; “Polymeric Systems for Controlled Drug Release,” Chem. Rev. 1999, 99, 3181-3198；以及 Panyam J, Labhasetwar V. “Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue,” Adv. Drug. Deliv. Rev. 2003, 55, 329-47。又，已廣泛使用甲基丙烯酸 2-羥基丙酯（2-hydroxypropyl methacrylate, HPMA）來產生用於藥物輸送應用之聚合物。亦已研究基於聚原酸酯之生物可降解系統。參見 Heller, J.; Barr, J.; Ng,

S.Y.; Abdellauoi, K.S.以及 Gurny, R. "Poly(ortho esters): synthesis, characterization, properties and uses." *Adv. Drug Del. Rev.* 2002, 54, 1015-1039。亦已研究聚酸酐系統。此等聚酸酐通常具有生物相容性且可於活體內 (in vivo) 降解成相對無毒性、以代謝物形式自體內排除的化合物。參見 Kumar, N.; Langer, R.S. 以及 Domb, A.J. "Polyanhydrides: an overview," *Adv. Drug Del. Rev.* 2002, 54, 889-91。

亦已將胺基酸基聚合物視為具有潛力的新穎生物材料來源。已研究具有優良生物相容性之聚胺基酸來輸送低分子量化合物。已鑑別相對小數目之聚麩胺酸以及共聚物作為藥物輸送之備選材料。參見 Bourke, S.L.與 Kohn, J. "Polymers derived from the amino acid L-tyrosine: polycarbonates, polyarylates and copolymers with poly(ethylene glycol)." *Adv. Drug Del. Rev.*, 2003, 55, 447-466。

所投與之疏水性抗癌藥物、治療性蛋白質以及多肽通常有生物可用性低的問題存在。此生物可用性低可能歸因於疏水性藥物與水溶液兩相溶液之不相容性及/或此等分子會經由酶促降解(enzymatic degradation)而自血液循環中快速移除。一種用於增加所投與蛋白質以及其他小分子試劑之功效的技術是利用將所投與試劑與諸如聚乙二醇 ("PEG") 分子等聚合物接合，這些聚合物可保護其免於在活體內受到酶促降解。上述的“聚乙二醇化”通常可提高所

投與試劑之循環時間，故能提高其生物可用性。

然而，PEG 在具有一些缺點。例如，由於 PEG 為線型聚合物，因此與分枝聚合物相比，PEG 所提供之位阻保護作用（steric protection）有限。PEG 的另一缺點為其兩端容易經受衍生作用（derivatization）。如此一來，會限制了可與 PEG 接合的其他官能分子（例如彼等有助於蛋白質或藥物輸送至特定組織之官能分子）之數目。

聚麩胺酸（PGA）為另一種可用以使疏水性抗癌藥物增溶的聚合物。已知有許多與 PGA 接合的抗癌藥物。參見 Chun Li. “Poly(L-glutamic acid)-anticancer drug conjugates.” *Adv. Drug Del. Rev.*, 2002, 54, 695-713. 然而，目前無一得到美國食品與藥品管理局（FDA）批准。

自太平洋紫杉樹之樹皮提取出來的太平洋紫杉醇（paclitaxel）為 FDA 核准用於治療卵巢癌以及乳癌的藥物。Wani 等人. “Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*,” *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2325-7。然而，如同其他抗癌藥物一樣，太平洋紫杉醇因其疏水性以及在水溶液中之不溶性而有生物可用性低的問題存在。一種使太平洋紫杉醇增溶之方法是將其調配在 Cremophor-EL 與脫水乙醇（1:1，v/v）之混合物中。Sparreboom 等人. “Cremophor EL-mediated Alteration of Paclitaxel Distribution in Human Blood: Clinical Pharmacokinetic Implications,” *Cancer Research*, 1999, 59,

1454-1457。此調配物目前以 Taxol[®] (Bristol-Myers Squibb) 市售。另一種使太平洋紫杉醇增溶之方法是藉由使用高剪切均質化作用來乳化之。Constantinides 等人。“Formulation Development and Antitumor Activity of a Filter-Sterilizable Emulsion of Paclitaxel,” *Pharmaceutical Research* 2000, 17, 175-182。近來，已在數個臨床試驗中提出聚合物-太平洋紫杉醇共軛物。Ruth Duncan, “The Dawning era of polymer therapeutics,” *Nature Reviews Drug Discovery* 2003, 2, 347-360。近年來，已將太平洋紫杉醇與人白蛋白蛋白質一起調配成奈米顆粒且已用於臨床研究。Damascelli 等人, “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.” *Cancer*, 2001, 92, 2592-602；及 Ibrahim 等人。“Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel,” *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 1038-44。此調配物目前以 Abraxane[®] (American Pharmaceutical Partners, Inc.) 市售。

磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) 因具有非侵襲性以及非輻射性等特性，而成為疾病診斷與分期之重要工具。參見 Bulte 等人。“Magnetic resonance microscopy and histology of the CNS,” *Trends in*

Biotechnology, 2002, 20, S24-S28。儘管可利用 MRI 獲得組織影像，且利用對比劑來顯著提高 MRI 的解析度。然而，適用於 MRI 對比劑之順磁性金屬離子通常具有毒性。降低毒性之方法之一是將此等金屬離子與諸如二伸乙基三胺五乙酸（diethylenetriamine pentaacetate, DTPA）分子之多牙（polydentate）分子螯合。FDA 於 1988 年批准 Gd-DTPA 用於臨床使用，且其目前以 Magnevist® 市售。其他 Gd-螯合物亦已被 FDA 批准且已商業化，且許多其他螯合物正在開發當中。參見 Caravan 等人。“Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications,” Chem. Rev. 1999, 99, 2293-2352。

然而，Gd-DTPA 缺乏特異性，故以其來靶向腫瘤組織並不理想。當經由靜脈內（IV）注射投與 Gd-DTPA 時，其自發且迅速地擴散至組織之血管外空間中。因此，通常需要大量對比劑來產生合理對比影像。另外，其經由腎臟過濾被快速排除。為避免擴散以及過濾，已開發大分子 MRI 對比劑。參見 Caravan 等人。“Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications,” Chem. Rev. 1999, 99, 2293-2352。此等大分子-MRI 對比劑包含蛋白質-MRI 螯合物、多醣-MRI 螯合物以及聚合物-MRI 螯合物。參見 Lauffer 等人。“Preparation and Water Relaxation Properties of Proteins Labeled with Paramagnetic Metal Chelates,” Magn. Reson. Imaging 1985, 3, 11-16；Sirlin 等人。“Gadolinium-DTPA-Dextran: A

Macromolecular MR Blood Pool Contrast Agent,”*Acad. Radiol.* 2004, 11, 1361-1369; Lu 等人. “Poly(L-glutamic acid) Gd(III)-DOTA Conjugate with a Degradable Spacer for Magnetic Resonance Imaging,”*Bioconjugate Chem.* 2003, 14, 715-719; 及 Wen 等人. “Synthesis and Characterization of Poly(L-glutamic acid) Gadolinium Chelate: A New Biodegradable MRI Contrast Agent,”*Bioconjugate Chem.* 2004, 15, 1408-1415。

近來，已發展具有組織特異性的 MRI 對比劑。參見 Weinmann 等人. “Tissue-specific MR contrast agents.”*Eur. J. Radiol.* 2003, 46, 33-44。然而，臨床應用中尚未報導具有腫瘤特異性的 MRI 對比劑。已報導奈米尺寸顆粒可以經由增強之滲透與滯留（EPR）效應而靶向腫瘤組織。參見 Brannon-Peppas 等人. “Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy.”*ADDR*, 2004, 56, 1649-1659。

【發明內容】

疏水性造影劑以及藥物（諸如一些疏水性抗癌藥物、治療性蛋白質以及多肽）通常具有生物可用性低的問題。這些問題至少部分歸因於此等造影劑以及藥物在水系統中的溶解性低。一些酶促可降解藥物也具有生物可用性低的問題，此是由於其在循環系統中相對快速降解，導致自體內快速排除。

發明者已發現包含聚合物共軛物、第一疏水性藥物以及第二疏水性藥物的新穎組成物。本文所述之組成物之聚

合物共軛物能夠與諸如造影劑、靶向劑、穩定劑及/或藥物等許多試劑接合。在一些實施例中，聚合物以及所產生的共軛物會顯著地在一些組織（例如腫瘤組織）及/或一些受體中積累，因此可用其輸送藥物（例如抗癌藥物）及/或造影劑至身體之特定部分（例如腫瘤）。在一些實施例中，本文所述之聚合物以及所產生的共軛物可形成奈米顆粒，其藉由以分子型式分散而使得藥物有效地溶解於水系統中，以增加藥物之功能性及/或生物可用性。

在一些實施例中，聚合物共軛物可包含非共價地持有(hold)第一疏水性藥物之聚合物基質，以有效地將第一疏水性藥物囊封或部分囊封於聚合物基質中。在一實施例中，包含第二疏水性藥物之基團可連接或接合至聚合物。第一以及第二疏水性藥物之結構可不同，或者第一以及第二疏水性藥物之結構可相同。

本文所述之實施例是關於可包含第一疏水性藥物、第二疏水性藥物以及聚合物共軛物之組成物，其中所述聚合物共軛物包含非共價囊封或部分囊封第一疏水性藥物之至少一部分的聚合物基質；聚合物共軛物包含以下所述的式(I)之重複單元；其中 n 可為 1 或 2；各 A^1 可獨立地為氧或 NR^5 ，其中 R^5 可為氫或 C_{1-4} 烷基；且 R^1 與 R^2 中之至少一者可為包含第二疏水性藥物之基團。

在一些實施例中，若僅 R^1 與 R^2 中之一者為包含第二疏水性藥物之基團，則 R^1 與 R^2 中之另一者可選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{6-20} 芳基、銨基、鹼金屬、多牙配位基、具有受保

護氧原子之多牙配位基前驅體、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團以及包含穩定劑之基團。

本文所述之另一實施例是關於一種產生本文所述之組成物的方法，其包含以下步驟：將聚合物共軛物至少部分溶解於溶劑中，且混合第一疏水性藥物與所述至少部分溶解之聚合物共軛物以形成混合物。

本文所述之另一實施例是關於一種治療或改善疾病或病狀的方法，其可包含將有效量之本文所述之聚合物共軛物投與有需要之哺乳動物。

本文所述之一實施例是關於一種診斷疾病或病狀的方法，其可包含將有效量之本文所述之聚合物共軛物投與有需要之哺乳動物。

本文所述之另一實施例是關於一種對組織之一部分造影的方法，其可包含使組織之一部分與有效量之本文所述之聚合物共軛物接觸。

下文更詳細地描述此等以及其他實施例。

【實施方式】

除非另作定義，否則本文使用之所有技術以及科學術語具有與一般熟習此項技術者通常所瞭解相同的含義。除非另有說明，否則將本文中引用之所有專利、申請案、公開申請案及其他出版物以引用的方式全部併入。在本文中之術語存在多個定義之情況下，除非另有說明，否則以本部分中之彼等定義為準。

術語“酯”在本文中以其常規意義使用，且因此包含具有式 $-(R)_n-COOR'$ 的化學部分，其中 R 與 R' 獨立地由下列基團所構成的族群中選出：烷基、環烷基、芳基、雜芳基（經由環碳鍵結）以及雜脂環族基團（經由環碳鍵結），且其中 n 為 0 或 1。

術語“醯胺”在本文中以其常規意義使用，且因此包含具有式 $-(R)_n-C(O)NHR'$ 或 $-(R)_n-NHC(O)R'$ 之化學部分，其中 R 與 R' 獨立地由下列基團所組成的族群中選出：烷基、環烷基、芳基、雜芳基（經由環碳鍵結）以及雜脂環族基團（經由環碳鍵結），且其中 n 為 0 或 1。可將醯胺包含於連接至如本文所述之藥物分子的胺基酸或肽分子中，藉此形成前藥。

可將本文所揭露的化合物上之任一胺、羥基或羧基側鏈酯化或醯胺化。欲使用以達到此目的之程序以及特定基團為熟習此項技術者所已知且在參考文獻來源中易於發現，諸如 Greene 以及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999，將其全部併入本文中。

如本文中所用，“烷基”是指包含完全飽和（無雙鍵或參鍵）烴基之直鏈或支鏈烴鏈。烷基可具有 1 至 20 個碳原子（無論其何時出現在本文中，諸如“1 至 20”之數值範圍均是指所給範圍內之各整數，例如“1 至 20 個碳原子”意謂烷基可由 1 個碳原子、2 個碳原子、3 個碳原子等，多至且包含 20 個碳原子組成，但本發明之定義亦涵蓋未指定數值

範圍之術語“烷基”的情況)。烷基亦可為具有 1 至 10 個碳原子的中等尺寸烷基。烷基亦可為具有 1 至 5 個碳原子的低碳烷基。化合物之烷基可經指定為“C₁-C₄ 烷基”或相似命名。僅舉例而言,“C₁-C₄ 烷基”指示烷基鏈中存在 1 至 4 個碳原子,亦即烷基鏈是由下列基團所構成的族群中選出:甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基以及第三丁基。典型烷基包含(但決不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基及其類似基團。

烷基可經取代或未經取代。若經取代,則取代基為一或多個單獨且獨立地選自以下各基團之基團:烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、受保護羥基、烷氧基、芳氧基、鹽基、酯、巰基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵素、羰基、硫羰基、O-胺甲鹽基、N-胺甲鹽基、O-硫代胺甲鹽基、N-硫代胺甲鹽基、C-鹽胺基、N-鹽胺基、S-磺鹽胺基、N-磺鹽胺基、C-羧基、受保護 C-羧基、O-羧基、異氰酸酯基、硫氰酸酯基、異硫氰酸酯基、硝基、矽烷基、次磺鹽基、亞磺鹽基、磺鹽基、鹵烷基(例如單鹵烷基、二鹵烷基以及三鹵烷基)、鹵烷氧基(例如單鹵烷氧基、二鹵烷氧基以及三鹵烷氧基)、三鹵甲烷磺鹽基、三鹵甲烷磺鹽胺基以及胺基,包含單取代以及二取代之胺基,以及其受保護衍生物。若一取代基被描述為“視情況經取代”,則該取代基可經上述取代基之一取代。

如本文中所用，“芳基”是指碳環（所有碳）單環或多環芳環系統，其具有完全離域 π 電子系統。芳基之實例包含（但不限於）苯、萘以及萸（azulene）。本發明之芳基可經取代或未經取代。若經取代，則除非取代基另外指示，否則氫原子經為一或多個獨立地選自以下基團之基團的取代基置換：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、（雜脂環基）烷基、羥基、受保護羥基、烷氧基、芳氧基、鹽基、酯、巰基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲鹽基、N-胺甲鹽基、O-硫代胺甲鹽基、N-硫代胺甲鹽基、C-鹽胺基、N-鹽胺基、S-磺鹽胺基、N-磺鹽胺基、C-羧基、受保護 C-羧基、O-羧基、異氰酸酯基、硫氰酸酯基、異硫氰酸酯基、硝基、矽烷基、次磺鹽基、亞磺鹽基、磺鹽基、鹵烷基（例如單鹵烷基、二鹵烷基以及三鹵烷基）、鹵烷氧基（例如單鹵烷氧基、二鹵烷氧基以及三鹵烷氧基）、三鹵甲烷磺鹽基、三鹵甲烷磺鹽胺基以及胺基，包含單取代以及二取代之胺基，以及其受保護衍生物。

“順磁性金屬螯合物”為配位基結合至順磁性金屬離子上之錯合物。實例包含（但不限於）1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸（DOTA）-Gd（III）、DOTA-釔-88、DOTA-銦-111、二伸乙基三胺五乙酸（DTPA）-Gd（III）、DTPA-釔-88、DTPA-銦-111。

“多牙配位基”為本身可經由兩個或兩個以上連結點與金屬離子藉由（例如）配位共價鍵結合之配位基。多牙配

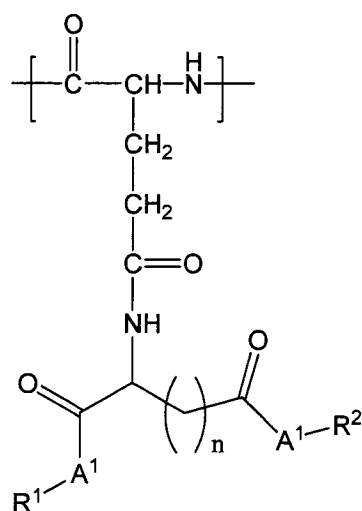
位基之實例包含（但不限於）二伸乙基三胺五乙酸（DTPA）、四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸（DOTA）、(1,2-乙烷二基二氮基)四乙酸（EDTA）、乙二胺、2,2'-聯吡啶（bipy）、1,10-啡啉（phen）、1,2-雙(二苯膦基)乙烷（DPPE）、2,4-戊二酮（acac）以及乙烷二酸酯（ethanedioate，ox）。

“具有受保護氧原子之多牙配位基前驅體”為包含以適當保護基保護之氧原子（諸如羧基之單鍵鍵結氧原子）之多牙配位基。適當保護基包含（但不限於）低碳烷基、苄基以及矽烷基。

“穩定劑”為藉由使載劑-藥物共軛物更耐水解酶以及具有較低免疫原性，提高其活體內生物可用性及/或延長半衰期之取代基。例示性穩定劑為聚乙二醇（PEG）。

應瞭解，在本文所述之具有一或多個對掌性中心的任意化合物中，若絕對立體化學未明確指示，則各中心可獨立地具有 R 構型或 S 構型或其混合物。因此，本文中提供之化合物可鏡像異構純或為立體異構混合物。另外應瞭解，在本文所述之具有一或多個產生可定義為 E 或 Z 的幾何異構體之雙鍵的任意化合物中，各雙鍵可獨立地為 E 或 Z，或其混合物。同樣地，亦意欲包含所有互變異構形式。

一實施例提供可包含第一疏水性藥物、第二疏水性藥物以及聚合物共軛物之組成物，其中所述聚合物共軛物包含非共價夾持第一疏水性藥物之至少一部分的聚合物基質；聚合物共軛物可包含式（I）之重複單元：



(I)

其中 n 可為 1 或 2；各 A^1 可獨立地為氧或 NR^5 ，其中 R^5 可為氫或 C_{1-4} 烷基；且 R^1 與 R^2 中之至少一者可為可包含第二疏水性藥物之基團。在一些實施例中， n 可等於 1。在其他實施例中， n 可等於 2。

