

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97/117/69

※ 申請日期：97.5.9

※IPC 分類：

C08G 69/10 (2006.01)

C08G 69/48 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 49/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

具多種藥物之聚麩胺酸配對以及聚麩胺酸胺基酸配對

POLYGLUTAMATE CONJUGATES AND

POLYGLUTAMATE-AMINO ACID CONJUGATES HAVING A

PLURALITY OF DRUGS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日東電工股份有限公司

NITTO DENKO CORPORATION

代表人：(中文/英文) 柳樂 幸雄/NAGIRA, YUKIO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本大阪府茨木市下穗積 1 丁目 1 番 2 號

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

國 籍：(中文/英文) 日本/JP

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 凡桑/VAN, SANG

2. 俞磊/YU, LEI

3. 趙剛/ZHAO, GANG

國 籍：(中文/英文) 1. 美國/US 2. 加拿大/CA 3. 中國/CN

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007/05/09；60/916,865

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

大體而言，本文揭露具有與其配對之多種藥物的生物相容性聚合物。本文所述之聚合物配對適用於各種藥物、生物分子及造影劑輸送應用。亦揭露使用所述聚合物配對進行治療、診斷受檢者及/或對受檢者造影之方法。

【先前技術】

各種系統已被用於輸送藥物、生物分子以及造影劑。舉例而言，所述系統包括膠囊、脂質體、微粒、奈米粒子以及聚合物。

已表徵且研究多種以聚酯為主之生物可降解系統。就藥物輸送應用之設計以及效能而言，聚乳酸（Polylactic acid, PLA）、聚乙醇酸（polyglycolic acid）以及其共聚物聚乳酸-共聚-乙醇酸（polylactic-co-glycolic acid, PLGA）為充分表徵之生物材料之一些實例。參見 Uhrich, K.E.; Cannizzaro, S.M.; Langer, R.S. 及 Shakeshelf, K.M.

“Polymeric Systems for Controlled Drug Release,” Chem. Rev. 1999, 99, 3181-3198，以及 Panyam J, Labhasetwar V.

“Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue,” Adv. Drug. Deliv. Rev. 2003, 55, 329-47。

又，甲基丙烯酸 2-羥丙酯（HPMA）已被廣泛用以產生用於藥物輸送應用之聚合物。亦已研究以聚原酸酯為主之生物可降解系統。參見 Heller, J.; Barr, J.; Ng, S.Y.; Abdellauoi, K.S. 及 Gurny, R. “Poly(ortho esters): synthesis,

characterization, properties and uses.” Adv. Drug Del. Rev. 2002, 54, 1015-1039。亦已研究聚酸酐系統。所述聚酸酐通常為生物相容性且可於活體內降解成相對無毒之化合物，所述化合物作為代謝物自體內排除。參見 Kumar, N.; Langer, R.S. 及 Domb, A.J. “Polyanhydrides: an overview,” Adv. Drug Del. Rev. 2002, 54, 889-91。

亦已將以胺基酸為主之聚合物視為新生物材料之潛在來源。具有良好生物相容性之聚胺基酸已被研究於輸送低分子量化合物。已將相對少數之聚麩胺酸以及共聚物識別為用於藥物輸送之候選材料。參見 Bourke, S.L.及 Kohn, J. “Polymers derived from the amino acid L-tyrosine: polycarbonates, polyarylates and copolymers with poly(ethylene glycol).” Adv. Drug Del. Rev., 2003, 55, 447-466。

所投與之疏水性抗癌藥物、治療性蛋白質以及多肽常常遭受不良生物可用性。所述不良生物可用性可能歸因於疏水性藥物與水溶液之兩相溶液之不相容性，及/或所述分子會經由酶促降解而自血液循環中快速移除。用於增加所投與蛋白質以及其他小分子試劑之功效之一種技術需要將所投與試劑與諸如聚乙二醇（“PEG”）分子之聚合物配對，所述聚合物可提供保護以避免活體內酶促降解。所述“聚乙二醇化”常常提高所投與試劑之循環時間且因此提高其生物可用性。

然而，在某些方面，PEG 具有缺點。舉例而言，因為

PEG 為線型聚合物，所以藉由 PEG 提供之位阻保護作用與分枝聚合物相比有限。PEG 之另一缺點為其通常在其兩端經受衍生作用。所述作用限制可與 PEG 配對之其他功能分子（例如彼等有助於向特定組織輸送蛋白質或藥物之分子）之數量。

聚麩胺酸（PGA）為另一用於溶解疏水性抗癌藥物之所選聚合物。已報導許多與 PGA 配對之抗癌藥物。參見 Chun Li. “Poly(L-glutamic acid)-anticancer drug conjugates.” *Adv. Drug Del. Rev.*, 2002, 54, 695-713。然而，當前無一得到美國食品與藥品管理局（FDA）批准。

自太平洋紫杉樹（Pacific Yew tree）之樹皮提取之太平洋紫杉醇（Paclitaxel）為 FDA 批准之用於治療卵巢癌以及乳癌的藥物。Wani 等人 “Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*,” *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2325-7。然而，如同其他抗癌藥物一樣，太平洋紫杉醇因其疏水性以及於水溶液中之不溶性而遭受不良生物可用性。溶解太平洋紫杉醇之一種方式為將其調配在 Cremophor-EL 與脫水乙醇之混合物（1:1，v/v）中。Sparreboom 等人 “Cremophor EL-mediated Alteration of Paclitaxel Distribution in Human Blood: Clinical Pharmacokinetic Implications,” *Cancer Research*, 1999, 59, 1454-1457。所述調配物目前以 Taxol[®]（Bristol-Myers Squibb）市售。溶解太平洋紫杉醇之另一方法為藉由使用

高剪切均質化作用乳化。Constantinides 等人

“Formulation Development and Antitumor Activity of a Filter-Sterilizable Emulsion of Paclitaxel,” *Pharmaceutical Research* 2000, 17, 175-182。近來，聚合物-太平洋紫杉醇配對已在若干臨床試驗中取得進展。Ruth Duncan “The Dawning era of polymer therapeutics,” *Nature Reviews Drug Discovery* 2003, 2, 347-360。新近，已將太平洋紫杉醇與人類白蛋白蛋白質一起調配成奈米粒子且已將其用於臨床研究中。Damascelli 等人 “Intraarterial chemotherapy with polyoxyethylated castor oil free paclitaxel, incorporated in albumin nanoparticles (ABI-007): Phase II study of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and anal canal: preliminary evidence of clinical activity.” *Cancer*, 2001, 92, 2592-602,及 Ibrahim 等人 “Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel,” *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 1038-44。所述調配物當前以 Abraxane[®] (American Pharmaceutical Partners, Inc.) 市售。

磁共振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) 因具非侵襲性以及非輻射性，而成為疾病診斷與分期之重要工具。參見 Bulte 等人 “Magnetic resonance microscopy and histology of the CNS,” *Trends in Biotechnology*, 2002, 20, S24-S28)。儘管利用對比劑可顯著提高 MRI 的解析度，且

可獲得組織影像。然而，適用於 MRI 對比劑的順磁性金屬常常具有毒性。降低毒性之方法之一為將所述金屬離子與諸如二伸乙基三胺五乙酸 (DTPA) 分子之多牙分子螯合。Gd-DTPA 在 1988 年經 FDA 批准用於臨床用途，且其當前以 Magnevist® 市售。其他 Gd-螯合劑亦已被 FDA 批准且已商業化，且許多其他 Gd-螯合劑正處於開發之中。參見 Caravan 等人 “Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications,” Chem. Rev. 1999, 99, 2293-2352。

然而，Gd-DTPA 缺乏特異性，故對於靶向腫瘤組織並不理想。當 Gd-DTPA 經由靜脈內 (IV) 注射投與時，其自發且快速擴散至組織之血管外空間中。因此，通常需要大量對比劑以產生合理的對比影像。另外，其經由腎過濾而快速排除。為避免 MRI 對比劑的擴散與過濾，已開發巨分子 MRI 對比劑。參見 Caravan 等人 “Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications,” Chem. Rev. 1999, 99, 2293-2352。所述巨分子-MRI 對比劑包括蛋白質-MRI 螯合劑、多醣-MRI 螯合劑以及聚合物-MRI 螯合劑。參見 Lauffer 等人 “Preparation and Water Relaxation Properties of Proteins Labeled with Paramagnetic Metal Chelates,” Magn. Reson. Imaging 1985, 3, 11-16；Sirlin 等人 “Gadolinium-DTPA-Dextran: A Macromolecular MR Blood Pool Contrast Agent,” Acad. Radiol. 2004, 11, 1361-1369；Lu 等人 “Poly(L-glutamic acid)

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

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

【發明內容】

相對疏水性造影劑與藥物（諸如某些疏水性抗癌藥物、治療性蛋白質以及多肽）常常遭受不良生物可用性。據信所述問題至少部分歸因於所述造影劑與藥物在水溶液系統中之不良溶解性。某些酶促可降解藥物亦遭受不良生物可用性，此是由於其在循環系統中被相對快速地降解，導致其自體內快速排除。

發明者已發現一系列新穎的聚麩胺酸配對及/或聚麩胺酸胺基酸配對，其能夠與諸如造影劑、靶向劑、穩定劑及/或藥物之許多試劑配對。在一些實施例中，聚合物以及所產生的聚合物配對會優先在某些組織（例如腫瘤組織）

及/或某些受體中積聚，且因此適用於將藥物（例如抗癌藥物）及/或造影劑輸送至身體之特定部分（例如腫瘤）。在一實施例中，聚合物配對包括包含第一藥物之基團以及包含第二藥物之基團，其中第一藥物與第二藥物不相同。在一實施例中，聚合物及/或所產生的聚合物配對形成奈米粒子，所述奈米粒子藉由將造影劑、靶向劑、磁振造影劑及/或藥物以分子層級分散而有效溶解於水溶液系統中，進而增加功能性及/或生物可用性。

本文中所述之一實施例是有關於聚合物配對，其可包括如本文中所述之式（I）重複單元、式（II）重複單元、式（III）重複單元、式（IV）重複單元、式（V）重複單元及/或式（VI）重複單元，其中：各 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 以及 A^6 可獨立地為氧或 NR^7 ，其中 R^7 可為氫或 C_{1-4} 烷基；其中各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 可獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{6-20} 芳基、銨基、鹼金屬、多牙配位基、具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物、包含藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁振造影劑之基團以及包含穩定劑之基團； m 、 n 以及 o 可各獨立地為 1 或 2； p 、 q 、 r 、 s 、 t 以及 u 各獨立地為 0 或 ≥ 1 ，其中 p 、 q 、 r 、 s 、 t 以及 u 之總和為 2 或大於 2；且其限制條件為 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 之至少一者為包含第一藥物之基團， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 之至少一者為包含第二藥物之基團，其中第一藥物與第二藥物不相同。

本文中所述之另一實施例是有關於如本文中所述之聚

合物配對之製造方法，所述製造方法可包括將包含如本文所述之式 (VII) 重複單元及/或式 (VIII) 重複單元之至少一者的聚合反應物溶解或部分溶解於溶劑中，以形成溶解或部分溶解之聚合反應物，其中： z 可獨立地為 1 或 2； A^7 以及各 A^8 可為氧；且 R^{10} 以及各 R^{11} 可各獨立地選自氫、銨以及鹼金屬；以及使溶解或部分溶解之聚合反應物與第二反應物以及第三反應物反應，其中第二反應物包含第一藥物且第三反應物包含第二藥物。

本文中所述之另一實施例是有關於組合物，其可包括本文中所述之聚合物配對，且另外包含選自醫藥學上可接受之賦形劑、載劑以及稀釋劑之至少一者。

本文中所述之另一實施例是有關於治療或改善疾病或病狀之方法，所述方法可包括向有需要之哺乳動物投與有效量之本文中所述的聚合物配對。

本文中所述之一些實施例是有關於診斷疾病或病狀之方法，所述方法可包括向有需要之哺乳動物投與有效量之本文中所述的聚合物配對。

本文中所述之另一實施例是有關於對組織之一部分造影之方法，所述方法可包括使組織之一部分與有效量之本文中所述的聚合物配對接觸。

所述實施例與其他實施例更詳細描述於下文中。

【實施方式】

除非另外定義，否則本文中使用之所有技術與科學術語具有與熟習此項技術者通常所理解一樣的含義。除非另

外說明，否則本文中引用之所有專利、申請案、公開申請案以及其他出版物均以引用之方式全部併入。在本文中存在的對術語之多個定義之情況下，除非另外說明，否則以本部分中之彼等定義為準。

術語“酯”以其普通意義用於本文中，且因此包括具有式 $-(R)_n-COOR'$ 之化學部分，其中 R 與 R' 獨立地選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基（經由環碳鍵結）以及雜脂環（經由環碳鍵結），且其中 n 為 0 或 1。

術語“鹽胺”以其普通意義用於本文中，且因此包括具有式 $-(R)_n-C(O)NHR'$ 或 $-(R)_n-NHC(O)R'$ 之化學部分，其中 R 與 R' 獨立地選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基（經由環碳鍵結）以及雜脂環（經由環碳鍵結），且其中 n 為 0 或 1。鹽胺可包括在連接於如本文所述之藥物分子的胺基酸或肽分子中，進而形成前藥。

本文中所揭露之化合物上之任何胺、羥基或羧基側鏈可酯化或鹽胺化。用以達到所述目的之程序以及特定基團為熟習此項技術者所已知且可易見於參考文獻來源中，諸如 Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999，其全部併入本文。

如本文中所使用，“烷基”是指包含完全飽和（無雙鍵或參鍵）烴基之直鏈或支鏈烴鏈。烷基可具有 1 至 20 個碳原子（無論何時其出現在本文中，諸如“1 至 20”之數值範圍是指在給定範圍中之各個整數；例如，“1 至 20

個碳原子”意謂烷基可由 1 個碳原子、2 個碳原子、3 個碳原子等等組成，至多且包括 20 個碳原子，但當前定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語“烷基”的情況)。烷基亦可為具有 1 至 10 個碳原子之中等尺寸烷基。烷基亦可為具有 1 至 5 個碳原子之低碳烷基。化合物之烷基可指定為“C₁-C₄ 烷基”或相似名稱。僅舉例而言，“C₁-C₄ 烷基”指示烷基鏈中存在 1 至 4 個碳原子，亦即，烷基鏈選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基以及第三丁基。典型烷基包括（但決不限於）甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基及其類似基團。

烷基可經取代或未經取代。當經取代時，取代基為一或多個個別地且獨立地選自以下者之基團：烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、經保護羥基、烷氧基、芳氧基、鹽基、酯、酰基、烷基硫基、芳基硫基、氰基、鹵素、羰基、硫羰基、O-胺甲鹽基、N-胺甲鹽基、O-硫胺甲鹽基、N-硫胺甲鹽基、C-鹽胺基、N-鹽胺基、S-磺鹽胺基、N-磺鹽胺基、C-羧基、經保護 C-羧基、O-羧基、異氰酸酯基、硫氰酸酯基、異硫氰酸酯基、硝基、矽烷基、次磺鹽基、亞磺鹽基、磺鹽基、鹵烷基（例如單、二及三鹵烷基）、鹵烷氧基（例如單、二及三鹵烷氧基）、三鹵甲烷磺鹽基、三鹵甲烷磺鹽胺基及包括單及二取代胺基之胺基，以及其經保護衍生物。無論何處取代基被描述為“視需要經取代”，所述取代基均可經上述取代基之一取代。

如本文中所使用，“芳基”是指碳環（所有碳）單環或多環芳族環系統，其具有完全非定域之 π 電子系統。芳基之實例包括（但不限於）苯、萘及萸（azulene）。本發明之芳基可經取代或未經取代。當經取代時，除非取代基另外指示，否則氫原子經為一或多個獨立地選自以下者之基團的取代基置換：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、經保護羥基、烷氧基、芳氧基、醯基、酯、巯基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫胺甲醯基、N-硫胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、經保護 C-羧基、O-羧基、異氰酸酯基、硫氰酸酯基、異硫氰酸酯基、硝基、矽烷基、次磺醯基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基（例如單、二及三鹵烷基）、鹵烷氧基（例如單、二及三鹵烷氧基）、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基及包括單及二取代胺基之胺基，以及其經保護衍生物。

“順磁性金屬螯合劑”為配位基與順磁性金屬離子結合之錯合物。實例包括（但不限於）1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸（DOTA）-Gd（III）、DOTA-釷-88、DOTA-鈾-111、二伸乙基三胺五乙酸（DTPA）-Gd（III）、DTPA-釷-88、DTPA-鈾-111。

“多牙配位基”為可經由自身的兩個或兩個以上的連接點而藉由（例如）配位共價鍵與金屬離子結合之配位基。多牙配位基之實例包括（但不限於），二伸乙基三胺五乙酸

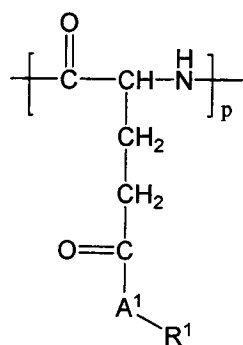
(DTPA)、四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸 (DOTA)、(1,2-乙烷二基二氮基)四乙酸 (EDTA)、乙二胺、2,2'-聯吡啶 (bipy)、1,10-啡啉 (phen)、1,2-雙(二苯膦基)乙烷 (DPPE)、2,4-戊二酮 (acac) 以及乙烷二酸酯 (ethanedioate, ox)。

“具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物”為包含經適合保護基保護之氧原子（諸如羧基之單鍵結氧原子）之多牙配位基。適合保護基包括（但不限於）低碳烷基、苄基以及矽烷基。

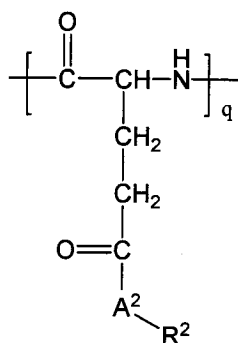
“穩定劑”為藉由使載劑-藥物配對更耐水解酶以及具有較低免疫原性而增強其活體內生物可用性及/或延長其半衰期的取代基。示範性穩定劑為聚乙二醇 (PEG)。

應瞭解，在具有一或多個對掌性中心之本文所述之任何化合物中，若不明確指示絕對立體化學，則各中心可獨立地具有 R-構型或 S 構型或其混合物。因此，本文中提供之化合物可為對映異構純或立體異構混合物。另外應瞭解，在具有一或多個雙鍵之產生可定義為 E 或 Z 之幾何異構體的本文中所述之任何化合物中，各雙鍵可獨立地為 E、Z 或其混合物。同樣地，亦欲包括所有互變異構形式。

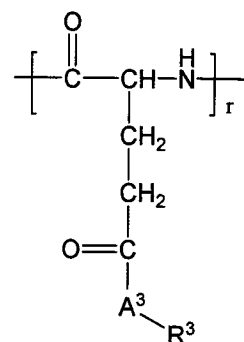
一實施例提供聚合物配對，其可包括至少一個選自式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 以及 (VI) 之重複單元：



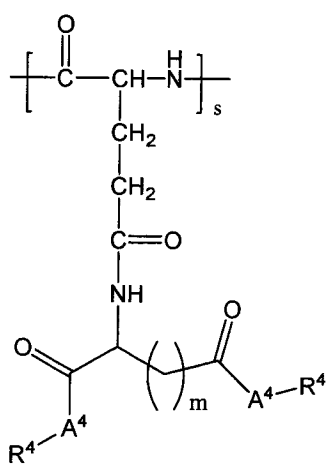
(I)



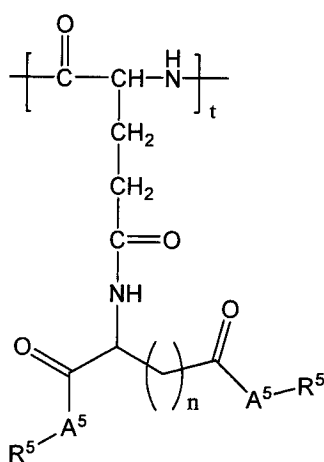
(II)



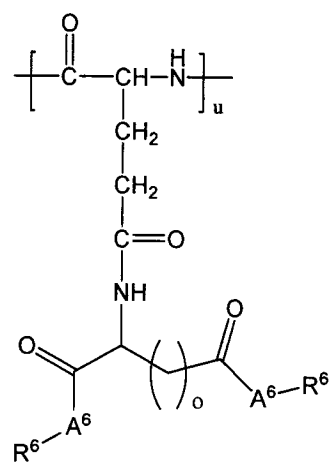
(III)



(IV)



(V)



(VI)

其中各 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 以及 A^6 可獨立地為氧或 NR^7 ，其中 R^7 可為氫或 C_{1-4} 烷基；各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{6-20} 芳基、銨基、鹼金屬、多牙配位基、具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物、包含藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團以及包含穩定劑之基團； m 、 n 以及 o 可各獨立地為 1 或 2； p 、 q 、 r 、 s 、 t 以及 u 可各獨立地為 0 或 ≥ 1 ，其中 p 、 q 、 r 、 s 、 t 以及 u 之總和為 2 或大於 2；且其限制條件為 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5

以及 R^6 之至少一者為包含第一藥物之基團， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 之至少一者為包含第二藥物之基團，其中第一藥物與第二藥物不相同。

存在於本文所述之聚合物配對中之（例如）式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）以及（VI）重複單元之相對比例可在廣泛範圍內變化。在一實施例中， $p+q$ 為 2 或大於 2；且 r 、 s 、 t 以及 u 為 0。在一實施例中， $s+t$ 為 2 或大於 2；且 p 、 q 、 r 以及 u 為 0。在一實施例中， $p+q+r$ 為 3 或大於 3；且 s 、 t 以及 u 為 0。在一實施例中， $s+t+u$ 為 3 或大於 3；且 q 、 r 以及 u 為 0。在一實施例中， $p+s$ 為 2 或大於 2；且 q 、 r 、 t 以及 u 為 0。在一實施例中， $p+q+s$ 為 3 或大於 3；且 r 、 t 以及 u 為 0。在一實施例中， $p+s+t$ 為 3 或大於 3；且 q 、 r 以及 t 為 0。在一實施例中， $p+q+s+t$ 為 4 或大於 4；且 r 以及 u 為 0。在一實施例中， $p+q+r+s+t$ 為 5 或大於 5；且 u 為 0。在一實施例中， $p+q+s+t+u$ 為 5 或大於 5；且 r 為 0。在一實施例中， $p+q+r+s+t+u$ 為 6 或大於 6。

許多不同類型之藥物可用於第一藥物。在一實施例中，第一藥物可為第一疏水性藥物。在一實施例中，第一疏水性藥物可包括抗癌藥物。在一實施例中，抗癌藥物可選自紫杉烷（taxane）、喜樹屬（camptotheca）以及蒽環黴素（anthracycline）。在一實施例中，紫杉烷可為太平洋紫杉醇（paclitaxel）或歐洲紫杉醇（docetaxel）。在一實施例中，紫杉烷可為太平洋紫杉醇。在第一疏水性藥物包含太

