



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0120568
(43) 공개일자 2017년10월31일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08G 65/333 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01) A61K 47/64 (2017.01)
A61K 47/69 (2017.01) C08G 81/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C08G 65/333 (2013.01)
A61K 31/4745 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7020199</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2016년02월19일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년07월19일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2016/054962</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/136641
국제공개일자 2016년09월01일</p> <p>(30) 우선권주장
JP-P-2015-032818 2015년02월23일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
니폰 가야꾸 가부시끼가이샤
일본국 도쿄도 지요다구 마루노우치 2초메 1반 1
고</p> <p>(72) 발명자
온다 타케시
일본국 도쿄도 기타쿠 시모 3-31-12 니폰 가야꾸
가부시끼가이샤 의약 연구소 내
마스다 아키라
일본국 도쿄도 기타쿠 시모 3-31-12 니폰 가야꾸
가부시끼가이샤 의약 연구소 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
백덕열</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 생리활성물질결합 블록 공중합체

(57) 요약

공지의 생리활성물질 결합 블록 공중합체로부터 질병 표적 조직에의 침투 성향상 및/또는 배설성을 향상시켜 질병 표적 조직 이외의 정상 조직에의 생리활성물질의 감작을 억제함으로써 유효성 및/또는 안전성이 향상된 생리활성물질 결합 블록 공중합체를 제공하는 것을 과제로 한다. 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 생리활성물질이 결합한 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체로, 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하이고, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액의 레이저광 산란 광도계로 측정되는 광 산란 강도가 톨루엔의 광 산란 강도의 적어도 2배 이상인 블록 공중합체.

(52) CPC특허분류

A61K 47/50 (2017.08)

A61K 47/64 (2017.08)

A61K 47/6929 (2017.08)

C08G 81/00 (2013.01)

(72) 발명자

야마카와 켄

일본국 도쿄도 키타쿠 시모 3-31-12 니폰 가야꾸
가부시끼가이샤 의약 연구소 내

토미야마 치사토

일본국 도쿄도 키타쿠 시모 3-31-12 니폰 가야꾸
가부시끼가이샤 의약 연구소 내

요네타 야스시

일본국 도쿄도 키타쿠 시모 3-31-12 니폰 가야꾸
가부시끼가이샤 의약 연구소 내

아카츠 유이치

일본국 도쿄도 키타쿠 시모 3-31-12 니폰 가야꾸
가부시끼가이샤 의약 연구소 내

야마모토 케이이치로

일본국 도쿄도 키타쿠 시모 3-31-12 니폰 가야꾸
가부시끼가이샤 의약 연구소 내

모치즈키 아야카

일본국 도쿄도 키타쿠 시모 3-31-12 니폰 가야꾸
가부시끼가이샤 의약 연구소 내

명세서

청구범위

청구항 1

폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질을 측쇄 카르복실기에 결합한 아스파르트산 유도체 및/또는 글루타민산 유도체를 포함하는 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체로서,

상기 블록 공중합체의 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하이고,

측정온도 25℃, 산란각도 90°, 파장 632.8nm의 측정조건에서, 레이저광 산란 광도계로 측정되는, 상기 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도가, 상기 측정조건에서의 톨루엔의 광 산란 강도의 적어도 2배 이상인 블록 공중합체.

청구항 2

폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질을 측쇄 카르복실기에 결합한 아스파르트산 유도체 및/또는 글루타민산 유도체를 포함하는 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 연결된, 나노입자 형성능을 가지는 블록 공중합체로서,

상기 블록 공중합체의 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하인 블록 공중합체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 블록 공중합체에서의 상기 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율이 10질량% 이상 80질량% 이하인 블록 공중합체.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 블록 공중합체에서의 상기 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율이 30질량% 이상 65질량% 이하인 블록 공중합체.

청구항 5

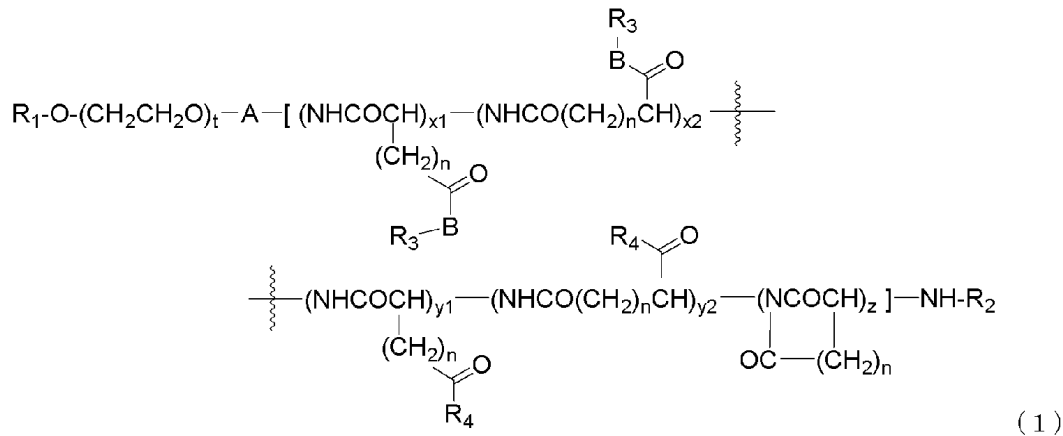
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량이 1킬로달톤~10킬로달톤인 블록 공중합체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 블록 공중합체에서의 상기 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질의 질량 함유율이 10질량% 이상 60질량% 이하인 블록 공중합체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 블록 공중합체가 일반식(1)



[식중, R₁은 수소원자 또는 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기를 나타내고, t는 20~270의 정수를 나타내고, A는 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬렌기를 나타내고, R₂는 수소원자, 탄소수 1~6의 아실기 및 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기를 나타내고, R₃은 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질의 결합잔기를 나타내고, R₄는 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알콕시기, 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알킬아미노기, 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 디알킬아미노기, 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노카르보닐 탄소수 1~8의 알킬아미노기, 형광 물질의 결합잔기 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 나타내고, B는 결합기를 나타내고, n은 1 또는 2를 나타내고, x₁, x₂, y₁, y₂ 및 z는 각각 독립적으로 0~25의 정수를 나타내고, (x₁+x₂)는 1~25의 정수를 나타내고, (x₁+x₂+y₁+y₂+z)는 3~25의 정수를 나타내고, 상기 R₃ 및 R₄가 결합하고 있는 각 구성 유니트 및 측쇄 카르보닐기가 분자내 환화한 구성 유니트는 각각 독립적으로 랜덤 배열한 구조이다.]로 표시되는 블록 공중합체.

청구항 8

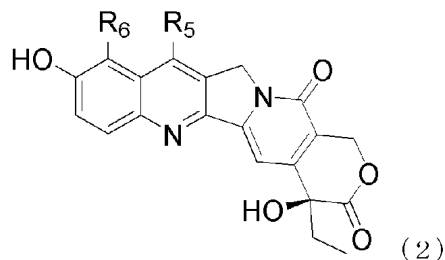
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질이, 캄프토테신 유도체, 탁산 유도체, 레조르시놀 유도체, 안트라사이클린 유도체, 라마파이신 유도체, 시티딘계 대사 길항제, 엽산 대사 길항제, 푸린계 대사 길항제, 불화피리미딘계 대사 길항제, 백금 유도체, 마이토마이신 유도체, 블레오마이신 유도체, 빈카알카로이드 유도체, 포도피로독신 유도체, 할리콘도린 유도체, 스타우로스포린 유도체, 살리도마이드 유도체, 비타민 A 유도체, 콘브레스타틴 유도체, 항안드로겐제, 항에스트로겐제, 호르몬제, 타크로리무스 유도체, 스테로이드 유도체, 라마파이신 유도체, 폴리엔계 항생물질, 아즐계 유도체, 칸딘계 유도체, 피리미딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 생리활성 물질인 블록 공중합체.

청구항 9

제8항에 있어서, 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질이, 캄프토테신 유도체, 탁산 유도체, 레조르시놀 유도체, 안트라사이클린 유도체, 라마파이신 유도체, 시티딘계 대사 길항제, 엽산 대사 길항제, 퓨린계 대사 길항제, 불화피리미딘계 대사 길항제, 백금 유도체, 마이토마이신 유도체, 블레오마이신 유도체, 빈카알카로이드 유도체, 포도피로독신 유도체, 할리콘도린 유도체, 스타우로스포린 유도체, 살리도마이드 유도체, 비타민 A 유도체, 콘브레스타틴 유도체, 항안드로겐제, 항에스트로겐제, 호르몬제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 항종양제인 블록 공중합체.

청구항 10

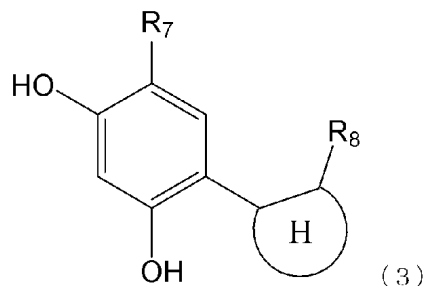
제7항에 있어서, R₃이 일반식(2)



[식중, R₅는 수소원자, 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기 및 치환기를 가져도 좋은 실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고, R₆은 수소원자 또는 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기를 나타낸다.]로 표시되는 캄프토테신 유도체의 결합잔기인 블록 공중합체.

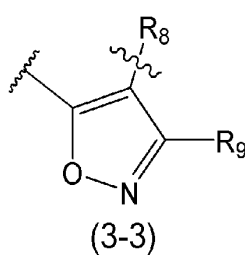
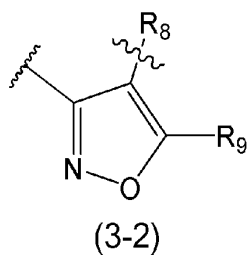
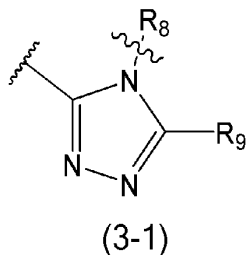
청구항 11

제7항에 있어서, R₃이 일반식 (3)



[식중, R₇은 메르캅토기, 히드록시기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 탄소수 1~20의 알킬기, 탄소수 2~20의 알케닐기, 탄소수 2~20의 알킬닐기, 탄소환 또는 복소환아릴기, 탄소수 1~8의 알킬티오기, 아릴티오기, 탄소수 1~8의 알킬술피닐기, 아릴술피닐기, 탄소수 1~8의 알킬술폰닐기, 아릴술폰닐기, 술포모일기, 탄소수 1~8의 알콕시기, 아릴옥시기, 탄소수 1~8의 아실옥시기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 아미노기, 탄소수 1~8의 아실아미노기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술폰아미노기, 술포아미노기, 포르밀기, 탄소수 1~8의 아실기, 카르복실기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 및 탄소수 1~8의 알킬실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고,

R₈은 치환기를 가져도 좋은 탄소환 혹은 복소환아릴기, 탄소수 1~20의 알킬기, 탄소수 2~20의 알케닐기, 탄소수 2~20의 알킬닐기, 탄소수 1~20의 알킬아미노기 및 탄소수 1~20의 아실아미노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고, 환 H는 일반식(3-1), (3-2) 및 (3-3)



[식중, R₉는 메르캅토기, 히드록시기, 수소원자, 할로젠원자, 카르바모일기, 탄소수 1~20의 알콕시카르보닐기, 시아노기, 탄소수 1~8의 알킬티오기, 아릴티오기, 탄소수 1~8의 알킬술피닐기, 아릴술피닐기, 탄소수 1~8의

알킬술폰닐기, 아릴술폰닐기, 술폰모일기, 탄소수 1~8의 알콕실기, 아릴옥시기, 탄소수 1~8의 아실옥시기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 아미노기, 탄소수 1~8의 아실아미노기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술폰닐아미노기, 술폰모일아미노기, 포르밀기, 탄소수 1~8의 아실기 및 탄소수 1~8의 알킬실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타낸다.]로 이루어진 군으로부터 선택되는 복소환 아틸기로 표시되는 레조르시놀 유도체의 결합잔기인 블록 공중합체.

청구항 12

제7항에 있어서, R_3 이 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 카바지탁셀의 결합잔기인 블록 공중합체.

청구항 13

폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 아스파르트산 및/또는 글루타민산을 함유하는 폴리아미노산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체와 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질 및 임의 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 소수성 치환기를, 축합제를 이용하여 반응시켜 얻어지는 블록 공중합체로서,

상기 블록 공중합체의 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하이고,

측정온도 25℃, 산란각도 90°, 파장 632.8nm의 측정조건에서, 레이저광 산란 광도계로 측정되는, 상기 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도가, 상기 측정조건에서의 톨루엔의 광 산란 강도의 적어도 2배 이상인 블록 공중합체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 블록 공중합체로부터 형성되는 나노입자.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 나노입자의 체적 평균입경이 20나노미터 미만인 나노입자.

청구항 16

제1항 내지 제13항에 기재된 블록 공중합체 또는 제14항 또는 제15항에 기재된 나노입자를 유효성분으로 하는 의약품.

청구항 17

제1항 내지 제13항에 기재된 블록 공중합체 또는 제14항 또는 제15항에 기재된 나노입자를 유효성분으로 하는 항종양제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 생리활성물질의 고분자 유도체 및 그 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 의약품에 있어서, 유효성분인 생리활성물질의 약물 동태를 제어하여 생체 내의 특이적인 작용 부위에 바람직한 약물농도-작용시간에 송달시키는 드럭 딜리버리 시스템(DDS)이 개발되고 있다. 비특허문헌 1에는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아미노산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체를 약제운반 담체로 하는 DDS화 제제를 기재하고 있다. 이 블록 공중합체는 회합성(會合性)을 나타내고, 폴리에틸렌글리콜의 외각과 소수성 내핵(内核)을 가지는 입경이 20~100nm의 고분자 미셀 형상을 형성하여 다양한 종류의 약제를 화학결합 또는 물리적 결합에 의해 안정하게 내핵에 포함하는 것이 기재되어 있다. 이 고분자 미셀형 DDS 제제는 생체 내에 투여하면 배설이 억제되어 체내 체류성(滯留性)이 향상하는 것이 특징이고, 수동적으로 종양 등의 조직으로 이행하여 집적해가는 것이 알려져 있다. 따라서, 생리활성물질을 생체 내에 장시간 체류함으로써 유효성분의 이용률을 높이는 것이 가능하고, 이들의 시스템을 이용한 약제는 탐재 약에 비교하여, 더욱 강력한 생리활성효과를 나타내는 것을 가능하게 한다.

[0003] 상기의 고분자 미셀형 DDS 제제에 있어서, 약제를 화학결합에 의해 고분자 미셀 내핵에 포함한 제제가 알려져 있다. 예를 들면, 특허문헌 1에 캄프토테신 유도체의 제제에 기재되어 있다. 또한, 특허문헌 2에는 HSP90 저해활성을 가지는 레조르신 유도체의 제제에, 특허문헌 3에는 타산 유도체의 제제에, 특허문헌 4에는 스테로이드 유도체의 제제에 기재되어 있고, 각종 약제에 적용하는 것이 가능하고, 다양한 생리활성물질 결합 블록 공중합체가 나타나 있다.

[0004] 종래의 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 결합 약제의 혈중 체류성을 향상시킬 수가 있다. 그 때문에, 질병 조직뿐 아니라, 정상 조직에도 장시간 약제를 작용시키는 것으로 된다. 예를 들면, 특허문헌 1에 기재된 항종양제인 캄프토테신 유도체를 결합시킨 블록 공중합체는 생체 내에서 캄프토테신 유도체를 서방적으로 해리시킨다. 그 결과, 종양 조직뿐 아니라, 골수 등의 정상 조직에 대해서도 유리(遊離)된 캄프토테신 유도체를 장기간에 걸쳐 작용시키는 것으로 된다. 이 때문에, 종래의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 강력한 항종양효과를 발휘함과 동시에 불가피하게 호중구 감소 등의 골수 억제를 발현시켜 버리고, 이것이 용량제한 독성(DLT; dose limiting toxicity)이 되고 있다(비특허문헌 2). 그 때문에, 항종양효과를 유지하면서, 보다 골수 억제를 경감한 캄프토테신 유도체의 개발이 요구되고 있다. 이와 같이, 종래의 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 강력한 약리활성효과를 발휘시킬 수 있지만, 정상 조직에서는 부작용을 발현시켜버리는 일이 있었다.

[0005] 이 때문에, 상기 고분자 미셀형 DDS 제제에 있어서, 그 특징인 생리활성기능의 증강효과를 유지하면서, 정상 조직에 대한 약리 활성기능 발현을 억제하여 부작용을 경감한 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 개발이 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 국제공개 W02004/039869호
(특허문헌 0002) 특허문헌 2: 국제공개 W02008/041610호
(특허문헌 0003) 특허문헌 3: 국제공개 W02007/111211호
(특허문헌 0004) 특허문헌 4: 국제공개 W02009/041570호

비특허문헌

- [0007] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Advanced Drug Delivery Reviews, 2008년, 60권, 899~914페이지
(비특허문헌 0002) 비특허문헌 2: Clinical Cancer Research, 2010년, 16권, 5058~5066페이지

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 공지된 생리활성물질 결합 블록 공중합체보다도 유효성 및/또는 안전성이 향상된 생리활성물질 결합 블록 공중합체를 제공하는 것을 과제로 한다. 구체적으로는 공지의 생리활성물질 결합 블록 공중합체에 비하여 질병 표적 조직에 침투성을 향상시켜 약리활성물질의 작용을 향상시킴으로써 약리활성효과를 효율적으로 발휘시키는 것을 과제로 한다. 그리고 상기 블록 공중합체의 신장 등의 배설성(排泄性)을 향상시킴으로써 혈중 체류성을 제어하여, 질병 표적 조직 이외의 정상 조직에 생리활성물질의 과민성을 억제함으로써 정상 조직의 장애 발현을 회피시키는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

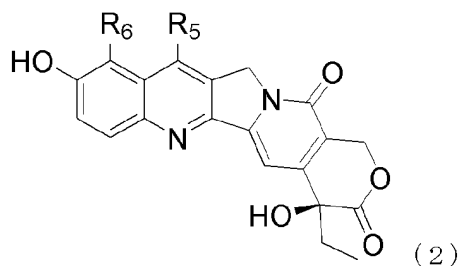
[0009] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 예의 연구한 결과, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 생리활성물질이 결합한 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체로, 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하이고, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액의 레이저광 산란 광도계로 측정되는 광 산란 강도가, 상기와 같은 측정조건에서의 톨루엔의 광 산란 강도의 적어도 2배 이상인 블록 공중합체가, 유효성 및/또는 안

택되는 1종 이상의 치환기를 나타내고, B는 결합기를 나타내고, n은 1 또는 2를 나타내고, x_1 , x_2 , y_1 , y_2 및 z 는 각각 독립하여 3~25의 정수를 나타내고, 상기 R_3 및 R_4 가 결합하고 있는 각 구성 유니트 및 측쇄 카르보닐기가 분자 내 환화한 구성 유니트는 각각 독립하여 랜덤 배열한 구조이다.]로 표시되는 상기 [1]~[6]의 어느 한 항 기재의 블록 공중합체.

[0023] [8] 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질이, 캄프토테신 유도체, 탁산 유도체, 레조르시놀 유도체, 안트라사이클린 유도체, 라마파이신 유도체, 시타딘계 대사 길항제, 엽산 대사 길항제, 퓨린계 대사 길항제, 불화피리미딘계 대사 길항제, 백금 유도체, 마이트마이신 유도체, 블레오마이신 유도체, 빈카알카로이드 유도체, 포도피로독신 유도체, 할리콘도린 유도체, 스타우로스포린 유도체, 살리도마이드 유도체, 비타민 A 유도체, 콘브레스타틴 유도체, 항안드로겐제, 항에스트로겐제, 호르몬제, 타크로리무스 유도체, 스테로이드 유도체, 라마파이신 유도체, 폴리엔계 항생물질, 아줄계 유도체, 칸딘계 유도체, 피리미딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 생리활성물질인 상기 [1]~[7]의 어느 한 항 기재의 블록 공중합체.

[0024] [9] 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질이 캄프토테신 유도체, 탁산 유도체, 레조르시놀 유도체, 안트라사이클린 유도체, 라마파이신 유도체, 시타딘계 대사 길항제, 엽산 대사 길항제, 퓨린계 대사 길항제, 불화피리미딘계 대사 길항제, 백금 유도체, 마이트마이신 유도체, 블레오마이신 유도체, 빈카알카로이드 유도체, 포도피로독신 유도체, 할리콘도린 유도체, 스타우로스포린 유도체, 살리도마이드 유도체, 비타민 A 유도체, 콘브레스타틴 유도체, 항안드로겐제, 항에스트로겐제, 호르몬제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 항종양제인 상기 [8] 기재의 블록 공중합체.

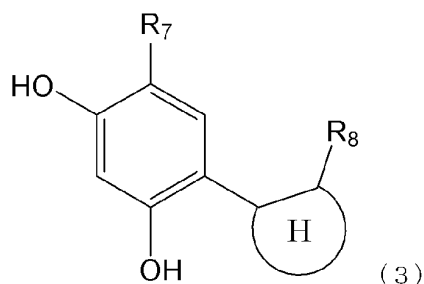
[0025] [10] R_3 가 일반식(2)



[0026]

[0027] [식중, R_5 는 수소원자, 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기 및 치환기가 있어도 좋은 실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고, R_6 는 수소원자 또는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기를 나타낸다.]로 표시되는 캄프토테신 유도체의 결합잔기인 상기 [7] 기재의 블록 공중합체.

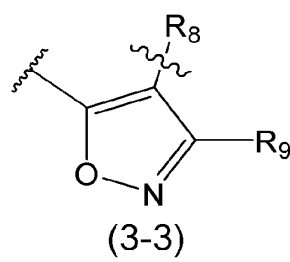
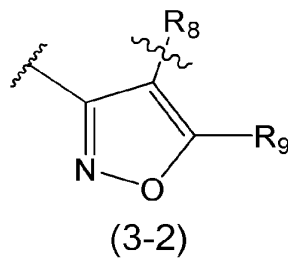
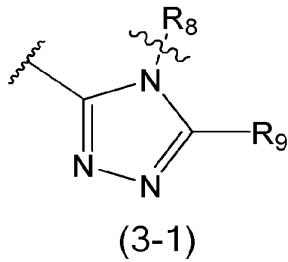
[0028] [11] R_3 가 일반식(3)



[0029]

[0030] [식중, R_7 는 메르캅토기, 히드록시기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 탄소수 1~20의 알킬기, 탄소수 2~20의 알케닐기, 탄소수 2~20의 알킬닐기, 탄소화 또는 복소환아릴기, 탄소수 1~8의 알킬티오기, 아릴티오기, $C_1 \sim 8$ 알킬술피닐기, 아릴술피닐기, $C_1 \sim 8$ 알킬술폰닐기, 아릴술폰닐기, 술포모일기, 탄소수 1~8의 알콕시기, 아릴옥시기, 탄소수 1~8의 아실옥시기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 아미노기, 탄소수 1~8의 아실아미노기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술폰닐아미노기, 술포모일아미노기, 포르밀기, 탄소수 1~8의 아실기, 카르복실기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 및 탄소수 1~8의 알킬실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고,

[0031] R_8 은 치환기가 있어도 좋은 탄소환 혹은 복소환아틸기, 탄소수 1~20의 알킬기, 탄소수 2~20의 알케닐기, 탄소수 2~20의 알키닐기, 탄소수 1~20의 알킬아미노기 및 탄소수 1~20의 아실아미노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고, 환 H는 일반식(3-1), (3-2) 및 (3-3)



[0032]

[0033] [식중, R_9 는 메르캅토기, 히드록시기, 수소원자, 할로젠원자, 카르바모일기, 탄소수 1~20의 알콕시카르보닐기, 시아노기, 탄소수 1~8의 알킬티오기, 아틸티오기, 탄소수 1~8의 알킬술피닐기, 아틸술피닐기, 탄소수 1~8의 알킬술포닐기, 아틸술포닐기, 술파모일기, 탄소수 1~8의 알콕실기, 아틸옥시기, 탄소수 1~8의 아실옥시기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 아미노기, 탄소수 1~8의 아실아미노기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술포닐아미노기, 술파모일아미노기, 포르밀기, 탄소수 1~8의 아실기 및 탄소수 1~8의 알킬실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타낸다.]로 이루어진 군에서 선택되는 복소환아틸기로 표시되는 레조르시놀 유도체의 결합잔기인 상기 [7]에 기재의 블록 공중합체.

[0034] [12] R_3 이 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 카바지탁셀의 결합잔기인 상기 [7] 기재의 블록 공중합체.

[0035] [13] 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 아스파르트산 및/또는 글루타민산을 함유하는 폴리아미노산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체와 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질 및 임의 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 소수성 치환기를, 축합제를 이용하여 반응시키는 것에 의해 얻어지는 블록 공중합체로,

[0036] 상기 블록 공중합체의 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하이고,

[0037] 측정온도 25℃, 산란각도 90°, 파장 632.8nm의 측정조건에서, 레이저광 산란 광도계로 측정되는 상기 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액이, 광 산란 강도가, 상기 측정조건에서의 톨루엔의 광 산란 강도의 적어도 2배 이상인 블록 공중합체.

[0038] [14] 상기 [1]~[13]의 어느 한 항 기재의 블록 공중합체로부터 형성되는 나노입자.

[0039] [15] 상기 나노입자의 체적 평균입경이 20나노미터 미만인 상기 [14]에 기재의 나노입자.

[0040] [16] 상기 [1]~[13] 기재의 블록 공중합체 또는 상기 [14] 또는 [15] 기재의 나노입자를 유효성분으로 하는 의약품.

[0041] [17] 상기 [1]~[13] 기재의 블록 공중합체 또는 상기 [14] 또는 [15] 기재의 나노입자를 유효성분으로 하는 항종양제.

발명의 효과

[0042] 본 발명의 블록 공중합체는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 생리활성물질이 결합한 폴리아미노산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체로, 이 블록 공중합체의 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하로, 이 블록 공중합체 수용액의 레이저광 산란 광도계로 측정되는 광 산란 강도가, 톨루엔의 광 산란 강도의 적어도 2배 이상인 것을 특징으로 하는 블록 공중합체이다.

[0043] 또 다른 관점에서, 본 발명의 블록 공중합체는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 생리활성물질이 결합한 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 연결한, 나노입자 형성능을 가지는 블록 공중합체로, 상기 블록 공중합체의 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하인 블록 공중합체이다.