在一些實施例中，若僅 R^1 與 R^2 中之一者為包含第二疏水性藥物之基團，則 R^1 與 R^2 中之另一者可選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{6-20} 芳基、銨基、鹼金屬、多牙配位基、具有受保護氧原子之多牙配位基前驅體、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁振造影劑之基團以及包含穩定劑之基團。一般而言，靶向劑、光學造影劑、磁振造影劑以及穩定劑本文中可稱為“試劑”。

在一些實施例中，第一疏水性藥物具有不同於第二疏水性藥物之化學結構的化學結構。在其他實施例中，第一疏水性藥物具有與第二疏水性藥物之化學結構相同的化學結構。

本文所述之組成物可包含第一疏水性藥物以及第二疏水性藥物。第二疏水性藥物可經共價連接或接合至聚合物，而第一疏水性藥物可非共價囊封或部分囊封於聚合物基質內。在一實施例中，當組成物降解時，第一疏水性藥物以及第二疏水性藥物自組成物之釋放速率可不同。第一疏水性藥物以第一速率自組成物釋放，此至少部分歸因於其非共價囊封於聚合物基質內之方式。第二疏水性藥物以第二速率自組成物釋放，此至少部分歸因於其共價鍵結至聚合物共軛物。因此，第一疏水性藥物以及第二疏水性藥物與聚合物具有不同物理相互作用。當聚合物降解時，第一疏水性藥物自聚合物以不同於第二疏水性藥物自聚合物釋放的方式釋放。在一實施例中，第一釋放速率大於第二釋放速率。

可包含第一疏水性藥物、第二疏水性藥物以及聚合物共軛物之組成物可以各種形式存在。例如，組成物可以顆粒、薄片、棒、纖維、薄膜、發泡體、懸浮液（在液體或氣體中）、凝膠、固體及/或液體形式存在。此等各種形式之尺寸以及形狀不限。在一實施例中，組成物可以顆粒形式存在。組成物之顆粒可具有任意尺寸或形狀。在一實施例中，顆粒可具有高至約 1000 微米之直徑。在一實施例中，顆粒可具有介於約 0.1 微米與約 500 微米之間的直徑。在一實施例中，顆粒可具有介於約 1 微米與約 100 微米之間的直徑。在一實施例中，組成物可以奈米顆粒形式存在。在一實施例中，奈米顆粒可具有介於約 0.1 奈米與約 500

奈米之間的直徑。在一實施例中，奈米顆粒可具有介於約 1 奈米與約 250 奈米之間的直徑。在一實施例中，奈米顆粒可具有介於約 10 奈米與約 100 奈米之間的直徑。

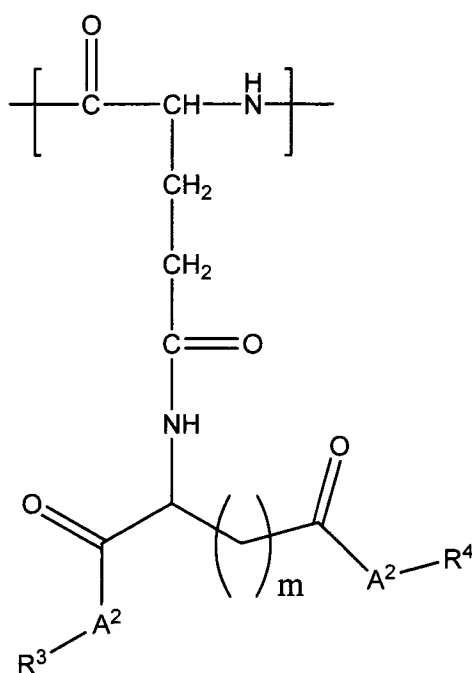
粒徑可經調節以控制組成物在特殊環境中(例如活體內)之藥物釋放速率。組成物之相對較大顆粒可具有比較小顆粒更長之壽命。然而，較大顆粒釋放藥物之速率可大於具有相似形狀之較小顆粒，此是由於相對較大顆粒之表面積更大。可使用組成物在特殊環境中之降解速率以及組成物之壽命來控制所釋放的第一疏水性藥物以及第二疏水性藥物的量。由本揭露案的教示，熟習此項技術者可調節粒徑來控制組成物之降解速率，且因此進一步控制第一疏水性藥物以及第二疏水性藥物之釋放速率。

在一實施例中，將組成物置於受檢者上或投與受檢者後，顆粒之尺寸可提供組成物之相對長循環時間。具有(例如)約 100 奈米、200 奈米、500 奈米或 500 奈米以上直徑之相對較大顆粒或奈米顆粒以某一速率降解，使得置於受檢者上或投與受檢者後，組成物在血流中具有相對長半衰期。組成物之較長循環時間以及組合第一疏水性藥物以及第二疏水性藥物之不同釋放速率可提供藥物在諸如腫瘤組織之標靶組織中提高的積累。

圖 1 為包含第一疏水性藥物、第二疏水性藥物以及聚合物共軛物的組成物之實施例之非限制代表圖。圖 1 展示調配方案，其中聚合物共軛物(包含第二疏水性藥物)包含聚(γ -麩胺醯基-麩胺醯胺)-太平洋紫杉醇共軛物且第一

疏水性藥物包含太平洋紫杉醇。如圖 1 中所示，第二疏水性藥物（在此實例中，太平洋紫杉醇）沿著聚合物，在各支鏈處共價連接至聚(γ -麩胺鹽基-麩胺鹽胺)。在下文詳細描述之方法中，可將此聚合物共軛物溶解或部分溶解且隨後與第一疏水性藥物（在此實例中，亦為太平洋紫杉醇）混合。所得組成物或調配物展示於圖 1 中，其中聚合物共軛物維持太平洋紫杉醇在聚合物之各支鏈與其共價鍵結，且亦在聚合物基質內囊封或部分囊封游離太平洋紫杉醇。

在一些實施例中，聚合物共軛物（包含式 (I) 之重複單元）可更包含式 (II) 之重複單元：



(II)

其中 m 可為 1 或 2；各 A^2 可獨立地為氧或 NR^6 ，其中 R^6 可為氫或 C_{1-4} 烷基；且 R^3 與 R^4 可各自獨立地選自氫、

銨以及鹼金屬。在一些實施例中， m 可等於 1。在其他實施例中， m 可等於 2。

組成物中所存在之第一疏水性藥物之量可在寬廣的範圍內改變。在一實施例中，以第一疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量的重量比率(mass ratio)計(聚合物共軛物中第一疏水性藥物所佔重量)，第一疏水性藥物所存在之量可在約 1%至約 50% (重量/重量) 範圍內。在一實施例中，以第一疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量的重量比率(mass ratio)計，第一疏水性藥物所存在之量可在約 1%至約 40%(重量/重量) 範圍內。在一實施例中，以第一疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量的重量比率(mass ratio)計，第一疏水性藥物所存在之量可在約 1%至約 30% (重量/重量) 範圍內。在一實施例中，以第一疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量的重量比率(mass ratio)計，第一疏水性藥物所存在之量可在約 1%至約 20% (重量/重量) 範圍內。在一實施例中，以第一疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量的重量比率(mass ratio)計，第一疏水性藥物所存在之量可在約 1%至約 10% (重量/重量) 範圍內。在一實施例中，以第一疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量的重量比率(mass ratio)計，第一疏水性藥物所存在之量可在約 5%至約 40% (重量/重量) 範圍內。在一實施例中，以第一疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合

重量的重量比率(mass ratio)計，第一疏水性藥物所存在之量可在約 10%至約 30% (重量/重量) 範圍內。在一實施例中，以第一疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量的重量比率(mass ratio)計，第一疏水性藥物所存在之量可在約 20%至約 40% (重量/重量) 範圍內。在一實施例中，以第一疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量的重量比率(mass ratio)計，第一疏水性藥物所存在之量可在約 30%至約 50%(重量/重量)範圍內。

組成物中所存在之第二疏水性藥物之量亦可在寬範圍內改變。在一實施例中，以第二疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量的重量比率(mass ratio)計 (聚合物共軛物中第二疏水性藥物所佔重量)，聚合物共軛物可包含量在約 1%至約 50% (重量/重量) 範圍內的第二疏水性藥物。在一實施例中，以第二疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 1%至約 40% (重量/重量) 範圍內之第二疏水性藥物。在一實施例中，以第二疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 1%至約 30% (重量/重量) 範圍內之第二疏水性藥物。在一實施例中，以第二疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 1%至約 20% (重量/重量) 範圍內之第二疏水性藥物。在一實施例中，以第二疏水性藥物與第一疏水

性藥物與聚合物共軛物之組合重量之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 1%至約 10% (重量/重量) 範圍內之第二疏水性藥物。在一實施例中，以第二疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 5%至約 40% (重量/重量) 範圍內之第二疏水性藥物。在一實施例中，以第二疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 10%至約 30% (重量/重量) 範圍內之第二疏水性藥物。在一實施例中，以第二疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 20%至約 40% (重量/重量) 範圍內之第二疏水性藥物。在一實施例中，以第二疏水性藥物與第一疏水性藥物與聚合物共軛物之組合重量之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 30%至約 50% (重量/重量) 範圍內之第二疏水性藥物。

聚合物中存在之諸如靶向劑、光學造影劑、磁共振造影劑以及穩定劑之試劑之量可在寬廣的範圍內改變。另外，聚合物中存在之配位基或配位基前驅體之量可在寬廣的範圍內改變。在一實施例中，以試劑、配位基及/或配位基前驅體與聚合物共軛物之重量比率(mass ratio)計 (連同第二疏水性藥物之重量一起，試劑、配位基及/或配位基前驅體在聚合物共軛物中所佔重量)，聚合物共軛物可包含量在約 0.1%至約 50% (重量/重量) 範圍內之試劑、配位基及/或

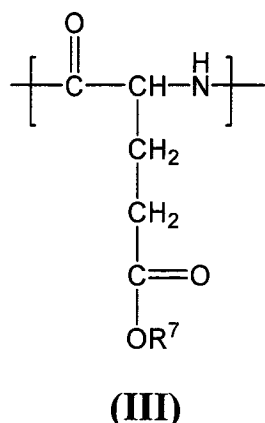
配位基前驅體。在一實施例中，以試劑、配位基及/或配位基前驅體與聚合物共軛物之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 1%至約 40% (重量/重量) 範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅體。在一實施例中，以試劑、配位基及/或配位基前驅體與聚合物共軛物之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 1%至約 30% (重量/重量) 範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅體。在一實施例中，以試劑、配位基及/或配位基前驅體與聚合物共軛物之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 1%至約 20% (重量/重量) 範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅體。在一實施例中，以試劑、配位基及/或配位基前驅體與聚合物共軛物之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 1%至約 10% (重量/重量) 範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅體。在一實施例中，以試劑、配位基及/或配位基前驅體與聚合物共軛物之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 5%至約 40% (重量/重量) 範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅體。在一實施例中，以試劑、配位基及/或配位基前驅體與聚合物共軛物之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 10%至約 30% (重量/重量) 範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅體。在一實施例中，以試劑、配位基及/或配位基前驅體與聚合物共軛物之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 20%至約 40% (重量/重量) 範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅體。

在一實施例中，以試劑、配位基及/或配位基前驅體與聚合物共軛物之重量比率(mass ratio)計，聚合物共軛物可包含量在約 30%至約 50% (重量/重量) 範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅體。

聚合物共軛物可包括一或多個對掌性碳原子。對掌性碳 (其可藉由星號*指示) 可具有 R (*rectus*, 右手) 構型或 S (*sinister*, 左手) 構型，且因此重複單元可為外消旋、鏡像異構或對映異構富集。如本文中其他處所使用，除非另作說明，否則符號“n”以及“*” (稱為對掌性碳) 具有與上文所規定相同的含義。

包含式 (I) 之重複單元以及式 (II) 之重複單元之聚合物可為包含兩個或兩個以上式 (I) 以及 (II) 之不同重複單元的共聚物。另外，包含式 (I) 之重複單元之聚合物 (包含 (但不限於) 包括式 (II) 之重複單元的聚合物) 可為包含其他不具有式 (I) 及/或不具有式 (II) 之重複單元之共聚物。聚合物中式 (I) 之重複單元以及式 (II) 之重複單元的數目可各自在寬廣的範圍內改變，可各自獨立地在約 50 至約 5,000、諸如約 100 至約 2,000 範圍內。

多種其他重複單元可與式 (I) 之重複單元以及視情況而定與式 (II) 之重複單元一起包含於聚合物共軛物中。在一些實施例中，聚合物共軛物更包含式 (III) 之重複單元：



其中 R^7 可為氫、銨或鹼金屬。聚合物中式 (III) 之重複單元之數目亦可在寬廣的範圍內改變。例如，式 (III) 之重複單元之數目可在約 50 至約 5,000、諸如約 100 至約 2,000 範圍內。

可用許多不同方式，將包含第一疏水性藥物之基團、包含第二疏水性藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團、包含多牙配位基之基團、包含多牙配位基前驅體之基團或包含穩定劑之基團中的一或多者接合至聚合物。在一些實施例中，可將上述化合物直接連接至聚合物，例如連接至式 (I) 之重複單元。在一實施例中，可將包含第一疏水性藥物之基團、包含第二疏水性藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團、包含多牙配位基之基團、包含多牙配位基前驅體之基團或包含穩定劑之基團中的一或多者經由試劑或藥物之氧、硫、氮及/或碳原子直接連接至聚合物。

在其他實施例中，包含第一疏水性藥物之基團、包含

第二疏水性藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團、包含多牙配位基之基團、包含多牙配位基前驅體之基團或包含穩定劑之基團中的一或多者可更包含鍵聯基團。在一實施例中，包含第一疏水性藥物之基團可更包含鍵聯基團。在一實施例中，包含第二疏水性藥物之基團可更包含鍵聯基團。在一實施例中，包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團、包含多牙配位基之基團、包含多牙配位基前驅體之基團及/或包含穩定劑之基團可包含鍵聯基團。鍵聯基團為將（例如）試劑（或包含試劑之化合物）連接至聚合物之基團。在一實施例中，可經由鍵聯基團將上述化合物中之一或多者連接至聚合物，例如連接至式(I)之重複單元。鍵聯基團可相對較小。例如，鍵聯基團可包含胺、醯胺、醚、酯、羥基、羰基或硫醚（thioether）基團。或者，鍵聯基團可相對較大。例如，鍵聯基團可包含烷基、醚基、芳基、芳基(C₁₋₆ 烷基)基團（例如苯基-(CH₂)₁₋₄-）、雜芳基或雜芳基(C₁₋₆ 烷基)基團。在一實施例中，鍵聯基團可為-NH(CH₂)₁₋₄-NH-。在另一實施例中，鍵聯基團可為-(CH₂)₁₋₄-芳基-NH-。鍵聯基團可在任意適當位置連接至以下各物中之一或多者：包含第一疏水性藥物之基團、包含第二疏水性藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團、包含多牙配位基之基團、包含多牙配位基前驅體之基團或包含穩定劑之基團。例如，可代替上述化合物之一者之碳上的氫

連接鍵聯基團。可使用熟習此項技術者已知之方法將鍵聯基團添加至化合物。

可使用許多不同類型之藥物作為第一疏水性藥物。在一實施例中，第一疏水性藥物可包含抗癌藥物。在一實施例中，抗癌藥物可選自紫杉烷 (taxane)、喜樹屬 (camptotheca)、以及蔥環黴素 (anthracycline)。在一實施例中，紫杉烷可選自太平洋紫杉醇以及歐洲紫杉醇 (docetaxel)。在一實施例中，紫杉烷可為太平洋紫杉醇。在一實施例中，喜樹屬可為喜樹鹼 (camptothecin)。在一實施例中，蔥環黴素可為阿黴素 (doxorubicin)。在另一實施例中，第一藥物可為親水性而非疏水性藥物。例如，可將親水性藥物囊封或部分囊封在聚合物基質內。適當親水性藥物之一些實例包含 (但不限於) 鉑藥物，諸如順鉑 (cisplatin)、卡波鉑 (carboplatin) 以及奧賽力鉑 (oxaliplatin)。

相似地，許多不同類型之藥物可用於第二疏水性藥物。在一實施例中，第二疏水性藥物可包含抗癌藥物。在一實施例中，抗癌藥物可選自紫杉烷、喜樹屬、以及蔥環黴素。在一實施例中，紫杉烷可選自太平洋紫杉醇以及歐洲紫杉醇。在一實施例中，紫杉烷可為太平洋紫杉醇。在第二疏水性藥物包含太平洋紫杉醇之一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接至太平洋紫杉醇之 C2' 碳的氧原子處連接或接合至式 (I) 之重複單元。在另一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接至太平洋紫杉醇之 C7 碳的氧原子處連接或

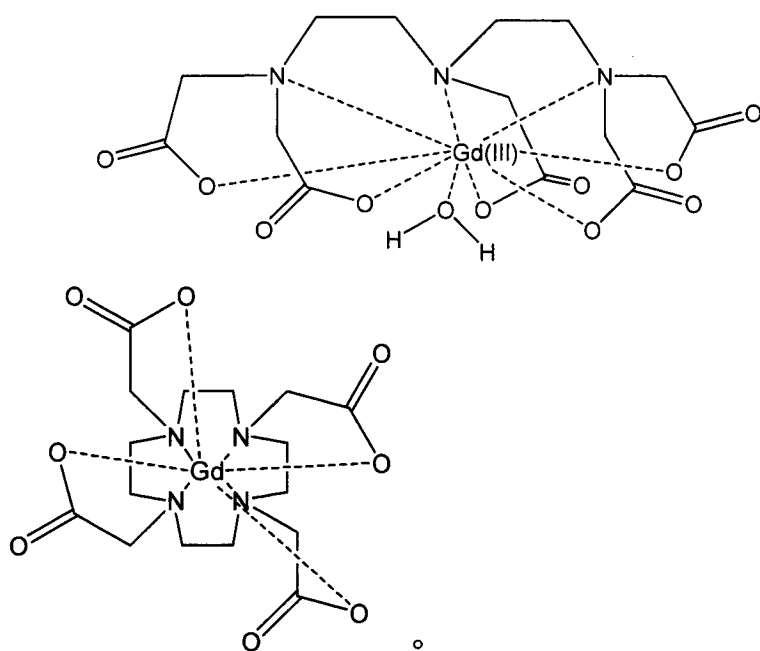
接合至式 (I) 之重複單元。在一實施例中，喜樹屬可為喜樹鹼。在一實施例中，蔥環黴素可為阿黴素。在另一實施例中，第二藥物可為親水性而非疏水性藥物。例如，親水性藥物可接合至本文所述之聚合物。適當親水性藥物之一些實例包含鉑藥物，諸如彼等本文所述之鉑藥物。