太平洋紫杉醇之一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接於太平洋紫杉醇之 C2'-碳之氧原子處與式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元連接或配對。在另一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接於太平洋紫杉醇之 C7-碳之氧原子處與式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元連接或配對。在一實施例中，喜樹屬可為喜樹鹼 (camptothecin)。在一實施例中，蔥環黴素可為阿黴素 (doxorubicin)。

許多不同類型之藥物可用於第二藥物。在一實施例中，第二藥物可為第二疏水性藥物。在一實施例中，第二疏水性藥物可包括抗癌藥物。在一實施例中，抗癌藥物可選自紫杉烷、喜樹屬及蔥環黴素。在一實施例中，紫杉烷可選自太平洋紫杉醇及歐洲紫杉醇。在一實施例中，紫杉烷可為太平洋紫杉醇。在第二疏水性藥物包含太平洋紫杉醇之一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接於太平洋紫杉醇之 C2'-碳之氧原子處與式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元連接或配對。在另一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接於太平洋紫杉醇之 C7-碳之氧原子處與式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元連接或配對。在一實施例中，喜樹屬可為喜樹鹼。在一實施例中，蔥環黴素可為阿黴素。

圖 1 為根據本發明一實施例之聚合物配對包括連接於其之單一類型之藥物的示意圖。可藉由許多類型之聚合材料表示之聚合物配對含有許多側枝，例如太平洋紫杉醇、

阿黴素或喜樹鹼之藥物可與所述側枝配對。

圖 2 示意地說明其中聚合物配對包括連接於其之多達 3 種類型之藥物的一實施例。聚合物配對可藉由許多類型之聚合材料表示。舉例而言，諸如聚麩胺酸之聚胺基酸及其相關鹽可用以形成本文所述之聚合物配對。另外，諸如聚麩胺麩胺酸（polyglutamic glutamic acid）之聚胺基胺基酸及其相關鹽可用以形成本文所述之聚合物配對。另外，聚胺基酸及聚胺基胺基酸之共聚物及其相關鹽可用以形成本文所述之聚合物配對。多種藥物之連接能夠實現對諸如癌症之疾病或病症之組合療法。舉例而言，諸如太平洋紫杉醇及歐洲紫杉醇之紫杉烷、諸如喜樹鹼之喜樹屬以及諸如阿黴素之蔥環黴素的任何組合可與本文所述之聚合物配對。

與聚合物配對之第一藥物之量可在廣泛範圍內變化。在一實施例中，聚合物配對可包括以第一藥物與聚合物配對之質量比（在聚合物配對中第一藥物所占重量）計，量在約 0.5% 至約 50%（重量/重量）範圍內之第一藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以第一藥物與聚合物配對之質量比計，量在約 1% 至約 40%（重量/重量）範圍內之第一藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以第一藥物與聚合物配對之質量比計，量在約 1% 至約 30%（重量/重量）範圍內之第一藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以第一藥物與聚合物配對之質量比計，量在約 1% 至約 20%（重量/重量）範圍內之第一藥物。在一實施例中，聚

合物配對可包括以第一藥物與聚合物配對之質量比計，量在約 1%至約 10%（重量/重量）範圍內之第一藥物。

與聚合物配對之第二藥物之量亦可在廣泛範圍內變化。在一實施例中，聚合物配對可包括以第二藥物與聚合物配對之質量比（在聚合物配對中第二藥物所占重量）計，量在約 0.5%至約 50%（重量/重量）範圍內之第二藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以第二藥物與聚合物配對之質量比計，量在約 1%至約 40%（重量/重量）範圍內之第二藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以第二藥物與聚合物配對之質量比計，量在約 1%至約 30%（重量/重量）範圍內之第二藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以第二藥物與聚合物配對之質量比計，量在約 1%至約 20%（重量/重量）範圍內之第二藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以第二藥物與聚合物配對之質量比計，量在約 1%至約 10%（重量/重量）範圍內之第二藥物。

與聚合物配對之第一藥物及第二藥物之總量可在廣泛範圍內變化。在一實施例中，聚合物配對可包括以藥物與聚合物配對之質量比（在聚合物配對中藥物所占重量）計，總量在約 1%至約 50%（重量/重量）範圍內之第一藥物及第二藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以藥物與聚合物配對之質量比計，總量在約 1%至約 40%（重量/重量）範圍內之第一藥物及第二藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以藥物與聚合物配對之質量比計，總量在約 1%至約 30%（重量/重量）範圍內之第一藥物及第二藥物。在

一實施例中，聚合物配對可包括以藥物與聚合物配對之質量比計，總量在約 1% 至約 20% (重量/重量) 範圍內之第一藥物及第二藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以藥物與聚合物配對之質量比計，總量在約 1% 至約 10% (重量/重量) 範圍內之第一藥物及第二藥物。

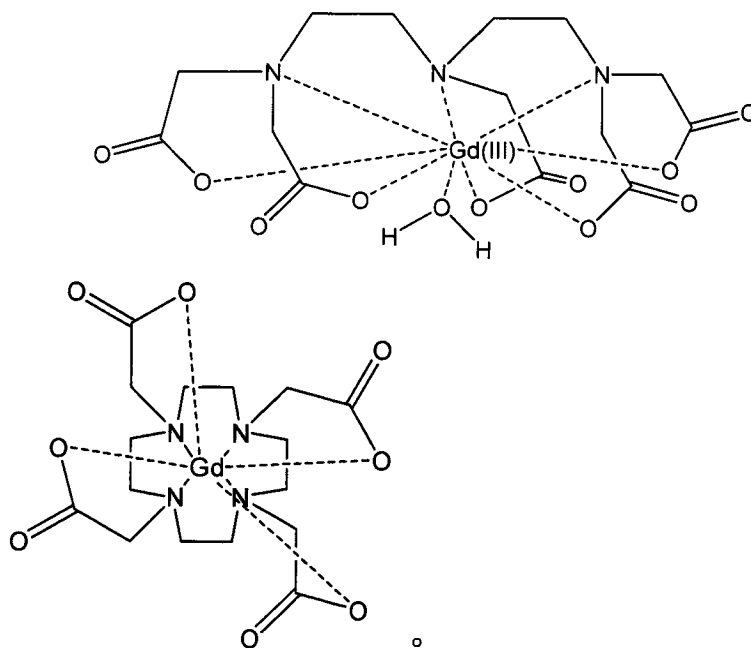
在一實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自可獨立地為包含試劑之基團。可使用許多類型之試劑。舉例而言，試劑可選自靶向劑、光學造影劑、磁振造影劑以及穩定劑。

試劑可包含任何類型之活性化合物。在一實施例中，試劑可包含光學造影劑。在一實施例中，光學造影劑可為選自以下者之一或多者：吡啶 (acridine) 染料、香豆素 (coumarine) 染料、若丹明 (rhodamine) 染料、二苯並呋喃 (xanthene) 染料、花青 (cyanine) 染料以及芘 (pyrene) 染料。舉例而言，特定光學造影劑可包括德克薩斯紅 (Texas Red)、Alexa Fluor® 染料、BODIPY® 染料、螢光素 (Fluorescein)、Oregon Green® 染料以及 Rhodamine Green™ 染料，其均為市售產品或易藉由熟習此項技術者已知之方法製備。

在一實施例中，試劑可包含靶向劑。在一實施例中，靶向劑可為選自以下者之一或多者：精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸 (RGD) 肽、纖維連蛋白 (fibronectin)、葉酸 (folate)、半乳糖 (galactose)、脂蛋白元 (apolipoprotein)、胰島素、運鐵蛋白 (transferrin)、纖維母細胞生長因子 (FGF)、表皮生長因子 (EGF) 以及抗體。在一實施例中，靶向劑可

與選自以下者之受體相互作用： $\alpha_v\beta_3$ -整合素、葉酸、去唾液酸糖蛋白 (asialoglycoprotein)、低密度脂蛋白 (LDL)、胰島素受體、運鐵蛋白受體、纖維母細胞生長因子 (FGF) 受體、表皮生長因子 (EGF) 受體以及抗體受體。在一實施例中，精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸 (RGD) 肽可為環狀 (fKRGD)。

在一實施例中，試劑可包含磁共振造影劑。在一實施例中，磁共振造影劑可包括順磁性金屬化合物。舉例而言，磁共振造影劑可包括 Gd(III) 化合物。在一實施例中，Gd(III) 化合物可選自：

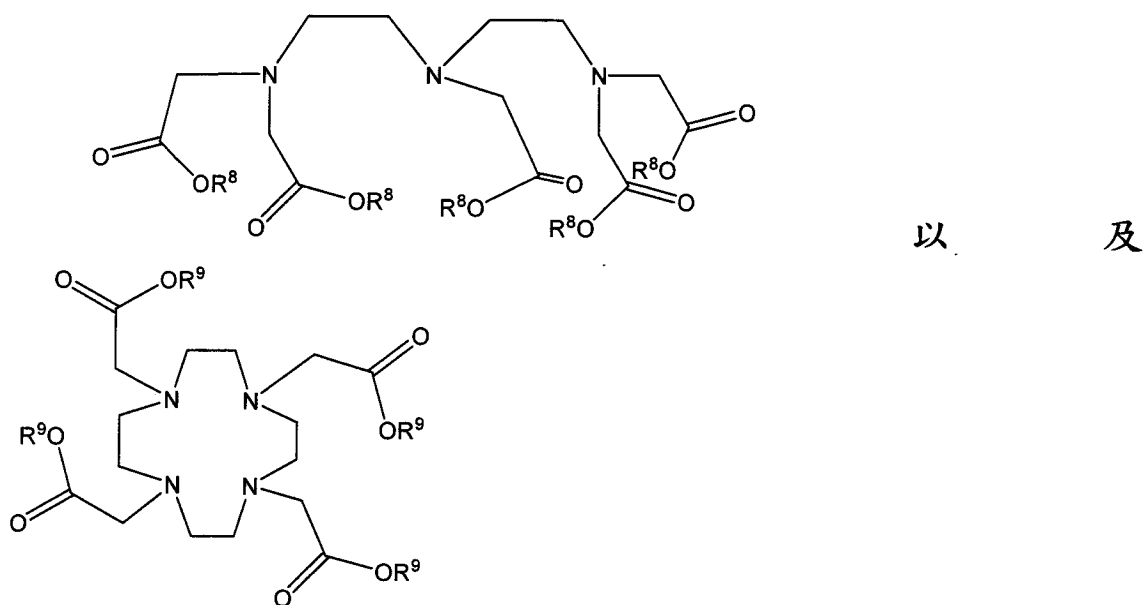


以 及

在一實施例中，試劑可包含穩定劑。在一較佳實施例中，穩定劑為聚乙二醇。

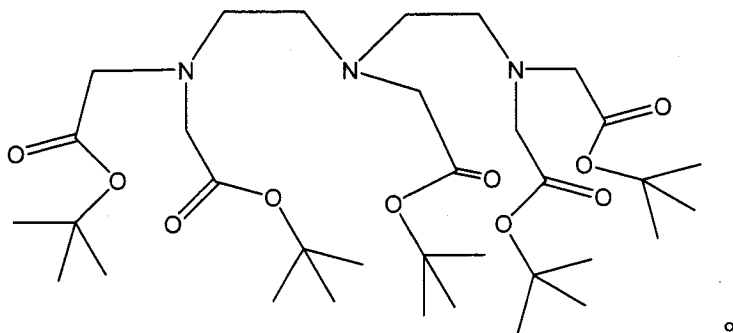
在一實施例中，聚合物配對可包含多牙配位基。在一

實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 各自可經獨立選擇以包含包括多牙配位基之基團。在一實施例中，多牙配位基可能夠與順磁性金屬反應以形成磁共振造影劑。多牙配位基可包含若干羧酸及/或羧酸酯基團。在一實施例中，多牙配位基可選自：



其中各 R^8 以及各 R^9 可獨立地選自氫、銨以及鹼金屬。

在一實施例中，聚合物配對包含多牙配位基前驅物。在一實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 各自可經獨立選擇以包含包括多牙配位基前驅物之基團。在一所述實施例中，多牙配位基之氧原子可藉由適合保護基保護。適合保護基包括（但不限於）低碳烷基、苄基以及矽烷基。具有保護基之多牙配位基前驅物之一實例提供如下：



在一些實施例中，本文所述之聚合物及/或聚合物配對包含鹼金屬。在一實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 各自可經獨立選擇以包含鹼金屬，諸如鋰 (Li)、鈉 (Na)、鉀 (K)、銣 (Rb) 以及銫 (Cs)。在一實施例中，鹼金屬可為鈉。在一實施例中，本文所述之聚合物及/或聚合物配對之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 各自可包含氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{6-20} 芳基或胺基。

存在於聚合物中之諸如靶向劑、光學造影劑、磁共振造影劑及/或穩定劑之試劑的量可在廣泛範圍內變化。另外，存在於聚合物中之配位基或配位基前驅物之量亦可在廣泛範圍內變化。在一實施例中，聚合物配對包含以試劑、配位基及/或配位基前驅物與聚合物配對之質量比 (在聚合物配對中，連同所配對藥物之重量，試劑、配位基及/或配位基前驅物所占重量) 計，量在約 0.1% 至約 50% (重量/重量) 範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅物。在一實施例中，聚合物配對包含以試劑、配位基及/或配位基前驅物與聚合物配對之質量比計，量在約 1% 至約 40% (重量/重量) 範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅物。在一實施例中，聚合物配對包含以試劑、配位基及/或配位基前驅物

與聚合物配對之質量比計，量在約 1% 至約 30%（重量/重量）範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅物。在一實施例中，聚合物配對包含以試劑、配位基及/或配位基前驅物與聚合物配對之質量比計，量在約 1% 至約 20%（重量/重量）範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅物。在一實施例中，聚合物配對包含以試劑、配位基及/或配位基前驅物與聚合物配對之質量比計，量在約 1% 至約 10%（重量/重量）範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅物。在一實施例中，聚合物配對包含以試劑、配位基及/或配位基前驅物與聚合物配對之質量比計，量在約 5% 至約 40%（重量/重量）範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅物。在一實施例中，聚合物配對包含以試劑、配位基及/或配位基前驅物與聚合物配對之質量比計，量在約 10% 至約 30%（重量/重量）範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅物。在一實施例中，聚合物配對包含以試劑、配位基及/或配位基前驅物與聚合物配對之質量比計，量在約 20% 至約 40%（重量/重量）範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅物。在一實施例中，聚合物配對包含以試劑、配位基及/或配位基前驅物與聚合物配對之質量比計，量在約 30% 至約 50%（重量/重量）範圍內之試劑、配位基及/或配位基前驅物。

在一實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 之至少一者可為包含第三藥物之基團。在一實施例中，第三藥物可不同於第一藥物及第二藥物。許多不同類型之藥物可用於第三藥物。在一實施例中，第三藥物可為第三疏水性藥物。

在一實施例中，第三疏水性藥物可包含抗癌藥物。在一實施例中，抗癌藥物可選自紫杉烷、喜樹屬以及蔥環黴素。在一實施例中，紫杉烷可選自太平洋紫杉醇及歐洲紫杉醇。在一實施例中，紫杉烷可為太平洋紫杉醇。在第三疏水性藥物包含太平洋紫杉醇之一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接於太平洋紫杉醇之 C2'-碳之氧原子處與式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元連接或配對。在另一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接於太平洋紫杉醇之 C7-碳之氧原子處與式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元連接或配對。在一實施例中，喜樹屬可為喜樹鹼。在一實施例中，蔥環黴素可為阿黴素。

與聚合物配對之第三藥物之量亦可在廣泛範圍內變化。在一實施例中，聚合物配對可包括以第三藥物與聚合物配對之質量比(在聚合物配對中第三藥物所占重量)計，量在約 0.5%至約 50% (重量/重量) 範圍內之第三藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以第三藥物與聚合物配對之質量比計，量在約 1%至約 40% (重量/重量) 範圍內之第三藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以第三藥物與聚合物配對之質量比計，量在約 1%至約 30% (重量/重量) 範圍內之第三藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以第三藥物與聚合物配對之質量比計，量在約 1%至約 20% (重量/重量) 範圍內之第三藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以第三藥物與聚合物配對之質量比計，量在約 1%至約 10% (重量/重量) 範圍內之第三藥物。

與聚合物配對之第一藥物、第二藥物以及第三藥物之總量可在廣泛範圍內變化。在一實施例中，聚合物配對可包括以藥物與聚合物配對之質量比（在聚合物配對中藥物所占重量）計，總量在約 1% 至約 50%（重量/重量）範圍內之第一藥物、第二藥物及第三藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以藥物與聚合物配對之質量比計，總量在約 1% 至約 40%（重量/重量）範圍內之第一藥物、第二藥物及第三藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以藥物與聚合物配對之質量比計，總量在約 1% 至約 30%（重量/重量）範圍內之第一藥物、第二藥物及第三藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以藥物與聚合物配對之質量比計，總量在約 1% 至約 20%（重量/重量）範圍內之第一藥物、第二藥物及第三藥物。在一實施例中，聚合物配對可包括以藥物與聚合物配對之質量比計，總量在約 1% 至約 10%（重量/重量）範圍內之第一藥物、第二藥物及第三藥物。

在一實施例中， m 、 n 或 o 之至少一者可為 1。在一實施例中， m 、 n 或 o 之至少一者可為 2。在一些實施例中， m 可為 1。在其他實施例中， m 可為 2。在一些實施例中， n 可為 1。在其他實施例中， n 可為 2。在一些實施例中， o 可為 1。在其他實施例中， o 可為 2。

包含藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團、包含多牙配位基之基團、包含多牙配位基前驅物之基團以及包含穩定劑之基團

的一或多者可以許多不同方式與聚合物配對。在一些實施例中，上述化合物可直接連接於聚合物，例如連接於式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元。在一實施例中，包含藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團、包含多牙配位基之基團、包含多牙配位基前驅物之基團以及包含穩定劑之基團的一或多者可經由試劑或藥物之氧、硫、氮及/或碳原子而直接連接於聚合物。

在其他實施例中，包含藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團、包含多牙配位基之基團、包含多牙配位基前驅物之基團以及包含穩定劑之基團的一或多者可另外包括連接基。在一實施例中，包含第一藥物之基團可另外包括連接基。在一實施例中，包含第二藥物之基團可另外包括連接基。在一實施例中，包含第三藥物之基團可另外包括連接基。在一實施例中，包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團、包含多牙配位基之基團、包含多牙配位基前驅物之基團及/或包含穩定劑之基團可另外包括連接基。連接基為將（例如）試劑（或包含試劑之化合物）連接於聚合物之基團。在一實施例中，上述化合物之一或多者可經由連接基連接於聚合物，例如連接於式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元。連接基可相對較小。舉例而言，連接基可包含胺、醯胺、醚、酯、羥基、羰基或硫醚（thiolether）基團。或者，連接基可相

對較大。舉例而言，連接基可包含烷基、醚基、芳基、芳基(C₁₋₆ 烷基)基團（例如苯基-(CH₂)₁₋₄-）、雜芳基或雜芳基(C₁₋₆ 烷基)基團。在一實施例中，連接基可為-NH(CH₂)₁₋₄-NH-。在另一實施例中，連接基可為-(CH₂)₁₋₄-芳基-NH-。連接基可在任何適合位置處，連接於包含藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團、包含多牙配位基之基團、包含多牙配位基前驅物之基團或包含穩定劑之基團的一或多者。舉例而言，連接基可連接在上述化合物之一碳處以替代氫。連接基可使用熟習此項技術者已知之方法添加至化合物中。

包含式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物可為包含式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之兩個或兩個以上不同重複單元的共聚物。另外，包含式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物可為包含不為式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之其他重複單元的共聚物。廣泛種類之其他重複單元可包括在本文所述之聚合物配對中。式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元在聚合物中之數量可在廣泛範圍內變化，但較佳在約 50 至約 5,000，且更佳在約 100 至約 2,000 個之範圍內。

以重複單元之總數計，聚合物配對中之式 (I) 重複單元之百分比可在廣泛範圍內變化。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對中之重複單元之總莫耳數計，至

多約 99 莫耳%之式 (I) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對中之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 99 莫耳%之式 (I) 重複單元。在一實施例中，聚合物可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 50 莫耳%之式 (I) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 30 莫耳%之式 (I) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 20 莫耳%之式 (I) 重複單元。在另一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 10 莫耳%之式 (I) 重複單元。

以重複單元之總數計，聚合物配對中之式 (II) 重複單元之百分比可在廣泛範圍內變化。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對中之重複單元之總莫耳數計，至多約 99 莫耳%之式 (II) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對中之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 99 莫耳%之式 (II) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 50 莫耳%之式 (II) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 30 莫耳%之式 (II) 重複單元。在一實施例中，聚合物可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 20 莫耳%之式 (II)

重複單元。在另一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 10 莫耳%之式 (II) 重複單元。

以重複單元之總數計，聚合物配對中之式 (III) 重複單元之百分比可在廣泛範圍內變化。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對中之重複單元之總莫耳數計，至多約 99 莫耳%之式 (III) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對中之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 99 莫耳%之式 (III) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 50 莫耳%之式 (III) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 30 莫耳%之式 (III) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 20 莫耳%之式 (III) 重複單元。在另一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 10 莫耳%之式 (III) 重複單元。

以重複單元之總數計，聚合物配對中之式 (IV) 重複單元之百分比可在廣泛範圍內變化。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對中之重複單元之總莫耳數計，至多約 99 莫耳%之式 (IV) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對中之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 99 莫耳%之式 (IV) 重複單元。在一

實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 50 莫耳%之式 (IV) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 30 莫耳%之式 (IV) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 20 莫耳%之式 (IV) 重複單元。在另一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 10 莫耳%之式 (IV) 重複單元。

以重複單元之總數計，聚合物配對中之式 (V) 重複單元之百分比可在廣泛範圍內變化。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對中之重複單元之總莫耳數計，至多約 99 莫耳%之式 (V) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對中之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 99 莫耳%之式 (V) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 50 莫耳%之式 (V) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 30 莫耳%之式 (V) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 20 莫耳%之式 (V) 重複單元。在另一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 10 莫耳%之式 (V) 重複單元。

以重複單元之總數計，聚合物配對中之式 (VI) 重複單元之百分比可在廣泛範圍內變化。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對中之重複單元之總莫耳數計，至多約 99 莫耳%之式 (VI) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對中之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 99 莫耳%之式 (VI) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 50 莫耳%之式 (VI) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 30 莫耳%之式 (VI) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 20 莫耳%之式 (VI) 重複單元。在另一實施例中，聚合物配對可包含以聚合物配對之重複單元之總莫耳數計，約 1 莫耳%至約 10 莫耳%之式 (VI) 重複單元。

在一實施例中，聚合物配對可包括兩個或兩個以上選自以下者之重複單元：式 (I) 重複單元、式 (II) 重複單元、式 (III) 重複單元、式 (IV) 重複單元、式 (V) 重複單元以及式 (VI) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包括 3 個或 3 個以上選自以下者之重複單元：式 (I) 重複單元、式 (II) 重複單元、式 (III) 重複單元、式 (IV) 重複單元、式 (V) 重複單元以及式 (VI) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包括 4 個或 4 個以上選自以下者之重複單元：式 (I) 重複單元、式 (II) 重複單元、式

