



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201828992 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：106137137

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 27 日

(51)Int. Cl. : *A61K47/66 (2017.01)*

*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/10/28 美國

62/414,481

(71)申請人：美商塔維達治療公司(美國) TARVEDA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：辛德 拉傑許 SHINDE, RAJESH R. (US)；亞拉哥瓦 羅希薩 ALARGOVA, ROSSITZA (US)；林秀 派翠克 LIM SOO, PATRICK (CA)；史瑞達克拉維 貝婭塔 SWERYDA-KRAWIEC, BEATA (PL)；阿倫德 萊拉 ALLAND, LEILA (US)；席爾斯 克里斯 SEARS, CHRIS (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：5 共 195 頁

(54)名稱

S S T R 一標靶共軛物及其粒子和調配物

SSTR-TARGETED CONJUGATES AND PARTICLES AND FORMULATIONS THEREOF

(57)摘要

已設計經由鍵聯子(linker)附接至標靶部分(諸如生長抑制素受體結合部分)之活性劑(諸如 DM1)的共軛物，以及包含此等共軛物之粒子。此等共軛物及粒子可提供經改良之活性劑的時間空間遞輸(temporospatial delivery)、經改良之在腫瘤中的生物分布(biodistribution)及穿透性、及/或降低之毒性。本發明提供製造該等共軛物、粒子、及其調配物之方法。本發明提供將該等調配物投予至有需要的個體之方法，例如，治療或預防癌症。

Conjugates of an active agent such as DM1 attached to a targeting moiety, such as a somatostatin receptor binding moiety, via a linker, and particles comprising such conjugates have been designed. Such conjugates and particles can provide improved temporospatial delivery of the active agent, improved biodistribution and penetration in tumor, and/or decreased toxicity. Methods of making the conjugates, the particles, and the formulations thereof are provided. Methods of administering the formulations to a subject in need thereof are provided, for example, to treat or prevent cancer.

# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

S S T R－標靶共軛物及其粒子和調配物

## 【英文發明名稱】

SSTR-targeted conjugates and particles and formulations thereof

## 相關申請案參考

[0001] 本申請案主張於2016年10月28日提出，題名為「SSTR-TARGETED CONJUGATES AND PARTICLES AND FORMULATIONS THEREOF」之美國臨時專利申請案62/414,481號的優先權，該案內容係以全文引用方式併入本文中。

## 【技術領域】

[0002] 本發明大體上係關於標靶配體、其共軛物、及供藥物遞輸之粒子的領域。更特別的是，本發明係關於生長抑制素受體標靶分子之用途，例如用於治療癌症。

## 【先前技術】

[0003] 奈米醫學的發展大致上朝向改善藥物之藥物性質，及在一些實例中，以更細胞特異性方式增強標靶遞輸。已描述數種細胞特異性藥物，且包括單株抗體、適配體、肽、及小分子。儘管此等藥物有些可能優點，但一些

問題局限其臨床應用，包括大小、安定性、製造成本、免疫原性(immunogenicity)、不良藥物動力學及其他因素。

奈米粒子藥物遞輸系統對於系統性藥物遞輸而言具有吸引力，原因係其可延長藥物在循環中之半衰期、減少藥物的非特異性吸收、及可改善藥物在腫瘤處累積，例如經由增強滲透性及停留(enhanced permeation and retention, EPR)效果。經調配供作為奈米粒子遞輸之治療劑的有限實例包括 DOXIL® (脂質體囊封之多柔比星(doxorubicin))及 ABRAXANE® (結合白蛋白之紫杉醇(paclitaxel)奈米粒子)。

[0004] 以時間空間調控方式將藥物或候選藥物(drug candidate)有效遞輸至特定罹病細胞及組織(例如在特定器官或組織中之癌症細胞)的奈米技術之發展有可能克服或改善治療挑戰，諸如全身性毒性。然而，雖然標靶遞輸系統可優先將藥物遞輸至需要治療的部位，但自奈米粒子釋放的藥物無法例如保留有效量在目標細胞之區域或無法在循環中以相對無毒狀態維持充分時間以降低治療頻率或允許較低投予藥物量同時仍獲致治療效果。已設計包含抗體及細胞毒性有效負載之抗體藥物共軛物。然而，相較於較小標靶配體，抗體的大小限制其實性腫瘤穿透性(詳見 Xiang等人，Theranostics, vol.5(10):1083-1097 (2015)，其內容係以全文引用方式併入本文中)。較小標靶配體亦較快地穿透實性腫瘤，此對於需要高腫瘤  $C_{max}$  之有效負載而言相當重要。因此，本技術需要經改良之標靶藥物及遞輸

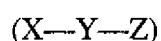
以及設計具有較深實性腫瘤穿透性。

### 【發明內容】

[0005] 申請人已創造是為生長抑制素受體結合部分與活性劑(例如癌症治療劑，諸如含鉑藥劑)之共軛物的分子。此外，可將此等共軛物囊封入粒子中。該等共軛物及粒子可用於將諸如腫瘤細胞毒性藥劑之活性劑遞輸至表現生長抑制素受體(SSTR)的細胞。

[0006] 申請人已發展新穎共軛物及粒子，包括聚合物奈米粒子，以及其藥物調配物。諸如治療劑、預防劑或診斷劑之活性劑的共軛物係經由鍵聯子附接至可結合生長抑制素受體的標靶部分。相較於單獨遞輸活性劑，該共軛物及粒子可提供經改良之活性劑的時間空間遞輸及/或經改良之生物分布。在一些情況下，標靶部分亦可作為治療劑。在一些實施態樣中，治療劑實質上不干擾活體內之該治療劑功效。製造共軛物、粒子及包含此等粒子之調配物的方法係描述於本文中。此等粒子可用於治療或預防易受該活性劑影響的疾病，例如治療或預防癌症或傳染病。

[0007] 共軛物包括標靶配體及藉由鍵聯子連接之活性劑，其中在一些實施態樣中該共軛物具有下式：



其中，X為生長抑制素受體標靶部分；Y為鍵聯子；且Z為活性劑。在一實施態樣中，該活性劑可為DM1。

[0008] 在本發明一態樣中，提供減少細胞增生、增

加細胞凋亡、或增加細胞遏制之方法。該方法包含將共軛物投予至該等細胞，其中該共軛物包含藉由鍵聯子偶合至生長抑制素受體(SSTR)標靶部分之活性劑，其中該活性劑為莫坦辛(DM1)。

[0009] 在本發明另一態樣中，提供治療腫瘤、減少腫瘤體積或將DM1遞輸至個體之腫瘤的方法。該方法包含將共軛物投予至個體，其中該共軛物包含藉由鍵聯子偶合至生長抑制素受體(SSTR)標靶部分之活性劑，其中該活性劑為莫坦辛(DM1)。

[0010] 在本發明又另一態樣中，提供治療神經內分泌癌之方法，其中該神經內分泌癌係選自小細胞肺癌(SCLC)、嗜鉻細胞瘤、神經母細胞瘤、神經節細胞瘤、副神經節瘤、類癌、胃泌細胞瘤、升糖素瘤、激脈腸多肽分泌腫瘤、胰多肽分泌腫瘤、非功能性胃腸胰腫瘤、甲狀腺髓質癌、皮膚之Merkel氏細胞腫瘤、垂體腺瘤、及胰臟癌。該方法包含將共軛物投予至該等細胞，其中該共軛物包含藉由鍵聯子偶合至生長抑制素受體(SSTR)標靶部分之活性劑，其中該活性劑為莫坦辛(DM1)。

[0011] 在本發明又另一態樣中，提供包含共軛物及額外的活性劑之藥物組成物，其中該共軛物包含藉由鍵聯子偶合至生長抑制素受體(SSTR)標靶部分之活性劑，且其中該活性劑為莫坦辛(DM1)。

## 【圖式簡單說明】

[0012] 圖1為 Dreher等人，JNCI, vol.98(5):335 (2006) 之圖6。

[0013] 圖2A顯示 SSTR2受體內部化強度。圖2B顯示在不同時間於H524-MD腫瘤異種移植植物中之SSTR2內部化作用。圖2C顯示SSTR2內部化分布之水準。圖2D在不同時間於H524腫瘤異種移植植物中之SSTR2內部細胞分布。

[0014] 圖3顯示經共軛物57治療之HCC-33異種移植植物的TGI%。

[0015] 圖4顯示共軛物57之hERG離子通道抑制作用的活體外評估。虛線表示載劑對照組孔盤(0.3% DMSO)之平均效果。

[0016] 圖5顯示各種不同調配物之PK概廓。

## 【實施方式】

[0017] 已表示至少五種生長抑制素受體亞型之特性，且腫瘤可表現各種不同受體亞型。(例如，詳見Shaer等人，Int. 3. Cancer 70:530-537, 1997)。天然生長抑制素及其類似物展現差別結合至受體亞型。申請人已利用此特徵創造新穎粒子來改善包含活性劑之共軛物針對疾病組織目標的標靶作用。此種標靶作用可例如改善活性劑在部位的量以及降低活性劑對於個體之毒性。如本文所使用，「毒性」係指物質或組成物對細胞、組織有機體或細胞環境有害或有毒的能力。低毒性係指物質或組成物對細胞、組織有機體或細胞環境有害或有毒的能力降低。此種降低

或低毒性可相對於標準度量、相對於治療或相對於無治療。

[0018] 毒性可另外相對於個體的體重減輕測量，其中體重減輕超過體重的15%、超過20%或超過30%為毒性的指示。亦可測量毒性之其他度量，諸如病患呈現度量，包括嗜睡及一般不適。嗜中性白血球減少症或血小板減少症亦可為毒性之度量。

[0019] 毒性之藥理指標包括AST/ALT水準升高、神經毒性、腎臟受損、GI受損等。

[0020] 該共軛物係在投予粒子之後釋放。該標靶藥物共軛物活性分子鎖定目標並結合增強之滲透性及停留效果(EPR)及經改良之粒子的整體生物分布以相較於投予標靶粒子或囊封之非標靶藥物提供較大功效及耐受性。

[0021] 此外，預期含有鍵聯至不表現SSTR之細胞活性劑的生長抑制素標靶部分之共軛物的毒性比單獨的活性劑毒性降低。不局限於任何特定理論，申請人相信該特徵係因為共軛之活性劑進入細胞的能力比單獨活性劑進入細胞的能力降低。因此，相較於單獨活性劑，本文所述的包含該活性劑之共軛物及包含該共軛物之粒子對於非SSTR表現細胞通常具有降低的毒性，以及對於表現SSTR細胞具有至少相同或提高的毒性。

[0022] 本發明目的係提供用於時間空間藥物遞輸之經改良的化合物、組成物及調配物。

[0023] 本發明另一目的係提供製造用於時間空間藥

物遞輸之經改良的化合物、組成物及調配物之方法。

[0024] 本發明又一目的係提供將該經改良的化合物、組成物及調配物投予至有需要的個體之方法。

## I. 共軛物

[0025] 共軛物包括藉由鍵聯子附接至標靶部分(例如可結合至SSTR的分子)之活性劑或其前驅藥。該共軛物可為單一活性劑與單一標靶部分之間的共軛物，例如具有結構X-Y-Z之共軛物，其中X為標靶部分，Y為鍵聯子，且Z為活性劑。

[0026] 在一些實施態樣中，共軛物含有超過一個標靶部分、超過一個鍵聯子、超過一種活性劑、或其任何組合。該共軛物可具有任何數目之標靶部分、鍵聯子、及活性劑。該共軛物具有結構X-Y-Z-Y-X、 $(X-Y)_n-Z$ 、 $X-(Y-Z)_n$ 、 $X-Y-Z_n$ 、 $(X-Y-Z)_n$ 、 $(X-Y-Z-Y)_n-Z$ ，其中X為標靶部分，Y為鍵聯子，Z為活性劑，且n為介於1與50之間、介於2與20之間，例如介於1與5的整數。X、Y、及Z各次出現時可相同或不同，例如該共軛物可含有超過一種標靶部分、超過一種鍵聯子、及/或超過一種活性劑。

[0027] 共軛物可含有超過一個附接至單一活性劑之標靶部分。例如，該共軛物可包括具有各經由不同鍵聯子附接之多個標靶部分。該共軛物可具有結構X-Y-Z-Y-X，其中各X為可相同或不同之標靶部分，各Y為可相同或不同之鍵聯子，且Z為活性劑。

[0028] 共軛物可含有超過一種附接至單一標靶部分的活性劑。例如，該共軛物可包括具有各經由不同鍵聯子附接之多種活性劑的標靶部分。該共軛物可具有結構 Z-Y-X-Y-Z，其中 X 為標靶部分，各 Y 為可相同或不同之鍵聯子，且各 Z 為可相同或不同之活性劑。

#### A. 活性劑

[0029] 如本文所述之共軛物含有至少一種活性劑(第一活性劑)。該共軛物可含有超過一種活性劑，其可與第一活性劑相同或不同。該活性劑可為治療劑、預防劑、診斷劑或營養劑。本技術中已知各式各樣活性劑，且可用於本文所述之共軛物。該活性劑可為蛋白質或肽、小分子、核酸或核酸分子、脂質、糖、醣蛋白、脂蛋白、或其組合。在一些實施態樣中，該活性劑為抗原、佐劑、放射性物質成像劑(例如螢光部分)或多核苷酸。在一些實施態樣中，該活性劑為有機金屬化合物。

#### 抗癌劑

[0030] 活性劑可為癌症治療劑。癌症治療劑包括例如死亡受體促效劑，諸如 TNF 相關之細胞凋亡誘發配體 (TRAIL) 或 Fas 配體或是結合或活化死亡受體或者誘發細胞凋亡的任何配體或抗體。適用之死亡受體包括但不局限於 TNFR1、Fas、DR3、DR4、DR5、DR6、LTβR 及其組合。

[0031] 可使用癌症治療劑諸如化學治療劑、細胞激

素、及放射治療劑作為活性劑。化學治療劑包括例如烷基化劑、抗代謝物質、蒽環抗生素(anthracycline)、植物鹼、拓撲異構酶抑制劑、及其他抗腫瘤劑。此等藥劑通常影響細胞分裂或DNA合成及功能。可用作活性劑之治療劑的其他實例包括單株抗體及酪胺酸激酶抑制劑，例如甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)，其目標直接鎖定特定類型癌症中之分子異常(例如慢性骨髓性白血病、胃腸道基質瘤)。

[0032] 化學治療劑包括但不局限於順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、環磷醯胺、氯芥苯丁酸、長春新鹼、長春鹼、溫諾平(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、紫杉醇(taxol)及其衍生物、艾來諾康(irinotecan)、拓普康(topotecan)、安沙吡啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷(teniposide)、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)、曲妥珠單株抗體(trastuzumab)、西妥昔單株抗體(cetuximab)、及利妥昔單株抗體(rituximab)、貝伐單株抗體(bevacizumab)、及其組合。此等之任一者可用作共軛物中之活性劑。

[0033] 在一些實施態樣中，活性劑可為20-epi-1,25二羥維生素D3、4-番薯酮醇(ipomeanol)、5-乙炔基尿嘧啶、9-二氫紫杉醇(9-dihydropaclitaxel)、阿比特龍(abiraterone)、阿西維星(acivicin)、阿柔比星(aclarubicin)、阿考達唑鹽酸鹽(acodazole hydrochloride)、阿克羅寧(acronine)、醯基

富烯 (acylfulvene)、阿地培諾 (adecyphenol)、阿多來新 (adozelesin)、阿地白血球殺菌素 (aldesleukin)、alltk拮抗劑、六甲蜜胺 (altretamine)、氮莫司汀 (ambamustine)、安波黴素 (ambomycin)、乙酸阿美恩沖 (ametrantrone acetate)、阿米達 (amidox)、阿米弗司汀 (amifostine)、胺基格魯米特 (aminogluthimide)、胺乙醯丙酸、安如比星 (amrubicin)、安沙吡啶、阿那格雷 (anagrelide)、阿那曲唑 (anastrozole)、穿心蓮內酯 (andrographolide)、血管生成抑制劑、拮抗劑D、拮抗劑G、安雷利斯 (antarelix)、安曲黴素 (anthramycin)、抗背面化形態生成蛋白質-1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)、抗雌激素 (antiestrogen)、抗瘤酮 (antineoplaston)、反股寡核苷酸、甘胺酸阿非科林 (aphidicolin glycinate)、細胞凋亡基因調節物、細胞凋亡調節劑、無嘌呤核酸、ARA-CDP-DL-PTBA、精胺酸脫胺基酶、天冬醯胺酸酶、曲林菌素 (asperlin)、阿蘇拉林 (asulacrine)、阿他美坦 (atamestane)、阿莫司汀 (atrimustine)、阿西那司坦汀1 (axinastatin 1)、阿西那司坦汀2、阿西那司坦汀3、阿扎胞苷 (azacitidine)、阿扎司壯 (azasetron)、阿扎毒素 (azatoxin)、氮雜酪胺酸、阿扎替派 (azetepa)、阿佐托黴素 (azotomycin)、漿果赤黴素 III (baccatin III) 衍生物、巴拉諾 (balanol)、巴馬司他 (batimastat)、苯佐克洛林 (benzochlorin)、苯佐地帕 (benzodepa)、苯甲醯基星形孢菌素 (benzoylstauroporine)、 $\beta$ 內醯胺衍生物、 $\beta$ 阿立辛 (beta-alethine)、 $\beta$ 克林黴素 B (betaclamycin B)、樺木酸、

BFGF抑制劑、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、比生群鹽酸鹽、雙氮雜環丙烷基精胺(bisaziridinylspermine)、雙奈法德(bisnafide)、二甲磺酸雙奈法德、比挫停A(bistratene A)、比折來新(bizelesin)、博來黴素(bleomycin)、硫酸博來黴素、BRC/ABL拮抗劑、貝伏勒(breflate)、布喹那鈉(brequinar sodium)、溴匹立明(bropirimine)、布度鈦(budotitane)、補舒方(busulfan)、丁硫胺酸磺醯亞胺(buthionine sulfoximine)、卡巴他賽(cabazitaxel)、放線菌素(cactinomycin)、卡泊三醇(calcipotriol)、卡弗汀C(calphostin C)、卡魯固酮(calusterone)、喜樹鹼、喜樹鹼衍生物、金絲雀痘IL-2、卡培他濱(capecitabine)、卡乙醯脲(caracemide)、卡貝替姆(carbetimer)、卡鉑、羧醯胺-胺基-三唑、羥基醯胺基三唑、卡瑞M3(carest M3)、卡莫司汀(carmustine)、earn 700、軟骨衍生之抑制劑、卡柔比星鹽酸鹽(carubicin hydrochloride)、卡折來新(carzelesin)、酪蛋白激酶抑制劑、卡斯塔紐精胺(castano spermine)、色羅平B(cecropin B)、西地芬哥(cedefingol)、西曲瑞克(cetrorelix)、氯芥苯丁酸、克洛林(chlorin)、氯喹啉啞磺醯胺、西卡前列素(cicaprost)、西羅里黴素(cirolemycin)、順鉑、順紫質、克拉屈濱(cladribine)、可洛米芬(clomifene)類似物、克氯黴唑(clotrimazole)、科里黴素A(collismycin A)、科里黴素B、康瑞特司達汀A4(combretastatin A4)、康瑞特司達汀類似物、科納吉尼(conagenin)、克蘭比西汀816(crambescidin 816)、克里納托(crisnatol)、甲磺酸克里納

托、念珠藻素 8 (cryptophycin 8)、念珠藻素 A 衍生物、居拉辛 A (curacin A)、環戊蔥醌(cyclopentanthraquinone)、環磷醯胺、環普拉壇(cycloplatam)、賽普黴素(cypemycin)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鈉(cytarabine ocfosfate)、細胞溶解因子、喜多司他汀(cytostatin)、達卡巴仁(dacarbazine)、達昔單株抗體(dacliximab)、放線菌素(dactinomycin)、道諾黴素鹽酸鹽(daunorubicin hydrochloride)、德西他濱(decitabine)、脫氫戴得寧 B(dehydrodidemnin B)、德舍瑞林(deslorelin)、右旋異弗醯胺(dexifosfamide)、右旋奧馬鉑(dexormaplatin)、右旋雷佐生(dexrazoxane)、右旋維拉帕米(dexverapamil)、地扎胍寧(dezaguanine)、甲磺酸地扎胍寧、地吡醌(diaziquone)、代得寧 B(didemnin B)、迪朵克斯(didox)、二乙基去甲精胺(diethylnorspermine)、二氫-5-阿扎胞苷(dihydro-5-azacytidine)、二噁黴素(dioxamycin)、二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、1-二十二醇(docosanol)、多拉司瓊(dolasetron)、5'-去氧-5-氟尿苷、杜薩魯比星(doxorubicin)、杜薩魯比星鹽酸鹽、屈羅西芬(droloxifene)、檸檬酸屈羅西芬、丙酸屈莫斯坦龍(dromostanolone propionate)、屈大麻酚(dronabinol)、達佐黴素(duazomycin)、杜卡黴素 SA (duocarmycin SA)、依布硒(ebselen)、依考莫司汀(ecomustine)、依達曲沙(edatrexate)、依地福新(edelfosine)、依決洛單株抗體(edrecolomab)、依氟鳥氨酸(eflornithine)、依氟鳥氨酸鹽

酸鹽、欖烯(elemene)、依沙蘆星(elsamitrucin)、乙嘧替氟(emitefur)、恩洛鉑(enloplatin)、恩普氨酯(enpromate)、依匹哌啉(epipropidine)、泛艾黴素(epirubicin)、泛艾黴素鹽酸鹽、愛普列特(epristeride)、厄布洛唑(erbulozole)、紅血球基因療法向量系統、依索比星(esorubicin)鹽酸鹽、雌莫司汀(estrामustine)、雌莫司汀類似物、雌莫司汀磷酸鈉、雌激素促效劑、雌激素拮抗劑、依他硝唑(etanidazole)、依托泊苷、磷酸依托泊苷、艾托卜寧(etoprine)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、法屈唑鹽酸鹽、法扎拉濱(fazarabine)、芬瑞替尼(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)、非那斯特萊(finasteride)、夫拉平度(flavopiridol)、弗卓斯汀(flezelastine)、氟尿苷(floxuridine)、弗拉固酮(flusterone)、福達拉濱(fludarabine)、磷酸福達拉濱、氟道諾黴素(fluorodaunorubicin)鹽酸鹽、氟尿嘧啶(flurouracil)、氟西他濱(flurocitabine)、福酚美克(forfenimex)、福美司坦(formestane)、磷喹酮(fosquidone)、福司曲星(fostriecin)、福司曲星鈉、福莫司汀(fotemustine)、莫特沙芬釷(gadolinium texaphyrin)、硝酸鎂、加洛他濱(galocitabine)、加尼瑞克(ganirelix)、明膠酶抑制劑、吉西他濱(gemcitabine)、吉西他濱鹽酸鹽、麩胱甘肽抑制劑、亥舒凡(hepsulfam)、神經調節素(heregulin)、六亞甲基雙乙醯胺、羥基脲、金絲桃素、伊班膦酸(ibandronic acid)、艾達黴素(idarubicin)、艾達黴素鹽酸鹽、艾多昔芬(idoxifene)、伊決孟酮(idramantone)、異弗醯胺(ifosfamide)、

伊莫福新 (ilmofosine)、伊洛馬司他 (ilomastat)、咪唑并吡啶酮 (imidazoacridone)、咪喹莫特 (imiquimod)、免疫刺激物肽、第1型類胰島素生長因子受體抑制劑、干擾素促效劑、干擾素  $\alpha$ -2A、干擾素  $\alpha$ -2B、干擾素  $\alpha$ -N1、干擾素  $\alpha$ -N3、干擾素  $\beta$ -1A、干擾素  $\gamma$ -1B、干擾素、介白素、碘苄胍 (iobenguane)、碘杜薩魯比星 (iododoxorubicin)、異丙鉑 (iproplatin)、艾來諾康、艾來諾康鹽酸鹽、伊羅普拉 (iroplact)、伊索拉定 (irsogladine)、異本加定 (isobengazole)、異哈立康定 B (isohomohalicondrin B)、伊他司瓊 (itasetron)、傑普拉基諾立得 (jasplakinolide)、卡哈拉立得 F (kahalalide F)、三乙酸拉梅拉素 N (lamellarin-N triacetate)、蘭瑞肽 (lanreotide)、拉洛他西 (larotaxel)、乙酸蘭瑞肽、雷拉黴素 (leinamycin)、來格司亭 (lenograstim)、硫酸香菇多醣 (lentinan sulfate)、立托斯他汀 (leptolstatin)、來曲唑 (letrozole)、白血病抑制因子、白血球  $\alpha$  干擾素、柳菩林 (leuprolide acetate)、柳菩林/雌激素/助孕酮、亮丙瑞林 (leuprorelin)、左旋咪唑 (levamisole)、利阿唑 (liarozole)、利阿唑鹽酸鹽、線型多胺類似物、親脂性雙醣肽、親脂性鉑化合物、立索林醯胺 7 (lissoclinamide 7)、洛鉑 (lobaplatin)、龍布利新 (lombricine)、洛美曲索 (lometrexol)、洛美曲索鈉、洛莫司汀 (lomustine)、氯尼達明 (lonidamine)、洛索恩沖 (losoxantrone)、洛索恩沖鹽酸鹽、洛伐他汀 (lovastatin)、洛索立濱 (loxoribine)、勒托替康 (lurtotecan)、鎢特沙吡啶

(lutetium texaphyrin)、萊索飛靈(lysofylline)、細胞溶解肽、美坦新(maitansine)、門諾他汀A (mannostatin A)、馬立馬司他(marimastat)、馬索羅酚(masoprocol)、馬司平(maspin)、馬曲來新(matrilysin)抑制劑、基質金屬蛋白酶抑制劑、美登新(maytansine)、類美登新(maytansinoid)、莫坦辛(DM1)、甲基二(氯乙基)胺鹽酸鹽、乙酸美雌酚(megestrol acetate)、乙酸美侖雌酚(melengestrol acetate)、黴法蘭(melphalan)、美諾加立(menogaril)、美布龍(merbarone)、巯基嘌呤、美特萊林(meterelin)、甲硫胺酸酶(methioninase)、胺甲喋呤(methotrexate)、胺甲喋呤鈉、美托拉麥(metoclopramide)、美托普林(metoprine)、美妥替哌(meturedopa)、微藻蛋白質激酶C抑制劑、MIF抑制劑、美服培酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、錯配雙股RNA、米丁度胺(mitindomide)、米托卡星(mitocarcin)、米托洛明(mitocromin)、米托潔林(mitogillin)、米托胍脲(mitoguazone)、米托雷托(mitolactol)、米托馬星(mitomalcin)、絲裂黴素、絲裂黴素類似物、米托萘胺(mitonafide)、米托司培(mitosper)、米托坦(mitotane)、米托毒素(mitotoxin)纖維母細胞生長因子-皂草素(saporin)、米托恩沖(mitoxantrone)、米托恩沖鹽酸鹽、莫法羅汀(mofarotene)、莫拉司亭(molgramostim)、單株抗體、人類絨膜促性腺素、單磷醯脂質a (monophosphoryl lipid a)/分枝桿菌細胞壁SK、莫哌達醇(mopidamol)、多重抗藥性基因抑制劑、第1型多重腫瘤抑制劑為基礎之療

法、芥子抗癌劑(mustard anticancer agent)、美卡過氧化物B(mycaperoxide B)、分枝桿菌細胞壁萃取物、黴酚酸、米瑞普龍(myriaporone)、正乙醯基地那林(n-acetyldinaline)、那法瑞林(nafarelin)、納瑞斯提(nagrestip)、納洛酮(naloxone)/噴他佐辛(pentazocine)、納帕文(napavin)、納帖平(naphterpin)、那托司亭(nartograstim)、奈達鉑(nedaplatin)、柰莫柔比星(nemorubicin)、奈立膦酸(neridronic acid)、中性內肽酶、尼魯米特(nilutamide)、尼沙黴素(nisamycin)、一氧化氮調節物、氮氧自由基抗氧化劑、奈曲林(nitrullyn)、諾考達唑(nocodazole)、諾加黴素(nogalamycin)、n-取代之苯甲醯胺、06-苯甲基鳥嘌呤、體抑素胜肽(octreotide)、歐基西農(okicenone)、寡核苷酸、奧那司酮(onapristone)、歐丹西挫(ondansetron)、歐拉星(oracin)、口服細胞介素誘導物、奧馬鉑(ormaplatin)、奧沙特隆(osaterone)、奧沙利鉑、奧沙諾黴素(oxaunomycin)、奧昔舒侖(oxisuran)、紫杉醇(paclitaxel)、紫杉醇(paclitaxel)類似物、紫杉醇(paclitaxel)衍生物、帕勞胺(palauamine)、棕櫚醯基利索新(palmitoylrhizoxin)、帕米膦酸(pamidronic acid)、人參炔三醇(panaxytriol)、帕諾米芬(panomifene)、帕拉巴汀(parabactin)、帕折普汀(pazelliptine)、培加帕酶(pegaspargase)、皮地新(peldesine)、培利黴素(peliomycin)、戊莫司汀(pentamustine)、多戊糖多硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)、噴托他汀(pentostatin)、噴曲唑(pentrozole)、硫酸培洛黴素(peplomycin)

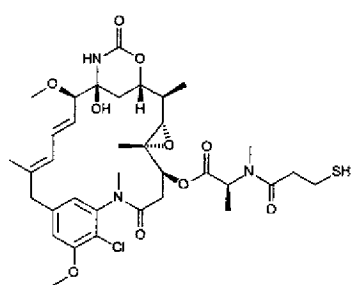
sulfate)、全氟溴烷(perflubron)、培弗醯胺(perfosfamide)、紫蘇醇(perillyl alcohol)、芬納齊諾黴素(phenazinomycin)、苯乙酸酯(phenylacetate)、磷酸酶抑制劑、必醫你舒(picibanil)、毛果芸香鹼鹽酸鹽、哌泊溴烷(pipobroman)、哌泊舒凡(piposulfan)、吡柔比星(pirarubicin)、比曲克辛(piritrexim)、比羅恩沖(piroxantrone)鹽酸鹽、帕斯婷A(placetin A)、帕斯婷B、血漿蛋白原活化因子抑制劑、鉑(IV)錯合物、鉑化合物、鉑-三胺錯合物、普卡黴素(plicamycin)、普洛美坦(plomestane)、泡非美鈉(porfimer sodium)、波弗黴素(porfiromycin)、潑尼莫司汀(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)鹽酸鹽、丙基雙吡啶酮、前列腺素J2、攝護腺癌抗雄激素、蛋白酶體抑制劑、以蛋白質A為基質之免疫調節物、蛋白質激酶C抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑、嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑、嘌呤黴素、嘌呤黴素鹽酸鹽、紫色寧、吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)、吡唑并吡啶(pyrazoloacridine)、吡哆醛化血紅素聚氧乙烯共軛物(pyridoxylated hemoglobin polyoxy ethylene conjugate)、RAF拮抗劑、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫司瓊(ramosetron)、RAS法尼基(farnesyl)蛋白質轉移酶抑制劑、RAS抑制劑、RAS-GAP抑制劑、去甲基瑞替立汀(retelliptine demethylated)、依替膦酸銻RE 186 (rhenium RE 186 etidronate)、利索新(rhizoxin)、利波腺苷(ribose)、核糖核酸酶、RII視黃醯胺(RII retinamide)、RNAi、羅谷亞胺(rogletimide)、羅希土鹼(rohitukine)、羅莫肽(romurtide)、

羅喹美克(roquinimex)、羅比吉農 BI (rubiginone BI)、如伯西(ruboxyl)、沙芬戈(safingol)、沙芬戈鹽酸鹽、山托平(saintopin)、沙克努(sarcnu)、肌植醇 A (sarcophytol A)、沙格司亭(sargramostim)、SDI 1 模擬物、司莫司汀(semustine)、老化衍生之抑制劑第1型、正股寡核苷酸、siRNA、訊息傳導抑制劑、訊息傳導調節物、辛曲秦(simtrazene)、單鏈抗原結合蛋白、西佐非蘭(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、硼卡鈉(sodium borocaptate)、苯乙酸鈉、索弗羅(solverol)、體介素結合蛋白、索納明(sonermin)、司帕弗酸鈉(sparfosate sodium)、司帕弗酸(sparfosic acid)、司帕黴素(sparsomycin)、史匹卡黴素 D (spicamycin D)、螺鍺(spirogermanium)鹽酸鹽、螺莫司汀(spiromustine)、螺鉑(spiroplatin)、脾五肽(splenopentin)、海綿他汀第1型(spongistatin 1)、角鯊胺(squalamine)、幹細胞抑制劑、幹細胞分裂抑制劑、史提皮醯胺(stipiamide)、鏈黴黑素、鏈佐黴素(streptozocin)、溶基質素(stromelysin)抑制劑、斯非諾新(sulfinosine)、斯洛非納(sulofenur)、超活性激脈腸肽拮抗劑、蘇拉第達(suradista)、蘇拉明(suramin)、苦馬豆素(swainsonine)、合成醣胺聚醣、他利黴素(talisomycin)、他莫司汀(tallimustine)、泰莫西芬甲基碘化物(tamoxifen methiodide)、牛磺莫司汀(tauromustine)、他扎羅汀(tazarotene)、特寇加藍鈉(tecogalan sodium)、替加弗(tegafur)、碲吡鹽(tellurapyrylium)、端粒酶抑制劑、替洛恩沖(teloxantrone)

鹽酸鹽、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷、特拉昔龍(teroxirone)、睪內酯(testolactone)、四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide)、替唑明(tetrazomine)、噻立拉斯汀(thaliblastine)、沙力度胺(thalidomide)、硫咪嘧啉(thiamiprine)、噻考瑞林(thiocoraline)、硫鳥嘧啉(thioguanine)、噻替哌(thiotepa)、促血小板生成素(thrombopoietin)、促血小板生成素模擬物、胸腺法新(thymalfasin)、胸腺生成素(thymopoietin)受體促效劑、胸腺曲南(thymotrinan)、促甲狀腺素、噻唑呋林.(tiazofurin)、錫乙基初卟啉(tin ethyl etiopurpurin)、替拉札明(tirapazamine)、二氯化二茂鈦、拓普康鹽酸鹽、托升汀(topsentin)、托瑞米芬(toremifene)、檸檬酸托瑞米芬、全能幹細胞因子、轉譯抑制劑、乙酸曲托龍(trestolone acetate)、視網酸、三乙酰基尿苷(triacetyluridine)、曲西立濱(triciribine)、磷酸曲西立濱、三甲曲沙(trimetrexate)、葡萄糖醛酸三甲曲沙、曲托瑞林(triptorelin)、托匹司瓊(tropisetron)、妥布氯唑(tubulazole)鹽酸鹽、妥羅雄脲(turosteride)、酪胺酸激酶抑制劑、酪胺酸磷酸化抑制劑(tryphostin)、UBC抑制劑、烏苯美司(ubenimex)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、烏瑞替派(uredepa)、泌尿生殖竇(urogenital sinus)衍生之生長抑制因子、尿激酶受體拮抗劑、伐普肽(vapreotide)、法端歐林B (variolin B)、法雷鎖(velaresol)、凡拉明(veramine)、凡啉(verdins)、維替泊芬(verteporfin)、硫酸長春鹼、硫酸長春新鹼、長春地辛、硫酸長春地辛、硫酸長春匹定

(vinepidine sulfate)、硫酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)、硫酸長春羅辛(vinleurosine sulfate)、溫諾平、酒石酸溫諾平、硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)、文沙汀(vinxaltine)、硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)、文塔新(vitaxin)、伏羅唑(vorozole)、扎諾特隆(zanoterone)、增尼鉑(zeniplatin)、鎖拉寇(zilascorb)、淨諾他汀(zinostatin)、淨諾他汀司替馬拉莫(zinostatin stimalamer)、或佐柔比星(zorubicin)鹽酸鹽。

[0034] 在一些實施態樣中，活性劑為小分子。在一些實施態樣中，該活性劑為小分子細胞毒素。在一實施態樣中，該活性劑為卡巴他賽或類似物、衍生物、前驅藥或其藥物上可接受之鹽。在一實施態樣中，該活性劑為莫坦辛(DM1)或DM4或類似物、衍生物、前驅藥或其藥物上可接受之鹽。DM1或DM4藉由結合至微管蛋白而抑制微管之組合。DM1之結構顯示如下：



[0035] 活性劑可為含有一或多個金屬中心之無機或有機金屬化合物。在一些實例中，該化合物含有一個金屬中心。該活性劑可為例如鉑化合物、釷化合物(例如反式-[RuCl<sub>2</sub> (DMSO)<sub>4</sub>]、或反式-[RuCl<sub>4</sub>(咪唑)<sub>2</sub>等)、鈷化合物、

銅化合物、或鐵化合物。

[0036] 在特定實施態樣中，共軛物之活性劑佔自約1%至約10%、或約10%至約20%、或約20%至約30%、或約30%至約40%、或約40%至約50%、或約50%至約60%、或約60%至約70%、或約70%至約80%、或約80%至約90%、或約90%至約99%之預定莫耳重量百分比，以使該共軛物之組分的莫耳重量百分比總和為100%。共軛物之活性劑的量亦可以相對於標靶配體的比例來表示。例如，本教示提供活性劑對配體之比率為約10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4；1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、或1:10。

## B.標靶部分

[0037] 如本文所述之標靶配體(亦稱為標靶部分)包括可結合一或多種SSTR，例如人類SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、或SSTR5之任何分子。此等標靶配體可為肽、抗體模擬物、核酸(例如，適配體)、多肽(例如，抗體)、醣蛋白、小分子、碳水化合物或脂質。在一些實施態樣中，該標靶部分為生長抑制素或生長抑制素類似物(somatostatin analog)。

[0038] 本發明之細胞毒性或治療共軛物可利用結合至生長抑制素受體的任何生長抑制素類似物。在一些實施態樣中，該共軛物之生長抑制素類似物部分含有介於8與18種之間的胺基酸，且包括核心序列：環[Cys-Phe-D-Trp-

Lys-Thr-Cys] 或 環 [Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys]。例如，該類似物之C-末端為Thr-NH<sub>2</sub>。

[0039] 在一實施態樣中，該標靶部分優先結合至SSTR2。因此，包含該標靶之共軛物優先結合至SSTR2。該共軛物與SSTR2之結合比該共軛物與SSTR1、SSTR3、SSTR4或SSTR5之結合更強。

[0040] 在一些實施態樣中，如本文所述之共軛物具有低膜滲透性。膜滲透性在頂部至底部方向及底部至頂部方向二者中可能均低。不受任何理論束縛，低膜滲透性藉由降低非特異性滲透性而增強被SSTR選擇性吸收。低滲透性導致不表現SSTR2之細胞中的吸收降低，導致對於非SSTR2表現細胞的較低毒性。膜滲透性可以本技術中已知的任何方法測定。例如，其可藉由測量在Caco-2單層中之表觀滲透性(Papp)來測定。

[0041] 在一些實施態樣中，該標靶部分X可選自生長抑制素、體抑素胜肽、蘭瑞肽、魯他薩拉(lutathera) (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE)、<sup>90</sup>Y-DOTATOC、Tyr<sup>3</sup>-奧曲歐特(octreotate) (TATE)、伐普肽(vapreotide)、環(AA-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Phe)(其中，AA為 $\alpha$ -N-Me離胺酸或N-Me麩胺酸)、帕瑞肽(pasireotide)、蘭瑞肽、司格列肽(seglitide)、或生長抑制素受體結合配體的任何其他實例。在一些實施態樣中，該標靶部分為結合至生長抑制素受體第2型及/或第5型之生長抑制素受體結合部分。在一些實施態樣中，X結合至在C-末端之鍵聯子部分Y。在一些實施態樣中，X結合至在