試劑可包含任意類型之活性化合物。在一實施例中，試劑可為光學造影劑。在一實施例中，光學造影劑可為選自以下各物之一或多者：吡啶 (acridine) 染料、香豆素 (coumarine) 染料、羅丹明 (rhodamine) 染料、二苯並吡喃 (xanthene) 染料、花青 (cyanine) 染料以及芘 (pyrene) 染料。例如，特定光學造影劑可包含德克薩斯紅 (Texas Red)、Alexa Fluor® 染料、BODIPY® 染料、螢光素 (Fluorescein)、Oregon Green® 染料以及 Rhodamine Green™ 染料，其為市售產品或藉由熟習此項技術者已知之方法易於製備。

在一實施例中，試劑可為靶向劑。在一實施例中，靶向劑可為選自以下各物之一或多者：精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸 (arginine-glycine-aspartate, RGD) 肽、纖連蛋白 (fibronectin)、葉酸 (folate)、半乳糖 (galactose)、脂蛋白元 (apolipoprotein)、胰島素、運鐵蛋白 (transferrin)、纖維母細胞生長因子 (fibroblast growth factor, FGF)、表皮生長因子 (epidermal growth factor, EGF) 以及抗體。在一實施例中，靶向劑可與選自以下各物之受體相互作用： $\alpha_v\beta_3$ -整合素、葉酸、去唾液酸糖蛋白

(asialoglycoprotein)、低密度脂蛋白 (LDL)、胰島素受體、運鐵蛋白受體、纖維母細胞生長因子 (FGF) 受體、表皮生長因子 (EGF) 受體以及抗體受體。在一實施例中，精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸 (RGD) 肽可為環狀 (fKRGD)。

在一實施例中，試劑可為磁共振造影劑。在一實施例中，磁共振造影劑可包含順磁性金屬化合物。例如，磁共振造影劑可包含 Gd (III) 化合物。在一實施例中，Gd (III) 化合物可選自：

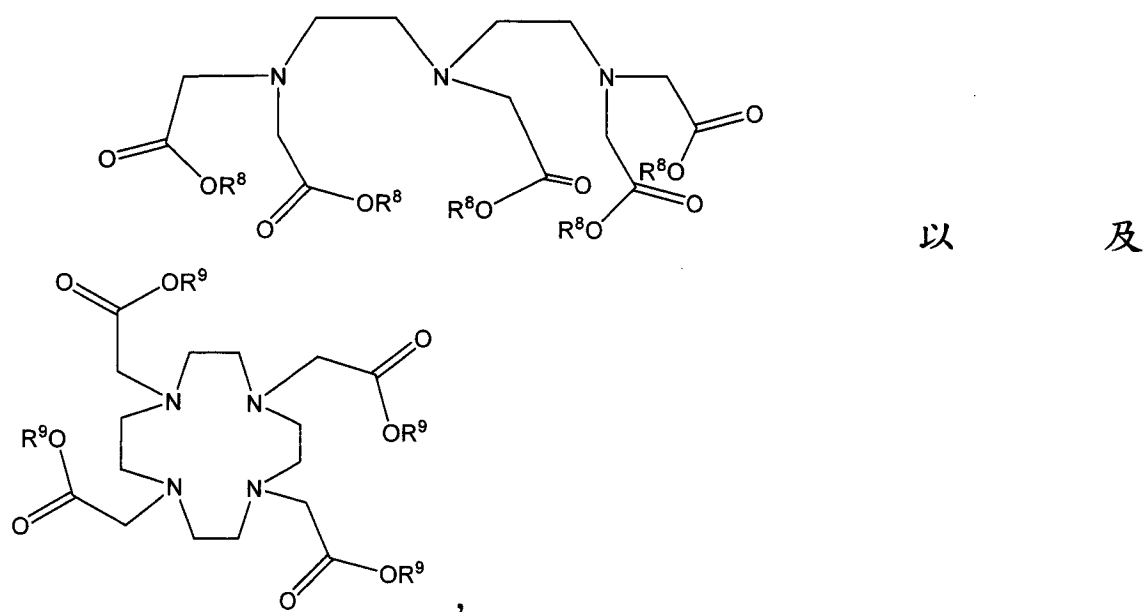


以 及

在一實施例中，試劑可包含穩定劑。在一較佳實施例中，穩定劑可為聚乙二醇。

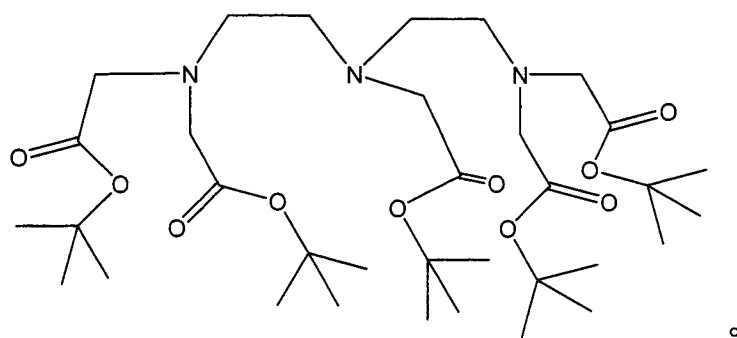
在一實施例中，聚合物共軛物可包含多牙配位基。在一實施例中，多牙配位基可能夠與順磁性金屬反應以形式磁共振造影劑。多牙配位基可包含數個羧酸及/或羧酸酯基

團。在一實施例中，多牙配位基可選自：



其中各 R^8 與各 R^9 可獨立地選自氫、胺以及鹼金屬。

在一實施例中，聚合物共軛物可包含多牙配位基前驅體。在此實施例中，多牙配位基之氧原子可經適當保護基保護。適當保護基包含（但不限於）低碳烷基、苄基以及矽烷基。具有保護基之多牙配位基前驅體之一實例提供如下：



在一些實施例中，本文所述之聚合物包含鹼金屬。在一實施例中，鹼金屬可為鈉或鉀。在一實施例中，鹼金屬可鈉。

根據重複單元之總數目，聚合物共軛物中式 (I) 重複單元之百分數可在寬廣的範圍內改變。在一些實施例中，聚合物可包含約 100 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於聚合物中重複單元之總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 99 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於聚合物中重複單元之總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 50 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於聚合物中重複單元之總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 30 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於聚合物中重複單元之總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 20 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於聚合物中重複單元之總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 10 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。

除了包含式 (I) 之重複單元以外，聚合物亦可包含式 (II) 之重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (II) 之重複單元的總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 99 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (II) 之重複單元的總莫

耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 50 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (II) 之重複單元的總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 30 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (II) 之重複單元的總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 20 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (II) 之重複單元的總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 10 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。

除了式 (I) 以及 (II) 之重複單元以外，聚合物共軛物亦可包含多種其他重複單元。例如，在一實施例中聚合物共軛物可包含式 (III) 之重複單元。基於包含式 (I) 以及 (III) 之重複單元的聚合物共軛物中重複單元之總數目，式 (I) 重複單元之百分數可在寬廣的範圍內改變。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 99 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 50 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 30 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (III) 之

重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 20 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 10 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。

在一實施例中，基於包含式 (I)、(II)、以及 (III) 之重複單元之聚合物共軛物中重複單元之總數目，式 (I) 之重複單元之百分數可在寬廣的範圍內改變。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 99 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 50 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 30 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 20 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 10 莫耳百分比(mole%)之式 (I) 重複單元。

基於包含式 (I) 以及 (II) 之重複單元的聚合物共軛

物中重複單元之總數目，聚合物共軛物中式 (II) 重複單元之百分數亦可在寬廣的範圍內改變。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (II) 之重複單元的總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 99 莫耳百分比(mole%)之式 (II) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (II) 之重複單元的總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 50 莫耳百分比(mole%)之式 (II) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (II) 之重複單元的總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 30 莫耳百分比(mole%)之式 (II) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (II) 之重複單元的總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 20 莫耳百分比(mole%)之式 (II) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (II) 之重複單元的總莫耳數，聚合物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 10 莫耳百分比(mole%)之式 (II) 重複單元。

基於包含式 (I) 以及 (III) 之重複單元的聚合物共軛物中重複單元之總數目，式 (III) 重複單元之百分數可在寬廣的範圍內改變。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 99 莫耳百分比(mole%)之式 (III) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 50 莫耳百分比(mole%)之式 (III) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，

聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 30 莫耳百分比(mole%)之式 (III) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 20 莫耳百分比(mole%)之式 (III) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 10 莫耳百分比(mole%)之式 (III) 重複單元。

相似地，在一實施例中，基於包含式 (I)、(II)、以及 (III) 之重複單元之聚合物共軛物中重複單元之總數目，式 (II) 之重複單元之百分數可在寬廣的範圍內改變。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 99 莫耳百分比(mole%)之式 (II) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 50 莫耳百分比(mole%)之式 (II) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 30 莫耳百分比(mole%)之式 (II) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 20 莫耳百分比(mole%)之式 (II) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可

包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 10 莫耳百分比(mole%)之式 (II) 重複單元。

在一實施例中，基於包含式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元之聚合物共軛物中重複單元之總數目，式 (III) 之重複單元之百分數可在寬廣的範圍內改變。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 99 莫耳百分比(mole%)之式 (III) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 50 莫耳百分比(mole%)之式 (III) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 30 莫耳百分比(mole%)之式 (III) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 20 莫耳百分比(mole%)之式 (III) 重複單元。在一實施例中，基於式 (I)、(II) 以及 (III) 之重複單元的總莫耳數，聚合物共軛物可包含約 1 莫耳百分比(mole%)至約 10 莫耳百分比(mole%)之式 (III) 重複單元。

在一實施例中， n 以及 m 中之至少一者可為 1。在一些實施例中，至少一個 n 可為 1。在一些實施例中，至少一個 n 可為 2。在另一實施例中， n 與 m 中之至少一者可為 2。在一些實施例中，至少一個 m 可為 1。在一些實施

例中，至少一個 m 可為 2。

已發現可選擇試劑之量、第一以及第二藥物之量以及式 (I)、(II) 及/或 (III) 之重複單元的百分量，以有利地控制所得聚合物共軛物之溶解性。例如，在一些實施例中，可選擇試劑及/或藥物之量以及例如式 (I)、式 (II) 及/或式 (III) 的各種重複單元之百分量，以便聚合物共軛物在所關注之特定 pH 及/或 pH 範圍內可溶（或不溶）。在一些實施例中，亦可選擇聚合物之分子量以控制溶解性。例如，可藉由適當選擇試劑的量、式 (I)、式 (II) 及/或式 (III) 之重複單元的百分量以及分子量以控制溶解性。由本文中提供之指導所告知，熟習此項技術者可使用常規實驗法鑑別使得聚合物共軛物具有所需溶解性特徵的試劑之適當數量以及各種重複單元之百分量。依賴於應用，對溶解性之此控制可為有利的。例如，本文中提供之聚合物共軛物之實施例可用以提供提高之可溶性不良抗癌藥物向所選組織的輸送，較佳地降低不當副作用，及/或可降低受檢者必須接受抗癌藥物投藥之頻率。

亦可選擇試劑及/或藥物之量以及式 (I)、(II) 及/或 (III) 的重複單元之百分量，使得聚合物共軛物的溶解性大於實質上包含相同數量的相同試劑及/或藥物之與可比聚麩胺酸共軛物的溶解性。在一實施例中，聚合物共軛物的溶解性可大於可比聚麩胺酸共軛物之溶解性。藉由在約 22°C 下，形成在 0.9% (重量百分比) NaCl 水溶液中包含至少 5 毫克/毫升之聚合物共軛物的聚合物共軛物溶液，且測

定光學透明度 (optical clarity) 來量測溶解性。可經由濁度來測定光學透明度，例如藉由目測或藉由熟習此項技術者已知之適當儀器分析法。所得溶解性高於與以相似方式形成的可比聚麩胺酸共軛物溶液的溶解性可由在更寬 pH 值範圍內的較高光學透明度所證明。因此，當與測試聚麩胺酸共軛溶液相比，在約 22°C 下，在 0.9%(重量百分比) NaCl 水溶液中包含至少 5 毫克/毫升之聚合物共軛物的所測試聚合物共軛物溶液在更寬 pH 範圍內具有更高光學透明度時，聚合物共軛物的溶解性大於實質上包含相同數量的試劑及/或藥物之可比聚麩胺酸共軛物之溶解性。熟習此項技術者將瞭解“可比”聚麩胺酸共軛物為對照物，其中共軛物之聚合物部分具有約與其比較之標的聚合物共軛物 (包含式 (I) 之重複單元、式 (II) 之重複單元及/或式 (III) 之重複單元) 相同的分子量。

在一實施例中，試劑之量、第一及第二藥物之量以及式 (I)、式 (II) 及/或式 (III) 之重複單元的百分量可經選擇，使得聚合物共軛物的溶解性大於實質上包含相同數量的試劑及/或藥物的可比的聚麩胺酸共軛物之溶解性。在窄的或寬的 pH 值範圍內，包含式 (I) 重複單元的聚合物共軛物皆具有高於可比聚麩胺酸共軛物之溶解性的溶解性。如上所述，藉由在約 22°C 下，形成在 0.9%(重量百分比) NaCl 水溶液中包含至少 5 毫克/毫升之聚合物共軛物的聚合物共軛物溶液，且測定光學透明度來量測溶解性。在一實施例中，聚合物共軛物在至少約三個 pH 單位之 pH 值

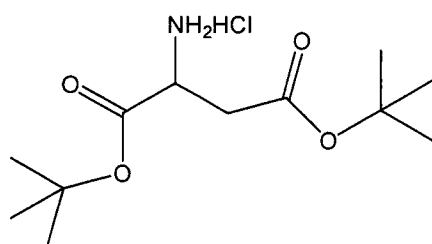
範圍內可溶。在一實施例中，聚合物共軛物在至少約 8 個 pH 單位之 pH 值範圍內可溶。在一實施例中，聚合物共軛物在至少約 9 個 pH 單位之 pH 值範圍內可溶。在一實施例中，聚合物共軛物可溶的 pH 值範圍包含至少一個在約 2 至約 5 範圍內的 pH 值，例如 $\text{pH} = 2$ ， $\text{pH} = 3$ ， $\text{pH} = 4$ 及/或 $\text{pH} = 5$ 。較佳地，聚合物共軛物可溶之 pH 值範圍較可比聚麩胺酸共軛物可溶之 pH 值範圍寬。例如，在一實施例中，相較於可比聚麩胺酸共軛物可溶之 pH 值範圍，聚合物共軛物在較其寬至少約一個 pH 單位、較佳地寬至少約兩個 pH 單位的 pH 值範圍內可溶。

為量測溶解性而置於溶液中的聚合物共軛物之量亦可有相當大的差異。在一實施例中，可在測試聚合物共軛物溶液包含至少約 5 毫克/毫升之聚合物共軛物時量測其溶解性。在一實施例中，可在測試聚合物共軛物溶液包含至少約 10 毫克/毫升之聚合物共軛物時量測其溶解性。在一實施例中，可在測試聚合物共軛物溶液包含至少約 25 毫克/毫升之聚合物共軛物時量測其溶解性。在一實施例中，可在測試聚合物共軛物溶液包含至少約 100 毫克/毫升之聚合物共軛物時量測其溶解性。在一實施例中，可在測試聚合物共軛物溶液包含至少約 150 毫克/毫升之聚合物共軛物時量測其溶解性。熟習此項技術者將瞭解在約與所測試聚合物共軛物相同的濃度下測試可比聚麩胺酸共軛物。

在一實施例中，可以聚麩胺酸以及諸如天冬胺酸及/或麩胺酸之胺基酸為起始物以製備包含式 (I) 重複單元之

聚合物。或者，在另一實施例中，可藉由先將起始聚麩胺酸材料轉化成其鹽形式以產生聚合物。可藉由使聚麩胺酸與例如碳酸氫鈉之適當鹼反應以獲得聚麩胺酸之鹽形式。可將胺基酸部分連接至聚麩胺酸之側位羧基。聚麩胺酸之重量平均分子量不限，但較佳地為約 10,000 至約 500,000 道爾頓(dalton)，且更佳地約 25,000 至約 300,000 道爾頓。此反應可用以產生聚(γ -L-天冬胺鹽基-麩胺鹽胺)或聚(γ -L-麩胺鹽基-麩胺鹽胺)。

在一實施例中，胺基酸可在連接至聚麩胺酸之前經保護基保護。適於此反應之受保護胺基酸部分之一實例為如下所示之 L-天冬胺酸二-第三丁酯鹽酸鹽：



L-天冬胺酸二-第三丁酯鹽酸鹽

可在任意的適當溶劑下進行聚麩胺酸與胺基酸之反應。在一實施例中，溶劑可為非質子性溶劑。在一較佳實施例中，溶劑可為 N,N'-二甲基甲醯胺。在另一實施例中，溶劑可由下列各物所構成的族群中選出：N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲亞砜 (DMSO)、N-甲基-2-吡啶酮 (NMP) 以及 N,N-二甲基乙醯胺 (DMAc)。

偶合劑可用以輔助反應以形成包含式 (I) 重複單元之

聚合物。可使用任意適當偶合劑。在一實施例中，偶合劑可選自 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺 (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide, EDC)、1,3-二環己基碳化二亞胺 (1,3-dicyclohexyl carbodiimide, DCC)、1,1'-羰基-二咪唑 (1,1'-carbonyl-diimidazole, CDI)、N,N'-二琥珀醯亞胺基碳酸酯 (N,N'-disuccinimidyl carbonate, DSC)、N-[(二甲基胺基)-1H-1,2,3-三唑並-[4,5-b]吡啶-1-基-亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽 N-氧化物 (N-[(dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridine-1-yl-methylene]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphate N-oxide, HATU)、2-[(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨六氟磷酸鹽 (HBTU)、2-[(6-氯-1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨六氟磷酸鹽 (2-[(6-chloro-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium hexafluorophosphate, HCTU)、苯並三唑-1-基-氧基-參-吡咯啶基-磷六氟磷酸鹽 (benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBOP®)、溴-參-吡咯啶基-磷六氟磷酸鹽 (bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBroP®)、2-[(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨四氟硼酸鹽 (2-[(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium tetrafluoroborate, TBTU)以及苯並三唑-1-基-氧基-參-(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽

(benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate, BOP)。在一實施例中，偶合劑為 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亞胺 (EDC)。

在另一實施例中，反應可更包含使所溶解或部分溶解之聚合物共軛物在催化劑存在下反應。可使用任意促進反應之催化劑。在一實施例中，催化劑可包含 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP)。

反應完成後，若胺基酸之氧原子受保護，則可使用已知方法，諸如使用適當酸（例如三氟乙酸）移除保護基。若需要，則可藉由以適當鹼溶液，例如碳酸氫鈉溶液處理獲自聚麩胺酸與胺基酸反應之聚合物之酸形式來形成聚合物之鹽形式。

可藉由熟習此項技術者已知之方法回收及/或純化聚合物。例如，可藉由適當方法移除溶劑。溶劑移除之方法例如是旋轉蒸發。另外，可將反應混合物過濾至酸性水溶液中以誘導沈澱。可隨後過濾所得沈澱且以水洗滌。

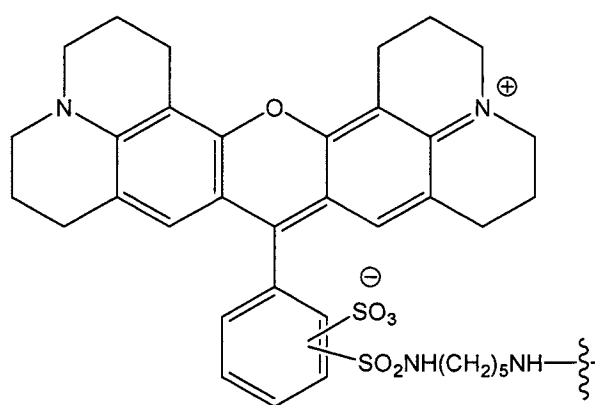
在一些實施例中，包含式 (I) 重複單元之聚合物亦可包含如上所闡明之式 (II) 重複單元。在其他實施例中，包含式 (I) 重複單元之聚合物亦可包含式 (III) 重複單元。在其他實施例中，包含式 (I) 重複單元之聚合物亦可包含式 (II) 重複單元以及式 (III) 重複單元。

可用多種方式進行包含試劑、多牙配位基及/或具有受保護氧原子之多牙配位基前驅體之基團與聚合物酸或其鹽形式的接合，例如藉由將包含試劑、多牙配位基及/或具有

受保護氧原子的多牙配位基前驅體之基團共價鍵結至各種聚合物。一種接合上述基團與獲自聚麩胺酸及/或鹽的聚合物之方法是加熱（例如使用微波方法加熱）。或者，可在室溫下進行接合。可使用如熟習此項技術者通常已知及/或如本文所述之適當溶劑、偶合劑、催化劑及/或緩衝液形成聚合物共軛物。與聚麩胺酸相似，可將獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物的鹽或酸形式作為起始材料，以形成聚合物共軛物。

可連接或接合至獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物的適當試劑包含（但不限於）藥物、光學試劑、靶向劑、磁共振造影劑（例如順磁性金屬化合物）、穩定劑、多牙配位基以及具有受保護氧原子之多牙配位基前驅體。

在一實施例中，可將獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物連接或接合至諸如本文所述之光學造影劑。在一實施例中，光學試劑可為德克薩斯紅-NH₂。



德克薩斯紅-NH-

在一實施例中，可使可形成之包含至少一個式 (I) 重

複單元之聚合物的反應物與 DCC、德克薩斯紅-NH₂ 染料、吡啶以及 4-二甲基氨基吡啶反應。使用微波方法加熱混合物。在一實施例中，可將反應加熱至高達約 100°C-150°C 範圍之溫度。在另一實施例中，材料加熱之時間在 5 至 40 分鐘範圍內。若需要，則可將反應混合物冷卻至室溫。可使用熟習此項技術者已知之適當方法分離及/或純化聚合物共軛物。例如，可將反應混合物過濾至酸性水溶液中。可隨後過濾且以水洗滌所形成之沈澱。視情況，可藉由任意適當方法純化沈澱。例如，可將沈澱轉移至丙酮中且溶解，且可將所得溶液再次過濾至碳酸氫鈉溶液中。若需要，則可於水中使用纖維素膜透析所得反應溶液，且可將聚合物凍乾並分離。

在一實施例中，可將獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物連接或接合至藥物（例如抗癌藥物）。在一實施例中，抗癌藥物可為紫杉烷、諸如喜樹鹼之喜樹屬及/或諸如阿黴素之蔥環黴素。在一實施例中，抗癌藥物可為諸如太平洋紫杉醇或歐洲紫杉醇之紫杉烷。在一些實施例中，連接或接合至聚合物之抗癌藥物可為阿黴素。在其他實施例中，連接或接合至聚合物之抗癌藥物可為太平洋紫杉醇。在一實施例中，太平洋紫杉醇可在 C2'-氧原子連接至聚合物。在另一實施例中，太平洋紫杉醇可在 C7-氧原子連接至聚合物。在另一實施例中，聚合物鏈包含可僅藉由 C2'-氧原子與聚合物偶合的太平洋紫杉醇。在另一實施例中，聚合物鏈包含可僅藉由 C7-氧原子與聚合物偶合的太平洋

紫杉醇。在另一實施例中，聚合物包含 C2' 接合之太平洋紫杉醇基團以及 C7 接合之太平洋紫杉醇基團。

可使用上文關於得克薩斯紅所述之方法將抗癌藥物連接或接合至獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物。

在一實施例中，可視情況在偶合劑（例如 EDC 及/或 DCC）以及催化劑（例如 DMAP）存在下，使太平洋紫杉醇與獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物在溶劑（例如非質子性溶劑，諸如 DMF）中反應。可使用諸如吡啶或羥基苯並三唑之其他試劑。在一實施例中，可經 0.5-2 天之期限進行反應。可使用熟習此項技術者已知之適當方法分離及/或純化聚合物共軛物。例如，可將反應混合物傾入酸性溶液中以形成沈澱。可隨後過濾且以水洗滌所形成之任意沈澱。視情況，可藉由任意適當方法純化沈澱。例如，可將沈澱轉移至丙酮中且溶解，且可將所得溶液再次過濾至碳酸氫鈉溶液中。若需要，則可於水中使用纖維素膜透析所得反應溶液，且可將聚合物凍乾並分離。可藉由紫外（UV）光譜測定法測定所得聚合物中太平洋紫杉醇之含量。

或者，可使包含試劑之化合物與諸如麩胺酸及/或天冬胺酸之胺基酸反應，其中包含試劑之化合物經偶合（例如共價鍵結）至胺基酸。可隨後使胺基酸-試劑化合物與聚麩胺酸或其鹽反應以形成聚合物共軛物。在一實施例中，可使太平洋紫杉醇與麩胺酸反應以形成化合物，其中太平洋紫杉醇經共價鍵結至麩胺酸之側位羧基。可隨後使麩胺酸-太平洋紫杉醇化合物與聚麩胺酸或其鹽反應以形成聚合物

共軛物。在一實施例中，可使太平洋紫杉醇與天冬胺酸反應以形成化合物，其中太平洋紫杉醇經共價鍵結至天冬胺酸之側位羧基。可隨後使天冬胺酸-太平洋紫杉醇化合物與聚麩胺酸或其鹽反應以形成聚合物共軛物。若需要，則可使用已知分離方法（例如 HPLC）分離經 C2'-氧與胺基酸偶合之太平洋紫杉醇與經 C7 氧偶合至胺基酸之太平洋紫杉醇。

形成聚合物共軛物後，亦可量測未共價鍵結至聚合物的任意游離量之試劑。例如，可使用薄層層析法（TLC）證實實質上不存在殘留於連接或接合至太平洋紫杉醇之聚合物的組成物中之游離太平洋紫杉醇。

在一實施例中，可將獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物連接或接合至多牙配位基。適當多牙配位基包含（但不限於）二伸乙基三胺五乙酸（DTPA）、四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸（DOTA）、(1,2-乙烷二基二硝基)四乙酸（EDTA）、乙二胺、2,2'-聯吡啶（bipy）、1,10-啡啉（phen）、1,2-雙(二苯膦基)乙烷（DPPE）、2,4-戊二酮（acac）以及乙烷二酸酯（ox）。可使用如熟習此項技術者通常已知及/或如本文所述之適當溶劑、偶合劑、催化劑及/或緩衝液形成聚合物共軛物。在另一實施例中，可將獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物連接或接合至具有受保護氧原子的多牙配位基前驅體。如聚麩胺酸般，可將獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物的鹽或酸形式用作起始材料，用以形成聚合物共軛物。

在一實施例中，多牙配位基可為 DTPA。在另一實施例中，多牙配位基可為 DOTA。在一實施例中，可較佳地在偶合劑（例如 DCC）以及催化劑（例如 DMAP）存在下，使諸如 DTPA（有或無受保護氧原子）之多牙配位基與獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸的聚合物在溶劑（例如非質子性溶劑，諸如 DMF）中反應。若保護基存在，則可使用適當方法完成移除。例如，可用諸如三氟乙酸之酸處理具有有受保護氧原子的多牙配位基前驅體（諸如有經第三丁基保護之氧原子的 DTPA）之聚合物共軛物。移除保護基後，可藉由旋轉蒸發移除酸。在一實施例中，可以適當鹼處理 DTPA 以移除羧酸-OH 基團上的氫原子。在一些實施例中，鹼可為碳酸氫鈉。

在一實施例中，可將獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物連接或接合至靶向劑。例示性靶向劑包含（但不限於）精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸（RGD）肽、纖維蛋白、葉酸、半乳糖、脂蛋白元、胰島素、運鐵蛋白、纖維母細胞生長因子（FGF）、表皮生長因子（EGF）以及抗體。靶向劑可經選擇使得其與特定受體相互作用。例如，靶向劑可經選擇以便與以下受體中之一或多者相互作用： $\alpha_v\beta_3$ -整合素、葉酸、去唾液酸糖蛋白、低密度脂蛋白（LDL）、胰島素受體、運鐵蛋白受體、纖維母細胞生長因子（FGF）受體、表皮生長因子（EGF）受體以及抗體受體。在一實施例中，精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸（RGD）肽可為環狀（fKRGD）。

可將獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物的鹽或酸形式用作起始材料，用以形成具有靶向劑之聚合物共軛物。在一實施例中，可較佳地在偶合劑（例如 DCC）以及催化劑（例如 DMAP）存在下，使靶向劑與獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物在溶劑（例如非質子性溶劑，諸如 DMF）中反應。形成聚合物共軛物後，亦可量測未共價鍵結至聚合物的任意游離量之試劑。例如，可使用薄層層析法（TLC）證實實質上不存在任意游離靶向劑。可使用熟習此項技術者已知之適當方法分離及/或純化聚合物共軛物（例如凍乾）。

在一實施例中，可將獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物連接或接合至磁振造影劑。在一實施例中，磁振造影劑可包含 Gd (III) 化合物。一種用於形成磁振造影劑之方法是藉由使順磁性金屬與包含多牙配位基的聚合物共軛物反應。適當順磁性金屬包含（但不限於）Gd (III)、銦-111 以及釷-88。例如，可用緩衝溶液中之 Gd (III) 將包含 DTPA 之聚合物共軛物處理數小時。可使用熟習此項技術者已知之適當方法分離及/或純化聚合物共軛物。例如，可於水中使用纖維素膜透析所得反應溶液且可將聚合物凍乾並分離。可藉由感應耦合電漿-光發射光譜學（ICP-OES）量測確定順磁性金屬之量。

在一實施例中，可將獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸之聚合物連接或接合至穩定劑。在一些實施例中，穩定劑可為聚乙二醇。在一種方法中，可較佳地在偶合劑（例如

DCC) 以及催化劑 (例如 DMAP) 存在下, 使穩定劑與獲自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸的聚合物在溶劑 (例如非質子性溶劑, 諸如 DMF) 中反應。可藉由諸如 TLC 之任意適當方法量測反應之進度。可使用熟習此項技術者已知之諸如透析之方法純化所得聚合物共軛物。

可使用聚合物共軛物向所選組織輸送造影劑、靶向劑、磁共振造影劑及/或藥物。例如, 可使用包含德克薩斯紅染料之聚合物共軛物向所選組織輸送造影劑。在一實施例中, 可使用包含至少一個式 (I) 重複單元之聚合物共軛物治療或改善諸如癌症之疾病或病狀。在一實施例中, 可使用本文所述之聚合物共軛物診斷疾病或病狀 (例如癌症)。在又一實施例中, 可使用本文所述之聚合物共軛物對組織之一部分造影。在一些實施例中, 疾病或病狀可為癌症, 諸如肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑色素瘤。在一實施例中, 疾病或病狀可為選自肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑色素瘤腫瘤之腫瘤。在一些實施例中, 所造影組織可為肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤及/或黑色素瘤腫瘤之組織。

可將包含試劑之多種化合物連接或接合至包含式 (I) 重複單元之聚合物共軛物。在一些實施例中, 試劑可不同。例如, 可將包含靶向劑之化合物連接或接合至包含式 (I) 重複單元之聚合物。可隨後使所得聚合物與包含造影劑之化合物反應以形成包含靶向與造影劑之包含式 (I) 重複單

元之聚合物共軛物。若需要，則可使具有靶向與造影劑之聚合物共軛物進一步與包含穩定劑之化合物反應以將穩定劑接合至聚合物。

在一實施例中，可將如上所述之聚合物於水溶液中形成為奈米顆粒。在一實施例中，可以類似方式將包含聚合物以及藥物之共軛物形成為奈米顆粒。在一實施例中，可使用此等奈米顆粒向所選組織輸送藥物。

可以多種方式製備包含疏水性物質以及包含式(I)重複單元之聚合物之組成物。在一實施例中，產生組成物之方法可包含以下步驟：使所溶解或部分溶解之已連接第二疏水性物質之聚合物共軛物與第一疏水性物質(例如第一疏水性藥物)反應以形成混合物。

一實施例提供一種產生組成物的方法，其包含以下步驟：將聚合物共軛物部分溶解於溶劑中，且混合第一疏水性藥物與所述至少部分溶解之聚合物共軛物，以形成混合物。在一實施例中，所述方法可更包含乾燥混合物，以形成呈乾形式的組成物之步驟。在一實施例中，混合步驟包含混合第一疏水性藥物之溶液與至少部分溶解之聚合物共軛物以形成混合物。

可將聚合物共軛物溶解或部分溶解於多種溶劑中，以製備其與第一疏水性藥物之混合物。在一實施例中，溶劑可包含親水性溶劑，諸如極性溶劑。適當極性溶劑包含質子溶劑，諸如水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、甲酸以及乙酸。其他適當極性溶劑包含非質子性溶劑，諸如

丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲亞砷、四氫呋喃以及 1,4-二噁烷。在一實施例中，溶劑可為水性溶劑，例如水。

可更藉由使用習知機械技術輔助聚合物共軛物溶解或部分溶解於溶劑中。例如，可震盪或攪拌在溶劑中的聚合物共軛物，以誘導其溶解或部分溶解於溶劑中。在一實施例中，可將聚合物以及溶劑進行超音波處理。超音波處理是施用音能(例如超音波能量)攪拌試樣中的顆粒。可使用(例如)超音波浴或超音波探頭進行超音波處理。可藉由改變機械性震盪或攪拌或超音波處理條件之強度以及持續時間，以控制聚合物溶解之程度。可經任意持續時間進行震盪、攪拌或超音波處理。例如，可將混合物超音波處理一段介於數秒至數小時之間的時間。在一實施例中，在溶劑中將聚合物共軛物超音波處理一段介於約 1 分鐘與約 10 分鐘之間的時間。在一實施例中，在溶劑中將聚合物共軛物超音波處理約 5 分鐘。

在一實施例中，可將第一疏水性藥物添加至聚合物共軛物溶液。在與聚合物共軛物混合之前，第一疏水性藥物可溶解或可部分溶解或可不溶解或可不部分溶解於多種溶劑中。若將疏水性藥物溶解或部分溶解於溶劑中，則溶劑可包含親水性溶劑，諸如極性溶劑。適當極性溶劑包含質子溶劑，諸如水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、甲酸、乙酸以及丙酮。其他適當極性溶劑包含非質子性溶劑，諸如丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲亞砷、四氫呋喃以及 1,4-二噁烷。在一實施例中，可將第一疏水性藥物溶解

或部分溶解於醇中。在一實施例中，可將第一疏水性藥物溶解或部分溶解於乙醇中。

藉由（例如）使用吸管將第一疏水性藥物添加至聚合物共軛物溶液後，可進一步進行額外的混合步驟。例如，可震盪或攪拌聚合物共軛物以及第一疏水性藥物溶液。在一實施例中，可超音波處理聚合物共軛物以及第一疏水性藥物溶液。可經任意持續時間進行震盪、攪拌或超音波處理。例如，可將混合物超音波處理一段介於數秒至數小時之間的時間。在一實施例中，可將聚合物共軛物以及第一疏水性藥物溶液超音波處理一段介於約1分鐘與約10分鐘之間的時間。在一實施例中，可將聚合物共軛物以及第一疏水性藥物溶液超音波處理約5分鐘。

在一實施例中，在將聚合物共軛物與第一疏水性藥物中之任一者溶解於溶劑之前，可先將其混合在一起。在一實施例中，可將溶劑或溶劑之混合物添加至聚合物共軛物與第一疏水性藥物之混合物。將溶劑或溶劑之混合物添加至聚合物共軛物以及第一疏水性藥物後，可將聚合物共軛物以及第一疏水性藥物中之一者或兩者溶解或部分溶解。在一實施例中，聚合物共軛物囊封或部分囊封第一疏水性藥物。溶劑或溶劑之混合物可包含以下各物中之一或多者：水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、甲酸、乙酸、丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲亞碲、四氫呋喃以及1,4-二噁烷。在一實施例中，溶劑之混合物包含醇以及水。在一實施例中，溶劑之混合物包含乙醇以及水。