(III) 重複單元、式 (IV) 重複單元、式 (V) 重複單元以及式 (VI) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包括 5 個或 5 個以上選自以下者之重複單元：式 (I) 重複單元、式 (II) 重複單元、式 (III) 重複單元、式 (IV) 重複單元、式 (V) 重複單元以及式 (VI) 重複單元。在一實施例中，聚合物配對可包括式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 以及 (VI) 之 6 個不同重複單元。

存在於聚合物配對中之各重複單元之量（例如莫耳百分比）可如上文所述具有相當大的變化。在一實施例中，式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之任一重複單元之量的選擇與式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之不同重複單元之量的選擇可為獨立的兩事件。

聚合物配對可含有一或多個對掌性碳原子。對掌性碳（其可藉由星號*指示）可具有 R (*rectus*) (右手) 或 S (*sinister*) (左手) 構型，且因此，重複單元可為外消旋、對映異構或對映異構富集(enriched)。如本文中其他處所使用，除非另外陳述，否則符號“n”以及“*”（表示對掌性碳）具有與上文指定之相同含義。

在一實施例中，聚合物配對中試劑之量，第一、第二及/或第三藥物之量以及式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 重複單元之百分比可經選擇，以使聚合物配對溶解性大於包含實質上相同量之試劑及/或藥物之可比聚麩胺酸配對的溶解性。當包含式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物配對之溶解性大於

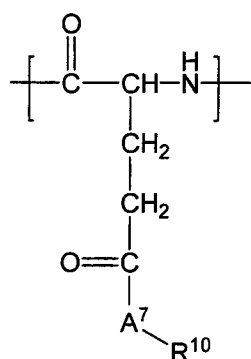
可比聚麩胺酸配對的溶解性時，聚合物配對的 pH 值範圍可狹窄或寬廣。溶解性的量測方式是藉由在約 22°C 下，在 0.9 重量% NaCl 水溶液中形成包含至少 5 毫克/毫升之聚合物配對之聚合物配對溶液且測定其光學透明度。在一實施例中，聚合物配對在至少約 3 個 pH 單位之 pH 範圍內可溶。在另一實施例中，聚合物配對在至少約 8 個 pH 單位之 pH 範圍內可溶。在另一實施例中，聚合物配對在至少約 9 個 pH 單位之 pH 範圍內可溶。在另一實施例中，聚合物配對為可溶性所處之 pH 值範圍包括在約 2 至約 5 之範圍內的至少一個 pH 值，例如，pH = 2、pH = 3、pH = 4 及/或 pH = 5。較佳地，聚合物配對為可溶性所處之 pH 值範圍比可比聚麩胺酸配對為可溶性所處之 pH 值範圍寬。舉例而言，在一實施例中，聚合物配對在比可比聚麩胺酸配對為可溶性所處之 pH 值範圍寬至少約一個 pH 單位，較佳地寬至少約 2 個 pH 單位的 pH 值範圍內可溶。

根據置放於溶液中之聚合物配對之量來量測其溶解性，所得到的聚合物配對的溶解性亦有相當大的變化。在一實施例中，溶解性是在所測試聚合物配對溶液包含至少約 5 毫克/毫升之聚合物配對時量測。在另一實施例中，溶解性是在所測試聚合物配對溶液包含至少約 10 毫克/毫升之聚合物配對時量測。在另一實施例中，溶解性是在所測試聚合物配對溶液包含至少約 25 毫克/毫升之聚合物配對時量測。在另一實施例中，溶解性是在所測試聚合物配對溶液包含至少約 100 毫克/毫升之聚合物配對時量測。在另

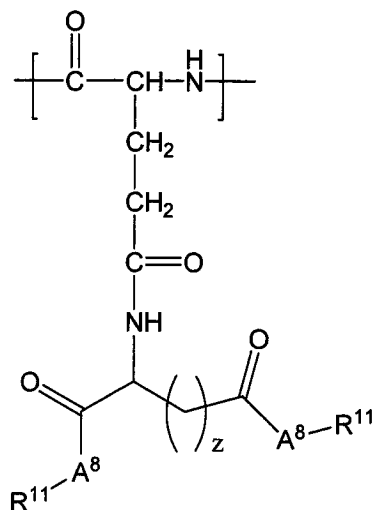
一實施例中，溶解性是在所測試聚合物配對溶液包含至少約 150 毫克/毫升之聚合物配對時量測。熟習此項技術者應瞭解，可比聚麩胺酸配對是在與所測試聚合物配對之濃度大約相同的濃度下測試。

包含式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物可以各種方式製備。在一實施例中，聚合反應物可溶解或部分溶解於溶劑中，以形成溶解或部分溶解之聚合反應物。溶解或部分溶解之聚合反應物可隨後與第二反應物及第三反應物反應，以形成中間產物，或在一些實施例中，形成包含式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物。在一實施例中，第二反應物可包括第一藥物。在一實施例中，第三反應物可包括第二藥物。

聚合反應物可包含能夠形成包含式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物的任何適合材料。在一實施例中，聚合反應物可包括選自式 (VII) 以及式 (VIII) 之重複單元：



(VII)



(VIII)

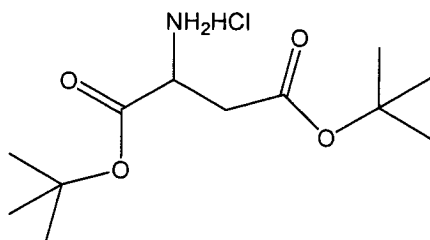
其中 z 可獨立地為 1 或 2； A^7 以及各 A^8 可為氧；且各 R^{10} 以及 R^{11} 可獨立地選自氫、銨以及鹼金屬，例如鋰 (Li)、鈉 (Na)、鉀 (K)、銣 (Rb) 以及鉯 (Cs)。

在一實施例中，包含式 (VII) 重複單元之聚合物反應物可以聚麩胺酸開始產生。或者，在另一實施例中，聚合物可藉由先將起始聚麩胺酸材料轉化成其鹽形式而產生。聚麩胺酸之鹽形式可藉由使聚麩胺酸與例如碳酸氫鈉等適合鹼反應而獲得。聚麩胺酸之重量平均分子量不受限制，但較佳為約 10,000 至約 500,000 道爾頓 (dalton)，且更佳為約 25,000 至約 300,000 道爾頓。

在一實施例中，包含式 (VIII) 重複單元之聚合物反應物可以聚麩胺酸及諸如天冬胺酸及/或麩胺酸等胺基酸來開始產生。或者，在另一實施例中，聚合物可藉由先將起始聚麩胺酸材料轉化成其鹽形式而產生。聚麩胺酸之鹽形式可藉由使聚麩胺酸與例如碳酸氫鈉等適合鹼反應而獲

得。胺基酸部分可連接於聚麩胺酸之側位羧酸基團。聚麩胺酸之重量平均分子量不受限制，但較佳為約 10,000 至約 500,000 道爾頓，且更佳為約 25,000 至約 300,000 道爾頓。所述反應可用以產生聚-(γ -L-天冬胺鹽基-麩胺鹽基)或聚-(γ -L-麩胺鹽基-麩胺鹽基)。

在一實施例中，胺基酸可在連接於聚麩胺酸之前藉由保護基加以保護。適於所述反應之經保護胺基酸部分之一實例為下面所示之 L-天冬胺酸二-第三丁酯鹽酸鹽：



L-天冬胺酸二-第三丁酯鹽酸鹽

聚麩胺酸與胺基酸之反應可在任何適合溶劑存在下進行。在一實施例中，溶劑可為非質子性溶劑。在一較佳實施例中，溶劑為 N,N'-二甲基甲醯胺。在一實施例中，諸如 EDC、DCC、CDI、DSC、HATU、HBTU、HCTU、PyBOP®、PyBroP®、TBTU 以及 BOP 之偶合劑可用於聚麩胺酸與胺基酸之間的反應。在其他實施例中，聚麩胺酸與胺基酸可使用觸媒（例如 DMAP）進行反應。

聚合物可藉由熟習此項技術者已知之方法回收及/或純化。舉例而言，溶劑可藉由例如旋轉蒸發之適合方法移除。另外，反應混合物可過濾至酸性水溶液中以誘導沈澱。

所得沈澱物可隨後過濾，且用水洗滌。

在一實施例中，包含式 (VII) 重複單元之聚合物反應物亦可包括式 (VIII) 重複單元。形成包含式 (VII) 重複單元以及式 (VIII) 重複單元之聚合物反應物的一種方法是藉由以聚麩胺酸開始，且使其與諸如天冬胺酸及/或麩胺酸等胺基酸反應，其中以聚麩胺酸之當量數為計，胺基酸之量小於 1.0 當量。舉例而言，在一實施例中，以聚麩胺酸之當量數為計，使 0.7 當量之胺基酸與聚麩胺酸反應，使得所得聚合物之重複單元之約 70% 包括胺基酸。如上文所討論，胺基酸之氧原子可使用適合保護基來保護。在一實施例中，胺基酸可為 L-天冬胺酸或 L-麩胺酸。在另一實施例中，胺基酸之氧原子可用第三丁基保護。若胺基酸之氧原子受保護，則保護基可使用諸如合適的酸（例如三氟乙酸）等已知方法來移除。

在一實施例中，聚合反應物可與第二反應物及第三反應物一起溶解或部分溶解，其中第二反應物包含第一藥物且第三反應物包含第二藥物。

第二反應物可包含許多不同類型之藥物。在一實施例中，第一藥物可包括抗癌藥物。在一實施例中，抗癌藥物可選自紫杉烷、喜樹屬以及蔥環黴素。在一實施例中，紫杉烷可選自太平洋紫杉醇及歐洲紫杉醇。在一實施例中，紫杉烷可為太平洋紫杉醇。在第一疏水性藥物包含太平洋紫杉醇之一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接於太平洋紫杉醇之 C2'-碳之氧原子處與式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)

及/或 (VI) 之重複單元連接或配對。在另一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接於太平洋紫杉醇之 C7-碳之氧原子處與式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元連接或配對。在一實施例中，喜樹屬可為喜樹鹼。在一實施例中，蔥環黴素可為阿黴素。

第三反應物可包含許多不同類型之藥物。在一實施例中，第二藥物可包括抗癌藥物。在一實施例中，抗癌藥物可選自紫杉烷、喜樹屬以及蔥環黴素。在一實施例中，紫杉烷可選自太平洋紫杉醇及歐洲紫杉醇。在一實施例中，紫杉烷可為太平洋紫杉醇。在第二疏水性藥物包含太平洋紫杉醇之一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接於太平洋紫杉醇之 C2'-碳之氧原子處與式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元連接或配對。在另一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接於太平洋紫杉醇之 C7-碳之氧原子處與式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元連接或配對。在一實施例中，喜樹屬可為喜樹鹼。在一實施例中，蔥環黴素可為阿黴素。

在一實施例中，第二反應物可包括選自羥基以及胺之取代基。在一實施例中，第三反應物可包括選自羥基以及胺之取代基。

在一實施例中，可在溶解或部分溶解之反應物與第三反應物之至少一部分反應之前，使溶解或部分溶解之聚合物反應物先與第二反應物之至少一部分反應。在另一實施例中，可在溶解或部分溶解之反應物與第三反應物之至少

一部分反應後，再使溶解或部分溶解之聚合物反應物與第二反應物之至少一部分反應。在一實施例中，可在溶解或部分溶解之聚合物反應物與第三反應物之至少一部分反應大約同時，使溶解或部分溶解之聚合物反應物與第二反應物之至少一部分反應。

圖 3 說明製備各種聚胺基聚合物配對之反應流程之一非限制性實例。所說明的反應流程展示將多種藥物與聚麩胺酸配對之反應步驟。其他形式之聚麩胺酸亦可用於圖 3 所說明之反應流程中。舉例而言，可使用聚麩胺酸之鹼金屬鹽或銨鹽。在一實施例中，包含式 (VII) 重複單元之聚合物反應物可用於圖 3 所說明之反應流程中。

如圖 3 中所說明，在偶合劑存在下，將溶解或部分溶解之聚麩胺酸 (PGA) 與太平洋紫杉醇反應，以形成聚麩胺酸-太平洋紫杉醇配對 (PGA-太平洋紫杉醇)。溶解或部分溶解之 PGA-太平洋紫杉醇可隨後進一步在偶合劑存在下與第二藥物反應。第二藥物可為阿黴素，產生 PGA-(太平洋紫杉醇)-阿黴素配對。或者，第二藥物可為喜樹鹼，產生 PGA-(太平洋紫杉醇)-喜樹鹼配對。在圖 3 中所示之一實施例中，將 PGA-(太平洋紫杉醇)-喜樹鹼溶解或部分溶解且使其與第三藥物-阿黴素反應，以形成 PGA-(太平洋紫杉醇)-(喜樹鹼)-阿黴素配對。

雖然圖 3 為描述藥物配對次序之實施例，但所述次序不應解釋為限制性。與聚合物配對之第一藥物可為如本文中所述之紫杉烷、喜樹屬或蔥環黴素之任一者。與聚合物

配對之第二藥物可為如本文中所述之紫杉烷、喜樹屬或蔥環黴素之任一者。另外，與聚合物配對之第三藥物可為如本文中所述之紫杉烷、喜樹屬或蔥環黴素之任一者。此外，第一、第二及/或第三藥物之任一者可與其他第一、第二及/或第三藥物之任一者大約同時與聚合物配對。

圖 4 說明製備各種聚胺基胺基酸聚合物配對之反應流程之一非限制性實例。所說明反應流程描述將多種藥物與聚-(γ -麩胺醯基-麩胺醯胺)配對之反應步驟。各種形式之聚胺基胺基酸配對可應用於圖 4 說明之反應流程中。舉例而言，聚-(γ -麩胺醯基-麩胺醯胺)之鹼金屬鹽或銨鹽可用作聚合物配對。在一實施例中，包含式 (VIII) 重複單元之聚合物反應物可應用於圖 4 說明之反應流程中。

如圖 4 中所說明，在偶合劑存在下，將溶解或部分溶解之聚-(γ -麩胺醯基-麩胺醯胺) (PGGA) 與太平洋紫杉醇反應，以形成 PGGA-太平洋紫杉醇配對。溶解或部分溶解之 PGGA-太平洋紫杉醇可隨後進一步在偶合劑存在下與第二藥物反應。第二藥物可為阿黴素，產生 PGGA-(太平洋紫杉醇)-阿黴素配對。或者，第二藥物可為喜樹鹼，產生 PGGA-(太平洋紫杉醇)-喜樹鹼配對。在圖 4 中所示之一實施例中，將 PGGA-(太平洋紫杉醇)-喜樹鹼溶解或部分溶解且使其與第三藥物阿黴素反應，以形成 PGGA-(太平洋紫杉醇)-(喜樹鹼)-阿黴素配對。

雖然圖 4 所述的實施例中有描述藥物配對的次序，但所述次序不應解釋為限制性。與聚合物配對之第一藥物可

為如本文中所述之紫杉烷、喜樹屬或蔥環黴素之任一者。另外，與聚合物配對之第二藥物可為如本文中所述之紫杉烷、喜樹屬或蔥環黴素之任一者。此外，與聚合物配對之第三藥物可為如本文中所述之紫杉烷、喜樹屬或蔥環黴素之任一者。此外，第一、第二及/或第三藥物之任一者可與其他第一、第二及/或第三藥物之任一者大約同時與聚合物配對。

在一實施例中，製造聚合物配對之方法可另外包括使溶解或部分溶解之聚合反應物與第四反應物反應，其中第四反應物包含選自以下者之至少一者：多牙配位基、具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物、包含第三藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團以及包含穩定劑之基團。在一實施例中，第四反應物可另外包括取代基。取代基可選自羥基以及胺。

在一實施例中，第四反應物可包括包含試劑之化合物。試劑可為任何活性化合物。舉例而言，包含試劑之化合物可選自包含藥物之化合物、包含靶向劑之化合物、包含光學造影劑之化合物、包含磁共振造影劑之化合物以及包含穩定劑之化合物。

在一些實施例中，第四反應物可包括化合物，所述化合物包含諸如抗癌藥物之第三藥物。在一實施例中，抗癌藥物可選自紫杉烷、喜樹屬以及蔥環黴素。在一實施例中，紫杉烷可選自太平洋紫杉醇及歐洲紫杉醇。太平洋紫杉醇可以許多方式與聚合物配對。在一實施例中，太平洋紫杉

醇可在連接於 C2'-碳之氧原子處與式 (I) 重複單元配對。在另一實施例中，太平洋紫杉醇可在連接於 C7-碳之氧原子處與式 (I) 重複單元配對。在一實施例中，喜樹屬可為喜樹鹼。在一實施例中，蔥環黴素可為阿黴素。在一實施例中，第三藥物可不同於第一藥物及第二藥物。

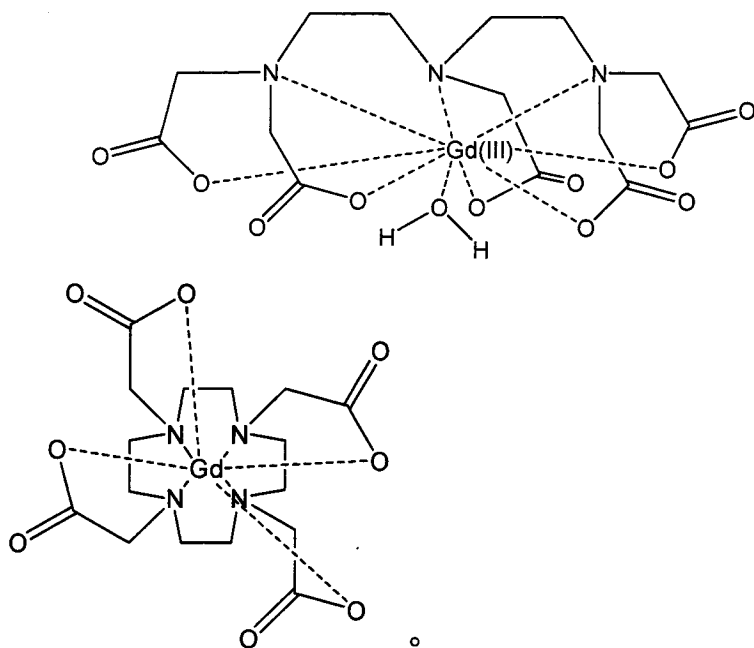
在一實施例中，第四反應物可包括包含靶向劑之基團。在一實施例中，靶向劑可選自精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸 (RGD) 肽、纖維連蛋白、葉酸、半乳糖、脂蛋白元、胰島素、運鐵蛋白、纖維母細胞生長因子 (FGF)、表皮生長因子 (EGF) 以及抗體。在一實施例中，靶向劑可與選自以下者之受體相互作用： $\alpha_v\beta_3$ -整合素、葉酸、去唾液酸糖蛋白、低密度脂蛋白 (LDL)、胰島素受體、運鐵蛋白受體、纖維母細胞生長因子 (FGF) 受體、表皮生長因子 (EGF) 受體以及抗體受體。在一些實施例中，精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸 (RGD) 肽可為環狀 (fKRGD)。

在一實施例中，第四反應物可包括包含光學造影劑之基團。在一實施例中，光學造影劑可選自吡啶染料、香豆素染料、若丹明染料、二苯並呋喃染料、花青染料以及芘染料。

在一實施例中，第四反應物可包括包含穩定劑之基團。在一實施例中，穩定劑可為聚乙二醇。

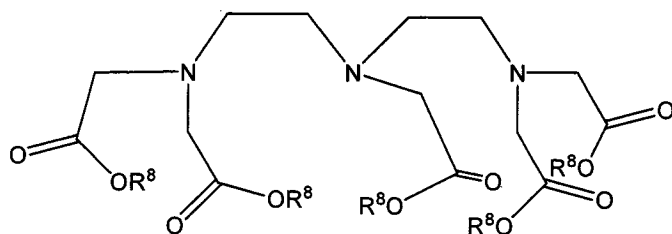
在一實施例中，第四反應物可包括包含磁共振造影劑之基團。在一實施例中，磁共振造影劑可包括順磁性金屬化合物。較佳地，包含所述試劑之化合物包含 Gd(III) 化合物。

示範性 Gd (III) 化合物包括以下：

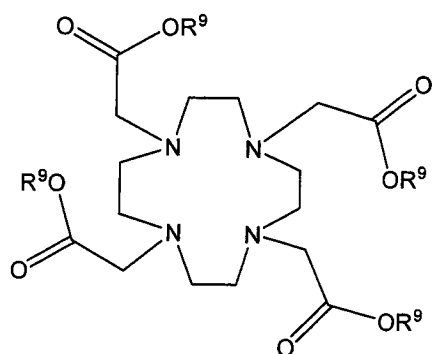


以 及

在一實施例中，第四反應物可包括多牙配位基。可使用任何適合多牙配位基。在一實施例中，多牙配位基能夠與順磁性金屬反應以形成磁振造影劑。舉例而言，多牙配位基可包含若干羧酸及/或羧酸酯基團。舉例而言，具有以下結構之多牙配位基可與聚合物配對：

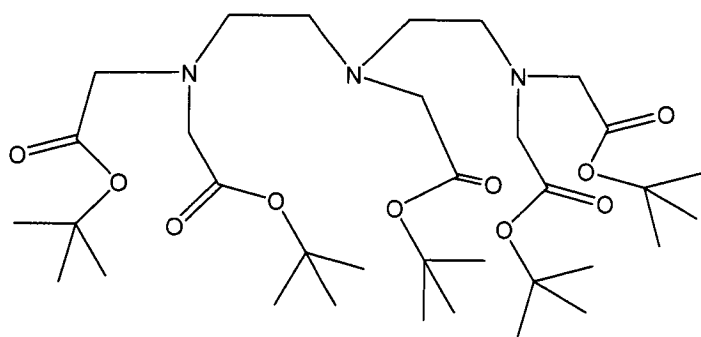


以 及



其中各 R^8 以及各 R^9 可獨立地為氫、銨或鹼金屬。

在一實施例中，第四反應物可包括多牙配位基前驅物。在另一實施例中，具有保護基之多牙配位基前驅物可與聚合物配對。所述前驅物使其氧原子被適合保護基保護。適合保護基包括（但不限於）低碳烷基、苄基以及矽烷基。具有保護基之多牙配位基前驅物之一實例提供如下：



如先前所提及，在一些實施例中，溶解或部分溶解之聚合物反應物可在與第三反應物反應之前，先與第二反應物之至少一部分反應。在一實施例中，在添加第二反應物之至少一部分後所形成之中間化合物可以在添加第三反應物之前先進行分離。在另一實施例中，在添加第二反應物後所形成之中間化合物可以在不先分離下添加第三反應

物。在其他實施例中，溶解或部分溶解之聚合物反應物可在與第三反應物反應大約同時，與第二反應物之至少一部分反應。在一實施例中，溶解或部分溶解之聚合物反應物可在與第三反應物之至少一部分反應後，與第二反應物之至少一部分反應。

