



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I480042 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 11 日

(21) 申請案號：101140626

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 02 日

(51) Int. Cl. : A61K31/4745 (2006.01)

C07D491/22 (2006.01)

A61K47/44 (2006.01)

A61K9/10 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2011/11/03 美國

US 61/555,084

(71) 申請人：台灣微脂體股份有限公司 (中華民國) TAIWAN LIPOSOME CO., LTD. (TW)

臺北市南港區園區街 3 號 11 樓之 1

T L C 生物醫藥公司 (美國) TLC BIOPHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國加州南舊金山北運河街 432 號 20 室

(72) 發明人：甘霽 (TW)；洪嘉鴻 (TW)；詹詠絮 (TW)；曾雲龍 (TW)；洪基隆 KEELUNG HONG (US)

(74) 代理人：蔡坤財；李世章

(56) 參考文獻：

CN 1980671A

審查人員：廖彥昱

申請專利範圍項數：31 項 圖式數：3 共 79 頁

(54) 名稱

疏水性喜樹鹼衍生物之醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF HYDROPHOBIC CAMPTOTHECIN DERIVATIVES

(57) 摘要

本發明提供一種醫藥組合物，其包含至少一種疏水性喜樹鹼衍生物或該衍生物之醫藥學上可接受之鹽及結合聚乙二醇(PEG)之磷脂。亦提供一種藉由投與本發明之該醫藥組合物來抑制有需要之個體的癌細胞的方法。

The present invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one hydrophobic camptothecin derivative or a pharmaceutically acceptable salt of said derivative and a polyethylene glycol (PEG) conjugated phospholipid. Also provided is a method to inhibit cancer cells in a subject in need thereof by administering the pharmaceutical composition of the present invention.

根據強度之尺寸分佈

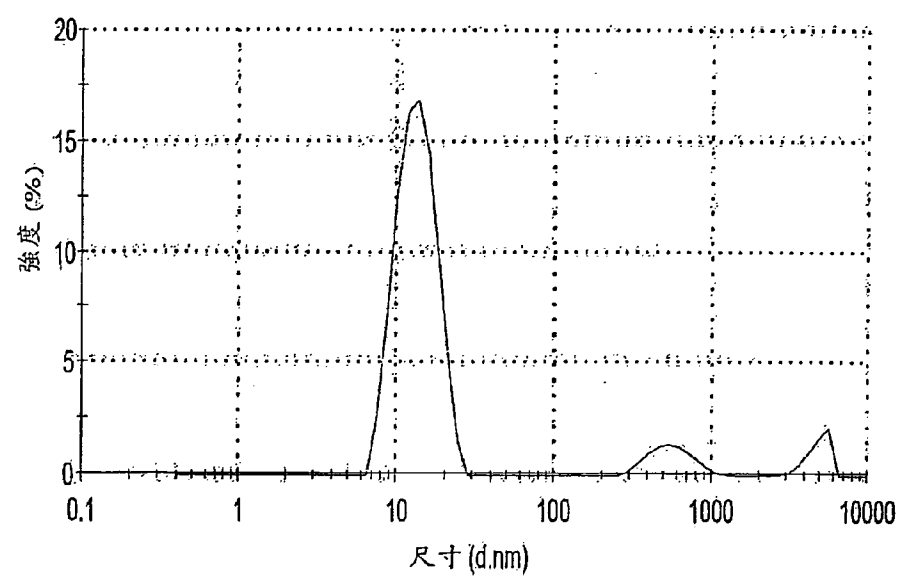


圖 1

修正日期: 03年5月22日修正  
對線頁(本)

## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫。)

※申請案號：101140626

※申請日：101.11.2

※IPC 分類：

A61K	31/4745	(2006.01)
C07D	491/22	(2006.01)
A61K	47/44	(2006.01)
A61K	9/10	(2006.01)
A61P	35/00	(2006.01)

### 一、發明名稱：

疏水性喜樹鹼衍生物之醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF  
HYDROPHOBIC CAMPTOTHECIN DERIVATIVES

### 二、中文發明摘要：

本發明提供一種醫藥組合物，其包含至少一種疏水性喜樹鹼衍生物或該衍生物之醫藥學上可接受之鹽及結合聚乙二醇(PEG)之磷脂。亦提供一種藉由投與本發明之該醫藥組合物來抑制有需要之個體的癌細胞的方法。

### 三、英文發明摘要：

The present invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one hydrophobic camptothecin derivative or a pharmaceutically acceptable salt of said derivative and a polyethylene glycol (PEG) conjugated phospholipid. Also provided is a method to inhibit cancer cells in a subject in need thereof by administering the pharmaceutical composition of the present invention.

四、指定代表圖：

(一) 本案之指定代表圖：圖 1

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含一或多種疏水性喜樹鹼衍生物的醫藥組合物，及使用其抑制或抑止癌細胞生長之方法。

本申請案主張 2011 年 11 月 3 日申請之美國申請案第 61/555,084 號之權益，該案之整體揭示內容以引用的方式併入本文中。

### 【先前技術】

喜樹鹼((S)-4-乙基-4-羥基-1H-哌喃并-[3'4':6,7]吲哚嗪并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮)) (「CPT」)及其衍生物已知為具有廣泛範圍抗癌活性之有效拓撲異構酶 I 抑制劑。然而，該等化合物具有低水溶性，低生物可用性及儲存穩定性。另外，此等化合物具有嚴重不良反應，諸如骨髓抑止，其可導致貧血、嗜中性球減少症及/或血小板減少症。因此，CPT 及其衍生物之臨床應用有所限制。

鑒於以上所概述之缺陷，需要提供 CPT 及其衍生物之醫藥組合物，其具有改良之藥物溶解性、延長之存放期及穩定性以及減少之副作用。

### 【發明內容】

本發明係關於一種醫藥組合物，其包含至少一種 CPT 衍生物或該 CPT 衍生物之醫藥學上可接受之鹽及結合聚乙二醇(PEG)之磷脂，其莫耳比(磷脂:CPT)大於約 0.45:1。

CPT 衍生物或該衍生物之醫藥學上可接受之鹽與結合 PEG 之磷脂形成微胞，其中該 PEG 部分之分子量在約 1,000 道爾頓(Dalton)至約 20,000 道爾頓之範圍內。

本發明亦關於抑制有需要之個體的癌細胞之方法，其包含向該個體投與有效量之如本文所述之醫藥組合物。

### 【實施方式】

為進一步瞭解本發明而包括在內且併入及組成本說明書之一部分的附圖說明本發明之實施例且與實施方式一起用於解釋本發明之原理。

#### 定義

除非另外說明，否則如上文及本發明中所使用，以下術語應理解為具有以下含義。

除非上下文另外清楚說明，否則如本文中所使用，單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」包括複數個對象。

除非另外說明，否則如本文中所使用，術語「約」當指可量測值(諸如量、持續時間及其類似物)時欲涵蓋特定值 $\pm 10\%$ 、較佳 $\pm 5\%$ 、更佳 $\pm 1\%$ 且甚至更佳 $\pm 0.1\%$ 之變化，該等變化適合於 CPT 衍生物之劑量。除非另外說明，否則如本文中所使用，術語「約」當指範圍時欲涵蓋特定值 $\pm 10\%$ (在差值範圍內)、較佳 $\pm 5\%$ 、更佳 $\pm 1\%$ 且甚至更佳 $\pm 0.1\%$ 之變化，該等變化為適合的。

「微胞」通常定義為包含單一單層界定封閉區室之球形容器。通常，諸如界面活性劑及脂肪酸之兩性分子在極

性溶劑中自發形成微胞結構。微胞通常具有奈米範圍尺寸之球形形狀。微胞之形成係由系統自由能降低所驅動，系統自由能降低係因為疏水性片段自水性環境移除及與水分子重建氫鍵網路。在微胞中，存在極性兩性分子之排列，其中結構之親水性部分(亦即頭部)形成外表面且疏水性部分(亦即尾部)存在於內部，遠離介質。微胞不具有雙層結構且不視為微脂粒或脂質體。與微胞締合時，本發明之化合物在區室中結合於微胞膜，或結合於微胞之外表面。

「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽。「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物學有效性及性質的彼等鹽，其係用以下物質形成：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、丙酮酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、三氟乙酸及其類似酸。

如本文中所使用，「有效量」包括足以減少癌症之症狀及體征(諸如塊狀物、疼痛及體重減輕)之醫藥組合物的劑量。

術語「抑制」及「抑止」包括減慢或中止生長。

術語「癌症」在最廣泛一般定義中視為惡性贅瘤、異常組織塊，其生長超過正常組織且與正常組織不協調並在引起變化之刺激停止後以相同過度方式繼續存在。可藉由投與本發明之調配物來治療之癌症類型的實例包括(但不限於)肝癌、前列腺癌、結腸癌及神經膠質瘤。

術語「疏水性」包括拒水或傾向於不與水組合或不能夠溶解於水中。

如本文中所使用，術語「治療(treating)」、「治療(treated)」或「治療(treatment)」包括防治性(例如預防性)、緩解性及治癒性用途或效果。術語「個體」包括患有癌症或其他疾病之脊椎動物。較佳地，個體為溫血動物，包括哺乳動物，較佳為人類。

術語「電離輻射」為癌症治療之治療性領域中習知採用之方法且包括具有足以用於化學鍵電離之能量的質子，例如來自放射性核之 $\alpha$ 、 $\beta$ 及 $\gamma$ 射線以及x射線。該輻射可為高LET(線性能量轉移, linear energy transfer)或低LET。LET為每單位長度距離所轉移之能量。高LET稱為密集電離輻射且低LET稱為稀疏電離輻射。高LET之代表性實例為中子及 $\alpha$ 粒子。低LET之代表性實例為x射線及 $\gamma$ 射線。包括x射線與 $\gamma$ 射線之低LET輻射最常用於癌症患者之放射性療法。輻射可用於外輻射療法，外輻射療法通常以門診患者為基礎給與；或用於內輻射療法，內輻射療法使用定位極接近於腫瘤或定位於腫瘤內之輻射。在內輻射療法之情況下，輻射源通常密封於稱為植入物之小固持器中。植入物可呈細線、稱為導管之塑膠管、帶狀物、膠囊或種子形式。植入物直接放入體內。內輻射療法可能需要住院。電離輻射源係以單位劑量之輻射形式提供且較佳為x射線管，因為其提供許多優點，諸如該源可容易打開及關閉之方便可調節給藥、最少處置問題及其類似優點。輻



射之單位劑量通常以戈雷(Gy)量測。電離輻射源亦可包含放射性同位素，諸如固體放射性同位素源(例如線、條、球粒、種子、珠粒或其類似物)或液體放射性同位素填充之氣球。在後者情況下，該氣球經特殊組態以防止放射性同位素物質自氣球洩漏至體腔或血液內。此外，電離輻射源可包含呈導管體形式之容器，用於容納放射性同位素物質，如球粒或液體。放射性同位素物質可經選擇以發射  $\alpha$ 、 $\beta$  及  $\gamma$ 。通常， $\alpha$  及  $\beta$  輻射為較佳，因為其可快速被周圍組織吸收且不會實質上穿透所治療之體腔壁。因此，可實質上消除對相鄰於治療區域之心臟及其他器官的附帶輻射。所提供之總單位數目將為由熟習使用電離輻射治療者確定為治療有效之量。此量將隨個體及所治療之惡性病或贅瘤類型而變化。該量可變化，但患者可在數週內接受約 30-75 Gy 之劑量。

術語「烷基」係指具有指定數目個碳原子的單價、飽和脂族烴基。舉例而言，「 $C_{1-6}$  烷基」或「具有 1-6 個碳之烷基」或「Alk 1-6」將指結構中含有一至六個碳之任何烷基。「 $C_{1-20}$  烷基」係指具有一至二十個碳之任何烷基。烷基可為直鏈或分支鏈。低碳烷基係指具有 1-6 個碳之烷基。低碳烷基之代表性實例包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、異丙基、異丁基、異戊基、戊基、第二丁基、第三丁基、第三戊基及其類似基團。高碳烷基係指具有七個碳及七個碳以上之烷基。此等烷基包括正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十二烷基、正十四烷基、正

十六烷基、正十八烷基、正二十烷基及其類似基團，以及其分支鏈變化。該基團可在不顯著干擾屬於本發明之範疇內的化合物之製備且不顯著降低化合物之功效的位置任選地經取代基取代。烷基任選地經一至五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、苯基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基及低碳烷基羰基胺基。

術語「伸烷基」係指較佳具有 1 至 8 碳原子之直鏈或分支鏈二價飽和脂族烴基。此術語舉以下為例說明：直鏈基團，諸如亞甲基( $-\text{CH}_2-$ )、伸乙基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、伸正丙基；及分支鏈基團，諸如伸異丙基( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ )或( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ )及其類似基團。

術語「烷氧基」係指具有式  $\text{RO}-$  之單價基團，其中 R 為如本文中所定義之烷基。低碳烷氧基係指具有 1-6 個碳原子之烷氧基，其中高碳烷氧基為具有七個或七個以上碳原子之烷氧基。代表性低碳烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基、異丙氧基、異丁氧基、異戊氧基、戊氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、第三戊氧基及其類似基團。高碳烷氧基包括對應於本文中所述之高碳烷基的彼等烷氧基。該基團可在不顯著干擾屬於本發明之範疇內的化合物之製備且不顯著降低化合物之功效的位置任選地經取代基取代。烷氧基任選地經一至五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳

烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、苯基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基及低碳烷基羰基胺基。

術語「環烷基」係指具有三個或三個以上形成環之碳的單價、脂環族、飽和烴基。雖然已知環烷基化合物可具有至多 30 個或 30 個以上碳原子，但通常環中將存在三至七個碳。後者包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。該基團可在不顯著干擾屬於本發明之範疇內的化合物之製備且不顯著降低化合物之功效的位置任選地經取代基取代。環烷基任選地經一至五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、苯基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基及低碳烷基羰基胺基。

術語「羥基羰基」為具有式  $-C(O)OH$  之單價基團。

術語「低碳烷氧羰基」為具有式  $-C(O)OAlk$  之單價基團，其中 Alk 為低碳烷基。

術語「低碳烷氧羰基氧基」為具有式  $-OC(O)OAlk$  之單價基團，其中 Alk 為低碳烷基。

術語「糖」或「糖殘基」係指藉由自單醣、雙醣、寡醣或多醣之任何羥基移除氫所形成之單價基團。作為雙醣、寡醣或多醣之一部分的單醣單元可為以 5 員環形式(呋喃醣)或 6 員環形式(吡喃醣)存在之 D 或 L 異構體。單醣之代表性實例包括葡萄糖、果糖、甘露糖及半乳糖。雙醣之代

表性實例包括乳糖、麥芽糖及蔗糖。寡糖可含有 3-20 個鍵聯在一起之單糖單元，更佳為 3-15 個鍵聯在一起之單糖單元。寡糖之代表性實例包括麥芽四糖及環糊精。多糖之代表性實例包括直鏈澱粉、澱粉及纖維素。

術語「磷酸」或「磷酸殘基」係指藉由自單糖或磷酸之任何羥基移除氫所形成之單價基團，其中該單糖經由醚鍵鍵聯於該磷酸。單糖可為以 5 員環形式(呋喃糖)或 6 員環形式(吡喃糖)存在之 D 或 L 異構體。單糖之代表性實例如上文所述。

術語「低碳烷基羧基氧基」為具有式  $-\text{OC}(\text{O})\text{Alk}$  之單價基團，其中 Alk 為低碳烷基。

術語「低碳烷基羧基胺基」為具有式  $-\text{NHC}(\text{O})\text{Alk}$  之單價基團，其中 Alk 為低碳烷基。

術語「經取代之低碳烷基胺基甲基」為具有式  $-\text{CH}_2\text{NHAIk}$  之單價基團，其中 Alk 為經取代之低碳烷基。經取代之低碳烷基胺基甲基的代表性實例包括(參(羥基甲基)甲基胺基)甲基、(雙(羥基甲基)甲基胺基)甲基及(2-羥基乙基胺基)甲基。

「鹵基」取代基為選自氯、溴、碘及氟之單價鹵素基團。「鹵化」化合物為經一或多個鹵基取代基取代之化合物。氯通常為較佳。

「1-萘基」或「2-萘基」為藉由分別自萘結構之 1 或 2 位置移除氫所形成之基團。其任選地經一至四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳

烷氧基、羥基、氰基、硝基、苯基、胺基、鹵化低碳烷基、甲醯基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基及低碳烷基羰基胺基。

「苯基」為藉由自苯環移除氫所形成之基團。該苯基任選地經一至五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羰基、羥基羰基、低碳烷基羰基氧基、苯甲氧基、任選地經取代之哌啶基、低碳烷氧羰基及低碳烷基羰基胺基。

「環胺基」為具有不超過一個諸如氮、氧或硫之其他雜原子且具有飽和 5、6 或 7 員環胺環之單價基團。代表性實例包括例如 1-吡咯啶基、1-哌啶基、嗎啉基、哌嗪基及其類似基團。此等基團可經取代或未經取代。若經取代，則通常其將具有不超過 2 個選自以下之取代基：低碳烷基、低碳環烷基、羥基低碳烷基、苯基(經取代或未經取代)、苯甲基(經取代或未經取代)、胺基羰基甲基、低碳烷基胺基羰基甲基、胺基、單低碳烷基胺基或二低碳烷基胺基或環胺基。

「單價基團」係指基團經由單鍵連接。

「二價基團」係指基團經由雙鍵連接。

「雜原子」係指氮、氧、硫或任何氧化形式之氮或硫。

「氰基」係指單價  $-\text{CN}$  基團。

「硝基」係指單價  $-\text{NO}_2$  基團。

「胺基」係指單價  $-\text{NH}_2$  基團。

「甲醯基」係指單價—CHO基團。

「三低碳烷基矽烷基」係指經三個低碳烷基取代之單價矽烷基，其中該等低碳烷基可相同或不同。

「低碳烷基羰基氧基甲基」係指單價—CH<sub>2</sub>C(O)(低碳烷基)基團。

「經取代之乙烯基」係指經取代之—CH=CH<sub>2</sub>基團，其中一或多個CH基團經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基置換：烷基、鹵基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、苯基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基及低碳烷基羰基胺基。

「羥基」係指單價OH基團。

「碳環」係指3-18員環單價或二價基團，其中所有環原子均為碳且可為完全飽和、部分飽和或不飽和(亦即芳族性質)。碳環基團經由單鍵或雙鍵、經由飽和、部分飽和或不飽和環鍵結。碳環基團可經稠合，含有2、3或4個環，其中該等稠合環獨立地為飽和、部分飽和或不飽和。碳環基團之實例包括苯基、萘基、蒽基及并四苯基。該基團可在不顯著干擾屬於本發明之範疇內的化合物之製備且不顯著降低化合物之功效的位置任選地經取代基取代。該基團任選地經一至五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷基羰基胺基、糖殘