充分混合後，形成如本文所述之包含第一疏水性藥物、第二疏水性藥物以及聚合物共軛物之組成物。視情況，可隨後分離及/或純化組成物。可使用熟習此項技術者已知之適當方法分離及/或純化聚合物共軛物以及所囊封（或部分囊封）之第一疏水性藥物。可隨後藉由熟習此項技術者已知之任意適當方法乾燥組成物。例如，在一實施例中將組成物冷凍乾燥。冷凍乾燥組成物之條件可改變。在一實施例中，在約-30°C至約-10°C範圍內之溫度下將混合物冷凍乾燥。在一實施例中，在約-20°C之溫度下冷凍乾燥混合物。已視情況分離且乾燥組成物後，可隨後將其儲存於適當條件。例如，可如上文所闡明將組成物儲存在適於冷凍乾燥之溫度下。

在一些實施例中，提供了本文揭露之化合物（例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的任意試劑）的前藥、代謝物、立體異構體、水合物、溶劑合物、多晶型物以及醫藥學上可接受之鹽。

“前藥”是指活體內轉化為母體藥物之藥劑。由於在一些情況下前藥可比母體藥物更易進行投藥，故其通常為適用的。例如前藥在經口投與下為生物可利用的，而母體藥物卻非如此。前藥亦可具有優於母體藥物於醫藥組成物中的溶解性。前藥例如是以酯（“前藥”）形式投藥之化合物，因此，其可跨越不利於水溶性物質移動的細胞膜，且在進入有利於水溶性物質的細胞內部後又能經代謝水解為羧酸活性實體。前藥之另一實例可為鍵結至酸性基團之短肽（聚

胺基酸)，其中肽經代謝以展現活性部分。在(例如)*Design of Prodrugs* (H. Bundgaard 編, Elsevier, 1985) 中描述選擇且製備適當前藥衍生物之習知程序，據此將所述文獻以引用的方式全部併入本文中。

術語“前藥酯”是指本文中所揭露的化合物藉由添加在生理條件下可水解之數種酯形成基團中的任一者所形成之衍生物。前藥酯基之實例包含特戊醯氧基甲基、乙醯氧基甲基、酞基、二氫茛基以及甲氧基甲基，以及其他在此項技術中已知之此等基團，包含(5-R-2-側氧基-1,3-間二氧雜戊烯-4-基)甲基。前藥酯基之其他實例可見於(例如) T. Higuchi 以及 V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, 第 14 卷, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); 以及“Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application”, 由 E. B. Roche 編, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987) (提供適用作包括羧基之化合物的前藥之酯的實例)。將各上述參考文獻以引用的方式全部併入本文中。

術語“醫藥學上可接受之鹽”是指不對所投與的生物體引起顯著刺激且不消除化合物之生物活性以及特性的化合物之鹽。在一些實施例中，鹽為化合物之酸加成鹽(acid addition salt of the compound)。可藉由使化合物與諸如氫鹵酸(例如鹽酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物之無機酸反應獲得醫藥鹽。亦可藉由使化合物與諸如脂族或芳族羧酸或磺酸(例如乙酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒

石酸、檸檬酸、抗壞血酸、煙鹼酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸或苯磺酸)的有機酸反應獲得醫藥鹽。亦可藉由使化合物與鹼反應以形成以下鹽來獲得醫藥鹽：諸如銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣或鎂鹽)、有機鹼(諸如二環己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、環己胺、三乙醇胺、乙二胺)之鹽以及與諸如精胺酸、離胺酸及其類似物之鹽。

若醫藥調配物之製造過程包括均勻混合醫藥賦形劑與呈鹽形式的活性成份的步驟，則可能需要使用非鹼性的醫藥賦形劑，亦即酸性或中性賦形劑。

在各種實施例中，本文中揭露之化合物(例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑)可單獨與本文中揭露的其他化合物組合，或與一或多種在本文所述之治療領域內具有活性的試劑組合使用。

在另一態樣中，本揭露案是關於包含以下各物之醫藥組成物：一或多種生理上可接受之表面活性劑、載劑、稀釋劑、賦形劑、光滑劑、懸浮劑、成膜物質以及塗層助劑或其組合的；以及本文中揭露之化合物(例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑)。用於治療用途的可接受之載劑或稀釋劑為醫藥技術中所熟知，且經描述於(例如) Remington's Pharmaceutical Sciences, 第十八版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) 中，將其以引用的方式全部併入本文中。可將防腐劑、穩定劑、染料、甜味劑、香料、調味劑以及其類似物提供於

醫藥組成物中。例如，可添加苯甲酸鈉、抗壞血酸以及對羥基苯甲酸之酯作為防腐劑。另外，可使用抗氧化劑以及懸浮劑。在各種實施例中，可將醇、酯、硫酸化脂族醇以及其類似物用作表面活性劑；可將蔗糖、葡萄糖、乳糖、澱粉、結晶纖維素、甘露糖醇、輕無水矽酸鹽、鋁酸鎂、鋁酸偏矽酸鎂、合成矽酸鋁、碳酸鈣、碳酸氫鈉、磷酸氫鈣、羧甲基纖維素鈣以及其類似物用作賦形劑；可將硬脂酸鎂、滑石、硬化油以及其類似物用作光滑劑；可將椰子油、橄欖油、芝麻油、花生油、大豆油用作懸浮劑或潤滑劑；可將以諸如纖維素或糖之碳水化合物之衍生物形式之鄰苯二甲酸乙酸纖維素，或以聚乙烯之衍生物形式的乙酸甲酯-丙烯酸甲酯共聚物用作懸浮劑；且將諸如酯鄰苯二甲酸酯以及其類似物的增塑劑用作懸浮劑。

術語“醫藥組成物”是指本文中揭露之化合物（例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含之試劑）與其他諸如稀釋劑或載劑之化學組份的混合物。醫藥組成物可促進化合物向生物體之投藥。此項技術中存在多種投與化合物之技術，其包含（但不限於）口服、注射、氣溶膠、非經腸以及局部投藥。亦可藉由使化合物與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸以及其類似物之無機或有機酸反應獲得醫藥組成物。

術語“載劑”是指促進化合物併入細胞或組織之化合物。例如，二甲亞砜（DMSO）為常用載劑，此是由於其

促進許多有機化合物在生物體之細胞或組織中的吸收。

術語“稀釋劑”是指稀釋於水中溶解所關注之化合物（例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑）以及使化合物的生物學上活性形式穩定之化合物。在此項技術中，將溶解於緩衝溶液中之鹽用作稀釋劑。通常使用之緩衝溶液為磷酸鹽緩衝生理食鹽水，此是由於其模擬人類血液之鹽條件。由於緩衝鹽可在低濃度下控制溶液之 pH 值，因此稀釋劑鮮少改變化合物之生物活性。術語“生理學上可接受”是指不消除化合物之生物活性以及特性的載劑或稀釋劑。

可將本文所述之醫藥組成物本身，或在其與其他活性成份（如在組合治療中）或適當載劑或賦形劑混合的醫藥組成物中投與人類患者。用於調配以及投與本申請案之化合物的技術可見於“Remington's Pharmaceutical Sciences” Mack Publishing Co., Easton, PA, 第十八版, 1990。

適當投藥途徑可包含（例如）口服、經直腸、經黏膜、局部或腸道投與；非經腸輸送，包含肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內或眼內注射。亦可使用持續釋放劑型或控制釋放劑型來投與化合物（例如聚合物共軛物及/或其包含之試劑），以在預定速率長期及/或定時、脈衝投藥，該等劑型包含儲槽式注射、滲透泵、丸劑、經皮（包含電傳送）貼片以及其類似物。

可以本身已知的方式製造本發明之醫藥組成物，例如

藉助於習知混合、溶解、粒化、糖衣藥丸製備 (dragee-making)、水磨 (levigating)、乳化、囊封、捕獲 (entrapping) 或製錠方法。

因此，可以習知方式調配根據本發明使用之醫藥組成物，例如是使用一或多種生理上可接受之包含賦形劑以及助劑之載劑，以促進活性化合物加工成醫藥學上可使用的製劑。依照所選用的投藥途徑來調配上述調配物。在適合的情況下，可使用任一熟知技術、載劑以及賦形劑，例如上文 Remington's Pharmaceutical Sciences 中所瞭解。

可以習知形式將可注射物製備成液體溶液或懸浮液、注射前適於液體中之溶液或懸浮液的固體形式或乳液。適當賦形劑為 (例如) 水、鹽水、右旋糖、甘露糖醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、麩胺酸鈉、半胱胺酸鹽酸鹽及其類似物。另外，若需要，則注射型式的醫藥組成物可包括微量之無毒性輔助物質，諸如濕潤劑、pH 緩衝劑及其類似物。生理上相容之緩衝液包含 (但不限於) 漢克斯溶液 (Hanks's solution)、林格氏溶液 (Ringer's solution) 或生理鹽水緩衝液。若需要，則可使用吸收增強製劑 (例如脂質體)。

對於經黏膜投藥，可在調配物中使用適合於待滲透之障壁的滲透劑。

用於非經腸投藥，例如藉由快速注射或連續輸液投藥之醫藥調配物包含活性化合物 (例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含之試劑) 以水溶性形式之水溶液。另外，可將活性化合物之懸浮液製備成適

當油性注射懸浮液。適當親脂性溶劑或媒劑包含脂肪油，諸如芝麻油，或其他有機油，諸如大豆、葡萄柚或杏仁油，或合成脂肪酸酯類，諸如油酸乙酯或甘油三酯，或脂質體。水性注射懸浮液可包括增加懸浮液之黏度的物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。視情況，懸浮液亦可包括適當穩定劑或增加化合物之溶解性以允許製備高濃度溶液的試劑。用於注射之調配物可以單位劑型形式（例如以安瓶形式或以多劑容器形式）與經添加之防腐劑一起提供。組成物可採用於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液的形式且可包括調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。或者，活性成份可為在使用之前與合適之媒劑（例如無菌無熱原質水）組合的粉劑形式。

對於經口投與，藉由組合活性化合物與在此項技術中熟知的醫藥學上可接受之載劑，可易於調配化合物（例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑）。此等載劑使得本發明之化合物能夠調配成錠劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿劑、漿料、懸浮液以及其類似物，用於由待治療患者經口攝取。可藉由將活性化合物與固體賦形劑組合，視情況研磨所得混合物，且（若需要）在添加合適助劑之後加工顆粒混合物以獲得錠劑或糖衣藥丸核來獲得經口使用的醫藥製劑。合適之賦形劑尤其為填充劑，諸如糖，包含乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍樹膠、甲基纖維素、

羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮 (PVP)。若需要，則可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。糖衣藥丸核具備合適之包衣。對於此目的，可使用濃糖液，其可視情況包括阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、聚丙烯酸凝膠 (carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液 (lacquer solution) 以及適當有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣藥丸包衣上，以鑑別或用以表示不同組合之活性化合物劑量。對於此目的，可使用濃糖液，其可視情況包括阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、聚丙烯酸凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液以及適當有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣藥丸包衣上，以鑑別或用以表示不同組合之活性化合物劑量。

可經口使用之醫藥製劑包含由明膠製成的配合插入 (push-fit) 膠囊，以及由明膠以及諸如甘油或山梨糖醇之增塑劑製成的軟質密封膠囊。配合插入膠囊可包括與以下各物混合之活性成份 (例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑)：填料，諸如乳糖；黏合劑，諸如澱粉；及/或潤滑劑，諸如滑石或硬脂酸鎂；以及視情況穩定劑。在軟質膠囊中，可將活性化合物溶解或懸浮於合適之液體 (諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇) 中。此外，可添加穩定劑。所有經口投與之調配物應為適於此投藥之劑量。

對於頰內投藥，組成物 (例如組成物、聚合物共軛物、

疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑)可呈以習知方式調配的錠劑或口含劑形式。

對於藉由吸入投藥，便利地藉助於適當推進劑，以來自加壓封包或霧化器的氣溶膠噴霧呈遞之形式輸送根據本發明使用之化合物(例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑)，所述推進劑例如為二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適當氣體。在加壓氣溶膠情況下，劑量單位可藉由提供閥門以輸送經計量之量來確定。用於吸入器或吹入器中之(例如)明膠之膠囊及藥筒可經調配，包括化合物與合適之粉劑主劑(諸如乳糖或澱粉)的粉末混合物。

本文中更揭露醫藥技術中熟知的用於包含眼內、鼻內以及心房內輸送之用途的各種醫藥組成物。在此項技術中通常已知用於此等用途之適當滲透劑。用於眼內輸送之醫藥組成物包含活性化合物(例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑)以水溶性形式(諸如滴眼劑)或以潔冷膠(gellan gum)(Shedden 等人, Clin. Ther., 23(3):440-50 (2001))或水凝膠(Mayer 等人, Ophthalmologica, 210(2):101-3 (1996))形式之水性眼用溶液;眼用軟膏;眼用懸浮液,諸如微顆粒,懸浮於液體載劑介質中的含藥物之聚合物小顆粒(Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1):29-45 (1994)),脂質可溶性調配物(Alm 等人, Prog. Clin. Biol. Res., 312:447-58 (1989)),以及微球體(Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1):101-6 (1999));以及眼用

膜劑 (ocular inserts)。將上述所有參考文獻以引用的方式全部併入本文中。為達到穩定性以及舒適性，此等適當醫藥調配物最通常且較佳地無菌、等滲且緩衝調配。鼻內輸送之醫藥組成物亦可包含通常經製備以在許多方面模擬鼻分泌物以確保維持正常纖毛作用的滴劑以及噴霧。如以引用的方式全部併入本文中之 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第十八版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) 所揭露且如熟習此項技術者所熟知，適當調配物最通常且較佳地等滲、經稍微緩衝以保持 5.5 至 6.5 之 pH 值，且最通常且較佳地包含抗菌防腐劑以及適當藥物穩定劑。心房內輸送之醫藥調配物包含用於耳內局部施用的懸浮液以及軟膏劑。此等耳用調配物之常用溶劑包含甘油以及水。

亦可將化合物（例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑）調配成經直腸組成物，諸如栓劑或保留灌腸劑，其包括（例如）習知栓劑主劑，諸如可可脂或其他甘油酯。

除先前所述之調配物外，亦可將化合物（例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑）調配成儲槽式製劑。此等長效調配物可藉由植入（例如皮下或肌肉內）或藉由肌肉內注射投藥。因此，例如，可以合適之聚合或疏水性材料（例如呈可接受之油中之乳液形式）或離子交換樹脂，或以微溶性衍生物形式（例如以微溶性鹽形式）來調配化合物。

對於疏水性物質，適當醫藥載劑可為包含苺醇、非極

性界面活性劑、水可混溶有機聚合物與水相之共溶劑系統。所用之常見共溶劑系統為 VPD 共溶劑系統，其為 3% w/v 苺醇、8% w/v 非極性界面活性劑聚山梨醇酯 80™以及 65% w/v 聚乙二醇 300，且以無水乙醇補足體積之溶液。自然地，在不影響溶解性以及毒性特徵的情況下，共溶劑系統之比例可大大改變。此外，共溶劑組份之屬性可改變：例如可使用其他低毒性非極性界面活性劑代替 POLYSORBATE 80™；聚乙二醇之分率大小可改變；其他生物相容性聚合物可替換聚乙二醇，例如聚乙烯吡咯酮；以及其他糖或多醣可取代右旋糖。

或者，可採用疏水性醫藥化合物之其他輸送系統。脂質體以及乳液為疏水性藥物之輸送媒劑或載劑之熟知實例。亦可採用諸如二甲亞碲之一些有機溶劑，但通常其缺點為毒性較大。另外，可使用諸如包括治療劑之固體疏水性聚合物的半透性基質之持續-釋放系統輸送化合物。已確立各種持續釋放材料且其為熟習此項技術者所熟知。根據持續釋放材料的化學性質的不同，持續釋放膠囊可經數小時或數週至多至 100 天釋放化合物。根據治療劑之化學性質以及生物穩定性，可採用促使蛋白質穩定化的其他策略。

可使用一般熟習此項技術者所熟知之技術投與意欲以細胞內方式投與之藥劑。例如，可將此等藥劑囊封於脂質體中。形成脂質體時，將所有存在於水溶液中之分子併入其水性內部。脂質體內含物與外部微環境隔離，且由於脂質體與細胞膜融合，脂質體內含物能有效地輸送至細胞之

細胞質中。脂質體可塗佈有組織特異性抗體。將脂質體靶向且藉由所需器官選擇性吸收。或者，可將小型疏水性有機分子直接以細胞內方式投與。

可將其他治療劑或診斷劑併入醫藥組成物。或者或另外，可將醫藥組成物與其他包括其他治療劑或診斷劑之組成物組合。

可藉由任意合適方式，將本文所述之組成物（例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑）投與患者。如熟習此項技術者認為對於使活性化合物與活組織接觸為適當的投藥方法之非限制性實例尤其包含：(a) 經由口服途徑投藥，所述投藥包含以膠囊、錠劑、顆粒、噴霧、糖漿劑或其他此等形式投藥；(b) 經由非口服途徑投藥，諸如經直腸、經陰道、尿道內、眼內、鼻內或心房內，所述投藥包含以水性懸浮液、油性製劑或其類似形式，或以滴劑、噴霧、栓劑、藥膏、軟膏劑或其類似形式投藥；(c) 經由注射投藥，皮下、腹膜內、靜脈內、肌肉內、皮內、眼窩內、囊內、脊椎內、胸骨內或其類似形式，包含輸液泵輸送；(d) 局部（locally）投藥，諸如藉由直接注射於腎或心臟區，例如藉由儲槽式植入；以及（e）局部（topically）投藥。

適於投與之組成物（例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑）包含具有能有效實現其預定目的之量的活性成份之組成物。作為一劑的本文中所揭露的化合物之治療有效量取決於投藥途徑、所治

療動物類型(包含人類)以及所考慮特定動物之身體特徵。劑量可經調整以達到所需效果,但將取決於如體重、飲食、並行藥療法之因素以及熟習醫療技術者將認識到的其他因素。詳言之,治療有效量意謂有效於預防、減輕或改善疾病症狀或延長所治療受檢者的存活時間之化合物的量。尤其根據本文中提供之詳細揭露內容,治療有效量之測定充分處於熟習此項技術者之能力範圍內。