在一實施例中，溶解或部分溶解之聚合物反應物可在與第四反應物之至少一部分反應之前，與第二反應物之至少一部分及/或第三反應物之至少一部分反應。在一實施例中，溶解或部分溶解之聚合物反應物在與第二反應物之至少一部分及/或第三反應物之至少一部分反應之前，與第四反應物之至少一部分反應。在一實施例中，溶解或部分溶解之聚合物反應物在與第二反應物之至少一部分及/或第三反應物之至少一部分反應大約同時，與第四反應物之至少一部分反應。

在一實施例中，製造聚合物配對之方法可包括在偶合劑存在下，使溶解或部分溶解之聚合反應物與第二反應物及/或第三反應物反應。偶合試劑亦可用於與第四反應物之反應。可使用任何適合偶合劑。在一實施例中，偶合劑可選自 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺 (EDC)、1,3-二環己基碳化二亞胺 (DCC)、1,1'-羰基-二咪唑 (CDI)、N,N'-二琥珀醯亞胺基碳酸酯 (DSC)、N-[(二甲基胺基)-1H-1,2,3-三唑並-[4,5-b]吡啶-1-基-亞甲基]-N-甲基甲 銨 六 氟 磷 酸 鹽 N- 氧 化 物 (N-[(dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridine-1-yl-

methylene]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphate N-oxide, HATU)、2-[(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨六氟磷酸鹽 (HBTU)、2-[(6-氯-1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨六氟磷酸鹽 (HCTU)、苯並三唑-1-基-氧基-參-吡咯啉-鎂六氟磷酸鹽 (PyBOP®)、溴-參-吡咯啉-鎂六氟磷酸鹽 (PyBroP®)、2-[(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨四氟硼酸鹽 (TBTU), 以及苯並三唑-1-基-氧基-參-(二甲基胺基)鎂六氟磷酸鹽 (BOP)。

可使用能夠使反應發生之任何適合溶劑。在一實施例中, 溶劑可為極性非質子性溶劑。舉例而言, 溶劑可選自 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砜 (DMSO)、N-甲基-2-吡啶酮 (NMP) 以及 N,N-二甲基乙醯胺 (DMAc)。

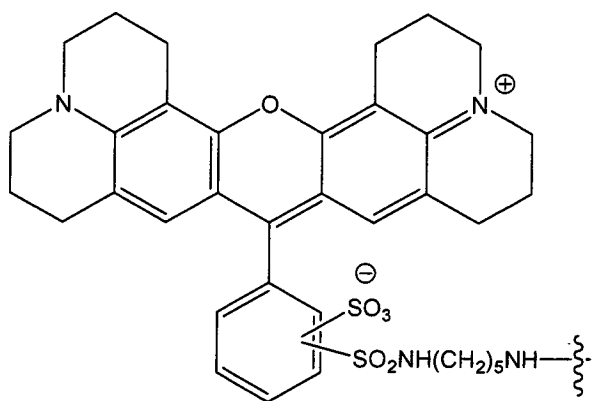
在另一實施例中, 反應可以在觸媒存在下進行, 也就是在觸媒存在下使溶解或部分溶解之聚合反應物反應。可使用促進反應之任何觸媒。在一實施例中, 觸媒可包含 4-二甲基胺基吡啶 (DMAP)。

包含藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁振造影劑之基團、包含多牙配位基之基團、包含多牙配位基前驅物之基團及/或包含穩定劑之基團與聚合物酸或其鹽形式之配對可以各種方式進行, 例如藉由將包含試劑、多牙配位基及/或具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物的基團共價鍵結至各種聚合物。將上述基團與聚合物配對的一種方法是藉由使用熱 (例如, 來自使用微波方法之熱)。或者, 可在室溫下進行配對。如熟習此項

技術者通常已知及/或如本文中所述之適當溶劑、偶合劑、觸媒及/或緩衝液可用以形成聚合物配對。如與聚麩胺酸一樣，由聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸所獲得之聚合物之鹽或酸形式可用作形成聚合物配對之起始物質。

可與本文中所述之聚合物配對之適合試劑包括（但不限於）藥物、光學試劑、靶向劑、磁振造影劑（例如順磁性金屬化合物）、穩定劑、多牙配位基以及具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物。

作為實例，在一實施例中，聚合物可與光學造影劑，諸如本文中描述之彼等光學造影劑配對。在一實施例中，光學試劑可為德克薩斯紅-NH₂。



德克薩斯紅-NH₂

在一特定實施例中，能夠形成包含至少一個式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）及/或（VI）之重複單元之聚合物（例如，自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸獲得之聚合物）的適合聚合物反應物可與 DCC、德克薩斯紅-NH₂ 染料、吡

啖以及 4-二甲基氨基吡啖反應。混合物可使用微波方法加熱。在一實施例中，反應可加熱至高達在約 100°C 至約 150°C 之範圍內之溫度。在另一實施例中，加熱材料之時間在約 5 至約 40 分鐘之範圍內。若需要，則可將反應混合物冷卻至室溫。熟習此項技術者已知之適合方法可用以分離及/或純化聚合物配對。舉例而言，可將反應混合物過濾至酸性水溶液中。隨後可過濾所形成之任何沈澱物，且用水洗滌。視需要，沈澱物可藉由任何適合方法純化。舉例而言，沈澱物可轉移至丙酮中且溶解之，且所得溶液可再次過濾至碳酸氫鈉溶液中。若需要，則所得反應溶液可在水中使用纖維素膜透析，且聚合物可冷凍乾燥並分離。

在一實施例中，能夠形成包含至少一個式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物的適合聚合物反應物可與藥物（例如抗癌藥物）配對。在一實施例中，抗癌藥物可為紫杉烷、喜樹屬及/或蔥環黴素。在一實施例中，抗癌藥物可為紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇或歐洲紫杉醇。在其他實施例中，抗癌藥物可為諸如喜樹鹼之喜樹屬。在其他實施例中，抗癌藥物可為諸如阿黴素之蔥環黴素。在一些實施例中，與聚合物配對之抗癌藥物可為阿黴素。在其他實施例中，與聚合物配對之抗癌藥物可為太平洋紫杉醇。在一實施例中，太平洋紫杉醇可在 C2'-氧原子處連接於聚合物。在另一實施例中，太平洋紫杉醇可在 C7-氧原子處連接於聚合物。在另一實施例中，聚合物可包括 C2' 配對太平洋紫杉醇基團與 C7 配對太平洋紫

杉醇基團兩者。

抗癌藥物可使用上文關於德克薩斯紅所述之方法與適合聚合物反應物配對。

在一實施例中，較佳在偶合劑（例如 EDC 及/或 DCC）及觸媒（例如 DMAP）存在下，太平洋紫杉醇可在溶劑（例如，諸如 DMF 之非質子性溶劑）中，與能夠形成包含至少一個式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物的適合聚合物反應物反應。可使用額外試劑，諸如吡啶或羥基苯並三唑。在一實施例中，反應可經 0.5-2 天之時期進行。熟習此項技術者已知之適合方法可用以分離及/或純化聚合物配對。舉例而言，可將反應混合物傾倒至酸性溶液中以形成沈澱物。隨後可過濾所形成之任何沈澱物，且用水洗滌。視需要，沈澱物可藉由任何適合方法純化。舉例而言，沈澱物可轉移至丙酮中且溶解，且所得溶液可再次過濾至碳酸氫鈉溶液中。若需要，則所得反應溶液可在水中使用纖維素膜透析，且聚合物可冷凍乾燥並分離。太平洋紫杉醇於所得聚合物中之含量可藉由紫外 (UV) 光譜測定法測定。

在一些實施例中，包含試劑之化合物可與諸如麩胺酸及/或天冬胺酸之胺基酸反應，其中包含試劑之化合物與胺基酸偶合（例如共價鍵結）。胺基酸-試劑化合物可隨後與聚麩胺酸或其鹽反應，以形成本文所述之聚合物配對之一。在一實施例中，太平洋紫杉醇可與麩胺酸反應以形成化合物，其中太平洋紫杉醇共價鍵結於麩胺酸之側位羧酸

基團。麩胺酸-太平洋紫杉醇化合物可隨後與聚麩胺酸或其鹽反應，以形成本文所述之聚合物配對之一。在一實施例中，太平洋紫杉醇可與天冬胺酸反應以形成化合物，其中太平洋紫杉醇共價鍵結於天冬胺酸之側位羧酸基團。天冬胺酸-太平洋紫杉醇化合物可隨後與聚麩胺酸或其鹽反應以形成聚合物配對。若需要，可使用已知分離方法（例如 HPLC），來分離藉由 C2'-氧與胺基酸偶合之太平洋紫杉醇以及藉由 C7-氧與胺基酸偶合之太平洋紫杉醇。

形成聚合物配對後，亦可量測未共價鍵結於聚合物之試劑的游離量。舉例而言，薄層層析法（TLC）可用以確認在與太平洋紫杉醇配對之聚合物之組合物中，實質上不存在游離的太平洋紫杉醇。

在一實施例中，能夠形成包含至少一個式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物的適合聚合物反應物可與多牙配位基配對。適合多牙配位基包括（但不限於）二伸乙基三胺五乙酸（DTPA）、四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸（DOTA）、(1,2-乙烷二基二氮基)四乙酸（EDTA）、乙二胺、2,2'-聯吡啶（bipy）、1,10-啡啉（phen）、1,2-雙(二苯膦基)乙烷（DPPE）、2,4-戊二酮（acac）以及乙烷二酸酯（ox）。如熟習此項技術者通常已知及/或本文中所述之適當溶劑、偶合劑、觸媒及/或緩衝液可用以形成聚合物配對。在另一實施例中，包含至少一個式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物可與具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物配對。如與聚

麩胺酸一樣，自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸所獲得之聚合物之鹽或酸形式可用作形成聚合物配對之起始物質。

在一實施例中，多牙配位基可為 DTPA。在另一實施例中，多牙配位基可為 DOTA。在一實施例中，較佳在偶合劑（例如 DCC）及觸媒（例如 DMAP）存在下，諸如 DTPA（具有或不具有經保護氧原子）之多牙配位基可在溶劑（例如，諸如 DMF 之非質子性溶劑）中反應。若有保護基存在，則可使用適合方法來進行移除。舉例而言，含有具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物（諸如具有藉由第三丁基保護之氧原子之 DTPA）之聚合物配對可用諸如三氟乙酸之酸處理。移除保護基後，酸可藉由旋轉蒸發移除。在一實施例中，DTPA 可用適合鹼處理以移除羧酸-OH 基團上之氫原子。在一些實施例中，鹼為碳酸氫鈉。

在一實施例中，能夠形成包含至少一個式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物的適合聚合物反應物可與靶向劑配對。示範性靶向劑包括（但不限於）精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸 (RGD) 肽、纖維蛋白、葉酸、半乳糖、脂蛋白元、胰島素、運鐵蛋白、纖維母細胞生長因子 (FGF)、表皮生長因子 (EGF) 以及抗體。靶向劑可經選擇以便其與特定受體相互作用。舉例而言，靶向劑可經選擇以便其與以下受體之一或多者相互作用： $\alpha_v\beta_3$ -整合素、葉酸、去唾液酸糖蛋白、低密度脂蛋白 (LDL)、胰島素受體、運鐵蛋白受體、纖維母細胞生長因子 (FGF) 受體、表皮生長因子 (EGF) 受體以及抗體受

體。在一實施例中，精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸 (RGD) 肽可為環狀 (fKRGD)。

能夠形成包含至少一個式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物的聚合物反應物之鹽或酸形式皆可用作形成具有靶向劑之聚合物配對的起始物質。在一實施例中，較佳在偶合劑 (例如 DCC) 及觸媒 (例如 DMAP) 存在下，靶向劑可在溶劑 (例如，諸如 DMF 之非質子性溶劑) 中，與自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸獲得之聚合物反應。形成聚合物配對後，亦可量測未共價鍵結於聚合物之試劑的游離量。舉例而言，可用薄層層析法 (TLC) 來確認實質上不存在任何游離靶向劑。熟習此項技術者已知之適合方法可用以分離及/或純化聚合物配對 (例如冷凍乾燥)。

在一實施例中，能夠形成包含至少一個式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物的適合聚合物反應物可與磁振造影劑配對。在一實施例中，磁振造影劑可包含 Gd (III) 化合物。形成磁振造影劑之一種方法是藉由使順磁性金屬與包含多牙配位基之聚合物配對反應。適合順磁性金屬包括 (但不限於) Gd (III)、銥-111 以及釷-88。舉例而言，包含 DTPA 之聚合物配對可在緩衝溶液中用 Gd (III) 處理若干小時之時期。熟習此項技術者已知之適合方法可用以分離及/或純化聚合物配對。舉例而言，所得反應溶液可在水中使用纖維素膜透析，且聚合物可冷凍乾燥並分離。順磁性金屬之量可藉由感應耦合電漿-

光放射光譜 (ICP-OES) 量測法定量。

在一實施例中，能夠形成包含至少一個式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物的適合聚合物反應物可與穩定劑配對。在一些實施例中，穩定劑可為聚乙二醇。在一方法中，較佳在偶合劑 (例如 DCC) 及觸媒 (例如 DMAP) 存在下，穩定劑可在溶劑 (例如，諸如 DMF 之非質子性溶劑) 中，與自聚麩胺酸及/或鹽以及胺基酸所獲得之聚合物反應。可藉由諸如 TLC 之任何適合方法來量測反應進程。所得聚合物配對可使用諸如透析之熟習此項技術者已知之方法純化。

聚合物配對可用以向所選組織輸送造影劑、靶向劑、磁共振造影劑及/或藥物。舉例而言，包含德克薩斯紅染料之聚合物配對可用以向所選組織輸送造影劑。在一實施例中，包含至少一個式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元之聚合物配對可用以治療或改善諸如癌症之疾病或病狀。在一實施例中，本文所述之聚合物配對可用以診斷疾病或病狀 (例如癌症)。在又一實施例中，本文所述之聚合物配對可用以對組織之一部分造影。在一些實施例中，疾病或病狀可為癌症，諸如肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑素瘤。在一實施例中，疾病或病狀可為選自以下者之腫瘤：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑素瘤腫瘤。在一些實施例中，所造影之組織可為來自以下者之組織：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤及/或黑素瘤

腫瘤。

上文所述之聚合物可在水溶液中形成奈米粒子。包含聚合物及藥物之配對可以相似方式形成奈米粒子。所述奈米粒子可用以優先向所選組織輸送藥物。

本發明之一實施例提供組合物，其包含一或多種本文所述之聚合物配對及選自醫藥學上可接受之賦形劑、載劑以及稀釋劑之至少一者。在一些實施例中，提供本文所揭露之化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）之前藥、代謝物、立體異構體、水合物、溶劑合物、多晶型物以及醫藥學上可接受之鹽。

“前藥”是指在活體內轉化成母體藥物之藥劑。前藥常被使用，因為在一些情況下，其可比母體藥物更易投與。例如，其可藉由口服投藥而為生物可用的，而其母體則非如此。在醫藥組合物中，前藥亦可具有超過母體藥物之改良的溶解性。前藥之一非限制性實例將為以酯（“前藥”）形式投藥，酯有利於細胞膜傳送，而酯的水溶性又使得前藥能夠在細胞內部後經代謝水解為羧酸活性實體之化合物。前藥之另一實例可為鍵結於酸基之短肽（聚胺基酸），其中肽於代謝後能顯現其活性部分。用於選擇及製備適合前藥衍生物之習知程序描述於（例如）*Design of Prodrugs*, (編者 H. Bundgaard, Elsevier, 1985)，其在此以引用之方式全部併入本文。

術語“前藥酯”是指藉由添加在生理條件下能進行水解之若干成酯基團之任何基團，所形成的本文所揭露之化

合物之衍生物。前藥酯基之實例包括特戊醯氧基甲基、乙醯氧基甲基、酞基、二氫茛基及甲氧基甲基以及此項技術中已知之其他所述基團，包括(5-R-2-側氧基-1,3-二氧雜戊烯-4-基)甲基。前藥酯基之其他實例可見於（例如）T. Higuchi 及 V. Stella, in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", 第 14 卷, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975)；以及 "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", E. B. Roche 編, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987)中（提供適於用作含有羧基之化合物之前藥的酯之實例）。上述參考文獻各自以引用之方式全部併入本文。

術語“醫藥學上可接受之鹽”是指不對所投與之生物體引起顯著刺激且不消除化合物之生物活性以及特性的化合物之鹽。在一些實施例中，鹽為化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與諸如氫鹵酸（例如鹽酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物之無機酸反應來獲得。醫藥鹽亦可藉由使化合物與諸如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如乙酸、丁二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、煙鹼酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸或苯磺酸之有機酸反應來獲得。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應以形成諸如以下者之鹽來獲得：銨鹽，諸如鈉鹽或鉀鹽之鹼金屬鹽，諸如鈣鹽或鎂鹽之鹼土金屬鹽，諸如二環己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、環己胺、三乙醇胺、乙二胺之有機鹼之鹽，以及

與諸如精胺酸、離胺酸之胺基酸之鹽，及其類似物。

若醫藥調配物之製造是有關於醫藥賦形劑與呈鹽形式之活性成分之密切混合(intimate mixing)，較佳使用非鹼性之醫藥賦形劑，亦即，酸性或中性賦形劑。

在各種實施例中，本文所揭露之化合物（例如聚合物配對及/或其包含之試劑）可單獨使用、與本文所揭露之其他化合物組合使用或與一或多種在本文所述之治療領域中為活性之其他藥劑組合使用。

在另一態樣中，本揭露案是有關於醫藥組合物，其包含一或多種生理學上可接受之表面活性劑、載劑、稀釋劑、賦形劑、光滑劑、懸浮劑、成膜物質以及塗佈助劑或其組合；以及本文所揭露之化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）。用於治療用途之可接受之載劑或稀釋劑在醫藥技術中為熟知，且描述於（例如）Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)，其以引用之方式全部併入本文。防腐劑、穩定劑、染料、甜味劑、芳香劑、調味劑及其類似物可提供於醫藥組合物中。舉例而言，可添加苯甲酸鈉、抗壞血酸以及對羥基苯甲酸之酯以作為防腐劑。另外，可使用抗氧化劑及懸浮劑。在各種實施例中，醇、酯、硫酸化脂族醇及其類似物可用作表面活性劑；蔗糖、葡萄糖、乳糖、澱粉、結晶纖維素、甘露糖醇、輕無水矽酸鹽、鋁酸鎂、鋁酸偏矽酸鎂、合成矽酸鋁、碳酸鈣、碳酸氫鈉、磷酸氫鈣、羧甲基纖維素鈣及其類似物可用作賦形劑；硬脂

酸鎂、滑石、硬化油及其類似物可用作光滑劑；椰子油、橄欖油、芝麻油、花生油、大豆可用作懸浮劑或潤滑劑；如諸如纖維素或糖之碳水化合物之衍生物形式的鄰苯二甲酸乙酸纖維素，或如聚乙烯之衍生物形式之乙酸甲酯-丙烯酸甲酯共聚物可用作懸浮劑；且諸如酯鄰苯二甲酸酯及其類似物之增塑劑可用作懸浮劑。

術語“醫藥組合物”是指本文中所揭露之化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）與諸如稀釋劑或載劑之其他化學成分之混合物。醫藥組合物促進化合物向生物體之投藥。此項技術中存在投與化合物之多種技術，包括（但不限於）口服、注射、氣溶膠、非經腸以及局部投藥。醫藥組合物亦可藉由使化合物與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及其類似物之無機或有機酸反應來獲得。

術語“載劑”是指促進化合物併入細胞或組織之化學物質。舉例而言，通常以二甲基亞砷（DMSO）為載劑，因為其促進許多有機化合物於生物體之細胞或組織中之吸收。

術語“稀釋劑”是指稀釋於水中之化合物，其將溶解所關注之化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）以及穩定化合物之生物學活性形式。溶於緩衝溶液中之鹽在此項技術中用作稀釋劑。一種常用緩衝溶液為磷酸鹽緩衝鹽水，因為其模擬人類血液之鹽條件。因為緩衝鹽可在低濃度下控制溶液之 pH 值，所以緩衝稀釋劑很少改變化

合物之生物活性。術語“生理學上可接受”是指不消除化合物之生物活性及特性之載劑或稀釋劑。

本文所述之醫藥組合物可單獨投與至人類患者，或者是以其與其他活性成分（如在組合療法中）或適合載劑或賦形劑混合之醫藥組合物來投與。用於本申請案之化合物之調配及投藥的技術可見於“Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, PA, 第 18 版, 1990 中。

適合投藥途徑可（例如）包括口服、經直腸、經黏膜、局部或腸投藥；非經腸輸送，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射，以及鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內或眼球內注射。化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）亦可為持續或受控釋放劑型，包括儲槽式注射、滲透泵、丸劑、經皮（包括電傳送）貼片及其類似物來投與，以用於預定速率下之長期及/或定時、脈衝投藥。

本發明之醫藥組合物可以其為人所知之方式製造，例如，藉助於習知混合、溶解、造粒、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、囊封、俘獲或製錠方法。

因此，根據本發明使用之醫藥組合物可以習知方式，使用一或多種包含賦形劑及助劑的生理學上可接受之載劑來調配，其中賦形劑及助劑促進將活性化合物處理成可在醫藥學上使用之製劑。適當調配物視所選投藥途徑而定。熟知技術、載劑以及賦形劑之任何者可在適合時使用且如此項技術中，例如上文 Remington's Pharmaceutical Sciences

中所瞭解般使用。

可注射物可以習知形式製備為液體溶液或懸浮液，適於注射前之溶液或於液體中之懸浮液的固體形式，或製備為乳液。適合賦形劑為（例如）水、鹽水、右旋糖、甘露糖醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、麩胺酸鈉、半胱胺酸鹽酸鹽及其類似物。另外，若需要，則可注射醫藥組合物可含有微小量之無毒助劑物質，諸如濕潤劑、pH 緩衝劑及其類似物。生理學上可相容之緩衝液包括（但不限於）漢克氏溶液（Hanks's solution）、林格氏溶液（Ringer's solution）或生理鹽水緩衝液。若需要，則可利用吸收增強製劑（例如脂質體）。

對經黏膜投藥而言，可將適於滲透障壁的滲透劑用於調配物中。

（例如）藉由快速注射或連續輸液而用於非經腸投藥之醫藥調配物包括，呈水溶性形式之活性化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）之水溶液。另外，活性化合物之懸浮液可在適當時製備為油性注射懸浮液。適合親脂性溶劑或媒劑包括諸如芝麻油之脂肪油，或其他有機油，諸如黃豆、葡萄柚或杏仁油，或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或甘油三酯，或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液之黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。視需要，懸浮液亦可含有適合穩定劑及/或增加化合物之溶解性以允許製備高濃度溶液之試劑。用於注射之調配物可以單位劑型提供，例如與所添加防腐劑一起提供

於安瓶或多劑量容器中。組合物可採取諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式，且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。或者，活性成分可呈粉劑形式，以在使用前用適合媒劑，例如無菌、無熱原質水復水。