[0044] 본원 발명의 블록 공중합체로부터 형성되는 나노입자는 공지의 고분자 미셀형 DDS 제제보다 작은 체적 평균입경을 이기며, 생체 내에 투여된 후, 표적 조직에 침투해 및/또는 신장 등에서의 배설성이 향상되어 있다. 이 때문에 본 발명에 관한 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 공지의 블록 공중합체와 비교하여 표적 조직에 높은 침투성을 가지는 것으로부터, 생리활성물질을 표적 조직에 광범위하게 걸쳐 감작시킬 수 있기 때문에, 효율적으

로 약리활성효과를 발휘시킬 수가 있다. 그리고 이 블록 공중합체의 신장 등에서의 배설성이 향상하여 있기 때문에, 혈중 체류성이 제어되어 표적 조직 이외의 정상 조직에의 생리활성물질의 감작을 억제함으로써, 정상 조직의 장애 발현을 회피시킬 수가 있다.

[0045] 특히 생리활성물질로서 항종양제를 이용했을 경우, 이 블록 공중합체의 종양 조직에의 침투성의 향상 및/또는 신장 배설성의 향상에 의해, 항종양효과의 증강 및/또는 골수 억제 등의 정상 조직 장애의 괴리(乖離)를 달성할 수가 있다.

도면의 간단한 설명

[0046] [도 1] 사람 췌장암 BxPC3 종양 절편에서의 실시예 A-4 및 비교예 A-4의 조직 분포를 나타내는 화상이다.

[도 2] 신장 절편에서의 실시예 A-4 및 비교예 A-4의 조직 분포를 나타내는 화상이다.

[도 3] 사람 췌장암 BxPC3 종양 절편 및 신장 절편에서의 실시예 B-2 및 비교예 B-2의 조직 분포를 나타내는 화상이다.

[도 4] 사람 결장암 Col-5-JCK에 대한 실시예 B-1, 비교예 B-1 및 Ganetesipib의 항종양효과를 나타내는 결과이다.

[도 5] 사람 결장암 Co-3-KIST에 대한 실시예 B-1, 비교예 B-1 및 Ganetesipib의 항종양효과를 나타내는 결과이다.

[도 6] 사람 유방암 MC-19-JCK에 대한 실시예 B-1, 비교예 B-1 및 Ganetesipib의 항종양효과를 나타내는 결과이다.

[도 7] 사람 췌장암 BxPC3 종양 절편 및 신장 절편에서의 실시예 C-3, 비교예 C-2 및 비교예 C-3의 조직 분포를 나타내는 화상이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 본 발명의 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 아스파르트산 유도체 및/또는 글루타민산 유도체를 함유하는 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체로, 상기 폴리아미노산 유도체 세그먼트는 측쇄 카르복실기가 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질이 결합한 아스파르트산 유도체 및/또는 글루타민산 유도체를 포함하고, 상기 블록 공중합체의 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하이고, 측정온도 25℃, 산란각도 90°, 파장 632.8nm의 측정조건에서, 레이저광 산란 광도계로 측정된다, 상기 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도가, 상기 측정조건에서의 툴루엔의 광 산란 강도의 적어도 2배 이상인 블록 공중합체이다.

[0048] 또 다른 관점에서, 본 발명의 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 아스파르트산 유도체 및/또는 글루타민산 유도체를 함유하는 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 연결한, 나노입자 형성능을 가지는 블록 공중합체로, 상기 폴리아미노산 유도체 세그먼트는 측쇄 카르복실기가 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질이 결합한 아스파르트산 유도체 및/또는 글루타민산 유도체를 포함하고, 상기 블록 공중합체의 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하인 블록 공중합체이다.

[0049] 즉, 이 블록형 코폴리머는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 적당한 결합기로 연결된 블록형 코폴리머를 주체로서 이것에 생리활성물질을 결합시킨 블록 공중합체를 이용한 DDS화 제제이다. 이하에, 그 상세한 것에 대하여 설명한다.

[0050] 본 발명의 블록 공중합체에서의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트는 에틸렌옥시기: (CH_2CH_2O) 단위의 반복 구조를 가지는 세그먼트이다. 바람직하기로는 에틸렌옥시기 단위 중합도가 10~300 유니트, 보다 바람직하기로는 중합도가 20~270 유니트의 폴리에틸렌글리콜 사슬을 포함한 세그먼트 구조이다.

[0051] 즉, 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트란 폴리에틸렌글리콜 상당한 분자량으로서 0.4킬로달톤~13킬로달톤의 세그먼트 부분인 것이 바람직하고, 보다 바람직하기로는 분자량으로서 0.8킬로달톤~12킬로달톤의 구조 부분이고, 특히 바람직하기로는 분자량으로서 1킬로달톤~10킬로달톤이다. 분자량이 1킬로달톤~5킬로달톤의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트인 것이 특히 바람직하다.

[0052] 또, 본 발명에서 이용되는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량이란 본 발명의 블록 공중합체를 조제할 때에,

이용하는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트 구조 화합물의 폴리에틸렌글리콜 표준품을 기준으로 한 GPC법에 의해 측정되는 피크 톱 분자량에 의해 구해지는 평균 분자량을 채용한다.

[0053] 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 한쪽 말단기는 후술하는 폴리아미노산 유도체 세그먼트와 결합하기 위한 연결기이다. 그리고 다른 한쪽 말단기는 특히 한정되는 것은 아니고, 수소원자, 히드록시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 7~20의 아랄킬옥시기 등을 들 수가 있다. 이 알콕시기, 아랄킬옥시기의 치환기로서는 히드록시기, 아미노기, 포르밀기, 카르복실기 등을 들 수 있다. 또한, 상기 치환기를 개재하여 표적 지향성 분자를 구비할 수도 있다. 표적 지향성 분자로서는 단백질이나 펩티드 또는 염산 등을 들 수 있다.

[0054] 이 말단기의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알콕시기로서는 직쇄, 분기쇄 또는 환상의 탄소수 1~6의 알콕시기를 들 수 있다. 예를 들면, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, t-부톡시기, n-펜틸옥시기, 이소펜틸옥시기, 2-메틸부톡시기, 네오펜틸옥시기, 1-에틸프로폭시기, n-헥실옥시기, 4-메틸펜틸옥시기, 3-메틸펜틸옥시기, 2-메틸펜틸옥시기, 1-메틸펜틸옥시기, 3,3-디메틸부톡시기, 2,2-디메틸부톡시기, 1, 1-디메틸부톡시기, 1,2-디메틸부톡시기, 1,3-디메틸부톡시기, 2,3-디메틸부톡시기, 2-에틸부톡시기, 시클로프로폭시기, 시클로펜틸옥시기 또는 시클로헥실옥시기 등을 들 수 있다. 바람직하기로는 탄소수 1~4의 알콕시기이고, 예를 들면, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, s-부톡시기 또는 t-부톡시기 등이고, 특히 바람직하기로는 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기 또는 이소프로폭시기이다.

[0055] 이 말단기의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 7~20의 아랄킬옥시기로서는 어느 1개소의 수소원자가 아릴기로 치환되어 있는 직쇄 또는 분기쇄 알킬기이다. 예를 들면, 벤질옥시기, 2-페닐에틸옥시기, 4-페닐부틸옥시기, 3-페닐부틸옥시기, 5-페닐펜틸옥시기, 6-페닐헥실옥시기, 8-페닐옥틸옥시기 등을 들 수 있다. 바람직하기로는 벤질옥시기, 4-페닐부틸옥시기, 8-페닐옥틸옥시기이다.

[0056] 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 말단기는 히드록시기 또는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알콕시기인 것이 바람직하다.

[0057] 본 발명에서의 폴리아미노산 유도체 세그먼트는 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질을 측쇄 카르복실기가 결합한 아스파르트산 유도체 및/또는 폴리글루타민산 유도체를 포함한 폴리아미노산 세그먼트이다. 즉, 적어도 1 유닛 이상의 상기 생리활성물질이 결합한 아스파르트산 유도체 및/또는 글루타민산 유도체를 포함한 폴리아미노산 세그먼트이다. 이 폴리아미노산 세그먼트는 직쇄상 폴리아미노산 세그먼트이어도 좋고, 측쇄를 개재한 분기형 구조의 세그먼트이어도 좋다. 이 폴리아미노산 세그먼트는 아미노산이 2~30유닛으로 중합한 세그먼트구조인 것이 바람직하다. 3~25 유닛의 중합체인 것이 보다 바람직하고, 5~20 유닛의 중합체인 것이 고의로 바람직하다.

[0058] 이 폴리아미노산 세그먼트를 구성하는 아미노산은 특히 한정되는 것은 아니고, 천연형 아미노산, 합성 아미노산 및 그 측쇄 수식체의 어느 것을 이용해도 좋다. 또한, L체, D체 및 라세미체의 어느 쪽을 이용해도 좋다. 예를 들면 글리신, 알라닌, β -알라닌, 로이신, 페닐알라닌, 세린, 트레오닌, 티로신, 아스파르트산, 글루타민산, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 오르니틴, 시스테인 등을 들 수가 있다. 또한, 측쇄가 수식된 아미노산으로서의 아스파르트산 또는 글루타민산의 알킬에스테르, 아스파르트산 또는 글루타민산의 아랄킬에스테르, 아스파르트산 또는 글루타민산의 알킬아미드, 아스파르트산 또는 글루타민산의 아랄킬아미드, B^C 리신 등의 알킬옥시카르보닐리신 등을 들 수 있다. 이 폴리아미노산 세그먼트는 이들의 아미노산의 어느 쪽이나 1종이어도 좋고, 복수 종류가 혼재해 세그먼트를 구축하고 있어도 좋다.

[0059] 이 폴리아미노산 세그먼트는 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질을 측쇄 카르복실기가 결합한 아스파르트산 유도체 및/또는 폴리글루타민산 유도체를 포함하는 것으로부터, 아스파르트산 및/또는 글루타민산으로 구축된 폴리아미노산 세그먼트인 것이 바람직하다. 보다 바람직하기로는 아스파르트산만으로 구축된 폴리아스파르트산 세그먼트, 혹은 글루타민산만으로 구축된 폴리글루타민산 세그먼트인 것이 바람직하다. 즉, 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질을 측쇄 카르복실기가 결합한 아스파르트산 유도체를 포함한 경우는 폴리아스파르트산 세그먼트를 채용하는 것이 바람직하고, 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질을 측쇄 카르복실기가 결합한 글루타민산 유도체를 포함한 경우는 폴리글루타민산 세그먼트를 채용하는 것이 바람직하다. 폴리아스파르트산 또는 폴리글루타민산의 중합 양식은 펩티드 결합이며, α 결합체이어도, β 결합체 또는 γ 결합체이어도 좋고, 그 혼합물이어도 좋다.

[0060] 이 폴리아미노산 세그먼트의 한쪽 말단기는 전술의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 결합하기 위한 연결기이다. 그

리고 다른 한쪽 말단기는 N-말단기 및 C-말단기이어도 좋고, 무보호의 유리 아미노기 및 유리 카르복실산 및 이들의 염이어도 좋고, N-말단기 및 C-말단기의 적당한 수식체이어도 좋다.

- [0061] N-말단기의 수식체로서는 아실아미드형 수식체, 알콕시카르보닐아미드형 수식체(우레탄형 수식체), 알킬아미노 카르보닐아미드형 수식체(우레아형 수식체) 등을 들 수가 있다. 한편, 이 C-말단기의 수식체로서는 에스테르형 수식체, 아미드형 수식체, 티오에스테르형 수식체를 들 수 있다.
- [0062] 이 N-말단기 및 C-말단기의 수식기는 임의 수식기이어도 좋고, 바람직하기로는 N-말단기 및 C-말단기에 결합하는 적당한 결합기를 개재하여, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알킬기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 6~18의 방향족기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 7~20의 아랄킬기 등의 말단 수식기를 들 수가 있다.
- [0063] 즉, N-말단기는 적당한 아실아미드형 수식체 또는 알콕시카르보닐아미드형 수식체(우레탄형 수식체)인 것이 바람직하고, 카르보닐기 또는 카르보닐옥시기를 개재한 상기 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알킬기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 6~18의 방향족기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 7~20의 아랄킬기인 것이 바람직하다.
- [0064] 한편, C-말단기로서는 적당한 아미드형 치환기 또는 에스테르형 치환기인 것이 바람직하고, 아미드기 또는 에스테르기를 개재한, 상기 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알킬기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 6~18의 방향족기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 7~20의 아랄킬기인 것이 바람직하다.
- [0065] 이 말단기의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알킬기로서는 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, t-부틸기, 시클로헥실기 등을 들 수 있다.
- [0066] 이 말단기의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 6~18의 방향족기로서는 페닐기, 피리딜기, 나프틸기 등을 들 수 있다.
- [0067] 이 말단기의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 7~20의 아랄킬기로서는 어느 1개소의 수소원자가 아릴기로 치환되어 있는 직쇄 또는 분기쇄 알킬기이다. 예를 들면, 벤질기, 2-페닐에틸기, 4-페닐부틸기, 8-페닐옥틸기 등을 들 수 있다.
- [0068] 이 폴리아미노산 세그먼트의 이 말단기는 N-말단기 및 C-말단기의 것에 의한 수식체인 것이 바람직하다.
- [0069] 본 발명은 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질을 측쇄 카르복실기가 결합한 아스파르트산 유도체 및/또는 폴리글루타민산 유도체를 포함한 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체이다. 이 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질이란 에스테르 결합 또는 아미드 결합에 의한 결합성 관능기로서 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질이면 특히 한정하지 않고 적용할 수가 있다. 또한, 생리활성물질을 포함한 물질이면 좋고, 이 생리활성물질을 유도체화 혹은 프로드럭화하는 것에 의해 히드록시기 및/또는 아미노기를 도입하여 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질로서 적용할 수가 있다.
- [0070] 본 발명은 블록 공중합체를 생리활성물질 담체로서 이용하는 기술이고, 특별히 이용하는 생리활성물질의 약리활성기능이나 화학구조 및 물성에 영향을 받지 않고, 모든 물질에 적용할 수 있는 범용성의 높은 기술이다. 따라서, 본 발명은 이들 질병 치료에 적용하는 생리활성물질에 한정하지 않고, 결합성의 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질이면 어느 쪽의 물질도 적용할 수 있다.
- [0071] 본 발명의 블록 공중합체는 조직 침투성이 향상하는 것을 특징으로 하는 것으로부터, 국소적인 조직 질환의 치료에 이용하는 것이 바람직하다. 이러한 질환으로서의 악성 종양질환, 염증성 질환, 감염증 질환 등을 들 수 있다. 따라서, 본 발명에서의 이 생리활성물질이란 이들의 질환의 치료에 이용되는 의약품의 유효성분 또는 의약유효성분 후보 화합물을 적용하는 것, 혹은 그것들을 유도체화 또는 프로드럭화한 유효성분을 적용하는 것이 바람직하다. 이하에, 본 발명에 적용 가능한 생리활성물질의 예를 들지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0072] 악성 종양질환에 제공되는 생리활성물질로서는 7-에틸-10-히드록시캄프토테신, 이리노테칸, 노기테칸, 9-아미노 캄프토테신 등의 캄프토테신 유도체, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀 등의 탁산 유도체, 가네테스피브, 루미네스피브 등의 HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체, 독소루비신, 에피루비신, 암루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 피달루비신 등의 안트라사이클린 유도체, 시롤리무스, 에베롤리무스, 템시롤리무스 등의 라마파이신 유도체, 켄시타빈, 시토신아라비노시드, 에노시타빈, 시타라빈, 오크포스페이트, 에티닐시티딘, 아자시티딘, 데시타빈 등의 시티딘계 대사 길항제, 메소트렉세이트, 페메트렉세이드, 레포포리네이트, 폴리네이트 등의 엽산 대사 길항제, 플루다라빈, 네라라빈, 펜토스타틴, 클라드리빈 등의 퓨린계 대사 길항제, 독시플루리딘, 카페시타

빈, 테프갈, 플루오로우라실, 카르모플루 등의 불화피리미딘계 대사 길항제, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥사리플라틴, 네다플라틴 등의 백금 함유 화합물, 마이토마이신 C 등의 마이토마이신 유도체, 블레오마이신, 리브로마이신 등의 블레오마이신 유도체, 빈크리스틴, 빈브라스틴, 빈데신, 비노레르빈 등의 빈카알칼로이드 유도체, 에토포시드, 테니포시드 등의 포도피로독신 유도체, 에리브린 등의 할리콘도린 유도체, 레베카마이신, UCN-01 등의 스타우로스포린 유도체, 레나리드미드, 포마리드미드 등의 살리도마이드 유도체, 트레티노인, 타미바로텐 등의 비타민 A 유도체, 포르테조미브, 카르피르조미브, 익사조미브 등의 프로테아솜 저해제, 콘브레스타틴 A4 등의 콘브레스타틴 유도체, 비니메티니브, 코비메티니브, 트라메티니브 등의 MEK 저해제, 디나시크리브, 플라보필리돌, 파르포시크리브 등의 CDK 저해제, 다프라페니브, 소라페니브, 뱀라페니브 등의 Raf 키나제 저해제, 폴리노스탁트, 베리노스탁트, 파나비노스탁트, 로미데프신 등의 HDAC 저해제, 사이토카라신, 라트란크린, 파로이딘 등의 액틴중합 저해제, 베리파리브, 라캐파리브, 오라파리브 등의 PARP 저해제, 크리조티니브, 이마티니브, 게피티니브, 엘로티니브, 아파티니브, 다사티니브, 포스티니브, 판테타니브, 스니티니브, 아키시티니브, 파조파니브, 렌바티니브, 라파티니브, 닌테다니브, 니로티니브, 세리티니브, 아레크티니브, 록소리티니브, 크리조티니브, 이부르티니브 등의 티로신키나제 저해제, 벤담스틴, 시클로포스포미드, 이포스포아이드, 부루스판, 메르파란 등의 나이트로젠 마스타드제 알킬화제, 다카르바딘, 라다카르바딘, 로무스틴 등의 니트로소우레아계 알킬화제, 다카르바딘, 테모조로미드, 프로칼바딘, 티오테파 등의 알킬화제, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸, 파드로졸 등의 아로마타제 저해제, 히드록시플루타미드, 플루타미드, 비카르타미드, 엔자르타미드 등의 항안드로겐제, 아비라테론 등의 CYP17(리아제) 저해제, 타목시펜, 트레미펜 등의 항에스트로겐제, 에스트람스틴, 프로게스테론, 미트탄, 메도록시프로게스테론 등의 호르몬제를 들 수 있다.

[0073] 염증성 질환에 제공되는 생리활성물질로서는 타크로리무스 등의 타크로리무스 유도체, 텍사메타존, 프레드졸론 등의 스테로이드 유도체, 시롤리무스, 에베롤리무스, 템시롤리무스 등의 라마파이신 유도체, 시클로스포린, 핀골리모드, 아자티오프린, 미조리빈, 미르코페놀산모페틸, 구스페리무스 등의 면역 억제제, 디플루니살, 티아라미드 등의 NSAIDs 등을 들 수 있다.

[0074] 감염증 질환에 제공되는 생리활성물질로서는 암포테리신 B, 나이스타틴 등의 폴리엔계 항생물질, 플루코나졸, 보리코나졸 등의 아졸계 유도체, 미카판긴 등의 칸딘계 유도체, 플루시토신 등의 피리미딘 유도체 등의 항진균제, 아시클로빌, 바리시클로빌, 간시클로빌 등의 항바이러스제, 자나미빌, 오세르타미빌, 라니나미빌 등의 항바이러스제 등을 들 수 있다.

[0075] 본 발명은 블록 공중합체를 생리활성물질 담체로서 이용하는 기술이고, 특별히 이용하는 생리활성물질의 약리활성기능이나 화학구조 및 물성에 영향을 받지 않고, 모든 물질에 적용할 수 있는 범용성의 높은 기술이다. 따라서, 본 발명은 이들 질병 치료에 적용하는 생리활성물질에 한정하지 않고, 결합성의 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질이면 어느 물질도 적용할 수 있다.

[0076] 본 발명에 관련되는 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질로서는 유도체화나 프로드럭화하지 않고, 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 공지 의약 유효성분 또는 의약 유효성분 후보 화합물을 그대로 이용하는 것이 보다 바람직하다. 이러한 생리활성물질로서 이하의 화합물을 들 수가 있다.

[0077] 악성 종양질환에 제공되는 생리활성물질로서는 7-에틸-10-히드록시캄프토테신, 이리노테칸, 노기테칸, 9-아미노캄프토테신 등의 캄프토테신 유도체, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀 등의 탁산 유도체, 가네테스피브, 루미네스피브 등의 HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체, 독소루비신, 에피루비신, 암루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 피랄비신 등의 안트라사이클린 유도체, 시롤리무스, 에베롤리무스, 템시롤리무스 등의 라마파이신 유도체, 젠시타빈, 시토신아라비노시드, 에노시타빈, 시타라빈옥스포스페이트, 에티닐시티딘, 아자시티딘, 데시타빈 등의 시티딘계 대사 길항제, 메소트렉사이트, 페메트렉세이드, 레포폴리네이트, 폴리네이트 등의 엽산 대사 길항제, 플루다라빈, 네라라빈, 펜토스타틴, 클라드리빈 등의 퓨린계 대사 길항제, 독시플루리딘, 카페시타빈 등의 불화피리미딘계 대사 길항제, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥사리플라틴, 네다플라틴 등의 백금 함유 화합물, 마이토마이신 C 등의 마이토마이신 유도체, 블레오마이신, 리브로마이신 등의 블레오마이신 유도체, 빈크리스틴, 빈프라스틴, 빈데신, 비노레르빈 등의 빈카알칼로이드 유도체, 에토포시드, 테니포시드 등의 포도피로독신 유도체, 에리브린 등의 할리콘도린 유도체, 레베카마이신, UCN-01 등의 스타우로스포린 유도체, 레나리드미드, 포마리드미드 등의 살리도마이드 유도체, 트레티노인 등의 비타민 A 유도체, 포르테조미브, 익사조미브 등의 프로테아솜 저해제, 콘브레스타틴 A4 등의 콘브레스타틴 유도체, 비니메티니브, 코비메티니브 등의 MEK 저해제, 디나시크리브, 플라보필리돌 등의 CDK 저해제, 다브라페니브 등의 Raf 키나제 저해제, 폴리노스탁트, 베리노스탁트, 파나비노스탁트 등의 HDAC 저해제, 사이토카라신, 라트란크린, 파로이딘 등의 액틴중합 저해제, 포스티니브, 크리조티니브, 이부르티니브 등의 티로신키나제 저해제, 메르파란 등의 나이트로젠 마스타드제 알킬화

제, 다카르바딘, 라다카르바딘 등의 니트로소우레아계 알킬화제, 다카르바딘, 프로카르바딘 등의 알킬화제, 히드록시플루타미드, 비카르타미드 등의 항안드로겐제 등의 CYP17(리아제) 저해제, 타목시펜 등의 항에스트로겐제, 에스트라메스트롤 등의 호르몬제를 들 수 있다.

[0078] 염증성 질환에 제공되는 생리활성물질로서는 타크로리무스 등의 타크로리무스 유도체, 텍사메타존, 프레드졸론 등의 스테로이드 유도체, 시클리무스, 에베롤리무스, 템시클리무스 등의 라파마이신 유도체, 시클로스포린, 핀골리모드, 미조리빈, 미르코페놀산모페틸, 구스페리무스 등의 면역 억제제, 디플루니살, 티아라미드 등의 NSAIDs 등을 들 수 있다.

[0079] 감염증 질환에 제공되는 생리활성물질로서는 암포테리신 B, 나이스타틴 등의 폴리엔계 항생물질, 플루코나졸, 폴리코나졸 등의 아졸계 유도체, 미카판긴 등의 칸딘계 유도체, 플루시토신 등의 피리미딘 유도체 등의 항진균제, 아시클로빌, 바라시클로빌, 간시클로빌 등의 항바이러스제, 자나미비, 오세르타미비, 라니나미비 등의 항바이러스제 등을 들 수 있다.

[0080] 본 발명은 질병 표적 조직에 대한 이행성 및 침투성이 향상함과 함께, 신장 등으로부터의 배설성이 향상된 성능을 갖춘다. 이 때문에, 질병 표적 조직 이외의 정상 조직에서의 생리활성물질의 감작을 억제해, 부작용을 경감시키는 효과를 나타낸다. 활성물질을 적용하는 것이 바람직하고, 악성 종양질환에 대한 항종양제나, 염증성 질환에 대한 약제를 이용하는 것이 바람직하다. 생리활성물질로서 항종양제나 염증성 질환 약제를 적용한 당해 블록 공중합체는 종양이나 염증 부위라고 하는 조직에서의 이행성 및 조직 내부에서의 침투성을 높일 수 있는 것으로부터, 항종양효과 또는 항염증 작용이 증강되는 효과를 나타낸다. 또한, 신장 등으로부터의 배설성도 구비하는 것으로부터, 고분자화 DDS 제제로 보이는 체내 체류성이 제어되고, 정상 조직에서의 원치 않는 이행을 억제할 수가 있어 부작용의 경감을 달성할 수 있다.

[0081] 악성 종양질환에 제공되는 생리활성물질로서는 상기의 캄프토테신 유도체, 탁산 유도체, 레조르시놀 유도체, 안트라사이클린 유도체, 라파마이신 유도체, 시티딘계 대사 길항제, 엽산 대사 길항제, 푸린계 대사 길항제, 불화피리미딘계 대사 길항제, 백금 함유 화합물, 마이토마이신 유도체, 블레오마이신 유도체, 빈카알카로이드 유도체, 포도피로독신 유도체, 할리콘도린 유도체, 스타우로스포린 유도체, 살리도마이드 유도체, 비타민 A 유도체, 프로테아솜 저해제, 콘브레스타틴 유도체, MEK 저해제, CDK 저해제, Raf 키나제 저해제, HDAC 저해제, 액틴중합 저해제, PARP 저해제, 티로신키나제 저해제, 나이트로젠 마스타드계 알킬화제, 니트로소우레아계 알킬화제, 알킬화제, 아로마타제 저해제, 항안드로겐제, CYP17(리아제) 저해제, 항에스트로겐제, 호르몬제가 바람직하다. 캄프토테신 유도체, 탁산 유도체, 레조르시놀 유도체, 안트라사이클린 유도체, 라파마이신 유도체, 시티딘계 대사 길항제, 엽산 대사 길항제 등이 보다 바람직하다. 특히 바람직하기로는 캄프토테신 유도체, 탁산 유도체, 레조르시놀 유도체, 라파마이신 유도체이다.

[0082] 염증성 질환에 제공되는 생리활성물질로서는 타크로리무스 유도체, 스테로이드 유도체, 라파마이신 유도체, 면역 억제제, NSAIDs 등이 바람직하다. 타크로리무스 유도체, 스테로이드 유도체, 라파마이신 유도체가 특히 바람직하다.