如對於熟習此項技術者將顯而易見,待投與之適用活體內劑量以及特定投與模式將根據年齡、體重以及所治療哺乳動物物種、所採用之特定化合物以及採用此等化合物的特定用途而改變。使用常規藥理學方法,熟習此項技術者可確立有效劑量水準,亦即實現所需結果所必需的劑量水準之測定。通常,在較低劑量水準開始進行人類臨床應用,增加劑量水準直至獲得所需效果。或者,可使用可接受之活體外研究確立藉由本發明方法使用已確立之藥理學方法鑑別的組成物之適用劑量以及投藥途徑。

在非人類動物研究中,通常在較高劑量水準開始進行產品之應用,降低劑量直至不再達到所需效果或不良副作用消失。根據所需效果以及治療適應症,劑量可在寬廣的範圍內變化。通常,劑量可介於約 10 微克/公斤體重與 100 毫克/公斤體重之間,較佳地介於約 100 微克/公斤體重與 10 毫克/公斤體重之間。或者,如熟習此項技術者所瞭解,劑量可基於且根據患者之表面積計算。

醫師可根據患者個別狀況選擇本文所述之組成物的確

切調配物、投藥途徑以及劑量。(參見例如 Fingl 等人, 1975, “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, 將其以引用的方式全部併入本文中, 尤其參考第 1 頁第 1 章)。通常, 投與患者之組成物劑量範圍可為約 0.5 至 1000 毫克/公斤患者體重。如患者所需要, 劑量可為單劑或為在一或多天的療程中給予之一系列兩劑或兩劑以上。在已確立至少一些病狀的化合物之人類劑量之情況下, 本發明將使用彼等相同劑量或介於確立人類劑量的約 0.1%與 500%之間、更佳介於約 25%與 250%之間的劑量。若未確立人類劑量, 如對於本文所述之全新發現組成物之情況, 則可自 ED_{50} 或 ID_{50} 值或獲自活體外或活體內研究之其他適當值(如動物毒性研究以及功效研究所許可)推定適當的人類劑量。

應注意, 主治醫師應知道如何且何時因毒性或器官功能異常而終止、中斷或調整投藥。相反地, 主治醫師亦應知道若臨床反應不充分則將治療調整至較高水準(防範毒性)。在所關注之病症控制中所投與劑量的大小將隨待治療病狀之嚴重程度以及投藥途徑而改變。例如可藉由習知預後性評估方法部分評估病狀之嚴重程度。此外, 劑量以及可能的劑量頻率亦將根據個別患者之年齡、體重以及反應改變。可將與上文所述類似之方案用於獸醫學中。

儘管確切劑量將在逐個藥物之基礎上確定, 但在大多數情況下可產生關於劑量之一些通則。例如, 成年人類患者之日劑量方案可為介於 0.1 毫克與 2000 毫克、較佳地介於 1 毫克與 500 毫克、例如 5 至 200 毫克之間的各活性成

份之口服劑量。在其他實施例中，使用各活性成份介於 0.01 毫克與 100 毫克、較佳地介於 0.1 毫克與 60 毫克、例如 1 至 40 毫克之間的靜脈內、皮下或肌肉內劑量。在投與醫藥學上可接受之鹽之情況下，可以游離鹼形式計算劑量。在一些實施例中，每日投與組成物 1 至 4 次。或者，可藉由連續靜脈內輸液，較佳地以每日多至 1000 毫克的各活性成份之劑量投與本發明之組成物。如熟習此項技術者將瞭解，在一些情況下，可能必需以超過或甚至遠超過上述較佳劑量範圍的量投與本文中揭露之化合物，以便有效且侵略性地治療侵襲性很強的疾病或感染。在一些實施例中，於一段連續的時間內投與化合物，例如投與一週或一週以上，或投與數月或數年。

可單獨調整劑量之量以及間隔時間以使得活性部分在血漿中具有調節作用或達到最小有效濃度 (MEC)。各化合物之 MEC 將不同，但可由活體外數據估算。為達到 MEC 所必需之劑量將取決於個體特徵以及投藥途徑。然而，可使用 HPLC 檢定或生物檢定測定血漿濃度。

亦可使用 MEC 值測定劑量間隔時間。應以可將血漿水準保持在 MEC 以上的 10-90% 之時間、較佳地介於 30-90% 且最佳介於 50-90% 之間的時間方案來投與組成物。

在局部投藥或選擇性吸收之情況下，藥物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

所投與組成物之量可取決於所治療受檢者，受檢者之體重、痛苦之嚴重程度、投藥方式以及處方醫師之判斷。

可使用已知方法來評估本文中揭露之化合物（例如組成物、聚合物共軛物、疏水性藥物及/或聚合物共軛物包含的試劑）的能效以及毒性。例如，可藉由活體外測定對諸如哺乳動物且較佳地人類細胞株之細胞株之毒性來確立特定化合物或共有一些化學部分的化合物子集之毒理學。此等研究之結構通常預示在諸如哺乳動物或更尤其人類之動物中之毒性。或者，可使用已知方法測定特定化合物在諸如小鼠、大鼠、兔或猴之動物模型中之毒性。可使用數種公認方法確立特定組成物之能效，所述方法諸如活體外方法、動物模型或人類臨床試驗。幾乎每一類病狀都存在公認之活體外模型，所述病狀包含（但不限於）癌症、心血管疾病以及各種免疫功能異常。相似地，可使用可接受之動物模型確立化學製品治療此等病狀之能效。當選擇模型測定能效時，可藉由此項技術之現有技術指導熟習此項技術者選擇適當模型、劑量以及投藥途徑以及方案。當然，亦可使用人類臨床試驗測定化合物在人類中之能效。

若需要，可將本文所述之組成物提供於可包括一或多個含有活性成份的單位劑型之封包或分配裝置中。封包可包含（例如）金屬或塑料箔，諸如氣泡封包。封包或分配裝置可附有投藥說明書。封包或分配器亦可附有與容器相關的說明，其為由管理醫藥之製造、使用或銷售的政府部分所規定之形式，所述說明包含政府當局對藥物形式用於人類或獸醫學投藥之批准訊息。此通告例如可為由美國食品與藥品管理局（U.S. Food and Drug Administration）對於

處方藥物所批准的標籤或經批准之產品插頁。亦可將如本文所述調配的組成物製備於相容醫藥載劑中、置放於適當容器中且加上標記以用於治療所指示病狀。

包含式(I)重複單元之聚合物以及共聚物可具有許多不同用途。在一實施例中，提供一種治療或改善疾病或病狀之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與有效量之一或多種本文所述之聚合物共軛物或本文所述之醫藥組成物。在另一實施例中，提供有效量之一或多種本文所述之聚合物共軛物或本文所述之醫藥組成物以治療或改善疾病或病狀的用途。在一實施例中，疾病或病狀選自肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑色素瘤腫瘤。在一實施例中，疾病或病狀選自肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑色素瘤。

在一實施例中，提供一種診斷疾病或病狀之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與有效量之一或多種本文所述之聚合物共軛物或本文所述之醫藥組成物。在另一實施例中，提供有效量之一或多種本文所述之聚合物共軛物或本文所述之醫藥組成物用於診斷疾病或病狀的用途。在一實施例中，疾病或病狀選自肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑色素瘤腫瘤。在一實施例中，疾病或病狀選自肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑色素瘤。

在一實施例中，提供一種對組織之一部分造影的方法，其包含使組織之一部分與有效量之一或多種本文所述

之聚合物共軛物或本文所述之醫藥組成物接觸。在另一實施例中，提供有效量之一或多種本文所述之聚合物共軛物或本文所述之醫藥組成物用於對組織之一部分造影的用途。在一些實施例中，所造影組織可為肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤及/或黑色素瘤腫瘤之組織。

實例

提供以下實例以進一步描述本文所述之實施例的目的，且其並不限制本發明之保護範圍。

材料

自 Sigma-Aldrich Chemical 公司購得具有不同分子量之聚-L-麩胺酸鈉鹽（基於多角度光散射（MALS）：分別具有 41,400（PGA(97k)）、17,600（PGA(44k)）、16,000（PGA(32k)）以及 10,900（PGA(21k)）道爾頓之平均分子量）；N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽（EDC）；羥基苯並三唑（HOBt）；吡啶；4-二甲基胺基吡啶（DMAP）；N,N'-二甲基甲醯胺（DMF）；乙酸鈮；氯仿；喜樹鹼；以及碳酸氫鈉。使用 2 N 鹽酸溶液將聚-L-麩胺酸鹽轉化為聚-L-麩胺酸。自 Bioscience 購得三氟乙酸（TFA）。自 Novabiochem（La Jolla, CA）購得 L-麩胺酸二-第三丁酯鹽酸鹽（H-Glu(OtBu)-OtBu·HCl）、N- α -CBZ-L-麩胺酸 α 苄酯（Z-Glu-OBzl）。自 PolyMed（Houston, Texas）購得太平洋紫杉醇。自 Moravek Biochemicals, Inc 購得 ^3H -太平洋紫杉醇。自 Molecular Imaging Products Company

(Michigan) 購得用於細胞毒性 MTT 測試 (細胞存活力) 之磺基羅丹明 (Sulforhodamine) B 染料。自 Macrocyclics (Dallas, Texas) 購得化學品對-NH₂-Bn-DPTA-五-(第三丁酯)。

自 Joel 獲得 ¹H NMR (400 MHz), 且藉由 ZetalPals (Brookhaven Instruments Corporation) 量測粒徑。在 Biotage 中進行微波化學處理。藉由尺寸排阻層析法 (SEC) 組合多角度光散射 (MALS) (Wyatt Corporation) 偵測器來測定聚合物之分子量。藉由 UV/Vis 光譜測定法 (Lambda Bio 40, PerkinElmer) 基於以甲醇中已知濃度之太平洋紫杉醇產生的標準曲線 ($\lambda = 228$ 奈米) 估算聚合物-太平洋紫杉醇共軛物中太平洋紫杉醇之含量。

根據 2006 年 12 月 1 日申請的美國專利公開案第 2007-0128118 號中所述之程序, 由聚麩胺酸鈉鹽製備聚(γ -L-麩胺醯基-麩胺醯胺), 將該專利案以引用的方式全部併入本文中, 用以描述所述的聚合物 (例如, 聚-(γ -L-麩胺醯基-麩胺醯胺)、聚-(γ -L-天冬胺醯基-麩胺醯胺)、聚-(γ -L-麩胺醯基-麩胺醯胺)-聚-L-麩胺酸以及聚-(γ -L-天冬胺醯基-麩胺醯胺)-聚-L-麩胺酸) 的合成。根據 2006 年 12 月 1 日申請之美國專利公開案第 2007-0128118 號中所述之程序製備聚(β -天冬胺醯基-麩胺醯胺)-太平洋紫杉醇共軛物 (PGA-21-A-太平洋紫杉醇-20) 以及聚(γ -麩胺醯基-麩胺醯胺)-太平洋紫杉醇共軛物 (PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 以及 PGA-32-G-太平洋紫杉醇-20)。如先前文獻中所報導進

行聚-L-麩胺酸-太平洋紫杉醇共軛物 (PGA-PTX) 之合成。
參見 Li 等人. “Complete Regression of Well-established tumors using a novel water-soluble poly(L-glutamic acid)-paclitaxel conjugate.” *Cancer Research* 1998, 58, 2404-2409, 將其內容以引用的方式全部併入本文中。

使用下文所述之系統以及條件（在下文中稱為具有 MALS 偵測器的 Heleos 系統）測定聚合物之平均分子量。

SEC-MALS 分析條件：

- HPLC 系統：Agilent 1200
- 管柱：Shodex SB 806M HQ

(Pullulan 之排阻限度為 20,000,000，粒徑 13 微米，尺寸（毫米）之內徑×長度，8.0×300)

- 移動相：1×DPBS 或於 DPBS 中 1% LiBr (pH7.0)
- 流速：1 毫升/分鐘
- MALS 偵測器：DAWN HELEOS，來自 Wyatt
- DRI 偵測器：Optilab rEX，來自 Wyatt
- 在線黏度計：ViscoStar，來自 Wyatt
- 軟體：ASTRA 5.1.9，來自 Wyatt
- 試樣濃度：1-2 毫克/毫升
- 注射體積：100 微升

聚合物之 dn/dc 值：在量測中使用 0.185。

實際試樣操作前，以 BSA 為對照。

實例 1

使用 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 之第一太平洋紫杉

醇調配物：

將由聚-(γ -麩胺醯基)-聚-L-麩胺醯胺-19,800 且以重量計具有 20%(重量百分比)太平洋紫杉醇含量之起始聚合物製備的 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 (110 毫克) 溶解於蒸餾水 (3 毫升) 中。將試樣以超音波處理 5 分鐘。接著，使用吸管將太平洋紫杉醇 (22 毫克) 於乙醇 (0.4 毫升) 中之溶液添加於試樣中。接著，將溶液混合物再以超音波處理 5 分鐘。在進行後續實驗之前，將所得混合物冷凍乾燥且儲存在 -20°C 下。

實例 2

使用 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 之第二太平洋紫杉醇調配物：

將 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 (110 毫克) 溶解於蒸餾水 (3 毫升) 中。將試樣以超音波處理 5 分鐘。接著，使用吸管將太平洋紫杉醇 (11 毫克) 於乙醇 (0.4 毫升) 中之溶液添加於試樣中。接著，將溶液混合物再以超音波處理 5 分鐘。在進行後續之前，將所得混合物冷凍乾燥且儲存在 -20°C 下。

實例 3

使用 PGA-32-G-太平洋紫杉醇-20 之太平洋紫杉醇調配物：

將由聚-(γ -麩胺醯基)-聚-L-麩胺醯胺-37,400 且以重量計具有 20%(重量百分比)之太平洋紫杉醇含量之起始聚合物製備的 PGA-32-G-太平洋紫杉醇-20 (110 毫克) 溶解於

蒸餾水（3 毫升）中。將試樣以超音波處理 5 分鐘。接著，使用吸管將太平洋紫杉醇（22 毫克）於乙醇（0.4 毫升）中之溶液添加於試樣中。將溶液混合物再以超音波處理 5 分鐘。在進行後續實驗之前，將所得混合物冷凍乾燥且儲存在 -20°C 下。

實例 4

使用乙醇:Cremophor®之第一對照太平洋紫杉醇調配物：

將太平洋紫杉醇溶解於乙醇與 Cremophor（一種聚乙氧基化蓖麻油（蓖麻油酸（ricinoleic acid）、聚乙二醇酯、甘油聚乙二醇酯與聚乙二醇之混合物））之 1:1 比率溶液中，以產生具有 30 毫克/毫升之濃度的非聚合物對照試樣。在使用此溶液進行測試之前，在緊接注射前將其以鹽水進一步稀釋至 6 毫克/毫升之濃度。

實例 5

使用 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 用於藥物代謝動力學以及藥效學之第三太平洋紫杉醇調配物：

將 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20（110 毫克）溶解於蒸餾水（3 毫升）中。將試樣以超音波處理 5 分鐘。接著，使用吸管將太平洋紫杉醇（22 毫克）於乙醇（0.5 毫升）以及 ^3H -太平洋紫杉醇 220 微升（1 毫居里/毫升（mCi/mL））（氚用於偵測目的）中之溶液添加於試樣中。以蒸餾水將溶液之最終體積調節至 4 毫升。將溶液混合物再以超音波處理 5 分鐘。將溶液分至 5 個小型個別小瓶中（0.8 毫升/小

瓶)。在進行後續實驗之前，將小瓶中之試樣冷凍乾燥且儲存在低溫（-20℃）下。

實例 6

使用乙醇:Cremophor®用於 PKPD 之第二對照太平洋紫杉醇調配物：

藉由將太平洋紫杉醇（22 毫克）以 30 毫克/毫升之濃度溶解於乙醇與 Cremophor 之 1:1 比率溶液中產生對照試樣，且使用吸管將 220 微升之 ^3H -太平洋紫杉醇（1 毫居里/毫升）（氬用於偵測目的）添加於試樣中。在使用此溶液測試之前，在緊接注射前將其以鹽水進一步稀釋至 6 毫克/毫升之濃度。

實例 7

細胞培養與製備：

由 ATCC（CRL-6322，ATCC American Type Culture Collection, Rockville, MD）購得 B16F0 細胞，且使其在具有 10%胎牛血清以及 100 單位/毫升之青黴素的達爾伯克改質之伊格爾培養基（Dulbecco's modified Eagle's medium，DMEM）中生長。使細胞在 37℃、5% CO₂ 之環境中生長。移除且丟棄培養基。以達爾伯克磷酸鹽緩衝液（DPBS）沖洗細胞且隨後將胰蛋白酶-乙二胺四乙酸（EDTA）溶液（0.5 毫升）添加至細胞。藉由在倒置顯微鏡下觀察確定細胞之分散。接著添加完全生長培養基（6.0 至 8.0 毫升），且藉由輕輕抽吸將細胞吸出。將細胞懸浮液以適當等分試樣轉移至新培養板。在進行後續實驗前，使細胞在 37℃ 下於 5%

CO₂ 中生長 24 小時。

實例 8

活體外細胞毒性 MTT 研究

以鹽水（於無菌水中 0.9% NaCl）將如實例 1-4 製備之調配物復水至太平洋紫杉醇 6 毫克/毫升之濃度。在數種不同藥物濃度下，評估本文所述之含有太平洋紫杉醇的調配物對 B16F0 黑色素瘤細胞增生之效應。如 Monks 等人, *JNCI* 1991, 83, 757-766 所敘述進行細胞毒性 MTT 檢定，藉此將所述文獻以引用的方式全部併入。

實例 9

藥物代謝動力學研究之動物以及腫瘤模型

裸鼠（6-7 週齡，體重 25-30 公克，雌性）購自 Charles River Lab（Willington, MA）。B16F0 細胞株購自 ATCC（CRL-6322，ATCC American Type Culture Collection, Rockville, MD）。在補充以 10%胎牛血清、2 微莫耳濃度（ μM ）麩胺醯胺、1 毫莫耳濃度（mM）非必需胺基酸、1 毫莫耳濃度丙酮酸鈉、100 單位/毫升青黴素以及 100 微克/毫升鏈黴素之 DMEM 中培養 B16F0 細胞。將自組織培養物收集之 B16F0 細胞計數且再懸浮至每毫升 5×10^6 個之濃度。使用 TB 注射器，經由皮下注射將 0.4 毫升含細胞溶液（總共 2×10^6 個細胞）投與各小鼠。每隻動物接種 4 處腫瘤。腫瘤之接種位置為右肩、左肩、右髖以及左髖。