基及磷酸殘基。

「胺甲醯氧基」為具有式  $R_{13}R_{14}NC(O)O-$  (亦即胺基羰基氧基) 之單價基團, 其中  $R_{13}$  及  $R_{14}$  與氮原子一起形成環胺基, 或  $R_{13}$  及  $R_{14}$  各獨立地為氫、低碳烷基、羥基低碳烷基、胺基低碳烷基、低碳環烷基、苯基(經取代或未經取代)或苯甲基(經取代或未經取代)。實例包括胺基羰基氧基、甲基胺基羰基氧基、二甲基胺基羰基氧基、[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]羰基氧基、1-嗎啉基羰基氧基、1-吡咯啶基、1-哌嗪羰基氧基及由熟習此項技術者認識或本文中所述繪之其他基團。

「雜環」為在環中含有至少一個雜原子之具有 3-10 員環基團之單價或二價基團且可為完全飽和、部分飽和或不飽和(亦即芳族性質)。該雜環經由單鍵或雙鍵、經由碳原子或雜原子鍵結。雜環中之諸如 N 的雜原子可任選地以 N-氧化物形式存在或 S 可任選地以亞砜或砜形式存在。

「5 員雜環」為在環中含有至少一個雜原子之具有 5 員環之單價或二價基團且可為完全飽和、部分飽和或不飽和(亦即芳族性質)。通常, 該雜環將含有不超過兩個雜原子。該雜環經由單鍵或雙鍵、經由碳原子或雜原子鍵結。僅具有一個雜原子之不飽和 5 員雜環的代表性實例包括 2-吡咯基或 3-吡咯基、2-咪喃基或 3-咪喃基及 2-噻吩基或 3-噻吩基。相應部分飽和或完全飽和基團包括 3-吡咯-2-基、2-吡咯啶基或 3-吡咯啶基、2-四氫咪喃基或 3-四氫咪喃基及 2-四氫噻吩基或 3-四氫噻吩基。具有兩個雜原子之代表性不

飽和 5 員雜環基團包括咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基及其類似基團。亦包括相應完全飽和及部分飽和基團。該基團可在不顯著干擾屬於本發明之範疇內的化合物之製備且不顯著降低化合物之功效的位置任選地經取代基取代。該環任選地經一個或兩個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、苯基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷基羰基胺基、糖殘基及磷酸殘基。

「6 員雜環」為含有至少一個雜原子之具有 6 員環之單價或二價基團且可為完全飽和、部分飽和或不飽和(亦即在性質上為芳族)。通常，該雜環將含有不超過兩個雜原子。該雜環經由單鍵或雙鍵經由碳原子或雜原子鍵結。僅具有一個雜原子之不飽和 6 員雜環的代表性實例包括 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、2H-哌喃基及 4H-哌喃基。相應部分飽和或完全飽和基團包括 2-哌啶基、3-哌啶基或 4-哌啶基、2-四氫哌喃基、3-四氫哌喃基或 4-四氫哌喃基及其類似基團。具有兩個雜原子之代表性不飽和 6 員雜環基團包括 3-噻嗪基或 4-噻嗪基、2-嘓啶基、4-嘓啶基或 5-嘓啶基、2-吡嗪基及其類似基團。亦包括相同完全飽和及部分飽和基團，例如 2-哌嗪。該基團可在不顯著干擾屬於本發明之範疇內的化合物之製備且不顯著降低化合物之功效的位置任選地經取代基取代。該環任選地經一個或兩個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、



羥基、氰基、硝基、苯基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷基羰基胺基、糖殘基及磷酸殘基。

「稠合 2 環、3 環或 4 環雜環」為相鄰環共用一對原子(通常為碳原子)的多核單價或二價基團。其中至少一個環為具有非碳原子(諸如氮、氧或硫)的雜環。該環系統可含有 9 至 18 個原子。該雜環經由單鍵或雙鍵經由一個環之碳原子或雜原子鍵結。2 環雜環系統通常在環中包括 9 或 10 個原子。該 2 環系統之實例包括喹啉、異喹啉、嘌呤、吲哚嗪、4H-喹[口巾]、3H-吡[口巾]、香豆滿、香豆素、異香豆素、4-甲基香豆素、3-氯-H-甲基香豆素、色酮、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噻唑、吲哚及其類似物。3 環系統通常在環中包括 12 至 14 個原子。該 3 環系統之實例包括吡啶、吡啶及其類似物。4 環稠合系統通常在環中包括 16 至 18 個原子。該 4 環系統之實例包括異蒂巴因(isothebaine)及其類似物。該基團可在不顯著干擾屬於本發明之範疇內的化合物之製備且不顯著降低化合物之功效的位置任選地經取代基取代。該基團任選地經一至五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、苯基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷基羰基胺基、糖殘基及磷酸殘基。

其他化學術語具有如熟習此項技術者根據標準教科書及字典之指導所理解之標準含義。根據本發明所使用之

標準命名法，首先描述取代基之末端部分，隨後朝著連接點方向描述相鄰官能基。因此，舉例而言，「胺基羰基」係指  $-C(O)NH_2$  基團，「低碳烷氧基甲基」係指  $-CH_2$ (低碳烷氧基)基團，「胺基低碳烷氧基」係指  $-($ 低碳烷氧基)胺基等。

在一個態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含疏水性 CPT 衍生物或該 CPT 衍生物之醫藥學上可接受之鹽及結合聚乙二醇(PEG)之磷脂。該 PEG 部分之分子量為約 1,000 至約 20,000 道爾頓且結合於磷脂部分。該結合 PEG 之磷脂與 CPT 衍生物或該衍生物之醫藥學上可接受之鹽以大於約 0.45:1 之莫耳比混合，形成微胞。本發明之 CPT 衍生物的醫藥組合物具有均一微胞尺寸、窄尺寸分佈、延長之儲存穩定性、改良之溶解性及減少之副作用。

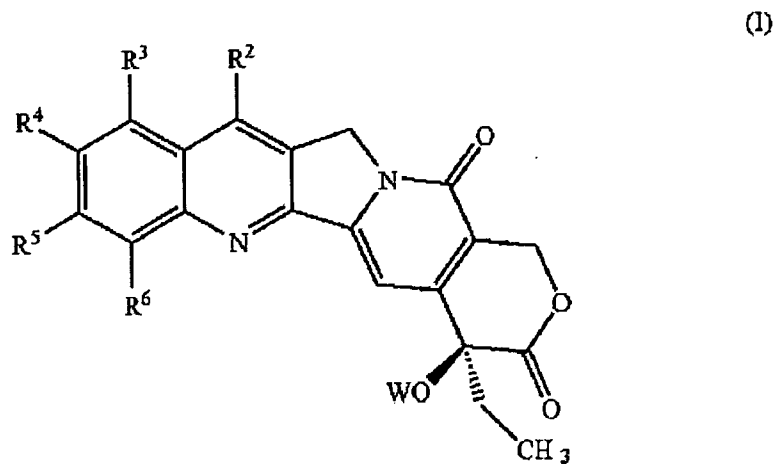
本發明之另一態樣係關於抑制個體之癌細胞生長的方法，其包含向該個體投與有效量之本文中所述之醫藥組合物，藉此減少個體之癌症的症狀及體征。任選地使個體之癌細胞暴露於一或多種抗癌劑，包括(但不限於)一或多個單位劑量之輻射、習知化學療法及靶向癌症療法。

### 喜樹鹼衍生物

適合用於本發明之喜樹鹼衍生物為疏水性喜樹鹼衍生物。疏水性喜樹鹼衍生物可以習知方式形成，例如藉由將聚合物添加至喜樹鹼((S)-4-乙基-4-羥基-1H-哌喃并-[3'4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮))之一或多個官能基中。該疏水性喜樹鹼衍生物之活性可大於或小於喜樹鹼。CPT 衍生物之實例包括美國專利第 7,875,602

號中之式(I)及(II)之化合物，該案以全文引用的方式併入本文中。

式(I)之喜樹鹼衍生物如下：



其中：

W 為烷基-C(O)-或 R<sup>1</sup>Y-L-C(O)，其限制條件為當 W 為烷基-C(O)-時，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>或 R<sup>6</sup>中之至少一者為硝基；

L 為一鍵或直鏈伸烷基(C<sub>1-8</sub>)，任選地經低碳烷基或經取代之低碳烷基取代，其中該直鏈伸烷基之一個或兩個亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)單元任選地經 O、S 或 NH 置換；

Y 為 =NO-、-N(H)O-、=N-、-NR-、O、S 或一鍵；

R 為 H、烷基或經取代之烷基；

R<sup>1</sup> 為任選地經取代之碳環、雜環或稠合 2 環、3 環或 4 環雜環；

R<sup>2</sup> 為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、R<sup>Q</sup>Y、R<sup>Q</sup>Y-L-C(O)O-、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低

碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、三低碳烷基矽烷基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基、低碳烷基羰基胺基、低碳烷基羰基氧基甲基、任選地經取代之低碳烷基羰基氧基甲基、經取代之乙烯基、1-羥基-2-硝基乙基、烷氧基羰基乙基、胺基羰基、烷基羰基、苯甲氧基甲基、苯甲基羰基氧基甲基、低碳烷基亞胺基甲基或低碳烷氧基甲基；

$R^3$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、 $CH_2NR^7R^8$  (其中  $R^7$  及  $R^8$  各獨立地為 H、具有 1-6 個碳之烷基、任選地經取代之苯基、羥基低碳烷基、胺基低碳烷基或單烷基胺基低碳烷基或二烷基胺基低碳烷基，或  $R^7$  及  $R^8$  與  $-N-$  一起表示環胺基-)、 $CH_2R^9$  (其中  $R^9$  為低碳烷氧基、氰基、胺基低碳烷氧基、單低碳烷基胺基或二低碳烷基胺基低碳烷氧基、低碳烷硫基、胺基低碳烷硫基或單低碳烷基胺基或二低碳烷基胺基低碳烷硫基)、 $NR^{10}R^{11}$  (其中  $R^{10}$  及  $R^{11}$  各獨立地為氫、低碳烷基、苯基、羥基低碳烷基或胺基低碳烷基，或  $R^{10}$  及  $R^{11}$  與  $--N--$  一起表示環胺基)、三烷基矽烷基、二烷基胺基烷基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基或低碳烷基羰基胺基，或  $R^3$  與  $R^4$  一起為咪喃，二氫咪喃或 1,4-噁嗪-2-酮；且

$R^4$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、胺基低碳烷基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、胺甲醯氧基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷酸殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基或低碳烷基羰基胺基，或  $R^4$  與  $R^3$  一起為呋喃、二氫呋喃或 1,4-噁嗪-2-酮，或  $R^4$  與  $R^5$  一起為亞甲基二氧基；

$R^5$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、三烷基矽烷基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷酸殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基或低碳烷基羰基胺基，或  $R^5$  與  $R^4$  一起為亞甲基二氧基；

$R^6$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷酸殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基或低碳烷基羰基胺基；且

$R^Q$  為任選地經取代之碳環、雜環或稠合 2 環、3 環或 4 環雜環或稠合 2 環、3 環或 4 環雜環。

在一些實施例中，W 為  $R^1Y-L-(O)-$ 。

可併入如式(I)所述之活性喜樹鹼衍生物中的  $R^1$  基團包括苯基，任選地經一至五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰

基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、甲醯基、低碳烷基羰基、羥基羰基、低碳烷基羰基氧基、苯甲氧基、任選地經取代之哌嗪基、低碳烷氧羰基及低碳烷基羰基胺基；稠合 2 環、3 環或 4 環雜環系統，任選地經一至五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基及低碳烷基羰基胺基；1-萘基或 2-萘基，任選地經一至四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基及低碳烷基羰基胺基；或含有一個或兩個氮原子之 5 或 6 員雜環，該環任選地經一個或兩個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基及低碳烷基羰基胺基。在一較佳實施例中， $R^1$  經至少一個羰基、醯胺基、三氟甲基、鹵素、硝基、亞硝基、磺醯基、亞磺醯基、磷醯基或側氧基取代。在其他實施例中， $R^1$  選自由 O-醯、半醯、萸、咪唑、三唑、吡啶、苯甲醯胺、菸鹼醯胺、苯并三嗪氧化物、呋喃、噻吩、噁唑或噻唑組成之群，其中上文所提及之基團各可能經取代或未經取代。

在其他實施例中， $R^1$  為芳族。

較佳地， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  或  $R^6$  中之至少一者包含親電子部分，其中該親電子部分為(i)硝基；(ii)具有一或多個羰基、三氟甲基、鹵素、硝基、磺醯基、亞磺醯基、磷醯基、氧化物或氰基之碳環或雜環芳族部分；(iii)含有兩個或兩個以上雜原子之雜環芳族部分；(iv)金屬錯合物；或(v)有機金屬基團，其中該金屬共價鍵結於碳。

碳環或雜環芳族親電子部分含有一至三個環，總共 5 至 15 個環原子。雜原子選自由 N、S、O 及 P 組成之群。較佳地，碳環或雜環芳族親電子部分含有一至兩個環，目前最佳為一個環。代表性碳環芳族親電子部分包括含有一或多個硝基、鹵素、羰基或磺醯基取代基之苯基及萘基，其中經硝基取代之苯基為較佳碳環芳族親電子部分。代表性雜環芳族親電子部分包括咪唑、三唑、吡啶、苯甲醯胺、菸鹼醯胺、苯并三嗪氧化物、呋喃、噻吩、噁唑及噻唑，其具有一或多個羰基、三氟甲基、鹵素、硝基、磺醯基、亞磺醯基、磷醯基、氧化物或氰基且較佳至少一個硝基。

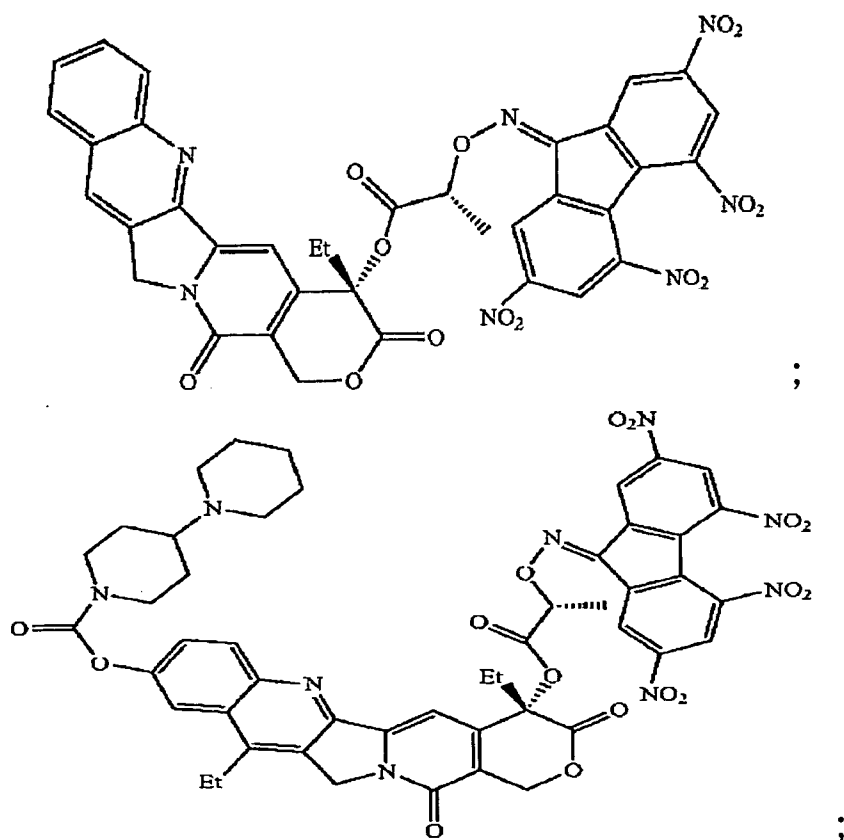
金屬錯合物親電子部分較佳包含  $Pt^{2+}$ 、 $Co^{3+}$ 、 $Fe^{2+}$ 、 $Fe^{3+}$ 、 $Pd^{2+}$ 、 $Cu^{2+}$ 、 $Ti^{4+}$  或  $Zr^{4+}$  作為金屬且通常分成兩個子群：(a)上文所論述之碳環及雜環芳族親電子部分的金屬錯合物，及(b)雙牙配位體之金屬錯合物，包含氮、碳或硫。一般而言，雙牙配位體之金屬錯合物對應於式  $-BM^LX_k$ ，其中 B 為含有氮、碳或硫之雙牙配位體， $M^L$  為金屬，X 為陰離子配位體，諸如  $Cl^-$  或  $OAc^-$ ，且 k 為 1-4。

有機金屬親電子部分為脂族或芳族汞基團。併有含汞

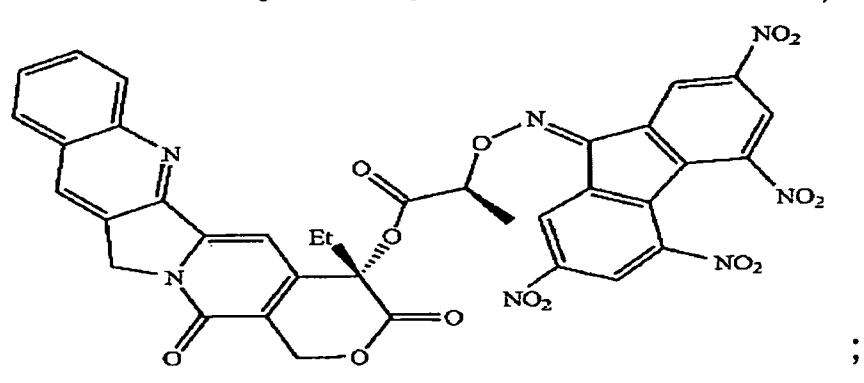
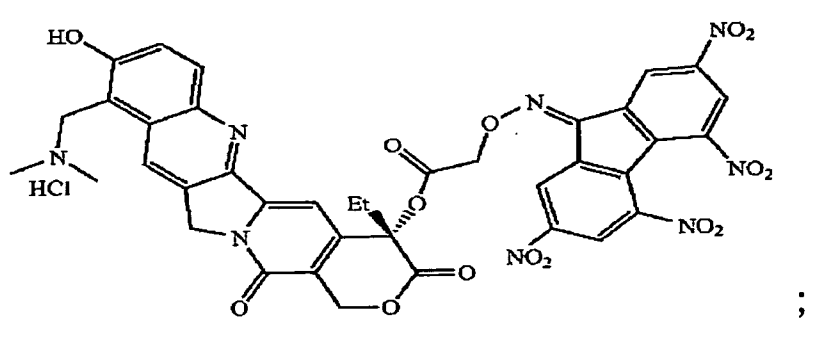
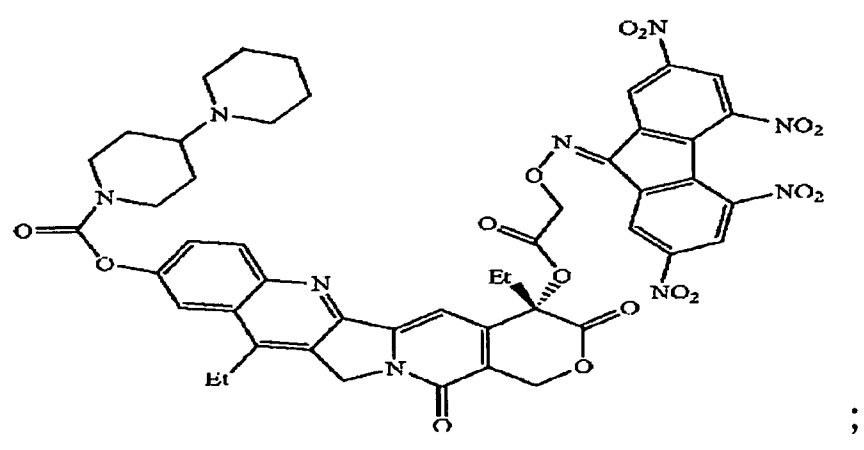
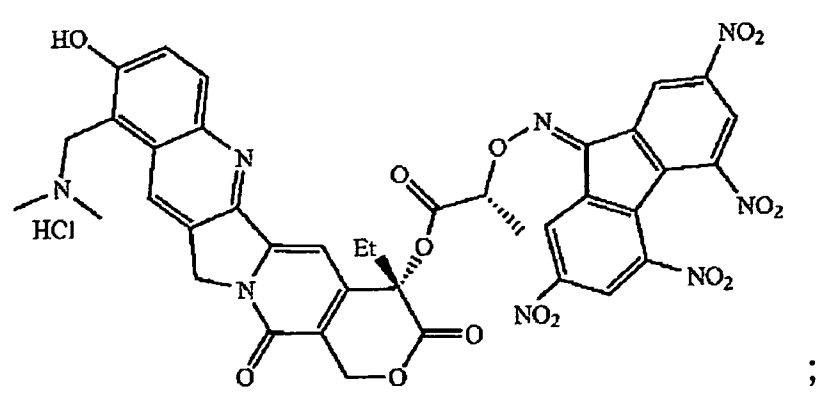
實體之放射增敏劑的製備及使用描述於 Shenoy 等人, *Cancer Investigation*, 10(6):533-551 (1992)及 Bruce 等人, *Radiation Res.*, 24:473-481 (1965)中。

