

【11】證書號數：I459975

【45】公告日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 11 日

【51】Int. Cl. : A61K9/10 (2006.01) A61K47/48 (2006.01)
 C08G65/332 (2006.01) A61K33/24 (2006.01)
 A61P35/00 (2006.01)

發明

全 8 頁

【54】名稱：含梳狀共聚物微胞的醫藥組合物、及其製造方法、用途

PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH A COMB POLYMERIC
 MICELLE, PRODUCTION METHOD AND USE OF THE COMPOSITION

【21】申請案號：102142108 【22】申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 19 日

【72】發明人：王麗芳 (TW) WANG, LI FANG；陳喧應 (TW) CHEN, HSUAN YING；巫佩玲 (TW) WU, PEI LING

【71】申請人：高雄醫學大學 KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY
 高雄市三民區十全一路 100 號

【74】代理人：葉大慧

【56】參考文獻：

CN 102395378A

Lee SC, et al. "pH-Induced Reversible Complexation of Poly (ethylene glycol) and Poly(ϵ -caprolactone)-b-poly(methacrylic acid) Copolymer Micelles" *Macromolecules* 2005;38(22):9291-9297

Chang L, et al. "pH-sensitive nanoparticles prepared from amphiphilic and biodegradable methoxy poly(ethylene glycol)-block-(polycaprolactone-graft-poly(methacrylic acid)) for oral drug delivery" *Polymer Chemistry* 2013;4:1430-1438 [First published online 26 Nov 2012]

審查人員：楊婷雅

[57]申請專利範圍

1. 一種醫藥組合物，係包括：一微胞，係一梳狀共聚物自組裝形成的，該梳狀共聚物含有聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)、聚己內酯(poly- ϵ -caprolactone, PCL)、及聚甲基丙烯酸(polymethacrylic acid, PMAA)，而該聚己內酯係嵌段連結至該聚乙二醇，該聚甲基丙烯酸係接枝連結至該聚己內酯；以及一過渡金屬化合物藥物，係共價連結於該梳狀共聚物的聚甲基丙烯酸。
2. 如請求項第 1 項所述之組合物，其中該過渡金屬化合物藥物係選自於由鉑金屬化合物藥物、鈦金屬化合物藥物、金金屬化合物藥物、錳金屬化合物藥物、鈮金屬化合物藥物、及鐵金屬化合物藥物所組成的群組。
3. 如請求項第 1 項所述之組合物，其中該過渡金屬化合物藥物為順鉑時，該聚甲基丙烯酸的一羧基官能基(-COOH)形成一-COO-鍵，來取代該順鉑的氯原子而連結至該順鉑的鉑原子。
4. 如請求項第 1 項所述之組合物，其中該微胞具有一親水性外殼及一疏水性核心，而該外殼係該梳狀共聚物之聚乙二醇及聚甲基丙烯酸團聚形成的，該核心係該梳狀共聚物之聚己內酯團聚形成的。

(2)