實例 9a

以鹽水（無菌水中 0.9% NaCl）將實例 5 製備之調配

物復水至 6 毫克/毫升之太平洋紫杉醇濃度。實例 9 之小鼠的整個群體之平均腫瘤體積達到 200-300 立方毫米（6-8 毫米直徑）後，帶有腫瘤之各隻動物接受如實例 5 中所述使用 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 的 20 毫克/公斤之太平洋紫杉醇調配物，或如實例 6 中所述使用乙醇以及 Cremophor 的 20 毫克/公斤之太平洋紫杉醇調配物之單次靜脈內（IV）快速注射。對於各藥物，在各時間點使以 4 隻為一組之小鼠麻醉。麻醉時間為（以小時計）：0.5、2、4 以及 24。

經由心臟或眼窩後（retro-orbital）穿刺將 0.5 毫升量的血液收集於肝素化（heparinized）管中。此後，在小鼠自麻醉恢復之前處死小鼠。在 11,000 轉/分鐘下離心各小鼠之血樣。收集血樣之上清液血漿（0.2-0.3 毫升）且轉移入新的小瓶中。分別將各試樣之 0.1 毫升血漿試樣轉移入新的 10 毫升小瓶中，且將液體閃爍溶液（5 毫升）添加至小瓶。使用液體閃爍 LS6500 計數系統（Beckman）分析太平洋紫杉醇之含量且由各試樣之標準曲線計算。結果如圖 2 中所示。

在較長時間下，使用 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 之太平洋紫杉醇調配物的太平洋紫杉醇濃度遠高於對照試樣的太平洋紫杉醇濃度。此等結果顯示與使用乙醇以及 Cremophor 的太平洋紫杉醇調配物相比，使用 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 之新穎太平洋紫杉醇調配物在血液循環中具有更長時間的有效性。

實例 9b

以鹽水（無菌水中 0.9% NaCl）將如實例 5 製備之調配物復水至 6 毫克/毫升之太平洋紫杉醇濃度。實例 9 之小鼠的整個群體之平均腫瘤體積達到 200-300 立方毫米（6-8 毫米直徑）後，帶有腫瘤之各隻動物接受如實例 5 中所述使用 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 的 20 毫克/公斤之太平洋紫杉醇調配物，或如實例 6 中所述使用乙醇以及 Cremophor 的 20 毫克/公斤之太平洋紫杉醇調配物之單次 IV 快速注射。對於各藥物，在各時間點使以 4 隻為一組之小鼠麻醉。麻醉時間為（以小時計）：0.5、2、4 以及 24。

獨立地收集來自兩個髖部以及兩個肩部之腫瘤。此後，在自麻醉恢復之前處死小鼠。將約 80-180 毫克之各腫瘤置於閃爍小瓶中，且以 Soluene（組織增溶劑（tissue solubilizer））（1 毫升）消化腫瘤。接著，將 0.1 毫升之消化組織轉移入 10 毫升小瓶中，且將液體閃爍混合物（5 毫升）添加至小瓶。使用液體閃爍 LS6500 計數系統（Beckman）分析太平洋紫杉醇之含量且由各試樣之標準曲線計算。結果如圖 3 中所示。

在較長時間下，使用 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 之調配物之太平洋紫杉醇腫瘤積累（tumor accumulation）遠高於對照試樣之太平洋紫杉醇腫瘤積累。此等結果指示與使用乙醇以及 Cremophor 的太平洋紫杉醇調配物相比，使用 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 之太平洋紫杉醇調配物具有改良之腫瘤積累。

實例 10

活體內功效研究之動物以及腫瘤模型

裸鼠（6-8 週齡，體重 21-25 公克，雄性）購自 Charles River Lab（Willington, MA）。將 B16-F0-EGFP 穩定細胞維持在細胞培養物中，在補充以 10% 牛血清、100 單位/毫升之青黴素以及 100 微克/毫升之鏈黴素的 DMEM 中生長。接種前使細胞分裂 48 小時，以便收集後其處於對數期生長。使用胰蛋白酶-EDTA 自組織培養物收集細胞且藉由在台盼藍（trypan blue）存在下在血球計中計數，測定活細胞之數目。在無血清之 DMEM 培養基中將細胞懸浮至每毫升 5×10^6 個之濃度。接著藉由注射 0.1 毫升之腫瘤細胞懸浮液，使用 1 立方公分胰島素注射器以每毫升 5×10^6 個細胞之濃度在各肩部以及各髖部接種腫瘤細胞懸浮液（每隻小鼠 4 個部位）。

在腫瘤接種當天，將小鼠依次置於 6 組之 1 組中，且每個籠子中圈養 3 隻小鼠，籠子總數為 12。在腫瘤接種時在麻醉下將各小鼠耳穿孔，以便其在整個實驗期間可被辨識。對各籠子標記藥物、投與籠子內包括的動物之藥物劑量以及籠子內包括的動物數目。

實例 10a

量測根據實例 1 製備之聚合物的最大耐受劑量 (MTD) 時的重量損失毒性 (weight loss toxicity)。本文中將 MTD 定義為 2 週內產生至多 15% 體重損失的劑量。以鹽水（無菌水中 0.9% NaCl）以基於 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 之 50 毫克/毫升濃度將如實例 1 製備之調配物復水。此實例

之正對照為抗癌藥物 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20。鹽水亦用作無抗腫瘤藥物之負對照。

根據各動物之體重決定注射至動物之實際藥物量。當小鼠之整個群體之平均腫瘤尺寸達到約 15 至約 50 立方毫米（由式 $(w^2 \times l)/2$ 估算腫瘤尺寸，其中“l”為腫瘤之最長直徑且“w”為垂直於最長直徑的直徑，以毫米量測）時，給與小鼠第一劑藥物。在兩個連續日經由尾靜脈注射以接受 2 劑藥物的小鼠在投藥時未麻醉。注射當天新鮮製備的儲備溶液。將藥物儲備溶液吸入 1 立方公分注射器中且經靜脈內注射。將小鼠稱重，精確至 0.1 公克。對裸小鼠(nu/nu)注射高劑量之單獨 PGA-21-G-20 聚合物：175 毫克/公斤之劑量，或太平洋紫杉醇與 PGA-21-G-20 聚合物之調配物：225 毫克/公斤之劑量。獨立地隨時間（天）觀察且記錄各藥物治療後的體重變化（%）。結果如圖 4 中所示。

與 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 組合之太平洋紫杉醇之調配物在高得多之劑量下才與單獨 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 具有相當的體重損失。此等結果指示使用本發明之 PGA-21-G-20 之調配物對小鼠之毒性低於對照試樣。

實例 10b

活體內功效研究

隨如實例 10 中所述時間量測與 PGA-21-G-20 聚合物組合的太平洋紫杉醇之調配物以及單獨 PGA-21-G-20 聚合物在最大耐受劑量（MTD）下對裸小鼠(nu/nu)中 B16F0-EGF 黑色素瘤腫瘤之抗腫瘤效應。鹽水用作負對

照。以鹽水（無菌水中 0.9% NaCl）以基於 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20 之 50 毫克/毫升之濃度將如實例 1 製備之調配物復水。此實例之正對照為抗癌藥物 PGA-21-G-太平洋紫杉醇-20。鹽水用作無抗腫瘤藥物之負對照。

根據各動物之體重決定注射入動物之實際藥物量。當研究中小鼠之整個群體之平均腫瘤尺寸達到 15 至 50 立方毫米時，給與小鼠第一劑藥物。在兩個連續日經由尾靜脈注射以接受 2 劑藥物的小鼠在投藥時未麻醉。注射當天新鮮製備儲備溶液。將藥物儲備溶液吸入 1 立方公分注射器中且經靜脈內注射。量測腫瘤尺寸，精確至 0.1 毫米。對裸小鼠(nu/nu)注射高劑量之 PGA-21-G-20 聚合物：175 毫克/公斤之劑量，或太平洋紫杉醇與 PGA-21-G-20 之調配物：225 毫克/公斤之劑量。獨立地隨時間（天）觀察且記錄各藥物治療後的腫瘤體積變化。結果如圖 5 中所示。

與 PGA-21-G-20 組合之太平洋紫杉醇之調配物顯著抑制腫瘤生長。此等結果顯示第一疏水性藥物、第二疏水性藥物以及如本文所述之聚合物共軛物之組成物為有效抗癌劑。

熟習此項技術者將瞭解可在不脫離本發明之精神的情況下進行許多各種各樣的改進。因此，應清楚地瞭解本發明之形式僅為說明性且不欲限制本發明之保護範圍。

【圖式簡單說明】

圖 1 展示使用聚(γ -麩胺醯基-麩胺醯胺)-太平洋紫杉醇共軛物囊封太平洋紫杉醇之調配方案。

圖 2 展示如本文所述之包含太平洋紫杉醇的組成物與習知太平洋紫杉醇調配物的太平洋紫杉醇於血漿中之濃度的比較。

圖 3 展示如本文所述之包含太平洋紫杉醇的組成物與習知太平洋紫杉醇調配物的太平洋紫杉醇於腫瘤中之濃度的比較。

圖 4 展示與正對照以及負對照相比，以如本文所述之包含太平洋紫杉醇之組成物治療後小鼠體重變化。

圖 5 展示與正對照以及負對照相比，以如本文所述之包含太平洋紫杉醇之組成物治療後對小鼠的抗腫瘤效應。

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

製備包含疏水性物質以及聚胺基酸共軛物之各種組成物。本文所述之組成物適用於多種藥物、生物分子以及造影劑輸送應用。

六、英文發明摘要：

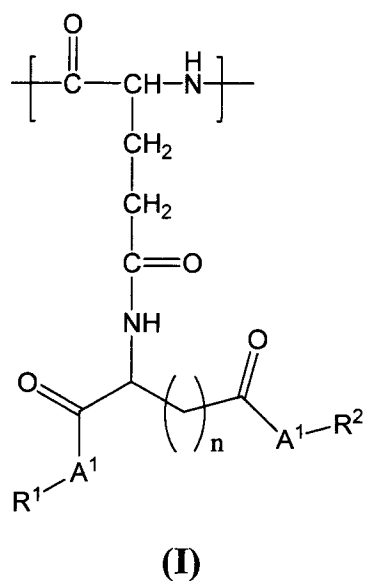
Various compositions that include a hydrophobic compound and a polyamino acid conjugate are prepared. The compositions described herein are useful for a variety of drug, biomolecule, and imaging agent delivery applications.

十、申請專利範圍：

1.一種組成物，其包含第一疏水性藥物、第二疏水性藥物以及聚合物共軛物，其中：

所述聚合物共軛物包含聚合物基質，所述聚合物基質非共價地捕獲至少一部分的所述第一疏水性藥物；

所述聚合物共軛物包含式 (I) 之重複單元：



其中 n 為 1 或 2；

各 A¹ 獨立地為氧或 NR⁵，其中 R⁵ 為氫或 C₁₋₄ 烷基；

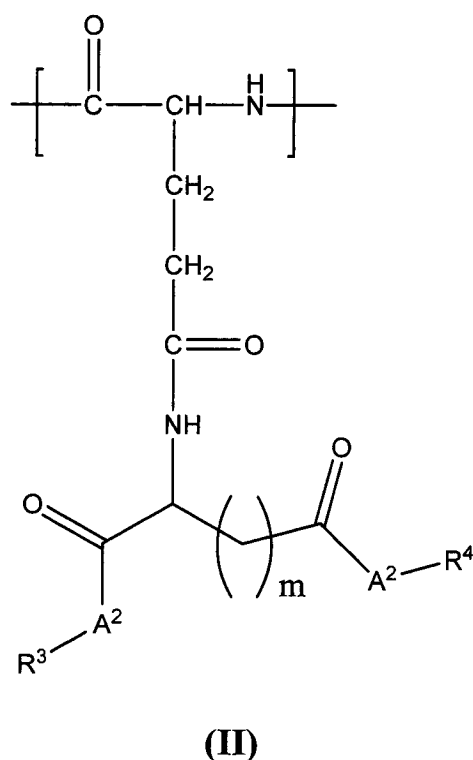
以及

R¹ 與 R² 中之至少一者為包含所述第二疏水性藥物之基團。

2.如申請專利範圍第 1 項所述之組成物，其中若僅 R^1 與 R^2 中之一者為包含所述第二疏水性藥物之基團，則 R^1 與 R^2 中之另一者由下列基團所構成的族群中選出：氫、

C₁₋₁₀ 烷基、C₆₋₂₀ 芳基、銨基、鹼金屬、多牙配位基、具有受保護氧原子之多牙配位基前驅體、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團以及包含穩定劑之基團。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之組成物，其中所述聚合物共軛物更包含式 (II) 之重複單元：



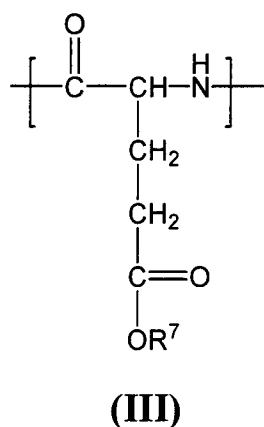
其中 m 為 1 或 2；

各 A^2 獨立地為氧或 NR^6 ，其中 R^6 可為氫或 C₁₋₄ 烷基；以及

R^3 與 R^4 各自獨立地選自由氫、銨以及鹼金屬所構成的族群。

4. 如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項所述之組成

物，其中所述聚合物共軛物更包含式 (III) 之重複單元：



其中 R^7 為氫、銨或鹼金屬。

5. 如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項所述之組成物，其中所述第一疏水性藥物具有不同於所述第二疏水性藥物之化學結構的化學結構。

6. 如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項所述之組成物，其中所述第一疏水性藥物具有與所述第二疏水性藥物之化學結構相同的化學結構。

7. 如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項所述之組成物，其中所述第一疏水性藥物之至少一者以及所述第二疏水性藥物之至少一者為抗癌藥物。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述之組成物，其中所述抗癌藥物選自紫杉烷 (taxane)、喜樹屬 (camptotheca) 以及蒽環黴素 (anthracycline)。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之組成物，其中所述紫杉烷選自太平洋紫杉醇 (paclitaxel) 以及歐洲紫杉醇

(docetaxel)。

10.如申請專利範圍第 9 項所述之組成物，其中所述紫杉烷為太平洋紫杉醇。

11.如申請專利範圍第 10 項所述之組成物，其中太平洋紫杉醇在連接至所述太平洋紫杉醇的 C2' 碳之氧原子處接合至式 (I) 之重複單元。

12.如申請專利範圍第 10 項所述之組成物，其中太平洋紫杉醇在連接至所述太平洋紫杉醇的 C7 碳之氧原子處接合至式 (I) 之重複單元。

13.如申請專利範圍第 8 項所述之組成物，其中所述喜樹屬為喜樹鹼 (camptothecin)。

14.如申請專利範圍第 8 項所述之組成物，其中所述蔥環黴素為阿黴素 (doxorubicin)。

15.如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項所述之組成物，其中以所述第二疏水性藥物與所述第一疏水性藥物與所述聚合物共軛物之組合重量的重量比率(mass ratio)計，所述聚合物共軛物含量在約 1%至約 50% (重量/重量)範圍內的所述第二疏水性藥物。

16.如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項所述之組成物，其中以所述第一疏水性藥物與所述第一疏水性藥物與所述聚合物共軛物之組合重量的重量比率(mass ratio)計，所述第一疏水性藥物所存在之量在約 1%至約 50% (重量/重量)之範圍內。

17.如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項所述之組成

物，其中所述包含所述第二疏水性藥物之基團更包含鍵聯基團。

18. 如申請專利範圍第 2 項所述之組成物，更包含一鍵聯基團，其中該鍵聯基團將由下列各物所構成的族群中選出之一或多者連接至式 (I) 之重複單元：包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團、包含多牙配位基之基團、包含多牙配位基前驅體之基團或包含穩定劑之基團。

19. 如申請專利範圍第 2 項所述之組成物，其中所述靶向劑是由下列各物所構成的族群中選出：精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸 (arginine-glycine-aspartate, RGD) 肽、纖維連蛋白 (fibronectin)、葉酸 (folate)、半乳糖 (galactose)、脂蛋白元 (apolipoprotein)、胰島素、運鐵蛋白 (transferrin)、纖維母細胞生長因子 (fibroblast growth factor, FGF)、表皮生長因子 (epidermal growth factor, EGF) 以及抗體。

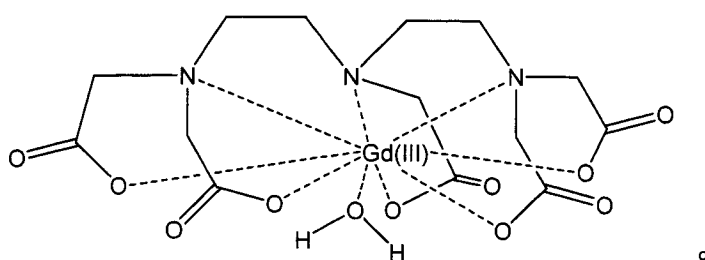
20. 如申請專利範圍第 2 項所述之組成物，其中所述靶向劑與由下列各物所構成的族群中選出之受體相互作用： $\alpha_v\beta_3$ -整合素、葉酸、去唾液酸糖蛋白 (asialoglycoprotein)、低密度脂蛋白 (LDL)、胰島素受體、運鐵蛋白受體、纖維母細胞生長因子 (FGF) 受體、表皮生長因子 (EGF) 受體以及抗體受體。

21. 如申請專利範圍第 2 項所述之組成物，其中所述光學造影劑是由下列各物所構成的族群中選出：吡啶 (acridine) 染料、香豆素 (coumarine) 染料、羅丹明

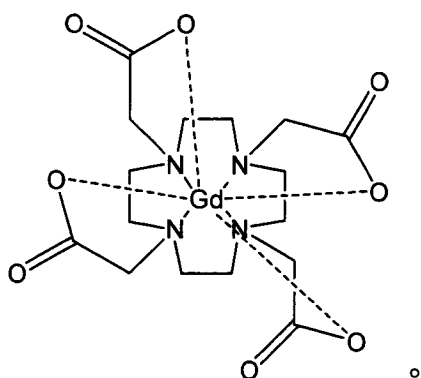
(rhodamine) 染料、二苯並吡喃 (xanthene) 染料、花青 (cyanine) 染料以及芘 (pyrene) 染料。