[0083] 상기 생리활성물질은 아스파르트산 또는 글루타민산의 측쇄 카르복실기가 임의 결합기를 개재하여 결합하고 있다. 생리활성물질은 히드록시기 및/또는 아미노기에 의해 에스테르 결합 또는 아마이드 결합을 개재하여 결합하고 있으며, 이 결합은 당해 블록 공중합체가 생체 내에 투여된 후, 서서히 가수분해로 개열하여 생리활성물질을 유리시키는 결합 물성을 갖추고 있을 필요가 있다.

[0084] 이 생리활성물질은 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 것으로부터, 이것을 결합성 관능기로서 측쇄 카르복실기와 에스테르 결합 또는 아마이드 결합에 의해 결합하는 태양(態樣)을 들 수 있다. 이 경우, 상기 임의 결합기를 개재하지 않는 결합 양식이다. 바람직하기로는 히드록시기를 가지는 생리활성물질을 이용하여 측쇄 카르복실기와 에스테르 결합하고 있는 태양이 바람직하다. 아미노 결합을 가지는 생리활성물질로서는 시티딘계 대사 길항제 등의 방향족 아미노기를 가지는 생리활성물질을 이용하는 것이 바람직하고, 방향족 아미노기와 측쇄 카르복실기가 아마이드 결합하고 있는 태양이 바람직하다.

[0085] 상기 생리활성물질과 아스파르트산 또는 글루타민산의 측쇄 카르복실기를 결합시키는 임의 결합기로서는 이 생리활성물질의 히드록시기 및/또는 아미노기를 결합성 관능기로서 기능을 하며, 에스테르 결합 또는 아마이드 결합에서 결합할 수 있는 것이 바람직한 것으로부터, 한쪽 말단기가 카르복실기이고, 다른 한쪽 말단기가 상기 아스파르트산 또는 글루타민산의 측쇄 카르복실기를 결합할 수 있는 히드록시기, 아미노기, 메르캅토기를 구비하는 적당한 연결기이면 특히 한정되지 않고 이용할 수가 있다. 연결기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기 또

는 환상의 탄소수 1~8의 알킬렌기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 6~12의 방향족기 등을 들 수 있다.

- [0086] 상기 결합기가, 치환기가 있어도 좋은 메틸렌기를 연결기로 한 상기 결합기인 경우, 아미노산 유도체 또는 글리콜산 유도체라고 할 수 있다.
- [0087] 이 결합기로서 아미노산 유도체를 이용하는 경우, 천연형 아미노산 또는 합성 아미노산 및 그의 측쇄 수식체의 어느 쪽을 이용해도 좋다. 또 L체, D체 및 라세미체의 어느 쪽을 이용해도 좋다. 예를 들면 글리신, 알라닌, s-알라닌, 로이신, 페닐알라닌, 세린, 트레오닌, 티로신, 아스파르트산, 글루타민산, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 오르니틴, 시스테인 등을 들 수가 있다. 또한, 측쇄가 수식된 아미노산으로서는 아스파르트산 또는 글루타민산의 알킬에스테르, 아스파르트산 또는 글루타민산의 아랄킬에스테르, 아스파르트산 또는 글루타민산의 알킬아미드, 아스파르트산 또는 글루타민산의 아랄킬아미드, Boc 리신 등의 알킬옥시카르보닐리신 등을 들 수 있다.
- [0088] 이 결합기로서 글리콜산 유도체를 이용하는 경우, 예를 들면, 글리콜산, 젖산, 말산, 타르타르산, 시트르산 등을 들 수 있다. 다가 카르복실산을 이용하는 경우, 한쪽의 카르복실기에 상기 생리활성물질이 결합하고, 다른 한쪽의 카르복실기는 에스테르 유도체 또는 아미드 유도체인 것이 바람직하다.
- [0089] 상기 결합기는 단일 종류의 결합기이어도 좋고, 복수 종류의 결합기가 혼재하고 있어도 좋다.
- [0090] 본 발명에서의 폴리아미노산 유도체 세그먼트는 상기 생리활성물질을 측쇄 카르복실기가 결합하고 있지않은 아스파르트산 유도체 및/또는 폴리글루타민산 유도체 유닛을 포함하고 있어도 좋다. 그 경우, 측쇄 카르복실기는 유리산의 태양이어도 좋고, 의약품으로서 허용되는 카르복실산 염의 태양이어도 좋다. 상기 카르복실산 염으로는 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염, 암모늄염 등을 들 수가 있다.
- [0091] 또한, 당해 폴리아미노산 유도체 구분에서의 아스파르트산 유도체 및/또는 폴리글루타민산 유도체 유닛은 적당한 치환기를 가지는 에스테르 유도체 및/또는 아미드 유도체이어도 좋다. 이들의 치환기는 본 발명의 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 물성을 제어하는 목적으로 임의로 도입할 수가 있다. 예를 들면, 소수성기를 도입하는 것으로, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 폴리아미노산 유도체 세그먼트의 소수성을 높일 수가 있다. 한편, 아미노기나 카르복실기, 히드록시기 등의 염 형성 가능한 이온성 관능기를 구비하는 친수성의 치환기를 도입함으로써 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 폴리아미노산 세그먼트의 친수성을 높일 수가 있다.
- [0092] 아스파르트산 유도체 및/또는 폴리글루타민산 유도체 유닛의 에스테르 유도체 및/또는 아미드 유도체란, 예를 들면 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 디(C₁₋₃₀)알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노카르보닐(C1~C8)의 알킬아미노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기인 것이 바람직하다.
- [0093] 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 알콕시기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~30의 알콕시기를 들 수 있다. 즉, 측쇄 카르복실기가 에스테르형 유도체가 된 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 탄소수 1~30의 알콕시기로서는, 예를 들면, 메톡시기, 에톡시기, 프로톡시기, 이소프로톡시기, 부톡시기, t-부톡시기, 시클로헥실옥시기, 벤질옥시기, 4-페닐부톡시기, 옥틸옥시기, 데실옥시기, 도데실옥시기, 테트라데실옥시기, 헥사데실옥시기, 옥타데실옥시기, 이코실옥시기, 도콜실옥시기, 테트라코실옥시기, 헥사코실옥시기, 옥타코실옥시기, 트리아콘틸옥시기 등을 들 수 있다.
- [0094] 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 알킬아미노기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~30의 알킬아미노기를 들 수 있다. 즉, 측쇄 카르복실기가 알킬아미드형 유도체가 된 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 탄소수 1~30의 알킬아미노기로서는 예를 들면, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, t-부틸아미노기, 시클로헥실아미노기, 벤질아미노기, 4-페닐부틸아미노기, 옥틸아미노기, 데실아미노기, 도데실아미노기, 테트라데실아미노기, 헥사데실아미노기, 옥타데실아미노기, 이코실아미노기, 도콜실아미노기, 테트라코실아미노기, 헥사코실아미노기, 옥타코실아미노기, 트리아콘틸아미노기 등을 들 수 있다.
- [0095] 알킬아미노기에는 카르복실기를 보호한 아미노산 또는 아미노기를 가지는 형광 물질의 결합잔기도 포함된다. 카르복실기를 보호한 아미노산으로서는 예를 들면, 글리신메틸에스테르, 글리신벤질에스테르, β-알라닌메틸에스테르, β-알라닌벤질에스테르, 알라닌메틸에스테르, 로이신메틸에스테르, 페닐알라닌메틸에스테르 등을 이용해도 좋다.

- [0096] 아미노기를 가지는 형광 물질로서는 예를 들면, 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온, BODIPY(등록상표) TR Cadaverine, BODIPY(등록상표) FL Ethylene diamine, Alexa Fluor (등록상표) 594 Cadaverine, Texas Red (등록상표) Cadaverine, ATTO 594 amine 등도 포함되며, 이들의 아미드 결합잔기가 포함된다.
- [0097] 치환기가 있어도 좋은 디($C_{1\sim30}$)알킬아미노기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 디($C_{1\sim30}$)알킬아미노기를 들 수 있다. 즉, 측쇄 카르복실기가 디알킬아미드형 유도체가 된 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 디($C_{1\sim30}$)알킬아미노기로서는 예를 들면, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 디프로필아미노기, 디이소프로필아미노기, 디부틸아미노기, 피롤리디노기, 피페리디노기, 디벤질아미노기, N-벤질-N-메틸아미노기, 디옥틸아미노기, 디노닐아미노기, 디데실아미노기, 디도데실아미노기, 디테트라데실아미노기, 디헥사데실아미노기, 디옥타데실아미노기, 디이코실아미노기 등을 들 수 있다.
- [0098] 치환기가 있어도 좋은 $C_{1\sim8}$ 알킬아미노카르보닐 $C_{1\sim8}$ 알킬아미노기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알킬기가 치환한 우레아형 유도체이다. 이 알킬기는 동일 종류이어도 다른 종류이어도 좋다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 치환기를 가지는 경우 디알킬아미노기가 바람직하다. 치환기가 있어도 좋은 $C_{1\sim8}$ 알킬아미노카르보닐 $C_{1\sim8}$ 알킬아미노기로서는 예를 들면, 메틸아미노카르보닐메틸아미노기, 에틸아미노카르보닐에틸아미노기, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기, 시클로헥실아미노카르보닐시클로헥실아미노기, 에틸아미노카르보닐(3-디메틸아미노프로필)아미노기, (3-디메틸아미노프로필)아미노카르보닐에틸아미노기 등이다.
- [0099] 아스파르트산 유도체 및/또는 폴리글루타민산 유도체 유닛의 에스테르 유도체 및/또는 아미드 유도체는 동일 종류의 유도체이어도 좋고, 다른 종류의 유도체가 혼재한 태양이어도 좋다. 또한, 측쇄 카르복실기가 유리산 또는 그 염의 태양이 혼재하고 있어도 좋다.
- [0100] 본 발명의 블록 공중합체는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 연결하고 있다. 연결 양식으로서 2개의 폴리머세그먼트를 화학결합에 의해 연결하는 기이면, 특히 한정되는 것은 아니고, 폴리에틸렌글리콜 말단기 및 폴리아미노산 유도체의 말단기와 각각 결합할 수 있는 관능기를 구비한 연결기이면 좋다. 바람직하기로는 말단기로 결합 관능기를 가지는 탄소수 1~6의 알킬렌기이다. 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와의 결합 양식은 폴리옥시에틸렌기 ((CH_2CH_2O))의 말단 탄소 원자에 의한 에테르 결합이 바람직하고, 폴리아미노산 유도체 세그먼트와의 결합 양식은 아미드 결합 또는 에스테르 결합인 것이 바람직하다. 즉, 연결기로서는 $-(CH_2)_s-NH-$ 기 (s 는 1~6의 정수이다) 또는 $-(CH_2)_s-CO-$ 기 (s 는 1~6의 정수이다)가 바람직하다.
- [0101] 본 발명의 블록 공중합체는 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하인 것을 특징으로 한다. 이 블록 공중합체의 분자량은 그 구성 부분의 각 구성분자량을 합산한 계산치를 당해 블록 공중합체의 분자량으로서 채용한다. 즉, (1) 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량, (2) 폴리아미노산 유도체 세그먼트의 주쇄 부분의 분자량, (3) 생리활성물질의 결합잔기 분자량에 그 결합수를 곱한 생리활성물질의 총 분자량, 및 (4) 생리활성물질 이외의 결합기 잔기 분자량에 그 결합수를 곱한 당해 결합기의 총 분자량을 합산한 계산치를 당해 분자량으로 한다. 따라서, 이 블록 공중합체의 양 말단기나 블록 공중합체를 구축하는 연결기는 특단의 사유가 없는 한, 당해 블록 공중합체의 분자량 산출에 고려하지 않는다.
- [0102] 또, 이 블록 공중합체의 분자량은킬로달톤 단위에서의 정밀도에 의한 분자량규정으로 좋다. 따라서, 상기 각 구성 부분의 분석 방법은 당해 폴리아미노산 유도체의킬로달톤 단위에서의 분자량 측정에서, 충분한 정밀도의 분석 방법이면 특히 한정되는 것은 아니고, 각종 분석 방법을 적의 선택하면 좋다. 이하에, 각 구성 부분에서의 바람직한 분석방법을 든다.
- [0103] 상기 (1) 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량은 폴리에틸렌글리콜 세그먼트를 구축하는 폴리에틸렌글리콜 화합물의 분자량 측정값이고, 폴리에틸렌글리콜 표준품을 기준으로 한 GPC법에 의해 측정되는 피크 톱 분자량에 의해 구해지는 평균 분자량을 채용한다.
- [0104] 상기 (2) 폴리아미노산 유도체 세그먼트의 주쇄 부분의 분자량은 세그먼트의 중합 모노머 단위의 평균 분자량에 그 평균 중합수를 곱한 계산치이다. 중합수는 폴리아미노산의 측쇄 카르복실기를 중화 적정에 의해 정량하는 방법이나, ^1H-NMR 의 적분 값으로부터 산출된 중합수를 이용할 수가 있다. 중화 적정법을 이용하는 것이

바람직하다.

- [0105] 상기 (3) 생리활성물질의 총 분자량은 이 생리활성물질의 분자량에 그 결합수를 곱한 계산치이다. 이 결합수는 HPLC에 의한 반응액 중의 미반응이 생리활성물질의 계량으로부터 산출하는 방법이나, 당해 생리활성물질 결합 블록 공중합체로부터 이 생리활성물질을 개열시켜, 유리하는 생리활성물질이나 거기에서 유래하는 프라그먼트 분자를 정량 분석하는 방법에 의해 구할 수가 있다.
- [0106] 상기 (4)의 생리활성물질 이외의 결합기의 총 분자량은 이 결합기 잔기 분자량에 그 결합수를 곱한 계산치이다. 이 결합기의 결합수는 HPLC에 의한 반응액 중의 미반응이 결합잔기의 계량 산출하는 방법이나, 폴리아미노산으로부터의 가수분해 후의 정량 분석에 의해 구할 수가 있다. 또한, $^1\text{H-NMR}$ 의 적분 값으로부터 산출할 수도 있다.
- [0107] 본 발명의 블록 공중합체는 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하이다. 상기 분자량이 2킬로달톤보다 작은 경우, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 충분한 나노입자 형성능을 가지지 않는 것을 나타내고 있으며, 표적 조직에의 충분한 침투성을 얻을 수 없다. 따라서, 생리활성물질의 약리 작용 효과를 효율적으로 발휘시키지 못하는 것이 된다. 한편, 상기 분자량이 15킬로달톤보다 큰 경우, 당해 블록 공중합체는 신장 배설성이 억제되는 것에 수반하여 체내 체류성이 높아진다. 이 때문에, 질병 표적 조직 이외의 정상 조직에의 생리활성물질의 감작이 일어날 수 있기 때문에 정상 조직의 장해 발현이 염려된다. 예를 들면, 세포 장해성 생리활성물질을 이용했을 경우, 골수 장애에 수반하는 혈액 독성의 지체화가 생각된다. 이 때문에, 상기 분자량이 15킬로달톤 이하로 제어할 필요가 있다. 당해 블록 공중합체의 분자량은 3킬로달톤 이상 12킬로달톤 이하인 것이 바람직하고, 더욱 바람직하기로는 3킬로달톤 이상 10킬로달톤 이하이다.
- [0108] 본 발명의 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체는 수용액에서 자기 회합성을 나타내는 물성이다. 즉, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액을, 레이저광을 이용한 동적 광 산란법에 의한 입도분포 측정을 하면, 체적 평균입경으로서 약 수 나노미터~약 20나노미터의 나노입자로서 계측되는 물성이다. 본 발명의 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체는 1mg/ml 수용액에서 최대에서도 20나노미터 미만의 나노입자인 물성인 것이 바람직하다. 이 경우, 순수한 물에 의한 수용액에서의 입도분포 측정이다. 바람직하기로는 레이저광을 이용한 동적 광 산란법에 의한 입도분포 측정법에 의해, 체적 평균입경이 20나노미터 미만으로 계측되는 것을 특징으로 하고, 보다 바람직하기로는 3~15나노미터의 나노입자로서 계측되는 물성이다.
- [0109] 본 발명에서의 체적 평균입경이란 예를 들면, Particle Sizing System사제 ZetaPotential/Particlerizer NICOMP 380ZLS (해석방법: NICOMP법) 혹은 Malvern사제 입자경 제타 전위 측정장치 Zetasizer Nano ZS(해석방법: NNL5법)으로 측정하여 얻어지는 체적 분포 내, 존재하는 비율이 제일 많은 피크의 입경이다.
- [0110] 본 발명의 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 친수성의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 생리활성물질이나 다른 소수성 측쇄에 의해 소수성을 나타내는 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체이기 때문에, 수용액에서는 복수의 블록 공중합체끼리의 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 소수성 상호작용에 의해 회합한다고 생각된다. 결과적으로, 폴리아미노산 유도체 세그먼트를 내핵(코어부)으로 하고, 그 주위를 친수성의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트가 덮어 외각층(셸부)을 형성한 코어 셸 구조의 미셀형 회합체를 형성하고, 이것이 상기의 나노입자로서 관측되는 것이라고 추측된다.
- [0111] 본 발명의 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 수용액에서 나노입자를 형성하는 물성인 것이 생리활성물질의 약리 작용 효과의 증강 및/또는 부작용의 경감에서 필요하다.
- [0112] 본 발명의 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체의 나노입자 형성성의 지표로서 레이저광을 이용한 광 산란 강도를 이용하는 것이 유효하다. 즉, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 수용액에서의 나노입자 형성성을, 레이저광 산란 강도를 지표로서 확인할 수가 있다. 그때, 톨루엔을 광 산란 강도 표준 시료로서 톨루엔에 대한 상대강도를 지표로 하여 당해 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 수용액에서의 나노입자 형성성을 확인하는 방법이 유효하다.
- [0113] 본 발명의 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체는 그의 1mg/ml 수용액의 레이저광 산란 강도가, 톨루엔의 광 산란 강도에 대한 상대강도로서 적어도 2배 이상이다.
- [0114] 상기 광 산란 상대강도가 2배부터 작은 경우, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 충분한 나노입자 형성성을 가지지 않는 것을 나타내고 있어 표적 조직에의 충분한 침투성을 얻을 수 없다. 따라서, 생리활성물질의 약리 작용 효과를 효율적으로 발휘시키지 못하는 것이 된다. 본 발명에서, 광 산란 상대강도의 수치는 나노입자 형성능을 가지고 있는 것의 지표이고, 톨루엔에 대해서 2배 이상의 광 산란 강도이면 좋고, 그의 상한에 제한은 없

다. 즉, 상기 광 산란 상대강도가 100배보다 큰 경우이어도, 당해 블록 공중합체는 충분한 나노입자 형성능을 가지고 있다고 말할 수 있다. 그렇지만, 광 산란 강도가 100배보다 큰 경우, 이 블록 공중합체가 소망한 배설성을 갖지 않을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 그 경우, 이 블록 공중합체의 체내 체류성이 높아지기 때문에, 질병 표적 조직 이외의 정상 조직에의 생리활성물질의 감각이 일어날 수 있기 때문에 정상 조직의 장해 발현이 염려된다. 이 때문에, 상기 광 산란 상대강도가 100배 이하로 제어하는 것이 타당하다.

[0115] 본 발명의 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 수용액의 광 산란 강도 에서, 바람직하기로는 톨루엔의 광 산란 강도에 대한 상대강도로서 2배 이상 50배 이하이고, 보다 바람직하기로는 2배 이상 30배 이하이다.

[0116] 본 발명의 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체의 나노입자 형성성 분석에서의, 레이저광을 이용한 광 산란 강도의 측정 방법은 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액을 측정 시료로서 측정온도 25℃, 산란 각도 90°, 파장 632.8nm에서의 레이저광 산란 광도계로 측정하는 방법이 적당하다. 측정기로서는 예를 들면, 오오즈카 전자사제 다이내믹 광 산란 광도계 DLS-8000DL (측정온도 25℃, 산란각도 90°, 파장 632.8nm, ND필터 2.5%, PH1: OPEN, PH2: SLIT)를 들 수 있다.

[0117] 광 산란 강도 측정은 미립자를 포함하지 않는 순수한 물에 의해 조제된 수용액을 분석 시료로 한 분석 치이다. 이 수용액은 용액 조제에서 임의로 초음파 조사에 의해 용해시켜도 좋다. 조제한 수용액은 더욱 서브 마이크론 정도의 미립자를 제거하기 위해서 여과처리한 수용액인 것이 바람직하다.

[0118] 또, 광 산란 강도 측정의 표준물질로 이용하는 톨루엔은 시약 레벨의 순도이면 특히 한정되는 것은 아니고 이용할 수가 있다. 광 산란 분석의 시료 조제에서 통상 실시하는 사전 처리 여과를 한 톨루엔을 이용하는 것이 바람직하다.

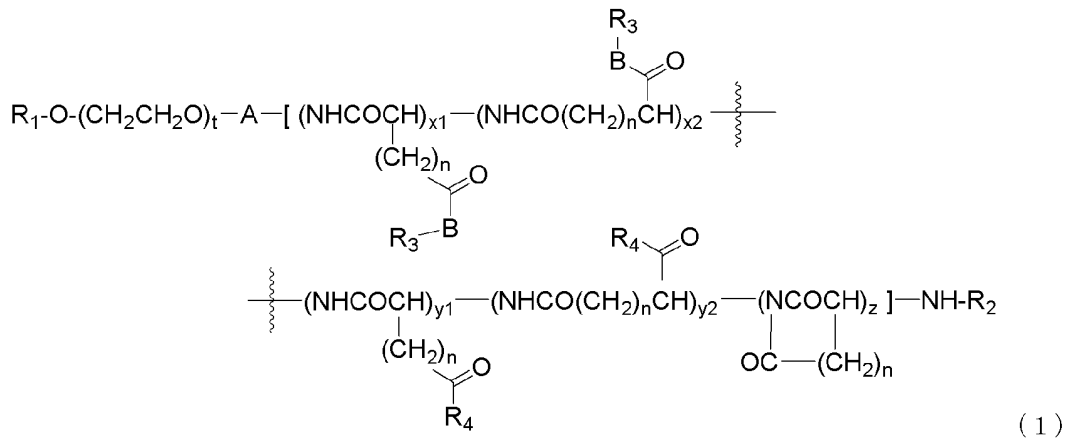
[0119] 본 발명의 블록 공중합체는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율이 10질량% 이상 80질량% 이하인 것이 바람직하다. 즉, 당해 블록 공중합체의 분자량 중의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트 상당의 분자량이 차지하는 비율이 10질량%~80질량%인 것이 바람직하다. 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율이 10질량%보다 적은 경우, 수용성이 현저하게 저하해버려 수용액에서 자기 회합에 의한 나노입자를 형성할 수 없는 염려가 있다. 한편, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율이 80질량%보다 많은 경우, 자기 회합성을 담당하는 폴리아미노산 유도체 세그먼트의 구성이 적게 되기 때문에 소수성 상호작용에 의해 나노입자 형성성이 저하해 버리는 염려가 있다. 충분한 약효와 부작용의 경감을 달성하기 위해서, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율을 설정하는 것이 바람직하다.

[0120] 상기 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 분자량율은 20질량% 이상 70질량% 이하인 것이 보다 바람직하다. 30질량% 이상 65질량% 이하인 것이 특히 바람직하다.

[0121] 본 발명의 블록 공중합체는 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질의 질량 함유율이 10질량% 이상 60질량% 이하인 것이 바람직하다. 이 생리활성물질 함유율이 10질량%보다 낮은 경우, 약리 활성을 나타내기 위한 유효성분이 적게 되기 때문에 약효가 저하하는 염려가 있다. 한편, 이 생리활성물질의 함유율이 60질량%보다 많은 경우, 이 블록 공중합체의 자기 회합성의 밸런스가 현저하게 저하해 버려, 소망한 나노입자 형성성을 나타내지 않는 염려가 있다.

[0122] 약리활성물질의 질량 함유율은 바람직하기로는 10질량% 이상 50질량% 이하이며, 더 바람직하기로는 10질량% 이상 40질량% 이하이다.

[0123] 본 발명의 블록 공중합체는 일반식(1)



[0124]

[식중, R₁은 수소원자 또는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기를 나타내고, t는 20~270의 정수를 나타내고, A는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬렌기를 나타내고, R₂는 수소원자, 탄소수 1~6의 아실기 및 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로 이루어진 군에서 선택되는 치환기를 나타내고, R₃는 히드록시기 및/또는 아미노기를 갖는 생리활성물질의 결합잔기를 나타내고, R₄는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알콕시 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 C_{1~8} 알킬아미노카르보닐C_{1~8}알킬아미노기, 소수성 형광 물질의 결합 잔류물과 히드록시기로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기를 나타내고, B는 결합기를 나타내고, n은 1 또는 2를 나타내고, x₁, x₂, y₁, y₂ 및 z는 각각 독립적으로 0~25의 정수를 나타내고, (x₁+x₂)는 1~25의 정수를 나타내고, (x₁+x₂+y₁+y₂+z)는 3~25 정수를 나타내고, 상기 R₃ 및 R₄가 결합하여 있는 각 구성단위 및 측쇄 카르보닐기가 분자 내 환화한 구성 단위는 각각 독립적으로 랜덤 배열한 구조이다.]로 표시되는 블록 공중합체가 바람직하다.

[0126] 상기 R₁에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기란 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 알킬기 등을 들 수 있다. 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, t-부틸기, n-펜틸기, 시클로펜틸기, n-헥실기, 시클로헥실기 등을 들 수 있다.

[0127] 상기 가지고 있어도 좋은 치환기란 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 히드록시기, 메르캅토기, 탄소환 혹은 복소환아틸기, 알킬티오기, 아릴티오기, 알킬술폰닐기, 아릴술폰닐기, 알킬술폰닐기, 아릴술폰닐기, 술파모일기, 알콕시기, 아릴옥시기, 아실옥시기, 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 치환 또는 무치환 아미노기, 아실아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술폰닐아미노기, 술파모일아미노기, 포르밀기, 아실기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 또는 실릴기 등을 들 수가 있다. 방향환상의 치환 위치는 모두 올토 위치이어도, 메타 위치이어도, 파라 위치이어도 좋다.

[0128] R₁으로서 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, t-부틸기, 벤질기, 2,2-디메톡시에틸기, 2,2-디에톡시에틸기, 2-포르밀에틸기를 들 수 있다. 특히 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, t-부틸기 등이 보다 바람직하다.

[0129] 일반식(1)의 t는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트에서의 에틸렌옥시기의 중합수를 나타낸다. 이 t는 20~270의 정수이다. 즉, 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량으로서는 0.8킬로달톤~12킬로달톤이다.