N-末端之鍵聯子部分 Y。在一些實施態樣中，該標靶部分 X 包含至少一個 D-Phe 殘基且該標靶部分 X 之該 D-Phe 殘基的苯環已經含鍵聯子部分置換。

[0042] 本文描述生長抑制素類似物之實例，其為可用於本發明之肽。可用生長抑制素類似物之其他實例係揭示於下列公開案，其各以全文引用方式併入本文中：

PCT 申請案 WO 03/057214 號 (2003)

美國申請案 20030191134 號 (2003)

美國申請案 20030083241 號 (2003)

美國專利 6,316,414 號 (2001)

PCT 申請案 WO 02/10215 號 (2002)

PCT 申請案 WO 99/22735 號 (1999)

PCT 申請案 WO 98/08100 號 (1998)

PCT 申請案 WO 98/44921 號 (1998)

PCT 申請案 WO 98/45285 號 (1998)

PCT 申請案 WO 98/44922 號 (1998)

EP 申請案 P5164 EU 號 (發明人：G. Keri)；

Van Binst, G. 等人之 Peptide Research, 1992, 5:8；

Horvath, A. 等人之摘要，"Conformations of Somatostatin Analogs Having Antitumor Activity"，第 22 屆歐洲多肽學術會 (European peptide Symposium)，1992 年 9 月 13 日至 19 日，瑞士，茵特拉肯；

PCT 申請案 WO 91/09056 號 (1991)；

EP 申請案 0 363 589 A2 號 (1990)；

美國專利 4,904,642 號 (1990) ;  
 美國專利 4,871,717 號 (1989) ;  
 美國專利 4,853,371 號 (1989) ;  
 美國專利 4,725,577 號 (1988) ;  
 美國專利 4,684,620 號 (1987) ;  
 美國專利 4,650,787 號 (1987) ;  
 美國專利 4,603,120 號 (1986) ;  
 美國專利 4,585,755 號 (1986) ;  
 EP 申請案 0 203 031 A2 號 (1986) ;  
 美國專利 4,522,813 號 (1985) ;  
 美國專利 4,486,415 號 (1984) ;  
 美國專利 4,485,101 號 (1984) ;  
 美國專利 4,435,385 號 (1984) ;  
 美國專利 4,395,403 號 (1983) ;  
 美國專利 4,369,179 號 (1983) ;  
 美國專利 4,360,516 號 (1982) ;  
 美國專利 4,358,439 號 (1982) ;  
 美國專利 4,328,214 號 (1982) ;  
 美國專利 4,316,890 號 (1982) ;  
 美國專利 4,310,518 號 (1982) ;  
 美國專利 4,291,022 號 (1981) ;  
 美國專利 4,238,481 號 (1980) ;  
 美國專利 4,235,886 號 (1980) ;  
 美國專利 4,224,199 號 (1980) ;

美國專利 4,211,693 號 (1980) ;  
 美國專利 4,190,648 號 (1980) ;  
 美國專利 4,146,612 號 (1979) ;  
 美國專利 4,133,782 號 (1979) ;  
 美國專利 5,506,339 號 (1996) ;  
 美國專利 4,261,885 號 (1981) ;  
 美國專利 4,728,638 號 (1988) ;  
 美國專利 4,282,143 號 (1981) ;  
 美國專利 4,215,039 號 (1980) ;  
 美國專利 4,209,426 號 (1980) ;  
 美國專利 4,190,575 號 (1980) ;  
 EP 專利 0 389 180 號 (1990) ;  
 EP 申請案 0 505 680 號 (1982) ;  
 EP 申請案 0 083 305 號 (1982) ;  
 EP 申請案 0 030 920 號 (1980) ;  
 PCT 申請案 WO 88/05052 號 (1988) ;  
 PCT 申請案 WO 90/12811 號 (1990) ;  
 PCT 申請案 WO 97/01579 號 (1997) ;  
 PCT 申請案 WO 91/18016 號 (1991) ;  
 英國申請案 GB 2,095,261 號 (1981) ;  
 法國申請案 FR 2,522,655 號 (1983) ; 及  
 PCT 申請案 WO 04/093807 號 (2004) 。  
 美國專利 5,620,955 號 (1997)  
 美國專利 5,723,578 號 (1998)

美國專利 5,843,903 號 (1998)

美國專利 5,877,277 號 (1999)

美國專利 6,156,725 號 (2000)

美國專利 6,307,017 號 (2001)

PCT 申請案 WO 90/03980 號 (1990)

PCT 申請案 WO 91/06563 號 (1991)

PCT 申請案 WO 91/17181 號 (1991)

PCT 申請案 WO 94/02018 號 (1994)

PCT 申請案 WO 94/21674 號 (1994)

PCT 申請案 WO 04/093807 號 (2004)。

[0043] 如以上文所列之參考文獻為例，合成生長抑制素肽及類似物之方法有大量文獻且在具有本領域普通技術之人士能力範圍內。其他合成製程係提供於下列實例。下列實例亦說明合成本發明標靶細胞毒性化合物之方法。治療或細胞毒性劑之特異性標靶容許選擇性毀壞對於生物活性肽表現特異性的受體之腫瘤。例如，表現生長抑制素受體之腫瘤包括肺部、胸部、攝護腺、結腸、腦、胃腸道、神經內分泌軸、肝臟或腎臟之贅生物(詳見 Schaer 等人之 *Int. J. Cancer*, 70:530-537, 1997；Chave 等人之 *Br. J. Cancer* 82(1):124-130, 2000；Evans 等人之 *Br. J. Cancer* 75(6):798-803, 1997)。

[0044] 在一些實施態樣中，該標靶部分具有治療特性，例如該標靶部分為細胞毒性或抗血管生成。在一些實施態樣中，該標靶部分對於腫瘤血管分布、或血管生成性

血管(例如，過度表現生長抑制素受體者)具有一些提高之親和性(詳見Denzler及Reubi，Cancer 85:188-198, 1999；Gulec等人之J. Surg. Res. 97(2):131-137, 2001；Woltering等人之J. Surg. Res. 50:245, 1991)。

[0045] 在一些實施態樣中，本發明中所使用之標靶部分(例如，生長抑制素類似物)為生長抑制素，因此為水溶性。在一些實施態樣中，例如相較於包含疏水性類似物之共軛物，此等共軛物及含有此等共軛物之粒子係用於其中可使用該特徵的治療範例。本文所述之親水性類似物可溶於血液、腦脊髓液、及其他體液，以及尿液，其可促進由腎臟排泄。該特徵可用於例如否則會另外展現不想要之肝毒性的組成物之情況。本發明亦揭示特殊親水性要素(例如，併入PEG鍵聯子及本技術中之其他實例)以併入肽類似物中，容許調節類似物親水性以針對各種經共軛之細胞毒性劑(例如下文之共軛物6)的化學及結構性質調整。

[0046] 在一些實施態樣中，標靶部分為抗體模擬物，諸如抗體類似物(monobody)，例如ADNECTIN<sup>TM</sup> (Bristol-Myers Squibb, New York, New York)、Affibody® (Affibody AB, Stockholm, Sweden)、Affilin、奈米裝配體(nanofitin) (親和體(affitin)，諸如WO 2012/085861中所述者)、Anticalin<sup>TM</sup>、親留體(avimer) (親留力多體(avidity multimer)、DARPin<sup>TM</sup>、Fynomer<sup>TM</sup>、Centyrin<sup>TM</sup>及Kunitz域肽。在特定情況下，此等模擬物為莫耳質量為具有約3至20 kDa之人工肽或蛋白質。核酸及小分子可為抗體模擬

物。

[0047] 在另一實例中，標靶部分可為適配體，其通常為結合至特定目標(諸如多肽)的寡核苷酸(例如，DNA、RNA、或類似物或其衍生物)。在一些實施態樣中，標靶部分為多肽(例如，特別結合腫瘤標記之抗體)。在特定實施態樣中，該標靶部分為抗體或其片段。在特定實施態樣中，該標靶部分為抗體之Fc片段。

[0048] 在特定實施態樣中，該共軛物之標靶部分係存在約0.1%至約10%、或約1%至約10%、或約10%至約20%、或約20%至約30%、或約30%至約40%、或約40%至約50%、或約50%至約60%、或約60%至約70%、或約70%至約80%、或約80%至約90%、或約90%至約99%之預定莫耳重量百分比，以使該共軛物之組分的莫耳重量百分比總和為100%。該共軛物之標靶部分的量可以相對於活性劑的比例表示，例如配體對活性劑之比率為約10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4；1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、或1:10。

### C. 鍵聯子

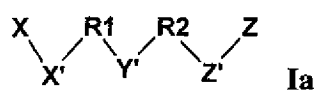
[0049] 該共軛物含有一或多個附接活性劑及標靶部分的鍵聯子。鍵聯子Y結合至一或多種活性劑及一或多種標靶配體以形成共軛物。鍵聯子Y係藉由獨立地選自酯鍵、二硫化物、醯胺、醯基脒、醚、胺基甲酸酯、碳酸酯、及脲之官能基附接至標靶部分X及活性劑Z。或者，

該鍵聯子可藉由諸如由硫醇與順丁烯二醯亞胺、疊氮化物及炔之間的共軛所提供的不可分裂基團而附接至標靶配體或活性藥物。該鍵聯子係獨立地選自由下列所組成之群組：烷基、環烷基、雜環基、芳基、及雜芳基，其中各烷基、烯基、環烷基、雜環基、芳基、及雜芳基隨意地經一或多個基團取代，該一或多個基團各係獨立地選自鹵素、氰基、硝基、羥基、羧基、胺甲醯基、醚、烷氧基、芳氧基、胺基、醯胺、胺基甲酸酯、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜環基，其中各羧基、胺甲醯基、醚、烷氧基、芳氧基、胺基、醯胺、胺基甲酸酯、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、或雜環基係隨意地經一或多個基團取代，該一或多個基團各係獨立地選自鹵素、氰基、硝基、羥基、羧基、胺甲醯基、醚、烷氧基、芳氧基、胺基、醯胺、胺基甲酸酯、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜環基。

[0050] 在一些實施態樣中，該鍵聯子包含可分裂之可分裂官能度。該可分裂官能度可在活體內水解或可設計成酶水解，例如藉由組織蛋白酶B水解。如本文所使用之「可分裂」鍵聯子係指可物理性或化學性裂解之鍵聯子。物理性分裂之實例可為因光、放射性物質發射或熱而分裂，而化學性分裂之實例包括因氧化還原反應而分裂、水解、pH相關性分裂或因酶而分裂。

[0051] 在一些實施態樣中，該鍵聯子之烷基可隨意

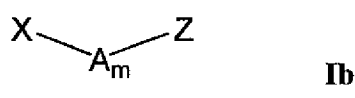
地被選自以下之一或多個原子或基團中斷：-O-、-C(=O)-、-NR、-O-C(=O)-NR-、-S-、-S-S-。該鍵聯子可選自丁二酸、戊二酸或縮二羧乙酸之二羧酸酯衍生物。在一些實施態樣中，該鍵聯子Y可為X'-R<sup>1</sup>-Y'-R<sup>2</sup>-Z'且該共軛物可為根據式Ia之化合物：



其中X為前文所定義之標靶部分；Z為活性劑；X'、R<sup>1</sup>、Y'、R<sup>2</sup>及Z'如本文所定義。

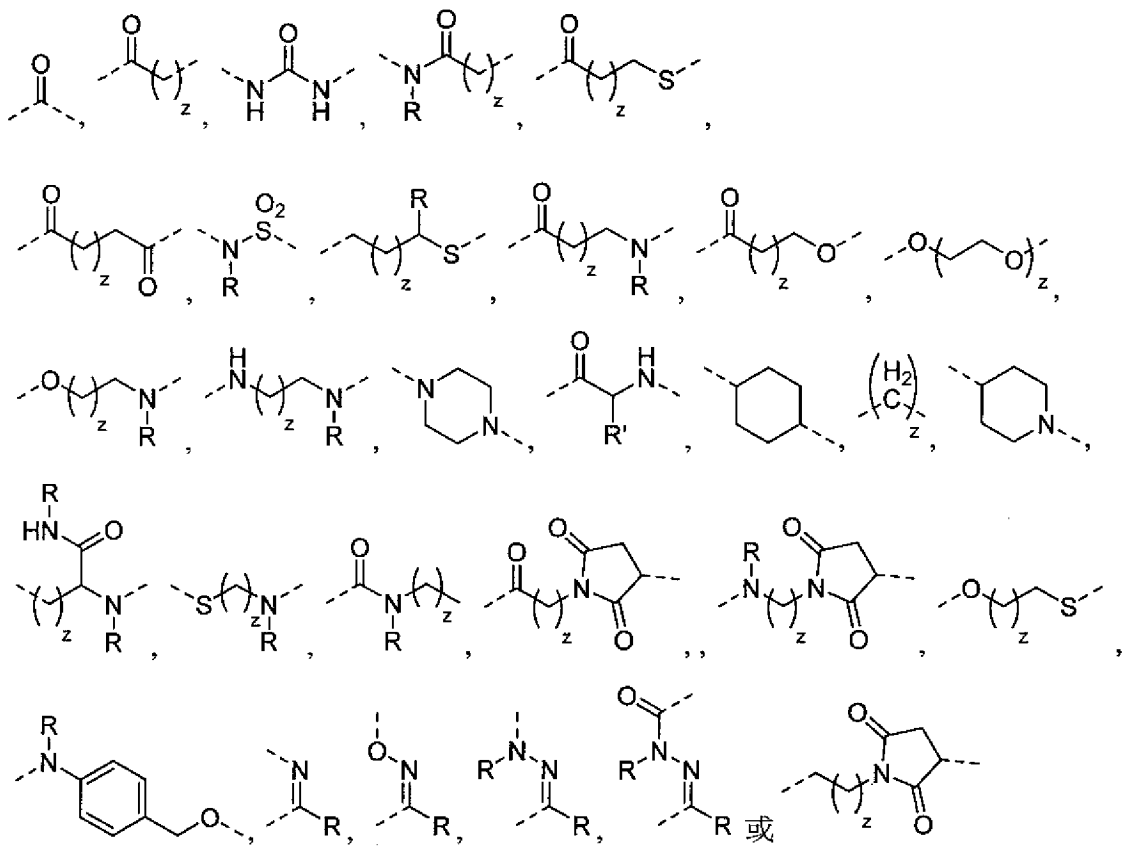
[0052] X'係不存在或獨立地選自羰基、醯胺、脲、胺基、酯、芳基、芳基羰基、芳氧基、芳基胺基、一或多種天然或非天然胺基酸、硫基或丁二醯亞胺基；R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係不存在或由以下構成：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、聚乙二醇(2至30個單元)；Y'係不存在、經取代或未經取代之1,2-二胺乙烷、聚乙二醇(2至30個單元)或醯胺；Z'係不存在或獨立地選自羰基、醯胺、脲、胺基、酯、芳基、芳基羰基、芳氧基、芳基胺基、硫基或丁二醯亞胺基。在一些實施態樣中，該鍵聯子可容許一個活性劑分子鍵聯至二或更多個配體，或一個配體鍵聯至二或更多個活性劑分子。

[0053] 在一些實施態樣中，該鍵聯子Y可為A<sub>m</sub>且該共軛物可為根據式Ib之化合物：



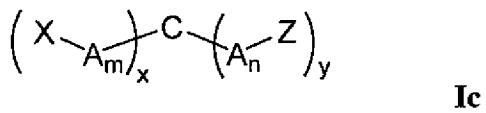
其中A係於本文定義，m=0至20。

[0054] 式 Ia 中之 A 為間隔單元，其係不存在或獨立地選自下列取代基。就各取代基而言，虛線代表用 X、Z 或另外獨立選擇的 A 之單元的取代位點，其中 X、Z、或 A 可附接在該取代基之任一側上：



其中  $z = 0$  至  $40$ ，R 為 H 或隨意地經取代之烷基，及 R' 為在天然或非天然胺基酸中所發現的任何側鏈。

[0055] 在一些實施態樣中，該共軛物可為根據式 Ic 之化合物：

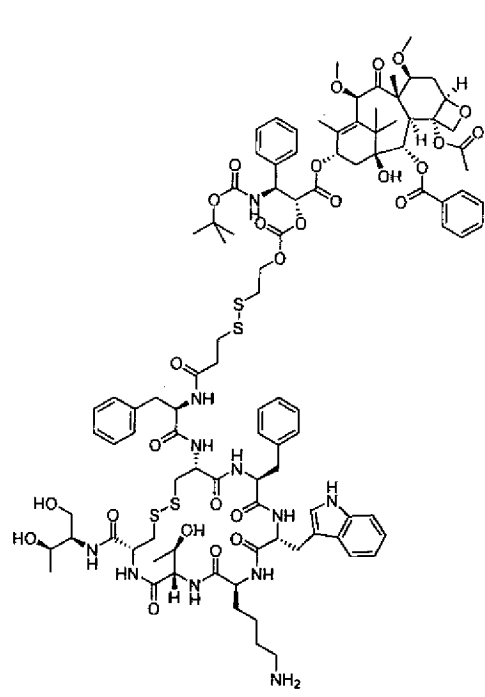


其中 A 係於前文定義， $m=0$  至  $40$ ， $n=0$  至  $40$ ， $x=1$  至  $5$ ， $y=1$  至  $5$ ，及 C 為本文所定義之支鏈化元素。

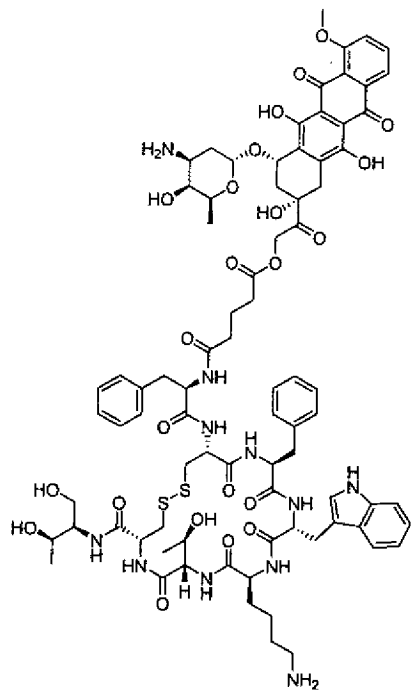
[0056] 式 Ic 中之 C 為含有三至六個供共價附接間隔單

元、配體、或活性藥物的官能度，係選自胺、羧酸、硫醇、或丁二醯亞胺，包括胺基酸，諸如離胺酸、2,3-二胺基丙酸、2,4-二胺基丁酸、麩胺酸、天冬胺酸、及半胱胺酸。

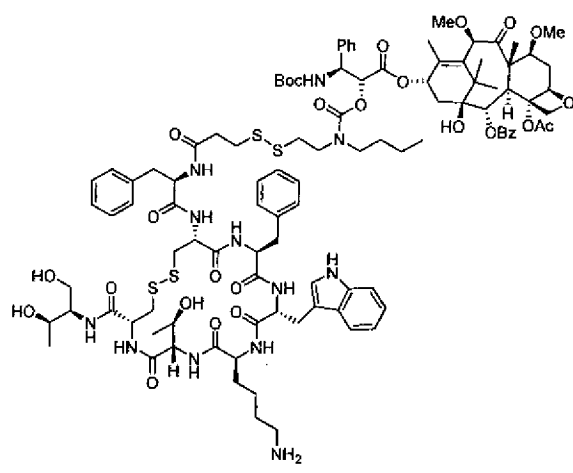
[0057] 本發明之共軛物的非限制性實例包括下列化合物：



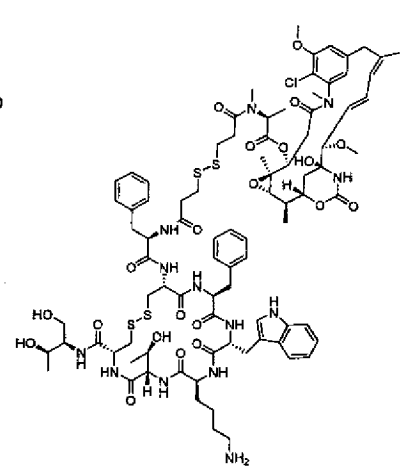
1



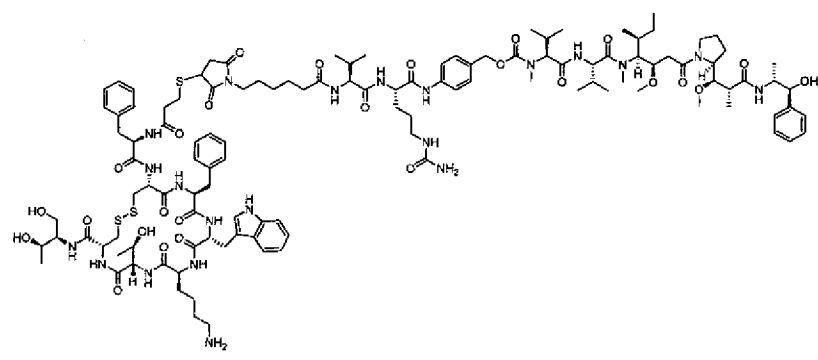
2

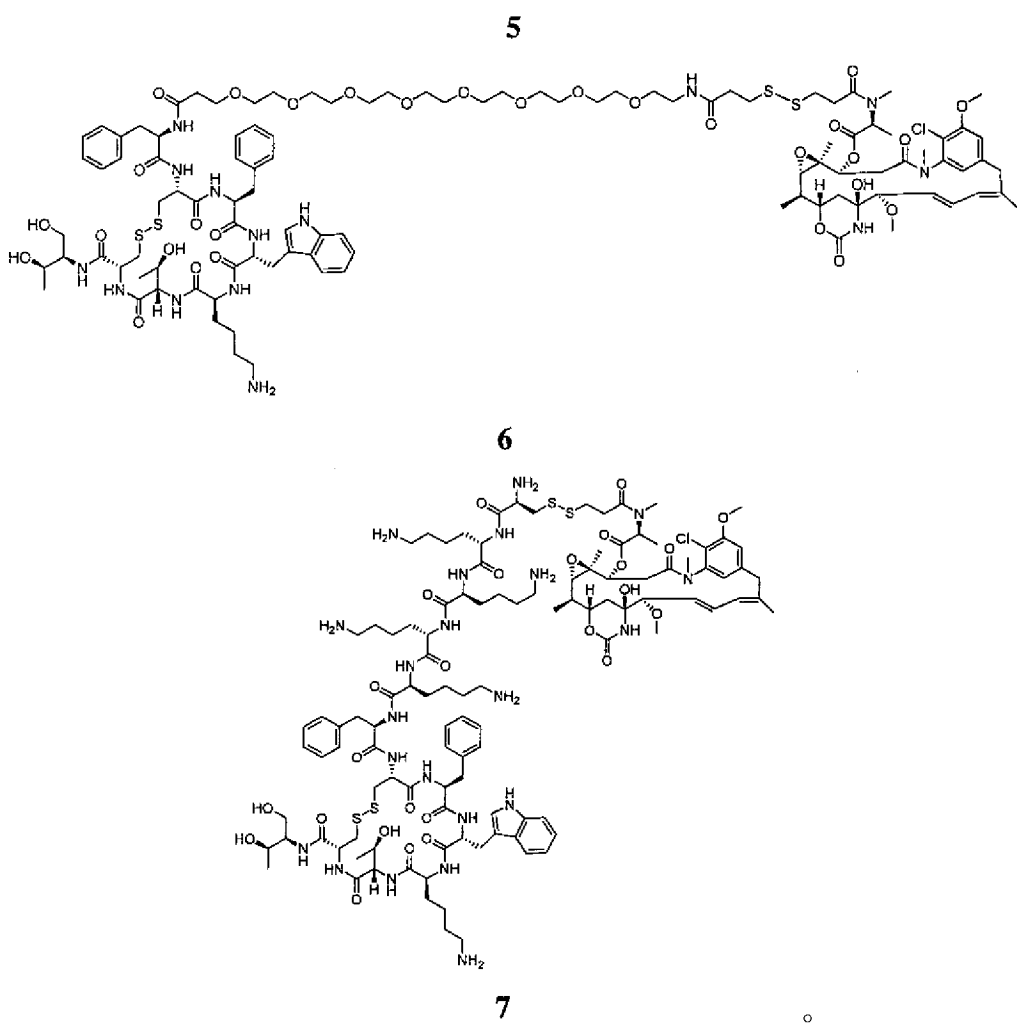


3



4



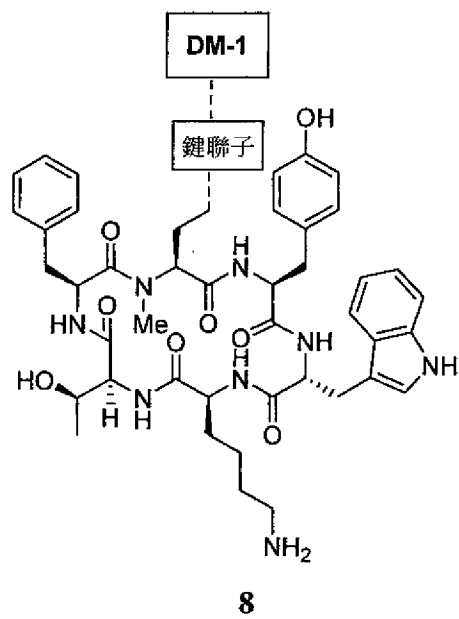


[0058] 在一些實施態樣中，該活性劑Z為DM1，及生長抑制素受體結合劑X係選自生長抑制素、環(AA-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Phe)、伐普肽或TATE。在一些實施態樣中，DM1係以鍵聯子Y連接至X之C-末端。在一些實施態樣中，DM1係以鍵聯子Y連接至X之N-末端。在一些實施態樣中，DM1係以鍵聯子Y連接至X，其中標靶部分X包含至少一個D-Phe殘基且該D-Phe殘基之苯環已經含有鍵聯子Y的基團置換。

[0059] 包含DM1之共軛物的非限制性實例(稱為本發明之DM1共軛物)包括下列化合物：

1) 環 (AA-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Phe)系 DM1共軛物

[0060] 在一些實施態樣中，環 (AA-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Phe)係用作生長抑制素受體標靶部分且該共軛物具有下式通式：

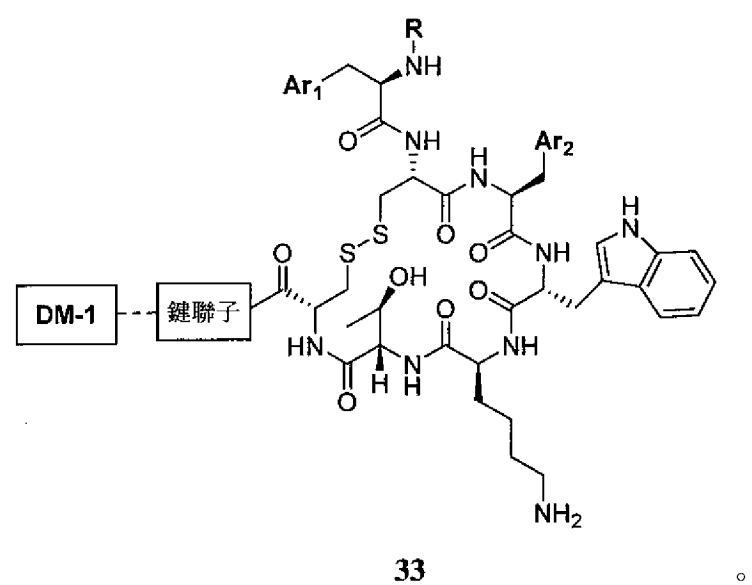


[0061] 在一些實施態樣中，標靶部分含有能製造醯胺鍵之胺基酸。在一些實施態樣中，該鍵聯子係經由醯胺鍵(即，-NH-CO-、或-CO-NH-，該氮上之氫可經取代)結合至標靶部分。在一些實施態樣中，該鍵聯子未經由醯胺鍵結合至標靶部分。在一些實施態樣中，該鍵聯子包括醯胺鍵，即，-NH-CO-、或-CO-NH-(該氮上之氫可經取代)。

[0062] 包含環 (AA-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Phe)及 DM1 之共軛物的非限制性實例係顯示於2015年6月30日提出申請之 PCT申請案 PCT/US15/38569 (WO2016/004048)的表1，該案內容係以引用方式併入本文中。

2) C-末端 DM1 共軛物：

[0063] 在一些實施態樣中，該生長抑制素受體標靶部分為肽且該鍵聯子結合至該生長抑制素受體標靶部分的 C-末端。在一些實施態樣中，該生長抑制素受體標靶部分為 TATE 或 TATE 衍生物，其中該鍵聯子結合至 TATE 或 TATE 衍生物之 C-末端，稱為 C-末端 TATE 系 DM1 共軛物。該 C-末端 DM1 共軛物具有以下通式：



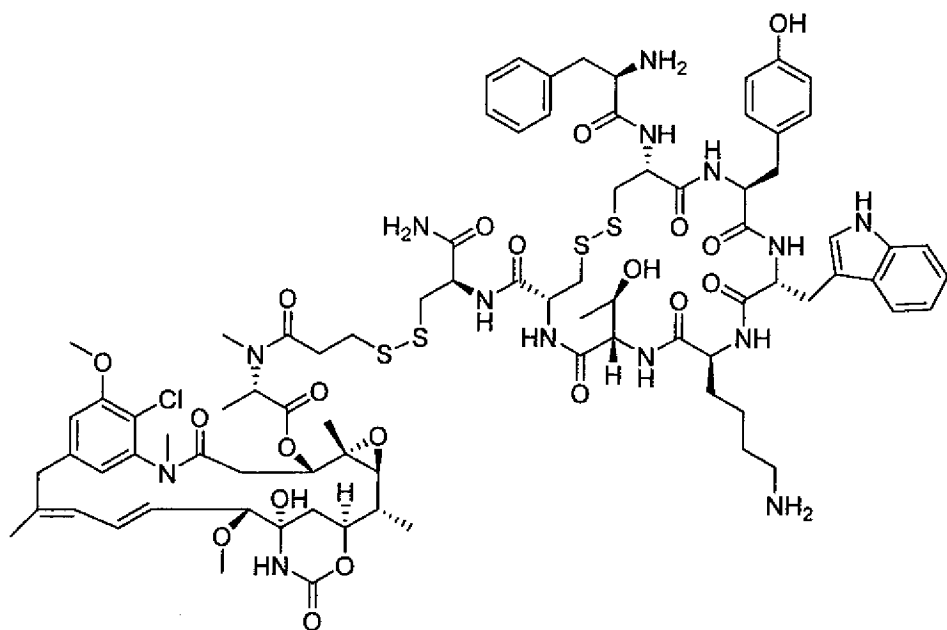
其中 R 係選自 H、烷基、芳基、羰基、醯胺、醇、或胺，隨意地經一或多個基團取代；且 Ar<sub>1</sub> 及 Ar<sub>2</sub> 係獨立地選自雜環基、芳基、及雜芳基，隨意地經一或多個基團取代。

[0064] 在一些實施態樣中，連接該鍵聯子及該生長抑制素受體標靶部分之 C-末端的共價鍵為醯胺鍵。

[0065] 其中鍵聯子結合至生長抑制素受體標靶部分 (其中該生長抑制素受體標靶部分為 TATE) 之 C-末端的 DM1 共軛物之非限制性實例顯示於 2015 年 6 月 30 日提出申請之

PCT申請案 PCT/US15/38569 (WO2016/004048)的表 2，該案內容係以引用方式併入本文中。

[0066] 在一些實施態樣中，該共軛物為共軛物 57。



57

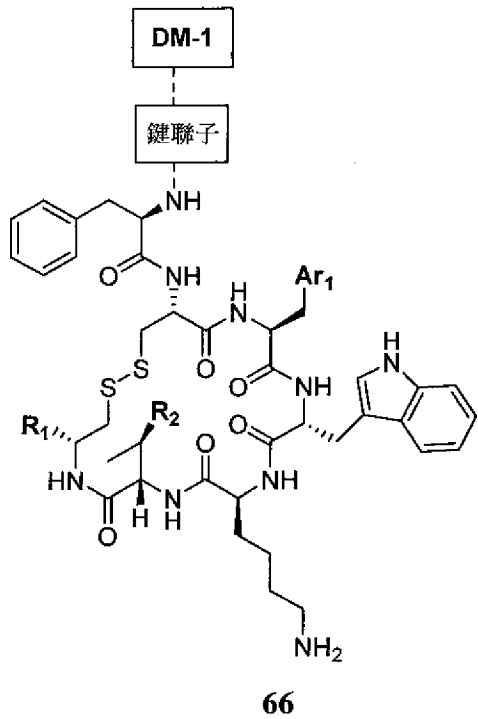
| R | Ar1 | Ar2 | 鍵聯子*                   | 完整結構 |
|---|-----|-----|------------------------|------|
| H |     |     | <br>DM-1-S<br>56<br>配體 |      |

57

3) N-末端 DM1 共軛物

[0067] 在一些實施態樣中，該生長抑制素受體標靶部分為肽且該鍵聯子結合至該生長抑制素受體標靶部分的 N-末端。在一些實施態樣中，該標靶部分係選自體抑素胜肽 (octreotide)、伐普肽、及 TATE。在一些實施態樣中，

連接該鍵聯子及該生長抑制素受體標靶部分之N-末端的共價鍵為醯胺鍵，即-NH-CO-。在一些實施態樣中，該鍵聯子經由胺鍵(即，-NH-CH<sub>2</sub>-，在碳上之氫可經取代)結合至生長抑制素受體標靶部分之N-末端。在一些實施態樣中，該鍵聯子經由脲鍵(即，-NH-CO-NH-)結合至生長抑制素受體標靶部分之N-末端。N-末端DM1共軛物具有以下通式：



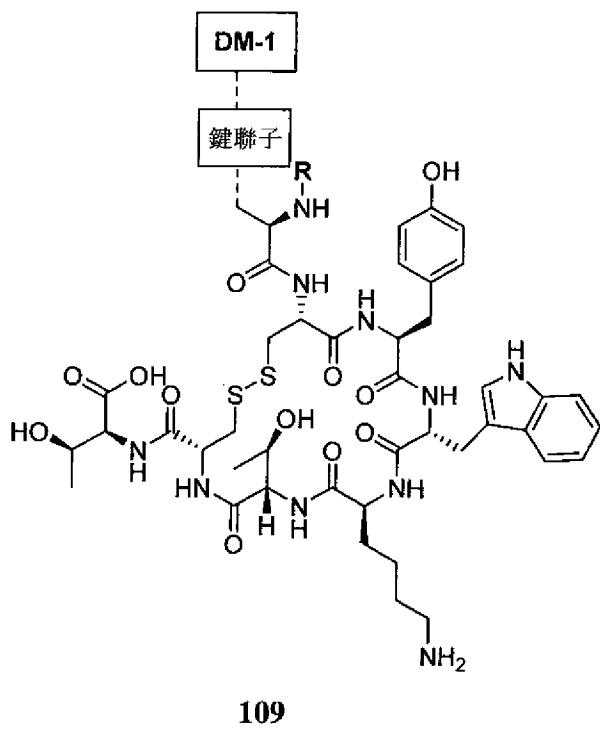
其中R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>係獨立地選自H、OH、烷基、芳基、羰基、酯、醯胺、醚、醇、或胺，隨意地經一或多個基團取代；及  
Ar<sub>1</sub>係選自雜環基、芳基、及雜芳基，隨意地經一或多個基團取代。在一些實施態樣中，R<sub>1</sub>或R<sub>2</sub>中之至少一者包含DM1。

[0068] 其中鍵聯子結合至生長抑制素受體標靶部分

之N-末端的DM1共軛物之非限制性實例顯示於2015年6月30日提出申請之PCT申請案PCT/US15/38569 (WO2016/004048)的表3，該案內容係以引用方式併入本文中。

4) D-Phe置換DM1共軛物

[0069] 在一些實施態樣中，該生長抑制素受體標靶部分為標靶配體，諸如體抑素胜肽或TATE，其中該標靶配體之D-Phe殘基的苯環已被含鍵聯子部分置換。D-Phe置換DM1共軛物具有以下通式：



其中，R係選自H、OH、烷基、芳基、羰基、酯、醯胺、醚、醇、或胺，隨意地經一或多個基團取代。在一些實施態樣中，R包含DM1。

[0070] 其中標靶配體之D-Phe殘基的苯環已經含鍵聯

子部分置換之DM1共軛物的非限制性實例顯示於2015年6月30日提出申請之PCT申請案PCT/US15/38569(WO2016/004048)的表4，該案內容係以引用方式併入本文中。

## II. 粒子

[0071] 含一或多種共軛物之粒子可為聚合物粒子、脂質粒子、固態脂質粒子、無機粒子、或其組合之共軛物。在一些實施態樣中，該粒子為聚合物粒子或含有聚合物基質。該粒子可含有本文所述之聚合物或其衍生物或共聚物之任一者。該粒子通常含有一或多種生物相容性聚合物。該聚合物可為可生物降解之聚合物。該聚合物可為疏水性聚合物、親水性聚合物或兩親性聚合物。在一些實施態樣中，該粒子含有一或多種具有附接至彼之另外的標靶部分之聚合物。

[0072] 粒子之可針對所希望應用而予以調整。該粒子可為奈米粒子或微粒子(microparticle)。該粒子具有約10 nm至約10微米、約10 nm至約1微米、約10 nm至約500 nm、約20 nm至約500 nm、或約25 nm至約250 nm之直徑。在一些實施態樣中，該粒子為具有約25 nm至約250 nm之直徑的奈米粒子。本領域之人士瞭解複數個粒子將具有大小之範圍且瞭解直徑為粒度分布之平均直徑。

[0073] 在各種實施態樣中，粒子可為奈米粒子，即，該粒子具有小於約1微米之特徵尺寸，其中粒子之特

徵尺寸為具有與該粒子相同體積之完美球體的直徑。複數個粒子可以平均直徑(例如，該複數個粒子之平均直徑)表示特徵。在一些實施態樣中，該粒子之直徑可具有高斯型分布(Gaussian-type distribution)。在一些實施態樣中，該複數個粒子可具有小於約300 nm、小於約250 nm、小於約200 nm、小於約150 nm、小於約100 nm、小於約50 nm、小於約30 nm、小於約10 nm、小於約3 nm、或小於約1 nm之平均直徑。在一些實施態樣中，該粒子具有至少約5 nm、至少約10 nm、至少約30 nm、至少約50 nm、至少約100 nm、至少約150 nm、或更大之平均直徑。在特定實施態樣中，該複數個粒子具有約10 nm、約25 nm、約50 nm、約100 nm、約150 nm、約200 nm、約250 nm、約300 nm、約500 nm等之平均直徑。在一些實施態樣中，該複數個粒子具有介於約10 nm與約500 nm之間、介於約50 nm與約400 nm之間、介於約100 nm與約300 nm之間、介於約150 nm與約250 nm之間、介於約175 nm與約225 nm等之間的平均直徑。在一些實施態樣中，該複數個粒子具有介於約10 nm與約500 nm之間、介於約20 nm與約400 nm之間、介於約30 nm與約300 nm之間、介於約40 nm與約200 nm之間、介於約50 nm與約175 nm之間、介於約60 nm與約150 nm之間、介於約70 nm與約130 nm等之間的平均直徑。例如，該平均直徑可介於約70 nm與130 nm之間。在一些實施態樣中，該複數個粒子具有介於約20 nm與約220 nm之間、介於約30 nm與約200 nm之間、介於約40 nm與約180

nm之間、介於約50 nm與約170 nm之間、介於約60 nm與約150 nm、或介於約70 nm與約130 nm之間的平均直徑。在一實施態樣中，該粒子具有40至120 nm之大小，在低至零離子強度(1至10 mM)下其 $\zeta$ 電位接近0 mV，其 $\zeta$ 電位值係介於+ 5至- 5 mV，以及零/中性或小-ve表面電荷。

#### A. 共軛物

[0074] 該粒子含有一或多種如上述之共軛物。該共軛物可存在粒子之內部上、在粒子之外部上、或二者情況。該粒子可包含由一或多種上述共軛物及相對離子所形成之疏水性離子配對錯合物或疏水性離子對。