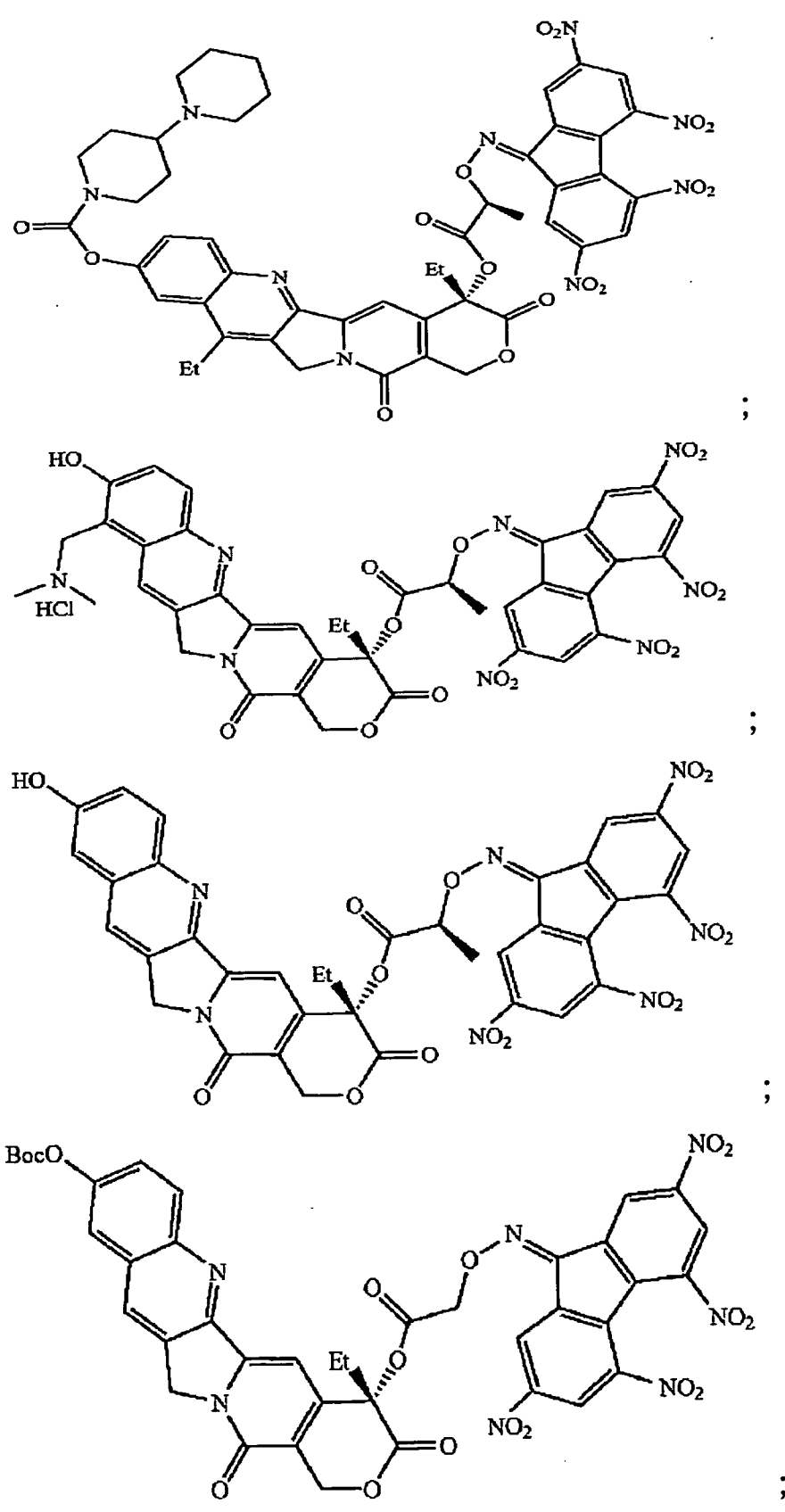
尤其適於包括在式(I)化合物中之親電子部分包括 O-醌、半醌、蒽、咪唑、三唑、吡啶、苯甲醯胺、菸鹼醯胺、苯并三嗪氧化物、呋喃、噻吩、噁唑及噻唑，其中上文所提及之基團各可能經取代或未經取代。在一較佳實施例中，R<sup>1</sup> 選自此群。

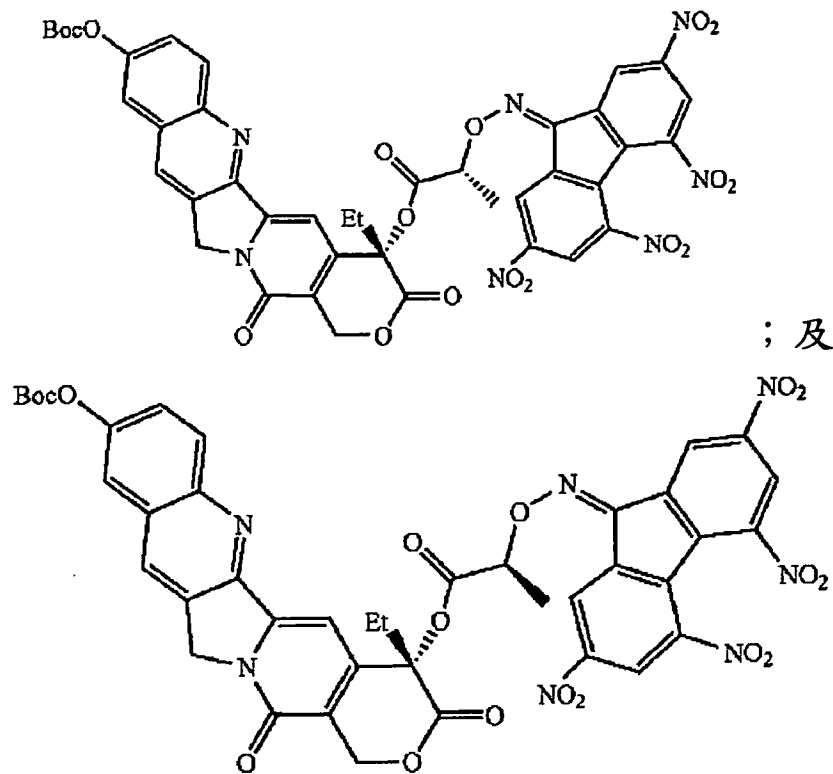
在一尤其較佳實施例中，使腫瘤細胞對輻射敏感之方法係使用選自由以下組成之群的基於喜樹鹼之化合物：



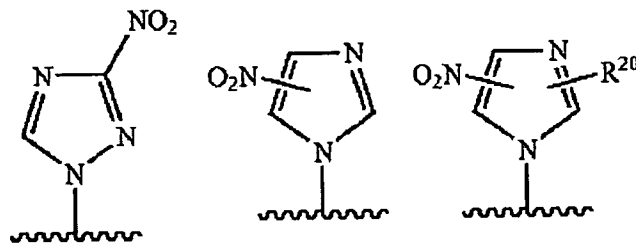








在其他實施例中，親電子部分包括  $R^1$ ，其為具有以下結構之 2-硝基咪唑-1-基或 3-硝基-1,2,4-三唑-1-基：

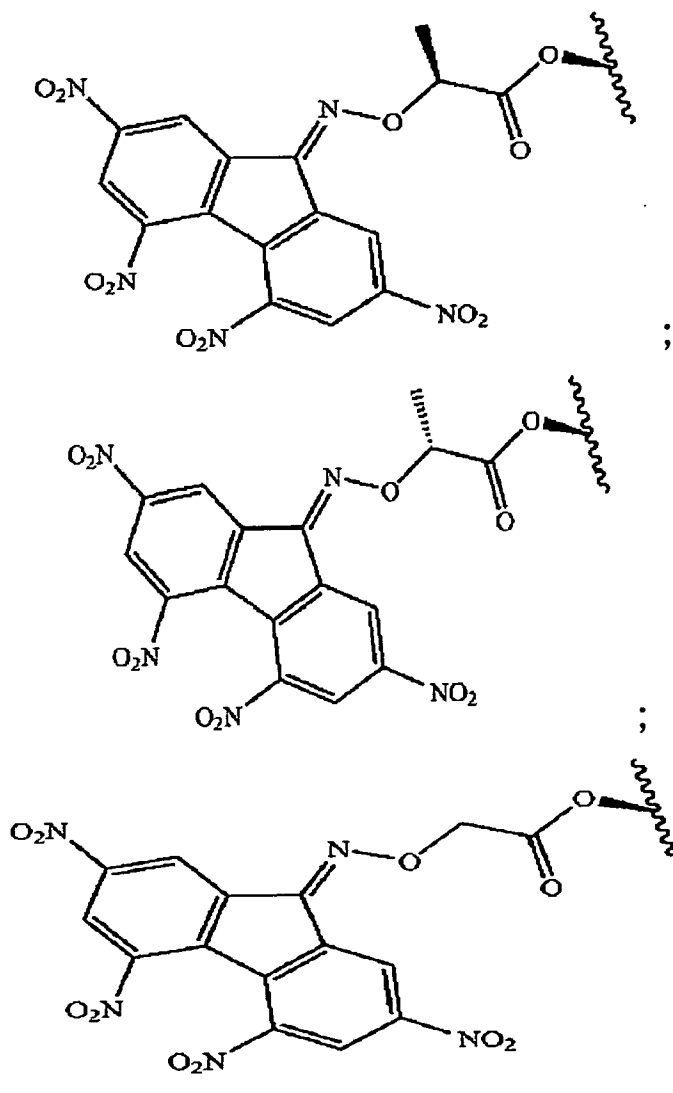


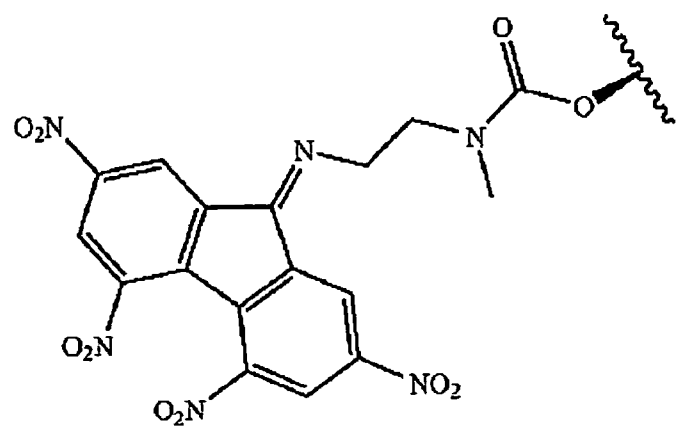
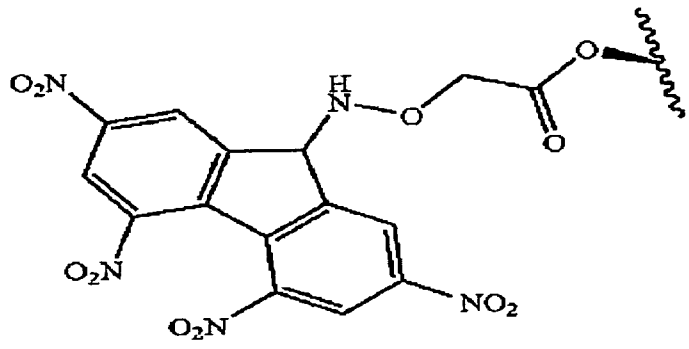
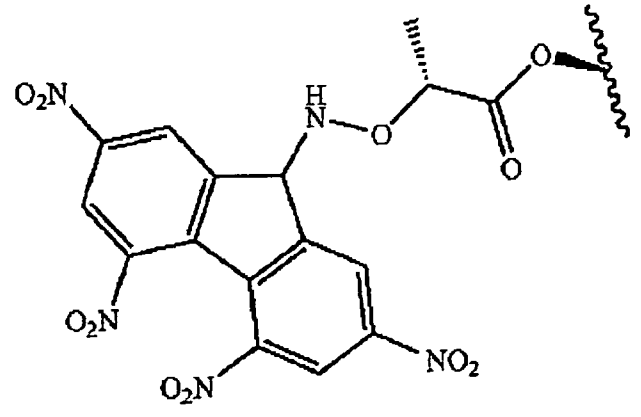
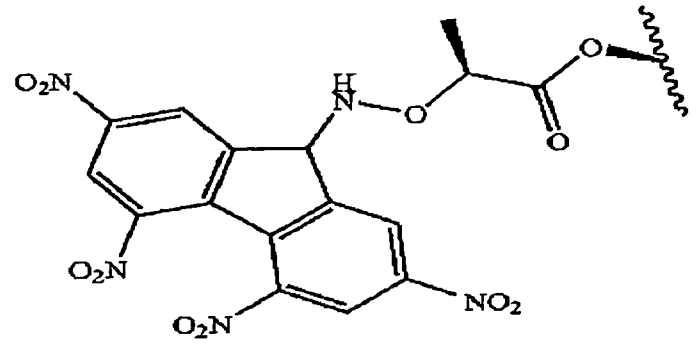
其中  $R^{20}$  為鹵基、烷基或經取代之烷基。

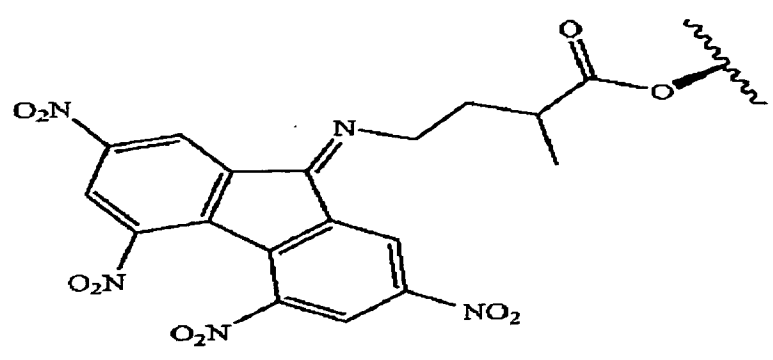
親電子部分可直接連接於喜樹鹼之 C5、C7、C9、C10、C11、C12 或 C20 位置之一碳上或經由連接基團間接連接。雖然該連接基團 L 可為任選地雜有一或多個氧、硫或氮原子之具有 1 至 8 個碳之任何伸烷基，但較佳連接基團為

$(\text{CH}_2)_m$  或  $-(\text{T})_n-\text{X}-$ ，其中 X 為 O、S、 $-\text{NR}-$  或一鍵；T 獨立地為  $\text{CRR}'$ ；m 為 0 至 3 之整數；n 為 1 至 3 之整數，且 R 及 R' 各獨立地選自氫、低碳烷基及經取代之低碳烷基。

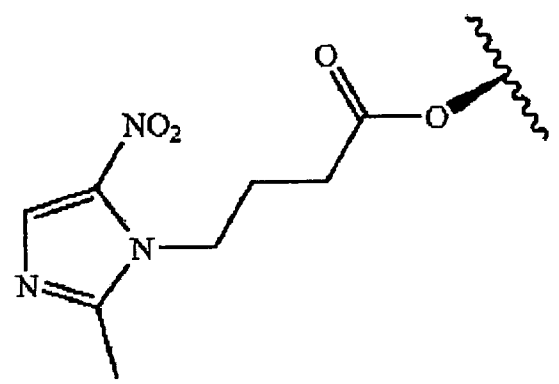
在一尤其較佳實施例中，喜樹鹼衍生物之 C20 位置的取代中所包含之 WO--選自由以下組成之群：



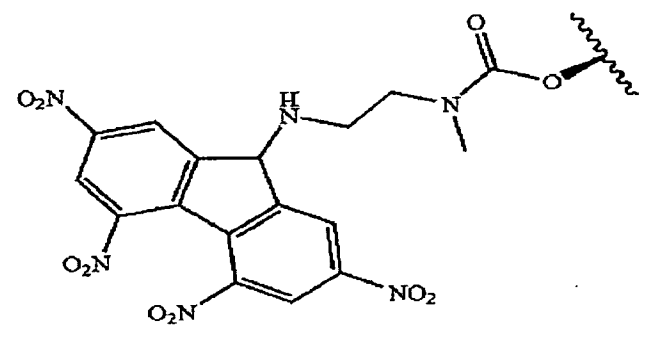




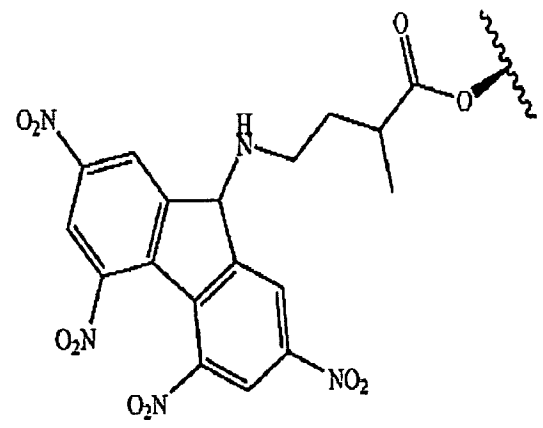
;



;