對口服投藥而言，化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）易於藉由將活性化合物與此項技術中熟知之醫藥學上可接受之載劑組合來調配。所述載劑使本發明之化合物能調配為錠劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及其類似物，以用於由欲治療之患者口服攝取。用於口服用途之醫藥製劑可藉由將活性化合物與固體賦形劑組合，視需要研磨所得混合物，且（若需要）在添加適合助劑後加工顆粒混合物，以獲得錠劑或糖衣藥丸核心。適合賦形劑尤其為填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、水稻澱粉以及馬鈴薯澱粉，明膠、黃蓍樹膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮（PVP）。若需要，則可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。糖衣藥丸核心具有適合塗層。為所述目的，可使用濃糖溶，其可視需要含有阿拉伯樹膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、聚丙烯酸凝膠（carbopol gel）、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液（lacquer solution），以及適合有機溶劑或溶劑混合物。染料或顏料可添加至錠劑或糖衣藥丸塗層

中用於識別或表示活性化合物劑量之不同組合。為所述目的，可使用濃糖液，其可視需要含有阿拉伯樹膠、滑石、聚乙烯吡咯啶酮、聚丙烯酸凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液，以及適合有機溶劑或溶劑混合物。染料或顏料可添加至錠劑或糖衣藥丸塗層中用於識別或表示活性化合物劑量之不同組合。

可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製得之推入配合(push-fit)膠囊，以及由明膠及諸如甘油或山梨糖醇之增塑劑製得之軟、密封膠囊。推入配合膠囊可含有呈與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑以及視需要穩定劑之混合物的活性成分（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之適合液體中。另外，可添加穩定劑。用於口服投藥之所有調配物應為適於所述投藥之劑量。

對頰內(buccal)投藥而言，組合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）可採取以習知方式調配之錠劑或口含劑形式。

對藉由吸入投藥而言，根據本發明使用之化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）方便地以藉助於適合的推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體，自加壓包裝或噴霧器提供之氣溶膠噴霧形式來輸送。在加壓氣溶膠之狀況下，劑量單位可藉由提供閥以輸送經計量之量來確定。適用於吸入

器或吹入器之（例如）明膠之膠囊及藥筒可經調配，含有化合物與諸如乳糖或澱粉之適合粉劑主劑之粉末混合物。

本文進一步揭露在醫藥技術中熟知用於包括眼內、鼻內以及耳內輸送之用途之各種醫藥組合物。用於所述用途之適合滲透劑通常在此項技術中為已知的。用於眼內輸送之醫藥組合物包括呈水溶性形式（諸如滴眼劑）或呈結蘭膠（gellan gum）（Shedden 等人, Clin. Ther., 23(3):440-50 (2001)）或水凝膠（Mayer 等人, Ophthalmologica, 210(2):101-3 (1996)）形式之活性化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）之眼用水溶液；眼用軟膏；眼用懸浮液，諸如微粒、含藥物小聚合粒子，其懸浮於液體載劑介質中（Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1):29-45 (1994)）、脂質可溶性調配物（Alm 等人, Prog. Clin. Biol. Res., 312:447-58 (1989)）及微球體（Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1):101-6 (1999)）；以及眼用膜劑（ocular inserts）。所有上述參考文獻均以引用之方式全部併入本文。為達到穩定性以及舒適性，所述適合醫藥調配物最常且較佳調配為無菌、等滲且經緩衝。用於鼻內輸送之醫藥組合物亦可包括滴劑及噴霧，其常製備成在許多方面模擬鼻分泌物以確保維持正常纖毛作用。如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)（其以引用之方式全部併入本文）中所揭露且為熟習此項技術者所熟知，適合調配物最常且較佳為等滲、經輕微緩衝，以維持 5.5 至 6.5 之 pH 值，且最常且較佳包括抗微生物防腐劑以

及適當藥物穩定劑。用於耳內輸送之醫藥調配物包括用於耳內局部應用之懸浮液及軟膏。所述耳用調配物之常用溶劑包括甘油及水。

化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）亦可調配於諸如栓劑或保留灌腸劑之直腸組合物中，其（例如）含有習知栓劑主劑，諸如可可脂或其他甘油酯。

除先前所述之調配物外，化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）亦可調配為儲槽式製劑。所述長效調配物可藉由植入（例如皮下或肌肉內）或藉由肌肉內注射來投與。因此，舉例而言，化合物可用適合的聚合或疏水性材料來調配（例如，調配為於可接受之油中之乳液）或用離子交換樹脂來調配，或調配為微溶性衍生物，例如調配為微溶鹽。

對疏水化合物而言，適合的醫藥載劑可為包含苺醇、非極性界面活性劑、水可混溶有機聚合物以及水相之共溶劑系統。所用普通共溶劑系統為 VPD 共溶劑系統，其為 3%重量/體積苺醇、8%重量/體積之非極性界面活性劑聚山梨醇酯 80™以及 65%重量/體積聚乙二醇 300 在無水乙醇中補足體積之溶液。當然，共溶劑系統之比例在不破壞其溶解性及毒性特徵下可有顯著的變化。此外，共溶劑組分之屬性可變化：舉例而言，可使用其他低毒性非極性界面活性劑替代聚山梨醇酯 80™；聚乙二醇之分率大小可變化；例如聚乙烯吡咯酮之其他生物相容性聚合物可置換聚乙二醇；且其他糖或多醣可取代右旋糖。

或者，可使用疏水性醫藥化合物之其他輸送系統。脂質體與乳液為疏水性藥物之輸送媒劑或載劑之熟知實例。亦可使用諸如二甲亞砷之某些有機溶劑，但通常其代價為具有較大毒性。另外，化合物可使用持續釋放系統，諸如以含有治療劑之固體疏水性聚合物之半滲透基質來輸送。已建立各種持續釋放材料且其由熟習此項技術者所熟知。持續釋放膠囊可視其化學性質而定，釋放化合物歷時幾小時或幾週至多達超過 100 天。視治療劑之化學性質及生物穩定性而定，可使用用於蛋白質穩定化之其他策略。

欲細胞內投與之藥劑可使用熟習此項技術者熟知之技術投與。舉例而言，所述藥劑可囊封於脂質體中。存在於水溶液中之所有分子在脂質體形成時併入脂質體的水溶性內部。脂質體內含物均經保護以避免外部微環境，且因為脂質體與細胞膜融合，所以被有效輸送至細胞質中。脂質體可塗佈有經組織特異抗體。脂質體可靶向所要的器官且選擇性地僅被所要的器官吸收。或者，小的疏水性有機分子可直接細胞內投與。

其他治療劑或診斷劑可併入醫藥組合物中。或者或另外，醫藥組合物可與含有其他治療劑或診斷劑之其他組合物組合。

化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）或醫藥組合物可藉由任何適合方式投與至患者。投藥方法之非限制性實例尤其包括，（a）經由口服路徑投藥，所述投藥包括以膠囊、錠劑、顆粒、噴霧、糖漿或其他所述形式投

藥；(b) 經由非口服路徑投藥，諸如經直腸、經陰道、尿道內、眼內、鼻內或耳內投藥，所述投藥包括以水性懸浮液、油性製劑或其類似物或以滴劑、噴霧、栓劑、油膏、軟膏或其類似物形式投藥；(c) 經由注射投藥，皮下、腹膜內、靜脈內、肌肉內、皮內、眼眶內、囊內、脊椎內、胸骨內投藥，或其類似投藥，包括輸液泵輸送；(d) 局部 (locally) 投藥，諸如藉由直接注射於腎或心臟區，例如藉由儲槽式植入；以及 (e) 局部 (topically) 投藥；如熟習此項技術者所認為對於將活性化合物與活組織接觸為適當的。

適於投藥之組合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）包括包含有效達到其所欲目的之量的活性成分之組合物。需要作為一劑之本文所揭露化合物之有效量將視投藥途徑、所治療之動物（包括人類）類型以及所考慮之特定動物之身體特徵而定。劑量可經調整以達到所要效果，但將視諸如體重、飲食、並行藥物之因素以及熟習此項技術者所知的其他因素而定。更特定而言，有效量意謂此量的化合物能有效預防、減輕或改善疾病之症狀或延長所治療受檢者之存活時間。有效量之確定完全在熟習此項技術者之能力範圍內，尤其根據本文中提供之詳細揭露內容確定。

如將對熟習此項技術者而言顯而易見，欲投與之適用活體內劑量與特定投藥模式將視年齡、體重以及所治療哺乳動物物種，所用特定化合物以及使用所述化合物之特定

用途而變化。為達到所要結果所必需之劑量水準的有效劑量水準之確定，可藉由熟習此項技術者使用常規藥理學方法來完成。通常，產品之人類臨床應用是由較低的劑量水準開始進行，將劑量水準增加至達到所要效果。或者，可用可接受之活體外研究來建立藉由使用已建立之藥理學方法所識別之組合物之適用劑量與投藥途徑。

在非人類動物研究中，潛在產品之應用是由較高劑量水準開始，將劑量降低至不再達到所要效果或無不良副作用。劑量可視所要效果與治療適應症而定，在廣泛範圍內變化。通常，劑量可在約 10 微克/公斤與 100 毫克/公斤體重之間，較佳在約 100 微克/公斤及 10 毫克/公斤體重之間。或者，如熟習此項技術者所瞭解，劑量可基於且根據患者之體表面積計算。

本發明之醫藥組合物之精確調配物、投藥途徑以及劑量可由個別醫師根據患者之病狀選擇。(參見例如，Fingl 等人 1975, in “The Pharmacological Basis of Therapeutics”，其在此以引用之方式全部併入本文，尤其參考第 1 章第 1 頁)。通常，投與至患者之組合物之劑量範圍可為約 0.5 至 1000 毫克/公斤患者體重。按患者所需，劑量可為單劑或在一或多天之療程內給予之一系列兩劑或兩劑以上。在對至少一些病狀而言，化合物之人類劑量已建立之情況下，本發明將使用彼等相同劑量，或在所建立人類劑量的約 0.1%與 500%，更佳在約 25%與 250%之間的劑量。在未建立人類劑量時，如對新發現醫藥組合物之

狀況而言，適合人類劑量可自 ED_{50} 或 ID_{50} 值推定，或自如藉由動物毒性研究及功效研究所鑑定的得自活體外或活體內研究之其他適當值推定。

應注意，主治醫師將知道如何且何時由於毒性或器官功能障礙而終止、中斷或調整投藥。反之，主治醫師應了解若臨床反應不足，則將治療調整至較高水準（防範毒性）。在控制所關注之病症中所投與之劑量的大小將隨欲治療病狀之嚴重性以及投藥途徑而變化。病狀之嚴重性（例如）可藉由標準預後評估方法來評估。另外，劑量與或稱劑量頻率亦將根據個別患者之年齡、體重以及反應而變化。與上文所討論之方案類似之方案可用於獸醫學中。

儘管精確劑量將在逐個藥物(drug-by-drug)之基礎上確定，但在大多數狀況下劑量的給予具有一些通則可循。例如，成年人類患者之每日給藥方案可為在 0.1 毫克與 2000 毫克，較佳在 1 毫克與 500 毫克，例如 5 至 200 毫克之間的各活性成分之口服劑量。在其他實施例中，使用在 0.01 毫克與 100 毫克，較佳在 0.1 毫克與 60 毫克，例如 1 至 40 毫克之間的各活性成分之靜脈內、皮下或肌肉內劑量。在投與醫藥學上可接受之鹽之狀況下，可以游離鹼形式計算劑量。在一些實施例中，組合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）每天投與 1 至 4 次。或者，組合物藉由連續靜脈內輸液，較佳地以每天多至 1000 毫克的各活性成分之劑量來投與。如將由熟習此項技術者所瞭解，在某些情況下，可能必需投與呈超過或甚至遠遠超過上述較佳劑

量範圍之量之本文中揭露的化合物，以有效且積極地治療侵襲性很強的疾病或感染。在一些實施例中，化合物將投與歷時連續療法之時期，例如歷時一週或一週以上，或歷時數月或數年。

劑量之量以及間隔可個別地調整以提供足以維持調節作用或最小有效濃度（MEC）之活性部分之血漿含量。各化合物之 MEC 將不同，但可自活體外數據估算。達到 MEC 所必需之劑量將視個體特徵以及投藥途徑而定。然而，HPLC 檢定或生物鑑定可用以測定血漿濃度。

劑量間隔亦可使用 MEC 值來確定。應使用維持血漿含量高於 MEC 長達 10-90% 之時間，較佳介於 30-90%，且最佳介於 50-90% 之方案來投與組合物。

在局部投藥或選擇性吸收之狀況下，藥物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

所投與之組合物之量可視所治療之受檢者、受檢者之體重、病痛之嚴重程度、投藥方式以及處方醫師之判斷而定。

可使用已知方法評估本文中揭露之化合物（例如，聚合物配對及/或其包含之試劑）之功效與毒性。舉例而言，特定化合物或共用某些化學部分之化合物子集的毒物學可藉由活體外測定對細胞株之毒性而建立，諸如哺乳動物細胞株且較佳人類細胞株。所述研究之結果常常預示在動物，諸如哺乳動物或更尤其人類中之毒性。或者，可使用已知方法測定特定化合物在諸如小鼠、大鼠、兔或猴之動

物模型中之毒性。可使用若干公認方法，諸如活體外方法、動物模型或人類臨床試驗來建立特定化合物之功效。幾乎每一類病狀，包括（但不限於）癌症、心血管疾病以及各種免疫功能障礙，都存在公認之活體外模型。相似地，可接受之動物模型可用以建立化學品治療所述病狀之功效。當選擇模型以測定功效時，熟習此項技術者可藉由現有技術作為指導以選擇適當模型、劑量以及投藥途徑與方案。當然，人類臨床試驗亦可用以測定化合物在人類中之功效。

若需要，則組合物可存在於包裝或分配裝置中，其中包裝或分配裝置可含有一或多個含有活性成分之單位劑型。包裝可（例如）包含金屬或塑膠箔，諸如氣泡包裝。包裝或分配裝置可附有投藥說明書。包裝或分配器亦可附有與容器相關的通告，其為由管理醫藥之製造、使用或銷售的政府部門所規定之形式，所述通告反映政府部門對藥物形式用於人類或獸醫學投藥之批准情況。此通告例如可為由美國食品與藥品管理局對處方藥物所批准的標籤或經批准之產品插頁。包含調配於相容醫藥載劑中之本發明之化合物的組合物亦可製備、置放於適當容器中且經標記以用於治療所指示病狀。

包含式(I)重複單元之聚合物以及共聚物可具有許多不同用途。一實施例提供治療或改善疾病或病狀之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與有效量之一或多種本文所述之聚合物配對或本文中所述之醫藥組合物。另一實施例提供有效量之一或多種本文所述之聚合物配對或本文中所

述之醫藥組合物用於治療或改善疾病或病狀的用途。在一實施例中，疾病或病狀選自肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑素瘤腫瘤。在一實施例中，疾病或病狀選自肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑素瘤。

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

一實施例提供對組織之一部分造影之方法，其包含使組織之一部分與有效量之一或多種本文所述之聚合物配對或本文所述之醫藥組合物接觸。另一實施例提供有效量之一或多種本文所述之聚合物配對或本文所述之醫藥組合物用於對組織之一部分造影的用途。在一些實施例中，所造影之組織可為來自以下者之組織：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤及/或黑素瘤腫瘤。

實例

提供以下實例用於進一步描述本文所述之實施例之目的，且不限制本發明之保護範圍。

材料：

具有不同分子量之聚-L-麩胺酸鈉鹽（基於多角度光散射（MALS），平均分子量為 41,400（PGA（97k））、17,600（PGA（44k））、16,000（PGA（32k））以及 10,900（PGA（21k））道爾頓）；N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽（EDC）；羥基苯並三唑（HOBt）；吡啶；4-二甲基氨基吡啶（DMAP）；N,N'-二甲基甲醯胺（DMF）；乙酸釷；氯仿；喜樹鹼；以及碳酸氫鈉自 Sigma-Aldrich Chemical 公司購得。使用 2 N 鹽酸溶液將聚-L-麩胺酸鹽轉化成聚-L-麩胺酸。三氟乙酸（TFA）自 Bioscience 購得。L-麩胺酸二-第三丁酯鹽酸鹽（H-Glu(OtBu)-OtBu·HCl）、N- α -CBZ-L-麩胺酸 α -苄酯（Z-Glu-OBzl）自 Novabiochem（La Jolla, CA）購得。太平洋紫杉醇與阿黴素自 PolyMed（Houston, Texas）購得。化學品 p-NH₂-Bn-DPTA-五-(第三丁酯)自 Macrocyclics（Dallas, Texas）購得。¹H NMR 自 Joel（400 MHz）獲得，且粒徑藉由 ZetalPals（Brookhaven Instruments Corporation）量測。在 Biotage 中進行微波化學。聚合物之分子量藉由與多角度光散射（MALS）（Wyatt Corporation）偵側器組合之尺寸排阻層析法（SEC）測定。

聚-(γ -L-麩胺醯基-麩胺醯胺)根據 2006 年 12 月 1 日申請之美國專利公開案第 2007-0128118 號中所述之程序，自聚麩胺酸鈉鹽製備，所述公開案在此以引用之方式全部併入，且尤其以描述其中所述之聚合物（例如，聚-(γ -L-麩胺醯基-麩胺醯胺)、聚-(γ -L-天冬胺醯基-麩胺醯胺)、聚(γ -L-麩胺醯基-麩胺醯胺)-聚-L-麩胺酸以及聚-(γ -L-天冬胺醯基

-麩胺醯胺)-聚-L-麩胺酸)之合成為目的。聚合物之平均分子量使用下文所述之系統以及條件(在下文中,稱為具有 MALS 偵側器之 Heleos 系統)測定。

SEC-MALS 分析條件:

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

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

- 移動相: 1×DPBS 或於 DPBS 中 1% LiBr (pH7.0)

- 流動速率: 1 毫升/分鐘
- MALS 偵側器: 來自 Wyatt 之 DAWN HELEOS
- DRI 偵側器: 來自 Wyatt 之 Optilab rEX
- 在線黏度計: 來自 Wyatt 之 ViscoStar
- 軟體: 來自 Wyatt 之 ASTRA 5.1.9
- 樣本濃度: 1-2 毫克/毫升
- 注射體積: 100 微升

聚合物之 dn/dc 值: 量測中使用 0.185。

BSA 用作實際樣本運作前之對照。

fKRGD 保護之合成藉由標準 Fmoc-固相, 使用 2-氯三苯甲基氯樹脂、HBTU 以及 HOBt 偶合劑與二異丙基乙胺 (DIPEA) 進行。Fmoc 基團之去保護在具有 20% 吡啶的 DMF 中進行。fKRGD 保護自樹脂之分裂在乙酸:三氟乙醇:二氯甲烷 (1:1:3) 中進行。fKRGD 保護之環化利用於 DMF 中

之 NaHCO_3 及 DPPA 進行。環狀 (fKRGD) 之去保護在 95% TFA 中進行。環狀 (fKRGD) 保護以及環狀 (fKRGD) 之純化在 HPLC 系統中進行，且產物純度用 LC-MS 確認。

實例 1

PGA-PTX 聚合物配對根據圖 5 中說明之通用流程如下製備：

聚-L-麩胺酸-太平洋紫杉醇配對 (PGA-PTX) 1 之合成如先前文獻中所報導來進行。參見 Li 等人 “Complete Regression of Well-established tumors using a novel water-soluble poly(L-glutamic acid)-paclitaxel conjugate.” *Cancer Research* **1998**, 58, 2404-2409，其內容以引用之方式全部併入本文。

實例 2

PGA-PTX-DOX 聚合物配對根據圖 6 中說明之通用流程如下製備：

將聚-L-麩胺酸-太平洋紫杉醇配對 (50 毫克) 1 溶於 DMF (5 毫升) 中。隨後添加阿黴素 (7 毫克)、EDC (16 毫克) 以及 HOBt (10 毫克)。將混合物攪拌 24 小時。藉由 TLC 監測且確定沒有游離的阿黴素而證實反應完成。添加稀 HCl 溶液 (0.2 M) 以誘導沈澱。將混合物攪拌 2 分鐘且在 10,000 rpm 下離心 15 分鐘。收集紅橙色固體沈澱物，用水洗滌且冷凍乾燥。獲得產物 (40 毫克) 且藉由 $^1\text{H-NMR}$ 確認。阿黴素之含量藉由 UV-Vis 光譜法量測。

實例 3

PGA-PTX-CPT 聚合物配對根據圖 7 中說明之通用流程如下製備：

將聚-L-麩胺酸-太平洋紫杉醇配對 (50 毫克) 1 溶於 DMF (5 毫升) 中。隨後，添加喜樹鹼 (8 毫克)、EDC (16 毫克) 以及 HOBt (10 毫克)。將混合物攪拌 24 小時。藉由 TLC 監測且確定沒有游離的喜樹鹼而證實反應完成。添加稀 HCl 溶液 (0.2 M) 以誘導沈澱。將混合物攪拌 2 分鐘且在 10,000 rpm 下離心 15 分鐘。收集紅橙色固體沈澱物，用水洗滌且冷凍乾燥。獲得產物 (35 毫克) 且藉由 $^1\text{H-NMR}$ 確認。喜樹鹼之含量藉由 UV-Vis 光譜法量測。

實例 4

PGA-PTX-CPT-DOX 聚合物配對根據圖 8 中說明之通用流程如下製備：

將聚-L-麩胺酸-太平洋紫杉醇-喜樹鹼配對 (30 毫克) 3 溶於 DMF (5 毫升) 中。添加阿黴素 (5 毫克)、EDC (16 毫克) 以及 HOBt (10 毫克)。將混合物攪拌 24 小時。藉由 TLC 監測且確定沒有游離的阿黴素而證實反應完成。添加稀 HCl 溶液 (0.2 M) 以誘導沈澱。將混合物攪拌 2 分鐘且在 10,000 rpm 下離心 15 分鐘。收集紅橙色固體沈澱物，用水洗滌且冷凍乾燥。獲得產物 (29 毫克) 且藉由 $^1\text{H-NMR}$ 確認，且阿黴素之含量藉由 UV-Vis 光譜法量測。

實例 5

PGGA-PTX 聚合物配對根據圖 9 中說明之通用流程如下製備：

聚(γ -麩胺鹽基-麩胺鹽胺)-太平洋紫杉醇配對 5 之合成如 2006 年 12 月 1 日申請之美國專利公開案第 2007-0128118 號中所述來進行，所述公開案在此以引用之方式全部併入。

實例 6

PGGA-PTX-DOX 聚合物配對根據圖 10 中說明之通用流程如下製備：

將聚(γ -麩胺鹽基-麩胺鹽胺)-太平洋紫杉醇配對 (50 毫克) 5 溶於 DMF (5 毫升) 中。添加阿黴素 (7 毫克)、EDC (16 毫克) 以及 HOBt (10 毫克)。將混合物攪拌 24 小時。藉由 TLC 監測且確定沒有游離的阿黴素而證實反應完成。添加稀 HCl 溶液 (0.2 M) 以誘導沈澱。將混合物攪拌 2 分鐘且在 10,000 rpm 下離心 15 分鐘。收集紅橙色固體沈澱物，用水洗滌且冷凍乾燥。獲得產物 (45 毫克) 且藉由 $^1\text{H-NMR}$ 確認，且阿黴素之含量藉由 UV-Vis 光譜法量測。