[0075] 疏水性離子配對(HIP)係在藉由庫侖引力而保持在一起之帶相反電荷的離子對之間相互作用。如本文所使用之HIP係指在本發明之共軛物與其相對離子之間的相互作用，其中該相對離子不為 $H^+$ 或 $HO^-$ 離子。如本文所使用之疏水性離子配對錯合物或疏水性離子對係指由本發明之共軛物及其相對離子所形成的錯合物。在一些實施態樣中，該相對離子具疏水性。在一些實施態樣中，該相對離子係由疏水性酸或疏水性酸之鹽提供。在一些實施態樣中，該相對離子係由膽酸或鹽、脂肪酸或鹽、脂質、或胺基酸提供。在一些實施態樣中，該相對離子帶負電荷(陰離子性)。帶負電荷之相對離子的非限制性實例包括相對離子磺琥珀酸鈉(AOT)、油酸鈉、十二基硫酸鈉(SDS)、人血清蛋白(HSA)、硫酸聚葡萄糖、去氧膽酸鈉、膽酸鈉、陰

離子性脂質、胺基酸、或其任何組合。不希望受到任何理論束縛，在一些實施態樣中，**HIP**可提高本發明共軛物之疏水性及/或親脂性。在一些實施態樣中，提高本發明之共軛物的疏水性及/或親脂性對於粒子調配物會是有益的，及提供本發明共軛物在有機溶劑中更高的溶解度。不希望受到任何理論束縛，一般認為包括**HIP**對之粒子調配物具有經改良調配物性質，諸如藥物承載率(**drug loading**)及/或釋放曲線(**release profile**)。不希望受到任何理論束縛，在一些實施態樣中，會發生本發明之共軛物自粒子緩慢釋放，此係因共軛物在水溶液中之溶解度降低所致。此外，不希望受到任何理論束縛，該共軛物與大疏水性相對離子錯合物會降低聚合物基質內的共軛物之擴散。在一些實施態樣中，在無相對離子共價共軛至本發明之共軛物的情況下發生**HIP**。

[0076] 不希望受到任何理論束縛，**HIP**之強度會影響本發明粒子的藥物承載率及釋放速率。在一些實施態樣中，**HIP**之強度可藉由增加介於本發明之共軛物的 **pKa** 與提供相對離子之藥劑的 **pKa** 之間的差異級距而提高。亦不希望受到任何理論束縛，離子對調配物之條件會影響本發明粒子之藥物承載率及釋放速率。

[0077] 在一些實施態樣中，任何適用之疏水性酸或其組合物可與本發明之共軛物形成**HIP**對。在一些實施態樣中，該疏水性酸可為羧酸(諸如但不局限於單羧酸、二羧酸、三羧酸)、亞磺酸、次磺酸、或磺酸。在一些實施

態樣中，適用之疏水性酸的鹽或其組合物可用以與本發明之共軛物形成HIP對。疏水性酸之實例、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、芳族酸、膽酸、高分子電解質、彼等在水中之解離常數(pKa)及logP值係揭示於WO2014/043,625，該案內容係以全文引用方式併入本文中。疏水性酸之強度、介於疏水性酸的pKa與本發明共軛物的pKa之間的差異、疏水性酸之logP、疏水性酸之相轉變溫度、疏水性酸對本發明之共軛物之莫耳比、及疏水性酸之濃度亦揭示於WO2014/043,625，該案內容係以全文引用方式併入本文中。

[0078] 在一些實施態樣中，包含HIP錯合物及/或藉由提供相對離子以與該共軛物形成HIP錯合物之方法所製備的本發明粒子可具有高於無HIP錯合物或藉由不提供任何相對離子以與該共軛物形成HIP錯合物之方法所製備的粒子更高之藥物承載率。在一些實施態樣中，藥物承載率可提高50%、100%、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、或10倍。

[0079] 在一些實施態樣中，當置於37°C之磷酸鹽緩衝溶液中時，本發明之粒子可保留該共軛物至少約1分鐘、至少約15分鐘、至少約1小時。

[0080] 在一些實施態樣中，該粒子中之共軛物的重量百分比為至少約0.05%、0.1%、0.5%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或50%，以使該粒子之組分的重量百分比總和為100%。在一些實施態

樣中，該粒子中之共軛物的重量百分比為約0.5%至約10%、或約10%至約20%、或約20%至約30%、或約30%至約40%、或約40%至約50%、或約50%至約60%、或約60%至約70%、或約70%至約80%、或約80%至約90%、或約90%至約99%，以使該粒子之組分的重量百分比總和為100%。

[0081] 在一些實例中，共軛物可具有小於約50,000 Da、小於約40,000 Da、小於約30,000 Da、小於約20,000 Da、小於約15,000 Da、小於約10,000 Da、小於約8,000 Da、小於約5,000 Da、或小於約3,000 Da之分子量。在一些情況下，該共軛物可具有介於約1,000 Da與約50,000 Da之間、介於約1,000 Da與約40,000 Da之間，在一些實施態樣中介於約1,000 Da與約30,000 Da之間，在一些實施態樣中介於約1,000 Da與約50,000 Da之間、介於約1,000 Da與約20,000 Da之間，在一些實施態樣中介於約1,000 Da與約15,000 Da之間，在一些實施態樣中介於約1,000 Da與約10,000 Da之間，在一些實施態樣中介於約1,000 Da與約8,000 Da之間，在一些實施態樣中介於約1,000 Da與約5,000 Da，及在一些實施態樣中介於約1,000 Da與約3,000 Da之間的分子量。該共軛物之分子量可計算為該共軛物之式各原子的原子量總和乘以各原子之數目。其亦可藉由質譜法、NMR、層析術、光散射、黏度及/或本技術中已知的任何其他方法測量。本技術中已知的分子量之單位可為g/mol、道耳頓(Dalton) (Da)、或原子質量單位(amu)，其

中  $1 \text{ g/mol} = 1 \text{ Da} = 1 \text{ amu}$ 。

## B. 聚合物

[0082] 該粒子可含有一或多種聚合物。聚合物可含有下列聚酯之一或多者：包括下列之同元聚合物：羧乙酸單元(下文稱為「PGA」)，及乳酸單元，諸如聚-L-乳酸、聚-D-乳酸、聚-D,L-乳酸、聚-L-乳交酯、聚-D-乳交酯、及聚-D,L-乳交酯(本文中統稱為「PLA」)，及己內酯單元，諸如聚( $\epsilon$ -己內酯)(本文中統稱為「PCL」)；以及包括下列之共聚物：乳酸及羧乙酸單元，諸如以乳酸:羧乙酸之比率表示特徵的各種形式之聚(乳酸-共聚-羧乙酸)及聚(乳交酯-共聚-乙交酯)(本文中統稱為「PLGA」)；以及聚丙烯酸酯、及其衍生物。範例聚合物亦包括聚乙二醇(PEG)與前述聚酯之共聚物，諸如各種形式之PLGA-PEG或PLA-PEG共聚物，本文中統稱為「PEG化聚合物(PEGylated polymer)」。在特定實施態樣中，該PEG區可與聚合物共價關聯以藉由可分裂鍵聯子產生「PEG化聚合物」。

[0083] 該粒子可含有一或多種親水性聚合物。親水性聚合物包括纖維素聚合物，諸如澱粉及多醣；親水性多肽；聚(胺基酸)，諸如聚-L-麩胺酸(PGS)、 $\gamma$ -聚麩胺酸、聚-L-天冬胺酸、聚-L-絲胺酸、或聚-L-離胺酸；聚烷二醇及聚環氧烷，諸如聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、及聚(環氧乙烷)(PEO)；聚(氧乙醇化多元醇)(poly(oxyethylated

polyol))；聚(烯醇)；聚(乙烯吡咯啉酮)；聚(羥基烷基甲基丙烯酸醯胺)；聚(羥基烷基甲基丙烯酸酯)；聚(醣)；聚(羥基酸)；聚(烯醇)；聚(呋啉)；及其共聚物。

[0084] 該粒子可含有一或多種疏水性聚合物。適用之疏水性聚合物的實例包括聚羥基酸，諸如聚(乳酸)、聚(羥乙酸)、及聚(乳酸-共聚-羥乙酸)；聚羥基烷酸酯(polyhydroxyalkanoates)，諸如聚3-羥基丁酸酯或聚4-羥基丁酸酯；聚己內酯；聚(原酯)；聚酸酐；聚(磷氮烯)；聚(乳交酯-共聚-己內酯)；聚碳酸酯，諸如酪胺酸聚碳酸酯；聚醯胺(包括合成及天然聚醯胺)、多肽、及聚(胺基酸)；聚酯醯胺；聚酯；聚(二氧環己酮)(poly(dioxanones))；聚(伸烷基烷基化物)；疏水性聚酯、聚醚；聚胺甲酸酯；聚醚酯；聚縮醛；聚氰基丙烯酸酯；聚丙烯酸酯；聚甲基甲基丙烯酸酯；聚矽氧烷；聚(氧乙烯)/聚(氧丙烯)共聚物；聚縮酮；多磷酸酯；聚羥基戊酸酯；聚草酸伸烷酯；聚丁二酸伸烷酯；聚(順丁烯二酸)、以及其共聚物。

[0085] 在特定實施態樣中，該疏水性聚合物為脂族聚酯。在一些實施態樣中，該疏水性聚合物為聚(乳酸)、聚(羥乙酸)、或聚(乳酸-共聚-羥乙酸)。

[0086] 該粒子可含有一或多種可生物降解之聚合物。可生物降解之聚合物可包括在體內化學或酶轉化成水溶性材料的不溶或難溶於水之聚合物。可生物降解之聚合物可包括藉由可水解交聯基團交聯的可溶解聚合物以使該經交聯聚合物不溶或難溶於水。

[0087] 該粒子中的可生物降解之聚合物可包括聚醯胺、聚碳酸酯、聚烯(polyalkylenes)、聚烷二醇、聚環氧烷、聚對酞酸仲烷酯、聚乙烯醇、聚乙烯基醚、聚乙烯基酯、聚鹵乙烯、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙交酯、聚矽氧烷、聚胺甲酸酯及其共聚物，烷基纖維素，諸如甲基纖維素及乙基纖維素，羥基烷基纖維素，諸如羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素及羥丁基甲基纖維素、纖維素醚、纖維素酯、硝基纖維素、乙酸纖維素、丙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、乙酸酞酸纖維素、羧乙基纖維素、三乙酸纖維素、硫酸纖維素鈉鹽、丙烯酸及甲基丙烯酸酯之聚合物，諸如聚(甲基丙烯酸甲酯)，聚(甲基丙烯酸乙酯)，聚(甲基丙烯酸丁酯)，聚(甲基丙烯酸異丁酯)，聚(甲基丙烯酸己酯)，聚(甲基丙烯酸異癸酯)，聚(甲基丙烯酸月桂酯)，聚(甲基丙烯酸苯酯)，聚(丙烯酸甲酯)，聚(丙烯酸異丙酯)，聚(丙烯酸異丁酯)，聚(丙烯酸十八酯)、聚乙烯、聚丙烯、聚(乙二醇)、聚(環氧乙烷)、聚(對酞酸仲乙酯)、聚(乙烯醇)、聚(乙酸乙烯酯)、聚氯乙烯、聚苯乙烯及聚乙烯吡咯啉酮、其衍生物、其直鏈及支鏈共聚物及嵌段共聚物、及其摻合物。範例可生物降解之聚合物包括聚酯、聚(原酯)、聚(仲乙亞胺)、聚(己內酯)、聚(羥基烷酸酯)、聚(羥基戊酸酯)、聚酸酐、聚(丙烯酸)、聚乙交酯、聚(胺甲酸酯)、聚碳酸酯、多磷酸酯、聚膦氮烯、其衍生物、其直鏈及支鏈共聚物及嵌段共聚物、及其摻合物。在一些實施態樣中，該粒子含有可生物降解之聚酯或聚酸酐，諸如聚

(乳酸)、聚(羥乙酸)、及聚(乳酸-共聚-羥乙酸)。

[0088] 該粒子可含有一或多種兩親性聚合物。兩親性聚合物可為含有疏水性聚合物嵌段及親水性聚合物嵌段之聚合物。該疏水性聚合物嵌段可含有上述疏水性聚合物或其衍生物或共聚物中之一或多者。該親水性聚合物嵌段可含有上述親水性聚合物或其衍生物或共聚物中之一或多者。在一些實施態樣中，該兩親性聚合物為含有自疏水性聚合物所形成之疏水性端及由親水性聚合物所形成之親水性端的二嵌段聚合物。在一些實施態樣中，一部分可附接至該疏水性端、至該親水性端、或二者。該粒子可含有二或更多種兩親性聚合物。

### C.脂質

[0089] 該粒子可含有一或多種脂質或兩親性化合物。例如，該粒子可為脂質體、脂質微胞、固態脂質體粒子、或脂質體-安定化之聚合物粒子。該脂質粒子可由一種脂質或不同脂質之混合物製成。脂質粒子係自一或多種脂質形成，其在生理pH下可為中性、陰離子性、或陽離子性。在一些實施態樣中，該脂質粒子結合一或多種生物相容性脂質。該脂質粒子可使用超過一種脂質之組合形成。例如，帶電荷之脂質可與在生理pH下為非離子性或不帶電荷之脂質組合。

[0090] 該粒子可為脂質微胞。用於藥物遞輸之脂質微胞在本技術中係已知。脂質微胞可用脂質界面活性劑形

成為例如油包水乳液。乳液為兩種不溶混相的摻合物，其中添加界面活性劑以安定分散的液滴。在一些實施態樣中，該脂質微胞為微乳液。微乳液為至少由水、油及產生透明且熱力學安定系統之脂質界面活性劑所構成的熱力學安定系統，其液滴大小為小於1微米、約10 nm至約500 nm、或約10 nm至約250 nm。脂質微胞通常可用於囊封疏水性活性劑，包括疏水性治療劑、疏水性預防劑、或疏水性診斷劑。

[0091] 該粒子可為脂質體。脂質體為由被安排成球形雙層之被脂質環繞的水性介質所構成的小囊。脂質體可分類成小型單層小囊、大型單層小囊、或多層小囊。多層脂質體含有多個同心脂質雙層。脂質體可用以藉由將親水性藥劑捕獲在水性內部中或介於雙層之間，或藉由將疏水性藥劑捕獲在該雙層內而囊封藥劑。

[0092] 該脂質微胞及脂質體通常具有水性中心。該水性中心可含有水或水與醇之混合物。適用之醇包括但不局限於甲醇、乙醇、丙醇(諸如異丙醇)、丁醇(諸如正丁醇、異丁醇、第二丁醇、第三丁醇)、戊醇(諸如戊醇、異戊醇((isobutyl carbinol))、己醇(諸如1-己醇、2-己醇、3-己醇)、庚醇(諸如1-庚醇、2-庚醇、3-庚醇及4-庚醇)或辛醇(諸如1-辛醇)或其組合。

[0093] 該粒子可為固態脂質粒子。固態脂質粒子顯示為膠態微胞及脂質體的替代品。固態脂質粒子之大小通常為次微米等級，即，約10 nm至約1微米、10 nm至約500

nm、或10 nm至約250 nm。固態脂質粒子係由在室溫為固體之脂質形成。彼等係藉由以固態脂質置換液態油而自水包油乳液衍生。

[0094] 適用之中性及陰離子性脂質包括但不局限於固醇及脂質，諸如膽固醇、磷脂、溶血脂質(lysolipid)、溶血磷脂(lysophospholipid)、神經鞘脂質或PEG化脂質。中性及陰離子性脂質包括但不局限於卵磷脂(PC) (諸如蛋PC、大豆PC)，包括1,2-醯基-甘油-3-磷膽鹼；磷脂醯絲胺酸(PS)、磷脂醯甘油、磷脂醯肌醇(PI)；醣脂質；神經鞘磷脂，諸如神經鞘髓磷脂及神經鞘醣脂質(亦已知為1-神經醯胺基糖苷)，諸如神經醯胺半乳哌喃糖苷、神經節苷脂及腦苷脂；脂肪酸、固醇(含有羧酸基，例如膽固醇)；1,2-醯基-sn-甘油-3-磷乙醇胺，包括但不局限於1,2-二油基磷乙醇胺(DOPE)、1,2-雙十六基磷乙醇胺(DHPE)、1,2-二硬脂醯基卵磷脂(DSPC)、1,2-二棕櫚醯基卵磷脂(DPPC)、及1,2-二肉豆蔻醯基卵磷脂(DMPC)。該脂質亦可包括脂質的各種天然衍生物(例如，組織衍生之L- $\alpha$ -磷脂醯：蛋黃、心臟、腦、肝臟、大豆)及/或合成衍生物(例如，飽和及不飽和1,2-醯基-sn-甘油-3-磷膽鹼、1-醯基-2-醯基-sn-甘油-3-磷膽鹼、1,2-二庚醯基-SN-甘油-3-磷膽鹼)。

[0095] 適用之陽離子性脂質包括但不局限於N-[1-(2,3-二油醯氧基)丙基]-N,N,N-三甲基銨鹽，亦稱為TAP脂質，例如甲硫酸鹽。適用之TAP脂質包括但不局限於

DOTAP(二油醯基-)(dioleoyl-)、DMTAP(二肉豆蔻醯基-)、DPTAP(二棕櫚醯基-)、及DSTAP(二硬脂醯基-)。脂質體中適用陽離子性脂質包括但不局限於溴化二甲基雙十八基銨(DDAB)、1,2-二醯氧基-3-三甲銨丙烷、N-[1-(2,3-二油醯氧基(2,3-dioloxy-))丙基]-N,N-二甲胺(DODAP)、1,2-二醯氧基-3-二甲銨丙烷、氯化N-[1-(2,3-二油醯氧基(2,3-dioloxy-))丙基]-N,N,N-三甲銨(DOTMA)、1,2-二烷基氧基-3-二甲銨丙烷、雙十八基醯胺基甘胺醯基精胺(DOGS)、3-[N-(N',N'-二甲基胺基乙烷)胺甲醯基]膽固醇(DC-Chol)；對氟乙酸2,3-二油醯氧基-N-(2-(精胺甲醯胺基)-乙基)-N,N-二甲基-1-丙胺鎗(DOSPA)、 $\beta$ -丙胺醯基膽固醇、溴化鯨蠟基三甲銨(CTAB)、二C<sub>14</sub>-脘、N-ferf-丁基-N'-十四基-3-十四基胺基-丙脘、氯化N-( $\alpha$ -三甲基銨基乙醯基)雙十二基-D-麩胺酸鹽(TMAG)、氯化雙十四醯基-N-(三甲基銨基乙醯基)二乙醇胺、1,3-二油醯氧基-2-(6-羧基-精胺基(spermyl))-丙醯胺(DOSPER)、及碘化N,N,N',N'-四甲基-,N'-雙(2-羥乙基)-2,3-二油醯氧基-1,4-丁二銨。在一實施態樣中，該陽離子性脂質可為氯化1-[2-(醯氧基)乙基]2-烷基(烯基)-3-(2-羥乙基)-咪唑啉鎗衍生物，例如氯化1-[2-(9(Z)-十八烯醯氧基)乙基]-2-(8(Z)-十七烯基-3-(2-羥乙基)咪唑啉鎗(DOTIM)、及氯化1-[2-(十六醯氧基)乙基]-2-十五基-3-(2-羥乙基)咪唑啉鎗(DPTIM)。在一實施態樣中，該陽離子性脂質可為含有在四級胺上之羥基烷基部分的2,3-二烷基氧基丙基四級銨化合物衍生物，溴化1,2-

二油醯基-3-二甲基-羥乙基銨(DORI)、溴化1,2-二油氧基丙基-3-二甲基-羥乙基銨(DORIE)、溴化1,2-二油氧基丙基-3-二甲基-羥丙基銨(DORIE-HP)、溴化1,2-二油基-氧基-丙基-3-二甲基-羥丁基銨(DORIE-HB)、溴化1,2-二油氧基丙基-3-二甲基-羥戊基銨(DORIE-Hpe)、溴化1,2-二肉豆蔻氧基丙基-3-二甲基-羥乙基銨(DMRIE)、溴化1,2-二棕櫚氧基丙基-3-二甲基-羥乙基銨(DPRIE)、及溴化1,2-二硬脂氧基丙基-3-二甲基-羥乙基銨(DSRIE)。

[0096] 適用之固態脂質包括但不局限於較高碳飽和醇、較高碳脂肪酸、神經鞘脂質、合成酯、及較高碳飽和脂肪酸之單甘油酯、二甘油酯、及三甘油酯。固態脂質可包括具有10至40個，例如12至30個碳原子之脂族醇，諸如鯨蠟硬脂醇。固態脂質可包括10至40個，例如12至30個碳原子之較高碳脂肪酸，諸如，硬脂酸、棕櫚酸、癸酸、及蘿酸。固態脂質可包括甘油酯，包括具有10至40個，例如12至30個碳原子之較高碳飽和脂肪酸的單甘油酯、二甘油酯及三甘油酯，諸如單硬脂酸甘油酯、蘿酸甘油酯、棕櫚硬脂酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、三癸酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯、三棕櫚酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、及氫化蓖麻油。適用之固態脂質可包括棕櫚酸鯨蠟酯、蜂蠟、或環糊精。

[0097] 兩親性化合物包括但不局限於磷脂，諸如1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷乙醇胺(DSPE)、二棕櫚醯基卵磷脂(DPPC)、二硬脂醯基卵磷脂(DSPC)、二花生醯基卵磷

脂(DAPC)、二蘿基卵磷脂(DBPC)、雙二十三醯基卵磷脂(DTPC)、及雙二十四醯基卵磷脂(dilignoceroylphatidylcholine)(DLPC)，其結合比率係介於0.01至60(脂質重量/聚合物重量)，例如，介於0.1至30(脂質重量/聚合物重量)。可使用之磷脂包括但不局限於磷脂酸、兼具飽和及不飽和脂質之磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂醯絲胺酸、磷脂醯肌醇、溶血磷脂醯衍生物、心脂、及 $\beta$ -醯基- $\gamma$ -烷基磷脂。磷脂之實例包括但不局限於卵磷脂，諸如二油醯基卵磷脂、二肉豆蔻醯基卵磷脂、雙十五醯基卵磷脂、二月桂醯基卵磷脂、二棕櫚醯基卵磷脂(DPPC)、二硬脂醯基卵磷脂(DSPC)、二花生醯基卵磷脂(DAPC)、二蘿基卵磷脂(DBPC)、雙二十三醯基卵磷脂(DTPC)、雙二十四醯基卵磷脂(phosphatidylcholine)(DLPC)；及磷脂醯乙醇胺，諸如二油醯基磷脂醯乙醇胺或1-十六基-2-棕櫚醯基甘油磷乙醇胺。亦可使用具有非對稱醯基鏈(例如，其中一個醯基鏈為6個碳原子及另一醯基鏈為12個碳原子)之合成磷脂。

#### D.另外的活性劑

[0098] 除了在共軛物中的活性劑之外，該粒子可含有一或多種另外的活性劑。該另外的活性劑可為如上列之治療劑、預防劑、診斷劑、或營養劑。該另外的活性劑可以任何量存在，例如以該粒子重量計為約0.5%至約90%、約0.5%至約50%、約0.5%至約25%、約0.5%至約20%、約

0.5%至約10%、或約5%至約10% (w/w)。在一實施態樣中，該等藥劑係以約0.5%至約10% w/w承載率結合。

#### E.另外的標靶部分

[0099] 該粒子除了該共軛物之標靶部分以外還可含有一或多種使該粒子鎖定特定器官、組織、細胞類型、或亞細胞隔室(subcellular compartment)為目標之標靶部分。該另外的標靶部分可存在粒子之表面上、在粒子之內部上、或二者情況。該另外的標靶部分可固定在該粒子表面上，例如，可共價附接至該粒子中之聚合物或脂質。在一些實施態樣中，該另外的標靶部分係共價附接至兩親性聚合物或脂質，以使該標靶部分在該粒子表面上定向。

### III.調配物

[0100] 在一些實施態樣中，將組成物投予人類、人類病患或個體。基於本揭示之目的，詞組「活性成分」通常係指包含如本文所述待遞輸之共軛物的共軛物或粒子。

[0101] 雖然本文所提供之藥物組成物主要關於適合投予人類的藥物組成物，但技術人士將瞭解此等組成物通常適合投予任何其他動物，例如投予非人類動物，例如非人類哺乳動物。充分瞭解將適合投予人類之藥物組成物改質以使該組成物適合投予各種動物，且一般熟練的獸醫藥理學家僅用常規實驗(若有任何實驗的話)即可設計及/或進行此等改質。被投予該藥物組成物之個體預料包括但不局

限於人類及/或其他靈長類動物；哺乳動物，包括商業相關之哺乳動物，諸如牛、豬、馬、綿羊、貓、狗、小鼠、及/或大鼠；及/或鳥類，包括商業相關之鳥類，諸如家禽、雞、鴨、鵝、及/或火雞。

[0102] 本文所述之藥物組成物的調配物可藉由藥理學技術中已知或隨後發展的任何方法製備。通常，此等製備方法包括將活性成分帶入賦形劑及/或一或多種其他副成分，然後若必要及/或需要，將該產物分割、成型及/或包裝成所希望的單一劑量單元或多劑量單元。

[0103] 根據本發明之藥物組成物可呈單一單位劑量及/或呈複數個單一單位劑量散裝製備、包裝或販售。如本文所使用，「單位劑量」係包含預定數量之活性成分的個別數量之藥物組成物。活性成分的數量通常等於將投予個體的活性成分之劑量及/或此劑量的合淨部分，例如此劑量的一半或三分之一。

[0104] 活性成分之相關數量、藥物上可接受之賦形劑及/或本發明藥物組成物中之任何另外的成分將視治療的個體之特性、體形及病症而改變，且另外取決於該組成物的投予途徑。舉例而言，該組成物可包含介於0.1%與100%之間，例如介於.5與50%之間、介於1至30%、介於5至80%、至少80% (w/w)之活性成分。

[0105] 本發明之共軛物或粒子可使用一或多種賦形劑調配以：(1)提高安定性；(2)容許持續或延緩釋放(例如，自單順丁烯二亞醯胺之貯存庫調配物(depot

formulation)釋放)；(3)改變生物分布(biodistribution) (例如，使該單順丁烯二亞醯胺化合物目標鎖定特定組織或細胞類型)；(4)改變單順丁烯二亞醯胺化合物在活體內之釋放曲線。賦形劑之非限制性實例包括任何及所有溶劑、分散介質、稀釋劑、或其他液態載劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲壓劑、稠化或乳化劑、及防腐劑。本發明之賦形劑亦可包括但不局限於類脂質(lipidoid)、脂質體、脂質奈米粒子、聚合物、脂質體複合物(lipoplex)、核-殼奈米粒子、肽、蛋白質、玻尿酸酶、奈米粒子模擬物(nanoparticle mimics)及其組合。因此，本發明之調配物可包括一或多種賦形劑，其各自為一起提高該單順丁烯二亞醯胺化合物之安定性的數量。

[0106] 在一些實施態樣中，包含本發明之共軛物的藥物組成物之pH為約4.0至約5.0。在一些實施態樣中，該藥物組成物包含pH為約4.0至約4.8之乙酸鹽緩衝劑(乙酸鈉及乙酸)。在一些實施態樣中，該藥物組成物另外包含甘露醇及聚乙二醇15羥基硬脂酸酯(polyoxyl 15 hydroxystearate)。

[0107] 在一實施態樣中，提供用於注射溶液的組成物。該溶液包含共軛物57、甘露醇、聚乙二醇15羥基硬脂酸酯、及水性乙酸鹽緩衝劑。各劑量單位在塞子塞住之10 mL透明玻璃小瓶中含有2.5 mg/mL之共軛物57 (游離鹼)、50 mg/mL之甘露醇、20 mg/mL之聚乙二醇15羥基硬脂酸酯及pH 4.0至4.8之乙酸鹽緩衝劑。該透明玻璃小瓶係用20

mm FluroTec®灰色凍乾塞(lyo stopper)塞住，並用20 mm深藍色揭起式(flip-off)密封件密封。在投予之前，該溶液係用5%甘露醇注射劑(Mannitol Injection USP)稀釋。所得之經稀釋組成物可靜脈內滴注。

## 賦形劑

[0108] 當特別所希望的特別劑型時，藥物調配物可另外包含藥物上可接受之賦形劑，如本文所使用，其包括任何及所有溶劑、分散介質、稀釋劑、或其他液態載劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲壓劑、稠化或乳化劑、防腐劑、固態黏合劑、潤滑劑等。Remington之The Science and Practice of Pharmacy，第21版，A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006；以全文引用方式併入本文中)揭示用於調配藥物組成物之各種賦形劑及用於其製備的已知技術。除非任何慣用賦形劑介質與物質或其衍生物不相容，諸如藉由產生任何不想要的生物效應或者以有害方式與藥物組成物之任何其他組分相互作用，預期其用途在本發明範圍內。

[0109] 在一些實施態樣中，藥物上可接受之賦形劑的純度為至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%。在一些實施態樣中，賦形劑經批准用於人類及供獸醫用途。在一些實施態樣中，賦形劑經美國食品及藥物管理局(United States Food and Drug Administration)批准。在一些實施態樣中，賦形劑為藥物

級。在一些實施態樣中，賦形劑符合美國藥典(United States Pharmacopoeia (USP))、歐洲藥典(European Pharmacopoeia (EP))、英國藥典(British Pharmacopoeia)、及/或國際藥典(International Pharmacopoeia)之標準。

[0110] 在藥物組成物之製造中使用的藥物上可接受之賦形劑包括但不局限於惰性稀釋劑、分散及/或製粒劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩散劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑、及/或油。此等賦形劑可隨意地包括在藥物組成物中。

[0111] 範例稀釋劑包括但不局限於碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈣、磷酸二鈣、硫酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸鈉、乳糖、蔗糖、纖維素、微晶型纖維素、高嶺土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化鈉、乾燥澱粉、玉米澱粉、糖粉等，及/或其組合。

[0112] 範例製粒及/或分散劑包括但不局限於馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、樹薯澱粉、澱粉羥乙酸鈉、黏土、藻酸、瓜爾膠、柑橘渣、洋菜、膨土、纖維素及木製品、天然海綿、陽離子交換樹脂、碳酸鈣、矽酸鹽、碳酸鈉、經交聯聚(乙烯吡咯啉酮)(crospovidone)、羧甲基澱粉鈉(澱粉羥乙酸鈉)、羧甲基纖維素、經交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose)、甲基纖維素、預糊化澱粉(澱粉1500)、微晶型澱粉、不溶於水之澱粉、羧甲基纖維素鈣、矽酸鎂鋁(VEEGUM®)、硫酸月桂酯鈉、四級銨化合物等、及/或其組合。

[0113] 範例表面活性劑及/或乳化劑包括但不局限於天然乳化劑(例如，阿拉伯膠、洋菜、藻酸、藻酸鈉、黃蓍樹膠、鹿角菜膠(chondrux)、膽固醇、黃原膠、果膠、明膠、蛋黃、酪蛋白、羊毛脂、膽固醇、蠟、及卵磷脂)、膠態黏土(例如，膨土[矽酸鋁]及VEEGUM® [矽酸鎂鋁])、長鏈胺基酸衍生物、高分子量醇(例如，硬酯醇、鯨臘醇、油醇、單硬脂酸三乙酸甘油酯、二硬脂酸乙二醇酯、單硬脂酸甘油酯、及單硬脂酸丙二醇酯、聚乙烯醇)、卡波姆(carbomer)(例如，羧基聚亞甲基(carboxy polymethylene)、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物、及羧乙烯基聚合物)、鹿角菜膠(carrageenan)、纖維素衍生物(例如，羧甲基纖維素鈉、粉末狀纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素)、去水山梨醇脂肪酸酯(例如，聚氧乙烯去水山梨醇單月桂酸酯[TWEEN®20]、聚氧乙烯去水山梨醇[TWEENn®60]、聚氧乙烯去水山梨醇單油酸酯[TWEEN®80]、去水山梨醇單棕櫚酸酯[SPAN®40]、去水山梨醇單硬脂酸酯[SPAN®60]、去水山梨醇三硬脂酸酯[SPAN®65]、單油酸甘油酯、去水山梨醇單油酸酯[SPAN®80])、聚氧乙烯酯(例如，聚氧乙烯單硬脂酸[MYRJ®45]、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯、及SOLUTOL®)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如，CREMOPHOR®)、聚氧乙烯醚(例如，聚氧乙烯月桂醚[BRIJ®30])、聚(乙炔吡咯啉酮)、二乙二醇單月桂酸酯、油酸三乙醇胺、油酸鈉、

油酸鉀、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、硫酸月桂酯鈉、PLUORINC®F 68、POLOXAMER®188、溴化十六烷基三甲銨(cetrimonium bromide)、氯化鯨蠟基吡啶鎘、氯化烷基二甲基苄基銨(benzalkonium chloride)、多庫酯鈉(docusate sodium)等、及/或其組合。

[0114] 範例黏合劑包括但不局限於澱粉(例如，玉米澱粉及澱粉糊)；明膠；糖(例如，蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇)；天然及合成膠(例如，阿拉伯膠、藻酸鈉、愛爾蘭苔之萃取物、潘瓦膠(panwar gum)、甘地膠(ghatti gum)、洋車前子果殼(isapol husks)之膠漿、羧甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、微晶型纖維素、乙酸纖維素、聚(乙烯吡咯啉酮)、矽酸鎂鋁(Veegum®)、及落葉松阿拉伯半乳聚糖(larcharabogalactan))；藻酸鹽；聚環氧乙烷；聚乙二醇；無機鈣鹽；矽酸；聚甲基丙烯酸酯；蠟；水；醇等；及其組合。

[0115] 範例防腐劑可包括但不局限於抗氧化劑、螯合劑、抗微生物防腐劑、抗真菌防腐劑、醇防腐劑、酸性防腐劑、及/或其他防腐劑。範例抗氧化劑包括但不局限於 $\alpha$ 生育酚、抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酯(acorbyl palmitate)、丁基羥基甲氧苯、二丁基羥基甲苯、單硫甘油、偏二亞硫酸鉀、丙酸、五倍子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、偏二亞硫酸鈉、及/或亞硫酸鈉。範例螯合

劑包括乙二胺四乙酸(EDTA)、檸檬酸一水合物、乙二胺四乙酸二鈉、乙二胺四乙酸二鉀、乙二胺四乙酸、反丁烯二酸、蘋果酸、磷酸、乙二胺四乙酸鈉、酒石酸、及/或三乙二胺四乙酸鈉。範例抗微生物防腐劑包括但不局限於氯化烷基二甲基苄基銨、氯化苯銨(benzethonium chloride)、苯甲醇、泊諾帕(bronopol)、溴化十六基三甲銨、氯化鯨蠟基吡啶鎘、氯己定(chlorhexidine)、氯丁醇、氯甲酚、羅薩諾(chloroxylenol)、甲酚、乙醇、甘油、赫西替定(hexetidine)、咪唑啉基脲(imidurea)、酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯基汞、丙二醇、及/或乙汞硫柳酸鈉(thimerosal)。範例抗真菌防腐劑包括但不局限於對羥苯甲酸丁酯、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸乙酯、對羥苯甲酸丙酯、苯甲酸、羥苯甲酸、苯甲酸鉀、山梨酸鉀、苯甲酸鈉、丙酸鈉、及/或山梨酸。範例醇防腐劑包括但不局限於乙醇、聚乙二醇、酚、酚化合物、雙酚、氯丁醇、羥苯甲酸、及/或苯乙醇。範例酸性防腐劑包括但不局限於維生素A、維生素C、維生素E、 $\beta$ -胡蘿蔔素、檸檬酸、乙酸、去氫乙酸、抗壞血酸、山梨酸、及/或植酸。其他防腐劑包括但不局限於生育酚、乙酸生育酚酯、甲磺酸迪特肟(deteroxime mesylate)、溴化十六基三甲銨、丁基羥基甲氧苯(BHA)、二丁基羥基甲苯(BHT)、乙二胺、硫酸月桂酯鈉(SLS)、硫酸月桂醚酯鈉(SLES)、亞硫酸氫鈉、偏二亞硫酸鈉、亞硫酸鉀、偏二亞硫酸鉀、GLYDANT PLUS®、PHENONIP®、對羥苯甲酸甲酯、

GERMALL®115 、 GERMABEN®II 、 NEOLONE™ 、 KATHON™、及/或EUXYL®。

[0116] 範例緩衝劑包括但不局限於檸檬酸鹽緩衝溶液、乙酸鹽緩衝溶液、磷酸鹽緩衝溶液、氯化銨、碳酸鈣、氯化鈣、檸檬酸鈣、葡乳醛酸鈣 (calcium glubionate)、葡庚糖酸鈣 (calcium gluceptate)、葡萄糖酸鈣、D-葡萄糖酸、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、丙酸、乙醯丙酸鈣、戊酸、磷酸氫二鈣、磷酸、磷酸三鈣、羥基磷灰石、乙酸鉀、氯化鉀、葡萄糖酸鉀、鉀混合物、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀、磷酸鉀混合物、乙酸鈉、碳酸氫鈉、氯化鈉、檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸鈉混合物、緩血酸胺 (tromethamine)、氫氧化鎂、氫氧化鋁、藻酸、無熱原水、等滲壓鹽水、林格氏液 (Ringer's solution)、乙醇等、及/或其組合。

[0117] 範例潤滑劑包括但不局限於硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、矽石、滑石、麥芽、蘿酸甘油酯 (glyceryl behanate)、氫化植物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、硫酸月桂酯鎂、硫酸月桂酯鈉等、及其組合。

[0118] 範例油包括但不局限於扁桃 (almond)、杏仁 (apricot kernel)、酪梨、巴西棕櫚油 (babassu)、佛手柑、黑醋栗料 (black current seed)、琉璃苣、杜松、黃金菊、菜籽、葛縷籽、巴西棕櫚蠟 (carnauba)、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鱈魚肝、咖啡、玉米、棉籽、鵝鵝、桉樹、

月見草、魚、亞麻籽、香葉草醇、葫蘆、葡萄籽、榛子、牛膝草、肉豆蔻酸異丙酯、荷荷芭(jojoba)、石栗、醒目薰衣草(lavandin)、薰衣草(lavender)、檸檬、山胡椒、夏威夷豆(macademia nut)、錦葵、芒果籽、白芒花籽(meadowfoam seed)、貂、肉豆蔻、橄欖、橙、大西洋胸棘鯛(orange roughy)、棕櫚、棕櫚仁、桃仁、花生、罌粟籽、南瓜籽、菜籽、米糠、迷迭香、紅花、檀香木、山茶(sasquana)、歐洲薄荷、沙棘、芝麻、牛油樹油脂、聚矽氧、大豆、葵花、茶樹、薊、椿、香根草、胡桃、及小麥胚芽油。範例油包括但不局限於硬脂酸丁酯、辛酸三甘油酯、癸酸三甘油酯、環甲基氫聚矽氧烷(cyclomethicone)、癸二酸二乙酯、二甲聚矽氧烷(dimethicone) 360、肉豆蔻酸異丙酯、礦油、辛基十二醇、油醇、聚矽氧油、及/或其組合。

[0119] 根據調配者之判斷，賦形劑諸如可可脂及栓劑蠟、著色劑、塗布劑、甜味劑、香味劑、及/或香化劑可存在於該組成物中。

投予

[0120] 本發明之共軛物或粒子可以造成治療有效結果的任何途徑投予。此等途徑包括但不局限於經腸、經胃腸、硬膜外、經口、經皮、硬膜外(硬膜外)、腦內(至大腦內)、腦室內(intracerebroventricular)(至腦室內)、皮上(施加至皮膚上)、皮內(至皮膚本身內)、皮下(在皮膚下)、鼻