5. 如請求項第 3 項所述之組合物，其中該微胞具有一親水性外殼及一疏水性核心，而該外殼係該梳狀共聚物之聚乙二醇及聚甲基丙烯酸團聚形成的，該核心係該梳狀共聚物之聚己內酯團聚形成的。
6. 如請求項第 1 項所述之組合物，更進一步地包含：一具胺基官能基(-NH₂)的標記分子，而該胺基官能基形成一-NH-鍵連結至該聚甲基丙烯酸的一羧基官能基。
7. 一種如請求項第 1 至 6 項中任一項所述之組合物的用途，係用於製備治療癌症的藥劑。
8. 一種醫藥組合物的製造方法，係包括：對環己酮(cyclohexanone)進行溴化反應，以獲得 2-溴環己酮(2-bromo cyclohexanone)；對該 2-溴環己酮進行拜耳-維立格氧化反應(Baeyer-Villiger oxidation)，以獲得 2-溴己內酯(2-bromo caprolactone)；於乙基-β-二亞胺鎂(zinc ethyl-β-diiminate)的催化下，對該 2-溴己內酯開環並與聚乙二醇進行聚合反應，以形成一第一共聚物，其中該第一共聚物含有該聚乙二醇、聚己內酯、及溴原子，而該聚己內酯係嵌段連結至該聚乙二醇，該溴原子係接枝連結至該聚己內酯；加入甲基丙烯酸叔丁酯(tert-butyl methacrylate)至該第一共聚物，以形成一第二共聚物，其中該第二共聚物含有該聚乙二醇、該聚己內酯、及聚甲基丙烯酸叔丁酯，而該聚己內酯係嵌段連結至該聚乙二醇，該聚甲基丙烯酸叔丁酯係接枝連結至該聚己內酯；水解該第二共聚物中的聚甲基丙烯酸叔丁酯，以轉化為聚甲基丙烯酸，而形成一梳狀共聚物，其中該梳狀共聚物含有該聚乙二醇、該聚己內酯、及該聚甲基丙烯酸，而該聚己內酯係嵌段連結至該聚乙二醇，該聚甲基丙烯酸係接枝連結至該聚己內酯；自組裝該梳狀共聚物成一微胞；以及於 pH7-8 的條件下，加入一過渡金屬化合物藥物至該微胞，使該藥物共價連結於該梳狀共聚物的聚甲基丙烯酸，以取得該醫藥組合物。
9. 如請求項第 8 項所述之方法，其中該過渡金屬化合物藥物係選自於由鉑金屬化合物藥物、鈦金屬化合物藥物、金金屬化合物藥物、錳金屬化合物藥物、鈮金屬化合物藥物、及鐵金屬化合物藥物所組成的群組。
10. 如請求項第 8 項所述之方法，其中該過渡金屬化合物藥物為順鉑時，該聚甲基丙烯酸的一羧基官能基(-COOH)形成一-COO-鍵，來取代該順鉑的氯原子而連結至該順鉑的鉑原子。
11. 如請求項第 8 或 10 項所述之方法，其中該微胞具有一親水性外殼及一疏水性核心，而該外殼係該梳狀共聚物之聚乙二醇及聚甲基丙烯酸團聚形成的，該核心係該梳狀共聚物之聚己內酯團聚形成的。
12. 如請求項第 8 項所述之方法，更進一步地包含：對該梳狀共聚物與一標記分子進行縮合反應，使該標記分子的一胺基官能基形成一-NH-鍵連結至該聚甲基丙烯酸的一羧基官能基。

圖式簡單說明

第 1 圖為 ¹H-NMR 結果圖，說明著實施例 1 之 PEG-b-PCL-g-Br 共聚物、PEG-b-PCL-g-PtBMA 共聚物、及 PEG-b-PCL-g-PMAA 共聚物的組成。

第 2 圖為 ¹H-NMR 結果圖，說明著實施例 1 至 3 之 PEG-b-PCL-g-PtBMA 共聚物的組成。

第 3 圖為 ¹H-NMR 結果圖，說明著實施例 1 至 3 之 PEG-b-PCL-g-PMAA 共聚物的組成。

第 4 圖為傅立葉紅外線轉換光譜結果圖，說明著實施例 1 至 3 之 PEG-b-PCL-g-PMAA 共聚物的組成。

第 5(A)圖為穿透式電子顯微鏡照片圖，呈現著實施例 1 之微胞與組合物的外觀。

第 5(B)圖為穿透式電子顯微鏡照片圖，呈現著實施例 2 之微胞與組合物的外觀。

第 5(C)圖為穿透式電子顯微鏡照片圖，呈現著實施例 3 之微胞與組合物的外觀。

(3)