[0130] t가 20보다 작으면 얻어지는 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체가 충분한 수용성을 갖지 못하고, 또 소망한 체내 동태를 발휘하지 않을 우려가 있다. 한편, t가 270보다 큰 경우, 상대적으로 소수성을 담당하는 폴리아미노산 유도체 세그먼트의 함유량이 낮아지기 때문에 소망한 자기 회합성 물성을 얻지 못하고, 이것에 수반하는 체내 동태를 발휘할 수 없는 염려가 있다. t는 22~230의 정수인 것이 바람직하고, 30~180의 정수인 것이 보다 바람직하다. 즉, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량으로서는 1킬로달톤~10킬로달톤인 것이 바람직하고, 1.3킬로달톤~8킬로달톤인 것이 보다 바람직하다.

- [0131] 상기기 A에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬렌기로서는 메틸렌기, 에틸렌기, n-프로필렌기, n-부틸렌기 등을 들 수 있다. 가지고 있어도 좋은 치환기란 히드록시기, 할로젠원자 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다.
- [0132] 이 A로서는 특히 에틸렌기, n-프로필렌기가 보다 바람직하다.
- [0133] 상기 R₂의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 아실기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 아실기를 들 수 있다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R₂의 탄소수 1~6의 아실기로서는 예를 들면, 포르밀기, 아세틸기, 트리클로로아세틸기, 트리플루오로아세틸기, 프로피오닐기, 피바로일기, 벤질카르보닐기, 펜에틸카르보닐기 등을 들 수 있다. 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~4의 아실기가 보다 바람직하고, 아세틸기, 트리클로로아세틸기, 트리플루오로아세틸기가 보다 바람직하다.
- [0134] 상기 R₂에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기를 들 수 있다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R₂의 알콕시카르보닐기로서는 예를 들면, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, t-부톡시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기 등을 들 수 있다.
- [0135] 상기 R₃는 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질의 결합잔기이다. 즉, 히드록시기 및/또는 아미노기는 결합성 관능기이고, 여기로부터 수소원자가 제외된 잔기를 나타낸다. 당해 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질은 특히 한정하지 않고 이용할 수가 있다. 그렇지만, 본 발명은 의약품으로서 이용하는 것 목적으로 하고 있는 것으로부터, 의약품의 유효성분을 이용하는 것이 바람직하고, 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 공지 의약 유효성분 혹은 의약 유효성분 후보 화합물을 이용하는 것이 바람직하다. 또한, 당해 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질로서 공지 의약 유효성분 또는 의약 유효성분 후보 화합물을 포함한 물질이면 특히 한정하지 않고, 적용할 수가 있다. 즉, 의약 유효성분 또는 그 후보 화합물을 유도체화 또는 프로드럭화하여 히드록시기 및/또는 아미노기를 도입하는 것으로, 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질로서 적용할 수가 있다.
- [0136] 본 발명의 블록 공중합체는 조직 침투성이 향상하는 것을 특징으로 하는 것으로부터, 국소적인 조직 질환의 치료에 이용하는 것이 바람직하다. 이러한 질환으로서의 악성 종양질환, 염증성 질환, 감염증 질환 등을 들 수 있다. 따라서, 본 발명에서의 이 생리활성물질이란 이들의 질환의 치료에 이용되는 의약품의 유효성분을 적용하는 것이 바람직하다.
- [0137] 악성 종양질환에 제공되는 생리활성물질로서는 7-에틸-10-히드록시캄프토테신, 이리노테칸, 노기테칸, 9-아미노캄프토테신 등의 캄프토테신 유도체, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀 등의 탁산 유도체, 독소루비신, 에피루비신, 암루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 피랄비신 등의 안트라사이클린 유도체, 시롤리무스, 에베롤리무스, 템시롤리무스 등의 라마파이신 유도체, 켄시타빈, 시토신아라비노시드, 에노시타빈, 시타라빈옥스포스페이트, 에티닐시티딘, 아자시티딘, 데시타빈 등의 시티딘계 대사 길항제, 메소트렉사이트, 페메트렉세이드, 레포폴리네이트, 폴리네이트 등의 엽산 대사 길항제, 플루다라빈, 네라라빈, 펜토스타틴, 클라드리빈 등의 퓨린계 대사 길항제, 독시플루리딘, 카페시타빈, 테프갈, 플루오로우라실, 카르모플루 등의 불화피리미딘계 대사 길항제, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥사리플라틴, 네다플라틴 등의 백금 함유 화합물, 가네테스피브, 루미네스피브 등의 HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체, 마이토마이신 C 등의 마이토마이신 유도체, 블레오마이신, 리브로마이신 등의 블레오마이신 유도체, 핀크리스틴, 빈브라스틴, 빈데신, 비노레빈 등의 빈카알카로이드 유도체, 에토포시드, 테니포시드 등의 포도피로독신 유도체, 에리브린 등의 할리콘도린 유도체, 레베카마이신, UCN-01 등의 스타우로스포린 유도체, 레나리드미드, 포마리드미드 등의 살리도마이드 유도체, 트레티노인, 타미바로텐 등의 비타민 A 유도체, 포르테조미브, 카르피르조미브, 익사조미브 등의 프로테아솜 저해제, 콘브레스타틴 A4 등의 콘브레스타틴 유도체, 비니메티니브, 코비메티니브, 트라메티니브 등의 MEK 저해제, 디나시크리브, 플라보필리돌, 파르포시크리브 등의 CDK 저해제, 다프라페니브, 소라페니브, 뱀라페니브 등의 Raf 키나제, 저해제, 폴리노스탁트, 베리노스탁트, 파나비노스탁트, 로미데프신 등의 HDAC 저해제, 사이토카라신, 라트란크린, 파로이딘 등의 액틴중합 저해제, 베리파리브, 라캐파리브, 오라파리브 등의 PARP 저해제, 크리조티니브, 이마티니브, 게피티니브, 엘로티니브, 아파티니브, 다사치니브, 포스티니브, 판테타니브, 스니티니브, 아키시티니브, 파조파니브렌바티니브, 라파티니브, 닌테다니브, 니로티니브, 세리티니브, 아레크티니브, 록소리티니브,

크리조티니브, 이브르티니브 등의 티로신키나제 저해제, 벤담스틴, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 부루스판, 메르파란 등의 나이트로젠 마스타드제 알킬화제, 다카르바딘, 라다카르바딘, 로무스틴 등의 니트로소우레아계 알킬화제, 카르바딘, 테모조로미드, 프로칼바딘, 티오테파 등의 알킬화제, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸, 파드로졸 등의 아로마타제 저해제, 히드록시플루타미드, 플루타미드, 비카르타미드, 엔자르타미드 등의 항안드로겐제, 아비라테론 등의 CYP17(리아제) 저해제, 타목시펜, 트레미펜 등의 항에스트로겐제, 에스트라미스틴, 프로게스테론, 미트탄, 메드록시프로게스테론 등의 호르몬제를 들 수 있다.

[0138] 염증성 질환에 제공되는 생리활성물질로서는 타크로리무스 등의 타크로리무스 유도체, 텍사메타존, 프레드졸론 등의 스테로이드 유도체, 시롤리무스, 에베롤리무스, 템시롤리무스 등의 라마파이신 유도체, 시클로스포린, 핀골리모드, 아자티오프린, 미조리빈, 미르코페놀산모페틸, 구스페리무스 등의 면역 억제제, 디플루니살, 티아라미드 등의 NSAIDs 등을 들 수 있다.

[0139] 감염증 질환에 제공되는 생리활성물질로서는 암포테리신 B, 나이스타틴 등의 폴리엔계 항생물질, 플루코나졸, 폴리코나졸 등의 아졸계 유도체, 미카판긴 등의 칸딘계 유도체, 플루시토신 등의 피리미딘 유도체 등의 항진균제, 아시클로빌, 바라시클로빌, 간시클로빌 등의 항바이러스제, 자나미빌, 오세르타미빌, 라니나미빌 등의 항바이러스제 등을 들 수 있다.

[0140] 본 발명은 블록 공중합체를 생리활성물질 담체로서 이용하는 기술이고, 특별히 이용하는 생리활성물질의 약리활성기능이나 화학구조 및 물성에 영향을 받지 않고, 모든 물질에 적용할 수 있는 범용성의 높은 기술이다. 따라서, 본 발명은 이들 질병 치료에 적용하는 생리활성물질에 한정하지 않고, 결합성의 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질이면 어느 쪽의 물질도 적용할 수 있다.

[0141] 본 발명에 관련되는 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질로서는 유도화나 프로드럭화하지 않고, 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 공지 의약 유효성분 혹은 의약 유효성분 후보 화합물인 것이 보다 바람직하다.

[0142] 악성 종양질환에 제공되는 생리활성물질로서는 7-에틸-10-히드록시캄프토테신, 이리노테칸, 노기테칸, 9-아미노캄프토테신 등의 캄프토테신 유도체, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀 등의 탁산 유도체, 독소루비신, 에피루비신, 암루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 피랄비신 등의 안트라사이클린 유도체, 시롤리무스, 에베롤리무스, 템시롤리무스 등의 라마파이신 유도체, 켄시타빈, 시토신아라비노사이드, 에노시타빈, 시타라빈옥스포스페이트, 에티닐시티딘, 아자시티딘, 데시타빈 등의 시티딘계 대사 길항제, 메소트렉세이트, 페메트렉세이드, 레오포리네이트, 폴리네이트 등의 엽산 대사 길항제, 플루다라빈, 네라라빈, 펜토스타틴, 클라드리빈 등의 퓨린계 대사 길항제, 독시플루리딘, 카페시타빈 등의 불화피리미딘계 대사 길항제, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥사리플라틴, 네다플라틴 등의 백금 함유 화합물, 가네테스피브, 루미네스피브 등의 HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체, 마이토마이신 C 등의 마이토마이신 유도체, 블레오마이신, 리브로마이신 등의 블레오마이신 유도체, 핀크리스틴, 빈브라스틴, 빈데신, 비노레르빈 등의 빈카알카로이드 유도체, 에토포시드, 테니포시드 등의 표도피로독신 유도체, 에리브린 등의 할리콘도린 유도체, 레베카마이신, UCN-01 등의 스타우로스포린 유도체, 레나리드미드, 포마리드미드 등의 살리도마이드 유도체, 트레티노인 등의 비타민 A 유도체, 포르테조미브, 익사조미브 등의 프로테아솜 저해제, 콘브레스타틴 A4 등의 콘브레스타틴 유도체, 비니메티니브, 코비메티니브 등의 MEK 저해제, 디나시크리브, 플라보필리돌 등의 CDK 저해제, 다브라페니브 등의 Raf 키나제, 저해제, 폴리노스탁트, 베리노스탁트, 파나비노스탁트 등의 HDAC 저해제, 사이토카라신, 라트란크린, 파로이딘 등의 액틴중합 저해제, 포스티니브, 크리조티니브, 이브르티니브 등의 티로신키나제 저해제, 메르파란 등의 나이트로젠 마스타드제 알킬화제, 다카르바딘, 라다카르바딘 등의 니트로소우레아계 알킬화제, 다카르바딘, 프로카르바딘 등의 알킬화제, 히드록시플루타미드, 비카르타미드 등의 항안드로겐제 등의 CYP17(리아제) 저해제, 타목시펜 등의 항에스트로겐제, 에스트라미스틴 등의 호르몬제를 들 수 있다.

[0143] 염증성 질환에 제공되는 생리활성물질로서는 타크로리무스 등의 타크로리무스 유도체, 텍사메타존, 프레드졸론 등의 스테로이드 유도체, 시롤리무스, 에베롤리무스, 템시롤리무스 등의 라마파이신 유도체, 시클로스포린, 핀골리모드, 미조리빈, 미르코페놀산모페틸, 구스페리무스 등의 면역 억제제, 디플루니살, 티아라미드 등의 NSAIDs 등을 들 수 있다.

[0144] 감염증에 제공되는 생리활성물질로서는 암포테리신 B, 나이스타틴 등의 폴리엔계 항생물질, 플루코나졸, 폴리코나졸 등의 아졸계 유도체, 미카판긴 등의 칸딘계 유도체, 플루시토신 등의 피리미딘 유도체 등의 항진균제, 아시클로빌, 바라시클로빌, 간시클로빌 등의 항바이러스제, 자나미빌, 오세르타미빌, 라니나미빌 등의 항바이러스제 등을 들 수 있다.

- [0145] 본 발명은 질병 표적 조직에 대한 이행성 및 침투성이 향상함과 함께, 신장 등으로부터의 배설성이 향상된 성능을 갖는다. 이 때문에, 질병 표적 조직 이외의 정상 조직에의 생리활성물질의 감작을 억제해, 부작용을 경감시키는 효과를 나타낸다. 따라서, 정상 조직에의 부작용을 경감하는 과제가 있는 질병에 제공되는 생리활성물질을 적용하는 것이 바람직하다. 이러한 질환으로서 악성 종양질환이나 염증성 질환을 들 수 있다. 따라서, 본 발명에 이용하는 생리활성물질로서는 악성 종양질환에 대한 항종양제를 이용하는 것이 바람직하다. 또한, 염증성 질환에 대한 생리활성물질 이용하는 것이 바람직하다.
- [0146] 악성 종양질환에 제공되는 생리활성물질로서는 상기의 캄프토테신 유도체, 탁산 유도체, 레조르시놀 유도체, 안트라사이클린 유도체, 라파마이신 유도체, 시티딘계 대사 길항제, 엽산 대사 길항제, 퓨린계 대사 길항제, 불화피리미딘계 대사 길항제, 백금 함유 화합물, 마이토마이신 유도체, 블레오마이신 유도체, 빈카알카로이드 유도체, 포도피로독신 유도체, 할리콘도린 유도체, 스타우로스포린 유도체, 살리도마이드 유도체, 비타민 A 유도체, 프로테아솜 저해제, 콘브레스타틴 유도체, MEK 저해제, CDK 저해제, Raf 키나제 저해제, HDAC 저해제, 액틴중합 저해제, PARP 저해제, 티로신키나제 저해제, 나이트로젠 마스타드 유도체, 니트로소우레아계 알킬화제, 알킬화제, 아로마타제 저해제의 유도체, 항안드로겐제, CYP17(리아제) 저해제, 항에스트로겐제, 호르몬제가 바람직하다.
- [0147] 캄프토테신 유도체, 탁산 유도체, 레조르시놀 유도체, 안트라사이클린 유도체, 라파마이신 유도체, 시티딘계 대사 길항제, 엽산 대사 길항제 등이 보다 바람직하다. 특히 바람직하기로는 캄프토테신 유도체, 탁산 유도체, 레조르시놀 유도체, 라파마이신 유도체 등이 바람직하다.
- [0148] 또한, 염증성 질환에 제공되는 생리활성물질로서는 전술의 타크로리무스 유도체, 스테로이드 유도체, 라파마이신 유도체, 면역 억제제, NSAIDs 등이 바람직하고, 타크로리무스 유도체, 스테로이드 유도체, 라파마이신 유도체가 특히 바람직하다.
- [0149] R_3 에 관한 생리활성물질은 당해 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체의 동일 분자에서 동일 화합물이어도, 복수 종류의 화합물이 혼재해 있어도 좋다. R_3 는 동일 화합물인 것이 바람직하다.
- [0150] 일반식(1)에서, n 은 1 또는 2를 나타낸다. n 이 1일 때, 폴리아미노산 유도체 세그먼트를 구성하는 아미노산이 아스파르트산이다. 한편, n 이 2일 때, 폴리아미노산 유도체 세그먼트를 구성하는 아미노산이 글루타민산이다. 따라서, 일반식(1)에서의 폴리아미노산 유도체 세그먼트는 폴리아스파르트산 세그먼트, 폴리글루타민산 세그먼트 또는 폴리(아스파르트산-글루타민산의 혼재) 세그먼트이다.
- [0151] 일반식(1)에서의 B는 상기 R_3 에 관한 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질의 결합잔기와 아스파르트산 유니트 및/또는 글루타민산 유니트의 측쇄 카르복실기와 결합기이다.
- [0152] B에 관한 결합기로서는 상기 생리활성물질의 히드록시기 및/또는 아미노기와 에스테르 결합 및/또는 아미드 결합해, 상기 아스파르트산 유니트 및/또는 글루타민산 유니트의 측쇄 카르복실기와 에스테르 결합, 아미드 결합 또는 티오에스테르 결합하는 결합기이다. 예를 들면, $-CO-(CH_2)_x-O-$ (x 는 1~8의 정수를 나타낸다), $-CO-(CH_2)_x-NH-$ (x 는 1~8의 정수를 나타낸다), $-CO-(CH_2)_x-S-$ (x 는 1~8의 정수를 나타낸다)
- [0153] 또한, B에 관한 결합기로서 아미노산 유도체를 이용해도 좋다. 아미노산 유도체를 결합기로 하는 경우의 결합기의 사용 태양으로서는 아미노산 유도체의 N-말단 아미노기가 상기 측쇄 카르복실기와 아미드 결합하여 C-말단 카르복실기가 이 생리활성물질의 히드록시기 및/또는 아미노기와 에스테르 결합 또는 아미드 결합하는 태양이다.
- [0154] B에 관한 결합기로서 아미노산 유도체를 이용하는 경우, 천연형 아미노산 또는 합성 아미노산 및 그 측쇄 수식체의 어느 쪽을 이용해도 좋다. 또 L체, D체 및 라세미체의 어느 쪽을 이용해도 좋다. 예를 들면 글리신, 알라닌, β -알라닌, 로이신, 페닐알라닌, 세린, 트레오닌, 티로신, 아스파르트산, 글루타민산, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 오르니틴, 시스테인 등을 들 수가 있다. 또한, 측쇄가 수식된 아미노산으로서 아스파르트산 또는 글루타민산의 알킬에스테르, 아스파르트산 또는 글루타민산의 아랄킬에스테르, 아스파르트산 또는 글루타민산의 알킬아미드, 아스파르트산 또는 글루타민산의 아랄킬아미드, Boc 리신 등의 알킬옥시카르보닐리신 등을 들 수 있다.
- [0155] 또한, 이 결합기로서 메틸렌기를 개재하여 히드록시기와 카르복실기를 배치하는 글리콜산 유도체를 이용해도 좋다. 글리콜산 유도체를 결합기로 하는 경우의 결합기의 사용 태양으로서 글리콜산 유도체의 히드록시기가, 상

기 측쇄 카르복실기와 에스테르 결합하고, 카르복실기가 이 생리활성물질의 히드록시기 및/또는 아미노기와 에스테르 결합 또는 아마이드 결합하는 태양이다.

[0156] 글리콜산 유도체로서는 예를 들면, 글리콜산, 전산, 말산, 타르타르산, 시트르산 등을 들 수 있다. 다가 카르복실산을 이용하는 경우, 한쪽의 카르복실기가 상기 생리활성물질이 결합하고, 다른 한쪽의 카르복실기는 에스테르 유도체 또는 아마이드 유도체인 것이 바람직하다.

[0157] 상기 결합기는 단일 종류의 결합기이어도 좋고, 복수 종류의 결합기가 혼재하고 있어도 좋다.

[0158] 또한, B는 「결합」 이어도 좋다. I결합」이란 특히 결합기를 개재시키지 않고, 상기 아스파르트산 유니트 및/또는 글루타민산 유니트의 측쇄 카르복실기와 상기 생리활성물질의 히드록시기 및/또는 아미노기가 직접 에스테르 결합 또는 아마이드 결합하고 있는 태양을 가리킨다.

[0159] 일반식(1)에서의 R₁는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 디알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 C₁~C₈알킬아미노카르보닐C₁~C₈알킬아미노기, 소수성 형광 물질의 결합잔기 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 나타낸다.

[0160] R₁는 본 발명의 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 물성을 제어하는 목적으로 임의로 도입할 수가 있다. 예를 들면, R₁에 소수성기를 도입하는 것으로, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트의 소수성을 높일 수가 있다. 한편, R₁로서 아미노기나 카르복실기, 히드록시기 등의 염 형성 가능한 이온성 관능기를 구비하는 친수성의 치환기를 도입하는 것으로, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 폴리글루타민산 세그먼트의 친수성을 높일 수가 있다. 또한, R₁가 히드록시기인 경우, 상기 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 유리 카르복실산인 경우이다.

[0161] R₁는 단일의 종류이어도, 복수의 종류의 치환기이어도 좋다.

[0162] 상기 R₁에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알콕시기는 상기 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트의 측쇄 카르복실기에 에스테르형 수식기가 결합한 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R₁에서의 탄소수 1~30의 알콕시기로서는 예를 들면, 메톡시기, 에톡시기, 1-프로필옥시기, 이소프로필옥시기, n-부톡시기, t-부톡시기, 시클로헥실옥시기, 벤질옥시기, 4-페닐부틸옥시기, n-옥틸옥시기, 데실옥시기, 도데실옥시기, 테트라데실옥시기, 헥사데실옥시기, 옥타데실옥시기, 이코실옥시기, 도콜실옥시기, 테트라코실옥시기, 헥사코실옥시기, 옥타코실옥시기, 트리아콘틸옥시기 등을 들 수 있다.

[0163] 상기 R₁에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알킬아미노기는 상기 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트의 측쇄 카르복실기가, 알킬아미드형 수식기가 결합한 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R₁에서의 탄소수 1~30의 알킬아미노기로서는 예를 들면, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, t-부틸아미노기, 시클로헥실아미노기, 벤질아미노기, 4-페닐부틸아미노기, 옥틸아미노기, 데실아미노기, 도데실아미노기, 테트라데실아미노기, 헥사데실아미노기, 옥타데실아미노기, 이코실아미노기, 도콜실아미노기, 테트라코실아미노기, 헥사코실아미노기, 옥타코실아미노기, 트리아콘틸아미노기 등을 들 수 있다.

[0164] 또한, 카르복실기를 보호한 아미노산도, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 알킬아미노기에 포함된다. 카르복실기를 보호한 아미노산으로서 예를 들면, 글리신메틸에스테르, 글리신벤질에스테르, β-알라닌메틸에스테르, β-알라닌벤질에스테르, 알라닌메틸에스테르, 로이신메틸에스테르, 페닐알라닌메틸에스테르 등을 이용해도 좋다.

[0165] 상기 R₁에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 디알킬아미노기는 상기 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트의 측쇄 카르복실기가, 디알킬아미드형 수식기가 결합한 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비

하고 있어도 좋다. 상기 R_4 에서의 디($C_1 \sim C_{30}$ 알킬아미노기로서는 예를 들면, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 디프로필아미노기, 디이소프로필아미노기, 디부틸아미노기, 피롤리디노기, 피페리디노기, 디벤질아미노기, N-벤질-N-메틸아미노기, 디옥틸아미노기, 디노닐아미노기, 디데실아미노기, 디도데실아미노기, 디테트라데실아미노기, 디헥사데실아미노기, 디옥타데실아미노기, 디이코실아미노기 등을 들 수 있다.

[0166] 상기 R_4 에서의 치환기가 있어도 좋은 $C_1 \sim C_8$ 알킬아미노카르보닐 $C_1 \sim C_8$ 알킬아미노기는 상기 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 우레아형 수식기가 결합한 것이다. 이 알킬기는 동일 종류이어도 다른 종류이어도 좋다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 치환기를 가지는 경우 디알킬아미노기가 바람직하다. 치환기가 있어도 좋은 $C_1 \sim C_8$ 알킬아미노카르보닐 $C_1 \sim C_8$ 알킬아미노기로서는 예를 들면, 메틸아미노카르보닐메틸아미노기, 에틸아미노카르보닐에틸아미노기, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기, 시클로헥실아미노카르보닐시클로헥실아미노기, 에틸아미노카르보닐(3-디메틸아미노프로필)아미노기, (3-디메틸아미노프로필)아미노카르보닐에틸아미노기 등이다.

[0167] 상기 R_4 는 형광 물질의 결합잔기여 좋다. 형광 물질은 아스파르트산 유니트 및/또는 글루타민산 유니트의 측쇄 카르복실기와 결합하기 위한 히드록시기 및 또는 아미노기를 가지는 형광 물질을 이용하는 것이 바람직하다. 따라서, R_4 가 형광 물질의 결합잔기인 경우, 상기 히드록시기 및 또는 아미노기로부터 수소원자가 제거된 형광 물질의 결합잔기를 가리킨다.

[0168] 형광 물질로서는 아미노기를 가지는 형광 물질이 바람직하고, 예를 들면, 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온, BODIPY (등록상표) TR Cadaverine, BODIPY (등록상표) FL Ethylene diamine, Alexa Fluor (등록상표) 594 Cadaverine, Texas Red (등록상표) Cadaverine, ATTO 594 amine 등을 들 수 있다. 따라서, R_4 의 형광 물질의 결합잔기란 이들의 아미드 결합잔기가 포함된다.

[0169] 일반식(1)에서의 R_4 는 히드록시기이어도 좋다. 즉, 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트의 측쇄 카르복실산이 유리 카르복실산이다. 이 경우, 측쇄 카르복실산은 유리산의 태양이어도 좋고, 또한, 의약품으로서 허용되는 염의 카르복실산 염의 형태이어도 좋다. 상기 카르복실산 염으로서 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염, 암모늄염 등을 들 수가 있으며, 본 발명에 포함된다.

[0170] 일반식(1)에서, x_1 , x_2 , y_1 , y_2 및 z 는 각각 당해 블록 공중합체의 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트에서의 아스파르트산 유도체 유니트 및/또는 글루타민산 유도체 유니트의 구성 단위의 함유량을 나타내고, 각각 0~25의 정수이다. 또한, $(x_1+x_2+y_1+y_2+z)$ 는 이 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트의 중합수를 나타내고, 3~25의 정수이다. 즉, 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트는 평균 중합수로서 3~25의 중합체인 것을 나타낸다. $(x_1+x_2+y_1+y_2+z)$ 가 3보다 작으면 얻어지는 블록 공중합체는 자기 회합성을 구비하지 않고, 레이저광 산란 강도가 적당한 범위에 해당하지 않을 우려가 있다. 한편, 중합수가 25보다 큰 경우, 얻어지는 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 분자량이 15킬로달톤을 넘을 가능성이 있으며, 소량의 약물 동태를 나타내지 않을 염려가 있다. 즉, 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트의 중합수인 $(x_1+x_2+y_1+y_2+z)$ 가 3~25의 범위를 벗어가면, 생리활성물질의 약리 작용 효과의 증강 작용 및 부작용의 저감 효과를 얻을 수 없는 염려가 있다. 폴리(아미노산) 유도체의 중합수는 당해 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체의 분자량을 감안해 적의 설정하는 것이 바람직하다. 이 $(x_1+x_2+y_1+y_2+z)$ 는 바람직하기로는 5~20의 정수이다.