腔投予(經由鼻子)、靜脈內(至靜脈內)、動脈內(至動脈內)、肌內(至肌肉內)、心內(至心臟內)、骨內灌注(至骨髓內)、鞘內(至脊管內)、腹膜內(灌注或注射至腹膜內)、膀胱灌注、玻璃體內(通過眼睛)、海綿體內注射(至陰莖基部內)、陰道內投予、子宮內、羊膜外(extra-amniotic)投予、經皮(經由完整皮膚擴散以供全身性分布)、經黏膜(經由黏膜擴散)、吸入(直接鼻吸(snorting))、舌下、唇下、灌腸、眼藥水(至結膜上)、或滴耳劑。在具體實施態樣中，組成物可以能使彼等穿過血腦障壁、血管障壁、或其他上皮障壁之方式投予。

[0121] 本文所述之調配物在適於投予有需要之個體的藥物載體中含有有效的共軛物或粒子。該等調配物可非經腸(例如藉由注射或灌注)投予。該等調配物或其變化可以任何方式投予，包括經腸、局部(例如，至眼睛)、或經由肺部投予。在一些實施態樣中，該等調配物係局部投予。

#### A. 非經腸調配物

[0122] 共軛物或粒子可針對非經腸遞輸(諸如注射或灌注)調配成溶液、懸浮液或乳液形式。該調配物可全身性、局部或直接投予至待治療之器官或組織。

[0123] 非經腸調配物可使用本技術中之已知技術製備成水性組成物。通常，此等組成物可製備成可注射調配物，例如，溶液或懸浮液；適於用以在注射前添加回溶介

質製備溶液或懸浮液之固體形式；乳液，諸如油包水(w/o)乳液、水包油(o/w)乳液、及其微乳液、脂質體、或乳液體(emulsome)。

[0124] 載體可為含有例如下列之溶劑或分散介質：水、乙醇、一或多種多元醇(例如，甘油、丙二醇、及液態聚乙二醇)、油，諸如植物油(例如，花生油、玉米油、芝麻油等)、及其組合。適當流性可藉由例如使用塗層(諸如卵磷脂)、在分散液情況下藉由維持所需之粒子大小，及/或藉由使用界面活性劑而加以維持。在一些情況下，包括等滲壓劑，例如一或多種糖、氯化鈉、或其他本技術中已知的適合用劑。

[0125] 共軛物或粒子之溶液及分散液可在水或其他溶劑或分散介質中與一或多種藥物上可接受之賦形劑(包括但不局限於界面活性劑、分散劑、乳化劑、pH調整劑、及其組合)適當混合而製備。

[0126] 適用之界面活性劑可為陰離子、陽離子、兩性或非離子表面活性劑。適用之陰離子界面活性劑包括但不局限於含有羧酸根、磺酸根及硫酸根離子者。陰離子界面活性劑之實例包括長鏈磺酸烷酯及磺酸烷基芳酯之鈉鹽、鉀鹽、銨鹽，諸如十二基苯磺酸鈉；二烷基磺琥珀酸鈉，諸如十二基苯磺酸鈉；二烷基磺琥珀酸鈉，諸如雙(2-乙基硫氧基)磺琥珀酸鈉(sodium bis-(2-ethylthioxy)-sulfosuccinate)；及硫酸烷酯，諸如硫酸月桂酯鈉。陽離子界面活性劑包括但不局限於四級銨化合物，諸如氯化烷

基二甲基苄基銨、氯化苄銨、溴化十六烷基三甲銨、氯化硬脂基二甲基苄基銨、聚氧乙烯及椰油胺 (coconut amine)。非離子界面活性劑之實例包括單硬脂酸乙二醇酯、肉豆蔻酸丙二醇酯、單硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、聚甘油基-4油酸酯、去水山梨醇丙烯酸酯、蔗糖丙烯酸酯、PEG-150月桂酸酯、PEG-400單月桂酸酯、聚氧乙烯單月桂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧乙烯辛基苯基醚、PEG-1000鯨蠟基醚、聚氧乙烯十三基醚、聚丙二醇丁基醚、Poloxamer® 401、硬脂醯基單異丙醇醯胺、及聚氧乙烯氫化牛脂醯胺。兩性界面活性劑之實例包括N-十二基- $\beta$ -丙胺酸鈉、N-月桂基- $\beta$ -亞胺基二丙酸鈉、肉豆蔻兩性乙酸鹽 (myristoamphoacetate)、月桂基甜菜鹼及月桂基磺基甜菜鹼 (lauryl sulfobetaine)。

[0127] 該調配物可含有防腐劑以防止微生物生長。適用之防腐劑包括但不局限於對羥苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、及乙汞硫柳酸鈉。該調配物亦可含有抗氧化劑以防止活性劑或粒子劣化。

[0128] 該調配物於回溶時通常經緩衝至 pH 為 3 至 8 以供非經腸投予。適用之緩衝劑包括但不局限於磷酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、及檸檬酸鹽緩衝劑。若使用 10% 蔗糖或 5% 右旋糖，可不需要緩衝劑。

[0129] 水溶性聚合物經常用於供非經腸投予的調配物。適用之水溶性聚合物包括但不局限於聚乙烯吡咯酮、聚葡萄糖、羧甲基纖維素、及聚乙二醇。

[0130] 可注射溶液可藉由將在適當溶劑或分散介質中之所希望量的共軛物或粒子與一或多種上列賦形劑結合，視需要接著過濾滅菌來製備。通常，分散液係藉由將各種經滅菌共軛物或粒子結合至含有基礎分散介質及來自上列之所需的其他成分之滅菌載劑中而製備。在用於製備滅菌可注射溶液之滅菌粉末的情況下，製備方法之實例包括真空乾燥及冷凍乾燥技術，其自先前滅菌過濾之溶液產生該粒子加上任何額外所需之成分的粉末。該粉末可以粒子性質為多孔的方式製備，此可提高該粒子的溶解作用。本技術中已知製造多孔粒子之方法。

[0131] 用於非經腸投予之藥物調配物可呈共軛物或自一或多種聚合物-藥物共軛物所形成的粒子之滅菌溶液或懸浮液的形式。可接受之溶劑包括，例如，水、林格氏液、磷酸鹽緩衝之鹽水(PBS)、及等滲壓氯化鈉溶液。該調配物亦可為在非毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑(諸如1,3-丁二醇)中的滅菌溶液、懸浮液、或乳液。

[0132] 在一些實例中，該調配物係呈液體形式分配或包裝。或者，用於非經腸投予之調配物可呈固體包裝，其係例如藉由將適用之液態調配物凍乾所獲得。該固體可在投予之前用適當載體或稀釋劑回溶。

[0133] 用於非經腸投予之溶液、懸浮液、或乳液可用維持適於眼部投予之pH必要的有效量緩衝劑予以緩衝。適用之緩衝劑為熟習本領域之人士熟知，且一些有用的緩衝劑實例為乙酸鹽、硼酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽、及磷酸

鹽緩衝劑。

[0134] 用於非經腸投予之溶液、懸浮液、或乳液亦可含有一或多種張力劑以調整調配物之等滲壓範圍。適用之張力劑在本技術中為人熟知且一些實例包括甘油、蔗糖、右旋糖、甘露醇、山梨醇、氯化鈉、及其他電解質。

[0135] 用於非經腸投予之溶液、懸浮液、或乳液亦可含有一或多種防腐劑以防止眼用製劑之細菌污染。適用之防腐劑在本技術中已知，且包括聚六亞甲基雙胍(PHMB)、氯化烷基二甲基苄基銨(BAK)、經安定之氧氯複合物(oxychloro complexe)(亦已知為Purite®)、乙酸苯基汞、氯丁醇、山梨酸、氯己定、苯甲醇、對羥苯甲酸酯、乙汞硫柳酸鈉、及其混合物。

[0136] 用於非經腸投予之溶液、懸浮液、或乳液亦可含有一或多種本技術中已知的賦形劑，諸如分散劑、濕潤劑、及懸浮劑。

## B. 黏膜局部調配物

[0137] 共軛物或粒子可調配以供黏膜表面之局部投予。適於局部投予之劑型包括乳霜、油膏、軟膏(salve)、噴劑、凝膠、洗劑、乳液、液體、及經皮貼片。該調配物可調配以供經黏膜經上皮、或經內皮投予。該組成物含有一或多種化學穿透增強劑、膜滲透性劑、膜輸送劑、潤滑劑、界面活性劑、安定劑、及其組合。在一些實施態樣中，該共軛物或粒子可呈液態調配物(諸如溶液或懸浮

液)、半固態調配物(諸如洗劑或油膏)、或固態調配物形式投予。在一些實施態樣中，該輓或粒子係調配成液體，包括溶液及懸浮液，諸如眼藥水，或半固態調配物，以用於黏膜，諸如眼睛或陰道或直腸。

[0138] 「界面活性劑」為降低表面張力從而提高產物之乳化、發泡、分散、展布及濕潤性質的表面活性劑。適用之非離子界面活性劑包括乳化蠟、單油酸甘油酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚山梨醇酯、去水山梨醇酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、環糊精、單硬脂酸甘油酯、泊洛沙姆(poloxamer)、普維酮(povidone)及其組合。在一實施態樣中，該非離子界面活性劑為硬酯醇。

[0139] 「乳化劑」為促進一種液體懸浮於另一液體中並促進形成油及水之安定混合物、或乳液的表面活性物質。常用乳化劑為：金屬皂、特定動物及植物油、及各種不同極性化合物。適用之乳化劑包括阿拉伯膠、陰離子乳化蠟、硬脂酸鈣、卡波姆、鯨蠟硬脂醇、鯨臘醇、膽固醇、二乙醇胺、棕櫚硬脂酸乙二醇酯、單硬脂酸甘油酯、單油酸甘油酯、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素(hypromellose)、羊毛脂(含水)、羊毛脂醇、卵磷脂、中鏈三甘油酯、甲基纖維素、礦油及羊毛脂醇、磷酸二氫鈉、單乙醇胺、非離子乳化蠟、油酸、泊洛沙姆、泊洛沙姆類、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、藻酸丙二醇酯、自乳化單硬脂酸甘油酯、檸檬酸鈉去水物、硫酸月桂

酯鈉、去水山梨醇酯、硬脂酸、葵花油、黃耆樹膠、三乙醇胺、黃原膠及其組合。在一實施態樣中，該乳化劑為硬脂酸甘油酯。

[0140] 本技術中已知穿透增強劑之適用之類別且包括但不局限於脂肪醇、脂肪酸酯、脂肪酸、脂肪醇醚、胺基酸、磷脂、卵磷脂、膽酸鹽、酶、胺及醯胺、錯合劑(脂質體、環糊精、經改質纖維素、及二醯亞胺)、巨環諸如巨環內酯、酮、及酞及環脲、界面活性劑、N-甲基吡咯啉酮及其衍生物、DMSO及相關化合物、離子化合物、月桂氮酮(azone)及相關化合物、及溶劑諸如醇、酮醯胺、多元醇(例如二醇)。本技術已知此等類之實例。

## 給藥

[0141] 本發明提供包含將共軛物或含本文所述之共軛物的粒子投予有需要之個體的方法。共軛物或含本文所述之共軛物的粒子可使用有效預防或治療或成像疾病、病症、及/或病況(例如，與工作記憶缺失相關之疾病、病症、及/或病況)的任何數量或任何投予途徑投予個體。個體所需之精確量各不相同，視於個體之物種、年齡、及一般狀態、特定組成物、其投予模式、其活性模式等而定。

[0142] 基於容易投予及劑量之均勻性，本發明之組成物通常係調配成劑量單位形式。然而，將理解本發明之組成物的總每日使用量可由主治醫生在合理醫學判斷範圍內決定。任何特別病患之特殊治療有效、預防有效、或適

當成像劑量水準將視各種因素而定，該等因素包括：正在治療之病症及該病症的嚴重度；所使用之特殊化合物的活性；所使用之特殊組成物；病患的年齡、體重、一般健康、性別及飲食；所使用之特殊化合物的投予時間、投予途徑、及排泄速率；治療之持續時間；與所使用之特殊化合物組合或重合使用的藥物等在醫療技術中為人熟知之因素。

[0143] 在一些實施態樣中，本發明之組成物可以足以每日遞輸約0.0001 mg/kg至約100 mg/kg、約0.001 mg/kg至約0.05 mg/kg、約0.005 mg/kg至約0.05 mg/kg、約0.001 mg/kg至約0.005 mg/kg、約0.05 mg/kg至約0.5 mg/kg、約0.01 mg/kg至約50 mg/kg、約0.1 mg/kg至約40 mg/kg、約0.5 mg/kg至約30 mg/kg、約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約10 mg/kg、或約1 mg/kg至約25 mg/kg個體體重之劑量水準投予，一天一或多次，以獲得所希望的治療、診斷、預防、或成像效果。所希望劑量可一天遞輸三次、一天兩次、一天一次、每隔一天一次、每三天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次、或每四週一次。在一些實施態樣中，所希望劑量可使用多次投予(例如二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、或更多次投予)遞輸。當使用多次投予時，可使用分次給藥方案，諸如本文所述者。

[0144] 在一些實施態樣中，共軛物57及/或其藥物上可接受之鹽係以介於約1 mg至約50mg，諸如約1 mg、2

mg、4 mg、6 mg、8 mg、10 mg、12 mg、14 mg、16 mg、18 mg、20 mg、22 mg、24 mg、26 mg、28 mg、30 mg、32 mg、34 mg、36 mg、38 mg、40 mg、42 mg、44 mg、46 mg、48 mg、或50 mg之劑量投予。在一些實施態樣中，共軛物57及/或其藥物上可接受之鹽係以約18 mg至約50 mg或約25 mg至約50 mg之劑量投予。在一些實施態樣中，共軛物57及/或其藥物上可接受之鹽係以約25 mg之劑量投予。在一些實施態樣中，共軛物57及/或其藥物上可接受之鹽係以25 mg之劑量投予。

[0145] 本發明之共軛物或粒子在藥物組成物中的濃度可介於約0.01 mg/mL至約50 mg/mL、約0.1 mg/mL至約25 mg/mL、約0.5 mg/mL至約10 mg/mL、或約1 mg/mL至約5 mg/mL。

[0146] 如本文所使用，「分次劑量」係將單一單位劑量或總每日劑量分成二或更多劑，例如單一單位劑量投予二或更多次。如本文所使用，「單一單位劑量」係以一劑量/一次/單一途徑/單一接觸點投予(即，單一投予事件)之任何治療劑量。如本文所使用，「總每日劑量」為在24小時期間給予或處方的量。其可作為單一單位劑量投予。在一實施態樣中，本發明之單順丁烯二亞醯胺化合物係以分次劑量投予個體。該單順丁烯二亞醯胺化合物可僅調配於緩衝劑中或調配於本文所述之調配物中。

## 劑型

[0147] 本文所述之藥物組成物可調配成本文所述之劑型，諸如局部、鼻內、氣管內，或可注射(例如，靜脈內、眼內、玻璃體內、肌內、心內、腹膜內、皮下)。

### 液態劑型

[0148] 用於非經腸投予之液態劑型包括但不局限於藥物上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿、及/或酞劑。除了活性成分之外，液態劑型可包含本技術中常用之惰性稀釋劑，包括但不局限於水或其他溶劑、溶解劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特別是，棉籽、花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻、及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及去水山梨醇之脂肪酸酯、及其混合物。在用於非經腸投予之特定實施態樣中，組成物可與溶解劑，諸如 CREMOPHOR®、醇、油、經改質油、二醇、聚山梨醇酯、環糊精、聚合物、及/或其組合混合。

### 可注射

[0149] 可注射製劑，例如，滅菌可注射水性或含油懸浮液可根據已知技術調配，及可包括適用之分散劑、濕潤劑、及/或懸浮劑。滅菌可注射製劑可為在非毒性非經腸可接受稀釋劑及/或溶劑中之滅菌可注射溶液、懸浮液、及/或乳液，例如，於1,3-丁二醇中之溶液。在可使用

之可接受之載劑及溶劑當中，包括但不局限於水、林格氏液、U.S.P.、及等滲壓氯化鈉溶液。滅菌不揮發油慣用作溶劑或懸浮介質。為此目的，任何溫和(bland)不揮發油均可使用，包括合成單甘油酯或二甘油酯。脂肪酸，諸如油酸可用於可注射製劑之製備。

[0150] 可注射調配物可例如藉由通過細菌保留過濾裝置過濾，及/或藉由在使用前結合呈可溶解或分散於滅菌水或其他滅菌可注射介質中之滅菌固態組成物形式的滅菌劑而滅菌。

[0151] 為了延長活性成分之效果，較佳係減緩自皮下或肌肉注射之活性成分的吸收。此可以藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶材料的液態懸浮液而達成。然後，單順丁烯二亞醯胺化合物的吸收速率係視其溶解速率而定，然後可視結晶大小與結晶形而定。或者，延緩吸收非經腸投予的單順丁烯二亞醯胺化合物可藉由將單順丁烯二亞醯胺溶解或懸浮在油性載劑中而達成。可注射貯存庫形式(injectable depot form)可藉由將單順丁烯二亞醯胺化合物之微膠囊基質形成於可生物降解之聚合物(諸如聚乳交酯-聚乙交酯)中而製得。單順丁烯二亞醯胺化合物釋放速率可視單順丁烯二亞醯胺化合物對聚合物之比率以及所使用之特定聚合物的性質而加以控制。其他可生物降解之聚合物的實例包括但不局限於聚(原酯)及聚(酐)。貯存庫可注射調配物可藉由將單順丁烯二亞醯胺化合物截留在可與體組織相容的脂質體或微乳液中而製備。

## 肺部

[0152] 本文所述之可用於肺部遞輸的調配物亦可用於藥物組成物之鼻內遞輸。適用於鼻內投予之另一調配物可為包含活性成分且具有約0.2  $\mu\text{m}$ 至500  $\mu\text{m}$ 之平均粒子的粗粉末。此種調配物可以採用嗅吸之方式，即，藉由自保持接近鼻子之粉末容器經由鼻道快速吸入的方式投予。

[0153] 適於鼻腔投予之調配物可例如包含約少至0.1% (w/w)及多至100% (w/w)之活性成分，及可包含本文所述之另外成分的一或多者。藥物組成物可以適於頰內投予之調配物形式製備、包裝及/或銷售。此等調配物可為例如呈使用慣用方法製成之錠劑及/或口含錠形式，及例如含有約0.1%至20% (w/w)活性成分，其中其餘部分可包含口服可溶解及/或可降解組成物，及隨意的一或多種本文所述的另外成分。或者，適於頰內投予之調配物可包括包含活性成分之粉末及/或氣溶膠化及/或霧化溶液及/或懸浮液。當此等粉末化、氣溶膠化、及/或氣溶膠化調配物分散時，其具有範圍在約0.1 nm至約200 nm之平均粒子及/或液滴大小，及可另外包含本文所述之任何另外成分的一或多者。

[0154] 藥劑調配及/或製造中的一般考量可見例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第21版，Lippincott Williams & Wilkins, 2005 (以全文引用方式併入本文中)。

## 塗層或殼

[0155] 錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑、及顆粒可用塗層及殼製備，諸如腸衣塗層及藥物調配技術中熟知的其他塗層。彼等可隨意地包含不透明劑，且可為僅在或優先在腸道特定部分中隨意地以延緩方式釋放該(等)活性成份。可使用之包埋組成物實例包括聚合物質與蠟。相似類型之固態組成物可用作使用賦形劑(諸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等)的軟與硬填充明膠膠囊之填料。

## IV.製造粒子的方法

[0156] 在各種不同實施態樣中，製造該粒子之方法包括提供共軛物；提供用於形成粒子之基礎組分，諸如PLA-PEG或PLGA-PEG；在有機溶液中組合該共軛物及該基礎組分以形成第一有機相；及組合該第一有機相與第一水溶液以形成第二相；乳化該第二相以形成乳液相；及回收粒子。在各種不同實施態樣中，該乳液相另外經均質化。

[0157] 在一些實施態樣中，該第一相包括約5至約50重量%，例如約1至約40%固體、或約5至約30%固體，例如約5%、10%、15%、及20%之該共軛物及該基礎組分。在特定實施態樣中，該第一相包括約5重量%之該共軛物及該基礎組分。在各種不同實施態樣中，該有機相包含乙腈、四氫呋喃、乙酸乙酯、異丙醇、乙酸異丙酯、二甲

基甲醯胺、二氯甲烷(methylene chloride)、二氯甲烷(dichloromethane)、氯仿、丙酮、苯甲醇、TWEEN® 80、SPAN® 80、或其組合。在一些實施態樣中，該有機相包括苯甲醇、乙酸乙酯、或其組合。

[0158] 在各種不同實施態樣中，該水溶液包括水、膽酸鈉、乙酸乙酯、或苯甲醇。在各種不同實施態樣中，界面活性劑係添加至該第一相、該第二相或二者中。在一些實例中，界面活性劑可作為本文所揭示之組成物的乳化劑或安定劑。適用之界面活性劑可為陽離子界面活性劑、陰離子界面活性劑、或非離子界面活性劑。在一些實施態樣中，適於製造本文所述之組成物的界面活性劑包括去水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯及聚氧乙烯硬脂酸酯。此等脂肪酸酯非離子界面活性劑之實例為TWEEN® 80、SPAN® 80、及來自ICI之MYJ®界面活性劑。SPAN®界面活性劑包括C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>去水山梨醇單酯。TWEEN®界面活性劑包括聚(環氧乙烷)C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>去水山梨醇單酯。MYJ®界面活性劑包括聚(環氧乙烷)硬脂酸酯。在特定實施態樣中，水溶液亦包含界面活性劑(例如，乳化劑)，包括聚山梨醇酯。例如，該水溶液可包括聚山梨醇酯80。在一些實施態樣中，適用之界面活性劑包括脂質系界面活性劑。例如，該組成物可包括1,2-二己醯基-sn-甘油-3-磷膽鹼、1,2-二庚醯基-sn-甘油-3-磷膽鹼、PEG化之1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷乙醇胺(包括PEG5000-DSPE)、PEG化之1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷乙醇胺(包括

1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-5000] (銨鹽))。

[0159] 將該第二相乳化以形成乳液相可以一或兩個乳化步驟進行。例如，可製備初生乳液(primary emulsion)，然後乳化以形成細微乳液(fine emulsion)。該初生乳液可例如使用高速均質機、探針式超音波振盪器(probe sonicator)、攪拌棒或定子轉子均質機簡單混合而形成。該初生乳液可經由使用例如探針式超音波振盪器或高壓均質機(例如藉由通過均質機)而形成細微乳液。例如，當使用高壓均質機時，所使用之壓力可為約4000至約8000 psi、約4000至約5000 psi、或4000或5000 psi。

[0160] 會需要溶劑蒸發或稀釋以完成溶劑之萃取及固化粒子。為了更佳地控制萃取動力學及更可調整製程，可使用經由水淬之溶劑稀釋。例如，可將乳液稀釋於冷水中至足以溶解所有有機溶劑以形成淬滅相的濃度。淬滅可至少部分在約5°C或更低之溫度下進行。例如，在淬滅中所使用的水可為低於室溫之溫度(例如，約0至約10°C、或約0至約5°C)。

[0161] 在各種不同實施態樣中，該粒子係藉由過濾回收。例如，可使用超濾膜。範例過濾作用可使用切向流過濾系統進行。例如，藉由使用孔徑適於保留粒子同時能使溶質、微胞及有機溶劑通過的膜，可選擇性分離粒子。可使用截留分子量(molecular weight cut-off)為約300至500 kDa (-5至25 nm)之範例膜。

[0162] 在各種不同實施態樣中，在一些實例中，粒子係經冷凍乾燥或凍乾以延長其儲放壽命。在一些實施態樣中，該組成物亦包括凍乾保護劑(lyoprotectant)。在特定實施態樣中，凍乾保護劑係選自糖、多元醇、或其衍生物。在一些實施態樣中，凍乾保護劑係選自單醣、雙醣、或其混合物。例如，凍乾保護劑可為蔗糖、乳酮糖、海藻糖、乳糖、葡萄糖、麥芽糖、甘露醇、纖維雙醣、或其混合物。

[0163] 提供製造含有一或多種共軛物之方法。粒子可為聚合物粒子、脂質粒子、或其組合。本文所述之各種不同方法可加以調整以控制粒子的大小及組成，例如一些方法最適於製備微粒子，而其他方式更適於製備粒子。具有所述特徵之製備粒子的方法之選擇可由技術人士進行而不需要不必要的實驗。

#### i. 聚合物粒子

[0164] 製造聚合物粒子之方法在本技術中已知。聚合物粒子可使用本技術中已知之任何適用方法製備。常用微包囊化技術包括但不局限於噴霧乾燥、界面聚合、熱熔包囊化、相分離包囊化(自發性乳液微包囊化、溶劑蒸發微包囊化、及溶劑去除微包囊化)、凝聚作用、低溫微球體形成、及相轉變奈米包囊化(PIN)。該等方法之簡單概要示於下文。

### 1. 噴霧乾燥

[0165] 使用噴霧乾燥技術形成聚合物粒子之方法係描述於美國專利6,620,617號。在該方法中，將聚合物溶解於有機溶劑(諸如二氯甲烷)或水中。將待結合於粒子中之已知量的一或多種共軛物或另外的活性劑懸浮(在不可溶活性劑的情況下)或共溶解(在可溶性活性劑的情況下)於聚合物溶液中。溶液或分散液係藉由壓縮空氣流驅動泵送通過微粉化噴嘴，且將所得之氣溶膠懸浮於經加熱之空氣旋風中，使溶劑自微液滴蒸發，而形成粒子。使用該方法可獲得範圍介於0.1至10微米之微球體/奈米球體。

### 2. 界面聚合

[0166] 亦可使用界面聚合囊封一或多種共軛物及/或活性劑。使用該方法，將單體及共軛物或活性劑溶解於溶劑中。將第二單體溶解於與第一溶劑不溶混的第二溶劑(通常為水性)。經由在該第二溶劑中攪拌，藉由將第一溶液懸浮而形成乳液。一旦該乳液安定，於水相中添加引發劑以在乳液各液滴界面造成界面聚合。

### 3. 熱熔微包囊化

[0167] 微球體可使用如 Mathiowitz 等人之 *Reactive Polymers*, 6:275 (1987)中所述的熱熔微包囊化法自諸如聚酯及聚酸酐之聚合物形成。在一些實施態樣中，運用該方法，使用分子量介於3,000至75,000道耳頓之聚合物。在該

方法中，先將聚合物熔融，然後與已篩選至小於50微米的待結合一或多種活性劑之固態粒子混合。將該混合物懸浮於不溶混溶劑(如矽油)，且在持續攪拌下，加熱至高於該聚合物之熔點5°C。一旦乳液安定，將其冷卻至該聚合物粒子固化。所得之微球體係藉由用石油醚傾析清洗而產生自油流動的粉末。

#### 4. 相分離微包囊化

[0168] 在相分離微包囊化技術中，攪拌聚合物溶液，隨意地在一或多種待囊封之活性劑存在下進行。在持續經由攪拌均勻懸浮該材料的同時，將該聚合物的非溶劑緩慢添加至該溶液以降低該聚合物的溶解度。視該聚合物在該溶劑及非溶劑中之溶解度而定，該聚合物沉澱或相分離成聚合物富集及聚合物貧乏相。在適當條件下，該聚合物富集相中之聚合物將遷移至與連續相的界面，以外聚合物殼將活性劑囊封在液滴中。

##### a. 自發性乳液微包囊化

[0169] 自發性乳化涉及藉由改變溫度、蒸發溶劑、或添加化學交聯劑將上述形成之經乳化液態聚合物液滴固化。囊封劑之物理及化學性質、以及一或多種隨意地結合至初生粒子中之活性劑的性質決定適當的包囊化方法。諸如疏水性、分子量、化學安定性及熱安定性等因子影響包囊化。

#### b. 溶劑蒸發微包囊化

[0170] 使用溶劑蒸發技術形成微球體之方法係描述於 Mathiowitz 等人之 *J. Scanning Microscopy*, 4:329 (1990); Beck 等人之 *Fertil. Steril.*, 31:545 (1979); Beck 等人之 *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135(3) (1979); Benita 等人之 *J. Pharm. Sci.*, 73:1721 (1984); 及美國專利 3,960,757 號。將該聚合物溶解在揮發性有機溶劑，諸如二氯甲烷中。一或多種待結合之活性劑係隨意地添加至該溶液，且將該混合物懸浮於含有諸如聚(乙烯醇)之表面活性劑的水溶液中。攪拌所得之乳液直到大部分有機溶劑蒸發為止，留下固態微粒子/奈米粒子。該方法可用於相對安定的聚合物，如聚酯及聚苯乙烯。

#### c. 溶劑去除微包囊化

[0171] 該溶劑去除微包囊化技術主要針對聚酸酐設計，且係描述於例如 WO 93/21906。在該方法中，將待結合物質分散或溶解於經選定聚合物於揮發性有機溶劑(諸如二氯甲烷)中之溶液中。該混合物係藉由在有機油(諸如矽油)中攪拌而懸浮，形成乳液。藉由該製程可獲得範圍介於 1 至 300 微米的微球體。可結合於微球體中之物質包括藥物、殺蟲劑、營養物、成像劑、及金屬化合物。

### 5. 凝聚作用

[0172] 使用凝聚作用技術之各種物質的包囊化製程

在本技術中已知，例如見 GB-B-929 406；GB-B-929 401；及美國專利 3,266,987 號、4,794,000 號、及 4,460,563 號。凝聚作用涉及巨分子溶液分離成兩個不溶混液相。一個相為緻密凝聚相，其含有高濃度該聚合物囊封劑(及隨意的一或多種活性劑)，而第二相含有低濃度該聚合物。在緻密凝聚相內，該聚合物囊封劑形成奈米級或微米級液滴。凝聚作用可藉由溫度改變、添加非溶劑或添加微鹽(micro-salt)(簡單凝聚作用)、或藉由添加其他聚合物而引發，從而形成互聚物錯合物(錯合凝聚作用)。

## 6. 微球體之低溫鑄製

[0173] 非常低溫鑄製控制釋放粒子之方法係描述於美國專利 5,019,400 號。該方法中，將聚合物溶解於隨意地具有一或多種溶解或分散之活性劑的溶劑中。然後在低於使該聚合物液滴凝固之該聚合物物質溶液的凝固點之溫度下將該混合物霧化至含有液態非溶劑的容器中。當該液滴及該聚合物之非溶劑回溫時，該液滴中之溶劑解凍，並萃取至該非溶劑中，導致該微球體硬化。

## 7. 相轉變奈米包囊化(PIN)

[0174] 粒子亦可使用相轉變奈米包囊化(PIN)法形成，其中將聚合物溶解於「良好」溶劑中，將待結合之物質(諸如藥物)的細微粒子混合或溶解於該聚合物溶液，並將該混合物倒入該聚合物之強非溶劑，以在適宜條件下自

發性地產生聚合物微球體，其中該聚合物係經該粒子塗布或該粒子分散於該聚合物中。詳見美國專利6,143,211號。所使用之方法可用以製造在廣泛大小範圍(例如約100奈米至約10微米)之奈米粒子及微米單分散群體。

[0175] 有利的，乳液不需要在沉澱之前形成。該方法可用以自熱塑性聚合物形成微球體。

## 8. 乳液法

[0176] 在一些實施態樣中，粒子係使用乳液溶劑蒸發法製備。例如，將聚合物材料溶解於水不溶混有機溶劑，並與藥物溶液或藥物溶液之組合物混合。在一些實施態樣中，將待囊封之治療、預防、或診斷劑的溶液與該聚合物溶液混合。該聚合物可為但不局限於下列之一或多者：PLA、PGA、PCL、其共聚物、聚丙烯酸酯、上述PEG化聚合物。藥物分子可包括一或多種如上述之共軛物及一或多種另外的活性劑。該水不溶混有機溶劑可為但不局限於下列之一或多者：氯仿、二氯甲烷、及醯基乙酸(acyl acetate)。該藥物可溶解於但不局限於下列之一或多者：丙酮、乙醇、甲醇、異丙醇、乙腈及二甲亞砜(DMSO)。

[0177] 將水溶液添加至所得之聚合物溶液中以藉由乳化產生乳液溶液。該乳化技術可為但不局限於探針式音波振盪或經由均質機均質。

## 9. 奈米沉澱(Nanoprecipitation)

[0178] 在另一實施態樣中，含有奈米粒子之共軛物係使用奈米沉澱法或微流體裝置製備。該含有聚合物材料之共軛物與藥物或藥物組合物係在隨意地含有另外的聚合物之水可溶混有機溶劑中混合。該另外的聚合物可為但不局限於下列之一或多者：PLA、PGA、PCL、其共聚物、聚丙烯酸酯、上述PEG化聚合物。該水可溶混有機溶劑可為但不局限於下列之一或多者：丙酮、乙醇、甲醇、異丙醇、乙腈及二甲亞砜(DMSO)。然後將所得之混合物溶液添加至聚合物非溶劑，諸如水溶液，以產生奈米粒子溶液。

## 10. 微流體

[0179] 使用微流體製造粒子之方法在本技術中已知。適用之方法包括描述於美國專利申請案公開2010/0022680 A1號。通常，該微流體裝置包含至少兩個會聚至混合設備中之通道。該等通道通常係藉由微影術、蝕刻、壓紋、或模製聚合物表面所形成。將流體來源附接至各通道，並施加壓力至該來源以在該通道中造成流體流。壓力可藉由注射器、泵、及/或重力施加。具有聚合物、標靶部分、脂質、藥物、有效負載等之溶液的入口流會聚並混合，且將所得之混合物與聚合物非溶劑溶液組合以形成具有所希望大小及在表面上之部分的密度之粒子。藉由改變壓力及在入口通道中之流率以及流體來源之性質及組合，可製造具有可重現大小及結構的粒子。

## ii. 脂質粒子

[0180] 製造脂質粒子之方法在本技術中已知。脂質粒子可為使用本技術中已知之任何適用方法所製備的脂質微胞、脂質體、或固態脂質粒子。囊封活性劑之用於產生脂質粒子的常用技術包括但不局限於高壓均質技術、超臨界流體法、乳液法、溶劑擴散法、及噴霧乾燥。該等方法之簡單概要示於下文。

### 1. 高壓均質(HPH)法

[0181] 高壓均質係可靠且有利之技術，其用於製造具有窄大小分布之較小脂質粒子，包括脂質微胞、脂質體、及固態脂質粒子。高壓均質機以高壓(100至2000巴)將液體推過窄間隙(在數微米之範圍)。該流體可含在室溫為液態之脂質在室溫下為固態之脂質的熔體。該流體在非常短的距離上加速至非常高速度(超過1000 Km/h)。此產生破壞該粒子的高剪應力及空泡化力，通常使之降至次微米範圍。通常使用5至10%之脂質含量，但亦已預期至高達40%之脂質含量。

[0182] HPH之兩種途徑為熱均質作用及冷均質作用，此係以將藥物混入大量脂質溶液或熔體的相同概念運作。

#### a. 熱均質作用：

[0183] 熱均質作用係在高於脂質的熔點之溫度下進行，因此可視為乳液之均質作用。承載藥物之脂質熔體及

水性乳化劑相的預乳液係藉由高剪切混合獲得。預乳液之 HPH 係在高於該脂質的熔點溫度下進行。參數(包括溫度、壓力、及回合次數)之數值可經調整以製造具有所希望大小的脂質粒子。通常，較高溫度因內相之黏度降低而造成較低粒度。然而，高溫提高藥物及載體的劣化速率。提高均質壓力或回合次數經常因粒子的高動能而造成粒度增加。

#### b.冷均質作用

[0184] 已發展冷均質作用作為熱均質作用的替代方案。冷均質作用不會遭遇諸如溫度引發之藥物劣化或在均質期間藥物分布至水相中的問題。該冷均質作用特別可用於固態脂質粒子，但可在少許修改情況下應用以製造脂質體及脂質微胞。在該技術中，將含藥物之脂質熔體冷卻，將固態脂質研磨成脂質微粒子且將該等脂質微粒子分散於冷界面活性劑溶液中，產生預懸浮液。該預懸浮液係在室溫或低於室溫下均質，其中重力強到足以使該等脂質微粒子直接破裂成固態脂質奈米粒子。

## 2. 超音波處理/高速均質法

[0185] 脂質粒子，包括脂質微胞、脂質體、及固態脂質粒子，可藉由超音波處理/高速均質作用製備。超音波處理及高速均質作用二者的組合特別可用於製造較小脂質粒子。藉由該方法形成大小範圍為 10 nm 至 200 nm，例

如 50 nm至 100 nm之脂質體。

### 3. 溶劑蒸發法

[0186] 脂質粒子可藉由溶劑蒸發途徑製備。將親脂性材料溶解於在水相中乳化之水不溶混有機溶劑(例如，環己烷)中。在蒸發該溶劑時，藉由該脂質在水性介質中沉澱而形成粒子分散液。諸如溫度、壓力、溶劑之選擇等參數可用以控制粒度及分布。溶劑蒸發速率可經由提高/降低壓力或提高/降低溫度來調整。

### 4. 溶劑乳化-擴散法

[0187] 脂質粒子可藉由溶劑乳化-擴散法製備。首先，將該脂質溶解於有機相(諸如乙醇及丙酮)中。使用酸性水相調整 $\zeta$ 電位以引發脂質凝聚作用。連續流模式容許水及醇持續擴散，降低脂質溶解度，此導致熱力不安定性並產生脂質體。

### 5. 超臨界流體法

[0188] 脂質粒子，包括脂質體及固態脂質粒子，可自超臨界流體法製備。超臨界流體途徑具有置換或降低其他製備方法中所使用之有機溶劑的量之優點。待囊封之脂質、活性劑、以及賦形劑可在高壓下於超臨界溶劑中溶劑合(solvated)。超臨界溶劑最常為 $\text{CO}_2$ ，惟可使用本技術中已知的其他超臨界溶劑。為了提高該脂質的溶解度，可使

用少量共溶劑。乙醇為常用共溶劑，惟可使用其他少量通常被視為對調配物而言安全的有機溶劑。脂質粒子、脂質微胞、脂質體、或固態脂質粒子可藉由使超臨界溶液膨脹或藉由注入非溶劑水相中而獲得。粒子形成及大小分布可藉由調整超臨界溶劑、共溶劑、非溶劑、溫度、壓力等來控制。

## 6. 以微乳液為基礎之方法

[0189] 本技術中已知用於製造脂質粒子的以微乳液為基礎之方法。此等方法係根據多相(通常為兩相)系統之稀釋。製造脂質粒子之乳液法通常涉及經由將少量水性介質添加至較大體積之含有該脂質的不溶混有機溶液而形成油包水乳液。攪動該混合物以將該水性介質呈微小液滴形式分散遍布在該有機溶劑中，且該脂質本身在該有機相及水相之間的邊界對準成單層。液滴之大小係由壓力、溫度、所施加之攪動及存在之脂質的量所控制。

[0190] 油包水乳液可經由形成雙重乳液而轉變成脂質體懸浮液。在雙重乳液中，將含有水液滴之有機溶液添加至大體積之水性介質並攪動之，產生水包油包水乳液。所形成之脂質粒子的大小及類型可藉由脂質、溫度、壓力、共界面活性劑、溶劑等之選擇及量來控制。

## 7. 噴霧乾燥法

[0191] 可使用與上述製造聚合物粒子者相似的噴霧

乾燥法來產生固態脂質粒子。通常，該方法係採用熔點高於70℃的脂質。

[0192] 在一些實施態樣中，使用水包單一油之乳液法可本發明之共軛物囊封在聚合物粒子中。作為非限制性實例，將共軛物及適用之聚合物或嵌段共聚物或聚合物/嵌段共聚物的混合物溶解於有機溶劑，諸如但不局限於二氯甲烷(DCM)、乙酸乙酯(EtAc)或氯仿，以形成油相。共溶劑諸如但不局限於二甲基甲醯胺(DMF)、乙腈(CAN)或苯甲醇(BA)可用以控制粒子之大小及/或溶解共軛物。調配物中所使用之聚合物可包括但不局限於 PLA97-b-PEG5、PLA35-b-PEG5及PLA16-b-PEG5共聚物。