第 6 圖為傅立葉紅外線轉換光譜結果圖，說明著實施例 3 之組合物的組成。

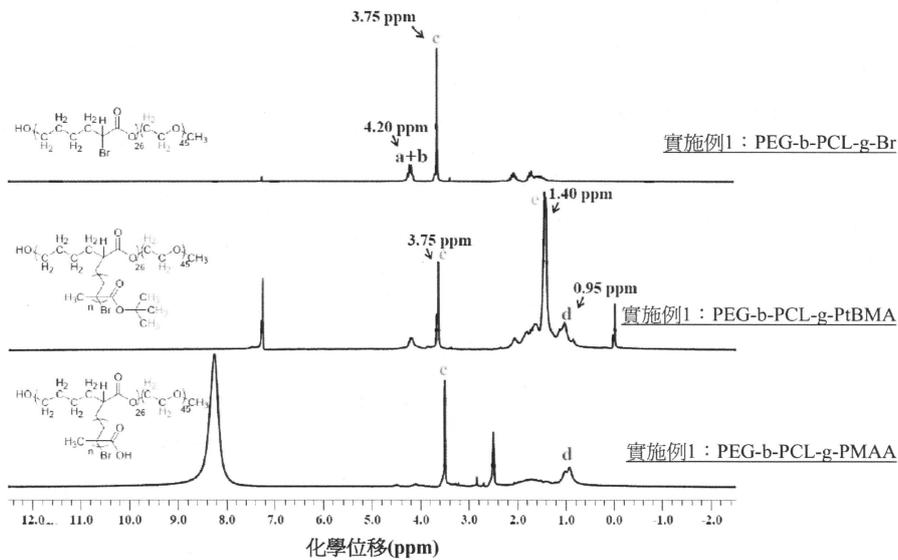
第 7 圖為紫外線-可見光光譜結果圖，說明著實施例 1 至 3 之組合物的藥物釋放情況。

第 8 圖為紫外線-可見光光譜結果圖，說明著實施例 1 之組合物於不同溶液或去離子水中的藥物釋放情況。

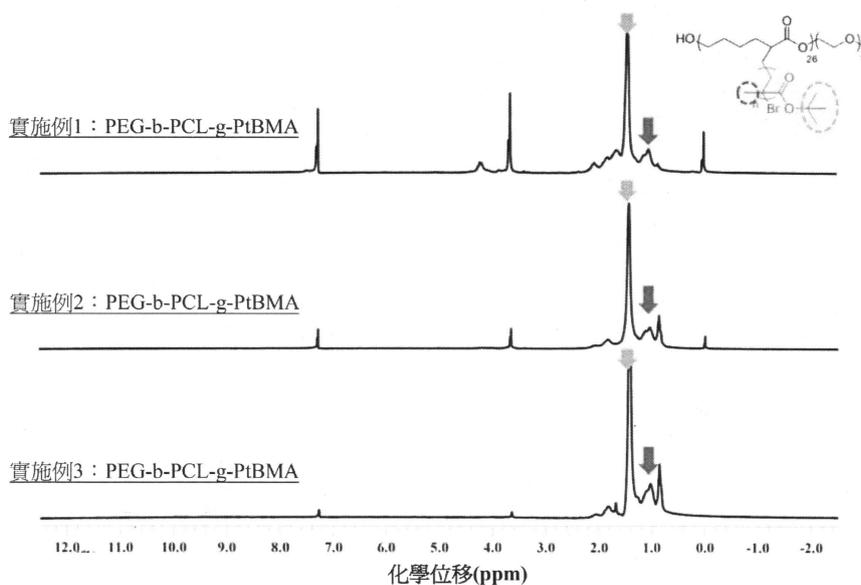
第 9 圖為 MTT 分析結果圖，說明著人類非小細胞肺癌細胞株經不同濃度實施例 1 至 3 之微胞投予 24 小時後的存活率。