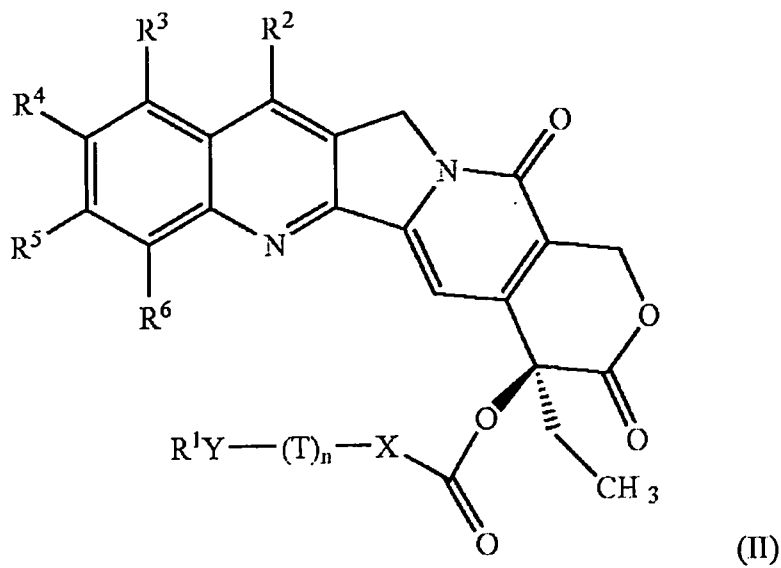


;



。

式(II)之喜樹鹼衍生物如下：



其中

X 為 O、S、—NR— 或一鍵；

Y 為 =NO—、—N(H)O—、=N—、—NR—、O、S；或共價鍵；

T 獨立地為 CRR'；

R 及 R' 各獨立地選自氫、C<sub>1-4</sub> 烷基及經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基；

n 為 0 至 8 之整數；

R<sup>1</sup> 為任選地經取代之雜環、芳基或雜芳基；

其限制條件為當 X 為一鍵或 CH<sub>2</sub> 且 n 為 1、2 或 3 時，則 Y 在鍵結於 R<sup>1</sup> 時不為氧；且

其限制條件為當 X 為一鍵或 CH<sub>2</sub>，n 為 1、2 或 3，且 R<sup>1</sup> 為含有至少一個氮原子之雜環時，則 Y 不直接鍵結於該氮原子；

R<sup>2</sup> 為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、

$R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、三低碳烷基矽烷基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基、低碳烷基羰基胺基、低碳烷基羰基氧基甲基、任選地經取代之低碳烷基羰基氧基甲基、經取代之乙烯基、1-羥基-2-硝基乙基、烷氧羰基乙基、胺基羰基、烷基羰基、烷基羰基氧基甲基、苯甲氧基甲基、苯甲基羰基氧基甲基、低碳烷基亞胺基甲基或低碳烷氧基甲基；

$R^3$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、 $CH_2NR^7R^8$  (其中  $R^7$  及  $R^8$  各獨立地為 H、具有 1-6 個碳之烷基、任選地經取代之苯基、羥基低碳烷基、胺基低碳烷基或單烷基胺基低碳烷基或二烷基胺基低碳烷基，或/且  $R^8$  與其所連接之氮一起表示環胺基-)、 $CH_2R^9$  (其中  $R^9$  為低碳烷氧基、CN、胺基低碳烷氧基、單低碳烷基胺基或二低碳烷基胺基低碳烷氧基、低碳烷硫基、胺基低碳烷硫基或單低碳烷基胺基或二低碳烷基胺基低碳烷硫基)、 $NR^{10}R^{11}$  (其中  $R^{10}$  及  $R^{11}$  各獨立地為氫、低碳烷基、苯基、羥基低碳烷基或胺基低碳烷基，或  $R^{10}$  及  $R^{11}$  與其所連接之氮一起表示環胺基)、三烷基矽烷基、二烷基胺基烷基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基或低碳烷基羰基胺基，或  $R^3$  與  $R^4$  一起為



呋喃、二氫呋喃或1,4-噁嗪-2-酮；

$R^4$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^Q Y-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、胺基低碳烷基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、胺甲醯氧基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷酸殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基或低碳烷基羰基胺基，或 $R^4$ 與 $R^5$ 一起為亞甲基二氧基；

$R^5$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^Q Y-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷酸殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基或低碳烷基羰基胺基；

$R^6$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^Q Y-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、三烷基矽烷基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷酸殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基或低碳烷基羰基胺基；且 $R^Q$ 為任選地經取代之雜環、芳基或雜芳基，或 $R^1 Y$ 一起形成 $NR^a R^b$ 基團，其中 $R^a$ 、 $R^b$ 及其所連接之氮形成環胺或醯亞胺環。

在一個實施例中， $R^2$ 、 $R^4$ 或 $R^5$ 中之一者選自由(參(羥基甲基)甲基胺基)甲基、(雙(羥基甲基)甲基胺基)甲基及(2-羥基乙基胺基)甲基組成之群。

在一較佳實施例中， $R^2$ 選自由(參(羥基甲基)甲基胺基)

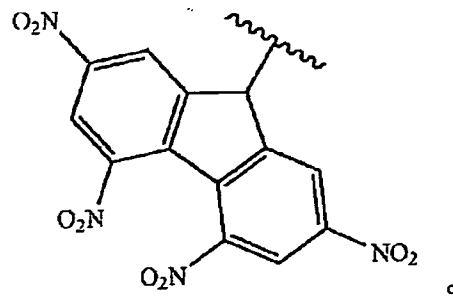
甲基、(雙(羥基甲基)甲基胺基)甲基及(2-羥基乙基胺基)甲基組成之群。

在另一實施例中， $R^2$  選自由(參(羥基甲基)甲基胺基)甲基、(雙(羥基甲基)甲基胺基)甲基及(2-羥基乙基胺基)甲基組成之群； $R^3$  為氫、二甲基胺基、胺基或硝基； $R^4$  為氫、羥基、或 4-(1-哌啶基)-1-哌啶基羰基氧基；或  $R^4$  與  $R^5$  一起為亞甲基二氧基； $R^5$  為氫；或  $R^5$  與  $R^4$  一起為亞甲基二氧基；且  $R^6$  為氫。在另一實施例中， $R^2$  選自由(參(羥基甲基)甲基胺基)甲基、(雙(羥基甲基)甲基胺基)甲基及(2-羥基乙基胺基)甲基組成之群； $R^3$  為氫； $R^4$  與  $R^5$  一起為亞甲基二氧基且  $R^6$  為氫。

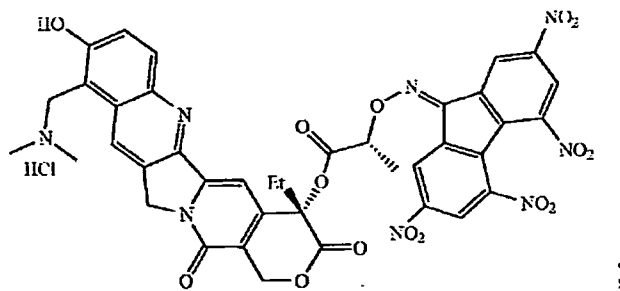
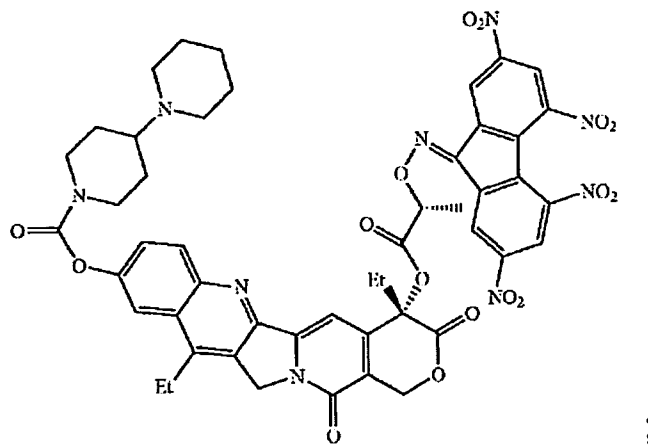
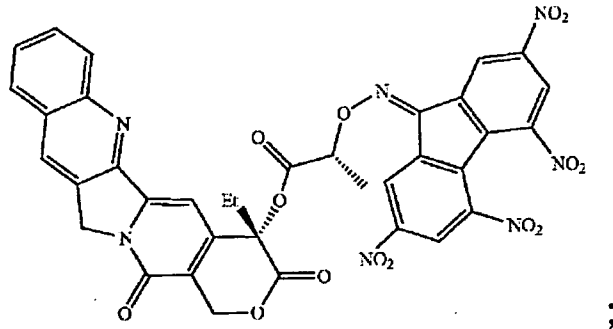
在另一實施例中， $R^2$  選自由(參(羥基甲基)甲基胺基)甲基、(雙(羥基甲基)甲基胺基)甲基及(2-羥基乙基胺基)甲基組成之群，且  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $R^6$  各為氫。

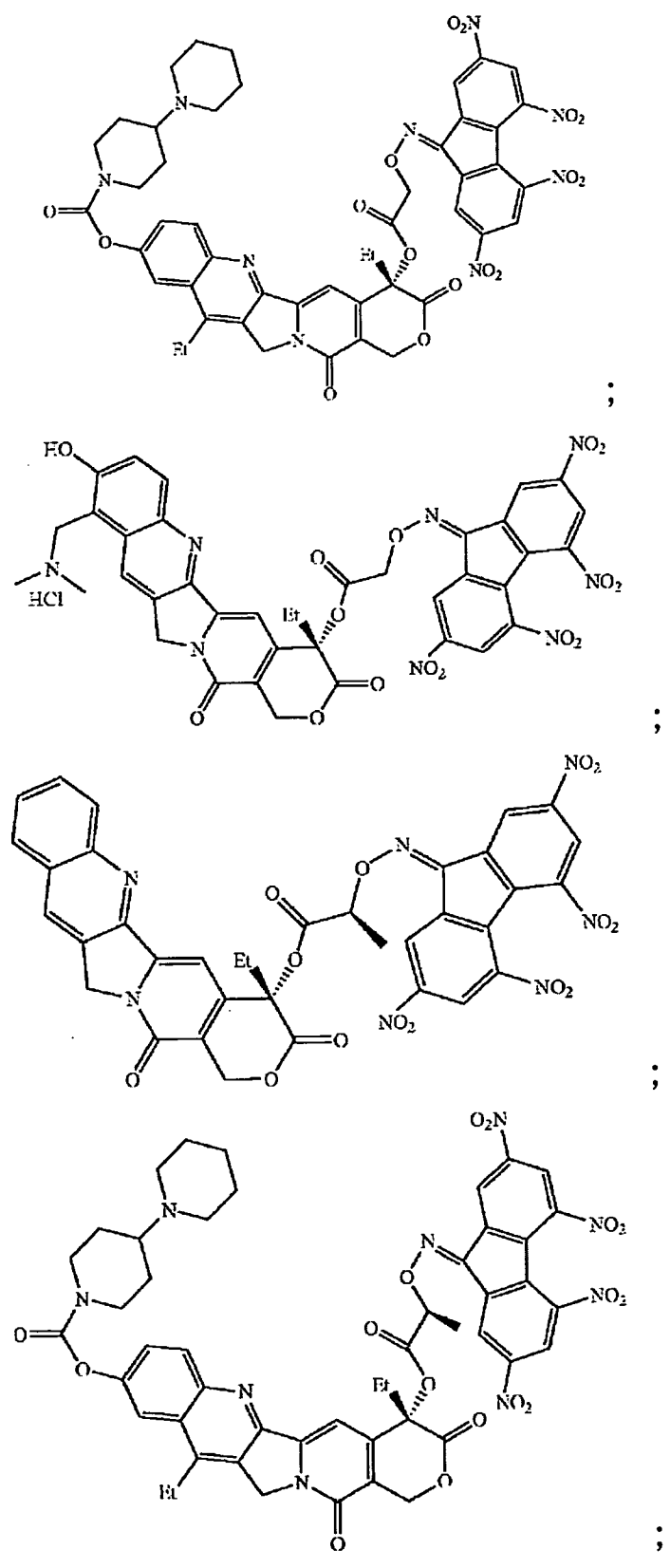
在一較佳實施例中， $R^1$  為芳族。

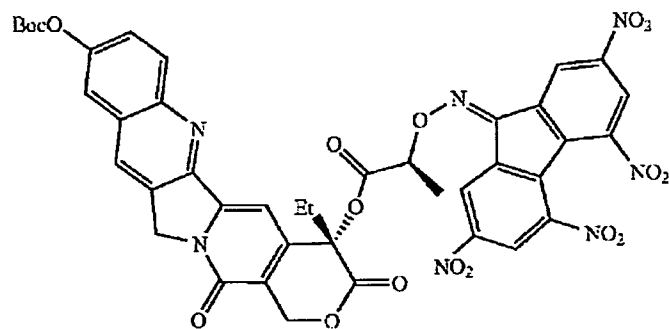
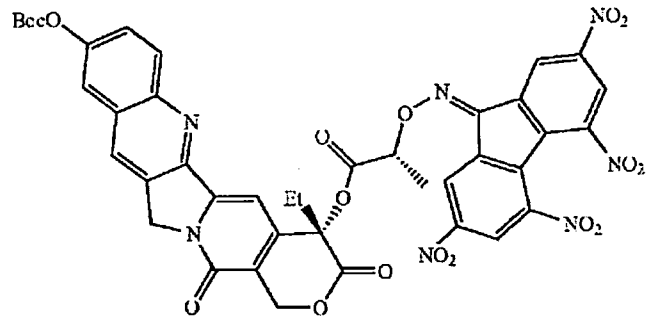
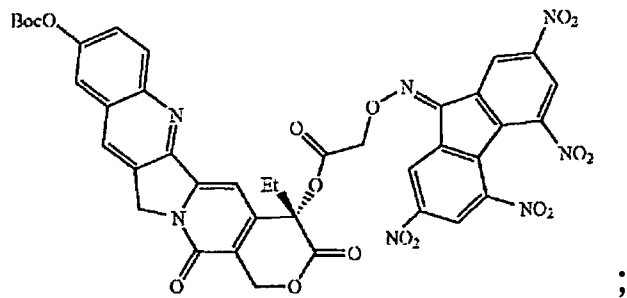
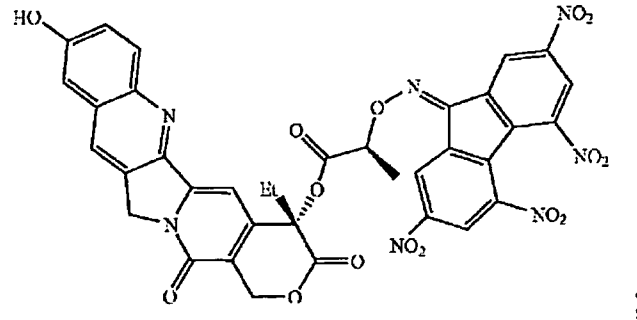
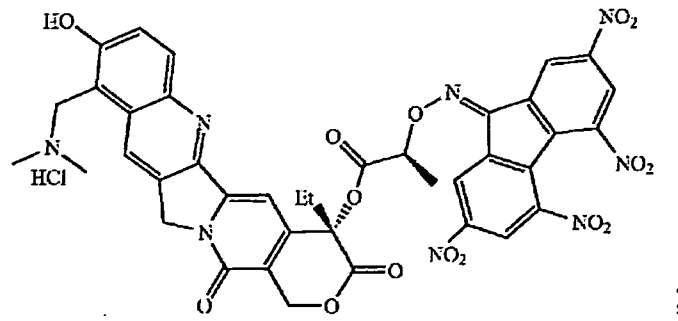
在一較佳實施例中，X 為共價鍵。另外，較佳地，Y 為 =NO— 或 —N(H)O—，且甚至更佳地，n 為 1 且 R 及 R' 各獨立地為甲基或氫。在另一較佳實施例中， $R^1$  為經取代或未經取代之碳環，較佳具有 1 至 4 個芳族環。該經取代或未經取代之碳環可為 9-蒞基，較佳經至少一個硝基取代。在化合物之一個實施例中， $R^1$  為

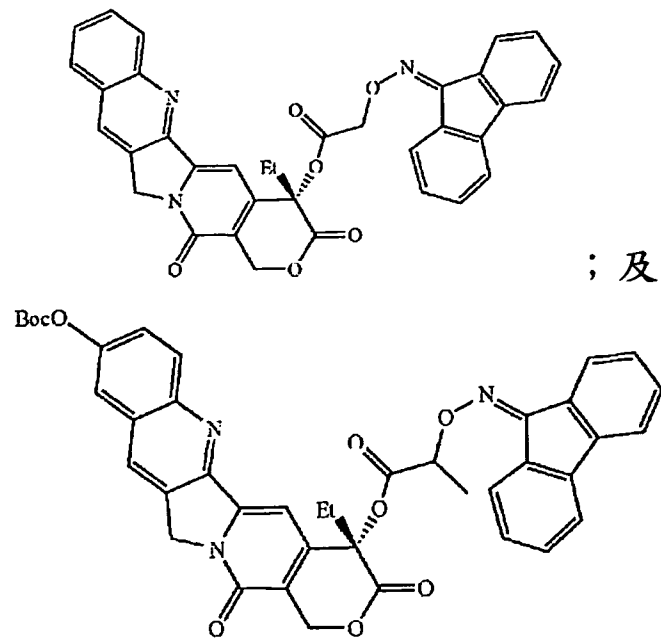


在一較佳實施例中，疏水性喜樹鹼衍生物選自由以下組成之群：

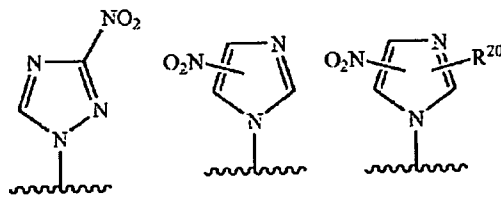






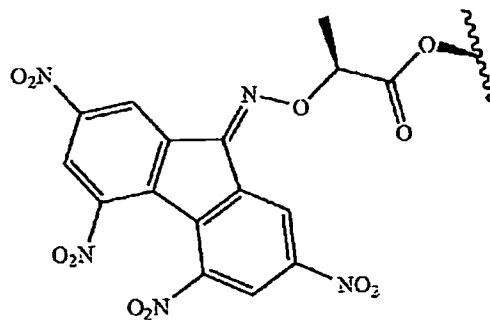


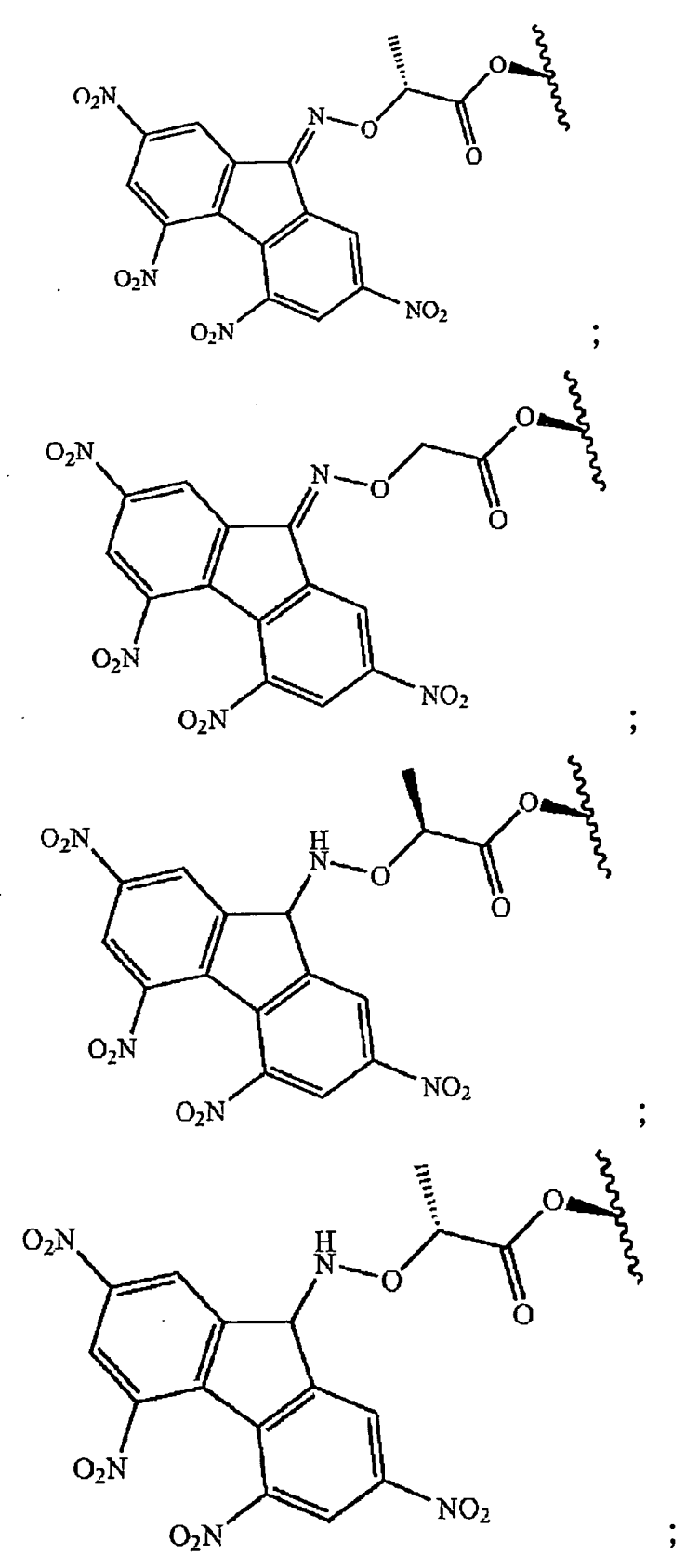
在另一較佳實施例中，式(II)化合物包括  $R^1$  或  $R^Q$ ，其為