[0193] 在一些實施態樣中，粒子調配物可藉由改變本發明之共軛物的親脂性來製備。親脂性可藉由使用該共軛物與不同相對離子之疏水性離子對或疏水性離子配對(HIP)而改變。HIP改變本發明共軛物之溶解度。水溶度會降低及在有機相中之溶解度會提高。

[0194] 任何適用之用劑可用以提供相對離子以形成與本發明之共軛物的HIP錯合物。在一些實施態樣中，HIP錯合物可在調配物該粒子之前形成。

## V.使用共軛物及粒子之方法

[0195] 若情況適當，可投予本文所述之共軛物或粒子以治療任何過度增生疾病、代謝疾病、傳染病、或癌症。調配物可用於免疫作用。調配物可藉由注射、口服、

或局部投予，通常投予至黏膜表面(肺、鼻、口、頰內、舌下、陰道、直腸)或投予至眼睛(眼內或經眼)。

[0196] 在各種不同實施態樣中，提供治療罹患癌症之個體的方法，其中該方法包含將治療有效量之如本文所述的共軛物或粒子投予罹患癌症、疑似罹患癌症、或具有癌症素因之個體。根據本發明，癌症包括任何特徵為不受控制之細胞增生(例如過度增生)的疾病或病。癌症之特徵可為腫瘤，例如實性腫瘤或任何贅生物。

[0197] 在一些實施態樣中，癌症為實性腫瘤。大型藥物分子在實性腫瘤中的穿透有限。大型藥物分子之穿透緩慢。另一方面，小分子(諸如本發明之共軛物)可迅速且更深地穿透實性腫瘤。關於藥物之穿透深度，儘管較大分子具有更持久的藥物代謝動力學，但穿透得較少。諸如本發明共軛物之小分子穿透得較深。Dreher等人(Dreher等人之JNCI, vol.98(5):335 (2006)，其內容係以全文引用方式併入本文中)研究不同大小的聚葡萄糖至腫瘤異種移植物之穿透作用。如圖6(詳見本申請案之圖1)及Dreher之表1所彙總，分子量為3.3kDa或10kDa之聚葡萄糖顯示迅速深入穿透至腫瘤組織內(距離該腫瘤的血管表面>35um)。然而，40kDa、70kDa或2mDa大小之聚葡萄糖之穿透遠低於3.3kDa或10kDa之聚葡萄糖。70kDa之聚葡萄糖只到達距離腫瘤的血管表面約15um處。本發明之共軛物具有與3.3kDa及10kDa之聚葡萄糖相當的分子量，然而抗體藥物共軛物具有至少與70kDa之聚葡萄糖一般大的分子量。因此，本發明之共軛物

可深入且迅速地穿透入實性腫瘤的核心/中央。

[0198] 在一實施態樣中，本發明之共軛物到達實性腫瘤內距離腫瘤的血管表面至少約25  $\mu\text{m}$ 、約30  $\mu\text{m}$ 、約35  $\mu\text{m}$ 、約40  $\mu\text{m}$ 、約45  $\mu\text{m}$ 、約50  $\mu\text{m}$ 、約75  $\mu\text{m}$ 、約100  $\mu\text{m}$ 、約150  $\mu\text{m}$ 、約200  $\mu\text{m}$ 、約250  $\mu\text{m}$ 、約300  $\mu\text{m}$ 、約400  $\mu\text{m}$ 、約500  $\mu\text{m}$ 、約600  $\mu\text{m}$ 、約700  $\mu\text{m}$ 、約800  $\mu\text{m}$ 、約900  $\mu\text{m}$ 、約1000  $\mu\text{m}$ 、約1100  $\mu\text{m}$ 、約1200  $\mu\text{m}$ 、約1300  $\mu\text{m}$ 、約1400  $\mu\text{m}$ 或約1500  $\mu\text{m}$ 。零距離係定義為腫瘤之血管表面，且每一大於零之距離係定義為以立體量測距最接近血管表面之距離。

[0199] 在另一實施態樣中，本發明之共軛物穿透至腫瘤的核心。如本文所使用之腫瘤的「核心」係指腫瘤的中央區域。自腫瘤之核心區域的任何部分至腫瘤之血管表面的距離係介於該腫瘤之長度或寬度的約30%至約50%。自腫瘤之核心區域的任何部分至腫瘤之中心點的距離小於該腫瘤之長度或寬度的約20%。腫瘤之核心區域大略為該腫瘤的中心1/3。

[0200] 在另一實施態樣中，本發明之共軛物穿透至實性腫瘤的中間。如本文所使用之腫瘤的「中間」係指腫瘤的中間區域。自腫瘤之中間區域的任何部分至腫瘤之血管表面的距離係介於該腫瘤之長度或寬度的約15%與約30%之間。自腫瘤之中間區域的任何部分至腫瘤之中心點的距離係介於該腫瘤之長度或寬度的約20%至約35%。該腫瘤之中間區域大略介於該腫瘤的中心1/3與該腫瘤的外

1/3之間。

[0201] 在一些實施態樣中，個體或者沒有用該共軛物或粒子治療的適應症。在一些實施態樣中，方法包括使用癌症細胞，包括但不局限於哺乳動物癌症細胞。在一些實例中，哺乳動物癌症細胞為人類癌症細胞。

[0202] 在一些實施態樣中，已發現本教示之共軛物或粒子抑制癌症及/或腫瘤生長。彼等亦可降低包括細胞增生、侵襲性及/或轉移，從而使彼等可用於癌症之治療。

[0203] 在一些實施態樣中，本教示之共軛物或粒子可用以防止腫瘤或癌症生長，及/或防止腫瘤或癌症轉移。在一些實施態樣中，本教示之組成物可用以縮小或破壞癌症。

[0204] 在一些實施態樣中，本文所提供之共軛物或粒子可用於抑制癌症細胞增生。在一些實施態樣中，本文所提供之共軛物或粒子可用於抑制細胞增生，例如，抑制細胞增生速率、防止細胞增生、及/或誘發細胞死亡。通常，本文所揭示之共軛物或粒子可抑制癌症細胞增生或同時抑制癌症細胞增生及/或誘發細胞死亡。在一些實施態樣中，相較於不治療，在用本發明之共軛物治療之後，細胞增生減少至少約25%、約50%、約75%、或約90%。在一些實施態樣中，相較於不治療，在用本發明之共軛物治療之後，細胞週期停止標記二氧磷基組織蛋白(phospho histone) H3 (PH3或PHH3)增加至少約50%、約75%、約

100%、約200%、約400%或約600%。在一些實施態樣中，相較於不治療，在用本發明之共軛物治療之後，細胞凋亡標記分裂凋亡蛋白酶-3(CC3)增加至少50%、約75%、約100%、約200%、約400%或約600%。

[0205] 此外，在一些實施態樣中，不論是大小淨值(重量、表面積或累積)或隨著時間之生長速率方面的測量，本發明之共軛物或粒子在多種類型的腫瘤中能有效抑制腫瘤生長。

[0206] 在一些實施態樣中，在用本發明之共軛物或粒子治療之後，腫瘤大小縮小約60%或更多。在一些實施態樣中，以重量、及/或面積及/或體積測量，腫瘤大小縮小至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、至少約100%。

[0207] 藉由本教示方法可治療的癌症通常發生在哺乳動物。哺乳動物包括例如人類、非人類靈長類動物、狗、貓、大鼠、小鼠、兔子、雪貂、天竺鼠、馬、豬、綿羊、山羊、及牛。在各種不同實施態樣中，癌症為肺癌、乳癌(例如，突變型BRCA1及/或突變型BRCA2乳癌、非BRCA相關之乳癌)、大腸直腸癌、卵巢癌、胰臟癌、大腸直腸癌、膀胱癌、攝護腺癌、子宮頸癌、腎癌、白血病、中樞神經系統癌、骨髓瘤、及黑色素瘤。

[0208] 在一些實施態樣中，癌症為神經內分泌癌，

諸如但不局限於小細胞肺癌(SCLC)、腎上腺髓質腫瘤(例如，嗜鉻細胞瘤、神經母細胞瘤、神經節細胞瘤、或副神經節瘤)、胃腸胰神經內分泌腫瘤(例如，類癌、胃泌細胞瘤、升糖素瘤、激脈腸多肽分泌腫瘤、胰多肽分泌腫瘤、或非功能性胃腸胰腫瘤)、甲狀腺髓質癌、皮膚之Merkel氏細胞腫瘤、垂體腺瘤、及胰臟癌。生長抑制素受體SSTR2在50至90%之神經內分泌癌上過度表現。在一些實施態樣中，神經內分泌癌為原發神經內分泌癌。在一些實施態樣中，神經內分泌癌為神經內分泌轉移。神經內分泌轉移可在個體的肝、肺、骨或腦中。在特定實施態樣中，癌症為腦癌、人類肺臟惡性腫瘤、卵巢癌、胰臟癌或大腸直腸癌。

[0209] 在一實施態樣中，本文所揭示之共軛物或粒子或含有本文所揭示之共軛物或粒子的調配物係用以治療小細胞肺癌。約12%至15%罹患肺癌的病患罹患小細胞肺癌。轉移性小細胞肺癌的存活率低。在診斷後五年存活率低於5%。美國的小細胞肺癌發生率為約26000至30000人。在這些病患當中，約40%至80%為SSTR2陽性。

[0210] 在一些實施態樣中，本文所揭示之共軛物或粒子或含有本文所揭示之共軛物或粒子的調配物係用以治療罹患表現或過度表現生長抑制素受體之腫瘤的病患。此等病患可以本技術已知的任何方法鑑別，諸如但不局限於使用放射性核種成像劑、放射性標誌生長抑制素類似物成像劑、SSTR閃爍檢查或SSTR正子發射斷層攝影術(PET)。

在一實施態樣中，<sup>111</sup>銮(銮111)標誌胜肽銮腫瘤注射劑(pentetreotide)閃爍檢查(OctreoScan™)係用以鑑別罹患SSTR表現腫瘤之病患。在其他實施態樣中，<sup>68</sup>Ga共軛物(諸如<sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE、<sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC、或<sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC)係用於PET成像以鑑別罹患SSTR表現腫瘤之病患。以銮111標誌胜肽銮腫瘤注射劑閃爍檢查偵測顯示陽性掃描結果的病患係用本發明之共軛物或粒子治療。

[0211] 在一實施態樣中，本文所揭示之共軛物或粒子或含有本文所揭示之共軛物或粒子的調配物係用以治療罹患組織學證實局部嚴重晚期或轉移性高級別神經內分泌惡性腫瘤(metastatic high grade neuroendocrine carcinoma (NEC))的病患。在一些實施態樣中，病患可能罹患原發部位不明或任何肺外部位之小細胞及大細胞神經內分泌惡性腫瘤。在一些實施態樣中，若Ki-67>30%，病患可能罹患分化良好之G3神經內分泌贅生物。在一些實施態樣中，若有小細胞癌或大細胞癌組織(small cell or large cell histology)，病患可能罹患神經內分泌攝護腺癌。在一些實施態樣中，若高級別(小或大細胞)NEC組分佔原始樣本或隨後之活體組織切片>50%，則病患可能罹患混合腫瘤，例如混合腺神經內分泌惡性腫瘤(MANEC)或混合鱗狀或腺泡細胞NEC。在一些實施態樣中，病患可能罹患荷爾蒙療法失敗之攝護腺癌(CRPC)。在一些實施態樣中，病患可藉由罹患、或未罹患前述病況任一者予以選擇或分層。

[0212] 在一些實施態樣中，將共軛物57或其藥物上

可接受之鹽投予診斷為罹患胰臟癌、胃腸道(GI)癌(諸如小腸(small intestine)癌、胃(stomach)癌、直腸癌、迴腸癌、結腸癌、小腸(small bowel)癌、大腸癌、胃(gastric)癌等)、肺癌(諸如肺之大細胞神經內分泌惡性腫瘤(LCNEC)、小細胞肺癌(SCLC)等)、或嗜鉻細胞瘤之病患。在一些實施態樣中，經治療的病患在此種治療之前可能已確診或未確診罹患前述病況任一者。

[0213] 在一些實施態樣中，病患罹患轉移性癌症。在一些實施態樣中，病患罹患淋巴結、肝、肺、腹膜、背、骨、子宮外的軟組織、腎或脊柱之轉移。在一些實施態樣中，經治療的病患在此種治療之前可能已確診或未確診罹患前述病況任一者。

[0214] 在一些實施態樣中，病患已進行先前癌症治療療法。在一些實施態樣中，病患先前已經蘭瑞肽(lancreotide)、mTOR激酶抑制劑、Lutathera (鎰-177 (Lu-177)標記生長抑制素類似物肽)、舒尼替尼(sunitinib)、環磷醯胺、長春新鹼、達卡巴仁、體抑素胜肽、卡玻(carbo)、鏈佐黴素(streptozocin)、FOLFIRI療法(包含醛葉酸(例如，菊白葉酸(leucovorin))、氟尿嘧啶(5-FU)、及艾來諾康(例如，Camptosar)之組合療法)治療。

[0215] 在一些實施態樣中，病患為男性。在一些實施態樣中，病患為女性。在一些實施態樣中，病患為至少18歲。在一些實施態樣中，病患為至少40歲。在一些實施態樣中，病患為至少60歲。

[0216] 本發明之共軛物或粒子的特徵為對於生物體相對低毒性同時保持抑制例如減緩或停止腫瘤生長的療效。如本文所使用，「毒性」係指物質或組成物對細胞、組織有機體或細胞環境有害或有毒的能力。低毒性係指物質或組成物對細胞、組織有機體或細胞環境有害或有毒的能力降低。此種降低或低毒性可相對於標準度量、相對於治療或相對於無治療。例如，本發明之共軛物或粒子可具有比單獨投予之活性劑部分Z更低之毒性。就包含DM1之共軛物而言，其毒性低於單獨投予之DM1。

[0217] 毒性可另外相對於個體的體重減輕測量，其中體重減輕超過體重的15%、超過20%或超過30%為毒性的指示。亦可測量毒性之其他度量，諸如病患呈現度量，包括嗜睡及一般不適。嗜中性白血球減少症、血小板減少症、白血球(WBC)數、全血球(CBC)數亦可為毒性之度量。毒性之藥理指標包括轉胺酶(AST/ALT)水準升高、神經毒性、腎臟受損、GI受損等。在一實施態樣中，本發明之共軛物或粒子不造成個體體重的顯著改變。在用本發明之共軛物或粒子治療之後，個體體重減少低於約30%、約20%、約15%、約10%、或約5%。在其他實施態樣中，本發明之共軛物或粒子不造成個體的AST/ALT水準顯著提高。在用本發明之共軛物或粒子治療之後，個體的AST或ALT水準提高低於約30%、約20%、約15%、約10%、或約5%。在又另一實施態樣中，在用本發明之共軛物或粒子之後，本發明之共軛物或粒子不造成個體的CBC或WBC數

顯著改變。在用本發明之共軛物或粒子治療之後，個體的CBC或WBC水準降低少於約30%、約20%、約15%、約10%、或約5%。

[0218] 在一些實施態樣中，將共軛物57投予病患，並測量該病患的白血球(WBC)、紅血球(RBC)、血紅素、血小板、嗜中性白血球、淋巴球、血脲氮(BUN)、肌酸酐、葡萄糖、白蛋白、總蛋白、鈣量、鎂量、鹼性磷酸酶、總膽紅素、直接膽紅素、天冬胺酸轉胺酶(AST)、丙胺酸轉胺酶(ALT)、澱粉酶、脂酶、國際標準化比值(INR)、凝血酶原時間(PT)、及/或活化部分凝血質時間(aPTT)之任一或多者。

[0219] 在一些實施態樣中，包含共軛物57之藥物組成物的治療相關之負面影響(AE)可包括噁心、疲勞、丙胺酸轉胺酶增加、便秘、下痢、天冬胺酸轉胺酶增加、發熱、腹部膨大、腹痛、貧血、關節痛、血中鹼性磷酸酶增加、血中肌酸酐增加、食慾降低、消化不良、高血壓，低白蛋白血症、低血壓、失眠、脂酶增加、四肢疼痛、感覺異常、骨盆疼痛、及/或尿路感染。

[0220] 在一些實施態樣中，低於30%之病患群體罹患任一或多種治療相關之負面影響。在一些實施態樣中，單一病患在少於30%整體治療時間中經歷治療相關之負面影響。

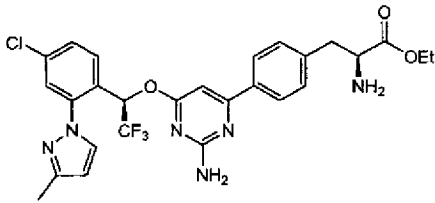
[0221] 在一些實施態樣中，用共軛物57治療之病患具有較低、降低或無循環腫瘤細胞。

[0222] 在一些實施態樣中，共軛物 57 在病患體內的半衰期為約 1.8 小時。

[0223] 在一些實施態樣中，本發明之共軛物或粒子與至少一種另外的活性劑組合。該活性劑可為任何適用的藥物。其可選自本文所述之任何活性劑，諸如用於治療癌症的藥物。亦可為癌症症狀緩解藥物。症狀緩解藥物之非限制性實例包括：體抑素胜肽或蘭瑞肽；干擾素、賽庚啉(cyproheptadine)或任何其他抗組織胺。在一些實施態樣中，本發明之共軛物或粒子與另外的活性劑不會產生藥物間干擾。在一實施態樣中，本發明之共軛物或粒子不會抑制細胞色素 P450(CYP)同功酶。CYP 同功酶可包括 CYP3A4 咪達唑侖(CYP3A4 Midazolam)、CYP3A4 罂固酮、CYP2C9、CYP2D6、CYP1A2、CYP2C8、CYP2B6、及 CYP2C19。該另外的活性劑可伴隨本發明之共軛物或粒子投予。

[0224] 在一些實施態樣中，該另外的活性劑不結合至任何生長抑制素受體。在一實施態樣中，該另外的活性劑為癌症症狀緩解藥物。該症狀緩解藥物可減少下痢或是化學治療或放射治療之副作用。在一實例中，本發明之共軛物或粒子可與類癌症候群之症狀緩解藥物諸如特羅司他(telotristat)或特羅司他艾帝瑞(telotristat etiprate) (LX1032、Lexicon®)組合。特羅司他艾帝瑞為特羅司他之結晶馬尿酸鹽，揭示於 Chen 等人之 WO2013059146，該案內容係以全文引用方式併入本文中。特羅司他、其鹽及結晶型可藉由本技術已知之方法獲得(詳見 Devasagayaraj 等人之 US

7709493，該案內容係以全文引用方式併入本文中)。US 7709493中所揭示的任何其他化合物可與本發明之共軛物或粒子組合。



特羅司他：

[0225] 在另一實例中，本發明之共軛物或粒子可與適當劑量之化學治療劑(諸如絲裂黴素C、長春鹼及順鉑)組合(詳見Ellis等人之Br J Cancer, vol.71(2): 366-370 (1995)，該案內容係以全文引用方式併入本文中)。

[0226] 本文所揭示之共軛物或粒子或含有本文所揭示之共軛物或粒子的調配物可用於將治療、預防、或診斷劑選擇性組織遞輸至有需要的個體或病患。例如，本發明之DM1共軛物或粒子係用以將DM1遞輸至所選擇組織。該等組織可為腫瘤組織。劑量方案可調整以提供最佳所希望反應(例如，治療或預防反應)。例如，可投予單一全劑量(bolus)，可隨時間推移投予數份分開之劑量，或劑量可如治療之緊急狀態所示而成比例減少或增加。如本文所使用之單位劑量形式係指適合作為待治療之哺乳動物個體的單位劑量之物理分離的單位；各單位含有經計算以產生所希望的治療之預定數量的活性化合物。

[0227] 在各種不同實施態樣中，包含在粒子內的共軛物係以受控方式釋放。釋放可在活體外或活體內。例如，粒子可在特定條件(包括在美國藥典中所指定者及其

變化)下接受釋放試驗。

[0228] 在各種不同實施態樣中，少於約90%、少於約80%、少於約70%、少於約60%、少於約50%、少於約40%、少於約30%、少於約20%之包含在粒子內的共軛物係在該粒子曝露於釋放試驗條件之後的第一個小時內釋放。在一些實施態樣中，少於約90%、少於約80%、少於約70%、少於約60%、或少於約50%之包含在粒子內的共軛物係在該粒子曝露於釋放試驗條件之後的第一個小時內釋放。在特定實施態樣中，少於約50%之包含在粒子內的共軛物係在該粒子曝露於釋放試驗條件之後的第一個小時內釋放。

[0229] 關於活體內釋放之共軛物，例如，包含在授予個體之粒子內的共軛物可經保護免於曝露在個體體內，且身體亦可與該共軛物分離直到該共軛物自該粒子釋放為止。

[0230] 如此，在一些實施態樣中，共軛物可實質上包含在粒子內直到該粒子被遞輸至個體的體內為止。例如，少於約90%、少於約80%、少於約70%、少於約60%、少於約50%、少於約40%、少於約30%、少於約20%、少於約15%、少於約10%、少於約5%、或少於約1%之總共軛物係在粒子被遞輸至個體的體內(例如，治療部位)之前自該粒子釋放。在一些實施態樣中，共軛物可在長時間期間內釋放或一陣陣釋放(例如，共軛物之量係在短時間期間內釋放，然後在一段時間期間內實質上共軛物釋放)。例

如，共軛物可在6小時、12小時、24小時、或48小時期間釋放。在特定實施態樣中，該共軛物係在一週或一個月期間釋放。

## VI.套組及裝置

[0231] 本發明提供各式各樣用於方便及/或有效地進行本發明方法的套組及裝置。套組通常包含充分量及/或數目之組件以供使用者進行個體的多次治療及/或進行多次實驗。

[0232] 在一實施態樣中，本發明提供用於活體外或活體內抑制腫瘤細胞生長的套組，包含本發明之共軛物及/或粒子或本發明之共軛物及/或粒子的組合，隨意地與任何其他活性劑組合。

[0233] 套組可另外包含包裝及指示及/或用以形成調配物組成物的遞輸劑。該遞輸劑可包含鹽水、緩衝溶液、或本文所揭示之任何遞輸劑。可改變各組分之量以實現一致、可重現的較高濃度鹽水或簡單緩衝劑調配物。該等組分亦可改變以提高共軛物及/或粒子在緩衝溶液中一段時間期間及/或在各式各樣條件下的安定性。

[0234] 本發明提供可結合本發明共軛物及/或粒子之裝置。該等裝置含有可立即遞輸至有需要的個體(諸如人類病患)之安定調配物。在一些實施態樣中，該個體罹患癌症。

[0235] 該等裝置之非限制性實例包括泵、導管、

針、經皮貼片、加壓嗅吸遞輸裝置、離子電泳法裝置、多層微流體裝置。該等裝置可根據單一、多或分次給藥方案而用於遞輸本發明共軛物及/或粒子。該遞輸可用以將本發明之共軛物及/或粒子以皮內、皮下、或肌內方式遞輸穿過生物組織。

## VII. 定義

[0236] 如本文所使用之用語「化合物」意謂著包括所述結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物、及同位素。本申請案中，化合物可與共軛物互換使用。因此，如本文所使用之共軛物亦意謂著包括所述結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物、及同位素。

[0237] 本文所述之化合物可為非對稱(例如，具有一或多個立構中心)。除非另外指示，否則欲包括所有立體異構物，諸如鏡像異構物及非鏡像異構物。含有非對稱經取代碳原子之本揭示的化合物可以光學活性或消旋形式分離。本技術中已知關於如何從光學活性起始材料製備光學活性形式的方法，諸如藉由消旋混合物之解析或藉由立體選擇性合成。烯烴( $C=N$ 雙鍵)之許多幾何異構物亦可存在本文所述的化合物中，且所有此等安定異構物均在本技術預期中。說明本揭示之化合物的順式及反式幾何異構物並呈異構物之混合物或呈分離之異構形式隔離。

[0238] 本揭示之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式自單鍵與相關雙鍵調換及質子的伴隨遷移形成。

互變異構形式包括質子互變異構物，其為具有相同實驗式及總電荷之異構質子化狀態。實例質子互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-醯亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、醯胺-醯亞胺酸對、烯胺-亞胺對、及其中質子可佔據雜環系統之二或更多個位置的環狀形式，諸如1H-及3H-咪唑、1H-、2H-及4H-1,2,4-三唑、1H-及2H-異吡啶、以及1H-及2H-吡啶。互變異構形式可呈均衡狀態或藉由適當取代立體地鎖入一形式中。

[0239] 本揭示之化合物亦包括在中間物或最終化合物中發生的原子之所有同位素。「同位素」係指具有相同原子序但由核中之不同數目中子形成的不同質量數之原子。例如，氫之同位素包括氕及氘。

[0240] 本揭示之化合物及鹽可藉由例行方法與溶劑或水分子組合而製備，以形成溶劑合物及水合物。

[0241] 如本文所使用之用語「個體」或「病患」係指可基於例如實驗、治療、診斷、及/或預防目的對其投予該粒子之任何生物體。典型個體包括動物(例如，哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、兔子、天竺鼠、牛、豬、綿羊、馬、狗、貓、倉鼠、駱馬、非人類靈長類動物、及人類)。

[0242] 如本文所使用之用語「治療」或「預防」可包括預防疾病、病症或病況在易患該疾病、病症及/或病況但尚未確診為罹患該疾病、病症或病況的動物中發生；抑制該疾病、病症或病況，例如阻礙其進程；及緩解該疾

病、病症、或病況，例如造成該疾病、病症及/或病況消退。治療疾病、病症、或病況可包括即使基礎病理生理未受影響，亦改善特定疾病、病症、或病況的至少一種症狀，即使基礎病理生理未受影響，諸如藉由投予止痛劑治療個體的疼痛，即使此種藥劑不治療疼痛的病因。

[0243] 如本文所使用之用語「目標」應意指標靶構造結合的部位。目標可在活體內或活體外。在特定實施態樣中，目標可為在白血病或腫瘤(例如，腦腫瘤、肺腫瘤(小細胞及非小細胞)、卵巢腫瘤、攝護腺腫瘤、乳房腫瘤及結腸腫瘤以及其他惡性腫瘤及肉瘤)中發現的癌細胞。在又其他實施態樣中，目標可指標靶部分或配體結合的分子結構，諸如不全抗原、抗原決定位、受體、dsDNA片段、碳水化合物或酶。目標可為某一類型組織，例如神經元組織、腸組織、胰臟組織、肝、腎、攝護腺、卵巢、肺、骨髓、或乳房組織。

[0244] 可用作該方法或共軛物或粒子之目標的「目標細胞」通常為動物細胞，例如哺乳動物細胞。本方法可用以修改活體外(即，細胞培養)、或活體內之活細胞(其中該等細胞形成動物組織一部分或者存在動物組織中)的細胞功能。如此，目標細胞可包括，例如，血液、淋巴組織、消化道內襯細胞(諸如口腔及咽部黏膜)、形成小腸絨毛之細胞、大腸內襯細胞、動物的呼吸系統內襯細胞(鼻道/肺)(其可藉由吸入本發明主題而接觸)、皮膚/表皮細胞、陰道及直腸之細胞、內臟細胞(包括胎盤細胞及所謂

血/腦障壁等。通常，目標細胞表現至少一種類型之SSTR。在一些實施態樣中，目標細胞可為表現SSTR之細胞且被本文所述之共軛物鎖定的細胞，且接近受到該共軛物之活性劑釋放影響的細胞。例如，在腫瘤附近表現SSTR之血管可為目標，同時在該部位釋放的活性劑將影響該腫瘤。

[0245] 用語「療效」為本技術公認且係指因藥理活性物質導致在動物，特別是哺乳動物，更特別是人類的局部或全身性效果。該用語因此意指任何欲用以診斷、治癒、緩和、治療或預防疾病、病症或病況，增進動物(例如人類)之所希望物理或精神發展及病況。

[0246] 用語「調控」為本技術公認且係指向上調節(即，活化或刺激)、向下調節(即，抑制或遏止)反應、或此二者組合或分開。調控通常與基線或可在經治療實體內部或外部之參考物比較。

[0247] 如本文所使用之用語「非經腸投予」意指藉由除經由消化道(腸道)或非侵入式局部途徑以外的任何方法投予。例如，非經腸投予可包括靜脈內、皮內、腹膜內、胸膜內、氣管內、骨內、腦內、鞘內、肌內、皮下、結膜下(subjunctivally)、藉由注射、及藉由灌注投予病患。

[0248] 如本文所使用之用語「局部投予」意指非侵入式投予皮膚、孔口、或黏膜。局部投予可局部遞輸，即，該治療可提供在遞輸區域中的局部效果，而無全身性

曝露或具有最小全身性曝露。一些局部調配物可提供全身性效果，例如，經由吸附至個體的血流內。局部投予可包括但不局限於局部及經皮投予、頰內投予、鼻內投予、陰道內投予、膀胱內投予、眼睛投予及直腸投予。

[0249] 如本文所使用之用語「腸道投予」意指經由通過胃腸道吸收投予。腸道投予可包括口腔及舌下投予、胃部投予、或直腸投予。

[0250] 如本文所使用之用語「肺部投予」意指藉由吸入而投予至部內或氣管內投予。如本文所使用之用語「吸入」係指將空氣攝入肺泡。攝入空氣可經由口或鼻發生。

[0251] 如本文互換使用之用語「充足」及「有效」係指獲致一或多種所希望結果需要的量(例如，質量、體積、劑量、濃度、及/或時間期間)。「治療有效量」為產生可測量改善或預防至少一種症狀或特別病況或病症、產生可測量預期壽命增加、或大體上改善病患的生活品質所需的至少最小濃度。治療有效量因此取決於特定生物活性分子及待治療之特定病況或病症。本技術中已知許多活性劑(諸如抗體)之治療有效量。本文所述之例如用於治療特定病症的化合物及組成物之治療有效量可藉由在技術人士(諸如醫生)的技藝內之技術測定。

[0252] 如本文互換使用之用語「生物活性劑」及「活性劑」包括但不局限於在體內局部或全身性作用的生理或藥理活性物質。生物活性劑係用於治療之物質(例如

治療劑)、預防之物質(例如,預防劑)、診斷之物質(例如,診斷劑)、治癒或緩和疾病或病的物質、影響身體之結構或功能的物質、或在已置於預定生理環境之後變得生物活性或更具活性的前驅藥。

[0253] 用語「前驅藥」係指在活體外及/或活體內轉化成生物活性形式之藥劑,其包括小有機分子、肽、核酸或蛋白質。前驅藥使用的原因係,在一些狀態下,彼等比原構化合物(活性化合物)更容易投予。例如,前驅藥藉由口服而可生物利用的,然而原構化合物則否。前驅藥在藥物組成物中亦可具有比原構藥物經改良的溶解度。前驅藥亦可比原構化合物低毒性。前驅藥可藉由各種不同機制轉化成原構藥物,包括酶製程及代謝水解。Harper, N.J. (1962) Drug Latentiation in Jucker, ed. Progress in Drug Research, 4:221-294; Morozowich et al. (1977) Application of Physical Organic Principles to Prodrug Design in E. B. Roche ed. Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs, APhA; Acad. Pharm. Sci.; E. B. Roche, ed. (1977) Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application, APhA; H. Bundgaard, ed. (1985) Design of Prodrugs, Elsevier; Wang et al. (1999) Prodrug approaches to the improved delivery of peptide drug, Curr. Pharm. Design. 5(4):265-287; Pauletti et al. (1997) Improvement in peptide bioavailability: Peptidomimetics and Prodrug Strategies, Adv. Drug. Delivery Rev. 27:235-256;

Mizen et al. (1998). The Use of Esters as Prodrugs for Oral Delivery of  $\beta$ -Lactam antibiotics, *Pharm. Biotech.* 11:345-365; Gagnault et al. (1996) Designing Prodrugs and Bioprecursors I. Carrier Prodrugs, *Pract. Med. Chem.* 671-696; M. Asgharnejad (2000). Improving Oral Drug Transport Via Prodrugs, in G. L. Amidon, P. I. Lee and E. M. Topp, Eds., *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*, Marcell Dekker, p. 185-218; Balant et al. (1990) Prodrugs for the improvement of drug absorption via different routes of administration, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 15(2): 143-53; Balimane and Sinko (1999). Involvement of multiple transporters in the oral absorption of nucleoside analogues, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 39(1-3):183-209; Browne (1997). Fosphenytoin (Cerebyx), *Clin. Neuropharmacol.* 20(1): 1-12 ; Bundgaard (1979). Bioreversible derivatization of drugs--principle and applicability to improve the therapeutic effects of drugs, *Arch. Pharm. Chemi.* 86(1): 1-39; H. Bundgaard, ed. (1985) *Design of Prodrugs*, New York: Elsevier; Fleisher et al. (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs, *Adv. Drug Delivery Rev.* 19(2): 115-130; Fleisher et al. (1985) Design of prodrugs for improved gastrointestinal absorption by intestinal enzyme targeting, *Methods Enzymol.* 112: 360-81; Farquhar D, et al. (1983) Biologically Reversible

Phosphate-保護性基團, J. Pharm. Sci., 72(3): 324-325; Han, H.K. et al. (2000) Targeted prodrug design to optimize drug delivery, AAPS PharmSci., 2(1): E6; Sadzuka Y. (2000) Effective prodrug liposome and conversion to active metabolite, Curr. Drug Metab., 1(1):31-48; D.M. Lambert (2000) Rationale and applications of lipids as prodrug carriers, Eur. J. Pharm. Sci., 11 Suppl. 2:S15-27; Wang, W. et al. (1999) Prodrug approaches to the improved delivery of peptide drugs. Curr. Pharm. Des., 5(4):265-87.

[0254] 如本文所使用之用語「生物相容性」係指隨著對於接受者而言為大體上無毒且不會對接受者造成任何顯著負面影響之材料連同任何代謝物或其降解產物。一般而言，生物相容性材料為當投予病患時不引發明顯發炎或免疫反應的材料。

[0255] 如本文所使用之用語「可生物降解」通常係指在生理條件下會降解或侵蝕成較小單元之材料或能被個體代謝、消除或排出之化學物種。降解時間隨著組成及形態而變。降解時間可自數小時至數週。

[0256] 如本文所使用之用語「藥物上可接受之」係指根據諸如美國食品及藥物管理局等機構之指引，在與合理的利益/風險比相稱情況下，在合理的醫療判斷範圍內，適用於與人類及動物接觸而無過度毒性、刺激過敏反應、或其他問題之化合物、材料、組成物及/或劑型。「藥物上可接受之載體」係指促進組成物在活體內遞輸之

藥物調配物的所有組分。藥物上可接受之載體包括但不局限於稀釋劑、防腐劑、黏合劑、潤滑劑、崩散劑、膨脹劑、填料、安定劑、及其組合。

[0257] 如本文所使用之用語「分子量」通常係指材料之質量或平均質量。若為聚合物或寡聚物，分子量可指體聚合物之相對平均鏈長或相對鏈質量。實務上，聚合物及寡聚物之分子量可以各種不同方式評估及表示特徵，包括凝膠滲透層析術(GPC)或毛細管黏度測定法。GPC分子量係以重量平均分子量(Mw)而非數量平均分子量(Mn)表示。毛細管黏度測定法係以使用濃度、溫度、及溶劑條件之特定設定自稀釋溶液測定的固有黏度提供分子量之估計值。

[0258] 如本文所使用之用語「小分子」通常係指分子量小於2000 g/mol、小於1500 g/mol、小於1000 g/mol、小於800 g/mol、或小於500 g/mol之有機分子。小分子為非聚合及/或非寡聚的。

[0259] 如本文所使用之用語「親水性」係指具有與水迅速交互作用的強極性基團。

[0260] 如本文所使用之用語「疏水性」係指缺乏對於水之親和性的物質；有斥拒且不吸收水以及不溶解於水或與水混合之傾向。

[0261] 如本文所使用之用語「親脂性」係指具有對於脂質之親和性的化合物。

[0262] 如本文所使用之用語「兩親性」係指結合親

水性與親脂性(疏水性)性質的分子。本文所使用之「兩親性材料」係指含有疏水性或更疏水性之寡聚物或聚合物(例如，可生物降解之寡聚物或聚合物)及親水性或更親水性寡聚物或聚合物的材料。

[0263] 如本文所使用之用語「標靶部分」係指結合或定位至特定位點的部分。該部分可為，例如，蛋白質、核酸、核酸類似物、碳水化合物、或小分子。該位點可為特別細胞類型、或次細胞隔室。在一些實施態樣中，標靶部分可特異性地結合至所選定分子。

[0264] 如本文所使用之用語「反應性偶合基團」係指能與第二官能基反應以形成共價鍵之任何化學官能基。反應性偶合基團之選擇係在技術人士的能力範圍內。反應性偶合基團之實例可包括包括一級胺(-NH<sub>2</sub>)及胺反應性鍵聯基，諸如異硫氰酸酯、異氰酸酯、醯疊氮、NHS酯、氯化磺醯、醛、乙二醛、環氧化物、環氧乙烷、碳酸酯、芳基鹵化物、亞胺基酯、碳二醯亞胺、酞、及氟苯酯。大部分該等基團係藉由醯化或烷基化共軛至胺。反應性偶合基團之實例可包括醛(-COH)及醛反應性鍵聯基，諸如醯肼、烷氧基胺、及一級胺。反應性偶合基團之實例可包括硫醇基(-SH)及巰基反應性基團，諸如順丁烯二醯亞胺、鹵乙醯基、及吡啶基二硫化物。反應性偶合基團之實例可包括光反應性偶合基團，諸如芳基疊氮或二吡啶。偶合反應可包括使用觸媒、熱、pH緩衝劑、光、或其組合。

[0265] 如本文所使用之用語「保護性基團」係指可

添加至及/或取代其他所希望之官能基以保護所希望之官能基免受特定反應條件影響，且選擇性移除及/或置換以去保護或曝露該所希望官能基的官能基。保護性基團為技術人士已知。適用之保護性基團可包括 **Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, (1991)** 中所述者。酸敏感性保護性基團包括二甲氧基三苯甲基(DMT)、第三丁基胺甲酸酯(tBoc)及三氟乙醯基(tFA)。鹼敏感性保護性基團包括9-芡基甲氧基羰基(Fmoc)、異丁基(iBu)、苯甲醯基(Bz)及苯氧基乙醯基(pac)。其他保護性基團包括乙醯胺基甲基、乙醯基、第三戊氧基羰基、苯甲基、苯甲氧基羰基、2-(4-聯苯基)-2-丙氧基羰基、2-溴苯甲氧基羰基、第三丁基、第三丁氧基羰基、1-苄氧羰基醯胺基-2,2,2-三氟乙基、2,6-二氯苯甲基、2-(3,5-二甲氧基苯基)-2-丙氧基羰基、2,4-二硝苯基、二噻丁二醯基、甲醯基、4-甲氧基苯磺醯基、4-甲氧基苯甲基、4-甲基苯甲基、鄰硝苯基磺基(o-nitrophenylsulfenyl)、2-苯基-2-丙氧基羰基、 $\alpha$ -2,4,5-四甲基苯甲氧基羰基、對甲苯磺醯基、吡基、苯甲基酯、N-羥基丁二醯亞胺酯、對硝基苯甲基酯、對硝苯基酯、苯基酯、對硝基碳酸酯、對硝基苯甲基碳酸酯、三甲基矽基及五氯苯基酯。

[0266] 如本文所使用之用語「活性化酯」係指羧酸之烷基酯，其中烷基為使羰基易受帶有胺基之分子親核攻擊影響的良好脫離基。活性化酯因此易受胺解影響並與胺反應形成醯胺。活性化酯含有羧酸酯基- $\text{CO}_2\text{R}$ ，其中R為