實例 7

PGGA-PTX-CPT 聚合物配對根據圖 11 中說明之通用流程如下製備：

將聚(γ -麩胺鹽基-麩胺鹽胺)-太平洋紫杉醇配對 (50 毫克) 5 溶於 DMF (5 毫升) 中。添加喜樹鹼 (8 毫克)、EDC (16 毫克) 以及 HOBt (10 毫克)。將混合物攪拌 24 小時。藉由 TLC 監測且確定沒有游離的喜樹鹼而證實反應完成。添加稀 HCl 溶液 (0.2 M) 以誘導沈澱。將混合物攪

拌 2 分鐘且在 10,000 rpm 下離心 15 分鐘。收集紅橙色固體沈澱物，用水洗滌且冷凍乾燥。獲得產物（42 毫克）且藉由 $^1\text{H-NMR}$ 確認。喜樹鹼之含量藉由 UV-Vis 光譜法量測。

實例 8

PGGA-PTX-CAMP-DOX 聚合物配對根據圖 12 中說明之通用流程如下製備：

將聚(γ -麩胺醯基-麩胺醯胺)-太平洋紫杉醇-喜樹鹼配對（30 毫克）7 溶於 DMF（5 毫升）中。添加阿黴素（5 毫克）、EDC（16 毫克）以及 HOBt（10 毫克）。將混合物攪拌 24 小時。藉由 TLC 監測且確定沒有游離的阿黴素而證實反應完成。添加稀 HCl 溶液（0.2 M）以誘導沈澱。將混合物攪拌 2 分鐘且在 10,000 rpm 下離心 15 分鐘。收集紅橙色固體沈澱物，用水洗滌且冷凍乾燥。獲得產物（25 毫克）且藉由 $^1\text{H-NMR}$ 確認，且阿黴素之含量藉由 UV-Vis 光譜法量測。

實例 9

細胞培養與製備：

B16F0 細胞自 ATCC（CRL-6322，ATCC 美國典型微生物菌種保藏中心（American Type Culture Collection），Rockville, MD）購得，且使其在具有 10%胎牛血清以及 100 個單位/毫升青黴素之杜爾貝科氏改質伊格爾培養液（DMEM）（Dulbecco's modified Eagle's medium）中生長。使細胞在 37°C、5% CO_2 環境中生長。移除且丟棄培養液。

用杜爾貝科磷酸鹽緩衝液 (DPBS) 沖洗細胞，添加胰蛋白酶-乙二胺四乙酸 (EDTA) 溶液 (0.5 毫升)，且在倒置顯微鏡下觀察細胞以確認其分散。添加完全生長培養液 (6.0 至 8.0 毫升)，且藉由輕輕抽吸將細胞吸出。將細胞懸浮液以適當等分試樣轉移至新培養板。在進一步實驗之前，使細胞於 37°C、5% CO₂ 下生長 24 小時。

實例 10

活體外細胞毒性 MTT 研究

評估含有抗癌藥物之本文所述之聚合物配對在藥物之幾種不同濃度下，對 B16F0 黑素瘤細胞增殖之影響。細胞毒素 MTT 檢定如 Monks 等人 *JNCI* **1991**, 83, 757-766 中報導來進行，其在此以引用之方式全部併入。聚合物配對如實例 1-8 中所述製備。

實例 11

結合研究

結合檢定如 Line 等人, [*Journal of Nuclear Medicine*], **2005**, 46, 1552-1560; 以及 Mitra 等人, [*Journal of Controlled Release*], **2006**, 114, 175-183 中所述來進行，兩者在此均以引用之方式全部併入。本文所述之聚合物配對如實例 1-8 中所述製備。

實例 12

動物與腫瘤模型

裸鼠 (6-7 週大，體重 25-30 g，雄性) 自 Charles River Lab (Willington, MA) 購得。B16 細胞株自 ATCC

(CRL-6322, ATCC 美國典型微生物菌種保藏中心, Rockville, MD) 購得。將 B16 細胞在用 10% 胎牛血清、2 毫莫耳濃度 (μM) 麩胺醯胺、1 毫莫耳濃度 (mM) 非必需胺基酸、1 毫莫耳濃度丙酮酸鈉、100 單位/毫升青黴素以及 100 微克/毫升鏈黴素 (streptomycin) 補充之 RMPI 1640 中培養。將自組織培養物收穫之 B16 細胞計數, 且再懸浮達到每毫升 5×10^6 個之濃度。使用 TB 注射器, 將 0.2 毫升 (總共 1×10^6 個細胞) 經由皮下注射投與至各小鼠。每隻動物右髖接種一種腫瘤。腫瘤接種部位在接種之前刮毛以便更易在腫瘤生長時對腫瘤進行量測。

實例 13

腫瘤積聚之磁共振造影

使用膝關節線圈 (knee coil) 預對比與後對比, 在 GE 3T MR 掃描器上獲得小鼠之影像。以下造影參數為 TE: minful, TR= 250 ms, FOV: 8 及 24 片/板 (slices/slab), 以及 1.0 mm 冠狀片 (coronal slice) 厚度。將具有包含諸如 Gd (III) 之磁共振造影劑之化合物的聚合物配對, 及 Omniscan-Gd (III) - (DTPA-BMA (0.1 毫莫耳 (mmol) Gd (III) /公斤), 作為對照, 經由尾部靜脈注射至麻醉小鼠。聚合物配對與 OmniscanTM 之注射劑量為 0.1 毫莫耳 Gd (III) /公斤。在對比劑注射前以及在對比劑注射後 6 分鐘至 4 小時獲得影像。

熟習此項技術者應瞭解, 在不脫離本發明之主旨時, 可進行許多及各種修改。因此, 應明確瞭解, 本發明之形

式僅為說明性且不欲限制本發明之保護範圍。

【圖式簡單說明】

圖 1 示意地說明包括一種類型之藥物之聚合物配對。

圖 2 示意地說明包括多種藥物之聚合物配對。

圖 3 說明製備包括多種藥物之聚合物配對之反應流程。

圖 4 說明製備包括多種藥物之聚合物配對之另一反應流程。

圖 5 說明製備具有太平洋紫杉醇之聚麩胺酸配對之反應流程。

圖 6 說明製備具有太平洋紫杉醇以及阿黴素之聚麩胺酸配對之反應流程。

圖 7 說明製備具有太平洋紫杉醇以及喜樹鹼之聚麩胺酸配對之反應流程。

圖 8 說明製備具有太平洋紫杉醇、阿黴素以及喜樹鹼之聚麩胺酸配對之反應流程。

圖 9 說明製備具有太平洋紫杉醇之聚麩胺酸胺基酸配對之反應流程。

圖 10 說明製備具有太平洋紫杉醇以及阿黴素之聚麩胺酸胺基酸配對之反應流程。

圖 11 說明製備具有太平洋紫杉醇以及喜樹鹼之聚麩胺酸胺基酸配對之反應流程。

圖 12 說明製備具有太平洋紫杉醇、阿黴素以及喜樹鹼之聚麩胺酸胺基酸配對之反應流程。

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

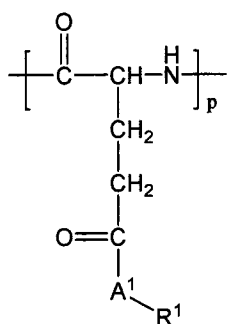
本發明製備各種可生物降解的聚麩胺酸配對，其包含通式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元。所述聚合物與多種藥物配對。所述聚合物配對適用於各種藥物、靶向劑、穩定劑及/或造影劑輸送應用。

六、英文發明摘要：

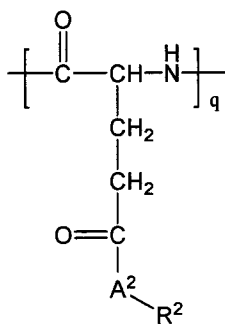
Various biodegradable polyglutamate conjugates comprising recurring units of the general formulae (I), (II), (III), (IV), (V), and/or (VI) are prepared. The polymers are conjugated with a plurality of drugs. Such polymer conjugates are useful for variety of drug, targeting, stabilizing and/or imaging agent delivery applications.

十、申請專利範圍：

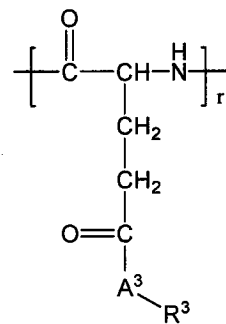
1. 一種聚合物配對，其包含至少一個選自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 以及 (VI) 之重複單元：



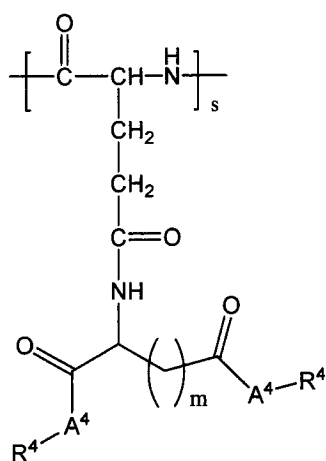
(I)



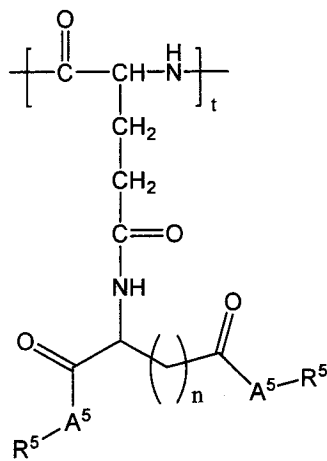
(II)



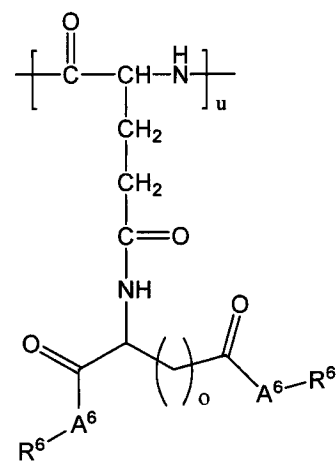
(III)



(IV)



(V)



(VI)

其中：

各 A^1 、各 A^2 、各 A^3 、各 A^4 、各 A^5 以及各 A^6 獨立地為氧或 NR^7 ，其中 R^7 為氫或 C_{1-4} 烷基；

各 R^1 、各 R^2 、各 R^3 、各 R^4 、各 R^5 以及各 R^6 獨立

地選自由以下者所構成的族群：氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{6-20} 芳基、銨基、鹼金屬、多牙配位基、具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物、包含藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團以及包含穩定劑之基團；

m 、 n 以及 o 各獨立地為 1 或 2；

p 、 q 、 r 、 s 、 t 以及 u 各獨立地為 0 或 ≥ 1 ，其中 p 、 q 、 r 、 s 、 t 以及 u 之總和為 2 或大於 2；以及

其限制條件為 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 之至少一者為包含第一藥物之基團， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 之至少一者為包含第二藥物之基團，其中所述第一藥物與第二藥物不相同。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中 $p + q$ 為 2 或大於 2；且 r 、 s 、 t 以及 u 為 0。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中 $s + t$ 為 2 或大於 2；且 p 、 q 、 r 以及 u 為 0。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中 $p + q + r$ 為 3 或大於 3；且 s 、 t 以及 u 為 0。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中 $s + t + u$ 為 3 或大於 3；且 q 、 r 以及 u 為 0。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中 $p + s$ 為 2 或大於 2；且 q 、 r 、 t 以及 u 為 0。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中 $p + q + s$ 為 3 或大於 3；且 r 、 t 以及 u 為 0。

8.如申請專利範圍第1項所述之聚合物配對，其中 $p + s + t$ 為3或大於3；且 q 、 r 以及 t 為0。

9.如申請專利範圍第1項所述之聚合物配對，其中 $p + q + s + t$ 為4或大於4；且 r 以及 u 為0。

10.如申請專利範圍第1項所述之聚合物配對，其中 $p + q + r + s + t$ 為5或大於5；且 u 為0。

11.如申請專利範圍第1項所述之聚合物配對，其中 $p + q + s + t + u$ 為5或大於5；且 r 為0。

12.如申請專利範圍第1項所述之聚合物配對，其中 $p + q + r + s + t + u$ 為6或大於6。

13.如申請專利範圍第1至12項中任一項所述之聚合物配對，其中所述聚合物配對包含以所述藥物與所述聚合物配對之質量比計，總量在約1%至約50%（重量/重量）範圍內之所述第一藥物與所述第二藥物。

14.如申請專利範圍第1至12項中任一項所述之聚合物配對，其中所述聚合物配對包含以所述藥物與所述聚合物配對之質量比計，總量在約1%至約40%（重量/重量）範圍內之所述第一藥物與所述第二藥物。

15.如申請專利範圍第1至12項中任一項所述之聚合物配對，其中所述聚合物配對包含以所述藥物與所述聚合物配對之質量比計，總量在約1%至約30%（重量/重量）範圍內之所述第一藥物與所述第二藥物。

16.如申請專利範圍第1至12項中任一項所述之聚合物配對，其中所述聚合物配對包含以所述藥物與所述聚合

物配對之質量比計，總量在約 1%至約 20%（重量/重量）範圍內之所述第一藥物與所述第二藥物。

17.如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項所述之聚合物配對，其中所述聚合物配對包含以所述藥物與所述聚合物配對之質量比計，總量在約 1%至約 10%（重量/重量）範圍內之所述第一藥物與所述第二藥物。

18.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中所述第一藥物為抗癌藥物。

19.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中所述第二藥物為抗癌藥物。

20.如申請專利範圍第 18 至 19 項中任一項所述之聚合物配對，其中所述抗癌藥物選自由紫杉烷（taxane）、喜樹屬（camptotheca）以及蒽環黴素（anthracycline）所構成的族群。

21.如申請專利範圍第 20 項所述之聚合物配對，其中所述紫杉烷選自由太平洋紫杉醇（paclitaxel）以及歐洲紫杉醇（docetaxel）所構成的族群。

22.如申請專利範圍第 21 項所述之聚合物配對，其中所述太平洋紫杉醇在連接於 C2'-碳之氧原子處與所述式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元配對。

23.如申請專利範圍第 21 項所述之聚合物配對，其中所述太平洋紫杉醇在連接於 C7-碳之氧原子處與所述式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元配對。

對。

24.如申請專利範圍第 20 項所述之聚合物配對，其中所述喜樹屬為喜樹鹼 (camptothecin)。

25.如申請專利範圍第 20 項所述之聚合物配對，其中所述蒽環黴素為阿黴素 (doxorubicin)。

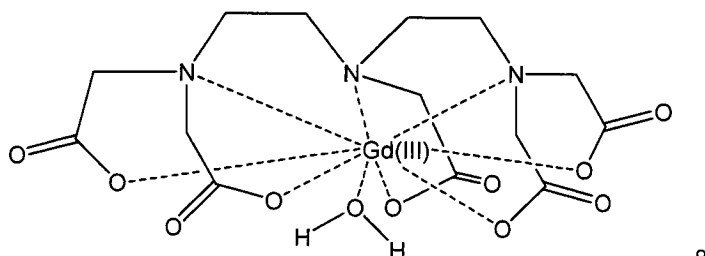
26.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中所述靶向劑選自由以下者所構成的族群：精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸 (RGD) 肽、纖維連蛋白 (fibronectin)、葉酸 (folate)、半乳糖、脂蛋白元 (apolipoprotein)、胰島素、運鐵蛋白 (transferrin)、纖維母細胞生長因子 (FGF)、表皮生長因子 (EGF) 以及抗體。

27.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中所述靶向劑與選自由以下者所構成的族群之受體相互作用： $\alpha_v\beta_3$ -整合素、葉酸、去唾液酸糖蛋白 (asialoglycoprotein)、低密度脂蛋白 (LDL)、胰島素受體、運鐵蛋白受體、纖維母細胞生長因子 (FGF) 受體、表皮生長因子 (EGF) 受體以及抗體受體。

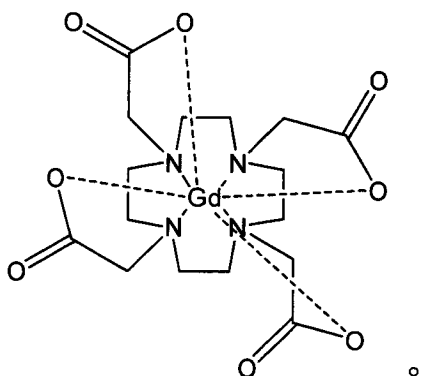
28.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中所述光學造影劑選自由以下者所構成的族群：吖啶 (acridine) 染料、香豆素 (coumarine) 染料、若丹明 (rhodamine) 染料、二苯並呋喃 (xanthene) 染料、花青 (cyanine) 染料以及芘 (pyrene) 染料。

29.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中所述磁共振造影劑包含 Gd (III) 化合物。

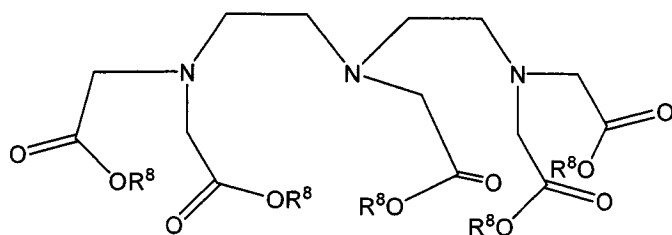
30.如申請專利範圍第 29 項所述之聚合物配對，其中所述 Gd (III) 化合物包含：



31.如申請專利範圍第 29 項所述之聚合物配對，其中所述 Gd (III) 化合物包含：

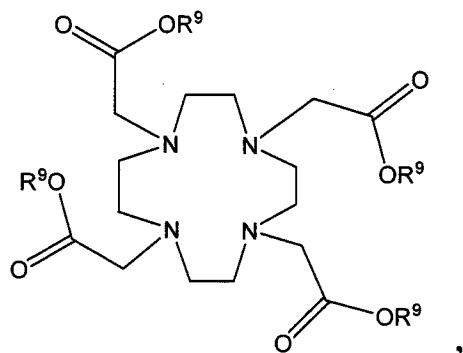


32.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中所述多牙配位基包含：



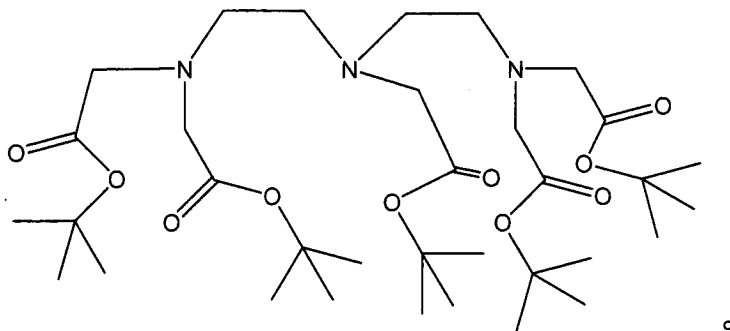
其中各 R^8 獨立地為氫、銨或鹼金屬。

33.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中所述多牙配位基包含：



其中各 R^9 獨立地為氫、銨或鹼金屬。

34.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中所述具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物包含：



35.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中所述穩定劑為聚乙二醇。

36.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其另外之限制條件為 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^6 之至少一者為

包含第三藥物之基團，其中所述第三藥物不同於所述第一藥物以及所述第二藥物。

37.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中 m 、 n 或 o 之至少一者為 1。

38.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中 m 、 n 或 o 之至少一者為 2。

39.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中所述鹼金屬為鈉。

40.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中選自由以下者所構成的族群之任何一或多者另外包含連接基：多牙配位基、具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物、包含藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團以及包含穩定劑之基團。

41.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中包含所述第一藥物之所述基團另外包含連接基。

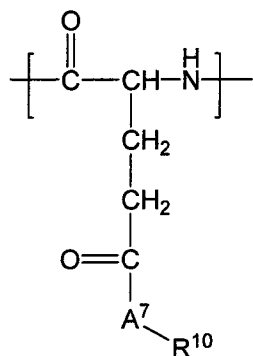
42.如申請專利範圍第 1 項所述之聚合物配對，其中包含所述第二藥物之所述基團另外包含連接基。

43.一種組合物，其包含如申請專利範圍第 1 至 42 項中任一項所述之聚合物配對與選自由醫藥學上可接受之賦形劑、載劑以及稀釋劑所構成的族群之至少一者。

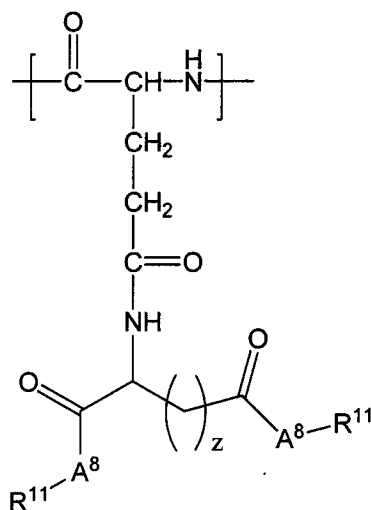
44.一種聚合物配對之製造方法，所述聚合物配對如申請專利範圍第 1 至 42 項中任一項所述之聚合物配對，其包含：

將包含式 (VII) 重複單元及/或式 (VIII) 重複單元

之至少一者之聚合反應物溶解或部分溶解於溶劑中，以形成溶解或部分溶解之聚合反應物；



(VII)



(VIII)

其中：

z 獨立地為 1 或 2；

A^7 以及各 A^8 為氧；且

R^{10} 以及各 R^{11} 獨立地選自由氫、銨以及鹼金屬所構成的族群；以及

使所述溶解或部分溶解之聚合反應物與第二反應物以及第三反應物反應，其中所述第二反應物包含所述第一藥物且所述第三反應物包含所述第二藥物。

45.如申請專利範圍第 44 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述第二反應物包含選自由羥基以及胺所構成的族群之取代基。

46.如申請專利範圍第 44 或 45 項所述之聚合物配對之

製造方法，其中所述第三反應物包含選自由羥基以及胺所構成的族群之取代基。

47.如申請專利範圍第 44 項所述之聚合物配對之製造方法，其包含使所述溶解或部分溶解之聚合物反應物在與所述第三反應物反應之前，先與所述第二反應物之至少一部分反應。

48.如申請專利範圍第 44 項所述之聚合物配對之製造方法，其包含使所述溶解或部分溶解之聚合物反應物在與所述第三反應物反應大約同時，與所述第二反應物之至少一部分反應。

49.如申請專利範圍第 44 項所述之聚合物配對之製造方法，其包含使所述溶解或部分溶解之聚合物反應物在與所述第三反應物反應後，與所述第二反應物之至少一部分反應。

50.如申請專利範圍第 44 項所述之聚合物配對之製造方法，更包含使所述溶解或部分溶解之聚合反應物與第四反應物反應，其中所述第四反應物包含選自由以下者所構成的族群之至少一者：多牙配位基、具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物、包含第三藥物之基團、包含靶向劑之基團、包含光學造影劑之基團、包含磁共振造影劑之基團以及包含穩定劑之基團。