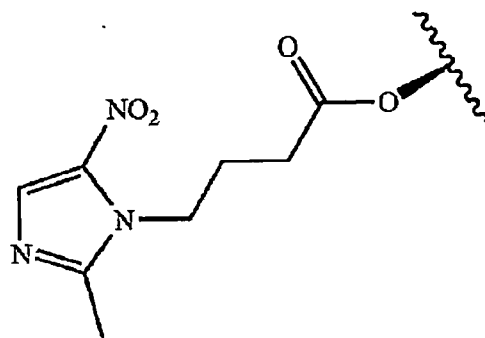
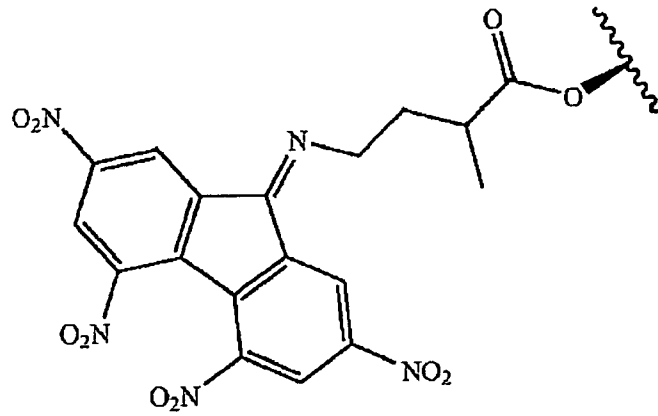
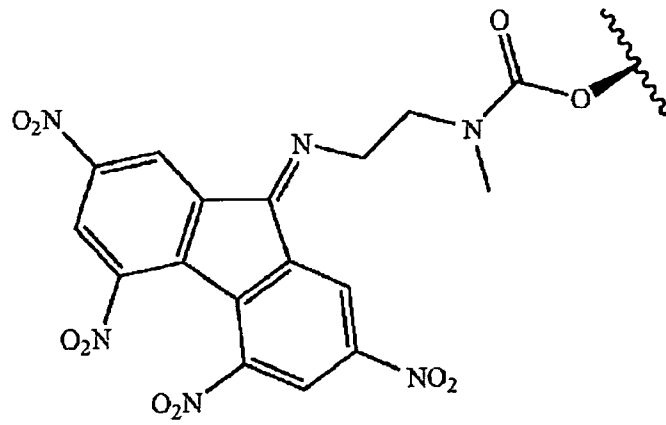
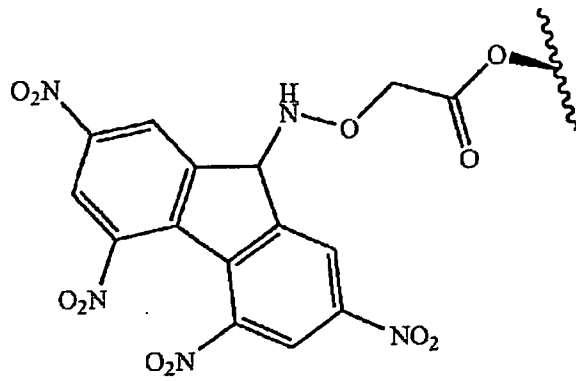


其中  $R^{20}$  為鹵基、烷基或經取代之烷基。

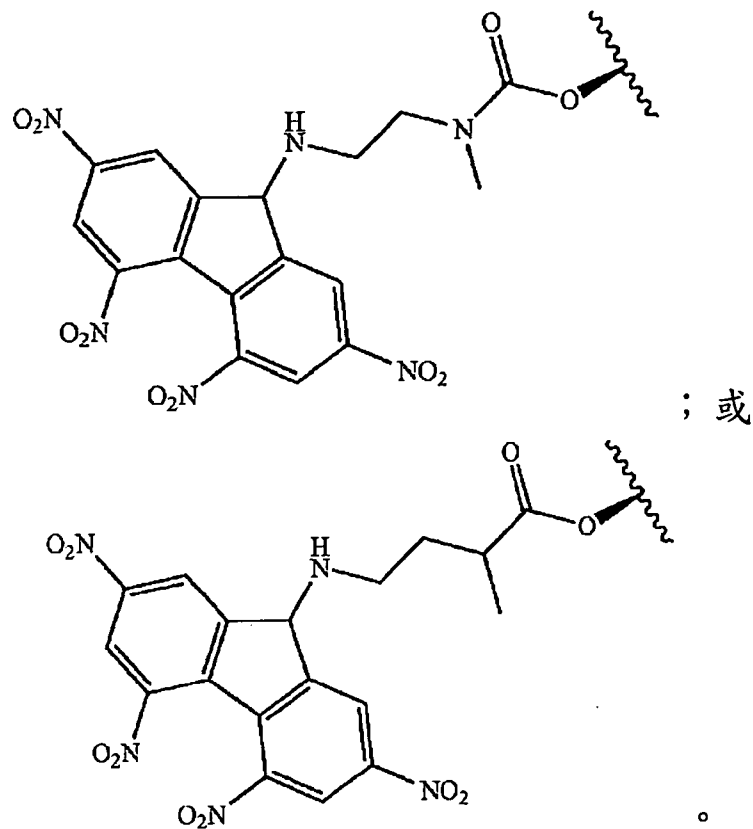
在式(II)之另一較佳實施例中， $R^1Y-(T)_n-X-C(O)O-$  為











某些 CPT 衍生物尤為需要，例如式(II)化合物，其中  $R^2$  為氫； $R^3$  為  $\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^8$  (其中  $R^7$  及  $R^8$  各獨立地為 H、具有 1-6 個碳之烷基、任選地經取代之苯基、羥基低碳烷基、胺基低碳烷基或單烷基胺基低碳烷基或二烷基胺基低碳烷基，或  $R^7$  及  $R^8$  與  $-\text{N}-$  一起表示環胺基-)、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  (其中  $R^{10}$  及  $R^{11}$  各獨立地為氫、低碳烷基、苯基、羥基低碳烷基或胺基低碳烷基，或  $R^{10}$  及  $R^{11}$  與  $-\text{N}-$  一起表示環胺基)或二烷基胺基烷基； $R^4$  為低碳烷氧基、羥基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、胺甲醯氧基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷酸殘基，或  $R^4$  與  $R^5$  一起為亞甲基二氧基； $R^5$  為氫或與  $R^4$  一起為亞甲基二氧基；且  $R^6$  為氫。

更佳地， $R^3$  為  $CH_2NR^7R^8$  (其中  $R^7$  及  $R^8$  各為低碳烷基)， $R^4$  為羥基、烷氧基或烷基羰基氧基，且  $R^5$  為氫。在此化合物之一尤其較佳實施例中， $R^3$  為  $CH_2N(CH_3)_2$  及/或  $R^4$  為羥基。

類似地，較佳式(II)化合物具有以下結構： $R^2$  為氫、低碳烷基或鹵化低碳烷基； $R^3$  為氫或低碳烷基； $R^4$  為低碳烷氧基、羥基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、胺甲醯氧基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基，或  $R^4$  與  $R^5$  一起為亞甲基二氧基； $R^5$  為氫或與  $R^4$  一起為亞甲基二氧基；且  $R^6$  為氫。

較佳地， $R^3$  為氫， $R^4$  為胺甲醯氧基，且  $R^5$  為氫。甚至更佳地， $R^2$  為低碳烷基，尤其為乙基，且  $R^4$  為 4-(1-哌啶基)-1-哌啶基羰基氧基。

在本發明之其他實施例中， $R^2$  為氫且  $R^4$  為 4-(1-哌啶基)-1-哌啶基羰基氧基。

在本發明之其他實施例中， $R^2$  為氫， $R^3$  為氫且  $R^4$  為第三丁氧基羰基氧基。

本發明之另一較佳化合物具有式(II)，其中  $R^2$  為低碳烷基； $R^3$  為氫； $R^4$  為羥基、低碳烷氧基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基或低碳烷基羰基氧基； $R^5$  為氫；且  $R^6$  為氫。

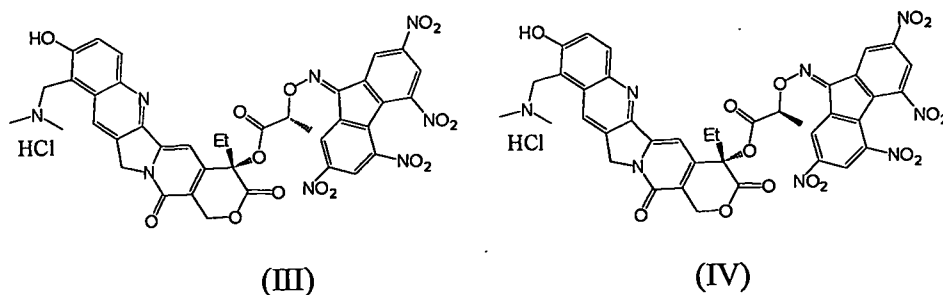
較佳地， $R^2$  為乙基且  $R^4$  為羥基。

本發明之另一較佳化合物具有式(II)，其中  $R^2$ 、 $R^4$ 、

$R^5$  及  $R^6$  為氫且  $R^3$  為胺基或硝基。另一式(II)化合物具有以下取代基： $R^2$  為三低碳烷基或烷基； $R^3$  為氫； $R^4$  為羥基、低碳烷氧基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基、胺甲醯氧基或低碳烷基羰基氧基； $R^5$  為氫；且  $R^6$  為氫。較佳地， $R^2$  為第三丁基二甲基矽烷基且  $R^4$  為羥基。

雖然連接基團 L 可為任選地雜有一或多個氧、硫或氮原子之具有 1 至 8 個碳之任何伸烷基，較佳連接基團為  $(CH_2)_m$  或  $-(T)_n-X-$ ，其中 X 為 O、S、 $-NR-$  或一鍵；T 獨立地為  $CRR'$ ；m 為 0 至 3 之整數；n 為 1 至 3 之整數，且 R 及 R' 各獨立地選自氫、烷基及經取代之烷基。

在另一較佳實施例中，本發明之稱為 TLC388HCl 的喜樹鹼衍生物包含以下異構體：



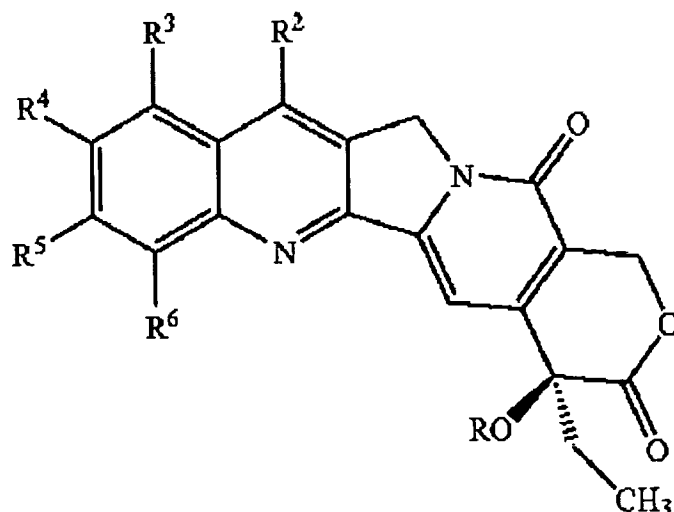
TLC388HCl 為非對映異構體且包含約 2:1 莫耳比之 (S,S) 及 (S,R) 異構體。如本文中所使用，術語「S」或「R」為根據其組態命名光學異構體之方式，而不涉及參照分子，其稱為 R/S 系統。各對掌性中心係根據 Cahn Ingold Prelog 優先規則，基於原子數，根據賦予各配位體優先級之系統

標記為 R 或 S。此系統標記分子中之各對掌性中心(且亦擴展至不包含對掌性中心之對掌性分子)。若化合物具有兩個對掌性中心，則其可標記為例如(S,S)異構體與(S,R)異構體。

本文中所揭示之疏水性 CPT 衍生物係藉由使用各種方法使親電子基團連接於 CPT 之 C<sub>5</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub> 或 C<sub>20</sub> 碳中的任一者，使具有游離羥基或胺基之已知基於喜樹鹼之化合物與適當親電子部分反應來製備。本發明之 CPT 衍生物的製備方法描述於美國專利第 7,875,602 號中，該案以全文引用的方式併入本文中。

在一較佳實施例中，喜樹鹼衍生物選自由 TLC388HCl、TLC1988HCl 及其混合物組成之群。

在另一組實施例中，CPT 衍生物包括式(V)化合物，其揭示於美國專利第 6,350,756 號中，且以全文引用的方式併入本文中。



(V)

其中 R 為  $R^1-O-(CH_2)_m-$ ，m 為 1-10 之整數且  $R^1$  為苯基，任選地經一至五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、甲醯基、低碳烷基羰基、羥基羰基、低碳烷基羰基氧基、苯甲氧基、任選地經取代之哌嗪基、低碳烷氧羰基及低碳烷基羰基胺基；

稠合 2 環、3 環或 4 環雜環系統，任選地經一至五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基及低碳烷基羰基胺基；

1-萘基或 2-萘基，任選地經一至四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基及低碳烷基羰基胺基；

含有一個或兩個氮原子之 5 或 6 員雜環，該環任選地經一個或兩個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基及低碳烷基羰基胺基；

$R^2$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $RC(O)O$  (R 如上文所定義)、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、

鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、三  
 低碳烷基矽烷基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷基羰基胺基、  
 低碳烷基羰基氧基甲基、經取代之乙烯基、1-羥基-2-硝基  
 乙基、烷氧基羰基乙基、胺基羰基、烷基羰基、烷基羰基  
 氧基甲基、苯甲氧基甲基、苯甲基羰基氧基甲基或低碳烷  
 氧基甲基；

$R^3$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $RC(O)O$   
 (R 如上文所定義)、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、  
 鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、  
 $CH_2NR^7R^8$  (其中  $R^7$  及  $R^8$  各獨立地為  $H$ 、具有 1-6 個碳之  
 烷基、任選地經取代之苯基、羥基低碳烷基、胺基低碳烷  
 基或單烷基胺基低碳烷基或二烷基胺基低碳烷基，或  $R^7$   
 及  $R^8$  與  $-N-$  一起表示環胺基-)、 $CH_2R^9$  (其中  $R^9$  為低碳烷  
 氧基、 $CN$ 、胺基低碳烷氧基、單低碳烷基胺基或二低碳烷  
 基胺基低碳烷氧基、低碳烷硫基、胺基低碳烷硫基或單低  
 碳烷基胺基或二低碳烷基胺基低碳烷硫基)或  $NR^{10}R^{11}$  (其  
 中  $R^{10}$  及  $R^{11}$  各獨立地為氫、低碳烷基、苯基、羥基低碳烷  
 基或胺基低碳烷基，或  $R^{10}$  及  $R^{11}$  與  $-N-$  一起表示環胺基)、  
 二烷基胺基烷基、低碳烷基羰基氧基低碳烷基羰基胺基；  
 且

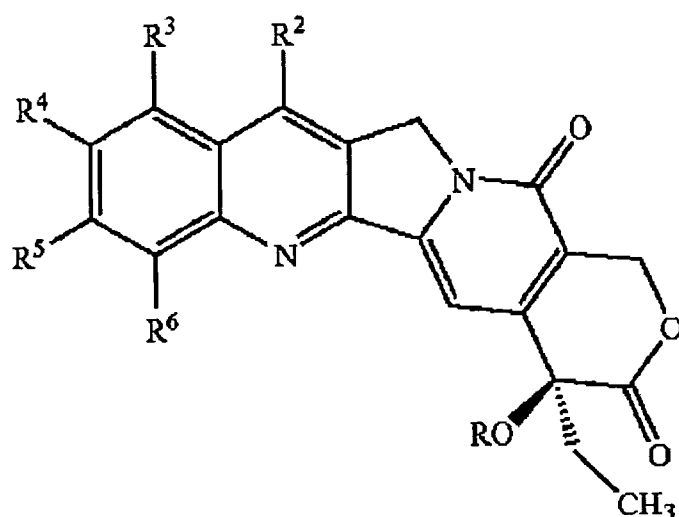
$R^4$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $RC(O)O$   
 (R 如上文所定義)、氰基、硝基、胺基、胺基低碳烷基、  
 鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低  
 碳烷氧羰基、胺甲醯氧基、低碳烷基羰基氧基或低碳烷基

羰基胺基，或  $R^4$  與  $R^5$  一起為亞甲基二氧基；

$R^5$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $RC(O)O$  ( $R$  如上文所定義)、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基或低碳烷基羰基胺基；且

$R^6$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $RC(O)O$  ( $R$  如上文所定義)、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基或低碳烷基羰基胺基。