脫離基。

[0267] 用語「烷基」係指飽和脂族基之基團，包括直鏈烷基、支鏈烷基、環烷(脂環)基、經烷基取代之環烷基、及經環烷基取代之烷基。

[0268] 在一些實施態樣中，直鏈或支鏈烷基的主鏈中具有30或更少個碳原子(例如，直鏈為 $C_1-C_{30}$ ，支鏈為 $C_3-C_{30}$ )、20或更少、12或更少、或7或更少個碳原子。同樣的，在一些實施態樣中，環烷基的環結構中具有3至10個碳原子，例如環結構中具有5、6或7個碳原子。如本說明書、實例、及申請專利範圍全文中所使用的用語「烷基」(或「低碳烷基」)意欲包括「未經取代烷基」及「經取代烷基」，後者係指烷基部分具有一或多個用氫置換烴主鏈之一或多個碳的取代基。此等取代基包括但不局限於鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧基羰基、甲醯基、或醯基)、硫羰基(諸如硫酯、硫乙酸酯、或硫甲酸酯)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、胺基、醯胺基、脒、亞胺、氰基、硝基、疊氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基、或芳族或雜芳族部分。

[0269] 除非碳數另外指定，否則本文所使用之「低碳烷基」意指如前文所定義之烷基，但其主鏈結構中不具一至十個碳原子、或一至六個碳原子。同樣的，「低碳烯基」及「低碳炔基」具有相似鏈長度。在一些實施態樣中，烷基為低碳烷基。在一些實施態樣中，本文稱為烷基

之取代基為低碳烷基。

[0270] 熟習本領域之人士將瞭解，若適當，在烴上取代之部分本身可經取代。例如，經取代烷基之取代基可包括鹵素、羥基、硝基、硫醇基、胺基、疊氮基、亞胺基、醯胺基、磷醯基、(包括膦酸酯及次膦酸酯)、磺醯基(包括硫酸酯、磺醯胺基、胺磺醯基及磺酸酯)、及矽基，以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯、及酯)、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。環烷基可以相同方式經取代。

[0271] 如本文所使用之用語「雜烷基」係指含有至少一個雜原子之直鏈或支鏈、或環狀含碳基團、或其組合。適用之雜原子包括但不局限於O、N、Si、P、Se、B、及S，其中磷及硫原子隨意地經氧化，以及氮雜原子隨意地經四級化。雜烷基可如前文對烷基所定義般經取代。

[0272] 用語「烷硫基」係指具有硫基團附接至彼之如前文所定義的烷基。在一些實施態樣中，「烷硫基」部分係以-S-烷基、-S-烯基、及-S-炔基之一表示。代表性烷硫基包括甲硫基及乙硫基。用語「烷硫基」亦包括環烷基、烯烴及環烯烴基、以及炔烴基。「芳硫基」係指芳基或雜芳基。烷硫基可如前文對烷基所定義般經取代。

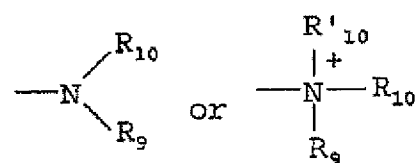
[0273] 用語「烯基」及「炔基」係指長度類似及可能的如上述取代烷基，但個別不含有至少一個雙鍵或三鍵之不飽和脂族基。

[0274] 如本文所使用之用語「烷氧基」或「烷氧基」係指具有氧基團附接至彼的如前文所定義之烷基。代表性

烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、及第三丁氧基。

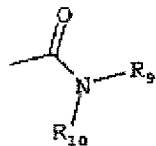
「醚」為兩個藉由氧共價鍵聯之烴。因此，使烷基成為醚之烷基的取代基係或類似烷氧基，諸如可以-O-烷基、-O-烯基、及-O-炔基之一表示。芳氧基可以-O-芳基或O-雜芳基表示，其中芳基及雜芳基係如下文所定義。烷氧基及芳基可如上述烷基般經取代。

[0275] 用語「胺」及「胺基」為本技術公認且係指未經取代及經取代胺二者，例如可以下示通式表示之部分：



其中 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、及 $\text{R}'_{10}$ 各自獨立地表示氫、烷基、烯基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_8$ 或 $\text{R}_9$ 及 $\text{R}_{10}$ 與彼等所附接之N原子一起完成在環結構中具有4至8個原子的雜環； $\text{R}_8$ 表示芳基、環烷基、環烯基、雜環或多環；且 $m$ 為零或在1至8之範圍的整數。在一些實施態樣中， $\text{R}_9$ 或 $\text{R}_{10}$ 中只有一者可為羰基，例如 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 與氮一起不形成鹽亞胺。在又其他實施態樣中，用語「胺」不包括鹽胺，例如其中 $\text{R}_9$ 及 $\text{R}_{10}$ 其中之一表示羰基。在另外的實施態樣中， $\text{R}_9$ 及 $\text{R}_{10}$ （及隨意的 $\text{R}'_{10}$ ）各自獨立地表示氫、烷基或環烷基、烯基或環烯基、或炔基。如此，如本文所使用之用語「烷基胺」意指具有經取代或未經取代烷基附接至彼的如前文所定義之胺基，即， $\text{R}_9$ 及 $\text{R}_{10}$ 中至少一者為烷基。

[0276] 用語「醯胺基」在本技術公認為胺基取代之羰基且包括可以下式通式表示的部分：



其中  $R_9$  及  $R_{10}$  係如前文定義。

[0277] 如本文所使用之用語「芳基」係指  $C_5$ - $C_{10}$ -員芳族、雜環、稠合芳族、稠合雜環、雙芳族、或雙雜環系統。廣義地定義，如本文所使用之用語「芳基」包括可包括零至四個雜原子之 5-、6-、7-、8-、9-、及 10-員單環芳族基，例如，苯、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、嘔唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嗒嗪及嘧啶等。此等在環結構中具有雜原子之芳基亦可稱為「芳基雜環」或「雜芳族」。芳族環可在一或多個環位置經一或多個取代基取代，包括但不局限於鹵素、疊氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、烷氧基、胺基(或四級胺基)、硝基、巯基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯、次磷酸酯、羧基、羧基、矽基、醚、烷硫基、磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、酯、雜環基、芳族或雜芳族部分  $-CF_3$ 、 $-CN$ ；及其組合。

[0278] 用語「芳基」亦包括具有二或更多個環狀環的多環系統，其中兩個鄰接的環共用二或更多個碳(即，「稠環」)，其中該等環中至少一者為芳族，例如，其他環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基及/或雜環。雜環之實例包括但不局限於苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯

并硫呋喃基、苯并硫苯基、苯并呋唑基、苯并呋唑啉基、  
 苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異呋唑基、  
 苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、卞唑基、4aH卞唑基、卞  
 啉基、吡基、吡烯基、吡啉基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-  
 二噻吩基、二氫氟[2,3b]四氫呋喃、呋喃基、呋咕基、咪  
 唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、吲哚烯基  
 (indolenyl)、吲哚啉基、吲哚基、吲哚基、3H-吲哚基、靛  
 紅醯基(isatinoyl)、異苯并呋喃基、異吡基、異吲唑基、  
 異吲哚啉基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異呋唑  
 基、亞甲基二氧基苯基、嗎啉基、𪔐啉基、八氫異喹啉  
 基、呋二唑基、1,2,3-呋二唑基、1,2,4-呋二唑基、1,2,5-  
 呋二唑基、1,3,4-呋二唑基、呋唑啉基、呋唑基、吲哚酮  
 基、嘧啉基、啡啉基、啡啉基、啡噻吩基、啡呋  
 噻基、啡呋吩基、𪔐吩基、哌吩基、哌啉基、哌啉酮基、  
 4-哌啉酮基、向日葵基、喋啉基、嘌呤基、哌喃基、吡吩  
 基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、𪔐吩基、吡啉并呋  
 唑、吡啉并咪唑、吡啉并噻唑、吡啉基(pyridinyl)、吡啉  
 基(pyridyl)、嘧啉基、𪔐咯啉基、𪔐咯啉基、2H-𪔐咯  
 基、𪔐咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹吩基、喹呋啉  
 基、𪔐啉基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、  
 四唑基、6H-1,2,5-噻二吩基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二  
 唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噁基、噻唑  
 基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并呋唑基、噻吩并咪唑  
 基、苯硫基及𪔐基。該等環之一或多者可如對「芳基」所

定義般經取代。

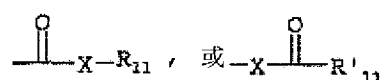
[0279] 如本文所使用之用語「芳烷基」係指以芳基(例如芳族或雜芳族基)取代之烷基。

[0280] 如本文所使用之用語「碳環」係指該環之各原子為碳之芳族或非芳族環。

[0281] 如本文所使用之用語「雜環」或「雜環」係指經由含有3至10個環原子(例如5至6個環原子)之單環或雙環的碳或氮附接之環狀基團，由碳及一至四個各選自由下列所組成之群組的雜原子組成：非過氧化氧、硫、及N(Y) (其中Y係不存在或為H、O、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基、苯基或苯甲基)，及隨意地含有1至3雙鍵及隨意地經一或多個取代基取代。雜環之實例包括但不局限於苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并硫苯基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、吡基、吡烯基、吡啉基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻吡基、二氫[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋咕基、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡啶基(indolenyl)、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、吡紅醯基、異苯并呋喃基、異吡基、異吡唑基、異吡啶基、異吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、亞甲基二氧基苯基、嗎啉基、吡啶基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啉基、噁唑基、氧環戊烷基

(oxepanyl)、氧環丁烷基、呋喃酮基、噻啉基、啡啉基、啡啉基、啡噁吡基、啡噁噻基、啡噁吡基、呔吡基、哌吡基、哌啉基、哌啉酮基、4-哌啉酮基、向日葵基、喋啉基、嘌呤基、哌喃基、吡吡基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、嗒吡基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、噻啉基、吡咯啉基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹吡基、喹噁啉基、**嘧啶**基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫哌喃基、四氫喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二吡基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噁基、噻啉基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基及吡基。雜環基可如前文對烷基及芳基所定義，隨意地在一或多個位置經一或多個取代基取代，例如鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、巯基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、矽基、醚、烷硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環基、芳族或雜芳族部分、-CF<sub>3</sub>、及-CN。

[0282] 用語「羰基」在本技術公認且包括可以下示通式表示的此等部分：



其中X為鍵或表示氧或硫，且R<sub>11</sub>表示氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、或炔基，R'<sub>11</sub>表示氫、烷基、環烷基、烯

基、環烯基、或炔基。其中X為氧且 $R_{11}$ 或 $R'_{11}$ 不為氫，該式表示「酯」。其中X為氧及 $R_{11}$ 係如前文定義，該部分於本文係指羧基，特別是當 $R_{11}$ 為氫時，該式表示「羧酸」。其中X為氧及 $R'_{11}$ 為氫，該式表示「甲酸酯」。通常，其中上式之氧原子係被硫置換，該式表示「硫羧基」。其中X為硫且 $R_{11}$ 或 $R'_{11}$ 不為氫，該式表示「硫酯」。其中X為硫及 $R_{11}$ 為氫，該式表示「硫代羧酸」。其中X為硫及 $R'_{11}$ 為氫，該式表示「硫甲酸酯」。另一方面，其中X為鍵，且 $R_{11}$ 不為氫，上式表示「酮」基。其中X為鍵，且 $R_{11}$ 為氫，上式表示「醛」基。

[0283] 如本文所使用之用語「單酯」係指羧酸之類似物，其中羧酸之一係官能化為酯，及其他羧酸為游離羧酸或羧酸之鹽。單酯之實例包括但不局限於丁二酸、戊二酸、己二酸、辛二酸、癸二酸、壬二酸、草酸及順丁烯二酸之單酯。

[0284] 如本文所使用之用語「雜原子」意指除碳或氫以外的任何元素之原子。雜原子之實例為硼、氮、氧、磷、硫及硒。其他可用之雜原子包括矽及砷。

[0285] 如本文所使用之用語「硝基」意指 $-\text{NO}_2$ ；用語「鹵素」係指 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ ；用語「巰基」意指 $-\text{SH}$ ；用語「羥基」意指 $-\text{OH}$ ；且用語「磺醯基」意指 $-\text{SO}_2-$ 。

[0286] 如本文所使用之用語「經取代」係指本文所述化合物之所有可允許取代基。最廣義而言，可允許取代基包括有機化合物之非環及環狀、支鏈及無支鏈、碳環及

雜環、芳族及非芳族取代基。說明性取代基包括但不局限於鹵素、羥基、或含有任何數目之碳原子(例如1至14個碳原子)的任何其他有機群組(grouping)，及隨意地在直鏈、支鏈、或環狀結構格式中包括一或多個雜原子，諸如氧、硫、或氮群組。代表性取代基包括烷基、經取代之烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、苯基、經取代苯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代雜芳基、鹵基、羥基、烷氧基、經取代烷氧基、苯氧基、經取代苯氧基、芳氧基、經取代芳氧基、烷硫基、經取代烷硫基、苯硫基、經取代苯硫基、芳硫基、經取代芳硫基、氰基、異氰基、經取代異氰基、羰基、經取代羰基、羧基、經取代羧基、胺基、經取代胺基、醯胺基、經取代醯胺基、磺醯基、經取代磺醯基、磺酸、磷醯基(phosphoryl)、經取代磷醯基(phosphoryl)、磷醯基(phosphonyl)、經取代磷醯基(phosphonyl)、聚芳基(polyaryl)、經取代聚芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>環、經取代C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>環、雜環、經取代雜環、胺基酸、肽、及多肽基。

[0287] 雜原子諸如氮可具有符合雜原子價之本文所述有機化合物的氫取代基及/或任何可允許取代基。應瞭解「取代」或「經取代」包括如下隱含條件：此種取代係根據經取代原子及取代基之允許價，以及該取代形成安定化合物，即，不會例如藉由重排、結晶、或消除而自發地發生轉變。

[0288] 廣義來說，可允許取代基包括有機化合物之

非環及環狀、支鏈及無支鏈、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。說明性取代基包括例如本文所述者。可允許取代基可為一或多者且對於適當有機化合物而言相同或不同。雜原子諸如氮可具有符合雜原子價之本文所述有機化合物的氮取代基及/或任何可允許取代基。

[0289] 在各種不同實施態樣中，取代基係選自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺、及硫酮，其各隨意地經一或多個適當之取代基取代。在一些實施態樣中，取代基係選自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵烷基、雜芳基、雜環基、酮、磷酸酯、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺、及硫酮，其中各烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵烷基、雜芳基、雜環基、酮、磷酸酯、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺、及硫酮可另外經一或多個適當之取代基取代。

[0290] 取代基之實例包括但不局限於鹵素、疊氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、烷氧基、胺基、硝基、巰基、亞胺基、醯胺基、膦酸酯、次膦

酸酯、羰基、羧基、矽基、醚、烷硫基、磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、硫酮、酯、雜環基、-CN、芳基、芳氧基、全鹵烷氧基、芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基烷基、雜芳烷氧基、疊氮基、烷硫基、側氧基、醯基烷基、羧基酯、甲醯胺基、醯氧基、胺基烷基、烷基胺基芳基、烷基芳基、烷基胺基烷基、烷氧基芳基、芳基胺基、芳烷基胺基、烷基磺醯基、甲醯胺基烷基芳基、甲醯胺基芳基、羥基烷基、鹵烷基、烷基胺基烷基羧基、胺基甲醯胺基烷基、氰基、烷氧基烷基、全鹵烷基、芳基烷氧基烷基等。在一些實施態樣中，取代基係選自氰基、鹵素、羥基、及硝基。

[0291] 如本文所使用之用語「共聚物」通常係指由二或更多種不同單體構成的單一聚合物材料。該共聚物可為任何形式，例如隨機、嵌段或接枝形式。該等共聚物可具有任何端基，包括封端或酸端基。

[0292] 如本文所使用之用語「平均粒度」通常係指組成物中之粒子的統計平均粒度(直徑)。本質上為球體之粒子的直徑可稱為物理或流體動力直徑。非球體粒子之直徑可稱為流體動力直徑。如本文所使用，非球體粒子之直徑可指介於粒子表面上兩點之間的最大直線距離。平均粒度可使用本技術中已知的方法，諸如動態光散射來測量。當第一粒子群體的統計平均粒度在第二粒子群體的統計平均粒度之20%內，例如在15%內、或在10%內時，兩個群體可說是具有「實質上等效之平均粒度」。

[0293] 如本文互換使用之用語「單分散」及「均勻粒子分布」描述均具有相同或幾乎相同大小的粒子、微粒子或奈米粒子之群體。如本文使用，單分散分布係指分布中90%之粒子落在平均粒度的5%內。

[0294] 用語「多肽」、「肽」及「蛋白質」通常係指胺基酸殘基的聚合物。如本文所使用之該用語亦適用於其中一或多種胺基酸為對應的天然胺基酸之化學類似物或經改質衍生物，或為非天然胺基酸。本文一般使用之用語「蛋白質」係指藉由肽鍵彼此鍵聯以形成鏈長足以產生三級及/或四級結構的多肽之胺基酸的聚合物。用語「蛋白質」以定義來說不包括小型肽，小型肽缺乏被視為蛋白質必要的必需較高級結構。

[0295] 用語「核酸」、「多核苷酸」、及「寡核苷酸」係互換使用以指去氧核糖核苷酸核糖核苷酸聚合物，其呈直線或圓形構形，及呈單股或雙股形式。該等用語不應解釋為對於聚合物長度的限制。該等用語可包括天然核苷酸之已知類似物，以及在鹼、糖及/或磷酸酯部分(例如硫代磷酸酯主鏈)經改質之核苷酸。通常及除非另外指明，否則特定核苷酸之類似物具有相同鹼配對特異性，即，A之類似物將與T鹼配對。用語「核酸」係指至少兩個鹼-糖-磷酸酯單體單元之串的技術用語。核苷酸為核酸聚合物之單體單元。該用語包括呈傳訊RNA、反義、質體DNA、質體DNA之一部分或自病毒衍生的基因物質之形式的去氧核糖核酸(DNA)及核糖核酸(RNA)。反義核酸為干

擾 DNA 及 / 或 RNA 序列表現的多核苷酸。用語核酸係指至少兩個鹼-糖-磷酸酯單體單元組合之串。天然核酸具有磷酸酯主鏈。人工核酸可含有其他主鏈類型，但含有與天然核酸相同的鹼。該用語亦包括 PNA（肽核酸）、硫代磷酸酯、及天然核酸之磷酸酯主鏈的其他變體。

[0296] 蛋白質、多肽或核酸之「功能片段」為序列與全長蛋白質、多肽或核酸不相同但保留至少一種如同全長蛋白質、多肽或核酸之功能的蛋白質、多肽或核酸。功能片段可具有比對應之天然分子更多、更少或相同數目的殘基，及 / 或可含有一或多個胺基酸或核苷酸取代。測定核酸功能（例如編碼功能、雜合成其他核酸之能力）的方法在本技術中為人熟知。相似的，測定蛋白質功能之方法為人熟知。例如，可例如藉由過濾器結合、電泳移動性位移、或免疫沉澱分析來測定多肽之 DNA 結合功能。DNA 分裂可由凝膠電泳分析。蛋白質與其他蛋白質交互作用的能力可例如藉由共免疫沉澱、雙雜合分析或互補（例如基因或生化互補）來測定。詳見，例如，Fields 等人之 (1989) *Nature* 340:245-246；美國專利 5,585,245 號及 PCT WO 98/44350。

[0297] 如本文所使用，用語「鍵聯子」係指可含有雜原子（例如，氮、氧、硫等）及可為 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、

44、45、46、47、48、49、50個原子長之碳鏈。鍵聯子可經各種不同取代基取代，該等取代基包括但不局限於氫原子、烷基、烯基、炔基、胺基、烷胺基、二烷胺基、三烷胺基、羥基、烷氧基、鹵素、芳基、雜環、芳族雜環、氰基、醯胺、胺甲醯基、羧酸、酯、硫醚、烷基硫醚、硫醇、及脲基。熟習本領域之人士將認可此等基團然後各可經取代。鍵聯子之實例包括但不局限於 pH- 敏感性鍵聯子、蛋白酶可分裂肽鍵聯子、核酸酶敏感性核酸鍵聯子、脂酶敏感性脂質鍵聯子、糖苷酶敏感性碳水化合物鍵聯子、缺氧敏感性鍵聯子、光可分裂鍵聯子、熱凝穩定鍵聯子、酶可分裂鍵聯子(例如，酯酶可分裂鍵聯子)、超音波敏感性鍵聯子、及 X 射線可分裂鍵聯子。

[0298] 用語「藥物上可接受之相對離子」係指藥物上可接受之陰離子或陽離子。在各種不同實施態樣中，藥物上可接受之相對離子為藥物上可接受之離子。例如，藥物上可接受之相對離子係選自檸檬酸根、蘋果酸根、乙酸根、草酸根、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸根、硫酸根、硫酸氫根、磷酸根、酸式磷酸根、異菸鹼酸根、乙酸根、乳酸根、柳酸根、酒石酸根、油酸根、單寧酸根、泛酸根、酒石酸氫根、抗壞血酸根、丁二酸根、順丁烯二酸根、龍膽酸根、反丁烯二酸根、葡萄糖酸根、葡萄糖醛酸根、葡萄糖二酸根、甲酸根、苯甲酸根、麩胺酸根、甲磺酸根、乙甲磺酸根、苯磺酸根、對甲苯磺酸及雙羥萘酸根(即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸根)。在一些實施態樣

中，藥物上可接受之相對離子係選自氯化物、溴化物、碘化物、硝酸根、硫酸根、硫酸氫根、磷酸根、酸式磷酸根、檸檬酸根、蘋果酸根、乙酸根、草酸根、乙二酸根及乳酸根。在具體實施態樣中，藥物上可接受之相對離子係選自氯化物、溴化物、碘化物、硝酸根、硫酸根、硫酸氫根、及磷酸根。

[0299] 用語「藥物上可接受之鹽」係指可存在本發明組成物所使用的化合物中之酸基或鹼基的鹽。是為鹼性之本發明組成物中所包括的化合物能與無機及有機酸形成各式各樣的鹽。可用以製備此等鹼性化合物之藥物上可接受之酸加成鹽的酸為形成無毒性酸加成鹽(即，含有藥理可接受之陰離子的鹽)者，該等鹽包括但不局限於硫酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙二酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酸式酒石酸鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸)鹽。除了上述酸之外，包括胺基部分之本發明組成物中所包括的化合物可與各種胺基酸形成藥物上可接受之鹽。是為酸性之本發明組成物中所包括的化合物能與各種藥理可接受陽離子形成鹼鹽。此

等鹽之實例包括金屬或鹼土金屬鹽，特別是鈣、鎂、鈉、鋰、鋅、鉀、及鐵鹽。

[0300] 若獲得呈酸加成鹽形式之本文所述化合物，藉由鹼化該酸鹽的溶液可獲得游離鹼。反之，若產物為游離鹼，可根據自鹼化合物製備酸加成鹽的慣用製程，藉由將該游離鹼溶解在適用之有機溶劑中並以酸處理該溶液來製造加成鹽，特別是藥物上可接受之加成鹽。熟習本領域之人士將認可能用以製備無毒性藥物上可接受之加成鹽的各種合成方法。

[0301] 藥物上可接受之鹽衍生自選自下列之酸：1-羥基-2-萘甲酸、2,2-二氯乙酸、2-羥基乙磺酸、2-側氧戊二酸、4-乙醯胺基苯甲酸、4-胺基柳酸、乙酸、己二酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸(capric acid/decanoic acid)、己酸(caproic acid/hexanoic acid)、辛酸(caprylic acid/octanoic acid)、碳酸、桂皮酸、檸檬酸、環己基胺磺酸(cyclamic acid)、十二基硫酸、乙-1,2-二磺酸、乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡萄糖甲酸、葡萄糖酸、葡萄糖醣醛酸、麩胺酸、戊二酸、甘油磷酸、羥乙酸、馬尿酸、氫溴酸、氫氯酸、2-羥乙磺酸、異丁酸、乳酸、乳糖醛酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、苦杏仁酸、甲磺酸、黏酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、菸鹼酸、硝酸、油酸、草酸、棕櫚酸、撲酸(pamoic acid)、泛酸、磷酸、丙酸、焦麩胺酸、柳酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、

硫酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、及十一烯酸。

[0302] 用語「可生物利用的」為本技術公認且係指容許本發明主題、或投予量之一部分被其所投予的個體或病患吸收、結合至個體或病患、或者生理上可用的本發明主題之形式。

[0303] 將理解，下示實例意在說明而非限制本發明。熟習本領域之人士在閱讀本揭示之後將明瞭前述說明及實例之各種其他實例及修改且其不違背本發明精神及範圍，而且欲將所有此等實例或修改包括在附錄申請專利範圍的範疇內。本文所參考之所有公開案及專利係以全文引用方式併入本文中。

## 實施例

### 實施例 1：共軛物之合成、HPLC分析及膜滲透

[0304] 本文所述之化合物的合成及 HPLC 分析將用 2015 年 6 月 30 日提出申請之 PCT 申請案號 PCT/US 15/38569 (WO2016/004048)(該案內容係以引用方式併入本文中)的實施例 A、1 至 7、及 14 中所揭示的方法進行。

### 實施例 2：共軛物 57 對於腫瘤細胞增生之活體外效果

[0305] 共軛物 57 係以評估腫瘤細胞之細胞增生抑制的活體外測定評估。腫瘤細胞株之範圍係根據所報告的 SSTR2 mRNA 水準選擇。細胞表面 SSTR2 受體表現之特徵

分析係藉由西式染色測定(Western staining assay)進行。  
西式染色之水準從非常強至弱或無染色。

表5A：經共軛物57治療之細胞增生IC<sub>50</sub>

| 細胞株      | 腫瘤種類 | SSTR2 mRNA | SSTR2蛋白水準<br>(半定量) | 增生 IC <sub>50</sub><br>(mM) |
|----------|------|------------|--------------------|-----------------------------|
| IMR32    | 腦    | 11.69      | 非常強                | 0.0008                      |
| H524     | SCLC | 10.34      | 非常強                | 0.0675                      |
| H69      | SCLC | 8.9        | 強                  | 0.108                       |
| HCC33    | SCLC | 8.18       | 強                  | 0.372                       |
| COR-L279 | SCLC | 8.21       | 中等                 | 0.899                       |
| SKNF1    | 神經節  | 9.2        | 弱/無染色              | 2.289                       |

[0306] 共軛物 57在增生測定中之活性及IC50程度與  
藉由西式染色所觀察到之SSTR2的細胞表面表現關聯。

用共軛物 57及DM1在活體外抑制SCLC細胞株之增生

[0307] 該研究之目的係藉由生長抑制素標靶共軛物  
57測定活體外增生之受體相依抑制作用，並測定在人類  
SSTR2表現癌症細胞株：NCI-H69、NCI-H82、NCI-H727  
及HCC-33中對於DM1的敏感度。在存在或不存在過量體  
抑素胜肽、生長抑制素類似物之下，用共軛物 57培養細胞  
6小時。使用共軛物 57之三倍連續稀釋作為總共十個濃度  
點。在處理之後，清洗細胞，再培養一段72或96小時之期  
間，並使用CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability  
Assay測量增生。使用共軛物 57之IC50測定增生測定中的  
抑制活性。為了測定DM1敏感度，使用與共軛物 57測定相  
似的方法，且具有30分鐘、1小時、2小時及4小時之額外

培養時間，且排除用體抑素胜肽預處理。測得從最敏感細胞株至最不敏感細胞株之DM1效果為：NCI-H69>HCC-33>NCI-H82>NCI-H727(表5B)。比較此等條件下在細胞株當中的結果，共軛物57在NCI-H69及NCI-H82最有效，緊接在後的是HCC-33，NCI-H727最無效(表5C)。添加過量體抑素胜肽(100 $\mu$ M)和共軛物57競相與SSTR2受體結合。在體抑素胜肽存在下共軛物57之活性降低意謂著共軛物57之活性取決於其與受體的結合。在NCI-H82及NCI-H727細胞株中，共軛物57活性在過量體抑素胜肽存在下不會降低；意謂著該等細胞株中之共軛物57活性不會勝過高濃度體抑素胜肽。在NCI-H69實驗中，視測定條件而定，用過量體抑素胜肽預培養使共軛物57活性適度地降低1.6及2.4倍。在HCC-33細胞株中，單獨給藥時共軛物57之活性比當細胞經體抑素胜肽預培養時高3.2 ( $\pm$  1.4)倍。在NCI-H69及HCC-33細胞株中觀察到之共軛物57活性在存在過量體抑素胜肽下的小而可測量改變支持活體外觀察到之共軛物57抗增生效果的受體相依性。綜上所述，雖然該等實驗中所測試之所有細胞株表現SSTR2蛋白質，彼等具有不同程度之對於共軛物57共軛物的敏感度，其中DM1敏感度可為促成因子。該等資料鑑別癌症細胞對於共軛物之敏感度中的兩個變數；對於有效負載DM1及SSTR2結合及/或表現之敏感度。

表5B：DM1對於使用各種不同人類癌症細胞株之增生抑制測定的活性

| 細胞株                 | DM1之增生抑制IC50 (μM) |       |       |       |             |
|---------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------------|
|                     | 30 min            | 1 h   | 2 h   | 4 h   | 6 h         |
| NCI-H69             | 0.015             | 0.008 | 0.014 | 0.011 | 0.006       |
| HCC-33 <sup>a</sup> | N/A               | N/A   | N/A   | N/A   | 0.034 (n=3) |
| NCI-H82             | 0.171             | 0.232 | 0.183 | 0.188 | 0.056       |
| NCI-H727            | 1.156             | 0.665 | 0.474 | 0.38  | 0.534       |

<sup>a</sup> N/A-不適用

表5C：活體外藉由共軛物57之NCI-H69、NCI-H82、NCI-H727及HCC-33細胞的增生抑制結果彙總

| 細胞株      | 測定條件   |            | 增生抑制 IC <sub>50</sub> |             |
|----------|--------|------------|-----------------------|-------------|
|          | 細胞/孔   | 測定持續期間 (h) | 無體抑素胜肽 (μM)           | 有體抑素胜肽 (μM) |
| NCI-H69  | 5,000  | 96         | 0.167                 | 0.271       |
|          | 5,000  | 72         | 0.108                 | 0.258       |
| NCI-H82  | 5,000  | 72         | 0.106                 | 0.128       |
|          | 10,000 | 72         | 1.05                  | 1.29        |
| NCI-H727 | 5,000  | 72         | 3.24                  | 0.81        |
|          | 10,000 | 72         | 2.69                  | 1.9         |
| HCC-33   | 5,000  | 72         | 0.823                 | 2.87        |
|          | 5,000  | 72         | 0.23                  | 1.2         |
|          | 5,000  | 72         | 0.23                  | 0.67        |
|          | 5,000  | 72         | 0.658                 | 0.83        |

實施例 3：藉由共軛物 57 之 SSTR2 受體內部化

[0308] SSTR2受體內部化係使用共軛物 57在高度表現 SSTR2陽性(SSTR2+)腫瘤異種移植物：H524\_MD腫瘤異種移植物中研究。將載劑(0.1% Solutol/5%甘露醇)、2mg/kg 之共軛物 57、2mg/kg 之加擾對照組(scrambled control) (BT-984)、及 1.4 mg/kg 之體抑素胜肽(只有配體)提供至 SSTR2+ H524-MD腫瘤異種移植物(n=3/組)。時間點 - 0小時(載劑)、15分鐘、1小時、4小時、24小時及72小時。藉由免疫組織化學(IHC)染色進行SSTR2計分。

[0309] 圖 2A顯示 SSTR2受體內部化強度。如圖 2A顯示，在共軛物 57處理之後，SSTR2受體位於左上圖中之膜上且在右下圖中變成主要為細胞質。在該染色分析強度

中，共軛物 57 處理在 1 小時、4 小時及 72 小時產生與化合物 7 之加擾肽版本 (BT-984) 及初始物 (naive) 顯著不同的結果。另外，在 72 小時，共軛物 57 處理產生與體抑素胜肽顯著不同結果。

[0310] 圖 2C 顯示 SSTR2 內部化分布之水準。在右下影像中，SSTR2 內部化達到 >66%。在該染色分析之分布中，共軛物 57 處理在 4 小時、24 小時及 72 小時產生與 BT-984 及初始物顯著不同的結果。另外，在 72 小時，共軛物 57 處理產生與體抑素胜肽顯著不同結果。

[0311] 圖 2B 顯示在不同時間於 H524-MD 腫瘤異種移植植物中之 SSTR2 內部化作用。圖 2D 在不同時間於 H514-MD 腫瘤異種移植植物中之 SSTR2 內部細胞分布。圖 2B 及圖 2D 中之「\*」顯示採用鄧恩氏多重比較測試時共軛物 57 與 BT-984 和初始物有顯著差異 (\* $p < 0.05$ )。圖 2B 及圖 2D 中之「+」顯示採用鄧恩氏多重比較測試時共軛物 57 與體抑素胜肽有顯著差異 (+ $p < 0.05$ )。

[0312] 因此，共軛物 57 處理顯示顯著受體內部化/分布，支持該化合物在活體內積極鎖定該受體 (不像加擾對照組) 之假說。經由共軛物 57 之奧曲歐特配體結合 SSTR2 受體誘發 SSTR2 受體之內部化並使 DM-1 有效負載內部化。令人意外的，共軛物 57 比單獨體抑素胜肽造成更高程度 SSTR2 內部化。

實施例 4：共軛物 57 在治療 SCLC 之功效

[0313] 選擇 HCC-33(小細胞肺癌)異種移植物以研究共軛物 57 之功效。在一些組別中，每週提供 1.0mg/kg、0.5mg/kg 或 0.33mg/kg 之共軛物 57 為期 30 天，每隻動物總共四劑。在一些其他組別中，亦每週提供 0.5mg/kg 或 0.25mg/kg 兩次為期 30 天，每隻動物總共 8 劑。

[0314] 研究結果確立多重劑量的耐受性良好。所有組別的體重良好。腫瘤消退結果係顯示於下表 6A 及圖 3。

表6A. HCC-33異種移植物之TGI%

| 共軛物57<br>治療        | TGI%  |      |      |      |      |      |      |      |
|--------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|
|                    | 第4天   | 第8天  | 第11天 | 第15天 | 第18天 | 第22天 | 第25天 | 第29天 |
| 1.0mg/kg           | 25.8  | 69.9 | 84.4 | 93.6 | 97.4 | 99.2 | 99.8 | 99.7 |
| 0.5mg/kg           | 1.6   | 60.3 | 68.8 | 82.7 | 87.1 | 91.1 | 93.6 | 89.5 |
| 0.33mg/kg          | 2.1   | 34.2 | 48   | 62.4 | 73.8 | 79   | 83.4 | 78.5 |
| 0.5mg/kg<br>2x/wk  | 0.5   | 61.6 | 78.3 | 91.8 | 96.2 | 97.6 | 99.1 | 99.2 |
| 0.25mg/kg<br>2x/wk | -12.5 | 50.4 | 67.3 | 85.8 | 92.3 | 95.8 | 97.2 | 97.8 |

[0315] 其他 NCI-H69 研究設計包括以下列方式 IV 給藥之共軛物 57：1.0 mg/kg 調配於丙二醇 (PG) 中、1.0 mg/kg 調配於 Solutol HS15 中、0.5 mg/kg 調配於 Solutol HS 15 中，每週給藥兩次、及 0.33 mg/kg 調配於 Solutol HS15 中每週給藥三次。比較組別係以下述方式給藥：SOC 順鉑 IV 給藥，5.0 mg/kg 一週一次/依托泊苷 IP 給藥，8.0 mg/kg 每週三次超過兩週。負對照組載劑係用 Solutol HS 15 載劑給藥。所有組別包含 10 隻動物。

[0316] 在 SOC 治療組別(順鉑及依托泊苷)中，在第 11

天時觀察到平均體重減輕5.9%。共軛物57或載劑治療之動物未觀察到體重減輕。在載劑、共軛物57或SOC治療之動物中的健康觀察中未記錄到任何負面影響。然而，在SOC組別中之一隻動物及在載劑組別中之一隻動物於第14天時因腫瘤潰瘍而退出研究。

[0317] 在第21天，用1.0 mg/kg調配於PG中之共軛物57每週兩次治療得到87%之TGI (2/10隻小鼠的腫瘤完全消退)。使用相同劑量及時間表之調配於Solutol HS15中的共軛物57，觀察到96%之TGI(3/10隻小鼠的腫瘤完全消退)。用每週給藥兩次0.5 mg/kg於Solutol HS15中之共軛物57觀察到93%之TGI(1/10隻小鼠的腫瘤完全消退)。以0.33 mg/kg於Solutol HS 15中每週給藥共軛物57三次得到76%之TGI，無小鼠的腫瘤完全消退。用順鉑/依托泊苷(SOC)治療超過兩週觀察到84%之TGI，沒有小鼠完全消退。用共軛物57及SOC劑治療在所評估之所有劑量水準及所有時間表均得到顯著TGI，且彼此無統計差異。採用所有藥劑之腫瘤生長均與經載劑對照組治療的小鼠有顯著差異( $P < 0.0001$ )。資料彙總於表6B。

表6B：使用不同調配物及時間表在包括SOC治療之NCI-H69共軛物57肺異種移植物模型中的功效評估

| 治療     | 劑量水準 (mg/kg) | 調配物          | 每週劑量數  | 總劑量 (mg/kg)  | MTV <sup>a</sup> (mm3) | SEM <sup>b</sup> (mm3) | TGI <sup>c</sup> (%) | 相較於載劑之統計顯著性      |
|--------|--------------|--------------|--------|--------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------|
| 載劑     | 0            | Solutol HS15 | 1      | 0            | 1395                   | 253                    | N/A <sup>d</sup>     | N/A <sup>d</sup> |
| 共軛物 57 | 1.0          | PG           | 1      | 2.0          | 178                    | 56                     | 87                   | P<0.0001         |
| 共軛物 57 | 1.0          | Solutol HS15 | 1      | 2.0          | 55                     | 24                     | 96                   | P<0.0001         |
| 順鉑依托泊苷 | 5.0<br>8.0   | 氯化鈉<br>氯化鈉   | 1<br>3 | 10.0<br>48.0 | 229                    | 42                     | 84                   | P<0.0001         |
| 共軛物 57 | 0.5          | Solutol HS15 | 2      | 2.0          | 105                    | 46                     | 93                   | P<0.0001         |
| 共軛物 57 | 0.33         | Solutol HS15 | 3      | 2.0          | 330                    | 79                     | 76                   | P<0.0001         |

<sup>a</sup>MTV-平均腫瘤體積  
<sup>b</sup>SEM-平均值標準誤差  
<sup>c</sup>TGI-腫瘤生長抑制  
<sup>d</sup>N/A =不適用

[0318] 綜上所述，在HCC-33模型中使用劑量水準低至每週一次0.33 mg/kg之共軛物57顯示出高度、具有統計顯著性之TGI，且在HCC-33模型中，功效與劑量之間存在清楚的關係( $r^2 = 0.81$ )，劑量水準提高導致功效提高。在NCI-H69模型中，共軛物57之PG及Solutol HS 15調配物二者具有相似功效。

實施例5：安全性藥理學

共軛物57對於人類Ether-a-go-go相關基因(hERG)離子通道之活性的活體外評估

[0319] 該研究的目的係評估共軛物57經由調控離子通道(人類Ether-a-go-go相關基因(hERG))延長QT間隔的可能性。藉由共軛物57對於離子通道的潛在抑制係使用

IonWorks Quattro電生理平台測試，IonWorks Quattro電生理平台為自動化高通量箝膜系統。以八種不同濃度測試共軛物 57，從高濃度 10  $\mu\text{M}$ 及低濃度 0.005  $\mu\text{M}$ 開始，每一濃度最少重複五次。hERG電流係由三脈波協定(three pulse protocol)喚起，其中電壓先從 -80mV 之保持電位步進至 +40mV 為時兩秒以鈍化 hERG 通道。然後將該電壓步進回 -50 mV 為時兩秒以喚起尾電流，然後回到保持電位為時 1 秒。應用該電壓協定(前)、添加化合物、培養 600 秒，並在 IonWorks Quattro 上應用該電壓協定最終時間(後)。使用二甲亞砜(DMSO)作為負對照組，並使用希塞菩(Cisapride)作為正對照組。如圖 4 所示，共軛物 57 在所有受測濃度下均展現少於 20% hERG 抑制，然而希塞菩係以劑量相依方式抑制喚起電流。