[0171] 이 폴리(아미노산) 유도체의 중합수인 $(x_1+x_2+y_1+y_2+z)$ 는 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 측정이나, R_3 및 R_4 를 결합하기 전의, 폴리에틸렌글리콜-폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 블록 공중합체를 중화 적정함으로써 구할 수가 있다.

[0172] 일반식(1)에서, (x_1+x_2) 는 R_3 에 관한 생리활성물질이 결합한 아스파르트산 유니트 및/또는 글루타민산 유니트의 총수를 나타낸다. 이 생리활성물질이 결합한 유니트는 필수의 구성이고, 이 (x_1+x_2) 는 1~25의 정수이다. 바람직하기로는 이 (x_1+x_2) 는 2~20의 정수이고, 보다 바람직하기로는 3~15의 정수이다. 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 유도체 세그먼트의 중합수인 상기 $(x_1+x_2+y_1+y_2+z)$ 에 대한 (x_1+x_2) 의 비율은 4~100%이다. 바람직하기로는 10~90%이고, 20~80%가 더욱 바람직하다.

- [0173] 이 (x_1+x_2)에 관한 생리활성물질이 결합한 아스파르트산 단위 및/또는 글루타민산 단위의 함유수는 생리활성물질의 결합량과 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트의 중합수로부터 산출된다. 이 생리활성물질의 결합량은 당해 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체로부터 이 생리활성물질을 개열시켜, 유리하는 생리활성물질을 정량 분석하는 방법으로부터 구할 수가 있다. 또한, 당해 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체를 제조할 때의 생리활성물질의 반응물로부터 산출하는 방법을 이용해도 좋다.
- [0174] 일반식(1)에서, (y_1+y_2)는 R_4 가 결합한 아스파르트산 단위 및/또는 글루타민산 단위의 총수를 나타낸다. 또한, z 는 측쇄 카르복실기가 분자내 환화한 구조의 아스파르트산 단위 및/또는 글루타민산 단위의 총수를 나타낸다. 이들은 임의의 구성이고, (y_1+y_2) 및 z 는 각각 0~24의 정수이다. 바람직하기로 이 (y_1+y_2) 및 z 는 각각 1~20의 정수이다. 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 유도체 세그먼트의 중합수인 상기 ($x_1+x_2+y_1+y_2+z$)에 대한 (y_1+y_2+z)의 비율은 0~96%이고, 바람직하기로는 4~90%이다.
- [0175] (y_1+y_2)에 관한 R_4 가 결합한 아스파르트산 단위 및/또는 글루타민산 단위의 함유수는 R_4 에 관한 치환기의 결합량과 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트의 중합수로부터 산출된다. R_4 에 관한 치환기의 결합량은 당해 블록 공중합체로부터 R_4 에 관한 치환기를 개열시켜, 유리하는 생리활성물질을 정량 분석하는 방법으로부터 구할 수가 있다. 또한, 당해 블록 공중합체를 제조할 때의 R_4 에 관한 치환기의 반응물로부터 산출하는 방법을 이용해도 좋다. 또한, $^1\text{H-NMR}$ 의 적분 값으로부터 산출할 수도 있다.
- [0176] 본 발명에 관한 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체에서, 상기 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 세그먼트는 측쇄 카르복실기가 R_3 를 구비하는 아스파르트산 단위 및/또는 글루타민산 단위, R_4 를 구비하는 아스파르트산 단위 및/또는 글루타민산 단위, 및 측쇄 카르복실기가 분자내 환화한 구조의 아스파르트산 단위 및/또는 글루타민산 단위가 혼재한 중합체 세그먼트이다. 각각의 구성 유닛은 1 유닛 이상으로 존재하고 그 배열은 특히 제어되고 있지 않으며, 불규칙하게 배열한 랜덤 배열한 세그먼트구조이다.
- [0177] 일반식(1)로 표시되는 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체는 상기 R_3 로 나타나는 생리활성물질의 질량 함유율이 10질량% 이상 60질량% 이하인 것이 바람직하다. 이 생리활성물질 함유율이 10질량%보다 낮은 경우, 생리활성물질 함유율이 적고 약리활성효과를 충분히 나타낼 수 없는 염려가 있다. 한편, 생리활성물질의 함유율이 60질량%보다 많은 경우, 이 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체의 친수성-소수성의 밸런스가 크게 변화해 적당한 자기 회합성을 구비하지 않고, 소망한 약물 동태를 발휘하지 않는 염려가 있다. 이 생리활성물질의 질량 함유율은 바람직하기로는 10질량% 이상 50질량% 이하이며, 한층 더 바람직하기로는 10질량% 이상 40질량% 이하이다.
- [0178] 일반식(1)로 표시되는 블록 공중합체는 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하인 것을 특징으로 한다. 이 블록 공중합체의 분자량은 그 구성 부분의 각 구성분자량을 합산한 계산치를 당해 블록 공중합체의 분자량으로서 채용한다. 즉, (1) 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량, (2) 폴리아미노산 유도체 세그먼트의 주쇄 부분의 분자량, (3) 생리활성물질의 결합단위 분자량에 그 결합수를 곱한 생리활성물질의 총 분자량, 및(4) 생리활성물질 이외의 결합단위 분자량에 그 결합수를 곱한 이 결합기의 총 분자량, 을 합산한 계산치를 당해 분자량으로 한다.
- [0179] 또, 이 블록 공중합체의 분자량은킬로달톤 단위에서의 정밀도에 의한 분자량규정으로 좋다. 따라서, 상기 각 구성 부분의 분석 방법은 당해 폴리아미노산 유도체의킬로달톤 단위에서의 분자량 측정에서, 충분한 정밀도의 분석 방법이면 특히 한정되는 것은 아니고, 각종 분석 방법을 적당 선택해 좋다. 이하에, 각 구성 부분에서의 바람직한 분석방법을 든다.
- [0180] 상기 (1) 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량은 폴리에틸렌글리콜 세그먼트를 구축하는 폴리에틸렌글리콜 화합물의 분자량 측정값이고, 폴리에틸렌글리콜 표준품을 기준으로 한 GPC법에 의해 측정되는 피크 톱 분자량에 의해 구해지는 평균 분자량을 채용한다.
- [0181] 상기 (2) 폴리아미노산 유도체 세그먼트의 주쇄 부분의 분자량은 세그먼트의 중합 모노머 단위의 분자량에 그 평균 중합수를 곱한 계산치이다. 중합수는 폴리아미노산의 측쇄 카르복실기를 중화 적정에 의해 정량하는 방법이나, $^1\text{H-NMR}$ 의 적분 값으로부터 산출된 중합수를 이용할 수가 있다. 중화 적정법을 이용하는 것이 바람직하다.
- [0182] 상기 (3) 생리활성물질의 총 분자량은 이 생리활성물질의 분자량에 그 결합수를 곱한 계산치이다. 이 결합수는

HPLC에 의한 반응액 중의 미반응이 생리활성물질의 계량으로부터 산출하는 방법이나, 당해 생리활성물질 결합 블록 공중합체로부터 이 생리활성물질을 개열시켜, 유리하는 생리활성물질이나 거기에서 유래하는 프라그먼트 분자를 정량 분석하는 방법으로부터 구할 수가 있다.

[0183] 상기 (4)의 생리활성물질 이외의 결합기의 총 분자량은 이 결합기 잔기 분자량에 그 결합수를 곱한 계산치이다. 이 결합기의 결합수는 HPLC에 의한 반응액 중의 미반응이 결합잔기의 계량 산출하는 방법이나, 폴리아미노산으로부터의 가수분해 후의 정량 분석에 의해 구할 수가 있다. 또한, $^1\text{H-NMR}$ 의 적분 값으로부터 산출할 수도 있다.

[0184] 본 발명의 블록 공중합체는 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하이다. 상기 분자량이 2킬로달톤보다 작은 경우, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 충분한 나노입자 형성능을 가지지 않는 것을 나타내고 있고, 표적 조직에의 충분한 침투성을 얻을 수 없다. 따라서, 생리활성물질의 약리 작용 효과를 효율적으로 발휘시키지 못하는 것이 된다. 한편, 상기 분자량이 15킬로달톤에서 큰 경우, 당해 블록 공중합체는 신장 배설성이 억제되므로 따라, 체내 체류성이 높아진다. 이 때문에, 질병 표적 조직 이외의 정상 조직에의 생리활성물질의 감작이 일어날 수 있기 때문에 정상 조직의 장애 발현이 염려된다. 예를 들면, 세포 장해성의 생리활성물질을 이용했을 경우, 골수 장해에 수반하는 혈액 독성의 지체화가 생각된다. 이 때문에, 상기 분자량이 15킬로달톤 이하로 제어할 필요가 있다. 당해 블록 공중합체의 분자량은 3킬로달톤 이상 12킬로달톤 이하인 것이 바람직하고, 더욱 바람직하기로는 3킬로달톤 이상 10킬로달톤 이하이다.

[0185] 일반식(1)로 표시되는 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체는 수용액에서 자기 회합성을 나타내는 물성이다. 즉, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액을 레이저광을 이용한 동적 광 산란법에 의한 입도분포 측정을 하면, 체적 평균입경으로서 약 수 나노미터~약 20나노미터의 나노입자로서 계측되는 물성이다. 본 발명의 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체는 1mg/ml 수용액에서 최대에서도 체적 평균입경이 20나노미터 미만의 나노입자인 물성인 것이 바람직하다. 이 경우, 순수한 물에 의한 수용액에서의 입도분포 측정이다. 바람직하기로는 레이저광을 이용한 동적 광 산란법에 의한 입도분포 측정법에 의해, 체적 평균입경이 20나노미터 미만으로 계측되는 것을 특징으로 하며, 보다 바람직하기로는 3~15나노미터의 나노입자로서 계측되는 물성이다.

[0186] 본 발명에서의 체적 평균입경이란 예를 들면 Particle Sizing System 사제 ZetaPotential/Particlessizer NICOMP 380ZLS (해석방법: NICOMP법) 혹은 Malvern사제 입자경·제타 전위 측정장치 Zetasizer Nano ZS (해석방법: NNLS법)로 측정하여 얻어지는 체적 분포 내에 존재하는 비율이 제일 많은 피크의 입경이다.

[0187] 일반식(1)로 표시되는 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 친수성의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 생리활성물질이나 다른 소수성 측쇄에 의해 소수성을 나타내는 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체이기 때문에, 수용액에서는 복수의 이 블록 공중합체끼리 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 소수성 상호작용에 의해 회합한다고 생각된다. 결과로서 폴리아미노산 유도체 세그먼트를 내핵(코어부)으로하고, 그 주위를 친수성의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트가 가려 외각층(셸부)을 형성한 코어 셸 구조의 미셀형 회합체를 형성하고, 이것이 상기의 나노입자로서 관측되는 것이라고 추측된다.

[0188] 일반식(1)로 표시되는 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 수용액에서 나노입자를 형성하는 물성인 것이, 생리활성물질의 약리 작용 효과의 증강 및/또는 부작용의 경감에서 필요하다.

[0189] 당해 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체의 나노입자 형성성의 지표로서 레이저광을 이용한 광 산란 강도를 이용하는 것이 유효하다. 즉, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 수용액 중의 나노입자 형성성을, 레이저광 산란 강도를 지표로서 확인할 수가 있다. 그때, 톨루엔을 광 산란 강도 표준 시료로서 톨루엔에 대한 상대강도를 지표로서 당해 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 수용액에서의 나노입자 형성성을 확인하는 방법이 유효하다.

[0190] 본 발명의 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체는 그 1mg/ml 수용액의 레이저광 산란 강도가, 톨루엔의 광 산란 강도에 대한 상대강도로서 적어도 2배 이상이다.

[0191] 상기 광 산란 상대강도가 2배보다 작은 경우, 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 충분한 나노입자 형성성을 가지지 않는 것을 나타내고 있어 표적 조직에의 충분한 침투성을 얻을 수 없다. 따라서, 생리활성물질의 약리 작용 효과를 효율적으로 발휘시키지 못하는 것이 된다. 본 발명에서, 광 산란 상대강도의 수치는 나노입자 형성능을 가지고 있는 것의 지표이고, 톨루엔에 대해 2배 이상의 광 산란 강도이면 좋고, 그의 상한에 제한은 없다. 즉, 상기 광 산란 상대강도가 100배보다 큰 경우이어도, 당해 블록 공중합체는 충분한 나노입자 형성능을 가지고 있다고 말할 수 있다. 그렇지만, 광 산란 강도가 100배보다 큰 경우, 이 블록 공중합체가 소망한 배설성을 갖지 않을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 그 경우, 이 블록 공중합체의 체내 체류성이 높아지기 때문에, 질병

표적 조직 이외의 정상 조직에의 생리활성물질의 감작이 일어날 수 있기 때문에 정상 조직의 장해 발현이 염려된다. 이 때문에, 상기 광 산란 상대강도가 100배 이하로 제어하는 것이 타당하다.

[0192] 본 발명의 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 수용액의 광 산란 강도 에서, 바람직하기로는 톨루엔의 광 산란 강도에 대한 상대강도로서 2배 이상 50배 이하이고, 보다 바람직하기로는 2배 이상 30배 이하이다.

[0193] 본 발명의 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체의 나노입자 형성성 분석에서의, 레이저광을 이용한 광 산란 강도의 측정 방법은 이 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액을 측정 시료로서 측정온도 25℃, 산란 각도 90°, 파장 632.8nm에서의 레이저광 산란 광도계로 측정하는 방법이 적당하다. 측정기로서는 예를 들면, 오오즈카전자사제 다이내믹 광 산란 광도계 DLS-8000DL (측정온도 25℃, 산란각도 90°, 파장 632.8nm, ND필터 2.5%, PH1: OPEN, PH2: SLIT)를 들 수가 있다.

[0194] 광 산란 강도 측정은 미립자를 포함하지 않는 순수한 물에 의해 조제된 수용액을 분석 시료로 한 분석 치이다. 수용액은 용액 조제에서 임의로 초음파 조사에 의해 용해시켜도 좋다. 조제한 수용액은 더욱 서브미크론 정도의 미립자를 제거하기 위해서 여과 처리를 가한 수용액인 것이 바람직하다.

[0195] 또, 광 산란 강도 측정의 표준물질로 이용하는 톨루엔은 시약 레벨의 순도이면 특히 한정하지 않고, 이용할 수가 있다. 광 산란 분석의 시료 조제에서 통상 실시하는 전처리 여과를 행한 톨루엔을 이용하는 것이 바람직하다.

[0196] 다음에, 본 발명의 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체의 제조 방법을 설명한다. 본 블록 공중합체의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 아스파르트산 및/또는 글루타민산을 포함한 폴리아미노산 세그먼트가 연결한 AB블록 공중합체를 조제하고, 이것에 생리활성물질의 축합반응에 의해 제조하는 방법이나, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트를 포함한 폴리머 성분과 생리활성 물질이 결합한 폴리아미노산 유도체를 결합시키는 방법 등을 들 수가 있다. 전자의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아미노산 세그먼트가 연결한 AB블록 공중합체를 미리 조제하고, 이것에 생리활성물질을 축합반응하여 제조하는 방법이 바람직하다.

[0197] 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아미노산 세그먼트가 연결한 AB블록 공중합체의 제조 방법으로서 폴리에틸렌글리콜 세그먼트를 포함한 화합물에 대해서, 이용하는 아미노산-N-카르복실산 무수물을 이용해 순서대로 중합시킴으로써 폴리아미노산 세그먼트를 구축하는 방법이나, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아미노산 세그먼트를 결합시키는 방법 등을 들 수 있다. 블록 공중합체 반응성이 높고, 폴리아미노산 중합수를 제어하기 쉬운 이유로부터, 전자의 방법을 이용하는 것이 바람직하다.

[0198] 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아미노산 유도체 세그먼트가 연결한 AB블록 공중합체를 미리 조제하고, 이것에, 히드록시기 및/또는 아미노기를 가지는 생리활성물질을 결합시켜 본 발명에 관한 블록 공중합체를 얻는 제조 방법의 1 태양을 설명한다.

[0199] 첫째, 한쪽 말단이 아미노기인 폴리에틸렌글리콜 유도체(예를 들면, 메톡시 폴리에틸렌글리콜-1-프로필아민)에, 아미노산의 측쇄 관능기를 적당하게 보호한 N-카르보닐아미노산 무수물을 순차적으로 반응시키고, 순서대로 중합에 의해 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아미노산 세그먼트가 연결한 AB블록형 코폴리머 골격을 구축한다. 이 경우, 이 N-카르보닐아미노산 무수물로서 적당한 측쇄 카르복실기로 보호한 N-카르보닐아스파르트산 무수물 및/또는 N-카르보닐글루타민산 무수물을 포함하는 것에 의해 폴리아미노산 세그먼트에 아스파르트산 및/또는 글루타민산을 포함하게 할 수 있다. 그 후, 적당한 탈보호반응을 하여 측쇄 카르복실기가 탈보호된 아스파르트산 및/또는 글루타민산을 함유하는 당해 AB블록 공중합체를 조제할 수가 있다. 탈보호 반응으로서의 측쇄 카르복실기가 β-벤질에스테르인 경우, 알칼리 조건하에서의 가수분해나, 가수소분해 반응에 의해 탈보호기반응을 할 수가 있다.

[0200] 이 폴리에틸렌글리콜-폴리아미노산 AB블록 공중합체에 대해 아미노기 및/또는 히드록시기를 가지는 생리활성물질을, 적당한 반응 용매 에서 축합반응 조건에서 반응시키면 좋다.

[0201] 이 폴리에틸렌글리콜-폴리아미노산 AB블록 공중합체와 생리활성물질의 축합반응에서, 이용되는 용매는 양쪽 화합물이 용해하는 용매이면 특히 한정하지 않고 이용할 수가 있다. 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드(DMF), N-메틸피롤리돈(NMP), 13-디메틸-2-이미다졸리디논(DMI) 등의 수용성 유기용매를 들 수가 있다. 이들의 용매는 단독으로 이용해도, 이들의 혼합 용매로서 이용해도 좋다. 또한, 상기 용매와 다른 유기용매에 의한 혼합 용매이어도 좋다.

[0202] 또한, 이용하는 축합제는 카르복실산과 히드록시기를 탈수 축합반응에 의해 에스테르 반응 및/또는 카르복실산

과 아미노기를 탈수 축합반응에 의해 아미드 반응시키는 통상의 탈수 축합제이면, 특히 문제없이 이용할 수가 있다. 이 축합제로서는 예를 들면, 디시클로헥실카르보다이미드(DCC), 디이소프로필카르보다이미드(DIPCI), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드 염산염(WSC) 등의 카르보다이미드계의 축합제, 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸몰포리움 클로라이드 n-하이트레이트(DMT-MM) 등의 트리아진계 축합제, 1-에톡시카르보닐-2-일에톡시 1,2-디히드로퀴놀린(EEDQ), 2탄산 디-tert-부틸(Boc₂O) 등을 이용할 수가 있다. 이 축합반응시에, N,N-디메틸아미노피리딘(DMAP)이나, 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt), N-히드록시숙신이미드(HOSu) 등의 반응 보조제를 이용해도 좋다. 카르보다이미드계 축합제를 이용하면, 일반식(1)의 R₄에서, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노카르보닐(C₁₋₈)알킬아미노기를 생리활성물질과 동시에 도입할 수가 있다.

[0203] 반응 온도는 통상 0~180℃, 바람직하기로는 5~100℃의 온도에서 행하면 좋다.

[0204] 또한, 본 발명의 생리활성물질이 결합한 공중합체의 자기 회합성을 조정할 목적으로, 폴리아미노산 세그먼트에, 상기 탄소수 1~30의 알콕시기, 상기 탄소수 1~30의 알킬아미노기 또는 상기 디(C₁₋₃₀)알킬아미노기 이외 다른 소수성 치환기를 도입할 수도 있다. 그 방법으로서의 폴리에틸렌글리콜-폴리아미노산 공중합체의 카르복실기를 축합제의 첨가에 의해 활성화한 후, 도입하고자 하는 소수성 치환기로 상응하는 알코올 화합물이나 아미노 화합물을 소망한 당량으로 반응시키는 방법, 혹은 이 알코올 화합물이나 아미노 화합물을 활성화한 후, 공중합체의 폴리아미노산 세그먼트에 반응시키는 방법 등을 들 수 있다.

[0205] 이 경우, 이 알코올 화합물이나 아미노 화합물에 의해 소수성 치환기를 도입한 후, 생리활성물질을 도입해도 좋고, 그 반대이어도 좋고, 이 생리활성물질과 소수성 치환기를 동시에 도입해도 좋다.

[0206] 소수성 치환기는 단일 종류의 치환기이어도, 복수 종류의 치환기이어도 좋다. 복수 종류의 치환기를 도입하는 경우는 다른 알코올 화합물이나 아미노 화합물을 반복해 반응시키면, 여러 가지의 소수성 치환기의 혼성체를 합성할 수가 있다.

[0207] 폴리에틸렌글리콜-폴리아미노산 AB블록 공중합체에, 생리활성물질 및 임의 소수성 치환기를 도입한 후, 임의로 통상의 분리 조작이나 정제 조작을 행하여 본 발명의 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체를 제조할 수가 있다.

[0208] 본 발명의 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체는 생체 내에 투여된 후, 서서히 생리활성물질을 개열하여 유리하는 물성이다. 유리된 생리활성물질은 약리 효과를 발휘시킬 수가 있다. 이 때문에, 본 발명의 생리활성물질 결합 블록 공중합체는 이 생리활성물질을 유효성분으로 하는 의약품으로서 사용할 수가 있다.

[0209] 본 발명의 생리활성물질이 결합한 블록 공중합체를 의약품으로서 이용하는 경우, 경구적, 비경구적 어느 하나의 투여 경로에서 이용해도 좋다. 비경구적인 주사에 의한 투여 경로에 의해 처방되는 것이 바람직하다. 주사에 의한 투여는 정맥내 투여, 동맥내 투여, 피하 투여, 근육내 투여, 종양부내 투여 등에 의해 행해진다.

[0210] 본 발명의 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 제제화에서는 통상 사용되고 있는 약학적으로 허용되는 담체, 예를 들면 결합제, 활택제, 붕괴제, 용제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 보존제, 무통화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있다.

[0211] 주사액제의 경우는 통상 용제를 사용한다. 용제로서는 예를 들면, 물, 생리 식염수, 5% 포도당 또는 만니톨액, 수용성 유기용제, 예를 들면 글리세롤, 에탄올, 디메틸설폭사이드, N-메틸피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 크로모포아 등, 및 그러한 혼합액, 및 물과 이들 수용성 유기용매의 혼합액 등을 들 수 있다. 이들의 제제용 첨가제를 이용하여 투여 가능한 의약 제제에 조제해 이용하는 것이 바람직하다.

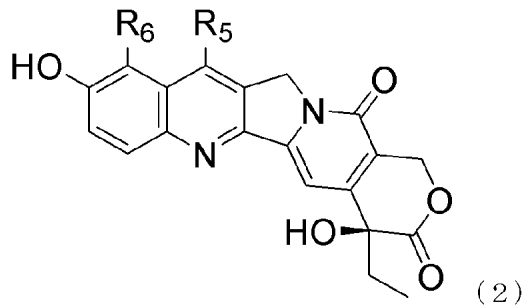
[0212] 본 발명의 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 투여량은 결합시키는 생리활성물질의 종류, 환자의 성별, 연령, 생리적 상태, 병의 용태 등에 의해 당연히 변경될 수 있으나, 비경구적으로, 통상, 성인 1일당, 활성성분으로서 0.01~500mg/m², 바람직하기로는 0.1~250mg/m²를 투여하는 것이 바람직하다.

[0213] 본 발명은 생리활성물질이 항종양제인 캄프토테신 유도체를 이용한 당해 블록 공중합체를, 바람직한 태양으로서 들 수가 있다. 이하에, 생리활성물질로서 캄프토테신 유도체를 이용한, 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체에 대해서 설명한다.

[0214] 캄프토테신 유도체는 예를 들면, 7-에틸-10-히드록시캄프토테신, 이리노테칸, 노기테칸 등의 캄프토테신 유도체이다. 이들 캄프토테신 유도체는 캄프토테신 골격의 20-위치에 히드록시기를 가진다. 또한, 7-에틸-10-히드록시 캄프토테신 및 노기테칸은 10-위치에 히드록시기를 가진다. 따라서, 이 10-위치 및/또는 20-위치 히드록시기가

직접적 또는 적당한 결합기를 개재하여 아스파르트산 및/또는 글루타민산의 측쇄 카르복실기와 에스테르 결합하고 있는 태양이다.

[0215] 캄프토테신 유도체는 일반식(2)



[0216]

[식중, R₅는 수소원자, 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기 및 치환기를 가져도 좋은 실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 치환기를 나타내고, R₆는 수소원자 또는 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기를 나타낸다.]로 표시되는 캄프토테신 유도체를 이용하는 것이 바람직하다.

[0218] 결합장기의 태양으로서는 이 캄프토테신 유도체의 히드록시기와 폴리아미노산 세그먼트의 아스파르트산 및/또는 글루타민산의 측쇄 카르복실기의 에스테르 결합에 의한 결합장기이다. 에스테르 결합으로서는 이 캄프토테신 유도체의 10-위치의 히드록시기 및 20-위치 히드록시기의 어느 하나이어도 좋고, 그 혼합물이어도 좋다. 바람직하기로는 10-위치의 히드록시기에 의한 에스테르 결합에 의한 결합장기이다. 이 캄프토테신 유도체의 20-위치 히드록시기 에스테르 결합장기를 포함하지 않는 태양이 보다 바람직하다.

[0219] 일반식(2)의 상기 R₅에서의 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 알킬기를 들 수 있다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R₅에서의 탄소수 1~6의 알킬기로서는 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, t-부틸기, 벤질기 등을 들 수 있다. 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~4의 알킬기가 보다 바람직하고, 특히 에틸기가 더욱 바람직하다.

[0220] 상기 R₅에서의 치환기를 가져도 좋은 실릴기로서는 트리메틸실릴기, 트리에틸실릴기, t-부틸디메틸실릴기, 트리이소프로필실릴기, t-부틸디페닐실릴기 등을 들 수 있다. t-부틸디메틸실릴기가 바람직하다.

[0221] 상기 R₅로서는 수소원자 또는 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기가 바람직하다. 수소원자 또는 에틸기가 특히 바람직하다.