在另一組實施例中，CPT 衍生物包括式(VI)化合物，其揭示於美國專利第 6,403,604 號中，且以全文引用的方式併入本文中。



(VI)

其中  $R$  為  $R^a R^b N-(CH_2)_m$ ， $m$  為 2，

$R^a R^b$  與  $N$  一起形成(a)在環中具有不超過一個其他氮、

氧或硫原子之 5、6 或 7 員環胺，該環與另一碳環稠合，所得稠合環系統任選地經至多兩個選自以下之取代基取代：低碳烷基、低碳環烷基、羥基低碳烷基、苯基、經取代之苯基(經一至五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羰基、羥基羰基、低碳烷基羰基氧基、苯甲氧基、任選地經取代之哌啶基、低碳烷氧羰基及低碳烷基羰基胺基)、苯甲基、經取代之苯甲基(經一至五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羰基、羥基羰基、低碳烷基羰基氧基、苯甲氧基、任選地經取代之哌啶基、低碳烷氧羰基及低碳烷基羰基胺基)、胺基羰基甲基、低碳烷基胺基羰基甲基、胺基、單低碳烷基胺基或二低碳烷基胺基、環胺基、或任選地經一個或兩個選自由以下組成之群的取代基取代之 5 或 6 員雜環：鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基及低碳烷基羰基胺基；或(b) 5 或 6 員環醯亞胺環；

$R^2$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $RC(O)O$  ( $R$  如上文所定義)、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、三低碳烷基矽烷基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷基羰基胺基、低碳烷基羰基氧基甲基、經取代之乙烯基、1-羥基-2-硝基



乙基、烷氧羰基乙基、胺基羰基、烷基羰基、烷基羰基氧基甲基、苯甲氧基甲基、苯甲基羰基氧基甲基或低碳烷氧基甲基，

$R^3$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $RC(O)O$  (R 如上文所定義)、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、 $CH_2NR^7R^8$  (其中  $R^7$  及  $R^8$  各獨立地為 H—、具有 1-6 個碳之烷基、任選地經取代之苯基、羥基低碳烷基、胺基低碳烷基或單烷基胺基低碳烷基或二烷基胺基低碳烷基，或  $R^7$  及  $R^8$  與—N—一起表示具有不超過一個其他氮、氧或硫原子之飽和 5、6 或 7 員環胺環，其任選地與另一碳環稠合)、 $CH_2R^9$  (其中  $R^9$  為低碳烷氧基、CN、胺基低碳烷氧基、單低碳烷基胺基或二低碳烷基胺基低碳烷氧基、低碳烷硫基、胺基低碳烷硫基或單低碳烷基胺基或二低碳烷基胺基低碳烷硫基)或  $NR^{10}R^{11}$  (其中  $R^{10}$  及  $R^{11}$  各獨立地為氫、低碳烷基、苯基、羥基低碳烷基或胺基低碳烷基，或  $R^{10}$  及  $R^{11}$  與—N—一起表示具有不超過一個其他氮、氧或硫原子之飽和 5、6 或 7 員環胺環，其任選地與另一碳環稠合其任選地與另一碳環稠合)、二烷基胺基烷基、低碳烷基羰基氧基或低碳烷基羰基胺基；且

$R^4$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $RC(O)O$  (R 如上文所定義)、氰基、硝基、胺基、胺基低碳烷基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、胺甲醯氧基、低碳烷基羰基氧基或低碳烷基

羰基胺基，或  $R^4$  與  $R^5$  一起為亞甲基二氧基；

$R^5$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $RC(O)O$  ( $R$  如上文所定義)、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基或低碳烷基羰基胺基；且

$R^6$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $RC(O)O$  ( $R$  如上文所定義)、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基或低碳烷基羰基胺基。

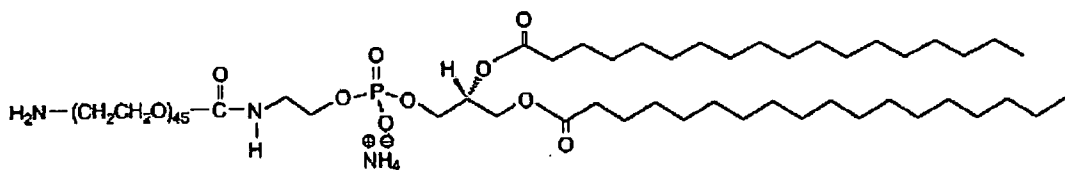
#### 結合 PEG 之磷脂

根據本發明，包含 PEG 部分(較佳分子量為約 1,000 至約 20,000 道爾頓)結合於磷脂部分之結合 PEG 之磷脂用作形成微胞之兩性脂質。將結合 PEG 之磷脂與 CPT 衍生物混合以形成微胞且使 CPT 衍生物或該衍生物之醫藥學上可接受之鹽穩定。較佳地，結合 PEG 之磷脂的 PEG 部分之分子量為約 1,000 至約 10,000 道爾頓。更佳地，結合 PEG 之磷脂的 PEG 部分之分子量為約 2,000 至約 5,000 道爾頓。PEG 部分可為直鏈、分支鏈(包括「樹枝狀」或「星形」)，且可用胺基、羧基、醯基、磺醯基或低碳烷氧基末端衍生化，例如甲氧基聚乙二醇(mPEG)。亦可使用不同類型之 PEG(例如分支鏈 PEG 及直鏈 PEG)的組合。

如本文中所使用之結合 PEG 之磷脂的磷脂部分可包括天然或合成磷脂，例如磷脂醯乙醇胺(諸如二硬脂醯基磷脂醯乙醇胺(DSPE)、二棕櫚醯基磷脂醯乙醇胺(DPPE)、二

油醯基磷脂醯乙醇胺(DOPE)、1-棕櫚醯基-2-油烯基磷脂醯乙醇胺(POPE)及二肉豆蔻醯基磷脂醯乙醇胺(DMPE))；磷脂醯膽鹼(諸如卵黃磷脂醯膽鹼、大豆磷脂醯膽鹼、二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼(DPPC)、二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(DSPC)、二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼(DMPC)及二油醯基磷脂醯膽鹼(DOPC))；磷脂醯絲胺酸；磷脂醯肌醇；鞘磷脂；氫化磷脂(諸如氫化磷脂醯膽鹼(HSPC))；及其類似物；及其組合。如本文中所使用之用於與 PEG 結合之尤其較佳磷脂選自由 DSPE、DPPE、DMPE、DOPE 及 POPE 及其組合組成之群。

在一個實施例中，結合 PEG 之磷脂為 PEG-DSPE 結合物，較佳為甲氧基 PEG-DSPE 結合物，諸如 1,2-二硬脂醯基 - 磷脂醯乙醇胺 - 甲基 - 聚乙二醇 -2000 (mPEG2000-DSPE)。mPEG2000-DSPE 之化學結構展示如下：



### 醫藥組合物

本發明之醫藥組合物包含至少一種 CPT 衍生物或該衍生物之醫藥學上可接受之鹽；及至少一種結合 PEG 之磷脂。該結合 PEG 之磷脂與該疏水性喜樹鹼衍生物或該疏水性喜樹鹼衍生物之醫藥學上可接受之鹽的莫耳比大於約

0.45:1。

### 磷脂與 CPT 之莫耳比

磷脂與 CPT 衍生物之莫耳比在改善醫藥組合物中之 CPT 衍生物的穩定性方面起重要作用。在一較佳實施例中，結合 PEG 之磷脂與 CPT 衍生物以大於約 0.45:1 之莫耳比(脂質:CPT 衍生物)混合。在一更佳實施例中，磷脂與 CPT 衍生物之莫耳比為約 0.60:1 至約 1.00:1 且甚至更佳為約 0.70:1 至約 0.90:1。在其他實施例中，磷脂與 CPT 衍生物之莫耳比大於約 0.75:1，較佳為約 0.75:1 至約 1:00:1。藉由將磷脂與 CPT 衍生物以如本文中所述之莫耳比混合，由此形成之微胞的平均直徑低於約 40 nm，更尤其低於約 20 nm，且甚至更尤其為約 15 nm。

### pH 值調節劑

本發明之醫藥組合物較佳呈酸性。本發明之某些 CPT 衍生物(諸如 TLC388HCl)在鹼性環境中可能不穩定。在一較佳實施例中，本發明之醫藥組合物的 pH 值小於約 4.0。在一更佳實施例中，醫藥組合物之 pH 值為約 3 至約 4。醫藥組合物可含有一或多種 pH 值調節劑以維持酸性 pH 值且使 CPT 衍生物穩定。該 pH 值調節劑可為醫藥學上可接受之任何緩衝液，其包括以下一或多者：草酸、乙二胺四乙酸、順丁烯二酸、天冬胺酸、磷酸鹽、天冬醯胺緩衝液、甘胺酸、丙酮酸、焦磷酸鹽、丙二酸、鄰苯二甲酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸鹽、咪喃羧酸、 $\beta$ -丙胺酸緩衝液、 $\beta$ : $\beta'$ -二甲基戊二酸、甲酸、乳酸、7-胺基丁酸、巴比妥酸

(barbituric acid)、苯甲酸、丁二酸、E-胺基己酸、乙酸、丙酸、蘋果酸、吡啶、組胺酸、卡可酸(cacodylic acid)、碳酸、羥基咪唑、磷酸甘油、乙二胺、咪唑、亞砷酸、2,4,6-三甲吡啶、1-甲基咪唑、2-甲基咪唑或 4-甲基咪唑、正乙基嗎啉、佛羅那(veronal)、巴比妥(barbital)、2,4-二甲基咪唑、嗎啉、正乙基嗎啉、2-胺基-2-甲基-1,3-丙二醇、2-胺基-2-乙基-1,3-丙二醇、二乙醇胺、4-胺基吡啶、絲胺酸、硼酸、氨、乙醇胺、麻黃素、羥脯胺酸、2-胺基-2-甲基-1-丙醇、白胺酸、三甲基、 $\alpha$ -丙胺酸、正丙醇、甲基胺、乙基胺、正丁基胺、三乙基胺、二甲基胺、六亞甲基二胺、哌啶、對甲苯磺酸、參(羥基甲基)胺基甲烷(Tris)、雙甘胺酸、GTA 緩衝液、Good 緩衝液(諸如 MES 緩衝液)、Bis-Tris 緩衝液、ADA 緩衝液、PIPES 緩衝液、ACES 緩衝液、MOPSO 緩衝液、BES 緩衝液、MOPS 緩衝液、TES 緩衝液、HEPES 緩衝液、DIPSO 緩衝液、TAPSO 緩衝液、POPSO 緩衝液、HEPPSO 緩衝液、EPPS 緩衝液、三(羥甲基)甲基甘胺酸(Tricine)緩衝液、N,N-雙(2-羥乙基)甘氨酸(Bicine)緩衝液、TAPS 緩衝液、CHES 緩衝液、CAPSO 緩衝液及 CAPS 緩衝液。較佳地，pH 值調節劑包含以下一或多者：檸檬酸鹽、反丁烯二酸、二乙醇胺、Tris、甘胺酸、乙酸、丁二酸、酒石酸、碳酸、咪唑及順丁烯二酸。

本發明之醫藥組合物可進一步包含至少一種低溫保護劑，諸如甘露糖醇、甘油、右旋糖、蔗糖及/或海藻糖。一種較佳低溫保護劑為甘露糖醇。

在一些實施例中，本發明亦提供一種醫藥組合物，其進一步包含至少一種用於活性成份之醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑、媒劑、介質或組合。

在一個實施例中，醫藥組合物包含 TLC388HCl 或 TLC388 HCL 之醫藥學上可接受之鹽；甲氧基 PEG-DSPE 結合物；及檸檬酸，其中該結合甲氧基 PEG 之磷脂與 TLC388HCl 或 TLC388 HCL 之醫藥學上可接受之鹽以約 0.45:1 至約 0.9:1 之莫耳比混合。

製備微胞之方法為此項技術中已知，諸如甲醇蒸發方法及共沈澱方法。在甲醇蒸發方法中，將如本文中所述之 CPT 衍生物及結合 PEG 之磷脂以適合莫耳比溶解於甲醇中。接著將混合物與適合之緩衝溶液混合且藉由真空蒸發移除甲醇或反之亦然；且任選地將混合物滅菌及/或凍乾。在共沈澱方法中，將如本文中所述之 CPT 衍生物及結合 PEG 之磷脂以適合莫耳比溶解於適合之有機溶劑中；接著將混合物注射至反溶劑中以形成沈澱物且藉由真空乾燥移除該有機溶劑；將由此獲得之粉末溶解於適合之緩衝溶液中；且所得水性溶液任選地藉由過濾及/或凍乾來滅菌。製備詳情描述於以下實例中。

本發明之醫藥組合物可用於抑制罹患癌症病症之個體之癌細胞的方法中。發現本發明之醫藥組合物抑制癌細胞且降低對正常組織或細胞、尤其骨髓細胞之毒性。

#### 抑制癌細胞及治療癌症之方法

本發明之另一態樣係有關抑制或減慢個體之癌細胞

生長的方法，其包含向該個體投與有效量之如本文中所使用之醫藥組合物，藉此減少個體之癌症的症狀及體征。該方法可任選地包括使個體之癌細胞暴露於一或多種抗癌劑之步驟，諸如電離輻射、習知化學療法或靶向癌症療法。

醫藥組合物可組成適合於所選投藥方式之任何形式。較佳地，將醫藥組合物調配用於非經腸投藥，諸如靜脈內、肌肉內、皮下及腹膜內注射。舉例而言，本發明之醫藥組合物可呈凍乾粉末形式且進一步用水性溶液稀釋或復原，諸如無菌水、生理鹽水或其他適合之注射用流體。其他醫學上可接受之投藥途徑包括口服、經皮、直腸或吸入及其類似途徑。

本發明之醫藥組合物或化合物的劑量可由熟習此項技術者根據實施例來確定。涵蓋單位劑量或多次劑量形式，各在某些臨床環境下提供優點。根據本發明，待投與之化合物或醫藥組合物的實際量可根據待治療個體之年齡、體重、病狀及其他共同罹病率而變化，且視醫學專家之判斷力而定。

在一個實施例中，本發明之方法包含共投與醫藥組合物與一或多種抗癌劑，諸如電離輻射、靶向癌症療法(諸如 EGFR 及 VEGF 拮抗劑)或習知化學療法。

習知化學療法之實例包括(但不限於)蒽環黴素抗生素(anthracycline antibiotic)、DNA 合成抑制劑、烷基化劑、抗葉酸劑、代謝抑制劑或其類似物。

蒽環黴素抗生素之實例包括(但不限於)阿黴素

(doxorubicin)、表柔比星(Epirubicin)、米托蒽醌(Mitoxantrone)及其類似物。

DNA 合成抑制劑之實例包括(但不限於)絲裂黴素 C (mitomycin C)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、卡培他濱(capecitabine)、鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)、塞米他(thymitaq)及其類似物。

烷基化劑之實例包括(但不限於)順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、米托蒽醌及其類似物。

代謝抑制劑之實例包括(但不限於)依託泊苷(etoposide)、粗糠柴毒素(rottlerin)及其類似物。

抗葉酸劑之實例包括(但不限於)諾拉曲特(Nolatrexed)及其類似物。

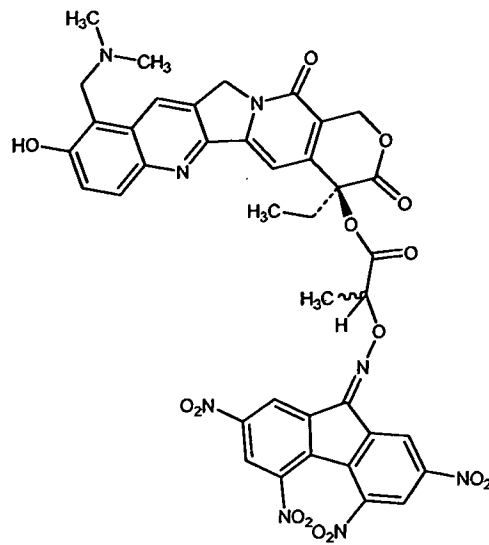
以下實例進一步說明本發明。此等實例僅意欲說明本發明且不理解為具限制性。

## 實例 1：製備喜樹鹼衍生物之醫藥組合物

### 1.1 喜樹鹼衍生物

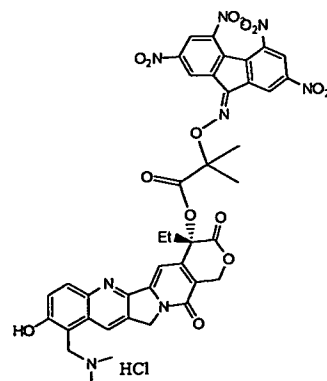
使用具有下式之 TLC388 鹼製備醫藥組合物：





TLC388 鹼之化學名稱為 (*S*)-10-[(二甲基氨基)甲基]-4-乙基-9-羥基-4-O-[(±)-2-(2'',4'',5'',7''-四硝基-9''-亞萸基氨基氧基)丙醯基]-1*H*-哌喃并[3',4':6,7]吲哚嗪并[1,2-*b*]喹啉-3,14-(4*H*,12*H*)-二酮。由於 TLC388 基劑之分子量固定，其為 850.7，因此使用其製備醫藥組合物。此允許以莫耳精確定量 CPT 衍生物。

使用具有下式之 TLC1988HCl 製備 CM1901 及 1903 醫藥組合物：



TLC-1988  
FW = 864.20  
900.18(呈鹽酸鹽形式)

TLC1988HCl 之化學名稱為(S)-10-[(二甲基胺基)甲基]-4-乙基-9-羥基-4-O-[2-甲基-2-(2'',4'',5'',7''-四硝基-9''-亞萸基胺基氧基)丙醯基]-1H-哌喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14-(4H,12H)-二酮單鹽酸鹽。