[0320] 綜上所述，在該活體外測定中，共軛物 57 不抑制 hERG 離子通道。資料係示於圖 4。

對米格魯犬靜脈內投予共軛物 57 之活體內心血管及呼吸評估

[0321] 進行該研究以評估共軛物 57 在自由活動之雄性米格魯幼犬中的潛在心血管及呼吸影響。該研究設計彙總於表 7A。

表7A：心血管及呼吸研究設計

| 治療次數 | 劑量 (mg/kg) | 劑量體積 (mL/kg) | 劑量濃度 (mg/mL) | 雄性動物之數目 <sup>ab</sup> |
|------|------------|--------------|--------------|-----------------------|
| 1    | 0          | 2.5          | 0            | 12                    |
| 2    | 0.16       | 2.5          | 0.064        | 4                     |
| 3    | 0.20       | 2.5          | 0.080        | 4                     |
| 4    | 0.24       | 2.5          | 0.096        | 4                     |

**a**各動物在第1天係經同等體積之載劑治療，及在第5天測試項目為三個劑量水準中之一者

**b**體溫、血壓、心率、ECG、及呼吸參數在給藥之前連續監測至少2小時，及在給藥後連續監測24小時。

[0322] 心血管及呼吸影響及一般毒性之評估係基於死亡率、臨床觀察、體重、體溫、心血管評估(即，血壓(收縮壓、舒張壓、及平均動脈血壓)、心率、ECG (QRS持續時間及RR、PR、QT、及修正QT [QTc]間隔)、及呼吸評估(呼吸速率、潮氣容積、及分容量)。動物係在給藥前連續監測至少2小時及在給藥後連續監測24小時。

[0323] 在6分鐘期間以0.16 mg/kg、0.20 mg/kg、及0.24 mg/kg之劑量水準作為單一iv灌注投予雄性米格魯犬的共軛物57通常耐受性良好，且不會產生任何臨床或死亡率。在任何受測劑量水準下，對於QRS持續期間、ECG形態、或潮氣容積均無測試項目相關影響。在0.24 mg/kg之劑量水準，從給藥時起至給藥後經過1.5至2小時，共軛物57誘發血壓表7B、心率、及呼吸速率之統計顯著提高，以及達到統計顯著性之RR、PR、及QT間隔降低(反映心率改變)以及體溫升高。給藥後7至24小時，在0.24 mg/kg下觀察到呼吸速率及分容量稍微提高。給藥後2至17小時，所有測試項目治療均觀察到血壓無劑量相依性提高。PR及

QT間隔降低分別在 0.24 mg/kg 治療之後第 5 或 12 小時開始觀察到，持續至 24 小時監測期間。

[0324] 在 0.24 mg/kg 下觀察到立即影響之暫時性質及在所有劑量水準所觀察到之相對小量級的持續影響之情況下，該等改變不被視為負面的；iv 投予共軛物 57 在劑量至高達且包括 0.24 mg/kg 下對於雄性米格魯犬之心血管或呼吸功能不產生負面影響。

表 7B：使用共軛物 57 之整體部分平均血壓值

| 劑量         | 分析部分 1 <sup>a</sup> | 分析部分 2 <sup>b</sup> | 分析部分 3 <sup>c</sup> |
|------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 收縮壓        |                     |                     |                     |
| 0 mg/kg    | 176.8 ± 3.3         | 164.3 ± 1.7         | 160.7 ± 1.8         |
| 0.16 mg/kg | 162.8 ± 5.7         | 172.2 ± 2.9         | 169.2 ± 3.1         |
| 0.20 mg/kg | 161.1 ± 5.9         | 165.7 ± 3.0         | 163.4 ± 3.2         |
| 0.24 mg/kg | 182.0 ± 5.7         | 176.3 ± 2.9         | 171.1 ± 3.1         |
| 舒張壓        |                     |                     |                     |
| 0 mg/kg    | 103.8 ± 2.4         | 94.8 ± 0.9          | 92.4 ± 1.1          |
| 0.16 mg/kg | 100.8 ± 4.1         | 102.7 ± 1.5         | 99.6 ± 1.9          |
| 0.20 mg/kg | 99.8 ± 4.2          | 97.7 ± 1.5          | 93.8 ± 1.9          |
| 0.24 mg/kg | 112.0 ± 4.1         | 104.1 ± 1.5         | 97.1 ± 1.9          |
| 平均動脈血壓     |                     |                     |                     |
| 0 mg/kg    | 132.8 ± 2.8         | 121.3 ± 1.2         | 118.2 ± 1.3         |
| 0.16 mg/kg | 124.0 ± 4.8         | 128.6 ± 2.0         | 125.7 ± 2.2         |
| 0.20 mg/kg | 122.7 ± 4.9         | 122.6 ± 2.1         | 119.4 ± 2.2         |
| 0.24 mg/kg | 138.7 ± 4.8         | 129.8 ± 2.0         | 123.5 ± 2.2         |

a>給藥後0至0.25小時  
b>給藥後0.25至6小時  
c>給藥後6至24小時

[0325] 綜上所述，使用 hERG 離子通道抑制測定之共軛物 57 的活體外安全性藥理學評估揭露使用濃度 10 μM 之共軛物 57 未有明顯活體外心臟毒性 (cardiotoxicity) 的證據。該共軛物 57 之活體外安全性藥理學評估給活體內心血管及呼吸研究提供支持。共軛物 57 在雄性米格魯幼犬之活體內心血管及呼吸研究產生血壓、心率、及呼吸速率提高的非負面統計顯著並且在以 MTD 給藥後前兩小時 RR、

PR、及QT間隔降低(反映心率改變)。在所有劑量中注意到其他更適度之非劑量相依性但顯著改變，在MTD治療之後分別觀察到自2至17小時血壓升高以及在開始5或12小時之時PR及QT間隔降低，持續至整個監測期間。

#### 實施例6：共軛物57之安定性研究

[0326] 對共軛物57進行安定性研究。包括在安定性標準之測試中確保在藥物物質整個儲放壽命期間監測關於藥物物質的外觀、強度、純度及水份之改變。亦藉由在安定性計畫中包括此等屬性的年度測試以監測內毒素。加速及長期安定性之結果說明當在 $-20^{\circ}\text{C} \pm 5$ 之標籤貯存條件下貯存至多達3個月時共軛物57之化學及物理安定性。在 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}$ 與 $25^{\circ}\text{C}$  /60%相對濕度(RH)下均觀察到顯著降解，因此中斷在此二條件下之3個月後的安定性評估。在 $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下3個月之後純度無顯著變化。

[0327] 在另一安定性研究中，測試以下條件：在氮之後 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 以及在氮之下 $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。選擇氮以防止氧化及確保貯存之控制氣氛。

[0328] 在安定性研究中之共軛物57的包裝係列於表8：

表 8.安定性包裝描述

|              |                                                    |
|--------------|----------------------------------------------------|
| 批號           | 包裝描述                                               |
| 批次 1 (1096)  | 透明閃爍瓶，20 mL                                        |
| 批次 2 (BTD01) | III型琥珀色玻璃罐，30 mL，具有襯PTFE之蓋<br>氮覆蓋<br>具有乾燥劑之第二水份障壁袋 |

[0329] 批次 1 在不同條件下之安定性資料係顯示於表 9A 及 9B：

表9A. 批次1貯存於-20℃ ± 5℃ 之安定性

| 測試                  | 規格   | 初始                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3個月                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 外觀a                 | 報告結果 | 白色粉末                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 白色粉末                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 藉由KF之水份含量(USP <921> | 報告結果 | 4.3%                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 未測試                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 測定                  | 報告結果 | 88.2%                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 90.9%                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 純度(RP-HPLC)         | 報告結果 | 98.0%                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 98.0%                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 雜質                  | 報告結果 | RRT 0.22-0.23: 0.25%<br>RRT 0.81: ND<br>RRT 0.86-0.88: 0.08%<br>RRT 0.88: 0.06%<br>RRT 0.89-0.94: 0.22%<br>RRT 1.10: 0.20%<br>RRT 1.14: 0.29%<br>RRT 1.20: 0.38%<br>RRT 1.28: 0.18%<br>RRT 1.67-1.77: 0.30%<br>RRT 1.79-1.85: < 0.05%<br>RRT 1.81-1.92: < 0.05%<br>RRT 1.85-1.99: < 0.05% | RRT 0.22-0.23: 0.28%<br>RRT 0.81: ND<br>RRT 0.86-0.88: 0.09%<br>RRT 0.88: 0.06%<br>RRT 0.89-0.94: 0.20%<br>RRT 1.10: 0.19%<br>RRT 1.14: 0.32%<br>RRT 1.20: 0.30%<br>RRT 1.28: 0.17%<br>RRT 1.67-1.77: 0.31%<br>RRT 1.79-1.85: < 0.05%<br>RRT 1.81-1.92: < 0.05%<br>RRT 1.85-1.99: < 0.05% |
| 總雜質                 | 報告結果 | 1.9%                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1.9%                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

表9B.批次1貯存於5°C ± 3°C之安定性

| 測試                   | 規格   | 初始                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3個月 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 外觀 <sup>a</sup>      | 報告結果 | 白色粉末                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 白色粉末                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 藉由KF之水份含量(USP <921>) | 報告結果 | 4.3%                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 未測試                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 測定                   | 報告結果 | 88.2%                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 88.2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 純度(RP-HPLC)          | 報告結果 | 98.0%                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 97.4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 雜質                   | 報告結果 | RRT 0.22-0.23: 0.25%<br>RRT 0.81: ND<br>RRT 0.86-0.88: 0.08%<br>RRT 0.88: 0.06%<br>RRT 0.89-0.94: 0.22%<br>RRT 1.10: 0.20%<br>RRT 1.14: 0.29%<br>RRT 1.20: 0.38%<br>RRT 1.28: 0.18%<br>RRT 1.67-1.77: 0.30%<br>RRT 1.79-1.85: < 0.05%<br>RRT 1.81-1.92: < 0.05%<br>RRT 1.85-1.99: < 0.05% | <b>RRT 0.22-0.23: 0.44%</b><br>RRT 0.81: 0.05<br>RRT 0.86-0.88: 0.08%<br>RRT 0.88: 0.07%<br><b>RRT 0.89-0.94: 0.34%</b><br>RRT 1.10: 0.19%<br><b>RRT 1.14: 0.36%</b><br>RRT 1.20: 0.31%<br>RRT 1.28: 0.18%<br><b>RRT 1.67-1.77: 0.48%</b><br>RRT 1.79-1.85: 0.05%<br>RRT 1.81-1.92: 0.06%<br>RRT 1.85-1.99: < 0.05% |
| 總雜質                  | 報告結果 | 1.9%                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

[0330] 批次2在不同條件下之安定性資料係顯示於表10A及10B：

表10A：批次2貯存於25°C ± 2°C、60% RH ± 5% RH下之安定性

| 測試                   | 規格   | 初始                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3個月 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 外觀                   | 報告結果 | 白色粉末                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 白色粉末                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 藉由KF之水份含量(USP <921>) | 報告結果 | 4.3%                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 未測試                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 測定                   | 報告結果 | 88.2%                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 78.7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 純度(RP-HPLC)          | 報告結果 | 98.0%                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 90.8%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 雜質                   | 報告結果 | RRT 0.22-0.23: 0.25%<br>RRT 0.81: ND<br>RRT 0.86-0.88: 0.08%<br>RRT 0.88: 0.06%<br>RRT 0.89-0.94: 0.22%<br>RRT 1.10: 0.20%<br>RRT 1.14: 0.29%<br>RRT 1.20: 0.38%<br>RRT 1.28: 0.18%<br>RRT 1.67-1.77: 0.30%<br>RRT 1.79-1.85: < 0.05%<br>RRT 1.81-1.92: < 0.05%<br>RRT 1.85-1.99: < 0.05% | <b>RRT 0.22-0.23: 1.69%</b><br><b>RRT 0.89-0.94: 1.21%</b><br><b>RRT 1.14: 0.64%</b><br><b>RRT 1.28: 0.25%</b><br><b>RRT 1.31-1.41: 0.17%</b><br><b>RRT 1.74-1.77: 1.85%</b><br><b>RRT 1.81-1.85: 0.40%</b><br><b>RRT 1.88-1.93: 0.46%</b><br><b>RRT 1.91-1.95: 0.15%</b><br><b>RRT 1.95-1.99: 0.21%</b><br>多個額外小峰<br>值 <sup>a</sup> |
| 總雜質                  | 報告結果 | 1.9%                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 9.2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

<sup>a</sup>為了容易審查，只顯示已知之降解物及大於0.15%之生長或新峰值。  
KF: 卡爾-費雪滴定；RP-HPLC：逆相高效液層析術；RTT：相對停留時間；USP：美國藥典

表10B：批次2貯存在氮氣下5°C ± 3°C/周圍RH之安定性

| 測試                    | 規格               | 初始                                                                                                                                                                                                                               | 1個月                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 外觀                    | 報告結果             | 白色粉末                                                                                                                                                                                                                             | 白色粉末                                                                                                                                                                                                                             |
| 藉由KF之水份含量(USP <921>)  | 報告結果             | 2.1%                                                                                                                                                                                                                             | 1.9%                                                                                                                                                                                                                             |
| 測定                    | -                | 97.0%                                                                                                                                                                                                                            | 94.6%                                                                                                                                                                                                                            |
| 純度(RP-HPLC)           | 報告結果             | 98.0%                                                                                                                                                                                                                            | 96.6%                                                                                                                                                                                                                            |
| 起始材料<br>BT-976<br>DMi | 報告<br>NMT 0.10%  | 0.05% <sup>a</sup><br>ND <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                            | 0.05%a<br>0.09%a                                                                                                                                                                                                                 |
| 雜質                    | 報告結果             | RRT 0.22: 0.05%<br>RRT 0.89: 0.05%<br>RRT 1.10: 0.11%<br>RRT 1.14: 0.30%<br>RRT 1.19: 0.29%<br>RRT 1.28: 0.06%<br>RRT 1.31: 0.15%<br>RRT 1.44: 0.06%<br>RRT 1.61: 0.06%<br>RRT 1.66: 0.06%<br>RRT 1.69: 0.29%<br>RRT 1.70: 0.44% | RRT 0.20: 0.09%<br>RRT 0.85: 0.09%<br>RRT 1.10: 0.18%<br>RRT 1.13: 0.09%<br>RRT 1.14: 0.24%<br>RRT 1.19: 0.27%<br>RRT 1.20: 0.06%<br>RRT 1.31: 0.41%<br>RRT 1.43: 0.11%<br>RRT 1.46: 0.10%<br>RRT 1.47: 0.74%<br>RRT 1.48: 0.94% |
| 總雜質                   | NMT 3.0%         | 2.0%                                                                                                                                                                                                                             | 3.4%                                                                                                                                                                                                                             |
| 細菌內毒素                 | NMT 0.3<br>EU/mg | < 0.080 EU/mg                                                                                                                                                                                                                    | 無測試                                                                                                                                                                                                                              |

a: 根據標記停留時間之初步鑑別。

[0331] 已顯示共軛物 57 在 -20°C 呈安定至少 3 個月。

實施例 7：共軛物 57 之調配物發展

[0332] 共軛物 57 為自由流動粉末。共軛物 57 之調配物發展係藉由篩選將可對藥物產品溶液提供安定性及張力的條件而完成。發現共軛物 57 之安定性視溶液的 pH (目標範圍：4.0 至 4.8) 而定。在篩選各種不同緩衝劑 (包括檸檬酸及磷酸鹽緩衝劑) 之後，發現乙酸鹽緩衝劑在 4.0 至 4.8 之 pH 範圍提供共軛物 57 最佳安定性。緩衝劑係藉由組合乙酸钠及乙酸而形成。綜上所述，使用常用的非經腸緩衝劑乙酸鹽緩衝劑溶解共軛物 57 並確保在 4.0 至 4.8 之 pH 範圍的安

定性。

[0333] 存在共軛物 57 中具有 RRT 為 1.69 及 1.70 之兩種雜質 (本文中分別稱為雜質 A 及 B) 係鑑別為共軛物 57 加成物。對於該等化合物的研究顯示彼等在酸性乙酸鹽緩衝劑中一段時間期間轉化回共軛物 57。此二化合物回復共軛物 57 之轉化速率視溫度而定。資料提供於表 11A 及表 11B，顯示在室溫及 40℃ 下之該轉化率。共軛物 57 及雜質 A 及 B 的總和保持在恆定在  $\pm 0.1\%$  內，此表明該處理將雜質 A 及 B 有效率地轉化回共軛物 57。

表11A：在室溫下於乙酸鹽緩衝劑中雜質回復成共軛物57之轉化率

| 時間(hr) | 共軛物57 (%) | 雜質A (%) | 性質B (%) | 總和(%) |
|--------|-----------|---------|---------|-------|
| 0      | 94.6      | 1.17    | 1.29    | 98.6  |
| 9.0    | 97.8      | 0.23    | 0.66    | 98.7  |
| 11.6   | 98.1      | 0.15    | 0.54    | 98.8  |
| 14.8   | 98.3      | 0.11    | 0.44    | 98.8  |
| 16.7   | 98.3      | 0.09    | 0.39    | 98.8  |

表11B：在40℃下於乙酸鹽緩衝劑中雜質回復成共軛物57之轉化率

| 時間(hr) | 共軛物57 (%) | 雜質A (%) | 性質B (%) | 總和(%) |
|--------|-----------|---------|---------|-------|
| 0      | 94.6      | 1.17    | 1.29    | 98.6  |
| 1.4    | 97.9      | 0.21    | 0.58    | 98.7  |
| 8.4    | 98.5      | 0.09    | 0.14    | 98.8  |

[0334] 共軛物 57 為兩親性分子，因此有自組裝成大型結構的傾向。賦形劑溶解度及相容性測試顯示其不溶於鹽水 (溶解度低於 1 mg/ml) 且不與合成維生素 E 泰可索蘭 (tocophersolan (TPGS))、超精練 PEG 300、PEG 400、乙醇、右旋糖、或 Pluronic F68。評估常用非經腸界面活性劑賦形劑 (諸如聚山梨醇酯 80 (Tween 80) 及聚乙二醇 15 羥基硬脂酸酯 (solutol, Kolliphor HS 15) 再組裝及將共軛物

57安定成有纖組的微胞。共軛物57與非離子界面活性劑(諸如Tween 80及solutol)相容。

[0335] 過濾及冷凍/解凍安定性研究係在下列原型調配物(共軛物57為2.5mg/ml)中進行：10% Solutol/5%甘露醇/5mM乙酸鹽緩衝劑，pH4+；2% Solutol/5%甘露醇/5mM乙酸鹽緩衝劑，pH4+；5% Tween80/5%甘露醇/5mM乙酸鹽緩衝劑，pH4+；及2% Tween80/5%甘露醇/5mM乙酸鹽緩衝劑，pH4+。測量過濾之後及回收及冷凍/解凍循環之後的純度。所有調配物原型在4次冷凍/解凍循環之後均安定。於滅菌過濾時未觀察到損失，此意指充分減緩聚集作用。

[0336] 亦測試在原型調配物中之共軛物57凍結溶液安定。製備具有2種不同濃度(1%或2%)之兩種調配物原型。在室溫下，所有四個調配物安定至少2週。在4℃下，所有四個調配物安定至少4週。在-20℃下，所有四個調配物安定至少4週。共軛物57藥物產品係貯存在-20℃。所有四個調配物在亮暗二者下均安定條件至少2週。所有4個調配物在經歷4次冷凍/解凍循環之後純度有少許或無變化。

原型A：

| 賦形劑                           | 濃度        |
|-------------------------------|-----------|
| 共軛物57 (乙酸鹽)                   | 2.5 mg/mL |
| Solutol HS 15 (聚乙二醇15 羥基硬脂酸酯) | 1%或2%     |
| 甘露醇                           | 5%        |
| 乙酸鹽緩衝劑                        | 5 mM      |
| pH                            | 4.0-5.0   |

原型 B：

|                       |           |
|-----------------------|-----------|
| 賦形劑                   | 濃度        |
| 共軛物57 (乙酸鹽)           | 2.5 mg/mL |
| Tween 80<br>(聚山梨醇酯80) | 1%或2%     |
| 甘露醇                   | 5%        |
| 乙酸鹽緩衝劑                | 5 mM      |
| pH                    | 4.0-5.0   |

於大鼠血漿中之PK比較

[0337] 在大鼠血漿中測試共軛物 57之各種不同調配物。發現較高界面活性劑濃度顯示較佳 PK 曲線。用 Solutol之調配物顯示比 Tween略佳的 PK性質，如圖 5及下表所示。

| 參數                 | 單位       | 1.0 mg/kg之共軛物57調配物 |          |             |
|--------------------|----------|--------------------|----------|-------------|
|                    |          | 2% solutol         | 2% tween | 0.25% tween |
| C <sub>max</sub>   | umol/L   | 6.67               | 5.27     | 3.48        |
| AUC <sub>0-t</sub> | umol/L*h | 5.42               | 3.53     | 2.88        |

[0338] 以不同投予套組(容器及管線)測試 2% solutol HS 15調配物之臨床使用安定性。其在臨床劑量下係安定且與使用容器及未經過濾之投予套組相容。

[0339] 結論是，聚乙二醇 15 羥基硬脂酸酯為共軛物 57提供極大安定性，因此被選用為安定及助溶賦形劑。聚乙二醇 15 羥基硬脂酸酯為水溶性非離子界面活性劑，其通常用於水溶性差之藥物的調配物或用以安定藥物。用於共軛物 57溶液中之聚乙二醇 15 羥基硬脂酸酯的濃度係介於 1%至 10%、介於 1%至 5%、或介於 2%至 5%（重量百分比）。在一些實施態樣中，聚乙二醇 15 羥基硬脂酸酯之濃度為約

2% (重量百分比)。

[0340] 為了將對供注射溶液用之共軛物 57 濃縮物提供正確張力，評估一系列用劑，諸如甘露醇、蔗糖、右旋糖及鹽水。甘露醇對共軛物 57 提供最佳安定性，因此被選用為張力劑賦形劑。甘露醇係用以對灌注溶液提供所需之張力。甘露醇於整體充填液中之濃度為 5%。

[0341] 共軛物 57 具溫度敏感性，因此貯存在  $-20^{\circ}\text{C}$ 。供注射溶液瓶用之共軛物 57 濃縮物在每瓶 2 mL 溶液中具有 5 mg 之共軛物 57 的標記劑量，濃度為 2.5 mg/mL。具有 0.15 mL 之小瓶超填充以確保該一致地抽出標記 2 mL。

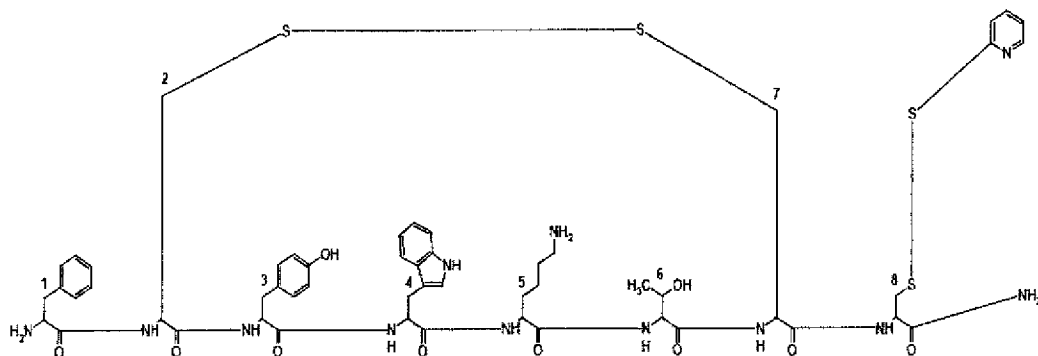
#### 實施例 8：製備包含共軛物 57 之注射溶液

[0342] 共軛物 57 係藉由使 BT-976 (一種明確表徵並以高化學及立體化學純度獲得之安定化合物) 與 DM1 (一種安定、明確界定、明確表徵且市售之化合物) 反應而合成。BT-976 為與體抑素胜肽相似的肽生長抑制素類似物。其係由苯丙胺酸 (D-Phe<sup>1</sup>) 及色胺酸 (D-Trp<sup>4</sup>) 除外的天然 L-胺基酸組成。二硫化物橋連接 Cys<sup>2</sup> 及 Cys<sup>7</sup>。吡啶基硫化物 (PYS) 基係在 Cys<sup>8</sup> 結合至半胱胺醯胺 (cysteinamide)。BT-976 肽係製造成其乙酸鹽形式，具有部分殘留水作為天然成分。BT-976 之胺基酸序列為：



H-D-Phe<sup>1</sup>-Cys<sup>2</sup>-Tyr<sup>3</sup>-D-Trp<sup>4</sup>-Lys<sup>5</sup>-Thr<sup>6</sup>-Cys<sup>7</sup>-Cys<sup>8</sup>(PYS)-NH<sub>2</sub>。BT-976 之化學結

構為：



[0343] BT-976與DM1之偶合反應係在THF與水之混合物中在乙酸及乙酸鈉存在下發生。該反應係在約20℃之溫度下攪拌並在一天內完成。該反應係藉由HPLC監測，並於BT-976到達相對於共軛物57峰值為NMT 4%時視為完成。

[0344] 大部分THF經由在真空中並在槽溫度維持<30℃下伴隨乙酸乙酯一起移除。所得之溶液係用乙酸乙酯清洗。將層分離。共軛物57係在底部水層中。上層(乙酸乙酯層)係用0.2 M含水乙酸萃取。將層分離。將底部水層與前述水層組合，然後添加乙腈及冰醋酸以提供共軛物57，作為粗製溶液。然後藉由逆相管柱層析術純化共軛物57粗製溶液以產生經純化之共軛物57溶液。在等待純化時，將共軛物57粗製溶液在惰性氣氛下貯存於4℃。

冷凍乾燥：

[0345] 將經純化之共軛物57溶液精細過濾以移除微粒(所有隨後溶劑裝料均類似地精細過濾)。所得溶液於-40至-50℃冷凍3小時期間。經冷凍溶液係在<200 mTorr及T

<5°C 下72至82小時凍乾，以生產固體。將固體均質化以提供共軛物 57。測試凍乾之共軛物 57以控制殘留乙腈(乙腈 NMT 1,500ppm)。若不符合規格，則在真空中 T <25°C 下持續乾燥直到乙腈達到 NMT 1,500ppm。在符合殘留乙腈標準之後，藉由 HPLC 控制材料的純度。規格為 HPLC 純度 > 97.0% 且 DM1 NMT 0.10%。對符合 HPLC 規格之材料秤重以確認整體產率。整體產率通常為約 70% 或相對於 BT-976 為 1 Wt。然後對經秤重材料進行後續步驟。未符合純度標準之產物予以再純化。

注射溶液：

[0346] 共軛物 57 係在氮環境下處理並溶解於 pH 範圍為 3.7 至 4.0 之乙酸鹽緩衝劑中，以確保控制藥物物質中所鑑別的兩種雜質。雜質已顯示在乙酸鹽緩衝劑不安定且會回復成共軛物 57。將共軛物 57 溶解於 40°C 之乙酸鹽緩衝劑中並保持 8 至 24 小時。然後，將共軛物 57 溶液與聚乙二醇 15 羥基硬脂酸酯及甘露醇混合。該溶液之 pH 控制在 4.0 與 4.8 之間，且視需要用原料乙酸或乙酸鈉溶液予以調整。在一些實施態樣中，該溶液之 pH 係控制在約 4.0。作為最終步驟，添加另外的 WFI 至目標總體積之充分份量(q.s.)。

| 組分                            | 品質標準     | 標稱量，<br>mg/mL      | 功能       |
|-------------------------------|----------|--------------------|----------|
| 共軛物57                         | GMP      | 2.5(游離鹼)           | 活性劑      |
| 聚乙二醇15<br>羥基硬脂酸酯<br>(Solutol) | USP / EP | 20                 | 賦形劑      |
| 甘露醇                           | USP / EP | 50                 | 賦形劑      |
| 乙酸钠                           | USP / EP | 0.066 <sup>a</sup> | pH緩衝劑安定劑 |
| 乙酸                            | USP / EP | 0.55 <sup>a</sup>  | pH緩衝劑安定劑 |
| WFI                           | USP / EP | Q.S. to 100%       |          |

a：若需要pH調整，乙酸钠及/或乙酸之份量會與初始值稍微不同。

[0347] 整體溶液係藉由通過兩個冗餘物 0.2µm滅菌級過濾器過濾而滅菌。過濾器係經完整性測試以支持滅菌保證。對小瓶填充該溶液並藉由全自動化設備上塞。小瓶係藉由全自動化設備封蓋。然後經封蓋之小瓶經歷 100%目視檢測並貯存在 -20℃ (標稱)。若在封蓋後未立刻進行小瓶檢測，將該等小瓶貯存於 2至 8℃。

[0348] 以下控制係用以提供確保產品滅菌：在玻璃 100/A級區中進行無菌操作；藉由將板及主動式空氣取樣器安置在預定位置進行環境可行監測；在預定位置進行環境不可行微粒監測；本體溶液負荷菌在滅菌過濾的緊鄰上游進行；本體溶液係藉由通過兩個冗餘物 0.2µm滅菌級過濾器過濾而滅菌；對滅菌過濾器進行完整性測試。無菌填充程序係藉由使用微生物介質(例如，Soybean Casein Digest Medium USP)之過程模擬驗證。

[0349] 共軛物 57藥物產品製造方法係經修改以包括保溫處理，其中將該共軛物 57藥物物質溶解於 40℃ 之乙酸鹽緩衝劑並在添加藥物產品賦形劑及分配至小瓶之前保持 8至 24小時。

[0350] 供注射溶液用之共軛物 57 濃縮物為供靜脈內 (iv) 投予的滅菌產品。在無菌填充之前，該溶液係通過兩個冗餘物滅菌 0.2  $\mu\text{m}$  過濾器。

#### 實施例 9：第 1 期及第 2a 期研究

[0351] 當以每 3 週之時間表對於罹患生長抑制素受體 2 表現晚期癌症 (包括胃腸胰或肺或胸腺或其他神經內分泌腫瘤或小細胞肺癌或肺之大細胞神經內分泌惡性腫瘤) 的病患靜脈內投予時，第 1 期之目的係用以評估安全性及耐受性，並測定最大耐受劑量及建議的共軛物 57 第 2 期劑量。其亦表示共軛物 57 之急性及慢性毒性二者的特徵、表示共軛物 57、DM1 及來自共軛物 57 之肽的關鍵藥物動力參數、評估共軛物 57 誘發抗藥物抗體的可能性、及藉由使用標準腫瘤反應標準 (RECIST 1.1) 及藥效學 (PDc) 生物標記變化 (包括染色顆粒素 A (CgA)、神經元特異性烯醇酶 (NSE)、及在血液中循環腫瘤細胞 (CTC)、及尿中之 5-羥基吲哚乙酸 (5-HIAA)) 評估初步抗腫瘤活性。此外，該研究探查藉由多模態 (生長抑制素類似物放射性成像、免疫組織化學、CTC、或胞外體分析) 所測量之腫瘤 SSTR2 表現與 PK、功效、安全性、抗共軛物 57 抗體、及血液中的 PDc 生物標記變化之間的關係。第 1 期研究具有兩個部分：第 1 期部分 A (劑量增量) 及第 1 期 B 部分 (早期增大)。

#### 第 1 期部分 A (劑量增量)

[0352] 第1期部分A使用具有在藥物過量控制(EWOC)原則下增量所指導的2個參數之適應性Bayesian邏輯式迴歸模型(BLRM)，以提出劑量建議及估計最大耐受劑量(MTD)。

[0353] 第1期部分A之主要目的探查以每3週之時間表對於罹患SSTR2表現晚期癌症(包括胃腸胰(GEP)或肺或胸腺或其他神經內分泌腫瘤(NET)或小細胞肺癌(SCLC)或肺之大細胞神經內分泌惡性腫瘤(LCNEC))的病患靜脈內投予時之共軛物57的安全性及耐受性、決定MTD、及初步建議的第2期劑量(RP2D)。

[0354] 第1期部分A的次要目的係：表示共軛物57之安全性及耐受性特徵，包括急性及慢性毒性二者；表示當對於罹患SSTR2表現晚期癌症(包括GEP或肺或胸腺或其他NET或SCLC或肺之LCNEC)之病患IV投予時的共軛物57、DM1、及來自共軛物57之肽的PK之特性；評估當對於罹患SSTR2表現晚期癌症(包括GEP或肺或胸腺或其他NET或SCLC或肺之LCNEC)之病患IV投予時，共軛物57誘發血清中之抗共軛物57抗體的可能性；使用RECIST 1.1所界定之腫瘤反應標準及反應持續期間評估在罹患SSTR2表現晚期癌症(包括GEP或肺或胸腺或其他NET或SCLC或肺之LCNEC)的病患中之共軛物57初步抗腫瘤活性。

[0355] 第1期部分A之探查目的係藉由評估無進程存活時間、整體存活率、及血液中之PDc生物標記變化(包括染色顆粒素A (CgA)、神經元特異性烯醇酶(NSE)、及在血

液中循環腫瘤細胞(CTC)、及尿中之5-羥基吲哚乙酸(5-HIAA))而評估在罹患SSTR2表現晚期癌症(包括GEP或肺或胸腺或其他NET或SCLC或肺之LCNEC)之病患、或罹患攝護腺癌之病患中的共軛物57初步抗腫瘤活；以及探查SSTR2水準(藉由生長抑制素類似物放射性同位素成像(SARI)、免疫組織化學[IHC]、CTC或胞外體測量)、PK、功效、安全性、抗共軛物57抗體、及血液中的PDc生物標記變化之間的關係。

[0356] 為了最小化以可能的亞治療劑量水準治療之病患數目，第一劑量群體登記2個病患，然而後續群體登記最少3個至多6個病患。群體1中之初始病患接受每3週一次1.0 mg之起始劑量在1小時期間IV投予的共軛物57。在容許其他病患開始用共軛物57治療之前，追蹤該病患7天，包括C1D8定期訪視期間的評估。若初始病患能耐受共軛物57至少7天，則開放第一群體治療另1個病患。在已對前2個病患進行安全性及劑量限制性毒性(DLT)評估至少3週(包括C2D1給藥前評估)之後，可開始登入第二群體。

[0357] 在第1期部分A期間，若病患耐受共軛物57而無顯著疾病惡化證據，該開始C3之病患可具有增加至已藉由SRC確立為可耐受且與SRC一致的劑量。每個病患之劑量可只增加一次。

[0358] 共軛物57之起始劑量為1.0 mg。計畫的劑量水準係彙總於表12。

表12：計畫的共軛物57劑量水準

| 劑量水準 | 自先前劑量水準<br>的增量% | 共軛物57劑量<br>(mg) |
|------|-----------------|-----------------|
| -1   | (減少50%)         | 0.5             |
| 1    | 起始劑量            | 1               |
| 2    | 100%            | 2               |
| 3    | 100%            | 4               |
| 4    | 67%             | 6.7             |
| 5    | 50%             | 10              |
| 6    | 33%             | 13.3            |
| 7    | 25%             | 16.6            |
| 8    | 25%             | 20.8            |

\*實際劑量增量將由SRC決定，但不超過自先前劑量水準的加倍劑量。該等指定劑量將由SRC決定且將由BLRM之更新結果指導。

[0359] 為了最小化以亞治療劑量水準治療之病患數目，第一劑量群體登記2個病患，然而後續群體將登記最少3個至多6個病患。初始病患接受每3週一次1.0 mg之起始劑量在1小時期間IV投予的共軛物57。在容許其他病患開始用共軛物57治療之前，觀察在第一群體中用共軛物57治療的第一個病患7天。若第一個病患能耐受共軛物57至少7天，則開放第一群體治療另1個病患。在已對前2個病患進行安全性及劑量限制性毒性(DLT)評估至少3週(至多直到C2D1)之後，可開始登入第二群體。

[0360] 若在第一群體完成之後無安全性疑慮，隨後病患群體將於鑑別為適合的病患時給藥。然而，第二群體中及同樣的後續群體可能選擇交錯給藥。

[0361] 在第一群體之後的各劑量增量群體中，群體內需要至少3個病患以具有完整C1，且已在下一群體開始登入之前針對安全性及劑量限制性毒性(DLT)進行評估至

少3週(至多直到C2D1)。共軛物57給藥群體係在C1期間自登記當前劑量水準的病患收集的安全性資料已登記之後依序增量。

[0362] 給藥群體中之每一病患必須在C1中接受共軛物57並完成至可評估DLT評估的C1最後一天之追蹤安全性評估。在完成C1之前除DLT以外的因素而中止研究的病患應予替換。

[0363] 若因DLT而必須將另外的病患登記入群體，在所有病患於C1已接受共軛物57並完成至C1結束之追蹤安全性評估之後的該群體之所有安全性資料必須再審。基於先前劑量水準之安全性及耐受性資料的中期評估，亦可決定中間劑量水準的增加率(*accrual*)。

[0364] 毒性係使用國家癌症研究院(NCI)常見不良事件評價標準(CTCAE) (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology for Cancer Adverse Events (CTCAE)) 第4.03版予以分級。

[0365] 雖然關於劑量增量之決定係根據來自C1之資料的審查，但亦自持續治療的所有病患收集安全性資料，且此將以SRC定期審查。任何偵測到之累積毒性將需要在以後減少劑量或若適當進行其他動作，包括進一步修正RP2D。

## 第1期部分B (早期增大)

[0366] 在第1期部分B中，共軛物57係藉由SRC使用

初步建議的第2期劑量(RP2D)予以評估。

[0367] 第1期部分B的主要目的係：確認在劑量增量階段期間所鑑別的MTD，並進一步探查當對罹患SSTR2表現晚期癌症(包括GEP或肺或胸腺或其他NET或SCLC或肺之LCNEC)之病患、或罹患攝護腺癌之病患IV投予時，建議的第2期劑量(RP2D)及共軛物57的時間表之安全性及耐受性。

[0368] 第1期部分B的次要目的係進一步表示在罹患SSTR2表現晚期癌症(包括GEP或肺或胸腺或其他NET或SCLC或肺之LCNEC)之病患、或罹患攝護腺癌之病患中的共軛物57、DM1、及來自共軛物57之肽的PK之特性；進一步評估當對於罹患SSTR2表現晚期癌症(包括GEP或肺或胸腺或其他NET或SCLC或肺之LCNEC)之病患、或罹患攝護腺癌之病患IV投予時，共軛物57誘發血清中之抗共軛物57抗體的可能性；使用RECIST 1.1所界定之腫瘤反應標準及反應持續期間評估在罹患SSTR2表現晚期癌症(包括GEP或肺或胸腺或其他NET或SCLC或肺之LCNEC)之病患、或罹患攝護腺癌之病患中的共軛物57初步抗腫瘤活性。

[0369] 第1期部分B之探查目的係藉由評估無進程存活時間、整體存活率、及血液中之PDc變化(包括但不局限於CgA、NSE、CTC)及尿中之5-HIAA而進一步評估在罹患SSTR2表現晚期癌症(包括GEP或肺或胸腺或其他NET或SCLC或肺之LCNEC)之病患、或罹患攝護腺癌之病患中的共軛物57之初步抗腫瘤活性；進一步探查SSTR2水準(藉由

SARI、IHC、CTC或胞外體)、PK、功效、安全性、抗共軛物57抗體、及血液中的PDc生物標記變化之間的關係。

[0370] 一旦在該研究的第1期部分A中鑑別初步RP2D，則開始第1期部分B。初步RP2D係以在第1期部分A期間之共軛物57的安全性、耐受性、PK、及PDc曲線之發現為基礎。初步建議的第2期劑量可與MTD相同，或可低於MTD。在多次投予周期之後MTD高於由SRC決定的劑量以具有可接受之安全性及耐受性曲線的情況下，可選擇低於MTD之初步RP2D。以各劑量水準治療不超過12個病患(包括以與第1期部分B中相同劑量水準治療的病患)，且在第1期部分B中總共治療不超過18個病患。