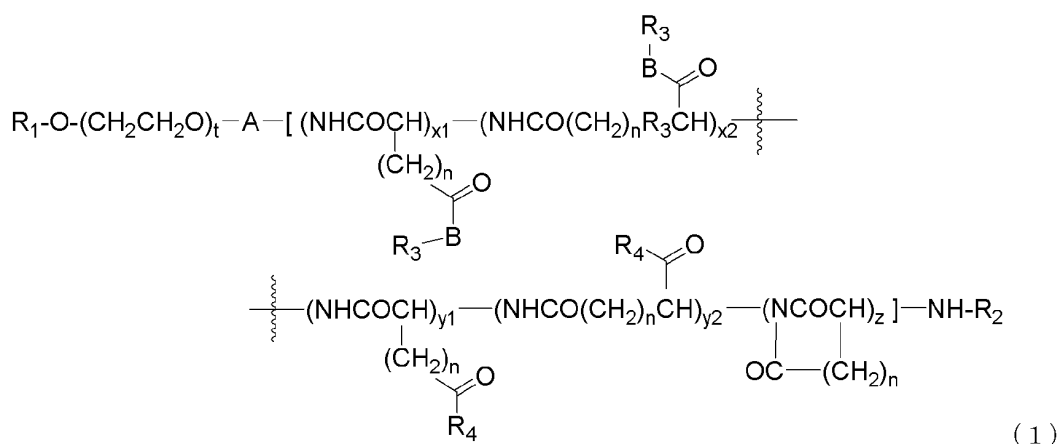
[0222] 일반식(2)의 상기 R₆에서의 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 알킬기를 들 수 있다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R₆에서의 탄소수 1~6의 알킬기로서는 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, t-부틸기, 벤질기, 디메틸아미노메틸기 등을 들 수 있다. R₆로서는 수소원자 또는 디메틸아미노메틸기가 특히 바람직하다.

[0223] 일반식(1)의 R₃에 관한 캄프토테신 유도체로서는 7-에틸-10-히드록시캄프토테신 및/또는 노기테칸(9-디메틸아미노메틸-10-히드록시캄프토테신)인 것이 바람직하다. 즉, 일반식(2)에서, 상기 R₅가 에틸기이고, 상기 R₆가 수소원자인 7-에틸-10-히드록시캄프토테신이 바람직하다. 또는 일반식(2)에서, 상기 R₅가 수소원자이고, 상기 R₆가 디메틸아미노메틸기인 노기테칸(9-디메틸아미노메틸-10-히드록시캄프토테신)이 바람직하다.

[0224] 본 발명에서, 약리활성물질로 상기 캄프토테신 유도체를 이용하는 태양으로서 일반식(1)에서의 R₃가 캄프토테신 유도체인 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체인 것이 바람직하다. 이하에 설명한다.

[0225] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 일반식(1)로 표시되는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리

(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체로, R₃가 캄프토테신 유도체의 결합 잔기인 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체이다. 즉, 일반식(1)

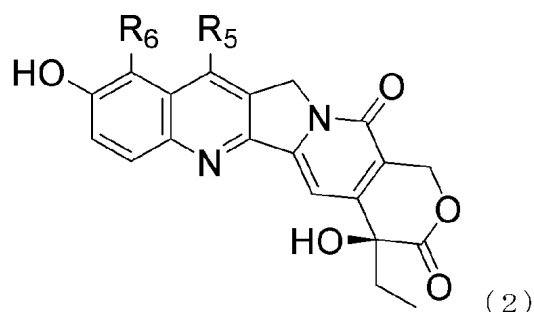


[0226]

[0227] [식중, R_1 은 수소원자 또는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기를 나타내고, t 는 20~270의 정수를 나타내고, A 는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬렌기를 나타내고, R_2 는 수소원자, 탄소수 1~6의 아실기 및 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기를 나타내고, R_3 는 캄프토테신 유도체의 결합잔기를 나타내고, R_4 는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄 상태, 분기쇄상 또는 환상의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 디알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 C_{1-8} 알킬아미노카르보닐 C_{1-8} 알킬아미노기, 소수성 형광 물질의 결합잔기 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 나타내 B 는 결합기를 나타내고, n 은 1 또는 2를 나타내고, x_1 , x_2 , y_1 , y_2 및 z 는 각각 독립적으로 0~25의 정수를 나타내고, (x_1+x_2) 는 1~25의 정수를 나타내고, $(x_1+x_2+y_1+y_2+z)$ 는 3~25의 정수를 나타내고, 상기 R_3 및 R_4 가 결합하고 있는 각 구성 유니트 및 측쇄 카르보닐기가 분자 내 환화한 구성 유니트는 각각 독립적으로 랜덤 배열한 구조이다.]로 표시되는 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체이다.

[0228] 여기서 일반식 R₁, R₂, R₄, A, B, t, x₁, x₂, y₁, y₂, z는 전술한 바와 같다. 일반식(1)의 R₃가 캄프토테신 유도체의 결합잔기인 경우, 이 캄프토테신 유도체란 7-에틸-10-히드록시캄프토테신, 이리노테칸, 노기테칸 등을 들 수 있다. 이들의 캄프토테신 유도체는 캄프토테신 골격의 20-위치에 히드록시기를 가진다. 더욱, 7-에틸-10-히드록시캄프토테신 및 노기테칸은 10-위치에 히드록시기를 가진다. 따라서, 이 10-위치 및/또는 20-위치 히드록시기가 아스파르트산 및/또는 글루타민산의 측쇄 카복실기와 에스테르 결합하고 있는 태양이다.

[0229] 상기 R₃에 관한 캄프토테신 유도체의 결합잔기의 캄프토테신 유도체는 일반식(2)



[0230]

[0231] [식중, R_5 는 수소원자, 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기 및 치환기를 가져도 좋은 실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 치환기를 나타내고, R_6 는 수소원자 또는 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기를 나타낸다.]로 표시되는 캄프토테신 유도체를 이용하는 것이 바람직하다. 여기서 일반식(2)에서의 R_5 및 R_6 는 전술한 바와 같다.

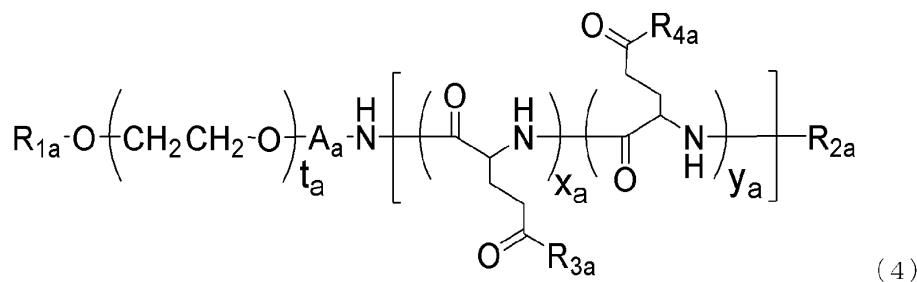
[0232] 결합잔기의 태양으로서는 이 캄프토테신 유도체의 히드록시기와 폴리아미노산 세그먼트의 아스파르트산 및/또는 글루타민산의 측쇄 카르복실기의 에스테르 결합에 의한 결합잔기이다. 에스테르 결합으로서는 이 캄프토테신 유도체의 10-위치의 히드록시기 및 20-위치 히드록시기의 어느 하나이어도 좋고, 그 혼합물이어도 좋다. 바람직하기로는 10-위치의 히드록시기에 의한 에스테르 결합에 의한 결합잔기이다. 이 캄프토테신 유도체의 20-위치 히드록시기 에스테르 결합잔기를 포함하지 않는 태양이 보다 바람직하다.

[0233] 일반식(1)의 R₃에 관한 캄프토테신 유도체로서는 7-에틸-10-히드록시캄프토테신 및/또는 노기테칸(9-디메틸아미노메틸-10-히드록시캄프토테신)인 것이 바람직하다. 즉, 일반식(2)에서, 상기 R₅가 에틸기이고, 상기 R₆가 수소원자인 7-에틸-10-히드록시캄프토테신이 바람직하다. 또는 일반식(2)에서, 상기 R₅가 수소원자이고, 상기 R₆가 디메틸아미노메틸기인 노기테칸(9-디메틸아미노메틸-10-히드록시캄프토테신)이 바람직하다.

[0234] 일반식(1)의 R₃에 관한 캄프토테신 유도체는 당해 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 동일 분자 에서 동일 화합물이어도, 복수 종류의 화합물이 혼재하고 있어도 좋다. R₃는 동일 화합물인 것이 바람직하다.

[0235] 본 발명의 생리활성물질이 캄프토테신 유도체인 경우의 바람직한 태양으로서 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리글루타민산 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체로, 글루타민산 유니트의 측쇄 카르복실기가 캄프토테신 유도체가 결합한 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체를 들 수 있다. 즉, 블록 공중합체의 폴리아미노산 세그먼트로서 폴리글루타민산 세그먼트를 이용하는 것이 바람직하다. 즉, 상기 일반식(1)에서, n이 2인 것이 바람직하다.

[0236] 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체로서 보다 바람직한 태양으로서 일반식(4)



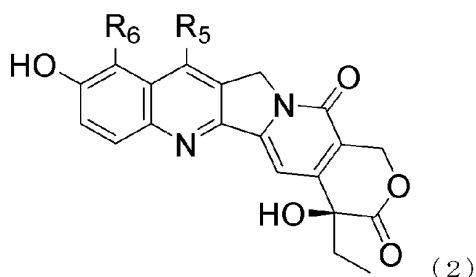
[0237] [식중, R_{1a}는 수소원자 또는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기를 나타내고, t_a는 20~270의 정수를 나타내고, A_a는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬렌기를 나타내고, x_a 및 y_a는 각각 정수이고, (x_a+y_a)는 3~20의 정수를 나타내고, 이 (x_a+y_a)에 대한 x_a의 비율이 1~100% 및 y_a의 비율이 0~99%이고, R_{2a}는 수소원자, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 아실기 및 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고, R_{3a}는 캄프토테신 유도체의 결합잔기를 나타내고, R_{4a}는 같거나 다른 것으로서, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 디(C_{1~8})알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 C_{1~8}알킬아미노카르보닐C_{1~8}알킬아미노기 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 나타내고, 상기 R_{3a}가 결합한 글루타민산 단위, 상기 R_{4a}가 결합한 글루타민산 단위, 각각 독립적으로 랜덤 배열로 중합하고 있다.]로 표시되는 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체이다.

[0239] 상기 R_{1a}에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기란 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 알킬기 등을 들 수 있다. 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, t-부틸기, n-펜틸기, 시클로펜틸기, n-헥실기, 시클로헥실기 등을 들 수 있다.

[0240] 상기 가지고 있어도 좋은 치환기란 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 히드록시기, 메르캅토기, 탄소환 혹은 복소환아틸기, 알킬티오기, 아릴티오기, 알킬술피닐기, 아릴술피닐기, 알킬술폰닐기, 아릴술폰닐기, 술폰모일기, 알콕시기, 아릴옥시기, 아실옥시기, 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 치환 또는 무치환 아미노기, 아실아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술폰아미노기, 술폰아미노아미노기, 포르밀기, 아실기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 또는 실릴기 등을 들 수가 있다. 방향환상의 치환 위치는 모두 유효 위치이어도, 메타 위치이어도, 파라 위치이어도 좋다.

- [0241] R_{1a} 로서 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, t-부틸기, 벤질기, 2,2-디메톡시에틸기, 2,2-디에톡시에틸기, 2-포르밀에틸기를 들 수 있다. 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~4의 알킬기가 보다 바람직하다. 특히 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, t-부틸기 등이 보다 바람직하다.
- [0242] 상기기 A_3 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬렌기로서는 메틸렌기, 에틸렌기, n-프로필렌기, n-부틸렌기 등을 들 수 있다. 가지고 있어도 좋은 치환기란 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다.
- [0243] 이 A_3 로서는 특히 에틸렌기, n-프로필렌기가 보다 바람직하다.
- [0244] 일반식(4)의 t_a 는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트에서의 에틸렌옥시기의 중합수를 나타낸다. 이 t_a 는 20~270의 정수이다. 즉, 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량으로서는 0.8킬로달톤~12킬로달톤이다. 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 중합도인 이 t_a 가 20보다 작으면 얻어지는 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체가 충분한 수용성을 구비하지 않고, 또 소망한 체내 동태를 발휘하지 않을 우려가 있다. 한편, 이 t_a 가 270보다 큰 경우, 얻어지는 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 총 분자량이 커져, 소망한 체내 동태를 발휘할 수 있지 못하고 간 독성 등의 예기 하지 못한 조직 장애를 발병하는 염려가 있다. 이 t_a 는 22~230의 정수인 것이 바람직하고, 30~180의 정수인 것이 보다 바람직하다. 즉, 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량으로서는 1킬로달톤~10킬로달톤인 것이 바람직하고, 1.3킬로달톤~8킬로달톤인 것이 보다 바람직하다.
- [0245] 일반식(4)에 관한 블록 공중합체는 폴리글루타민산 유도체 세그먼트를 가져, (x_a+y_a) 는 이 폴리글루타민산 유도체의 중합수를 나타낸다. 이 폴리글루타민산 유도체는 중합수가 3~20이고, 즉 (x_a+y_a) 는 3~20의 정수이다. 이 (x_a+y_a) 가 3보다 작으면 얻어지는 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체에서, 후술하는 레이저광 산란 강도가 바람직한 범위에 해당하지 않을 우려가 있다. 한편, 이 (x_a+y_a) 가 20보다 큰 경우, 얻어지는 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 총 분자량이 커짐과 동시에, 후술하는 레이저광 산란 강도가 바람직한 범위에 해당하지 않을 우려가 있다. 즉, 이 (x_a+y_a) 가 3~20의 범위를 벗어나면, 항종양효과의 증강 작용 및/또는 부작용의 저감 효과를 얻을 수 없는 염려가 있다. 폴리글루타민산 유도체의 중합수는 얻어지는 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 총 분자량을 감안해 적의 설정하는 것이 바람직하다. 이 (x_a+y_a) 는 바람직하기로는 5~15의 정수이다.
- [0246] 이 폴리글루타민산 유도체의 중합수인 (x_a+y_a) 는 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 측정이나, 후술하는 R_{3a} 및 R_{4a} 를 결합하기 전의, 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체를 중화 적정함으로써 구할 수 있다.
- [0247] 상기 R_{2a} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 아실기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 아실기를 들 수 있다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{2a} 의 탄소수 1~6의 아실기로서는 예를 들면, 포르밀기, 아세틸기, 트리클로로아세틸기, 트리플루오로아세틸기, 프로피오닐기, 피바로일기, 벤질카르보닐기, 펜에틸카르보닐기 등을 들 수 있다. 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~4의 아실기가 보다 바람직하고, 아세틸기, 트리클로로아세틸기, 트리플루오로아세틸기가 보다 바람직하다.
- [0248] 상기 R_{2a} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기를 들 수 있다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{2a} 의 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로서는 예를 들면, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, t-부톡시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기 등을 들 수 있다.

[0249] 일반식(4)에서의 R_{3a} 는 일반식(2)



[0250]

[0251] [식중, R_5 는 수소원자, 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기 및 치환기를 가져도 좋은 실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 치환기를 나타내고, R_6 는 수소원자 또는 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기를 나타낸다.]로 표시되는 캠프토테신 유도체의 결합잔기이다.

[0252]

또, 일반식(2)에서의 R_5 및 R_6 는 전술한 바와 같다.

[0253]

결합잔기의 태양으로서는 이 캠프토테신 유도체의 히드록시기와 상기 폴리글루타민산 유도체 세그먼트의 측쇄 카르복실기의 에스테르 결합에 의한 결합잔기인 것이 바람직하다. 에스테르 결합으로서는 이 캠프토테신 유도체의 10-위치의 히드록시기 및 20-위치 히드록시기의 어느 하나이어도 좋고, 그 혼합물이어도 좋다. 바람직하기로는 10-위치의 히드록시기에 의한 에스테르 결합에 의한 결합잔기이다. 이 캠프토테신 유도체의 20-위치 히드록시기 에스테르 결합잔기를 포함하지 않는 태양이 보다 바람직하다.

[0254]

일반식(4)의 R_{3a} 에 관한 캠프토테신 유도체로서는 7-에틸-10-히드록시캠프토테신 및/또는 노기테칸(9-디메틸아미노메틸-10-히드록시캠프토테신)인 것이 바람직하다. 즉, 일반식(2)에서, 상기 R_5 가 에틸기이고, 상기 R_6 가 수소원자인 7-에틸-10-히드록시캠프토테신이 바람직하다. 또는 일반식(2)에서, 상기 R_5 가 수소원자이고, 상기 R_6 가 디메틸아미노메틸기인 노기테칸(9-디메틸아미노메틸-10-히드록시캠프토테신)가 바람직하다.

[0255]

일반식(4)의 R_{3a} 에 관한 캠프토테신 유도체는 당해 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 동일 분자에서 동일 화합물이어도, 복수 종류의 화합물이 혼재하고 있어도 좋다. R_{3a} 는 동일 화합물인 것이 바람직하다.

[0256]

일반식(4)에서, x_a 는 상기 R_{3a} 에 관한 캠프토테신 유도체가 결합한 글루타민산 단위의 총수를 나타낸다. 이 캠프토테신 유도체가 결합한 글루타민산 단위는 필수의 구성이고, 이 x_a 는 1 이상의 정수이다. 바람직하기로는 이 x_a 는 2~18의 정수이고, 보다 바람직하기로는 3~16의 정수이다.

[0257]

폴리글루타민산 유도체의 중합수인 상기 $(x_a + y_a)$ 에 대한 x_a 의 비율은 1~100%이다. 상기 $(x_a + y_a)$ 에 대한 x_a 의 비율은 10~90%가 바람직하고, 20~80%가 더욱 바람직하다.

[0258]

이 x_a 에 관한 캠프토테신류의 결합수는 얻어지는 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체를 가수분해하여 유리하는 캠프토테신 유도체 또는 거기에서 유래하는 프라그먼트 분자를 HPLC로 정량함으로써 캠프토테신 유도체 함유량을 산출하고, 그 수치로부터 산출할 수가 있다.

[0259]

일반식(4)에서의 R_{4a} 는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1-8의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 디(C_{1-8})의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 C_{1-8} 알킬아미노카르보닐 C_{1-8} 알킬아미노기 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기이다.

[0260]

R_{4a} 는 본 발명의 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 물성을 제어하는 목적으로 임의로 도입할 수가 있다. 예를 들면, R_{4a} 에 소수성기를 도입하는 것으로, 이 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 폴리글루타민산 세그먼트의 소수성을 높일 수가 있다. 한편, R_{4a} 로서 아미노기나 카르복실기, 히드록시기 등의 염 형성 가능한 이온성 관능기를 구비하는 친수성의 치환기를 도입하는 것으로, 이 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 폴리글루타민산 세그먼트의 친수성을 높일 수가 있다. 또한, R_{4a} 가 히드록시기인 경우, 상기 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 유리 카르복실산인 경우이다.

- [0261] R_{4a} 는 단일의 종류이어도, 복수의 종류의 치환기이어도 좋다.
- [0262] 상기 R_{4a} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알콕시기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알콕시기를 들 수 있다. 즉, 상기 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가, 에스테르형 수식기가 결합한 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{4a} 에서의 탄소수 1~8의 알콕시기로서는 예를 들면, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, t-부톡시기, 시클로헥실옥시기, 벤질옥시기 등을 들 수 있다.
- [0263] 상기 R_{4a} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알킬아미노기를 들 수 있다. 즉, 상기 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 알킬아미드형 수식기가 결합한 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{4a} 에서의 탄소수 1~8의 알킬아미노기로서는 예를 들면, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, t-부틸아미노기, 시클로헥실아미노기, 벤질아미노기 등을 들 수 있다.
- [0264] 또한, 카르복실기를 보호한 아미노산도, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기에 포함된다. 카르복실기를 보호한 아미노산으로서 예를 들면, 글리신메틸에스테르, 글리신벤질에스테르, β -알라닌메틸에스테르, β -알라닌벤질에스테르, 알라닌메틸에스테르, 로이신메틸에스테르, 페닐알라닌메틸에스테르 등을 이용해도 좋다.
- [0265] 상기 R_{4a} 에서의 치환기가 있어도 좋은 디(C_{1-8})알킬아미노기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 디(C_{1-8})알킬아미노기를 들 수 있다. 즉, 상기 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가, 디알킬아미드형 수식기가 결합한 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{4a} 에서의 해디($C_1 \sim C_8$)의 알킬아미노기로서는 예를 들면, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 디프로필아미노기, 디이소프로필아미노기, 디부틸아미노기, 피롤리디노기, 피페리디노기, 디벤질아미노기, N-벤질-N-메틸아미노기 등을 들 수 있다.
- [0266] 상기 R_{4a} 는 치환기가 있어도 좋은 C_{1-8} 알킬아미노카르보닐 C_{1-8} 알킬미노기이어도 좋다. 이것은 상기 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가, 우레아형 수식기가 결합한 것이고, 측쇄 카르복실기에 $-N(R_{4ax})CONH(R_{4ay})[R_{4ax}$ 및 R_{4ay} 는 같거나 다른 것으로서, 3급 아미노기로 치환되어 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알킬기를 나타낸다.]이다.
- [0267] R_{4ax} 및 R_{4ay} 에서의 3급 아미노기로 치환되어 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알킬기란 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 시클로헥실기, 2-디메틸아미노에틸기, 3-디메틸아미노프로필기 등을 들 수가 있다.
- [0268] 상기 R_{4a} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노카르보닐($C_1 \sim C_8$)의 알킬아미노기로서는 예를 들면, 메틸아미노카르보닐메틸아미노기, 에틸아미노카르보닐에틸아미노기, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기, 시클로헥실아미노카르보닐시클로헥실아미노기, 에틸아미노카르보닐(3-디메틸아미노프로필)아미노기, (3-디메틸아미노프로필)아미노카르보닐에틸아미노기 등이다.
- [0269] 일반식(4)에서의 R_{4a} 는 히드록시기이어도 좋다. 즉, 글루타민산의 측쇄 카르복실산이 유리 카르복실산이다. 이 경우, 측쇄 카르복실산은 유리산의 태양이어도 좋고, 또한, 의약품으로서 허용되는 염의 카르복실산 염의 형태이어도 좋다. 상기 카르복실산 염으로서 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염, 암모늄염 등을 들 수가 있으며, 본 발명에 포함된다.
- [0270] 일반식(4)에서의 R_{4a} 는 C_{1-8} 알킬아미노카르보닐 C_{1-8} 알킬아미노기 및/또는 히드록시기인 것이 바람직하다. 즉, R_{4a} 는 C_{1-8} 알킬아미노카르보닐 C_{1-8} 알킬아미노기 및 히드록시기가 혼재하는 태양, 혹은 R_{4a} 는 히드록시기뿐인 태양이 바람직하다.
- [0271] 일반식(4)에서, y_a 는 상기 R_{4a} 가 결합한 글루타민산 단위의 총수를 나타낸다. R_{4a} 가 결합한 글루타민산 단위는 임

의 구성이고, 이 y_a 는 0~19의 정수이다. 바람직하기로는 이 y_a 는 2~18의 정수이고, 4~17인 것이 보다 바람직하다.

[0272] 폴리글루타민산 유도체의 중합수인 상기 $(x_a + y_a)$ 에 대한 y_a 의 비율은 0~99%이다. 상기 $(x_a + y_a)$ 에 대한 y_a 의 비율은 10~90%가 바람직하고, 20~80%가 더욱 바람직하다.

[0273] R_{4a} 의 결합수인 y_a 는 얻어지는 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체를 알칼리성 조건하에서 $^1\text{H-NMR}$ 를 측정하여 시그널 강도비로부터 산출할 수가 있다.

[0274] 본 발명에 관한 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체에서, 상기 폴리글루타민산 유도체 세그먼트는 측쇄 카르복실기에 상기 R_{3a} 로 구비하는 글루타민산 유도체 단위와, 상기 R_{4a} 를 구비하는 글루타민산 유도체 단위가 혼재한 중합체 세그먼트이다. R_{3a} 와 구비하는 글루타민산 유도체 단위와 R_{4a} 를 구비하는 글루타민산 유도체 단위는 편극하여 존재한 블록 중합형에서도, 불규칙하게 존재하는 랜덤 중합형이어도 좋다. 바람직하기로는 상기 R_{3a} 로 구비하는 글루타민산 유도체 단위란 상기 R_{4a} 를 구비하는 글루타민산 유도체 단위가 불규칙하게 존재한 랜덤 중합형인 폴리글루타민산 유도체 세그먼트이다.

[0275] 본 발명의 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하이다. 분자량이 2킬로달톤보다 작은 경우, 고분자화에 의한 약물 동태 특성이 발휘되지 않고, 항종양효과의 증강 작용 등의 소망한 약리 작용을 얻을 수 없을 우려가 있다. 한편, 분자량이 15킬로달톤을 넘는 경우, 항종양효과와 부작용의 괴리가 어려워져 부작용이 강하게 발현하는 염려가 있다. 특히, 캠프토테신 유도체는 골수 억제라고 하는 혈액 독성의 지체화가 강하게 발현하는 특징이 있다. 분자량이 15킬로달톤을 넘는 경우, 혈액 독성이 강하게 발현한다. 이 때문에, 본 발명의 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 분자량의 제어가 매우 중요하다. 본 발명의 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체 결합 블록 공중합체의 분자량은 바람직하기로는 3킬로달톤 이상 12킬로달톤 이하이고, 더욱 바람직하기로는 3킬로달톤 이상 10킬로달톤 이하이다.

[0276] 본 발명에서의 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체 결합 블록 공중합체의 분자량은 그 구성 부분의 각 구성 분자량을 합산한 계산치를 당해 「캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 분자량」로서 채용한다. 즉, (1) 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량, (2) 폴리글루타민산 주쇄의 분자량, (3) 캠프토테신 유도체의 결합잔기 분자량에 그 결합수를 곱한 캠프토테신 유도체의 총 분자량 및 (4) 캠프토테신 유도체 이외의 결합기 잔기 분자량에 그 결합수를 곱한 이 결합기의 총 분자량을 합산한 계산치를 당해 분자량으로 한다.

[0277] 「캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 분자량」은킬로달톤 단위에서의 정밀도에 의한 분자량규정으로 좋다. 따라서, 상기 각 구성 부분의 분석 방법은 당해 폴리아미노산 유도체의킬로달톤 단위에서의 분자량 측정에서, 충분한 정밀도의 분석 방법이면 특히 한정되는 것은 아니고, 각종 분석 방법을 적당 선택해 좋다. 이하에, 각 구성 부분에서의 바람직한 분석방법을 든다.