22.如申請專利範圍第 2 項所述之組成物，其中所述磁振造影劑包含 Gd (III) 化合物。

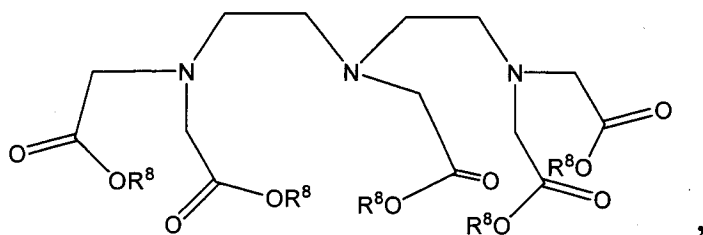
23.如申請專利範圍第 22 項所述之組成物，其中所述 Gd (III) 化合物包含：



24.如申請專利範圍第 22 項所述之組成物，其中所述 Gd (III) 化合物包含：

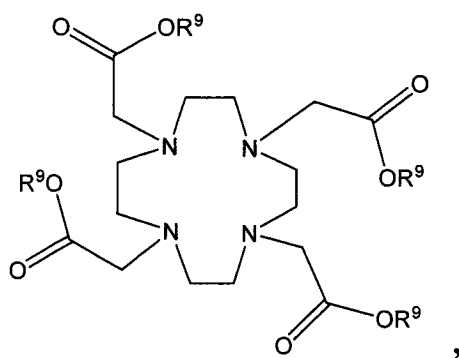


25.如申請專利範圍第 2 項所述之組成物，其中所述多牙配位基包含：



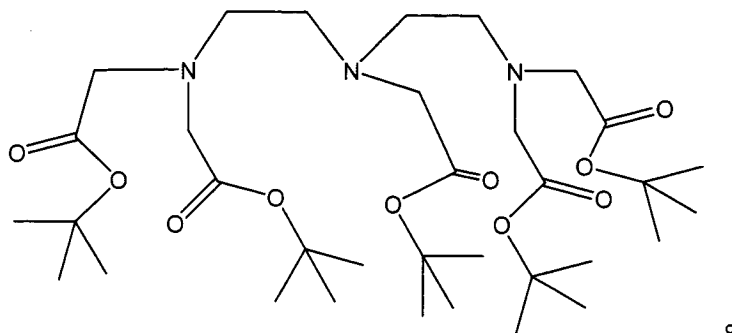
其中各 R⁸ 獨立地由氫、銨以及鹼金屬所構成的族群中選出。

26. 如申請專利範圍第 2 項所述之組成物，其中所述多牙配位基包含：



其中各 R⁹ 獨立地由氫、銨以及鹼金屬所構成的族群中選出。

27. 如申請專利範圍第 2 項所述之組成物，其中所述具有受保護氧原子之多牙配位基前驅體包含：



28.如申請專利範圍第2項所述之組成物，其中所述穩定劑為聚乙二醇。

29.如申請專利範圍第2項所述之組成物，其中所述鹼金屬為鈉。

30.如申請專利範圍第1項所述之組成物，其中 n 為1。

31.如申請專利範圍第1項所述之組成物，其中 n 為2。

32.如申請專利範圍第3項所述之組成物，其中 m 為1。

33.如申請專利範圍第3項所述之組成物，其中 m 為2。

34.一種製備組成物的方法，所述組成物如申請專利範圍第1至33項中任一項所述之組成物，其包含以下步驟：

將所述聚合物共軛物至少部分溶解於溶劑中；以及
混合所述第一疏水性藥物與所述至少部分溶解之聚合物共軛物以形成混合物。

35.如申請專利範圍第34項所述之製備組成物的方法，其更包含乾燥所述混合物以形成呈乾形式之所述組成物。

36.如申請專利範圍第34或35項所述之製備組成物的方法，其中所述混合包含混合所述第一疏水性藥物之溶液與所述至少部分溶解之聚合物共軛物以形成所述混合物。

37.一種治療或改善疾病或病狀之方法，其包含將有效量之如申請專利範圍第1至33項中任一項所述之組成物投與有需要之哺乳動物。

38.如申請專利範圍第37項所述之治療或改善疾病或病狀之方法，其中所述疾病或病狀是由下列疾病所構成的族群中選出：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑色素瘤腫瘤。

39.如申請專利範圍第37項所述之治療或改善疾病或病狀之方法，其中所述疾病或病狀是由下列疾病所構成的族群中選出：肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑色素瘤。

40.如申請專利範圍第37至39項中任一項所述之治療或改善疾病或病狀之方法，其中經靜脈內投與所述組成物。

41.一種診斷疾病或病狀之方法，其包含將有效量之如申請專利範圍第1至33項中任一項所述之組成物投與有需要之哺乳動物。

42.如申請專利範圍第41項所述之診斷疾病或病狀之方法，其中所述疾病或病狀選自肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑色素瘤腫瘤。

43.如申請專利範圍第41項所述之診斷疾病或病狀之方法，其中所述疾病或病狀是由下列疾病所構成的族群中選出：肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑色素瘤。

44.如申請專利範圍第41至43項中任一項所述之診斷

疾病或病狀之方法，其中經靜脈內投與所述組成物。

45.一種對組織之一部分造影的方法，其包含使所述組織之部分與有效量之如申請專利範圍第1至33項中任一項所述之組成物接觸。

46.如申請專利範圍第45項所述之對組織之一部分造影的方法，其中所述組織來自由肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤以及卵巢腫瘤所構成的族群中選出之腫瘤。

47.如申請專利範圍第45或46項所述之對組織之一部分造影的方法，其中經靜脈內投與所述組成物。

48.一種組成物的用途，所述組成物如申請專利範圍第1至33項中任一項所述之組成物，其用於製備可治療或改善疾病或病狀之藥物。

49.如申請專利範圍第48項所述之組成物的用途，其中所述疾病或病狀是由下列疾病所構成的族群中選出：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑色素瘤腫瘤。

50.如申請專利範圍第48項所述之組成物的用途，其中所述疾病或病狀是由下列疾病所構成的族群中選出：肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑色素瘤。

51.如申請專利範圍第48至50項中任一項所述之組成物的用途，其中經靜脈內投與所述組成物。

52.一種組成物的用途，所述組成物如申請專利範圍第1至33項中任一項所述之組成物，其用於製備診斷疾病或病狀之藥物。

53.如申請專利範圍第 52 項所述之組成物的用途，其中所述疾病或病狀選自肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑色素瘤腫瘤。

54.如申請專利範圍第 52 項所述之組成物的用途，其中所述疾病或病狀是由下列疾病所構成的族群中選出：肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑色素瘤。

55. 如申請專利範圍第 52 至 54 項中任一項所述之組成物的用途，其中經靜脈內投與所述組成物。

56.一種組成物之用途，所述組成物如申請專利範圍第 1 至 33 項中任一項所述之組成物，其用於製備對組織之一部分造影的藥物。

57.如申請專利範圍第 56 項所述之組成物的用途，其中所述組織來自由肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤以及卵巢腫瘤所構成的族群中選出之腫瘤。

58. 如申請專利範圍第 56 或 57 項所述之組成物的用途，其中經靜脈內投與所述組成物。

59.一種組成物，所述組成物如申請專利範圍第 1 至 33 項中任一項所述之組成物，其用以治療或改善疾病或病狀。

60.如申請專利範圍第 59 項所述之組成物，其中所述疾病或病狀是由下列疾病所構成的族群中選出：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑色素瘤腫瘤。

61.如申請專利範圍第 59 項所述之組成物，其中所述

疾病或病狀是由下列疾病所構成的族群中選出：肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑色素瘤。

62. 一種組成物，所述組成物如申請專利範圍第 1 至 33 項中任一項所述之組成物，其用以診斷疾病或病狀。

63. 如申請專利範圍第 62 項所述之組成物，其中所述疾病或病狀選自肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑色素瘤腫瘤。

64. 如申請專利範圍第 62 項所述之組成物，其中所述疾病或病狀是由下列疾病所構成的族群中選出：肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑色素瘤。

65. 一種組成物，所述組成物如申請專利範圍第 1 至 33 項中任一項所述之組成物，其用以對組織的一部分造影。

66. 如申請專利範圍第 65 項所述之組成物，其中所述組織來自由肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤以及卵巢腫瘤所構成的族群中選出之腫瘤。

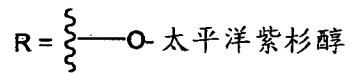
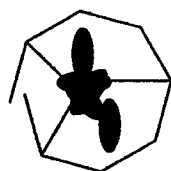


Diagram illustrating the reaction of a polymer chain with Pacific Yew alcohol (太平洋紫杉醇). The top part shows a polymer chain with a central '聚合物主鏈' (polymer main chain) and three side chains. An arrow points down to the bottom part, which shows the same polymer chain with the side chains removed, labeled '太平洋紫杉醇' (Pacific Yew alcohol).



調配物

圖 1

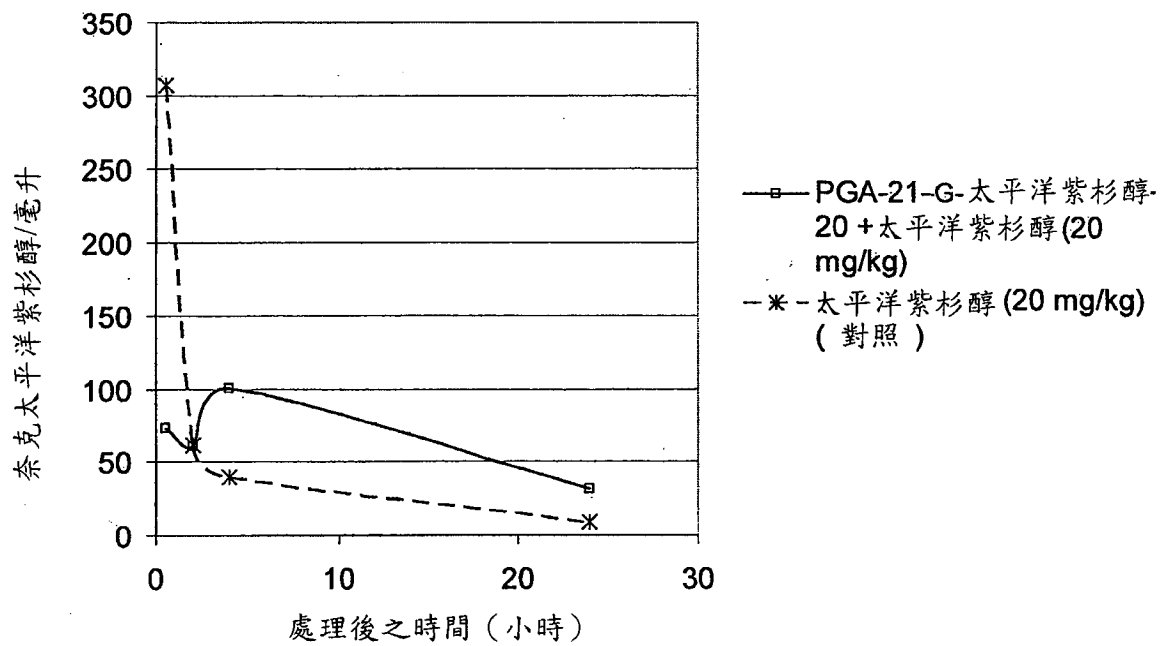


圖 2

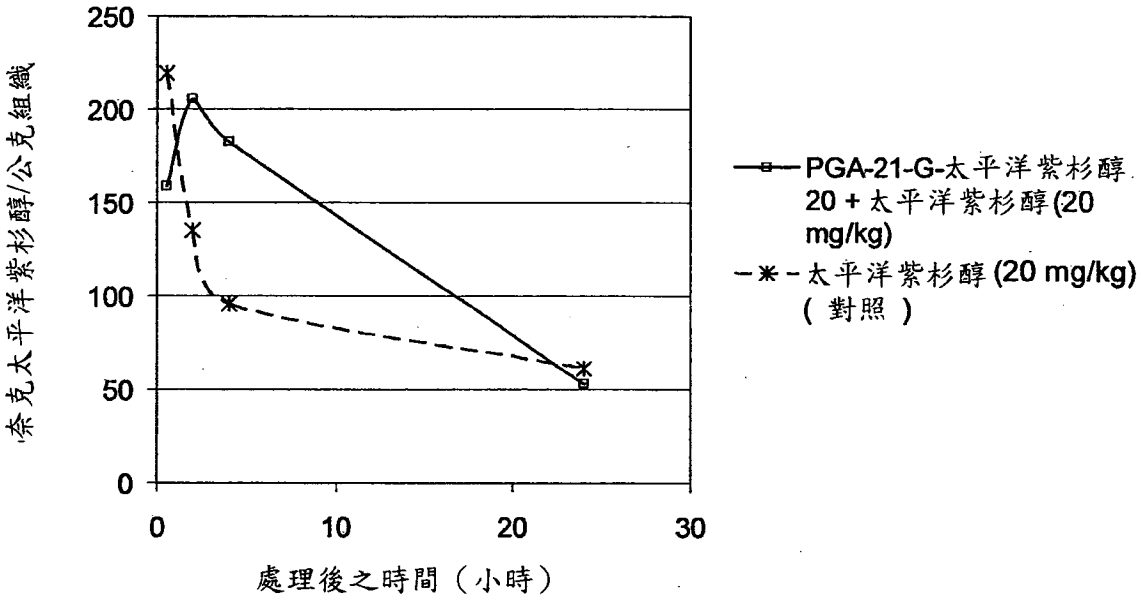


圖 3

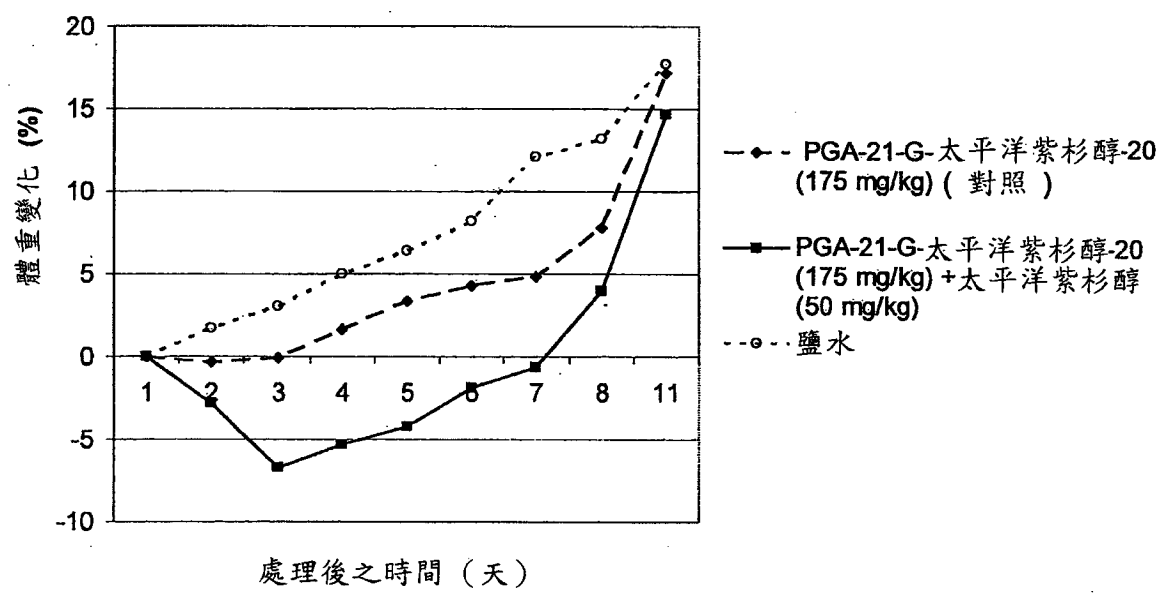


圖 4

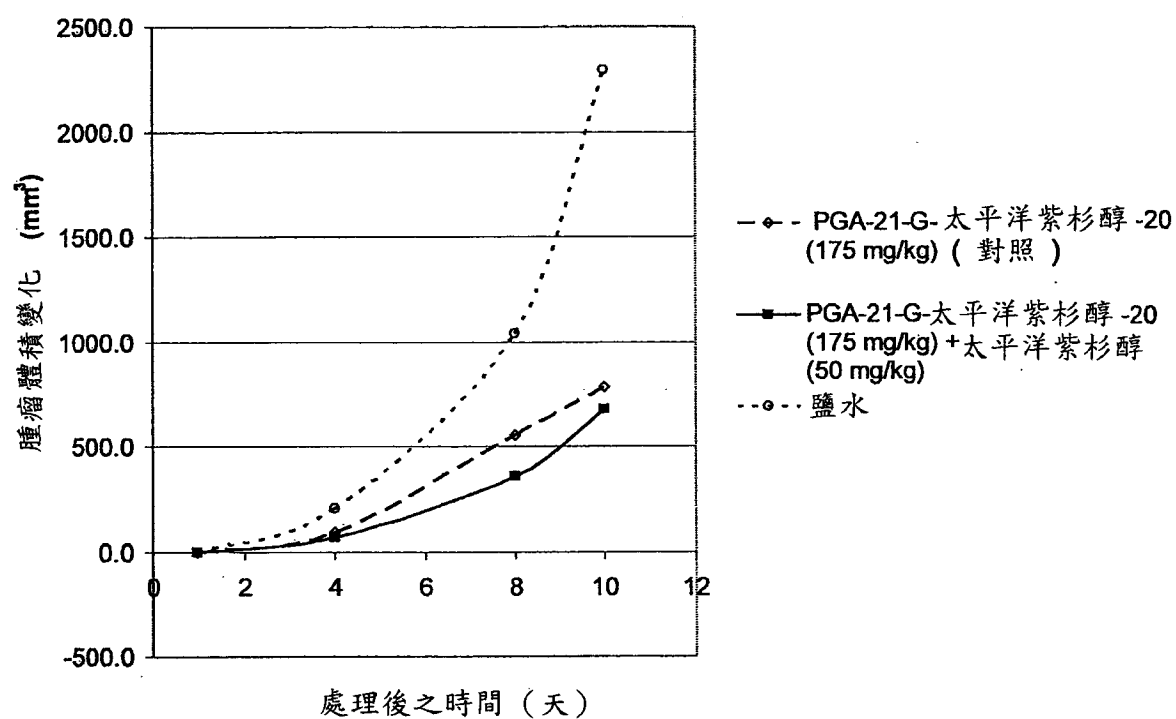


圖 5

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖（1）。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無