第 10(A)圖為 MTT 分析結果圖，說明著人類非小細胞肺癌細胞株經不同濃度實施例 1 至 3 之組合物投予 24 小時後的存活率。

第 10(B)圖為 MTT 分析結果圖，說明著人類非小細胞肺癌細胞株經不同濃度實施例 1 至 3 之組合物投予 72 小時後的存活率。

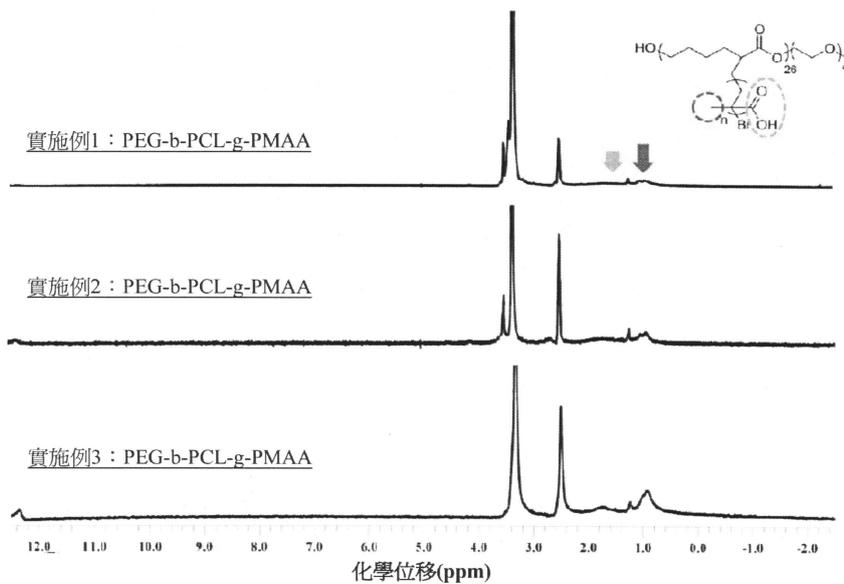


第1圖

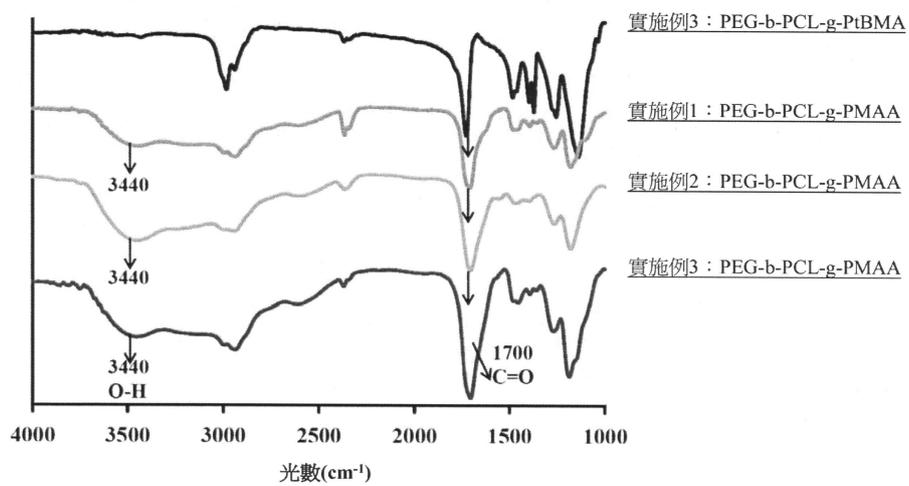


第2圖

(4)