[0278] 상기 (1) 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량은 폴리에틸렌글리콜 세그먼트를 구축하는 폴리에틸렌글리콜 화합물의 분자량 측정값이고, 폴리에틸렌글리콜 표준품을 기준으로 한 GPC법에 의해 측정되는 피크 톱 분자량에 의해 구해지는 평균 분자량을 채용한다.

[0279] 상기 (2) 폴리글루타민산 주쇄의 분자량은 주쇄의 중합 모노머 단위의 분자량에 그 중합수를 곱한 계산치이다. 중합수는 폴리글루타민산의 측쇄 카르복실기를 중화 적정에 의해 정량하는 방법이나, $^1\text{H-NMR}$ 의 적분 값으로부터 산출된 중합수를 이용할 수 있다. 중화 적정법을 이용하는 것이 바람직하다.

[0280] 상기 (3) 캠프토테신 유도체의 총 분자량은 이 캠프토테신 유도체의 분자량에 그 결합수를 곱한 계산치이다. 이 결합수는 당해 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체로부터 캠프토테신 유도체를 개열시켜, 유리하는 캠프토테신 유도체 또는 거기에서 유래하는 프라그먼트 분자를 정량 분석함으로써 구할 수가 있다.

[0281] 상기 (4)의 캠프토테신 유도체 이외의 결합기의 총 분자량은 이 결합기 잔기 분자량에 그 결합수를 곱한 계산치이다. 이 결합기의 결합수는 폴리글루타민산으로부터의 가수분해 후의 정량 분석에 의해 구할 수가 있다. 또 $^1\text{H-NMR}$ 의 적분 값으로부터 산출할 수도 있다. 이 캠프토테신 유도체 이외의 결합기가 에스테르형 수식기인 경우, 가수분해에 의해 에스테르 개열시킨 대응 알코올 화합물을 정량 분석하는 방법이 바람직하다. 한편, 이 캠프토테신 유도체 이외의 결합기가 아미드형 수식기 및 우레아형 수식기의 경우 $^1\text{H-NMR}$ 법에 의해 결합수를 산출하는

것이 바람직하다.

- [0282] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 수용액에서 자기 회합성을 나타내는 물성이다. 즉, 이 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액을, 레이저광 산란법에 의한 입도분포 측정을 하면, 체적 평균입경으로서 약 수 나노미터~약 20나노미터의 나노입자로서 계측되는 물성이다. 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 이 유도체가 1mg/ml 수용액에서, 체적 평균입경이 최대에서도 20나노미터 미만의 나노입자인 물성인 것이 바람직하다. 이 경우, 순수한 물에 의한 수용액에서의 입도분포 측정이다. 바람직하기로는 레이저광을 이용한 동적 광 산란법에 의한 입도분포 측정법에 의해, 체적 평균입경이 20나노미터 미만으로 계측되는 것을 특징으로 하며, 보다 바람직하기로는 3~15나노미터의 나노입자로서 계측되는 물성이다.
- [0283] 본 발명에서의 체적 평균입경이란 Particle Sizing System사 제 ZetaPotential/Particlerizer NICOMP 380ZLS (해석방법: NICOMP법) 혹은 Malvern사제 입자경·제타 전위 측정장치 Zetasizer Nano ZS (해석방법: NNLS법)로 측정하여 얻어진 체적분포의 내, 존재하는 비율이 제일 많은 피크의 입경이다.
- [0284] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 친수성의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와, 소수성의 캄프토테신 유도체를 에스테르 결합으로 구비되는 폴리글루타민산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체이기 때문에, 수용액에서는 복수의 이 블록 공중합체끼리의 폴리글루타민산 세그먼트가 소수성 상호작용에 의해 회합한다고 생각된다. 결과적으로, 폴리글루타민산 세그먼트를 내핵(코어부)으로 하고, 그 주위를 친수성의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트가 가려 외각층(셸부)을 형성한 코어 셸 구조의 미셀형 회합체를 형성하고, 이것이 상기의 나노입자로서 관측되는 것이라고 추측된다.
- [0285] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 수용액에서 나노입자를 형성하는 물성인 것이, 부작용의 저감에서 필요하다. 특히, 간 독성의 발현 억제에서, 나노입자 형성성을 가지는 것이 중요하다.
- [0286] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 나노입자 형성성의 지표로서 레이저광을 이용한 광 산란 강도를 이용하는 것이 유효하다. 즉, 이 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 수용액에서의 나노입자 형성성을, 레이저광 산란 강도를 지표로서 확인할 수가 있다. 그때, 톨루엔을 광 산란 강도 표준 시료로서 톨루엔에 대한 상대강도를 지표로서 당해 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 수용액에서의 나노입자 형성성을 확인하는 방법이 유효하다.
- [0287] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 그의 1mg/ml 수용액의 레이저광 산란 강도가, 톨루엔의 광 산란 강도에 대한 상대강도로서 2배 이상 10배 이하이다. 상기 광 산란 상대강도가 2배부터 작은 경우, 이 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 충분한 나노입자 형성성을 가지지 않는 것을 나타내고 있어 간 독성 등의 부작용의 발현을 가져올 우려가 있다. 본 발명에서, 광 산란 상대강도의 수치는 나노입자 형성능을 가지고 있는 것의 지표이고, 톨루엔에 대해서 2배 이상의 광 산란 강도이면 좋고, 그의 상한에 제한은 없다. 즉, 상기 광 산란 상대강도가 10배보다 큰 경우이어도, 당해 고분자 유도체는 충분한 나노입자 형성능을 가지고 있는 것이 판단한다. 그렇지만, 그 경우, 간 독성의 고빈도 발현의 염려는 없기는 하지만, 혈액 독성의 지체화의 염려가 있기 때문에, 10배 이하로 제어하는 것이 타당하다.
- [0288] 또, 수용액은 미립자를 포함하지 않는 순수한 물에 의해 조제된 수용액을 분석 시료로 한 분석 치이다. 수용액은 용액 조제에서 임의로 초음파 조사에 의해 용해시켜도 좋다. 조제한 수용액은 더욱 서브 마이크론 정도의 미립자를 제거하기 위해서 여과 처리를 가한 수용액인 것이 바람직하다.
- [0289] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 수용액의 광 산란 강도에서, 바람직하기로는 톨루엔의 광 산란 강도에 대한 상대강도로서 2배 이상 8배 이하이고, 보다 바람직하기로는 2배 이상 6배 이하이다.
- [0290] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 나노입자 형성성 분석으로서 레이저광을 이용한 광 산란 강도의 측정 방법은 이 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액을 측정 시료로서 측정온도 25℃, 산란각도 90°, 파장 632.8nm에서의 레이저광 산란 광도계로 측정하는 방법이 적당하다. 측정기로서는 예를 들면, 오오즈카전자사제 다이내믹 광 산란 광도계 DLS-8000DL (측정온도 25℃, 산란각도 90°, 파장 632.8nm, ND 필터 2.5%, PH1: OPEN, PH2: SLIT)를 들 수가 있다.
- [0291] 또, 광 산란 강도 측정의 표준물질로 이용하는 톨루엔은 시약 레벨의 순도이면 특히 한정되지 않고 이용할 수 있다. 광 산란 분석의 시료 조제에서 통상 실시하는 전처리 여과를 행한 톨루엔을 이용하는 것이 바람직하다.
- [0292] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 일반식(2)으로 표시되는 캄프토테신 유도체의 질량 함유율이 10질량% 이상 60질량% 이하인 것이 바람직하다. 이 캄프토테신 유도체 함량이 10질량%보다 낮은 경우, 소수

성인 캠프토테신 유도체가 적기 때문에 소수성 상호작용에 의해 나노입자 형성성이 저하해 버린다. 한편, 캠프토테신 유도체의 함량이 60질량%보다 많은 경우, 이 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 수용성이 현저하게 저하하는 염려가 있다. 이 캠프토테신 유도체의 질량 함유율은 바람직하기로는 15질량% 이상 50질량% 이하이며, 한층 더 바람직하기로는 15질량% 이상 40질량% 이하이다.

[0293] 일반식(4)에서, R_{4a} 가 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1-8의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 디(C_{1-8})알킬아미노기 또는 치환기가 있어도 좋은 C_{1-8} 알킬아미노카르보닐 C_{1-8} 알킬아미노기인 경우, R_{4a} 의 결합기는 임의 치환기인 것으로부터, 그 치환기 함유율은 30질량% 이하이다. 바람직하기로는 1질량% 이상 20질량% 이하이다.

[0294] 본 발명의 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체에서의, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 10질량% 이상 80질량% 이하인 것이 바람직하다. 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율이 10질량%보다 낮은 경우, 이 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 충분한 수용성을 구비하지 않기 때문에, 수용액에서의 나노입자 형성성이 확보될 수 없는 우려가 있다. 한편, 80질량%보다 많은 경우, 상대적으로 캠프토테신 유도체를 구비하는 폴리글루타민산 세그먼트의 질량 함유율이 낮아지기 때문에, 수용액에서의 나노입자 형성성이 확보될 수 없는 염려가 있다. 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 바람직하기로는 20질량% 이상 70질량% 이하이다. 더 바람직하기로는 30질량% 이상 65질량% 이하이다.

[0295] 본 발명의 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 제조 방법으로는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리글루타민산 세그먼트가 연결한 블록 공중합체와 10-위치에 히드록시기를 가지는 캠프토테신 유도체의 축합반응에 의해 제조하는 방법이나, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트를 포함한 폴리머를 함유하는 성분과 캠프토테신 결합 폴리글루타민산 유도체를 결합시키는 방법 등을 들 수가 있다. 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리글루타민산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체를 미리 조제하고, 이것에 10-위치에 히드록시기를 가지는 캠프토테신 유도체를 축합반응시킴으로써 제조하는 방법이 바람직하다.

[0296] 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리글루타민산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체의 제조방법으로는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트를 함유하는 화합물에 대해서, 글루타민산-N-카르복실산 무수물을 이용해 순서대로 중합시키는 것으로 폴리글루타민산 세그먼트를 구축하는 방법이나, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리글루타민산 세그먼트를 결합시키는 방법 등을 들 수 있다. 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리글루타민산 세그먼트를 결합시키기 위한 반응성이 높고, 폴리글루타민산 중합수를 제어하기 쉬운 이유로부터, 전자의 방법을 이용하는 것이 바람직하다.

[0297] 즉, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트를 포함한 화합물에 대해서, 글루타민산-N-카르복실산 무수물을 이용해 순서대로 중합함으로써 폴리글루타민산 세그먼트를 구축하고, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리글루타민산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체를 조제하고, 이것에 캠프토테신 유도체를, 축합제를 이용해 반응시킴으로써 본 발명의 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체를 제조할 수가 있다.

[0298] 본 발명의 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 전술한 특허문헌 1에 기재의 방법에 준해 제조하는 것이 바람직하다. 즉, 말단 아미노기를 가지는 폴리에틸렌글리콜 화합물과 측쇄 카르복실기를 보호한 N-카르보닐글루타민산 무수물을 적당한 당량을 반응시켜, 소망한 글루타민산 중합수의 폴리글루타민산 세그먼트를 구축하고, 그런 다음, 측쇄 카르복실기를 탈보호하고, 측쇄 카르복실기가 유리 카르복실산기를 함유하는 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체를 조제한다. 조제된 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체와 일반식(2)으로 표시되는 10-위치에 히드록시기를 가지는 캠프토테신 유도체를, 적당한 용매에서 축합제를 이용해 반응시킴으로써 본 발명의 캠프토테신 유도체 결합 블록 공중합체를 제조할 수 있다.

[0299] 이 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체와 캠프토테신 유도체의 축합반응에서, 이용하는 용매는 양쪽 화합물이 용해하는 용매이면 특히 한정하지 않고 이용할 수가 있다. 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드(DMF), N-메틸피롤리돈(NMP), 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논(DMI) 등의 수용성 유기용매를 들 수가 있다. 이들의 용매는 단독으로 이용해도, 이들의 혼합 용매로서 이용해도 좋다. 또한, 상기 용매와 다른 유기용매에 의한 혼합 용매이어도 좋다. 반응 온도는 통상 0~180℃, 바람직하기로는 5~50℃의 온도에서 행하면 좋다.

[0300] 또한, 이용하는 축합제는 카르복실산과 히드록시기를 탈수 축합반응에 의해 에스테르 반응시키는 통상의 탈수 축합제이면, 특히 문제없이 이용할 수가 있다. 이 축합제로서는 예를 들면, 디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 디이소프로필카르보디이미드(DIPCI), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(WSC) 등의 카르보디이미드계의 축합제, 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸몰포리움 클로라이드 n-하이드레이트(DMT-

MM) 등의 트리아진계 축합제, 1-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디히드로퀴놀린(EEDQ), 2탄산 디-tert-부틸(Boc₂O) 등을 이용할 수가 있다.

[0301] 상기 카르보디이미드계 축합제를 이용하면, 일반식(1)의 R₄ 및 일반식(4)의 R_{4a}에서, 치환기가 있어도 좋은 C₁₋₈ 알킬아미노카르보닐C₁₋₈알킬아미노기; -N(R_{4ax})CONH(R_{4ay}) [R_{4ax} 및 R_{4ay}는 같거나 다른 것으로서, 3급 아미노기로 치환되어 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알킬기를 나타낸다.]을 캄프토테신 유도체와 동시에 도입할 수가 있다. 이 축합반응 시에, N,N-디메틸-4-아미노피리딘(DMAP) 등의 반응 보조제를 이용해도 좋다.

[0302] 또한, 반응 조건 등의 조정에 의해 당해 고분자 유도체 중의 폴리글루타민산 세그먼트에서의 R_{4a}에 관한 치환기의 조성을 조정할 수가 있다. 예를 들면, 축합제로서 EEDQ 혹은 Boc₂O 등을 사용하는 활성 에스테르화법이나 옥시염화인 등을 사용하는 산클로라이드 형성법에 의하면, 상기 일반식(4)에서, R_{3a}에 관한 캄프토테신 유도체와 R_{4a}는 히드록시기로부터 되는 폴리글루타민산 세그먼트로 할 수가 있다. R_{4a}에 알킬아미노카르보닐알킬아미노기를 도입하는 경우는 전술과 같이 카르보디이미드계 축합제에 의한 반응을 채용하면 좋다.

[0303] 또한, 일반식(4)에서, 폴리글루타민산 세그먼트의 소수성을 조정할 목적으로 R_{4a}로서 상기 탄소수 1~8의 알콕시기, 상기 탄소수 1~8의 알킬아미노기 또는 상기 디(C₁₋₈)알킬아미노기를 도입할 수도 있다. 그 경우의 방법으로서 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 공중합체의 카르복실기를 축합제의 첨가에 의해 활성화한 후, 도입하고자 하는 R_{4a}에 관한 치환기에 상당하는 알코올 화합물이나 아미노 화합물을 소망한 당량으로 반응시키는 방법, 혹은 이 알코올 화합물이나 이 아미노 화합물을 활성화한 후, 이 공중합체의 폴리글루타민산 세그먼트에 반응시키는 방법 등을 들 수 있다. 이 경우, 이 알코올 화합물이나 이 아미노 화합물에 의해 R_{4a}를 도입한 후, R_{3a}에 관한 캄프토테신 유도체를 도입해도 좋고, 그 반대이어도 좋고, R_{3a}와 R_{4a}를 동시에 도입해도 좋다.

[0304] R_{4a}에 상당하는 기는 단일 종류의 관능기이어도, 복수 종류의 관능기이어도 좋다. 복수 종류의 관능기를 도입하는 경우는 다른 알코올 화합물이나 아미노 화합물을 반복하여 반응시키면, R_{4a}가 여러 가지의 치환기의 혼성체를 형성할 수도 있다.

[0305] 상기 축합반응에 의해, R_{3a}에 관한 캄프토테신 유도체 및 임의로 R_{4a}에 관한 치환기를 도입한 후, 임의로 통상의 분리 조작이나 정제 조작을 행하는 것으로, 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체를 취득할 수가 있다.

[0306] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 생체 내에 투여된 후, 서서히 캄프토테신 유도체를 개열하여 유리시킴으로써 약리 효과를 발휘시킬 수가 있다. 이 때문에, 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 악성 종양의 치료에 이용하는 항종양제로서 사용할 수 있다.

[0307] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체를 항종양제로서 이용하는 경우, 투여량은 환자의 성별, 연령, 생리적 상태, 병의 용태 등에 의해 당연히 변경될 수 있으나, 비경구적으로, 통상, 성인 1일당, 활성성분으로서 0.01~500mg/m² (체표 면적), 바람직하기로는 0.1~250mg/m²를 투여해 이용된다. 투여 경로로서는 비경구적인 투여로 이용하는 것이 바람직하다. 주사에 의한 투여는 정맥내 투여, 동맥내 투여, 피하 투여, 근육내 투여, 종양부내 투여 등에 의해 행해진다.

[0308] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 주사제, 정제, 산제 등 통상 사용되고 있는 의약 제제로서 사용되는 것이 바람직하다. 제제화에서는 통상 사용되고 있는 약학적으로 허용되는 담체, 예를 들면 결합제, 활택제, 붕괴제, 용제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 보존제, 무통화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있다. 주사액제의 경우는 통상 용제를 사용한다. 용제로서는 예를 들면 물, 생리 식염수, 5% 포도당 또는 만니톨액, 수용성 유기용제, 예를 들면 글리세롤, 에탄올, 디메틸설폭사이드, N-메틸피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 크로모포아 등 및 이들의 혼합액, 및 물과 수용성 유기용매의 혼합액 등을 들 수 있다. 이들의 제제용 첨가제를 이용해, 투여 가능한 의약 제제로 조제하여 이용하는 것이 바람직하다.

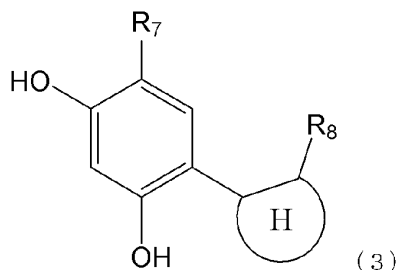
[0309] 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 항종양제로서의 용도는 악성 종양질환의 치료에 이용된다. 치료 가능한 악성 종양으로서 특히 한정되는 것은 아니고, 유방암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 직장결장암, 비호치킨림프종(NHL), 신장 세포암, 전립선암, 간세포암, 위암, 췌장암, 연부조직 육종, 카포저티브 육

중, 카르티노이드 암종양, 두부 및 경부의 암, 멜라노마, 난소암, 담관암, 중피종 및 다발성 골수종 등의 악성 종양에 대한 치료에 적용할 수가 있다. 특히, 캄프토테신 유도체가 치료에 제공되고 있는 비소세포 폐암, 자궁 경암, 난소암, 위암(수술 불능 또는 재발), 결장·직장암(수술 불능 또는 재발), 유방암(수술 불능 또는 재발), 유극세포암(有棘細胞癌), 악성 임파종(비호치킨임파종)의 치료에 적절하다.

[0310] 본 발명은 생리활성물질로서 HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체를 이용한 당해 블록 공중합체를, 바람직한 태양으로서 들 수가 있다. 이하에, 생리활성물질로서 레조르시놀 유도체를 이용한, 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체에 대해서 설명한다.

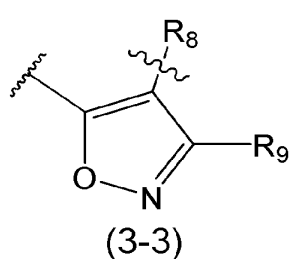
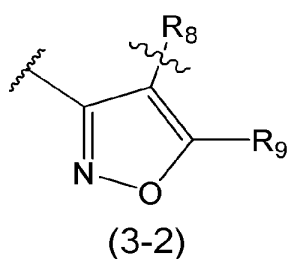
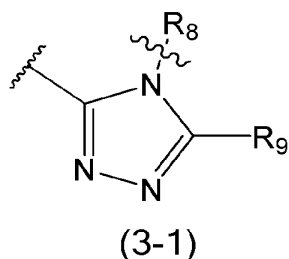
[0311] 레조르시놀 유도체는 HSP90(히트쇼크프로테인 90) 패밀리 단백질에 결합해, HSP90 패밀리의 단백질의 기능을 저해하는 것에 의해 항종양활성 등을 나타내는 것이 알려져 있다(HSP90 inhibitors as novel cancerchemotherapeutic agents. Trends Mol Med. 2002; 8(4 Suppl.): p. S55-61.). HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체로서는 트리아졸 골격(국제공개 W005/000300호, 국제공개 W006/055760호, 국제공개 W005/018674호 등, 참조), 이속사졸 골격(국제공개 W004/072051호, 참조), 피라졸 골격(국제공개 W003/055860호 등, 참조)을 가지는 화합물 등이 알려져 있다. 이들의 화합물은 히드록시기를 가지는 레조르시놀 구조를 가지는 것으로부터, 히드록시기를 결합기로 하는 것으로 본 발명의 블록 공중합체에 적용할 수가 있다. 즉, 레조르시놀기의 히드록시기가 직접적으로 또는 적당한 결합기를 개재하여 아스파르트산 및/또는 글루타민산의 측쇄 카르복실기와 에스테르 결합하고 있는 태양이다.

[0312] HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체는 일반식(3)



[0313]

[0314] [식중, R₇은 메르캅토기, 히드록시기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 탄소수 1~20의 알킬기, 탄소수 2~20의 알케닐기, 탄소수 2~20의 알킬닐기, 탄소환 또는 복소환아릴기, 탄소수 1~8의 알킬티오기, 아릴티오기, 탄소수 1~8의 알킬술피닐기, 아릴술피닐기, 탄소수 1~8의 알킬술폰닐기, 아릴술폰닐기, 술파모일기, 탄소수 1~8의 알콕시기, 아릴옥시기, 탄소수 1~8의 아실옥시기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 아미노기, 탄소수 1~8의 아실아미노기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술폰닐아미노기, 술파모일아미노기, 포르밀기, 탄소수 1~8의 아실기, 카르복실기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 및 탄소수 1~8의 알킬실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고, R₈는 치환기가 있어도 좋은 탄소환 혹은 복소환아릴기, 탄소수 1~20의 알킬기, 탄소수 2~20의 알케닐기, 탄소수 2~20의 알킬닐기, 탄소수 1~20의 알킬아미노기 및 탄소수 1~20의 아실아미노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고, 환 H는 일반식 (3-1), (3-2) 및 (3-3)



[0315]

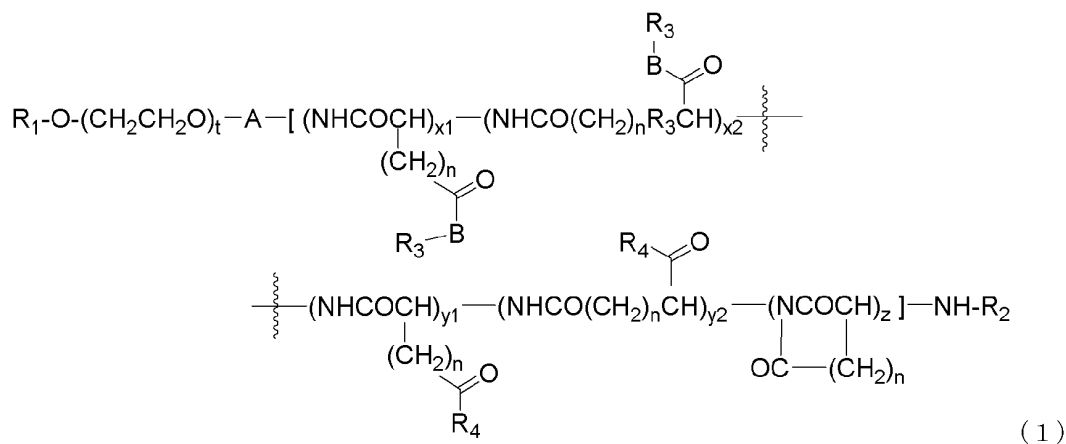
[0316] [식중, R₉는 메르캅토기, 히드록시기, 수소원자, 할로젠원자, 카르바모일기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐기, 시아노기, 탄소수 1~8의 알킬티오기, 아릴티오기, 탄소수 1~8의 알킬술피닐기, 아릴술피닐기, 탄소수 1~8의 알킬술폰닐기, 아릴술폰닐기, 술파모일기, 탄소수 1~8의 알콕실기, 아릴옥시기, 탄소수 1~8의 아실옥시기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 아미노기, 탄소수 1~8의 아실아미노기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술폰닐아미노기, 술파모일아미노기, 포르밀기, 탄소수 1~8의 아실기 및

탄소수 1~8의 알킬실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타낸다.]로 이루어진 군으로부터 선택되는 복소환아릴기로 표시되는 레조르시놀 유도체의 결합잔기인 레조르시놀 유도체인 것이 바람직하다.