## 第2a期研究

[0371] 第2a期之主要目的係使用標準腫瘤反應標準(RECIST 1.1)以及4個罹患SSTR2表現腫瘤之病患的腫瘤特異性群體中之反應持續時間評估作為單一用劑之共軛物57的功效，該等罹患SSTR2表現腫瘤之病患係：罹患晚期、低或中級胰臟NET之病患；罹患晚期、低或中級胃腸或肺或胸腺NET之病患；罹患晚期小細胞肺癌或肺之大細胞神經內分泌惡性腫瘤之病患；罹患晚期副神經節瘤、嗜鉻細胞瘤、甲狀腺髓質惡性腫瘤、Merkel氏細胞惡性腫瘤、或肺外神經內分泌惡性腫瘤之病患；及罹患攝護腺癌之病患。此外，將評估上述病患之腫瘤特異性群體的共軛物57之安全性、耐受性、及PK。

[0372] 第2a期亦藉由評估生物標記變化(包括染色顆粒素A (CgA)、神經元特異性烯醇酶(NSE)、及在血液中循環腫瘤細胞(CTC)、及尿中之5-羥基吲哚乙酸(5-HIAA))來探查上述病患之腫瘤特異性群體中的共軛物57之抗腫瘤活性，以及探查藉由多模態(生長抑制素類似物放射性成像、免疫組織化學、CTC、及胞外體分析)所測量之腫瘤SSTR2表現與上述病患之腫瘤特異性群體中的共軛物57之抗腫瘤活性之間的關係。亦探查介於SSTR2表現、PK、功效、安全性、抗共軛物57抗體與血液中的PDc生物標記變化之間的關係。

[0373] 在贊助人的斟酌之下，一旦所有病患已登記第1期部分B且已經徹底並包括C2D1評估安全性，可開始第2a期，且SRC已審查所有安全性資料及建議繼續第2a期。

[0374] 共軛物57係使用在第1期部分B完成時由SRC所界定的RP2D予以評估。治療4個後續試驗群體(expansion cohort)(各個群體由罹患不同子集之SSTR2表現實體腫瘤之病患所組成)之總計80個病患(各n=20)，以評估該等個別群體中共軛物57的早期功效及安全性。

[0375] 事件時間表係顯示於下表13：

表13.事件時間表

| 評估/過程                                             | 治療期間/周期/天(訪視窗口) |              |       |     |     |                 |     |     |     |             |          |
|---------------------------------------------------|-----------------|--------------|-------|-----|-----|-----------------|-----|-----|-----|-------------|----------|
|                                                   | 預先<br>篩選        | 篩選           | C1及C3 |     |     | C2、C4、及<br>隨後周期 |     |     | EOT | 安全性<br>追蹤   | 惡化<br>追蹤 |
|                                                   | D-180<br>至-I    | D-14<br>至 -I | D1    | D8  | D15 | D1              | D8  | D15 |     | EOT+2<br>8d |          |
| 窗口                                                | -               | -            | -     | ±2d | ±2d | -               | ±2d | ±2d | ±3d | ±3d         | ±7d      |
| 基線<br>評估                                          |                 |              |       |     |     |                 |     |     |     |             |          |
| 已填寫之<br>知情同意書                                     | X               | X            |       |     |     |                 |     |     |     |             |          |
| 合格之SSTR<br>腫瘤成像                                   | X               |              |       |     |     |                 |     |     |     |             |          |
| 高度                                                |                 | X            |       |     |     |                 |     |     |     |             |          |
| 病史及<br>人口統計                                       |                 | X            |       |     |     |                 |     |     |     |             |          |
| 癌症診斷<br>及病史，<br>包括所有<br>先前全文<br>性及輻射<br>治療及<br>手術 |                 | X            |       |     |     |                 |     |     |     |             |          |
| 審查報名<br>標準                                        |                 | X            |       |     |     |                 |     |     |     |             |          |
| 安全性<br>評估                                         |                 |              |       |     |     |                 |     |     |     |             |          |
| 身體<br>檢查：                                         |                 |              |       |     |     |                 |     |     |     |             |          |
| 完整                                                |                 | X            | X     |     |     | X               |     |     | X   | X           |          |
| 神經                                                |                 | X            | X     |     |     | X               |     |     | X   | X           |          |
| 目標鎖定<br>(即，症狀<br>導向)                              |                 |              |       | X   | X   |                 | X   | X   |     |             |          |
| 生命跡象                                              |                 | X            | X     |     |     | X               |     |     | X   | X           |          |

|                       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 重量                    |   | X | X |   |   | X |   |   | X | X |   |
| 心電圖                   |   | X | X |   |   | X |   |   | X |   |   |
| ECOG<br>性能狀態          |   | X | X |   |   | X |   |   | X | X |   |
| 臨床<br>試驗：             |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 血液學                   |   | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |
| 臨床<br>化學              |   | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |
| 估計之肌酸<br>酐廓清率         |   | X | X |   |   | X |   |   |   | X |   |
| 凝聚<br>研究              |   | X | X |   |   | X |   |   |   | X |   |
| 尿液分析                  |   | X | X |   |   | X |   |   | X | X |   |
| 甲狀腺<br>功能             |   | X | X |   |   | X |   |   | X |   |   |
| 膽固醇及<br>三甘油酯<br>(禁食)  |   | X | X |   |   | X |   |   | X |   |   |
| 末梢血液<br>抗藥物<br>抗體     |   | X | X |   |   | X |   |   | X |   |   |
| 驗孕                    | X | X | X |   |   | X |   |   |   |   |   |
| 疾病<br>活性<br>測量        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 放射線攝影<br>腫瘤評估         |   | X | X |   |   | X |   |   |   |   | X |
| 染色顆粒素<br>A            |   |   | X |   |   | X |   |   | X |   |   |
| 神經元特異<br>性之烯醇酶        |   |   | X |   |   | X |   |   | X |   |   |
| 5-HIAA (24小<br>時尿液收集) |   | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 歸檔之腫<br>瘤樣本           |   | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 隨意的腫瘤<br>活體組織切片       |   | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 循環腫瘤<br>細胞            |   |   | X |   |   | X |   |   | X |   |   |
| 胞外體                   |   | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

|                    |                                              |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |
|--------------------|----------------------------------------------|--|---|--|--|---|--|--|--|--|--|
| 分析                 |                                              |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |
| 研究藥物<br>投予         |                                              |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |
| 共軛物57<br>投予        |                                              |  | X |  |  | X |  |  |  |  |  |
| 藥物動力<br>學          |                                              |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |
| 收集血液<br>樣本以供<br>PK |                                              |  | X |  |  |   |  |  |  |  |  |
| 不良<br>事件           | 不良事件(AE)應經由安全性追蹤從第一份同意書起開始記錄。                |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |
| 伴隨<br>用藥           | 所有用藥/製程係經由安全性追蹤從以C1D1進行第一研究藥物劑量<br>前30天開始記錄。 |  |   |  |  |   |  |  |  |  |  |

禁用的用藥

- [0376] 在參與研究期間禁止下列用藥及治療：
- [0377] 伴隨使用強CYP3A4抑制劑(諸如酮康唑(ketoconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、克拉黴素(clarithromycin)、阿扎那韋(atazanavir)、茚地那韋(indinavir)、奈法唑酮(nefazodone)、奈非那韋(nelfinavir)、利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)、提利黴素(telithromycin)、及伏立康唑(voriconazole))。共軛物57之細胞毒性組分DM1在活體外主要藉由CYP3A4，及較少程度地藉由CYP3A5[(KADCYLA® (ado-trastuzumab emtansine) 藥品仿單，Genentech, Inc., South San Francisco, CA]代謝。因此，因可能提高DM1曝露及毒性之故而禁止伴隨使用強CYP3A4抑制劑。不允許使用阿瑞匹坦(aprepitant)(EMEND®)(CYP3A4之基質、適度抑制劑及誘發劑)。
- [0378] 除共軛物57以外之任何研究用藥劑或裝置，包括市售除了在實性腫瘤治療研究下的病患實性腫瘤以外之適應症的藥劑。

[0379] 除研究藥物以外的任何放射治療、化學治療、抗腫瘤治療或研究用藥劑。在研究員與醫療監測之間討論之後，可准許局部部位之緩和用輻射。

[0380] 不應投予活病毒及細菌疫苗，例如，黃熱病、麻疹、流行性感冒、德國麻疹、腮腺炎、傷寒、結核分枝桿菌(BCG)、鼠疫桿菌(EV)。在慣用化學治療下已觀察到投予該等疫苗提高感染風險，且使用共軛物57的效果未知。容許投予非活性疫苗。非活性疫苗之實例為霍亂、腺鼠疫、小兒麻痺疫苗、A型肝炎及狂犬病。

[0381] 亦可給予基於病患安全性及福祉考量必要的除上述者以外之其他用藥。

必須小心使用的用藥

[0382] 在參與研究期間必須小心使用以下用藥：

[0383] 抗高血糖用藥：生長抑制素類似物抑制胰島素及升糖素分泌，其會造成低血糖症或高血糖症。因生長抑制素與共軛物57之肽組分之間的相似性，經共軛物57治療的病患會必須進行伴隨抗高血糖用藥之劑量調整。

[0384] 誘發心搏徐緩藥物：伴隨投予誘發心搏徐緩藥物(例如， $\beta$ -阻斷劑)會對於與生長抑制素類似物關聯的心率降低有累加效果。因生長抑制素與共軛物57之肽組分之間的相似性，經共軛物57治療的病患會必須進行伴隨誘發心搏徐緩藥物之劑量調整。

[0385] 口服投予用藥：生長抑制素類似物會降低伴

隨用藥之腸吸收。因生長抑制素與共軛物 57 之肽組分之間的相似性，存在共軛物 57 會降低伴隨用藥之腸吸收的可能性。

#### 許可用藥

[0386] 治療醫生視為必要時，病患准許接受適當支持性照護措施，包括但不局限於以下概述項目：

[0387] 噁心/嘔吐：諸如用 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑之止吐治療係根據研究中心之指導方針投予。應強烈鼓勵病患維持自由口服流體攝入。在共軛物 57 之第一周期之後，應充分考慮根據標準制度實務而投予預防止吐療法。不允許使用阿瑞匹坦 (aprepitant) (EMEND®) (CYP3A4 之基質、適度抑制劑及誘發劑)。

[0388] 下痢：下痢應以適當支持性照護及時處理，包括根據標準實務指導方針投予抗下痢藥。抗下痢藥不應預防性服用。應指示病患在最初出現以下徵象時開始服用抗下痢藥物：1) 糞便不成形或溏便，2) 在 1 天之內比以往出現更多次排便，或 3) 異常大量的糞便。若糞便中存在血液或黏液或若下痢伴隨發熱，則應延用抗下痢藥。在該設置下，應獲得適當診斷微生試樣以排除感染性病因。亦應勸病患飲用自由量的透明流體以助防止脫水。

[0389] 便秘：便秘可用軟便劑或潤滑劑處理。在小心監測電解質的情況下容許使用滲透劑。

[0390] 貧血：可使用輸血及/或紅血球生成素作為臨

床指示用於治療貧血，但應小心注意作為伴隨用藥。若在研究篩選時已接受紅血球生成素之病患在研究治療開始時已接受紅血球生成素超過1個月，他們可持續使用。在研究C1期間不應開始預防性紅血球生成素，但可在C2期間及之後開始。

[0391] 嗜中性白血球減少症：經歷第4級嗜中性白血球減少症持續持續 $\geq 5$ 天；第3/4級嗜中性白血球減少症且口腔溫度 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ；或第3/4級嗜中性白血球減少症感染的病患可接受群落刺激因子治療。預防性使用群落刺激因子(包括G-CSF、PEG化G-CSF或GM-CSF)可在共軛物57療法的第一周期之後根據制度標準使用。

[0392] 生長抑制素類似物：若諸如體抑素胜肽、蘭瑞肽、帕瑞肽、及其他生長抑制素類似物之藥劑之使用提供控制類癌症狀的益處，則准許彼等之使用。

生長抑制素類似物放射性同位素成像(SARI)

[0393] 未記錄在180天C1D1內所獲得之陽性SARI史結果的病患在該研究中係藉由SARI預先篩選以確保在進入篩選之前及在接受共軛物57之前其神經內分泌腫瘤表現生長抑制素受體。該預先篩選必須只使用SARI並以區域性上市許可(regional marketing authorization)進行以供生長抑制素受體陽性腫瘤之偵測及定位。若有多個具上市許可之套組可供使用，在研究員的斟酌下可使用任何方法。具有180天C1D1內陽性SARI史(藉由 $^{111}\text{In}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (鎝

-99m)、或其他鍵聯至生長抑制素類似物的放射性同位素)之紀錄的病患係視為SSTR2表現陽性，且在該研究預先篩選期間需要接受SSTR2表現。

#### 銇標誌 SARI

[0394] 用於製備銇In 111胜肽銇腫瘤注射劑(胜肽銇腫瘤注射劑掃描)(Mallinckrodt Nuclear Medicine LLC, Maryland Heights MO USA)之Octreoscan™套組包含2部分：10 ml反應瓶及10 ml  $^{111}\text{In}$ 氯化物瓶。根據包裝說明，成像劑係在使用前6小時藉由將兩種組分組合以產生 $^{111}\text{In}$ 胜肽銇腫瘤注射劑所製備。在校正時，該套組含有111 MBq/ml (3.0 mCi/ml)  $^{111}\text{In}$ ，半衰期為2.8天。

[0395] 掃描應根據制度指導方針及製造商說明書進行。FOCBP應進行驗孕且若懷孕應予排除。在使用前一刻，必須根據包裝指示測定標示產率。胜肽銇腫瘤注射劑投予中之 $^{111}\text{In}$ 前一晚，應給予溫和緩瀉劑，諸如比沙可啶(bisacodyl)或乳酮糖，並持續48小時。在投予之前及之後，病患應多攝取水份，且應鼓勵自由飲用流體以藉由經腎臟沖洗出未結合的藥劑而減少輻射劑量，以及確保適當的腸道清潔。雖然成像可藉由平面及單光子發射電腦斷層掃描(SPECT)攝影機進行，但因相較於電腦斷層掃描(CT)或MRI掃描時其3維能力、較優良敏感度、及能更精確定位腫瘤之故，該研究中進行的掃描應只使用SPECT成像。SPECT成像之建議輻射劑量為222 MBq (6.0) mCi之 $^{111}\text{In}$ 胜

肽銨腫瘤注射劑，預期有效劑量當量為26 mSv。

[0396] 通常，成像係在投予<sup>111</sup>In胜肽銨腫瘤注射劑之後4小時及24小時進行。在一些情況下，在48小時後拍攝的影像亦可用於幫助判讀。研究員及被委任人應遵循成像時間點的標準實務。

[0397] 掃描係相對於肝之非患病區域計分，如表14所列。

表14：Octreoscan SSTR2計分

| 分數 | 說明                                     |
|----|----------------------------------------|
| 1  | <sup>111</sup> In胜肽銨腫瘤注射劑吸收低於正常肝臟組織    |
| 2  | <sup>111</sup> In胜肽銨腫瘤注射劑吸收等於正常肝臟組織    |
| 3  | <sup>111</sup> In胜肽銨腫瘤注射劑吸收大於正常肝臟組織    |
| 4  | <sup>111</sup> In胜肽銨腫瘤注射劑吸收大於正常脾臟或腎臟吸收 |

[0398] 若病患的表4分數為3或4，其被視為Octreoscan陽性。

[0399] 根據製造商，<sup>111</sup>In胜肽銨腫瘤注射劑之荷爾蒙影響為體抑素胜肽的1/10。由於成像劑量低於生長抑制素類似物之治療劑量，預期該藥劑在大部分個案中發揮臨床顯著生長抑制素效果，惟罹患胰島素瘤之病患可能發生嚴重低血糖症。IV葡萄糖溶液應只在投予之前及期間對懷疑罹患胰島素瘤之病患投予。

[0400] 在臨床研究中，在<sup>111</sup>In胜肽銨腫瘤注射劑72小時內接受體抑素胜肽療法的87個病患中有83個(95%)成

功地成像。不過，在同時接受治療劑量之短效生長抑制素療法的病患中成像敏感度會降低，因此應考慮<sup>111</sup>In胜肽銨腫瘤注射劑投予時機。

[0401] 當<sup>111</sup>In胜肽銨腫瘤注射劑主要係由腎臟消除時，在腎臟受損的病患中使用應小心考慮。

[0402] 與<sup>111</sup>In胜肽銨腫瘤注射劑關聯的負面反應(在538個病患之臨床試驗中<1%)包括暈眩、發熱、潮紅、頭痛、低血壓、肝酶變化、關節疼痛、噁心、出汗、虛弱、單一個案心搏徐緩、及單一個案血紅素及血溶比降低。

#### 鎂標誌之SARI

[0403] 至少自2001年起已實施具有生長抑制素類似物之<sup>68</sup>Ga衍生物的SARI。常用<sup>68</sup>Ga-DOTATATE (GaTate)及<sup>68</sup>Ga-DOTATOC。DOTATE(亦已知為DOTA-TATE或DOTA-奧曲歐特)包含DOTA酸之醯胺，其連接放射性核種及(Tyr<sup>3</sup>)-奧曲歐特(體抑素胜肽之衍生物)。DOTATOC(亦已知為依多曲肽(edotreotide)、SMT487、或(DOTA<sup>0</sup>-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>)體抑素胜肽亦為可結合至放射性核種以供診斷及治療的體抑素胜肽衍生物。相較於共軛物57，<sup>68</sup>Ga-DOTATATE及<sup>68</sup>Ga-DOTATOC具有以下對於各種人類生長抑制素受體的親和性概廓(半抑制濃度(half-maximal inhibitory concentration))：

表15：對於各種生長抑制素類似物之親和性概廓(半抑制濃度)

|                            | SSTR1   | SSTR2 | SSTR3  | SSTR4  | SSTR5 |
|----------------------------|---------|-------|--------|--------|-------|
| <sup>111</sup> In 胜肽鋼腫瘤注射劑 | >10 000 | 22    | 182    | >1 000 | 237   |
| <sup>68</sup> Ga-DOTATATE  | >10 000 | 0.2   | >1 000 | 300    | 377   |
| <sup>68</sup> Ga-DOTATOC   | >10 000 | 2.5   | 613    | >1 000 | 73    |
| 共軛物57                      | 380     | 0.042 | 58     | >1 000 | 24    |

[0404] <sup>68</sup>Ga係自迴旋加速器製造，或自 Ge-Ga產生收集。然後將其與生長抑制素類似物組合。將所得之成像劑投予病患，且幾乎是之後立刻使用並行的正子發射斷層攝影術(PET)及CT成像。

[0405] 可對病灶分配標準化吸收值；然而，使用表14概述的方案可將病患分類為整體為陽性。

藥物動力評估

[0406] 就C1D1及C3D1而言，供測定共軛物57、生長抑制素類似物、共軛物57之肽組分(BT-979)、及DM1(總數，未共軛，及游離巰基)的靜脈血液樣本(4至6 ml)係以下時間點採得：在灌注開始之前、在研究藥物灌注開始之後0.5小時(±1分鐘)；正好在灌注結束時；及在研究藥物灌注開始之後1.5小時(±5分鐘)、2小時(±5分鐘)、4小時(±5分鐘)、6小時(±5分鐘)、8小時(±5分鐘)、及10小時(±5分鐘)。若10小時時間點需要在中心住院，則不收集10小時時間點。記錄各樣本的收集日期及時間。

生物標記及藥效學評估

生物標記及藥效學評估之基本原理

[0407] 染色顆粒素 A (CgA)為在罹患NET的病患血液中通常升高的明確表徵之生物標記。其已顯示與罹患神經內分泌腫瘤之病患的腫瘤負荷、預後、治療反應、及疾病進程關聯(Bajetta等人之Cancer, vol.86:858 (1999))。其亦已顯示在投予生長抑制素類似物之後迅速降低。因此，評估罹患NET之病患循環血液中的CgA基線，及若其升高，則隨後在研究治療期間作為可能預後標記、作為對於治療之反應及疾病進程的可能預測因子、及作為急性生長抑制素路徑特異性抑制的探查生物標記。

[0408] 亦已發現在罹患SCLC及NET之病患的血液中神經元特異性烯醇酶(NSE)升高。雖然不如CgA般被廣泛研究，但水準NSE升高與罹患SCLC及NET之病患的疾病程度、預後及對化學治療的反應有聯關(Yao等人之J Clin Oncol., vol.28:69 (2010))。評估所有病患循環血液中的NSE基線，及若其升高，則隨後在研究治療期間作為可能預後標記、及作為對於治療之反應及疾病進程的可能預測因子。

[0409] 在治療前之病患中所偵測的循環腫瘤細胞(CTC)數在罹患SCLC之病患中已顯示預後顯著性(Hou等人之J Clin Oncol., vol.30:525 (2012)) and NET (Khan等人之J Clin Oncol., vol.31:365 (2013))。另外，已在罹患NET之病患中測量CTC中的SSTR2表現。評估所有病患的CTC數基線，且在研究治療期間作為可能預後標記及作為反應及疾病進程的可能預測因子。測量在CTC上之SSTR2表現以探

查在 CTC 中之 SSTR2 表現與共軛物 57 臨床活性之間的關聯。然而，若在 C1D1 樣本中未偵測到 CTC，在後續訪視中不收集 CTC 樣本。細胞凋亡的定性評估係在基線及在研究治療期間所收集並用泛細胞角質蛋白 (pan-cytokeratin) 抗體染色的 CTC 目視分析進行。

[0410] 胞外體為膜結合之磷脂質奈米囊，其由許多類型之癌症細胞積極地分泌且攜有與該癌症相關的分子資訊，從而有發展成臨床診斷工具而不需要腫瘤活體組織切片的潛力。近來的技術進展已改善胞外體衍生之癌症相關蛋白質的偵測敏感度 (Im 等人之 Nat Biotechnol., vol.32:490 (2014))。雖然源自罹患生長抑制素受體表現癌症之病患的胞外體蛋白質及 RNA 之偵測敏感度尚未知，但該技術可望作為用於確立罹患此等癌症之病患的生長抑制素受體表現之以血液為基礎的診斷工具，及可能有助於共軛物 57 及其他療法的未來發展。因此，在篩選期間自所有病患收集血液樣本以供胞外體衍生之蛋白質及 / 或 RNA 標記 (包括但不局限於生長抑制素受體 2 及 5) 分析。

#### 染色顆粒素 A (CgA)

[0411] 未對 SCLC 或肺之 LCNEC 病患收集 CgA 用樣本。所有其他病患中，在 C1D1 給藥前及給藥後 6 小時收集 CgA 用樣本，如表 13 所示。若 C1D1 值在正常範圍內，不進行進一步收集。若 C1D1 值之一或二者高於正常值，則在 C2D1 繼續收集樣本，以及在 C4D1 開始每個第 3 周期 (C4、

C7、C10等)、及在EOT收集。

#### 神經元特異性烯醇酶(NSE)

[0412] 在C1D1給藥前對所有病患收集NSE用樣本，如表13所示。若C1D1值在正常範圍內，不進行進一步收集。若值高於正常範圍，則在C2D1繼續自SCLC及肺之LCNEC病患收集樣本，然後在C3D1開始每隔一周期(C3、C5、C7、C9等)及EOT收集；以及在C2D1從所有其他病患繼續收集，然後在C4D1開始每個第3周期(C4、C7、C10等)、及在EOT收集。

#### 5-羥基吲哚乙酸(5-HIAA)

[0413] 該測試不在SCLC或肺之LCNEC病患中進行。在所有其他病患中，不需要該測試。若進行測試，如表13所示般取樣。5-HIAA之量將藉由24小時尿液收集測定，在C1D1前任一天一早開始，如此可將完整24小時樣本帶至診所以收集起來直到研究藥物給藥前C1D1為止。若C1D1值在正常範圍內，不收集其他5-HIAA樣本。若值高於正常範圍，則在研究員斟酌下持續收集樣本，在C2D1給藥前24小時內、及在C4D1給藥前至少24小時開始每個第3周期(C4、C7、C10等)、及在EOT收集。

#### 歸檔之腫瘤樣本

[0414] 只要可行時，收集用共軛物57治療前之病患腫瘤的歸檔之福馬林固定石蠟包埋(formalin-fixed paraffin

-embedded (FFPE))樣本，以供藉由IHC回溯分析SSTR2表現。

#### 可選的腫瘤活體組織切片

[0415] 活體組織切片過程係僅對於在篩選知情同意書表格(ICF)上簽署可選的腫瘤活體組織切片條款病患進行，以在篩選階段期間進行腫瘤活體組織切片。此等病患必須具有至少一個活體組織切片可及且被視為低風險並具有足夠進行活體組織切片過程之大小的腫瘤部位。該活體組織切片之同意書是自願且可選的。該過程係在篩選期間(在C1D1前14天內)進行，如表13所示，以及將收集病患之腫瘤試樣的FFPE樣本以供藉由IHC回溯分析SSTR2表現。

#### 循環腫瘤細胞

[0416] 供CTC分析用之全血樣本係在表13所示之時間點採得。所有病患之該等樣本係在C1D1給藥前及在C2D1採得。在SCLC及肺之LCNEC病患中，在C3D1開始每隔一周期(C3、C5、C7、C9等)及在EOT持續收集CTC。所有其他病患中，在C4D1開始每個第3周期(C4、C7、C10等)、及在EOT持續收集CTC。若在C1D1樣本中未偵測到CTC，則在後續訪視中不必再收集。

#### 胞外體分析

[0417] 全血係如表13所示在篩選期間收集以供胞外

體衍生之蛋白質及/或RNA(包括但不局限於生長抑制素受體2及5)分析。

## 功效評估

[0418] 對所有病患進行腫瘤測量及疾病反應評估。腫瘤評估研究係在篩選期間於C1D1前28天內進行。對於罹患SCLC或肺之LCNEC的病患，第一研究藥物劑量7天內每隔一周期在C3開始之前進行疾病反應評估。對於所有其他病患，第一研究藥物劑量7天內每第3周期在C4開始之前進行疾病反應評估。在EOT之後，追蹤該等疾病穩定或未評估目標反應或腫瘤的病患之疾病進程。大約每6週或視臨床指示追蹤SCLC及肺之LCNEC病患。其他病患大約每9週或視臨床指示追蹤。

[0419] 就此等病患而言，應藉由CT或MRI對疾病之所有部位成像。隨後的評估應使用與於篩選期間所使用者相同的放射攝影法。在篩選期間及每一隨後評估記錄解剖測量(總結所有目標病灶)。當可能時，由同一位合格醫生解釋結果以降低變異性。

[0420] 第1期部分A中之病患不需要罹患可測量疾病。第1期部分B及第2a期中之病患需要罹患可測量疾病。

[0421] 在篩選期間，腫瘤病灶如下分類為可測量與不可測量以及目標與非目標。

## 可測量及不可測量

[0422] 可測量：藉由CT掃描或藉由臨床實驗卡尺準確測量至少1個維度 $\geq 10\text{mm}$ ，或藉由胸部X光測量為 $\geq 20\text{mm}$ 的病灶；記錄最長尺寸。就惡性淋巴結而言，藉由CT掃描之結節的短軸必須 $\geq 15\text{mm}$ 。

[0423] 不可測量：所有其他病灶，包括小型病灶(最長尺寸 $< 10\text{mm}$ 或短軸為 $\geq 10$ 至 $< 15\text{mm}$ 之病理性淋巴結)以及真正不可測量的病灶。

#### 目標與非目標

[0424] 目標：所有可測量病灶有高達最多每個器官2個病灶且總共5個病灶(所有涉及器官之代表)，係鑑別為目標病灶且在篩選時測量及記錄。目標病灶係根據其大小(即，具有最長尺寸者)及精確重複測量的適用性來選擇。計算所有目標病灶之最長尺寸的總和並記錄在eCRF中作為基線總和最長尺寸。

[0425] 非目標：不歸類為目標病灶的所有其他病灶(或疾病之部位)係鑑別為非目標病灶且記錄於eCRF中。不需要非目標病灶的測量。

[0426] 目標及非目標病灶中之疾病反應係根據表16所述之類別及標準而由研究員使用RECIST 1.1予以評估。將各病患之最佳整體反應報告為根據表17中之類別及標準記錄之客觀狀態順序記錄的最佳反應。

表 16.腫瘤反應之實性腫瘤 (RECIST) 1.1指導方針中的反應評估標準

|                 |                                                |
|-----------------|------------------------------------------------|
| 目標及非目標病灶之疾病反應標準 |                                                |
| 目標病灶之評估         |                                                |
| 完全反應(CR)：       | 所有目標病灶消失。                                      |
| 部分反應(PR)：       | 參考基線總和LD，目標病灶之LD總和減少至少30%。                     |
| 穩定疾病(SD)：       | 參考自治療開始的最小總和LD，沒有充分縮小足以稱為PR，亦無充分增加足以稱為PD。      |
| 進行性疾病(PD)：      | 參考自治療開始所記錄的最小總和LD，目標病灶之LD總和增加至少20%，或出現1或多個新病灶。 |
| 非目標病灶之評估        |                                                |
| 完全反應(CR)：       | 所有非目標病灶消失且腫瘤標記水準正常化。                           |
| 不完全反應/穩定疾病(SD)： | 殘存1或多個非目標病灶及/或腫瘤標記水準維持高於正常限度。                  |
| 進行性疾病(PD)：      | 出現1或多個新病灶及/或現有非目標病灶明確惡化。                       |

表 17. 整體反應標準

| 具有目標及非目標病灶之病患 |           |           |      |
|---------------|-----------|-----------|------|
| 目標病灶          | 非目標病灶     | 新病灶       | 整體反應 |
| CR            | CR        | 無         | CR   |
| CR            | 非CR / 非PD | 無         | PR   |
| CR            | 未評估       | 無         | PR   |
| PR            | 非PD或未全評估  | 無         | PR   |
| SD            | 非PD或未全評估  | 無         | SD   |
| 未評估           | 非PD       | 無         | NE   |
| PD            | 任何        | 是或否       | PD   |
| 任何            | PD        | 是或否       | PD   |
| 任何            | 任何        | 是         | PD   |
| 只具有非目標病灶之病患   |           |           |      |
| 非目標病灶         | 新病灶       | 整體反應      |      |
| CR            | 無         | CR        |      |
| 非CR / 非PD     | 無         | 非CR / 非PD |      |
| 未全評估          | 無         | NE        |      |
| 明確PD          | 是或否       | PD        |      |
| 任何            | 是         | PD        |      |

CR = 完全反應；NE = 無法評估；PD = 進行性疾病。

[0427] 藉由RECIST判斷為PR或CR之任何病患在大約6週後(且距前一次評估不少於4週)進行重複評估以確認反應。在確認評估之後，SCLC或肺之LCNEC病患的反應評估時間表以每隔一周期之間隔重新開始，所有其他病患則是以每第三個周期之間隔重新開始。

[0428] 本發明範圍無意局限於上述說明，而是在附錄申請專利範圍中闡述。

[0429] 在申請專利範圍中，除非表示相反或者從內容明確顯示，否則冠詞諸如「一(a/an)」及「該」可意指一或多於一。除非表示相反或者從內容明確顯示，否則群組成員中之一者、多於一者或全部存在、用於給定之產品或方法中或者與之相關時，視為滿足包括在一群組中介於一或多個成員之間的「或」之申請專利範圍或說明。本發明包括群組成員中之正好一者存在、用於給定之產品或方法中或者與之相關的實施態樣。本發明包括其中群組成員中多於一者或全部存在、用於給定之產品或方法中或者與之相關的實施態樣。

[0430] 亦注意到用語「包含」意欲為開放式，且容許但不需要包括另外的要素或步驟。當本文使用用語「包含」，因此亦包含且揭示用語「由...組成」。

[0431] 當給定範圍時，包括端點。此外，應瞭解除非另外表示或者從內容及具有本領域普通技術之人士能顯而易見，否則表示為範圍之數值在本發明不同實施態樣中可採取任何特定值或在所述範圍內之子範圍，除非內容明確指示，否則至該範圍下限單位的十分之一。

[0432] 此外，應瞭解落在先前技術內的本發明之任何特定實施態樣可自申請專利範圍之任一或多項明確排除。由於此等實施態樣被視為熟習本領域之人士已知，故即使本文中未明確闡述，亦可將彼等排除。不論是否與先前技術存在相關，本發明組成物之任何特定實施態樣可基於任何理由而自任一或多項請求項排除。

[0433] 即使在引文中未明確陳述，所有引用來源，例如，參考資料、出版品、資料庫、資料庫條目、及本文所引用的技術，均以引用方式併入本申請案。在引用來源與本申請案有互相衝突陳述的情況下，應以本申請案之陳述為主。

[0434] 章節及表格標題無意具有限制性。

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

S S T R - 標靶共軛物及其粒子和調配物

### 【英文發明名稱】

SSTR-targeted conjugates and particles and formulations thereof

### 【中文】

已設計經由鍵聯子(linker)附接至標靶部分(諸如生長抑制素受體結合部分)之活性劑(諸如DM1)的共軛物，以及包含此等共軛物之粒子。此等共軛物及粒子可提供經改良之活性劑的時間空間遞輸(temporospatial delivery)、經改良之在腫瘤中的生物分布(biodistribution)及穿透性、及/或降低之毒性。本發明提供製造該等共軛物、粒子、及其調配物之方法。本發明提供將該等調配物投予至有需要的個體之方法，例如，治療或預防癌症。

### 【英文】

Conjugates of an active agent such as DM1 attached to a targeting moiety, such as a somatostatin receptor binding moiety, via a linker, and particles comprising such conjugates have been designed. Such conjugates and particles can provide improved temporospatial delivery of the active agent, improved biodistribution and penetration in tumor, and/or decreased toxicity. Methods of making the conjugates, the particles, and the formulations thereof are provided. Methods of administering the formulations to a subject in need thereof are provided, for example, to treat or prevent cancer.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

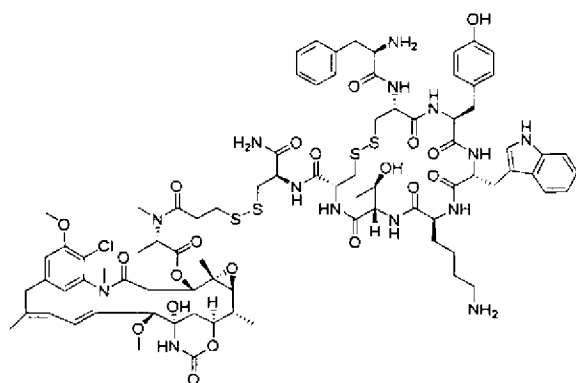
## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種藥物組成物，其包含共軛物及至少一種賦形劑，其中該共軛物包含藉由鍵聯子偶合至生長抑制素受體 (SSTR) 標靶部分之活性劑，其中該活性劑為莫坦辛 (mertansine)(DM1)。

### 【第2項】

如申請專利範圍第1項之藥物組成物，其中該共軛物具有下示結構：



(共軛物 57)。

### 【第3項】

如申請專利範圍第2項之藥物組成物，其中該共軛物之濃度係介於約2.0至約5.0 mg/mL。

### 【第4項】

如申請專利範圍第3項之藥物組成物，其中該共軛物之濃度為約2.5 mg/mL。

### 【第5項】

如申請專利範圍第2項之藥物組成物，其中該組成物之pH係介於約4.0至約5.0。

**【第6項】**

如申請專利範圍第5項之藥物組成物，其中該組成物之pH係介於約4.0至約4.8。

**【第7項】**

如申請專利範圍第6項之藥物組成物，其中該組成物之pH為約4.0。

**【第8項】**

如申請專利範圍第6項之藥物組成物，其中該組成物包含乙酸鹽緩衝劑。

**【第9項】**

如申請專利範圍第2項之藥物組成物，其中該組成物另外包含甘露醇。

**【第10項】**

如申請專利範圍第9項之藥物組成物，其中該甘露醇之濃度係介於約25至約75 mg/mL。

**【第11項】**

如申請專利範圍第10項之藥物組成物，其中該甘露醇之濃度為約50 mg/mL。

**【第12項】**

如申請專利範圍第2項之藥物組成物，其中該組成物另外包含聚乙二醇15羥基硬脂酸酯 (polyoxyl 15 hydroxystearate)。

**【第13項】**

如申請專利範圍第12項之藥物組成物，其中該聚乙二

醇 15 羥基硬脂酸酯之濃度係介於約 10 至約 50 mg/mL。

**【第 14 項】**

如申請專利範圍第 13 項之藥物組成物，其中該聚乙二醇 15 羥基硬脂酸酯之濃度為約 20 mg/mL。

**【第 15 項】**

如申請專利範圍第 2 項之藥物組成物，其中該組成物係貯存在 -20°C。

**【第 16 項】**

如申請專利範圍第 2 項之藥物組成物，其中該組成物係經由靜脈內 (IV) 灌注投予。

**【第 17 項】**

一種共軛物用於製造供治療個體之腫瘤的藥物組成物之用途，其中該治療包含如下步驟：對該個體進行生長抑制素類似物放射性同位素成像 (SARI) 掃描，且若 SARI 結果為陽性，則對該個體投予包含共軛物及至少一種賦形劑之藥物組成物，其中該共軛物包含藉由鍵聯子偶合至生長抑制素受體 (SSTR) 標靶部分之活性劑，其中該活性劑為莫坦辛 (DM1)。

**【第 18 項】**

如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該 SARI 掃描包含使用鍵聯至生長抑制素類似物的放射性同位素。

**【第 19 項】**

如申請專利範圍第 18 項之用途，其中該放射性同位素包含  $^{111}\text{In}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、或  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。

**【第20項】**

如申請專利範圍第18項之用途，其中該SARI掃描包含使用 $^{111}\text{In}$ 胜肽銨腫瘤注射劑( $^{111}\text{In}$  pentetreotide)。

**【第21項】**

如申請專利範圍第18項之用途，其中該SARI掃描包含使用生長抑制素類似物之 $^{68}\text{Ga}$ 衍生物。

**【第22項】**

如申請專利範圍第21項之用途，其中該生長抑制素類似物之 $^{68}\text{Ga}$ 衍生物包含 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE或 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC。

**【第23項】**

如申請專利範圍第18項之用途，其中該SARI掃描係用單光子發射電腦斷層掃描(single-photon emission computed tomography(SPECT))或與正子發射斷層掃描(concurrent positron emission tomography (PET))及電腦斷層掃描(CT)同時進行。

**【第24項】**

如申請專利範圍第17項之用途，其另外包含投予至少一種另外的活性劑。

**【第25項】**

如申請專利範圍第24項之用途，其中該另外的活性劑為治療噁心、嘔吐、下痢、便秘、貧血、嗜中性白血球減少症之藥物、或生長抑制素類似物。

**【第26項】**

如申請專利範圍第17項之用途，其中該腫瘤為神經內分泌腫瘤(NET)。

**【第27項】**

如申請專利範圍第26項之用途，其中該腫瘤係選自由下列所組成之群組：胃腸胰(GEP)腫瘤、肺腫瘤、攝護腺腫瘤、及胸腺神經內分泌腫瘤。

**【第28項】**

如申請專利範圍第27項之用途，其中該腫瘤為小細胞肺癌(SCLC)或肺之大細胞神經內分泌惡性腫瘤(LCNEC)。

**【第29項】**

如申請專利範圍第17項之用途，其中該共軛物為共軛物57。

**【第30項】**

如申請專利範圍第29項之用途，其中該共軛物57之劑量為至少約0.016 mg/kg。

**【第31項】**

如申請專利範圍第29項之用途，其中該共軛物57之劑量為至少約1 mg、2 mg、4 mg、8 mg、12 mg、18 mg、24 mg、30 mg、36 mg、42 mg、或48 mg。

**【第32項】**

如申請專利範圍第29項之用途，其中共軛物57之劑量為約25 mg。