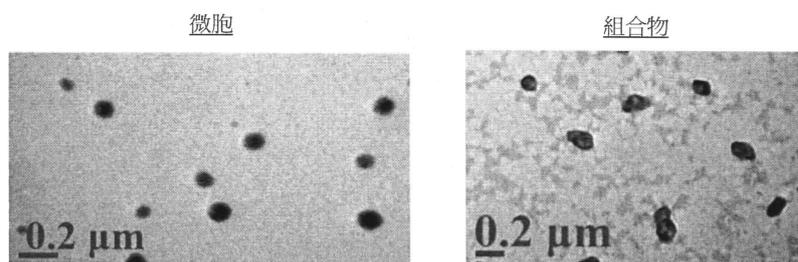


第3圖

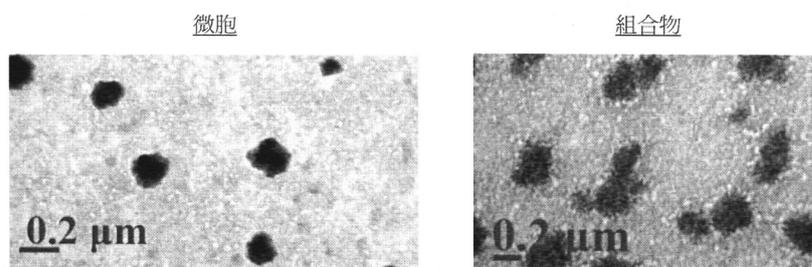


第4圖

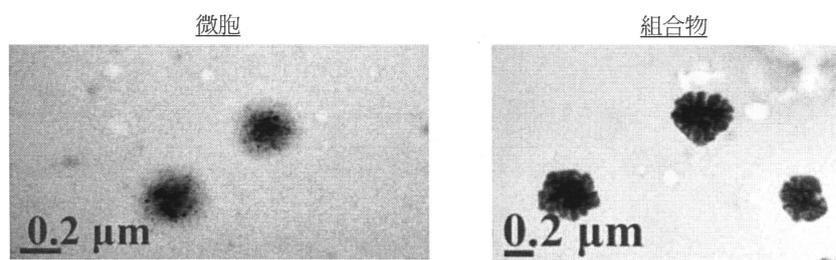
(5)