51.如申請專利範圍第 50 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述第四反應物包含選自由羥基以及胺所構成的族群之取代基。

52.如申請專利範圍第 50 或 51 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述第三藥物為抗癌藥物。

53.如申請專利範圍第 52 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述抗癌藥物選自由紫杉烷、喜樹屬以及蔥環黴素所構成的族群。

54.如申請專利範圍第 53 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述紫杉烷選自由太平洋紫杉醇以及歐洲紫杉醇所構成的族群。

55.如申請專利範圍第 54 項所述之聚合物配對之製造方法，其中太平洋紫杉醇在連接於 C2'-碳之氧原子處與所述式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元配對。

56.如申請專利範圍第 54 項所述之聚合物配對之製造方法，其中太平洋紫杉醇在連接於 C7-碳之氧原子處與所述式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 及/或 (VI) 之重複單元配對。

57.如申請專利範圍第 53 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述喜樹屬為喜樹鹼。

58.如申請專利範圍第 53 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述蔥環黴素為阿黴素。

59.如申請專利範圍第 50 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述第三藥物不同於所述第一藥物以及所述第二藥物。

60.如申請專利範圍第 50 項所述之聚合物配對之製造

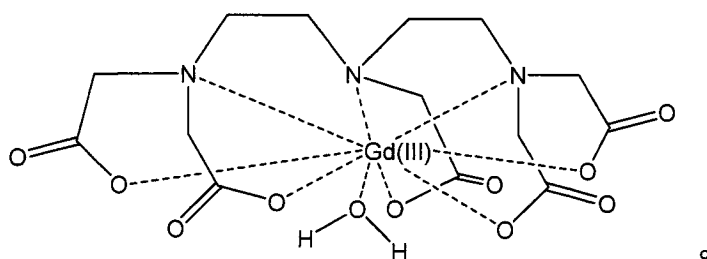
方法，其中所述靶向劑選自由以下者所構成的族群：精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸（RGD）肽、纖維蛋白、葉酸、半乳糖、脂蛋白元、胰島素、運鐵蛋白、纖維母細胞生長因子（FGF）、表皮生長因子（EGF）以及抗體。

61.如申請專利範圍第 50 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述靶向劑與選自由以下者所構成的族群之受體相互作用： $\alpha_v\beta_3$ -整合素、葉酸、去唾液酸糖蛋白、低密度脂蛋白（LDL）、胰島素受體、運鐵蛋白受體、纖維母細胞生長因子（FGF）受體、表皮生長因子（EGF）受體以及抗體受體。

62.如申請專利範圍第 50 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述光學造影劑選自由以下者所構成的族群：吡啶染料、香豆素染料、若丹明染料、二苯並呋喃染料、花青染料以及芘染料。

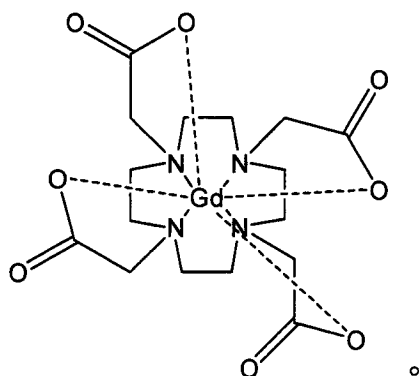
63.如申請專利範圍第 50 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述磁共振造影劑包含 Gd（III）化合物。

64.如申請專利範圍第 63 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述 Gd（III）化合物包含：

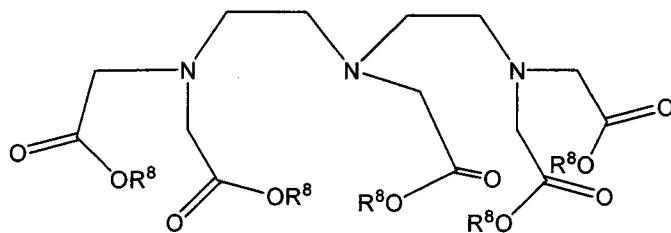


65.如申請專利範圍第 63 項所述之聚合物配對之製造

方法，其中所述 Gd (III) 化合物包含：

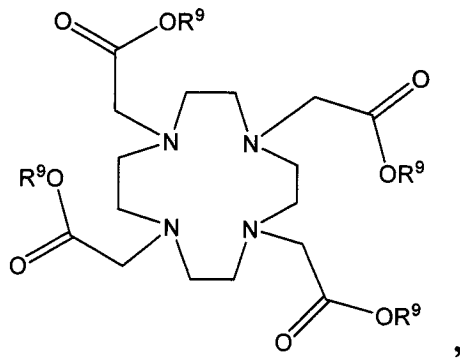


66.如申請專利範圍第 50 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述多牙配位基包含：



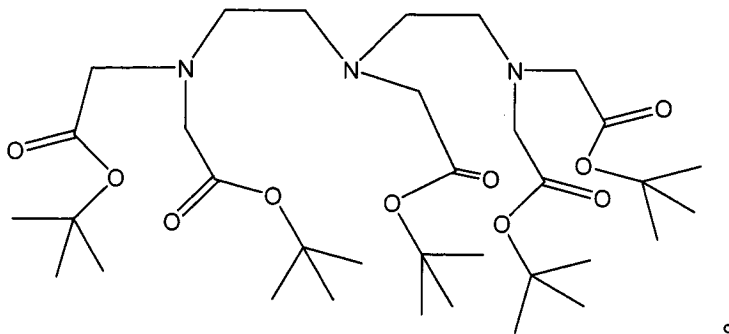
其中各 R^8 獨立地為氫、銨或鹼金屬。

67.如申請專利範圍第 50 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述多牙配位基包含：



其中各 R^9 獨立地為氫、銨或鹼金屬。

68.如申請專利範圍第 50 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述具有經保護氧原子之多牙配位基前驅物包含：



69.如申請專利範圍第 50 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述穩定劑為聚乙二醇。

70.如申請專利範圍第 44 項所述之聚合物配對之製造方法，其另外包含使所述溶解或部分溶解之聚合反應物在偶合劑存在下反應。

71.如申請專利範圍第 70 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述偶合劑選自由以下者所構成的族群：1-乙

基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亞胺 (EDC)、1,3-二環己基碳化二亞胺 (DCC)、1,1'-羰基-二咪唑 (CDI)、N,N'-二琥珀鹽亞胺基碳酸酯 (DSC)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑並-[4,5-b]吡啶-1-基-亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽 N-
 氧 化 物
 (N-[(dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridine-1-yl-methylene]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphate N-oxide, HATU)、2-[(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨六氟磷酸鹽 (HBTU)、2-[(6-氯-1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨六氟磷酸鹽 (HCTU)、苯並三唑-1-基-氧基-參-吡咯啶-鎂六氟磷酸鹽、溴-參-吡咯啶-鎂六氟磷酸鹽、2-[(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨四氟硼酸鹽 (TBTU) 以及苯並三唑-1-基-氧基-參-(二甲基氨基)鎂六氟磷酸鹽 (BOP)。

72.如申請專利範圍第 44 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述溶劑為極性非質子性溶劑。

73.如申請專利範圍第 72 項所述之聚合物配對之製造方法，其中所述溶劑選自由以下者所構成的族群：N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砜 (DMSO)、N-甲基-2-吡啶酮 (NMP) 以及 N,N-二甲基乙醯胺 (DMAc)。

74.如申請專利範圍第 44 項所述之聚合物配對之製造方法，其另外包含使所述溶解或部分溶解之聚合反應物在觸媒存在下反應。

75.如申請專利範圍第 74 項所述之聚合物配對之製造

方法，其中所述觸媒為 4-二甲基氨基吡啶（DMAP）。

76.一種治療或改善疾病或病狀之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與有效量之如申請專利範圍第 1 至 42 項中任一項所述之聚合物配對或如申請專利範圍第 43 項所述之組合物。

77.如申請專利範圍第 76 項所述之治療或改善疾病或病狀之方法，其中所述疾病或病狀選自由以下者所構成的族群：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑素瘤腫瘤。

78.如申請專利範圍第 76 項所述之治療或改善疾病或病狀之方法，其中所述疾病或病狀選自由以下者所構成的族群：肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑素瘤。

79.如申請專利範圍第 76 項所述之治療或改善疾病或病狀之方法，其中所述聚合物配對經靜脈內投與。

80.一種診斷疾病或病狀之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與有效量之如申請專利範圍第 1 至 42 項中任一項所述之聚合物配對或如申請專利範圍第 43 項所述之組合物。

81.如申請專利範圍第 80 項所述之診斷疾病或病狀之方法，其中所述疾病或病狀選自由以下者所構成的族群：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑素瘤腫瘤。

82.如申請專利範圍第 80 項所述之診斷疾病或病狀之

方法，其中所述疾病或病狀選自由以下者所構成的族群：
肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑素瘤。

83.如申請專利範圍第 80 項所述之診斷疾病或病狀之方法，其中所述聚合物配對經靜脈內投與。

84.一種對組織之一部分造影之方法，其包含使組織之一部分與如申請專利範圍第 1 至 42 項中任一項所述之聚合物配對或如申請專利範圍第 43 項所述之組合物接觸。

85.如申請專利範圍第 84 項所述之對組織之一部分造影之方法，其中所述組織來自選自由以下者所構成的族群之腫瘤：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤以及卵巢腫瘤。

86.如申請專利範圍第 84 項所述之對組織之一部分造影之方法，其中所述聚合物配對經靜脈內投與。

87.一種聚合物配對或組合物的用途，其用於製備治療或改善疾病病狀之藥物，所述聚合物配對如申請專利範圍第 1 至 42 項中任一項所述之聚合物配對，所述組合物如申請專利範圍第 43 項所述之組合物。

88.如申請專利範圍第 87 項所述之聚合物配對或組合物的用途，其中所述疾病或病狀選自由以下者所構成的族群：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑素瘤腫瘤。

89.如申請專利範圍第 87 項所述之聚合物配對或組合物的用途，其中所述疾病或病狀選自由以下者所構成的族群：肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑素瘤。

90.如申請專利範圍第 87 項所述之聚合物配對或組合

物的用途，其中所述聚合物配對經靜脈內投與。

91.一種聚合物配對或組合物的用途，其用於製備診斷疾病或病狀之藥物，所述聚合物配對如申請專利範圍第 1 至 42 項中任一項所述之聚合物配對，所述組合物如申請專利範圍第 43 項所述之組合物。

92.如申請專利範圍第 91 項所述之聚合物配對或組合物的用途，其中所述疾病或病狀選自肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑素瘤腫瘤。

93.如申請專利範圍第 91 項所述之聚合物配對或組合物的用途，其中所述疾病或病狀選自由以下者所構成的族群：肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑素瘤。

94.如申請專利範圍第 91 項所述之聚合物配對或組合物的用途，其中所述聚合物配對經靜脈內投與。

95. 一種聚合物配對或組合物的用途，其用於製備對組織之一部分造影之藥物，所述聚合物配對如申請專利範圍第 1 至 42 項中任一項所述之聚合物配對，所述組合物如申請專利範圍第 43 項所述之組合物。

96.如申請專利範圍第 95 項所述之聚合物配對或組合物的用途，其中所述組織來自選自由以下者所構成的族群之腫瘤：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤以及卵巢腫瘤。

97.如申請專利範圍第 95 項所述之聚合物配對或組合物的用途，其中所述聚合物配對經靜脈內投與。

98.一種化合物或組合物，用於治療或改善疾病或病狀，化合物如申請專利範圍第 1 至 42 項中任一項所述之化

合物，組合物如申請專利範圍第 43 項所述之組合物。

99.如申請專利範圍第 98 項所述之化合物或組合物，其中所述疾病或病狀選自由以下者所構成的族群：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑素瘤腫瘤。

100.如申請專利範圍第 98 項所述之化合物或組合物，其中所述疾病或病狀選自由以下者所構成的族群：肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑素瘤。

101.一種化合物或組合物，用於診斷疾病或病狀，化合物如申請專利範圍第 1 至 42 項中任一項所述之化合物，組合物如申請專利範圍第 43 項所述之組合物。

102.如申請專利範圍第 101 項所述之化合物或組合物，其中所述疾病或病狀選自肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤以及黑素瘤腫瘤。

103.如申請專利範圍第 101 項所述之化合物或組合物，其中所述疾病或病狀選自由以下者所構成的族群：肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌以及黑素瘤。

104.一種化合物或組合物，用於對組織之一部分造影，化合物如申請專利範圍第 1 至 42 項中任一項所述之化合物，組合物如申請專利範圍第 43 項所述之組合物。

105.如申請專利範圍第 104 項所述之化合物或組合物，其中所述組織來自選自由以下者所構成的族群之腫瘤：肺腫瘤、乳房腫瘤、結腸腫瘤以及卵巢腫瘤。

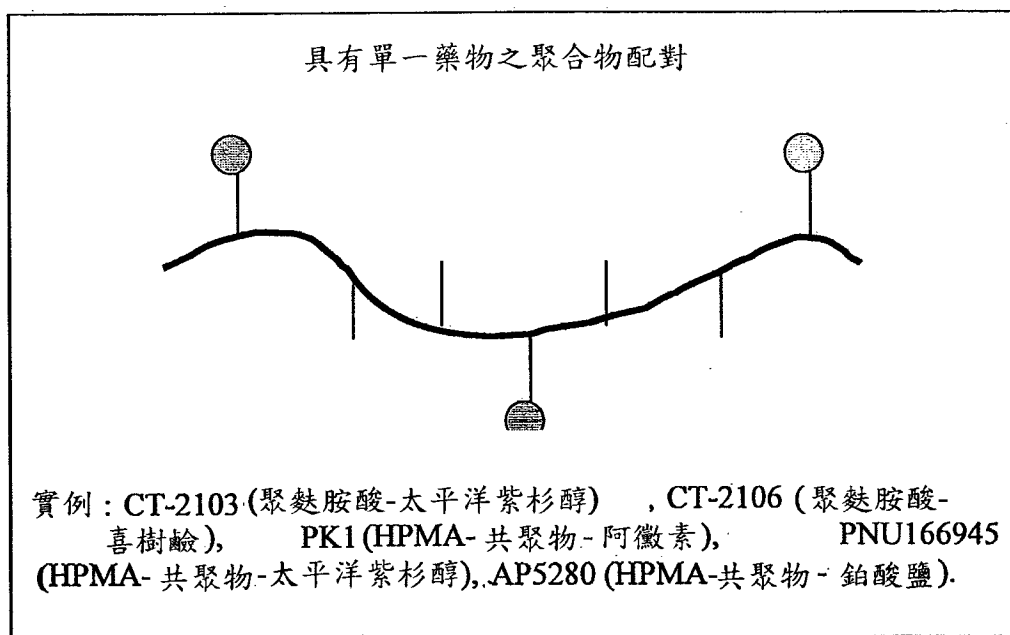


圖 1

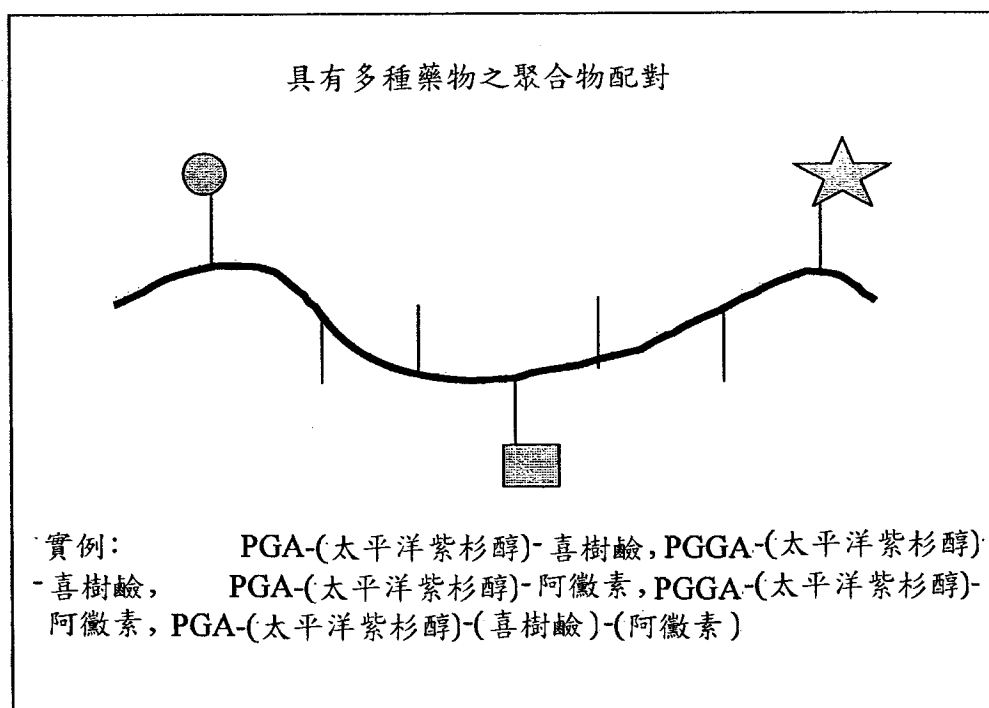


圖 2

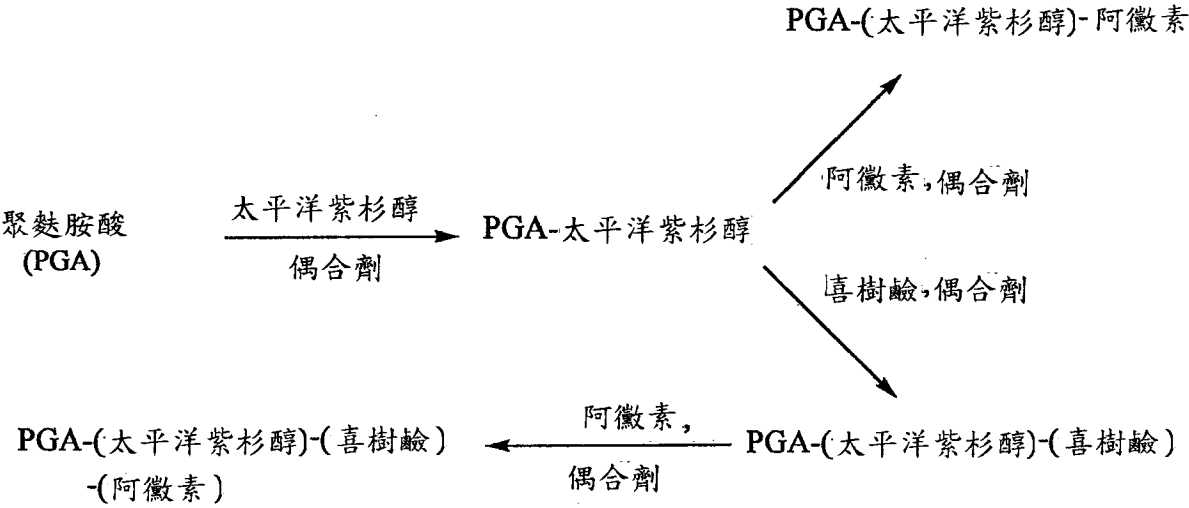


圖 3

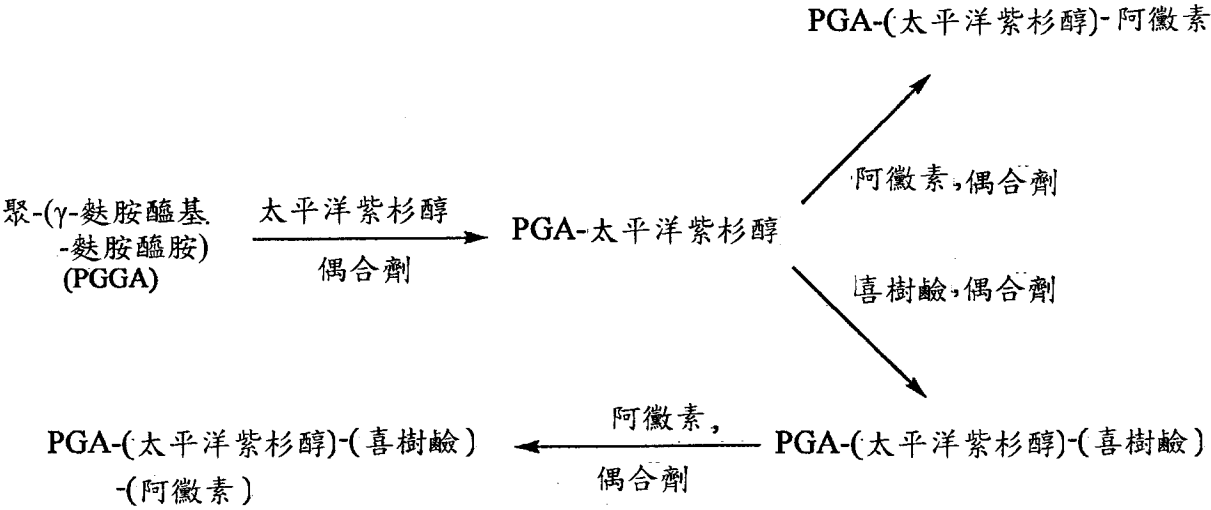
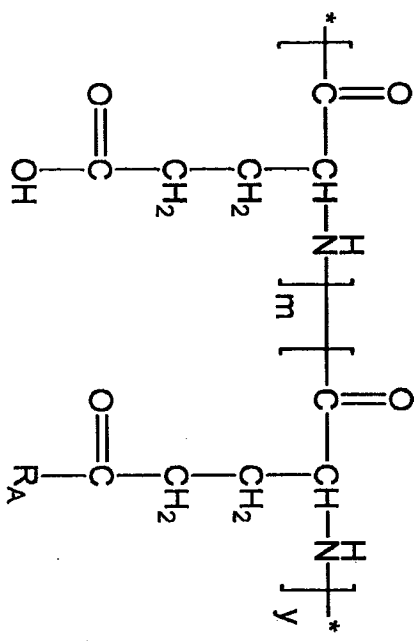
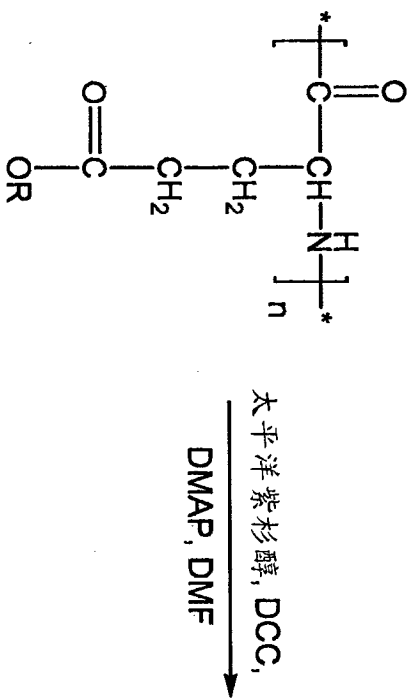


圖 4



聚羧胺酸 (PGA)

PGA-PTX (1)