### 1.2 甲醇蒸發方法

如下文所說明，藉由甲醇蒸發方法製備醫藥組合物：

1. 將如表 1 中所示之各種莫耳比之 TLC388 鹼(或 TLC1988HCl)及 mPEG2000-DSPE 溶解於甲醇中；

2. 將步驟 1 中之混合物中與含有甘露糖醇及酒石酸之緩衝溶液以 1:1 之體積比混合；

3. 藉由真空蒸發，使用旋轉瓶，在 50-55°C 水浴(壓力為 11-21 cm Hg)中移除步驟 2 中之混合物中的甲醇，歷時至少 30 分鐘；

4. 使用 0.22 μm 膜使步驟 3 中之混合物經歷無菌過濾，隨後凍乾以用於後續分析。

以如下順序進行替代性途徑：

1. 將各種莫耳比之 TLC388 鹼(或 TLC1988HCl)及 mPEG2000-DSPE 溶解於甲醇中；

2. 藉由真空蒸發，使用旋轉瓶，在 50-55°C 水浴(壓力為 11-21 cm Hg)中移除步驟 1 中之混合物中的甲醇，歷時至少 30 分鐘；

3. 將步驟 2 中之混合物中與含有甘露糖醇及酒石酸之緩衝溶液以 1:1 之體積比混合；

4. 使用 0.22 μm 膜使步驟 3 中之混合物經歷無菌過

濾，隨後凍乾以用於後續分析。

### 1.3 共沈澱方法

如下文所說明，藉由共沈澱方法製備醫藥組合物：

1A. 將各種莫耳比之 TLC388 基劑及 mPEG2000-DSPE 溶解於適合之有機溶劑中，諸如甲醇；

2A. 將步驟 1A 中之混合物注射至反溶劑中以形成沈澱物；

3A. 使步驟 2A 中之混合物經歷過濾及真空乾燥以移除溶劑，且形成中間粉末；

4A. 將步驟 3A 中之中間粉末溶解於含有甘露糖醇及檸檬酸之緩衝溶液；

5A. 使步驟 4A 中之混合物經歷無菌過濾，隨後凍乾。

### 實例 2：醫藥組合物之溶解性

就微胞尺寸及分佈評估本發明之醫藥組合物的溶解性。

評估具有各種莫耳比之磷脂與 CPT 衍生物的醫藥組合物。研究結果總結於表 1 中。

表 1. 具有各種莫耳比之磷脂與 CPT 衍生物之各種醫藥組合物的特徵。

醫藥組合物	磷脂/CPT 衍生物	尺寸(nm)	PI*
CM317 <sup>a</sup>	0.09/1	67.4	0.364
CM316 <sup>a</sup>	0.29/1	87.2	0.824
CM315 <sup>a</sup>	0.45/1	21.9	0.263
CM314 <sup>a</sup>	0.68/1	13.4	0.105
CM391 <sup>b</sup>	0.46/1	13.2	0.314

CM392 <sup>b</sup>	0.52/1	11.5	0.136
CM386 <sup>b</sup>	0.65/1	15.2	0.142
CM381 <sup>b</sup>	0.71/1	15.1	0.106
CM382 <sup>b</sup>	0.70/1	15.2	0.099
CM387 <sup>b</sup>	0.75/1	15.2	0.106
CM388 <sup>b</sup>	0.85/1	14.8	0.075
CM389 <sup>b</sup>	0.95/1	14.7	0.069
CM390 <sup>b</sup>	1.05/1	15.3	0.118
CM1901 <sup>a</sup>	1.25/1	15.8	0.427
CM1903 <sup>a</sup>	1.5/1	16.4	0.236

a. 藉由甲醇蒸發方法製備醫藥組合物。

b. 藉由共沈澱方法製備醫藥組合物。

\* PI=多分散度(粒子分佈之度量)。高 PI 意謂尺寸分佈寬且低 PI 反映單分散粒徑良好。

醫藥組合物之微胞尺寸(流體動力學直徑)係藉由動態光散射(dynamic light scattering, DLS)，使用 Zetasizer NANO-ZS90，利用 Zetasizer 軟體 6.20 (Malvern Instruments) 來量測。在周圍溫度下用生理鹽水將醫藥組合物稀釋至可提供 50 至 200 kcps 之計數率的濃度。由三次量測獲得 Z 平均直徑。

表 1 中之結果顯示，為獲得小於 40 nm 之微胞尺寸，磷脂與 CPT 衍生物莫耳比最小值大於約 0.45。

另外，用 mPEG2000-DSPE 調配物使 TLC1988HCl 之水溶解度增加至 10 mg/mL。

評估具有各種莫耳比之磷脂與 CPT 衍生物之醫藥組合物的尺寸分佈。結果展示於圖 1 及 2 中。

圖 1 展示 CM315 組合物之尺寸分佈圖。CM315 組合物之微胞尺寸小於 40 nm，且該尺寸分佈圖展示 CM315 組合物具有窄尺寸分佈，其中一個主要峰值在約 15 nm 處。

其根據強度之尺寸分布報導如下表：

	直徑(nm)	強度%	寬度(nm)
Z平均 (d.nm): 15.55	峰值1: 13.61	86.8	3.739
Pdl: 0.324	峰值2: 564.8	7.7	169.9
截距: 0.934	峰值3: 4816	5.5	720.1

結果品質 良好

圖 2 展示 CM316 組合物之尺寸分佈圖。CM316 組合物之微胞尺寸超過 40 nm，且該尺寸分佈圖展示具有多個峰值之寬尺寸分佈。主要峰值在大於 200 nm 處。其根據強度之尺寸分布報導如下表：

	直徑(nm)	強度%	寬度(nm)
Z平均 (d.nm): 75.99	峰值1: 372.5	41.1	152.3
Pdl: 0.841	峰值2: 12.73	28.8	2.702
截距: 0.942	峰值3: 3351	25.3	1159

結果品質 不良-參見結果品質報導

此等結構顯示磷脂與 CPT 衍生物莫耳比大於約 0.45 之醫藥組合物具有小於 40 nm 之微胞尺寸及較窄尺寸分佈。

### 實例 3：pH 值調節劑及 pH 值對穩定性之作用

已知 TLC388 HCl 及 TLC1988HCl 在鹼性條件下不穩定。對各種 pH 值調節劑及 pH 值進行評估以判定適合於醫藥組合物之 pH 值範圍及 pH 值調節劑。

將酒石酸或檸檬酸添加至醫藥組合物中且在 40°C 下培育混合物 2 週。培育 2 週後醫藥組合物之穩定性總結於

表 2-4 中。

表 2. pH 值調節劑及 pH 值對醫藥組合物之穩定性的作用

醫藥組合物	賦形劑	pH 值	在 40°C 下 2 週	
			之穩定性 藥物% <sup>c</sup>	尺寸(nm)
CM314-3 <sup>a</sup>	1.2%甘露糖醇及	2.95	96%	424.0
CM314-4 <sup>a</sup>	0.5%酒石酸/NaOH	3.78	75%	260.0
CM348-3 <sup>b</sup>	5%甘露糖醇及	3.10	93%	16.0
CM348-4 <sup>b</sup>	0.2%酒石酸/	4.00	86%	15.6
CM348-5 <sup>b</sup>	NaOH	5.01	76%	180.0
CM347-3 <sup>b</sup>	5%甘露糖醇及	3.14	92%	24.5
CM347-4 <sup>b</sup>	0.2%檸檬酸/	3.99	85%	14.6
CM347-5	NaOH	4.94	78%	225.0
CM381 <sup>b</sup>	1.5%甘露糖醇及	3.0	99%	15.2
CM382 <sup>b</sup>	0.1%檸檬酸/ NaOH	3.5	97%	15.0
CM1901 <sup>a</sup>	2%甘露糖醇及	2.5~3.5	N/A	N/A
CM1903 <sup>a</sup>	0.2%酒石酸/NaOH	2.5~3.5	N/A	N/A

- a. 藉由甲醇蒸發方法製備醫藥組合物。  
 b. 藉由共沈澱方法製備醫藥組合物。  
 c. 剩餘 TLC388 鹼相對於初始含量之百分比。

表 3：CM381 組合物(1.5%甘露糖醇 + 0.08%檸檬酸鈉，  
PEG 磷脂/TLC388=0.71)之加速穩定性評估

CM381	初始	40±2°C 14 天	28 天
餅之外觀	淺黃色餅	淺黃色餅	淺黃色餅
透明度	澄清	澄清	澄清
pH 值	3.10	3.11	3.30
尺寸(nm)	15.1	15.2	15.2
分佈(PdI)	0.106	0.064	0.037
濃度(mg/mL)	8.61	8.57	8.61

剩餘藥物(%) <sup>a</sup>	100.0%	99.5%	100.0%
<sup>a</sup> 剩餘 TLC388 相對於 TLC388 初始含量的百分比			

表 4: CM382 組合物(1.5%甘露糖醇+0.11%檸檬酸鈉, PEG 磷脂/TLC388=0.7)之加速穩定性評估。

CM382	初始	40±2°C	
		14 天	28 天
餅之外觀	淺黃色餅	淺黃色餅	淺黃色餅
透明度	澄清	澄清	澄清
pH 值	3.56	3.58	3.61
尺寸(nm)	15.2	15.0	15.1
分佈(PdI)	0.099	0.085	0.069
濃度(mg/mL)	8.61	8.42	8.44
剩餘藥物(%) <sup>a</sup>	100.0%	97.8%	98.0%

<sup>a</sup> 剩餘 TLC388 相對於 TLC388 初始含量的百分比。

結果顯示適合於本發明之醫藥組合物的 pH 值範圍低於約 pH 4.0。另外，檸檬酸及酒石酸為適合於本發明之醫藥組合物的 pH 值調節劑。

#### 實例 4：細胞毒性分析

##### 4.1 細胞株及培養條件

將人類肝癌細胞株 Hep3B、HepG2、HepG2/2.2.15、Huh-7 及 Sk-Hep-1，人類神經膠母細胞瘤細胞株 RG-2，及人類前列腺癌細胞株 DU145 維持於 DMEM(HyClone Laboratories, Logan, Utah, USA) 中。將人類前列腺癌細胞株 LNCap 維持於 RPMI-1640 培養基(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) 中。培養基補充有 10%熱滅活胎牛血清(HyClone Laboratories, Logan, Utah, USA)、1%青黴素/鏈黴素

(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)、1 mM 丙酮酸鈉(HyClone Laboratories, Logan, Utah, USA)及 1 mM L-麩醯胺酸(HyClone Laboratories, Logan, Utah, USA)。將人類前列腺癌細胞株 PC-3 維持於漢氏(Ham's) F-12K 培養基(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)中，該培養基具有所述相同補充劑，除了將胎牛血清濃度降低至 7 體積%。癌細胞在 37°C 下在含有 5% CO<sub>2</sub> 之含濕氣培育箱(Nuaire, USA)中維持。

#### 4.2 磺醯羅丹明 B (Sulforhodamine B) 分析(SRB 分析)

使用 SRB 分析量測癌細胞生存力。用 1×PBS 沖洗培養盤孔中之癌細胞且用 1×胰蛋白酶-EDTA (Invitrogen, Carlsbad, CA)處理。添加培養基以稀釋胰蛋白酶-EDTA。藉由離心收貨分離之癌細胞且懸浮於 1 ml 培養基中。將 10 μl 細胞懸浮液分散於計數腔室且用顯微鏡測定細胞密度。將 198 μl 懸浮液中之細胞以每孔適當細胞密度接種於 96 孔細胞培養盤(Nunc, Rochester, NY)上且在細胞培養培育箱中培育隔夜。

#### 4.3 測試組合物

評估以下 CPT 衍生物醫藥組合物之抗癌活性：

1. TLC388 HCl，非水溶性 CPT 衍生物(獲自 ScinoPharm Taiwan Ltd., Taiwan)；
2. 拓朴替康(Topotecan)，水溶性 CPT 衍生物且用作陽性對照物(購自 Wuhan Yuancheng Technology Development Co., Ltd, China)；且



3. Lipotecan<sup>®</sup> (表 1 中之 CM382 組合物，包含 0.7 莫耳比之結合 PEG 之磷脂及 CPT 衍生物)。

將 TLC388 HCl 及拓朴替康溶解於 DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)中且用 5 mM 檸檬酸 (J.T. Baker, NJ, USA)稀釋至所需濃度。用無菌 ddH<sub>2</sub>O 溶解 Lipotecan<sup>®</sup>且用 5 mM 檸檬酸稀釋至所需濃度。

配置中間培養盤用於藥物稀釋。將 5 mM 檸檬酸用於游離 TLC388 HCl 及拓朴替康稀釋且將 ddH<sub>2</sub>O 用於 Lipotecan<sup>®</sup>稀釋。接著將以下濃度之 2  $\mu$ l 游離 TLC388 HCl 或 Lipotecan<sup>®</sup>添加至細胞中：0、0.0008、0.003、0.012、0.049、0.195、0.781、3.125、12.5 及 50  $\mu$ mol/ml。各濃度按一式三份測試且在 37°C 下與癌細胞一起培育 24 小時、48 小時及 72 小時。在此測試中 DMSO 之最高濃度為 0.05%。

在培育期結束時，藉由添加 50  $\mu$ l 50%(w/v)冷 TCA (Sigma, St Louis, MO, USA)直至 10% TCA 之最終濃度來固定細胞且在 4°C 下進一步培育 60 分鐘。丟棄上清液，且用無菌水洗滌培養盤五次並風乾。隨後將 100  $\mu$ l 含 0.4%(w/v)磺醯羅丹明 B (SRB, Sigma, St.Louis, MO, USA)於 1%乙酸 (Fluka, Seelze, Germany)中之溶液添加至各孔中且在室溫下培育 30 分鐘。染色後，利用 1%乙酸移除未結合之染料且再次使培養盤風乾。用 100  $\mu$ l 10 mM trizma 鹼(Bioshop, Burlington, ON, Canada)溶解各孔中結合之染料，且在 540 nm 下使用自動讀盤器 (Anthos 2001, Anthos Labtec

Instrument)量測吸光度。

#### 4.3 資料分析

利用 SigmaPlot 10.0 軟體及 Microsoft® Excel 2002 分析圖及資料。

#### 4.4 結果

表 5 及 6 展示 Lipotecan®、TLC388 HCl 及拓朴替康之 50%抑制性濃度(IC<sub>50</sub>)值以及增強因子(IC<sub>50</sub> TLC388 HCl/IC<sub>50</sub> Lipotecan®)。

表 5. Lipotecan®、TLC388 HCl 及拓朴替康抵抗所選癌細胞株之活體外細胞毒性作用

細胞株	培育時間	IC <sub>50</sub> (μM)			比率
		拓朴替康	TLC388 HCl	Lipotecan®	
人類肝癌					
HepG2	24 小時	57.45	26.27	3.69	7.12
	48 小時	2.73	2.33	0.20	11.65
	72 小時	0.686	0.71	0.08	8.88
HepG2/2.2.15	24 小時	> 50	31.49	3.37	9.34
	48 小時	63.1	19.36	1.15	16.83
	72 小時	0.58	0.73	0.29	2.5
Huh-7	24 小時	65.3	30.33	1.23	24.66
	48 小時	5.05	4.41	0.43	10.26
	72 小時	2.8	3.45	0.29	11.9
Hep3B	24 小時	> 50	2.98	3.02	0.99
	48 小時	64.58	0.93	0.69	1.35
	72 小時	0.2	0.18	0.08	2.25
Sk-Hep-1	24 小時	74.89	5.50	1.50	3.67
	48 小時	12.46	3.90	1.90	2.05
	72 小時	2.10	0.34	0.16	2.13
前列腺癌					
DU145	24 小時	2.25	3.07	0.17	18.06

LNCap	72 小時	0.58	0.78	0.06	13
	24 小時	14.93	8.17	8.63	0.95
	48 小時	6.15	1.38	1.44	0.96
PC-3	72 小時	2.59	0.35	0.23	1.52
	24 小時	130.63	23.35	3.21	7.27
	48 小時	18.12	6.73	1.07	6.29
	72 小時	3.58	3.68	0.47	7.83
結腸癌					
HCT116	72 小時	0.003	0.001	0.27	0.004
HT29	72 小時	0.038	0.0006	0.52	0.001

註釋：計算 IC<sub>50</sub> 比率以指示 TLC388 HCl 相對於 Lipotecan<sup>®</sup> 之細胞毒性增強 (IC<sub>50</sub> TLC388 HCl / IC<sub>50</sub> Lipotecan<sup>®</sup>)。

表 6. Lipotecan<sup>®</sup>、TLC388 HCl 及拓朴替康對 RG-2 神經膠質瘤細胞株之活體外細胞毒性作用。

細胞株	培育時間	IC <sub>50</sub> (μM)			比率*
		拓朴替康	TLC388 HCl	Lipotecan <sup>®</sup>	
RG-2	24 小時	7.23	7	1.23	5.7
	48 小時	2.78	2.1	0.53	4
	72 小時	3	2.12	0.24	8.8

\*註釋：計算 IC<sub>50</sub> 比率以指示 TLC388 HCl 相對於 Lipotecan<sup>®</sup> 之細胞毒性增強 (IC<sub>50</sub> TLC388 HCl / IC<sub>50</sub> Lipotecan<sup>®</sup>)

如表 5 及 6 中所示，Lipotecan<sup>®</sup> 抑制肝癌、前列腺及神經膠質瘤細胞比 TLC388 HCl 更有效。另外，Lipotecan<sup>®</sup> 有效抑制結腸癌細胞。

#### 實例 5：骨髓抑止評估

活體外評估醫藥組合物對人類骨髓細胞之作用。

方案：在含有重組 rhSCF (50 ng/mL)、rhIL-3 (10 ng/mL)、rhGM-CSF (10 ng/mL) 及 rhEpo (3 U/mL) 之基於甲

基纖維素之培養基(R&D Systems)中配置紅血球系(CFU-E、BFU-E)、粒細胞-單核細胞(CFU-GM)及多潛能系(CFU-GEMM)之細胞群落祖細胞。

用 DMSO 稀釋 TLC388 HCl 及拓朴替康且用無菌水稀釋 Lipotecan® 以提供適當工作儲備濃度。隨後將此等工作儲備溶液添加至上述基於甲基纖維素之群落分析培養基中。群落分析培養基以每個培養基  $2 \times 10^4$  個細胞、按一式三份配置。

在 37°C 下在 5% CO<sub>2</sub> 中培育複製培養基 14-16 天。此時間後，由高級科學工作者根據尺寸及形態來評估培養基中之所得群落。

圖 3 展示 TLC388HCl、拓朴替康及 Lipotecan® (TLC388 HCl 組合物)對人類紅血球系及骨髓祖細胞之毒性。游離 TLC388 HCl 之 IC<sub>50</sub> 值對於紅血球系群落形成細胞(CFC)為 9.3 nM 且對於骨髓 CFC 為 9.8 nM。拓朴替康之 IC<sub>50</sub> 值對於紅血球系 CFC 為 11.8 nM 且對於骨髓 CFC 為 8.7 nM。Lipotecan® 之 IC<sub>50</sub> 值對於紅血球系 CFC 為 12.5 nM 且對於骨髓 CFC 為 11.5 nM。結果顯示 Lipotecan® 對人類紅血球系及骨髓祖細胞之毒性作用低於游離 TLC388 HCl 及拓朴替康。

此資料指示本發明之 Lipotecan® 組合物對各種癌細胞株(諸如肝癌、前列腺癌及神經膠質瘤細胞株)具有增強之抗癌作用，且對骨髓細胞(諸如紅血球系及骨髓 CFC)之毒性較低。

當範圍在本文中用於物理性質(諸如分子量)或化學性質(諸如化學式)時，意欲包括其中範圍特定實施例之所有組合及子組合。

熟習此項技術者應瞭解，可對本發明之較佳實施例作出許多變化及修改而該等變化及修改不悖離本發明之精神。因此，希望隨附申請專利範圍涵蓋屬於本發明之真實精神及範疇內的所有該等等效變化。