第5(A)圖

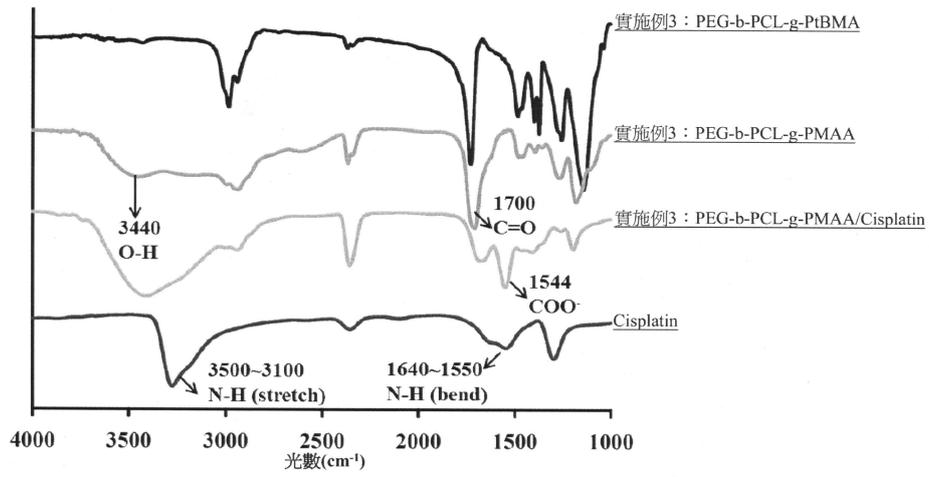


第5(B)圖

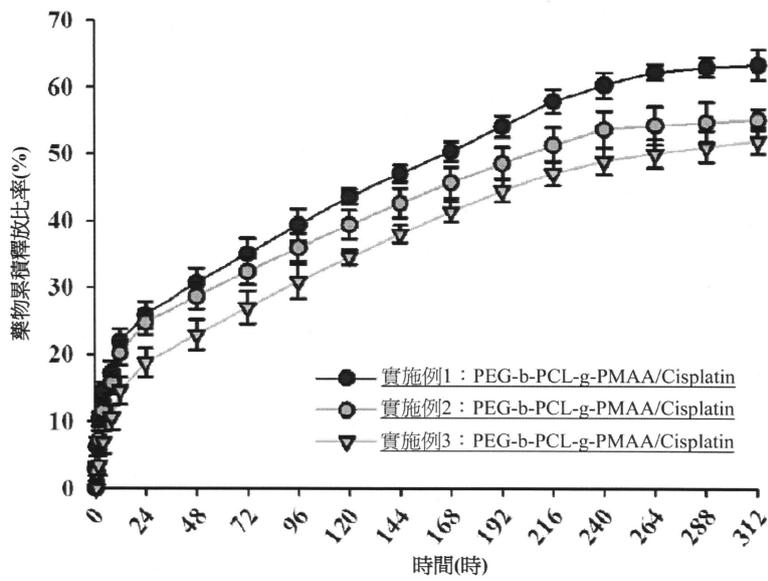


第5(C)圖

(6)

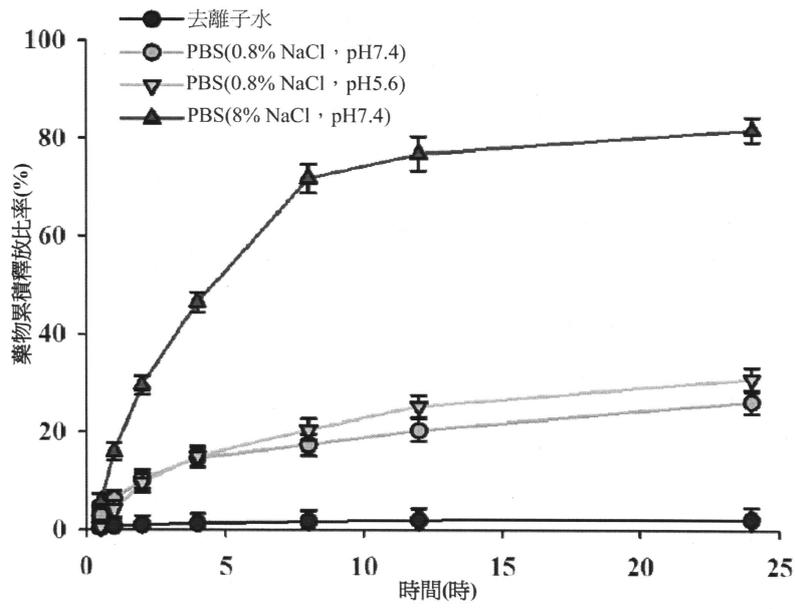


第6圖

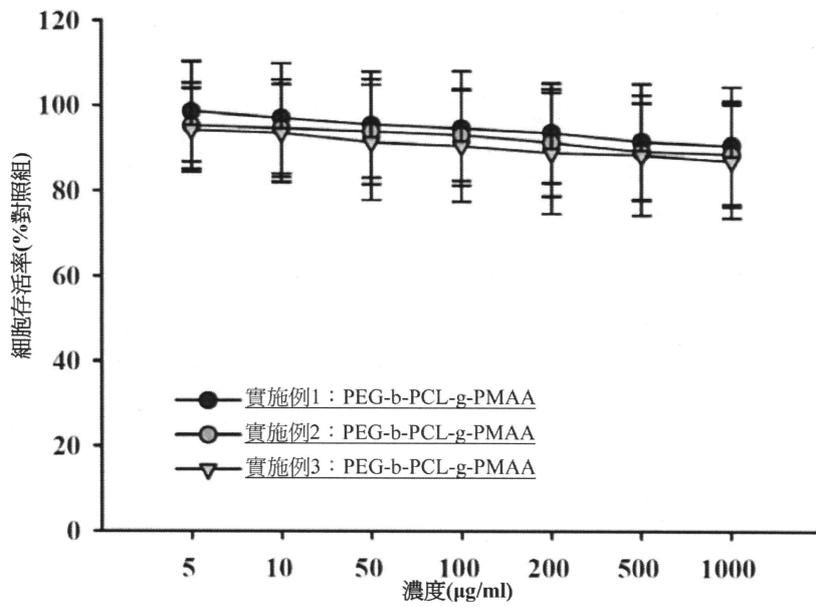


第7圖

(7)