R = H, NH₄⁺, 鹼金屬

R_A = {---O---太平洋紫杉醇 (PTX)}

圖 5

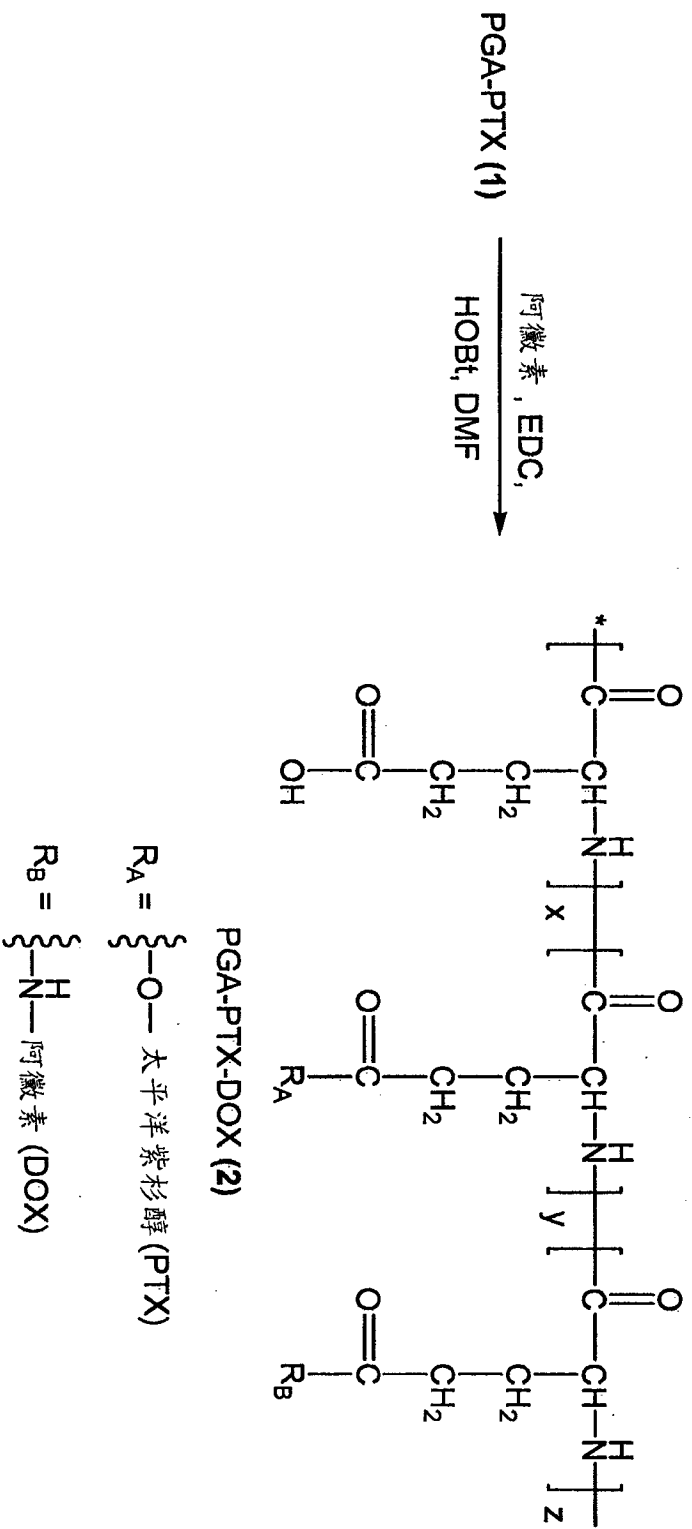


圖 6

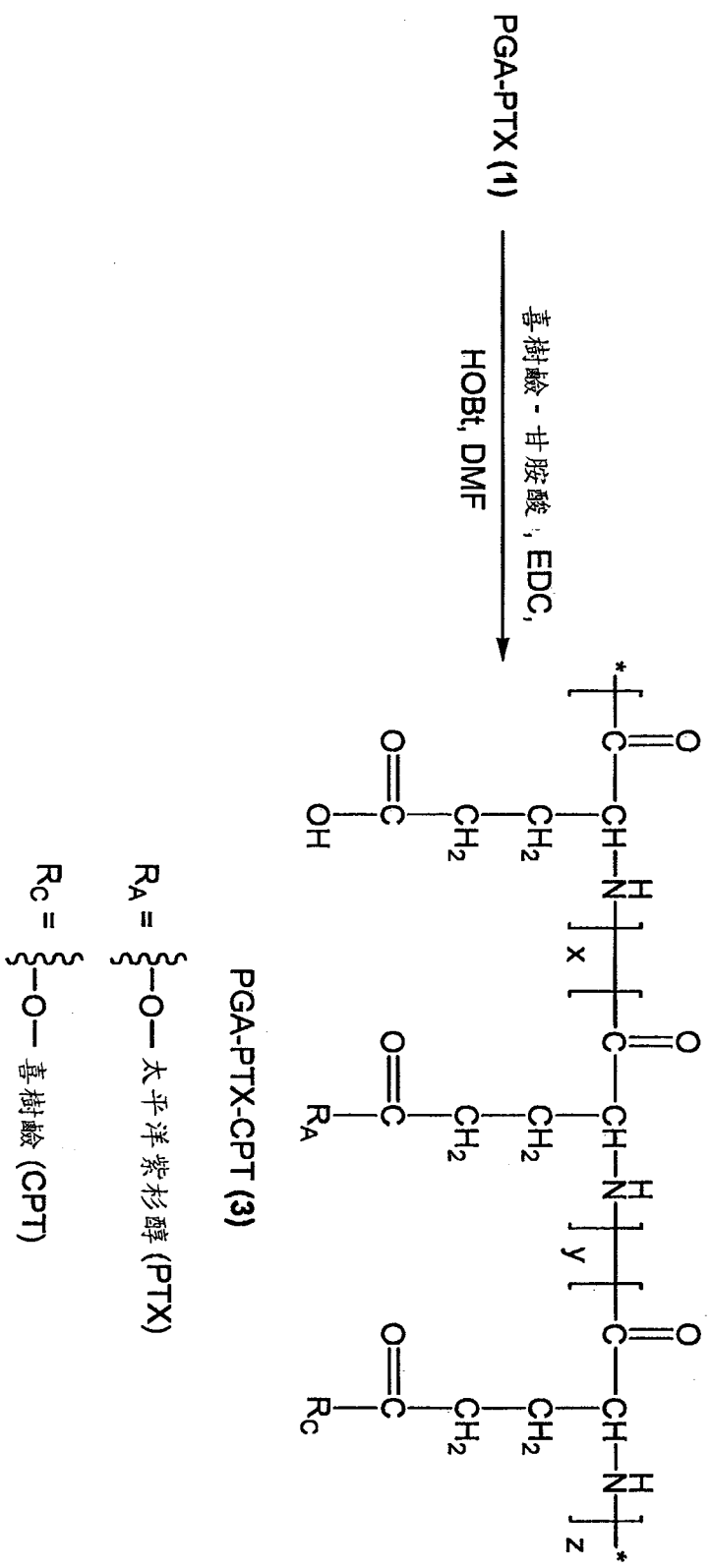


圖 7

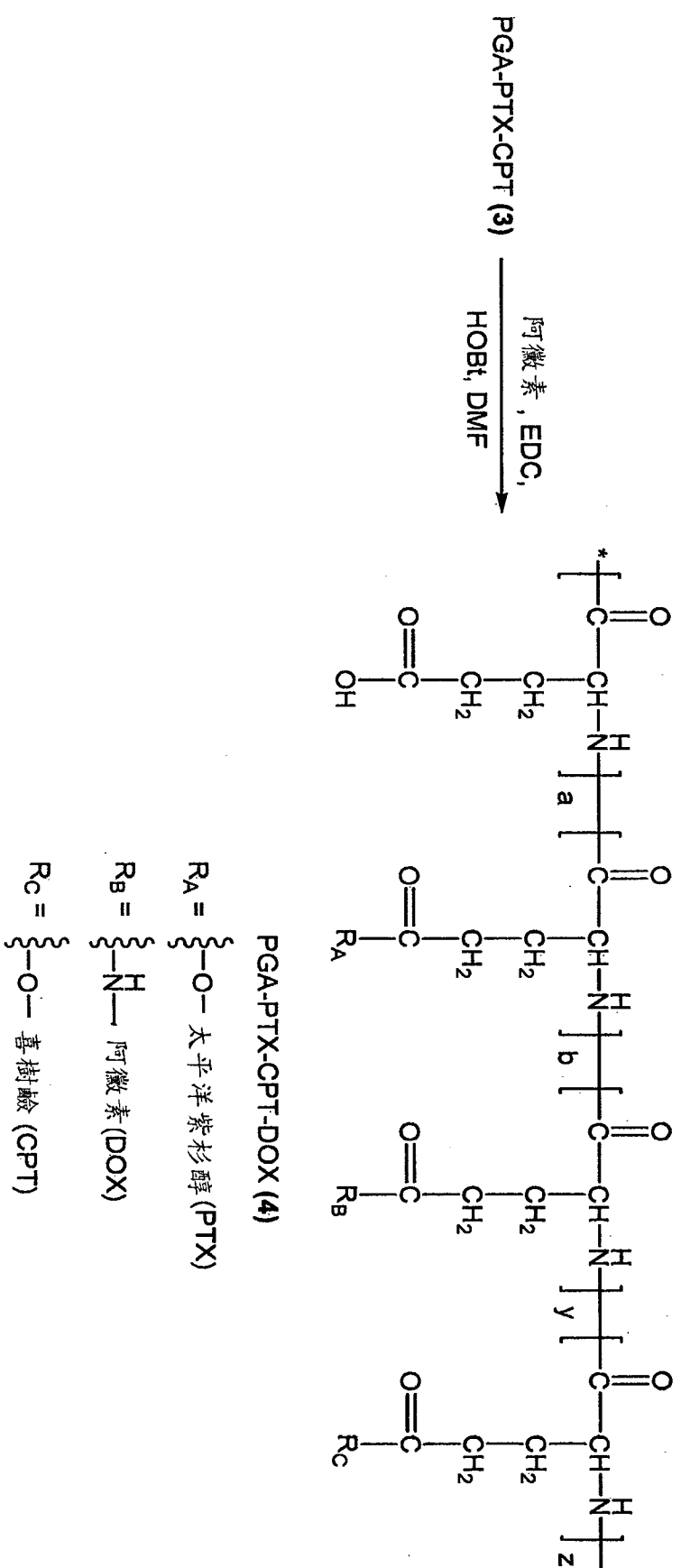


圖 8

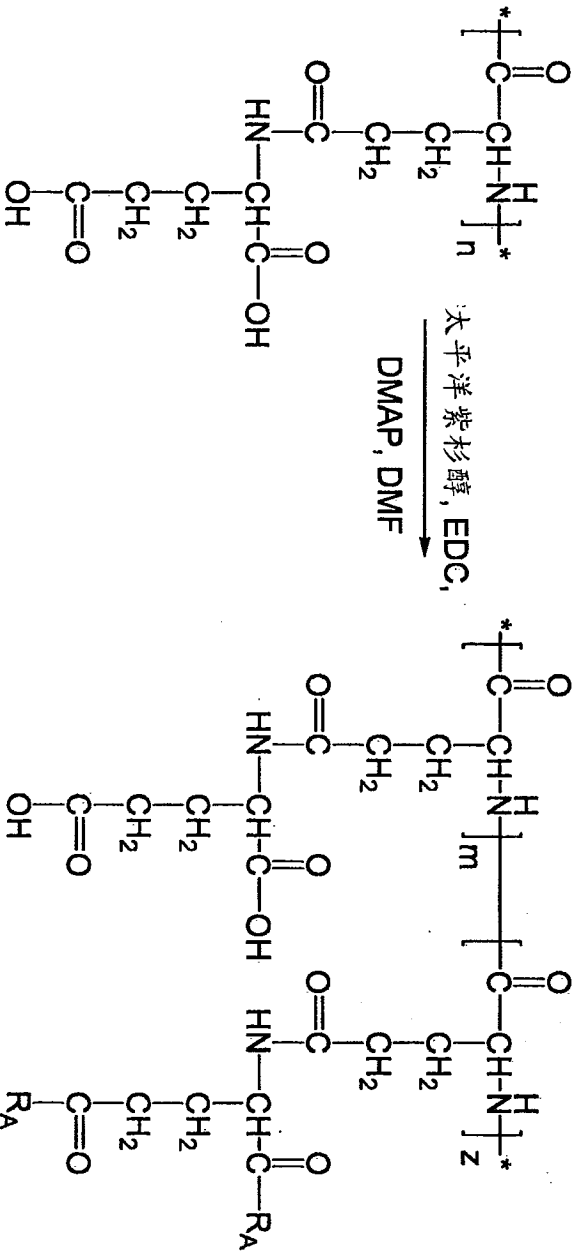


圖 9

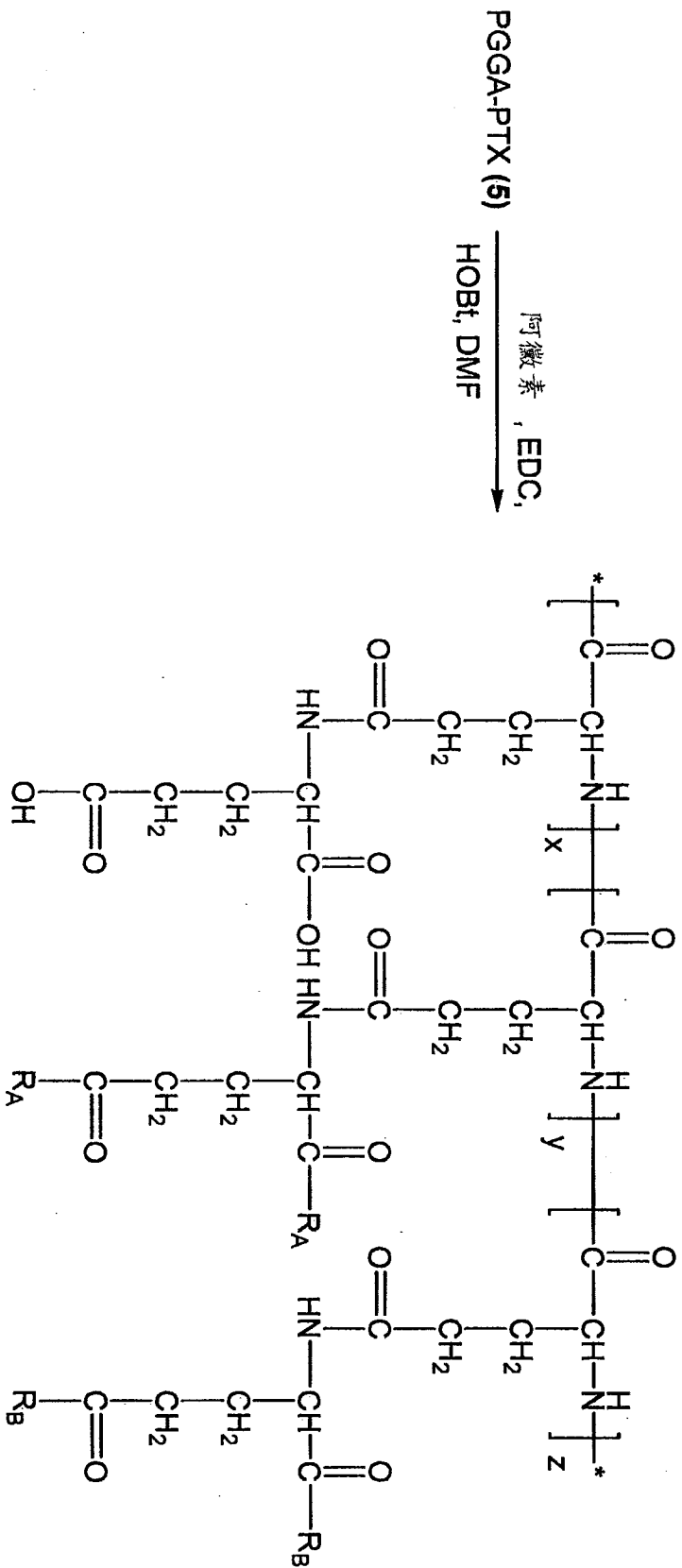


圖 10

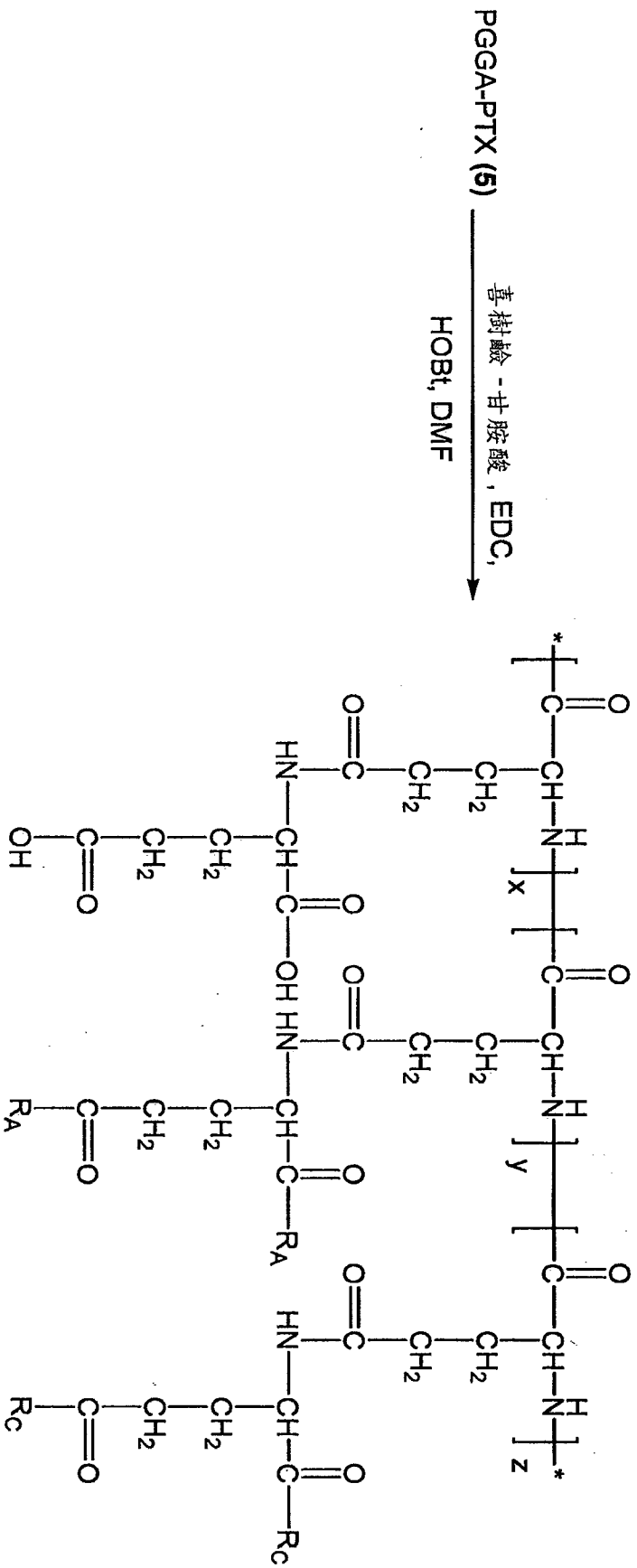


圖 11

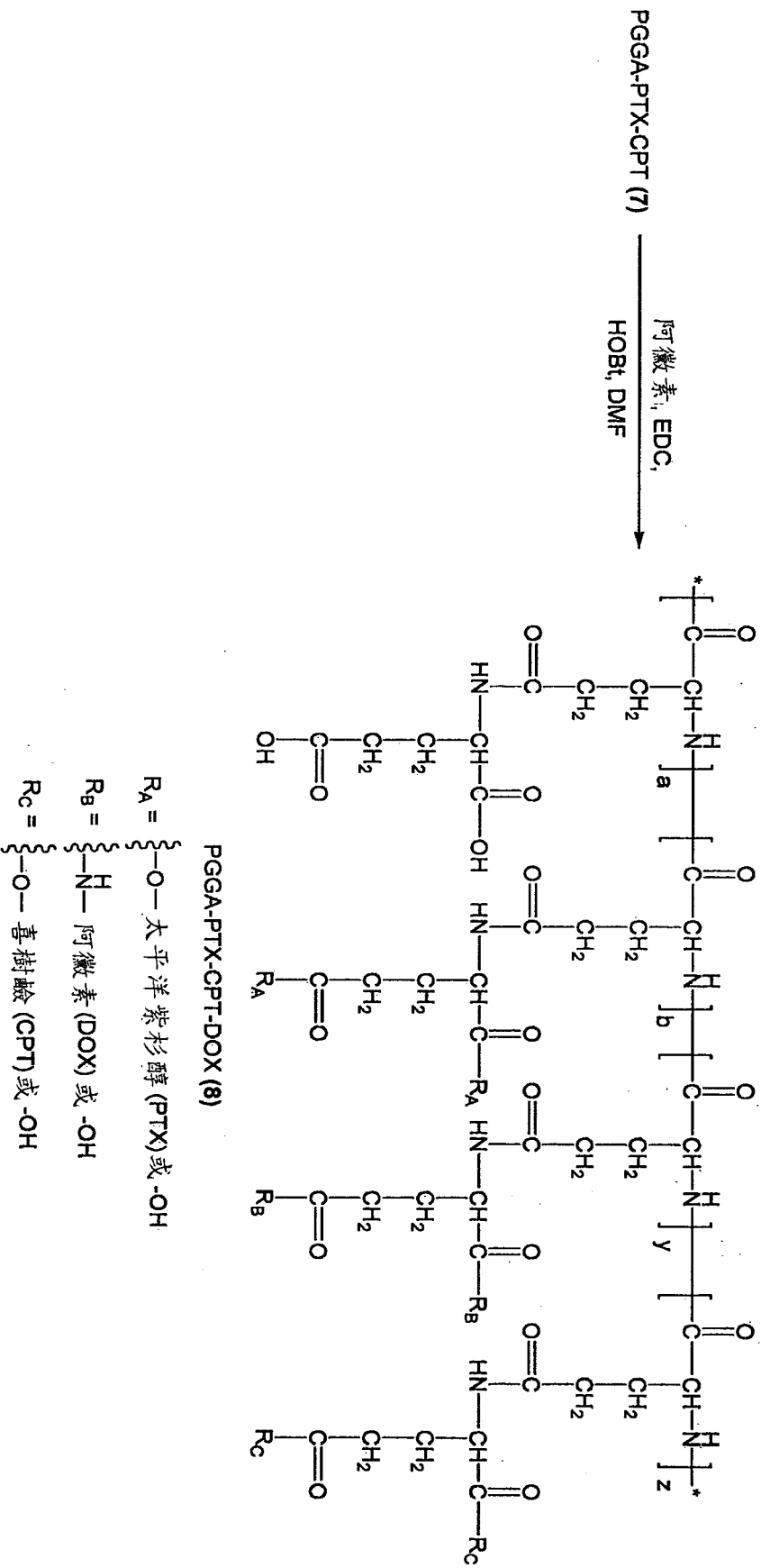


圖 12

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。