#### 【圖式簡單說明】

圖 1 展示 CM315 組合物之尺寸分佈。

圖 2 展示 CM316 組合物之尺寸分佈。

圖 3 展示游離 TLC388 HCl、拓朴替康及 Lipotecan<sup>®</sup> 對人類造血祖細胞之毒性作用。

#### 【主要元件符號說明】

無

## 七、申請專利範圍：

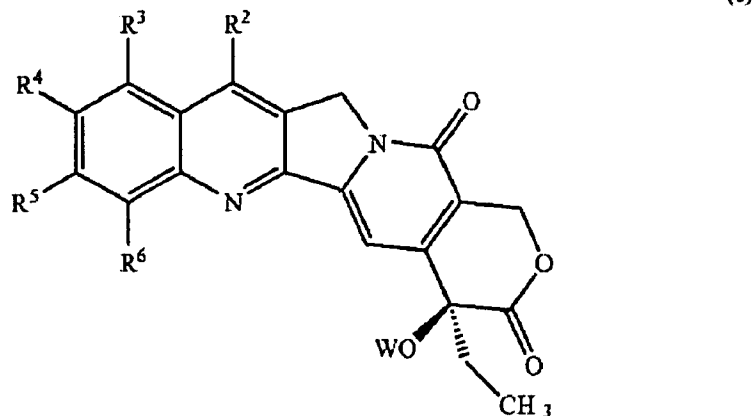
1. 一種醫藥組合物，其包含：

至少一種疏水性喜樹鹼衍生物或該衍生物之醫藥學上可接受之鹽；及

至少一種結合聚乙二醇(PEG)之磷脂；

其中該結合 PEG 之磷脂與該疏水性喜樹鹼衍生物或該疏水性喜樹鹼衍生物之該醫藥學上可接受之鹽的莫耳比大於約 0.45:1。

2. 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該疏水性喜樹鹼衍生物包含至少一種式(I)化合物：



或該衍生物之醫藥學上可接受之鹽；

其中：

W 為烷基-C(O)- 或 R<sup>1</sup>Y-L-C(O)，其限制條件為當 W 為烷基-C(O)- 時，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 或 R<sup>6</sup> 中之至少一者為硝基；

L 為一鍵或直鏈伸烷基(C<sub>1-8</sub>)，任選地經低碳烷基或經取代之低碳烷基取代，其中該直鏈伸烷基之一或兩個亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)單元任選地經 O、S 或 NH 置換；

Y 為 =NO-、-N(H)O-、=N-、-NR-、O、S 或一鍵；

R 為 H、烷基或經取代之烷基；

$R^1$  為任選地經取代之碳環、雜環或稠合 2、3 或 4 環雜環；

$R^2$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY$ 、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、三低碳烷基矽烷基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基、O-醯、經取代之低碳烷基胺基甲基、低碳烷基羰基胺基、低碳烷基羰基氧基甲基、任選地經取代之低碳烷基羰基氧基甲基、經取代之乙烯基、1-羥基-2-硝基乙基、烷氧羰基乙基、胺基羰基、烷基羰基、苯甲氧基甲基、苯甲基羰基氧基甲基、低碳烷基亞胺基甲基或低碳烷氧基甲基；

$R^3$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、 $CH_2NR^7R^8$  (其中  $R^7$  及  $R^8$  各獨立地為 H、具有 1-6 個碳之烷基、任選地經取代之苯基、羥基低碳烷基、胺基低碳烷基或單烷基胺基低碳烷基或二烷基胺基低碳烷基，或  $R^7$  及  $R^8$  與  $-N-$  一起表示環胺基-)、 $CH_2R^9$  (其中  $R^9$  為低碳烷氧基、氰基、胺基低碳烷氧基、單低碳烷基胺基或二低碳烷基胺基低碳烷氧基、低碳烷硫基、胺基低碳烷硫基，或單或二低碳烷基胺基低碳烷硫基)、 $NR^{10}R^{11}$  (其中  $R^{10}$  及  $R^{11}$  各獨立地為氫、低碳烷基、苯基、羥基低碳烷基或胺基低碳烷基，或

$R^{10}$  及  $R^{11}$  與--N--一起表示環胺基)、三烷基矽烷基、二烷基胺基烷基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基或低碳烷基羰基胺基，或  $R^3$  與  $R^4$  一起為呋喃、二氫呋喃或 1,4-噁嗪-2-酮；且

$R^4$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、胺基低碳烷基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、胺甲醯氧基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基，或低碳烷基羰基胺基，或  $R^4$  與  $R^3$  一起為呋喃、二氫呋喃或 1,4-噁嗪-2-酮，或  $R^4$  與  $R^5$  一起為亞甲基二氧基；

$R^5$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、三烷基矽烷基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基，或低碳烷基羰基胺基，或  $R^5$  與  $R^4$  一起為亞甲基二氧基；

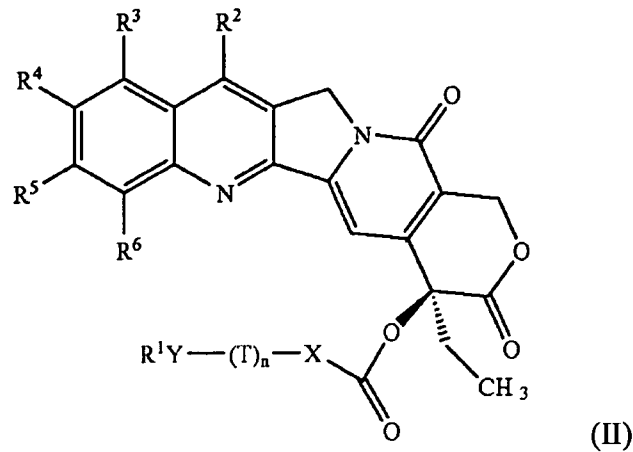
$R^6$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基，或低碳烷基羰基胺基；且

$R^Q$  為任選地經取代之碳環、雜環或稠合 2、3 或 4 環



雜環。

3. 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該疏水性喜樹鹼衍生物包含至少一種式(II)化合物：



或該衍生物之醫藥學上可接受之鹽；

其中：

X 為 O、S、—NR— 或一鍵；

Y 為 =NO—、—N(H)O—、=N—、—NR—、O、S，或共價鍵；

T 獨立地為 CRR'；

R 及 R' 各獨立地選自氫、C<sub>1-4</sub> 烷基及經取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基；

n 為 0 至 8 之整數；

R<sup>1</sup> 為任選地經取代之雜環、芳基或雜芳基；其限制條件為當 X 為一鍵或 CH<sub>2</sub> 且 n 為 1、2 或 3 時，則 Y 在鍵結於 R<sup>1</sup> 時不為氧；且其限制條件為當 X 為一鍵或 CH<sub>2</sub>，n 為 1、2 或 3，且 R<sup>1</sup> 為含有至少一個氮原子之雜環時，則 Y 不直接鍵結於該氮原子；

R<sup>2</sup> 為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、R<sup>Q</sup>Y-L-C(O)O—、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低

碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、三低碳烷基矽烷基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基、低碳烷基羰基胺基、低碳烷基羰基氧基甲基、經取代之低碳烷基羰基氧基甲基、經取代之乙烯基、1-羥基-2-硝基乙基、烷氧羰基乙基、胺基羰基、烷基羰基、烷基羰基氧基甲基、苯甲氧基甲基、苯甲基羰基氧基甲基、低碳烷基亞胺基甲基或低碳烷氧基甲基；

$R^3$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、 $CH_2NR^7R^8$  (其中  $R^7$  及  $R^8$  各獨立地為 H、具有 1-6 個碳之烷基、任選地經取代之苯基、羥基低碳烷基、胺基低碳烷基或單烷基胺基低碳烷基或二烷基胺基低碳烷基，或  $R^8$  與  $-N-$  一起表示環胺基-)、 $CH_2R^9$  (其中  $R^9$  為低碳烷氧基、CN、胺基低碳烷氧基、單低碳烷基胺基或二低碳烷基胺基低碳烷氧基、低碳烷硫基、胺基低碳烷硫基，或單或二低碳烷基胺基低碳烷硫基)、 $NR^{10}R^{11}$  (其中  $R^{10}$  及  $R^{11}$  各獨立地為氫、低碳烷基、苯基、羥基低碳烷基或胺基低碳烷基，或  $R^{10}$  及  $R^{11}$  與  $-N-$  一起表示環胺基)、三烷基矽烷基、二烷基胺基烷基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷糖殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基或低碳烷基羰基胺基，或  $R^3$  與  $R^4$  一起為呋喃、二氫呋喃或 1,4-噁嗪-2-酮；

$R^4$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、胺基低碳烷基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、胺甲醯氧基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷酸殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基，或低碳烷基羰基胺基，或  $R^4$  與  $R^5$  一起為亞甲基二氧基；

$R^5$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷酸殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基，或低碳烷基羰基胺基；且

$R^6$  為氫、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $R^QY-L-C(O)O-$ 、氰基、硝基、胺基、三烷基矽烷基、鹵化低碳烷基、鹵化低碳烷氧基、羥基羰基、甲醯基、低碳烷氧羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧羰基氧基、糖殘基、磷酸殘基、O-醜、經取代之低碳烷基胺基甲基，或低碳烷基羰基胺基；且  $R^Q$  為任選地經取代之雜環、芳基或雜芳基，或  $R^1Y$  一起形成環胺或醯亞胺環。

4. 如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合物，其進一步包含至少一種 pH 值調節劑。

5. 如請求項 4 之醫藥組合物，其中該 pH 值調節劑為酒石酸。

6. 如請求項 4 之醫藥組合物，其中該 pH 值調節劑為

檸檬酸。

7. 如請求項 1 之醫藥組合物，其進一步包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

8. 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該疏水性喜樹鹼衍生物為選自由以下組成之群的化合物：TLC388HCl；TLC1988HCl；及其混合物。

9. 如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合物，其中該結合 PEG 之磷脂與該疏水性喜樹鹼衍生物或該疏水性喜樹鹼衍生物之該醫藥學上可接受之鹽的莫耳比為約 0.60:1 至約 1.00:1。

10. 如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合物，其中該結合 PEG 之磷脂與該疏水性喜樹鹼衍生物或該疏水性喜樹鹼衍生物之該醫藥學上可接受之鹽的莫耳比為約 0.70:1 至約 0.90:1。

11. 如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之 pH 值小於約 4。

12. 如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合物，其中該結合 PEG 之磷脂包含分子量為約 1,000 至約 20,000 道爾頓之 PEG 部分結合於磷脂部分。

13. 如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合物，其中該結合 PEG 之磷脂為 PEG-DSPE 結合物。

14. 如請求項 13 之醫藥組合物，其中該 PEG-DSPE 結合物為甲氧基 PEG-DSPE 結合物。

15. 如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組合物，其中該

疏水性喜樹鹼衍生物或該疏水性喜樹鹼衍生物之該醫藥學上可接受之鹽及結合 PEG 之磷脂形成尺寸小於約 40 nm 之微胞。

16. 一種複數微胞，其中該等微胞各包含如請求項 1 之醫藥組合物。

17. 如請求項 16 之複數微胞，其進一步包含至少一種 pH 值調節劑。

18. 如請求項 17 之複數微胞，其中該 pH 值調節劑為酒石酸。

19. 如請求項 17 之複數微胞，其中該 pH 值調節劑為檸檬酸。

20. 如請求項 16 之複數微胞，其進一步包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

21. 如請求項 16 之複數微胞，其中該疏水性喜樹鹼衍生物係選自由以下組成之群：TLC388HCl；TLC1988HCl；及其混合物。

22. 如請求項 16 之複數微胞，其中該結合 PEG 之磷脂與該疏水性喜樹鹼衍生物或該疏水性喜樹鹼衍生物之該醫藥學上可接受之鹽的莫耳比為約 0.60:1 至約 1.00:1。

23. 如請求項 16 之複數微胞，其中該結合 PEG 之磷脂與該疏水性喜樹鹼衍生物或該疏水性喜樹鹼衍生物之該醫藥學上可接受之鹽的莫耳比為約 0.70:1 至約 0.90:1。

24. 如請求項 16 之複數微胞，其中該醫藥組合物之 pH 值小於約 4。

25. 如請求項 16 之複數微胞，其中該結合 PEG 之磷脂包含分子量為約 1,000 至約 20,000 道爾頓之 PEG 部分並結合於磷脂部分。

26. 如請求項 16 之複數微胞，其中該結合 PEG 之磷脂為 PEG-DSPE 結合物。

27. 如請求項 26 之複數微胞，其中該 PEG-DSPE 結合物為甲氧基 PEG-DSPE 結合物。

28. 如請求項 16 之複數微胞，其中該等微胞之尺寸小於約 40 nm。

29. 一種醫藥組合物，其包含：

至少一種選自由 TLC388HCl 或 TLC388 HCl 之醫藥學上可接受之鹽組成之群的化合物；

甲氧基 PEG-DSPE 結合物；及  
檸檬酸；

其中該結合甲氧基 PEG 之磷脂與該 TLC388HCl 或 TLC388 HCl 之醫藥學上可接受之鹽的莫耳比為約 0.45: 1 至約 0.9:1。

30. 如請求項 29 之醫藥組合物，其進一步包含至少一種 pH 值調節劑。

31. 如請求項 29 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之 pH 值小於約 4。

八、圖式：

根據強度之尺寸分佈

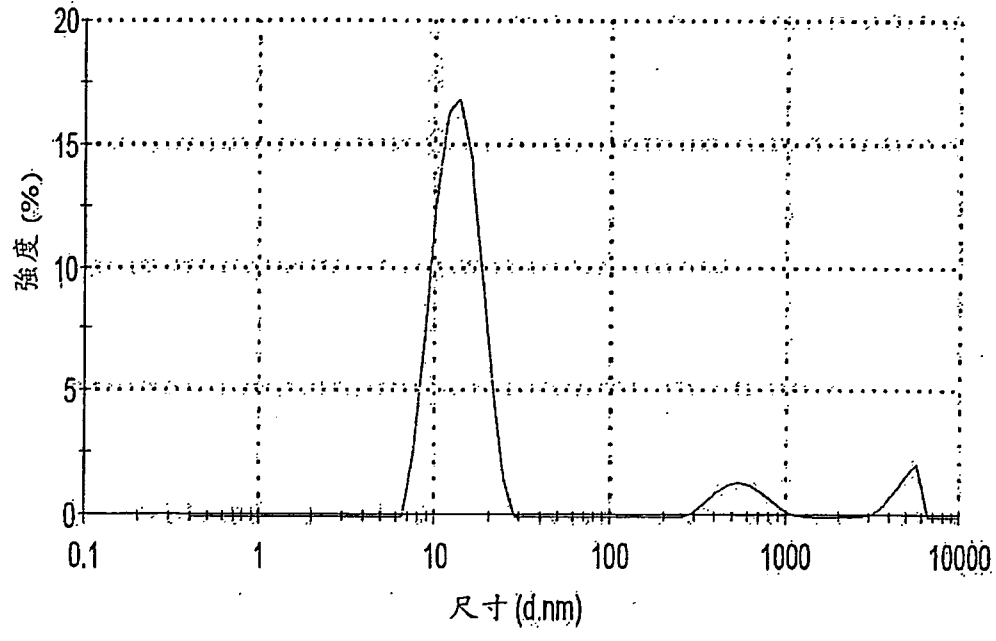


圖1

根據強度之尺寸分佈

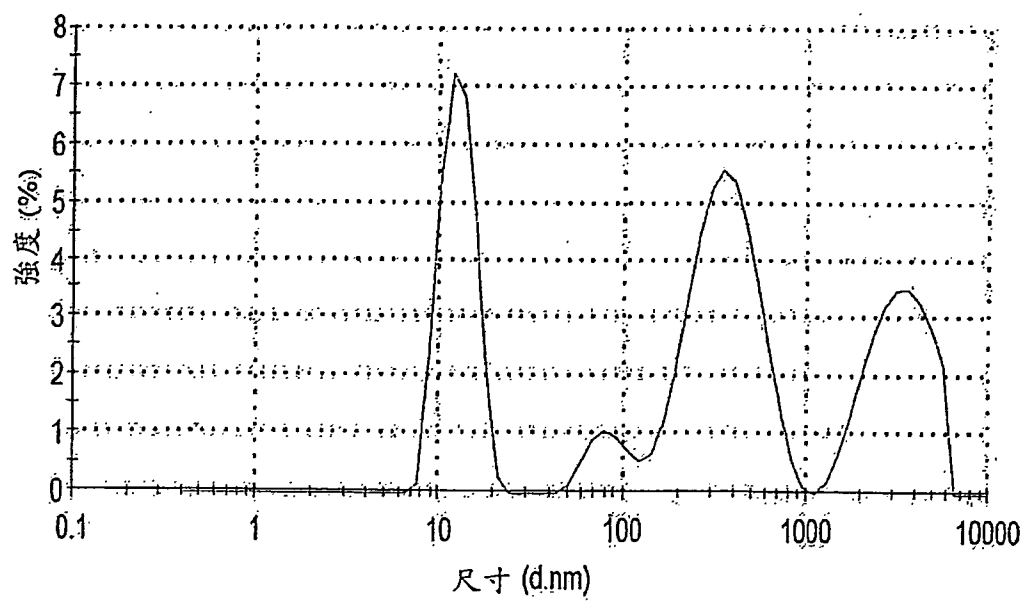


圖2



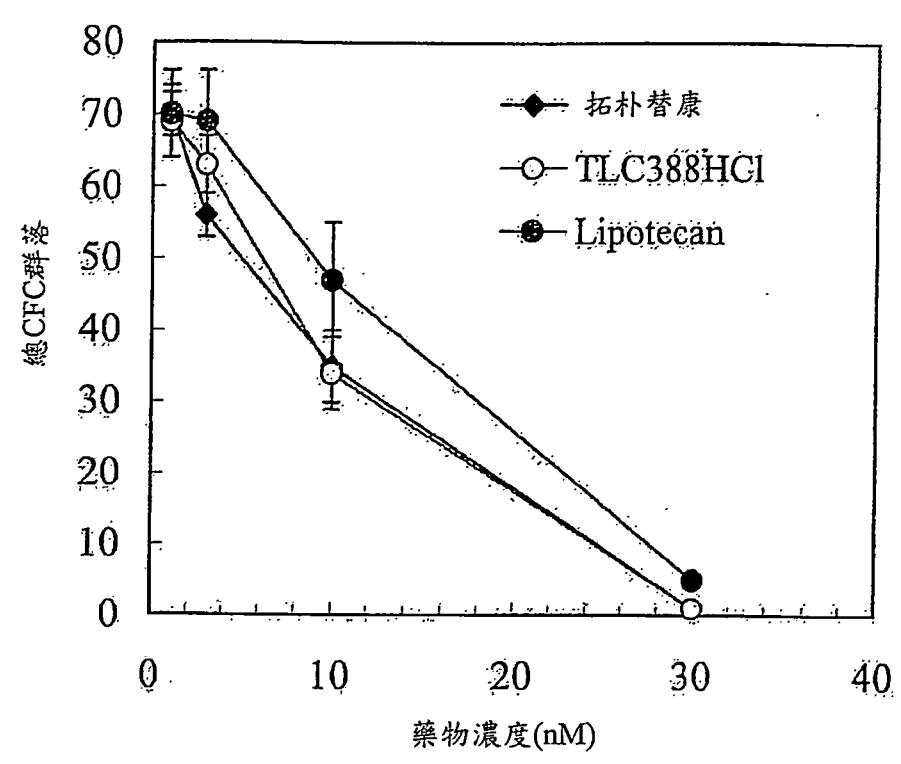


圖3