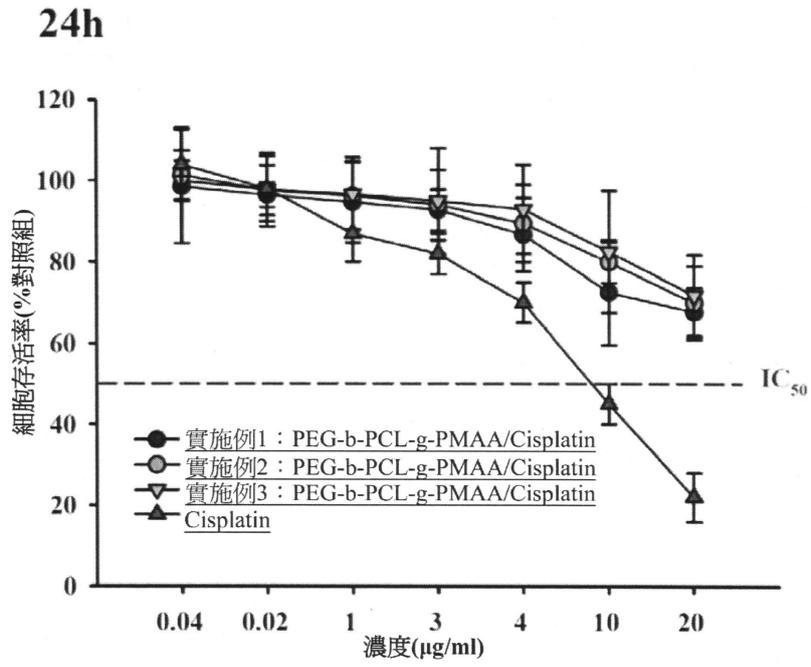


第8圖

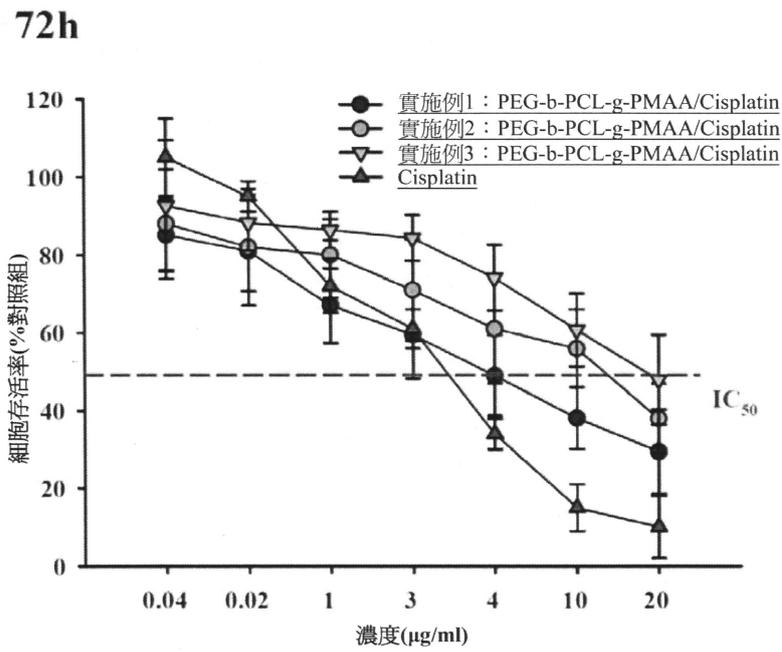


第9圖

(8)



第10(A)圖



第10(B)圖