- [0317] R_7 및 R_9 에서의, 할로젠원자란 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 또는 요드원자를 나타낸다.
- [0318] R_7 및 R_8 에서의 알킬기로는 탄소수 1~20의 직쇄상, 분기상 또는 환상 알킬기를 나타낸다. 직쇄상 알킬기로서는 예를 들면, 메틸기, 에틸기, 프로필기, n-부틸기, n-펜틸기, n-헥실기, 옥틸기, 데실기, 도데실기, 테트라데실기, 헥사데실기, 옥타데실기, 이코실기 등을 들 수 있다. 분기상 알킬기로서는 예를 들면, 이소프로필기, t-부틸기, 2,2-디메틸프로필기, 2,3-디메틸펜틸기, 2,3-디메틸옥틸기, 3-메틸-4-에틸 데실기, 3,4-디에틸운데실기 등을 들 수 있다. 환상 알킬기로서는 예를 들면, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 아다만틸기, 시클로도데실기, 시클로헥사데실기, 시클로옥타데실기, 시클로이코실기 등을 들 수 있다. 탄소수 1~8의 직쇄상, 분기상 또는 환상 알킬기인 것이 바람직하다.
- [0319] R_7 및 R_8 에서의 알케닐기란 어느 하나가 1개소 이상 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 탄소수 2~20의 직쇄상, 분기상, 또는 환상 알케닐기를 나타낸다. 직쇄상 알케닐기로서는 예를 들면, 에테닐기, 1-프로페닐기, 1-부테닐기, 1-옥테닐기, 1-헥사데세닐기, 1-옥타데셀기 등의 1-알케닐기, 2-부테닐기, 2-펜테닐기, 2-옥테닐기, 2-헥사데세닐기, 2-옥타데셀기 등의 2-알케닐기 등을 들 수 있다. 분기상 알케닐기로서는 예를 들면, 이소프로페닐기, 3-메틸-1-부테닐기 또는 게라닐(geranyl)기, 6-에틸-3-메틸-1 옥테닐기, 5,6-디메틸-1-옥타데셀기 등을 들 수 있다. 탄소수 2~8의 직쇄상, 분기상, 또는 환상 알케닐기가 바람직하다.
- [0320] R_7 및 R_8 에서의 알키닐기란 어느 하나가 1개소 이상 탄소-탄소 삼중 결합을 가지는 탄소수 2~20의 알키닐기를 나타낸다. 예를 들면, 에티닐기, 1-프로피닐기, 3,3-디메틸-1-부티닐기, 1-옥티닐기, 1-헥사데시닐기, 1-옥타데시닐기 등의 1-알키닐기, 2-프로피닐기, 2-부티닐기, 3-페닐-2-프로피닐기, 4,4-디메틸-2-펜티닐기, 3-트리메틸실릴-2-프로피닐기, 2-헥시닐기, 2-옥티닐기, 2-도데니실기, 2-헥사데시닐기, 2-옥타데시닐기 등의 2-알키닐기 등을 들 수 있다. 탄소수 2~8의 알키닐기가 바람직하다.
- [0321] R_7 및 R_8 에서의 탄소환 아릴기로서는 예를 들면, 페닐기, 나프틸기 등을 들 수 있다. 또한, 복소환아릴기로서는 예를 들면, 피리딜기, 피리미디닐기, 퀴놀릴기, 퀴나졸릴기, 나프티리디닐기, 푸릴기, 프롤릴기, 인도릴기, 이미다졸릴기, 피라졸릴기, 옥사졸릴기, 이소사졸릴기, 트리아졸릴기 등을 들 수 있다.
- [0322] R_8 에서의 가지고 있어도 좋은 치환기로서는 예를 들면, 수소원자, 메르캅토기, 히드록시기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 탄소환 혹은 복소환아릴기, 알킬티오기, 아릴티오기, 알킬술피닐기, 아릴술피닐기, 알킬술포닐기, 아릴술포닐기, 술파모일기, 알콕시기, 아릴옥시기, 아실옥시기, 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 아미노기, 아실아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술포닐아미노기, 술파모일아미노기, 포르밀기, 아실기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 또는 실릴기 등을 들 수 있다. 방향환상의 치환 위치는 모두 올토 위치이어도, 메타 위치이어도, 파라 위치이어도 좋다.
- [0323] R_7 및 R_9 에서의 알킬티오기로서는 탄소수 1~8의 알킬티오기를 나타내고, 예를 들면 메틸티오기, 이소프로필티오기, 벤질티오기 등을 들 수 있다. 아릴티오기로서는 예를 들면 페닐티오기, 나프틸티오기, 피리딜티오기 등을 들 수 있다.
- [0324] 알킬술피닐기로서는 탄소수 1~8의 알킬술피닐기를 나타내고, 예를 들면 메틸술피닐기, 이소프로필술피닐기, 벤질술피닐기 등을 들 수 있다. 아릴술피닐기로서는 예를 들면 페닐술피닐기, 나프틸술피닐기, 피리딜술피닐기 등을 들 수 있다.
- [0325] 알킬술포닐기로서는 탄소수 1~8의 알킬술포닐기를 나타내고, 예를 들면 메틸술포닐기, 이소프로필술포닐기, 벤질술포닐기 등을 들 수 있다. 아릴술포닐기로서는 예를 들면 페닐술포닐기, 나프틸술포닐기, 피리딜술포닐기 등을 들 수 있다.
- [0326] 술파모일기로서는 예를 들면, 디메틸술파모일기, 페닐술파모일기 등을 들 수 있다.
- [0327] R_7 및 R_9 에서의 알콕시기로서는 탄소수 1~8의 알콕시기를 나타내고, 예를 들면 메톡시기, 이소프로폭시기, 벤질옥시기 등을 들 수 있다. 아릴옥시기로서는 예를 들면, 페녹실기, 나프틸옥시기, 피리딜옥시기 등을 들 수 있다.
- [0328] 아실옥시기로서는 탄소수 1~8의 아실옥시기를 나타내고, 예를 들면 아세톡시기, 벤조일옥시기 등을 들 수

있다.

- [0329] 알콕시카르보닐옥시기로서는 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐옥시기를 나타내고, 예를 들면 메톡시카르보닐옥시기, 트리플루오로메톡시카르보닐기 등을 들 수 있다.
- [0330] 카르바모일옥시기로서는 예를 들면, 디메틸카르바모일옥시기, 페닐카르바모일옥시기 등을 들 수 있다.
- [0331] R₇ 및 R₉에서의 아미노기로서는 예를 들면, 무치환 아미노기, 디메틸아미노기, 몰포리노기, 피페리디닐기, 4-메틸피페라진-1-일기, 페닐아미노기 등을 들 수 있다.
- [0332] 아실아미노기로서는 예를 들면, 아세틸아미노기, 벤조일 아미노기 등을 들 수 있다.
- [0333] 알콕시카르보닐아미노기로서는 예를 들면, 메톡시카르보닐아미노기, 에톡시카르보닐아미노기, 벤질옥시카르보닐아미노기 등을 들 수 있다.
- [0334] 우레이도기로서는 예를 들면, 트리메틸우레이도기, 1-메틸-3-페닐우레이도기 등을 들 수 있다.
- [0335] 술포닐아미노기로서는 예를 들면, 메탄술포닐아미노기, 벤젠술포닐아미노기 등을 들 수 있다.
- [0336] 술파모일아미노기로서는 예를 들면, 디메틸술파모일미노기 등을 들 수 있다.
- [0337] R₇ 및 R₉에서의 아실기로서는 예를 들면, 아세틸기, 피바로일기, 벤조일기, 피리딘카르보닐기 등을 들 수 있다.
- [0338] 알콕시카르보닐기로서는 예를 들면, 메톡시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기 등을 들 수 있다.
- [0339] 알킬실릴기로서는 예를 들면, 트리메틸실릴기, 트리이소프로필실릴기, t-부틸-디페닐실릴기 등을 들 수 있다.
- [0340] R₇에서의 카르바모일기로서는 예를 들면, 디메틸카르바모일기, 페닐카르바모일기 등을 들 수 있다.
- [0341] R₈에서의 치환기가 있어도 좋은 알킬아미노기로는 아미노기 또는 알킬아미노기를 치환기로서 가지는 탄소수 1~8의 직쇄상, 분기상 또는 환상의 알킬기를 나타내고, 예를 들면, 아미노메틸렌기, 몰포리노메틸렌기, 몰포리노-3-프로필렌기, 피페라지노-3-프로필렌기 등을 들 수 있다.
- [0342] 치환기가 있어도 좋은 아실아미노기로서는 예를 들면, 아세틸아미노기, 벤조일 아미노기 등을 들 수 있다.
- [0343] R₈에서의 가지고 있어도 좋은 치환기로서는 전술한 바와 같다.
- [0344] 본 발명에서, 일반식(1)에서의 R₃가 HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체의 결합잔기인 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체인 것이 바람직하다. 이하에 설명한다.
- [0345] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 일반식(1)로 표시되는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리(아스파르트산 및/또는 글루타민산) 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체여, R₃가 레조르시놀 유도체의 결합잔기인 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체이다. 즉, 일반식(1)



[0346]

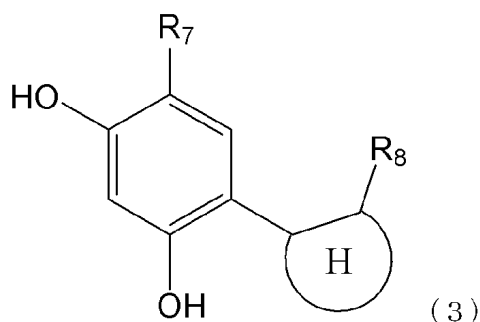
- [0347] [식중, R₁은 수소원자 또는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기를 나타내고, t는 20~270의 정수를 나타내고, A는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬렌기를 나타내고, R₂는 수소원자, 탄소수 1~6의 아실기

및 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기를 나타내고, R_3 는 레조르시놀 유도체의 결합잔기를 나타내고, R_4 는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 디알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 C_{1-8} 알킬아미노카르보닐 C_{1-8} 알킬아미노기, 소수성 형광 물질의 결합잔기 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 나타내 B는 결합기를 나타내고, n은 1 또는 2를 나타내고, x_1 , x_2 , y_1 , y_2 및 z 는 각각 독립적으로 0~25의 정수를 나타내고, (x_1+x_2) 는 1~25의 정수를 나타내고, $(x_1+x_2+y_1+y_2+z)$ 는 3~25의 정수를 나타내고, 상기 R_3 및 R_4 가 결합하고 있는 각 구성 유닛 및 측쇄 카르보닐기가 분자내 환화한 구성 유닛은 각각 독립하여 랜덤 배열한 구조이다.]로 표시되는 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체이다.

[0348] 여기서 일반식 R_1 , R_2 , R_4 , A, B, t, x_1 , x_2 , y_1 , y_2 , z 는 전술한 바와 같다.

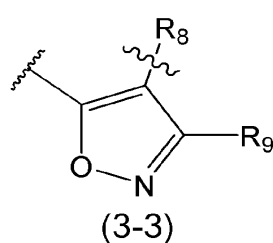
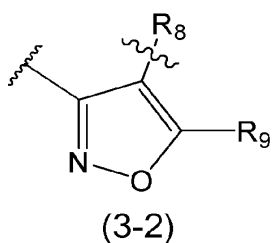
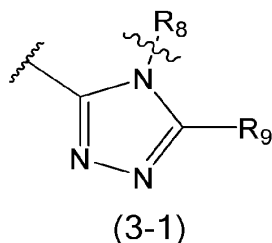
[0349] 일반식(1)의 R_3 가 레조르시놀 유도체의 결합잔기인 경우, 이 레조르시놀 유도체는 상기의 트리아졸 골격, 이속사졸 골격, 피라졸 골격을 가지는 HSP90 저해활성을 가지는 화합물 등이 알려져 있다. 이들은 히드록시기를 가지는 레조르시놀 구조를 구비하는 것으로부터, 본 발명의 생리활성물질로서 이용할 수가 있다. 바람직하기로는 트리아졸 골격을 가지는 레조르시놀 유도체이고, 국제공개 W005/000300호, 국제공개 W006/055760호, 국제공개 W005/018674호에 기재의 HSP90 저해활성을 가지는 화합물이 바람직하다.

[0350] 상기 R_3 에 관한 HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체의 결합잔기에서의 레조르시놀 유도체는 일반식 (3)



[0351]

[0352] [식중, R_7 는 메르캅토기, 히드록시기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 탄소수 1~20의 알킬기, 탄소수 2~20의 알케닐기, 탄소수 2~20의 알킬닐기, 탄소환 또는 복소환아릴기, 탄소수 1~8의 알킬티오기, 아릴티오기, 탄소수 1~8의 알킬술피닐기, 아릴술피닐기, 탄소수 1~8의 알킬술폰닐기, 아릴술폰닐기, 술포모일기, 탄소수 1~8의 알콕시기, 아릴옥시기, 탄소수 1~8의 아실옥시기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 아미노기, 탄소수 1~8의 아실아미노기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술폰닐아미노기, 술포아미노기, 포르밀기, 탄소수 1~8의 아실기, 카르복실기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 및 탄소수 1~8의 알킬실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고, R_8 는 치환기가 있어도 좋은 탄소환 혹은 복소환아릴기, 탄소수 1~20의 알킬기, 탄소수 2~20의 알케닐기, 탄소수 2~20의 알킬닐기, 탄소수 1~20의 알킬아미노기 및 탄소수 1~20의 아실아미노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고, 환 H는 일반식 (3-1), (3-2) 및 (3-3)



[0353]

[0354] [식중, R_9 는 메르캅토기, 히드록시기, 수소원자, 할로젠원자, 카르바모일기, 탄소수 1~20의 알콕시카르보닐기, 시아노기, 탄소수 1~8의 알킬티오기, 아릴티오기, 탄소수 1~8의 알킬술피닐기, 아릴술피닐기, 탄소수 1~8의 알킬술폰닐기, 아릴술폰닐기, 술포모일기, 탄소수 1~8의 알콕실기, 아릴옥시기, 탄소수 1~8의 아실옥시기, 탄

수소 1~8의 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 아미노기, 탄소수 1~8의 아실아미노기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술폰아미노기, 술폰아미노기, 포르밀기, 탄소수 1~8의 아실기 및 탄소수 1~8의 알킬실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타낸다.]로 이루어진 군으로부터 선택되는 복소환아릴기로 표시되는 레조르시놀 유도체의 결합잔기인 레조르시놀 유도체인 것이 바람직하다.

[0355] 또, 일반식(3)에서의 $R_7 \sim R_9$ 및 환 H는 전술한 바와 같다.

[0356] R_3 에 관한 레조르시놀 유도체의 결합잔기에서의 레조르시놀 유도체는 일반식(3)에서의 $R_7 \sim R_9$ 및 환 H가 이하의 군으로부터 선택되는 조합에 의한 화합물이 바람직하다.

[0357] R_7 로서는 할로젠원자, 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~8의 직쇄상 또는 분기상의 알킬기, 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~8의 직쇄상 또는 분기상의 알킬닐기, 카르바모일기, 술폰아미노기가 바람직하고, 염소원자, 브롬원자, 에틸기, 이소프로필기, 2-프로필닐기가 특히 바람직하다.

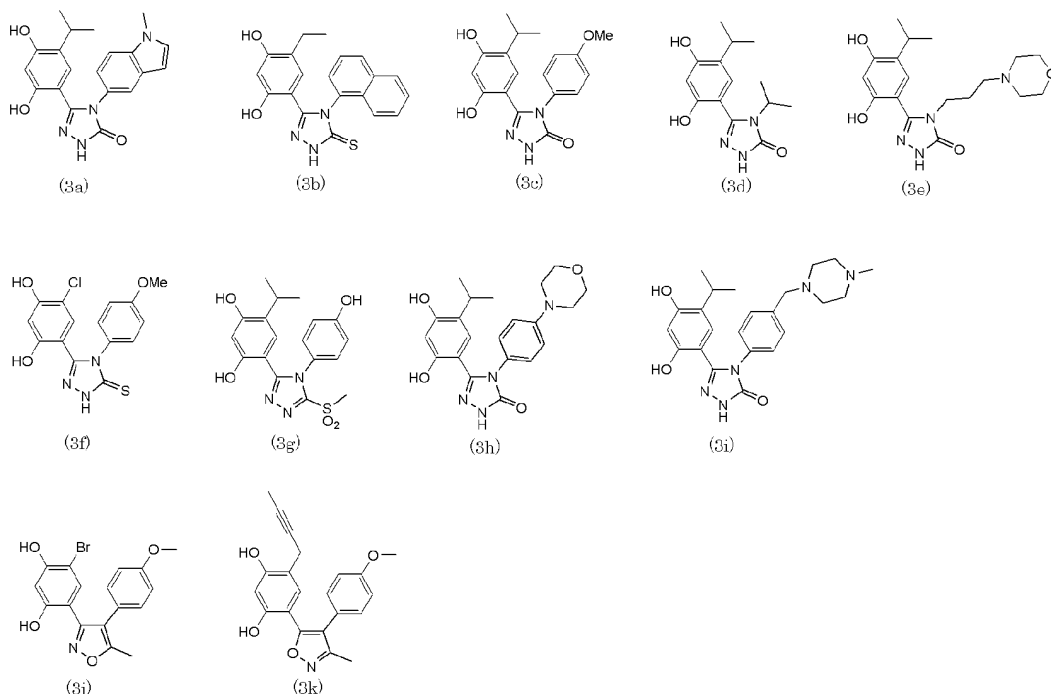
[0358] R_8 로서는 치환기를 가져도 좋은 탄소수 1~8의 직쇄상 또는 분기상의 알킬기, 치환기를 가져도 좋은 페닐기, 나프틸기, 프롤릴기, 인도릴기가 바람직하다. 일반식(3)에서의 R_8 의 치환기로서는 히드록시기, 탄소수 1~8의 직쇄상, 분기상 또는 환상 알킬기, 탄소수 1~8의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 아미노기가 바람직하고, 히드록시기, 메톡시기, 몰포리노기, 4-메틸피페라진-1-일기가 특히 바람직하다.

[0359] R_9 로서는 메르캅토기, 히드록시기, 알킬술폰닐기, 카르바모일기, 알콕시카르보닐기가 바람직하고, 메르캅토기, 히드록시기, 특히 바람직하다.

[0360] 환 H로서는 트리아졸릴기, 이속사졸릴기가 바람직하다.

[0361] 또, 상기 R_9 가 메르캅토기 또는 히드록시기이고, 환 H가 트리아졸릴기인 경우, 호변이성체를 갖는 것이 가능하고, 각각의 호변이성체이어도 좋다.

[0362] 본 발명에서의 레조르시놀 유도체의 구체적인 예로서는 이하의 화합물(3a)~(3k)의 11 화합물을 들 수가 있다.



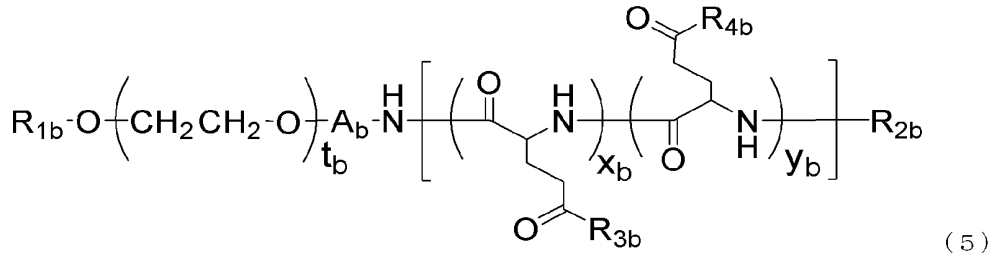
[0363]

[0364] R_3 에 관한 레조르시놀 유도체로서는 구조식(3a)의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 (일반명 Ganetespib)이 바람직하다.

[0365] 일반식(1)의 R_3 에 관한 레조르시놀 유도체는 당해 레조르시놀류 결합 블록 공중합체의 동일 분자 에서 동일 화합물이어도, 복수 종류의 화합물이 혼재하고 있어도 좋다. R_3 는 동일 화합물인 것이 바람직하다.

[0366] 본 발명의 생리활성물질이 HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체인 경우의 바람직한 태양으로서 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리글루타민산 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체여, 글루타민산 유닛의 측쇄 카르복실기가 레조르시놀 유도체가 결합한 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체를 들 수 있다. 즉, 블록 공중합체의 폴리아미노산 세그먼트로서 폴리글루타민산 세그먼트를 이용하는 것이 바람직하다. 즉, 상기 일반식(1)에서, n 이 2인 것이 바람직하다.

[0367] 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체로서 보다 바람직한 태양으로서 일반식(5)



[0368]

[0369] [식중, R_{1b} 는 수소원자 또는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기를 나타내고, t_b 는 20~270의 정수를 나타내고, A_b 는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬렌기를 나타내고, x_b 및 y_b 는 각각 정수이고, (x_b+y_b) 는 3~20의 정수를 나타내고, 이 (x_b+y_b) 에 대한 x_b 의 비율이 1~100% 및 y_b 의 비율이 0~99%이고, R_{2b} 는 수소원자, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기 및 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고, R_{3b} 는 HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체의 결합잔기를 나타내고, R_{4b} 는 같거나 다른 것으로서, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 디(C_{1-8})알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 C_{1-8} 알킬아미노카르보닐 C_{1-8} 알킬아미노기 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 나타내고, 상기 R_{3b} 가 결합한 글루타민산 단위, 상기 R_{4b} 가 결합한 글루타민산 단위가 각각 독립적으로 랜덤 배열로 중합하고 있다.]로 표시되는 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체이다.

[0370] 상기 R_{1b} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기란 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 알킬기 등을 들 수 있다. 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n -프로필기, 이소프로필기, n -부틸기, 이소부틸기, t -부틸기, n -펜틸기, 시클로펜틸기, n -헥실기, 시클로헥실기 등을 들 수 있다.

[0371] 상기 가지고 있어도 좋은 치환기란 할로겐원자, 니트로기, 시아노기, 히드록시기, 메르캅토기, 탄소환 혹은 복소환아틸기, 알킬티오기, 아릴티오기, 알킬술피닐기, 아릴술피닐기, 알킬술포닐기, 아릴술포닐기, 술포모일기, 알콕시기, 아릴옥시기, 아실옥시기, 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 치환 또는 무치환 아미노기, 아실아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술포닐아미노기, 술포모일아미노기, 포르밀기, 아실기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 또는 실릴기 등을 들 수가 있다. 방향환상의 치환 위치는 모두 올토 위치이어도, 메타 위치이어도, 파라 위치이어도 좋다.

[0372] R_{1b} 로서 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n -프로필기, 이소프로필기, n -부틸기, 이소부틸기, t -부틸기, 벤질기, 2,2-디메톡시에틸기, 2,2-디에톡시에틸기, 2-포르밀에틸기를 들 수 있다. 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~4의 알킬기가, 더욱 바람직하다. 특히 메틸기, 에틸기, n -프로필기, 이소프로필기, n -부틸기, 이소부틸기, t -부틸기 등이 보다 바람직하다.

[0373] 상기기 A_b 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬렌기로서는 메틸렌기, 에틸렌기, n -프로필렌기, n -부틸렌기 등을 들 수 있다. 가지고 있어도 좋은 치환기란 히드록시기, 할로겐원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다.

[0374] 이 A_b 로서는 특히 에틸렌기, n -프로필렌기가, 더욱 바람직하다.

[0375] 일반식(5)의 t_b 는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트에서의 에틸렌옥시기의 중합수를 나타낸다. 이 t_b 는 20~270의 정수이다. 즉, 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량으로서는 0.8킬로달톤~12킬로달톤이다. 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 중합도인 t_b 가 20보다 작으면 얻어지는 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체가 충분한 수용성을 구비

하지 않고, 또 소망한 체내 동태를 발휘하지 않을 우려가 있다. 한편, 이 t_b 가 270보다 큰 경우, 얻어지는 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 총 분자량이 커져, 소망한 체내 동태를 발휘할 수 있지 못하고 혈액 독성 등의 예기 하지 못한 조직 장애를 발병하는 염려가 있다. 이 t_b 는 22~230의 정수인 것이 바람직하고, 30~180의 정수인 것이 보다 바람직하다. 즉, 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량으로서는 1킬로달톤~10킬로달톤인 것이 바람직하고, 1.3킬로달톤~8킬로달톤인 것이 보다 바람직하다.

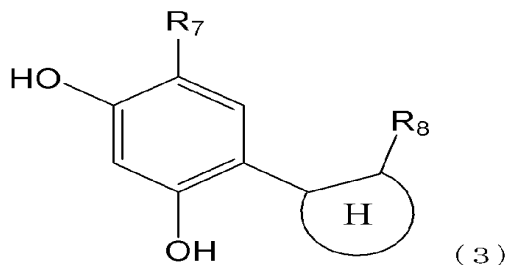
[0376] 일반식(5)에 관한 블록 공중합체는 폴리글루타민산 유도체 세그먼트를 가지며, $(x_b + y_b)$ 는 폴리글루타민산 유도체의 중합수를 나타낸다. 폴리글루타민산 유도체는 중합수가 3~20이고, 즉 $(x_b + y_b)$ 는 3~20의 정수이다. $(x_b + y_b)$ 가 3보다 작으면 얻어지는 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체에서, 후술하는 레이저광 산란 강도가 바람직한 범위에 해당하지 않을 우려가 있다. 한편, 이 $(x_b + y_b)$ 가 20보다 큰 경우, 얻어지는 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 총 분자량이 커짐과 동시에, 후술하는 레이저광 산란 강도가 바람직한 범위에 해당하지 않을 우려가 있다. 즉, 이 $(x_b + y_b)$ 가 3~20의 범위를 벗어나면, 항종양효과의 증강 작용 및/또는 부작용의 저감 효과를 얻을 수 없는 염려가 있다. 폴리글루타민산 유도체의 중합수는 얻어지는 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 총 분자량을 감안해 적당 설정하는 것이 바람직하다. 이 $(x_b + y_b)$ 는 바람직하기로는 5~15의 정수이다.

[0377] 이 폴리글루타민산 유도체의 중합수인 $(x_b + y_b)$ 는 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 측정이나, 후술하는 R_{3b} 및 R_{4b} 를 결합하기 전의, 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체를 중화 적정함으로써 구할 수가 있다.

[0378] 상기 R_{2b} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 아실기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 아실기를 들 수 있다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{2b} 의 탄소수 1~6의 아실기로서는 예를 들면, 포르밀기, 아세틸기, 트리클로로아세틸기, 트리플루오로아세틸기, 프로피오닐기, 피바로일기, 벤질카르보닐기, 페닐카르보닐기 등을 들 수 있다. 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~4의 아실기가 보다 바람직하고, 아세틸기, 트리클로로아세틸기, 트리플루오로아세틸기가 보다 바람직하다.

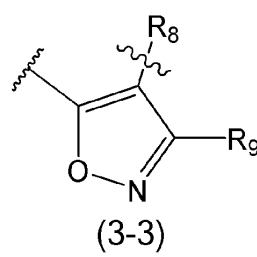
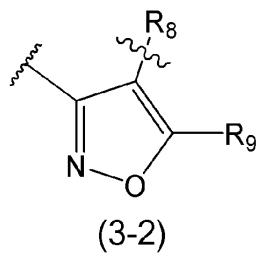
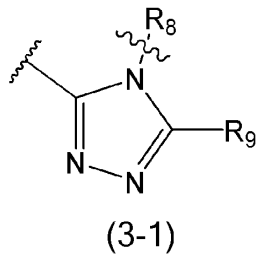
[0379] 상기 R_{2b} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기를 들 수 있다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{2b} 의 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로서는 예를 들면, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, t -부톡시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기 등을 들 수 있다.

[0380] 일반식 (5)에서의 R_{3b} 의 HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체의 결합잔기에서의 레조르시놀 유도체는 일반식 (3)



[0381] [식중, R_7 는 메르캅토기, 히드록시기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 탄소수 1~20의 알킬기, 탄소수 2~20의 알케닐기, 탄소수 2~20의 알킬닐기, 탄소환 또는 복소환아릴기, 탄소수 1~8의 알킬티오기, 아릴티오기, 탄소수 1~8의 알킬술폰기, 아릴술폰기, 탄소수 1~8의 알킬술폰기, 아릴술폰기, 술파모일기, 탄소수 1~8의 알콕시기, 아릴옥시기, 탄소수 1~8의 아실옥시기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 아미노기, 탄소수 1~8의 아실아미노기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술폰아미노기, 술파모일아미노기, 포르밀기, 탄소수 1~8의 아실기, 카르복실기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 및 탄소수 1~8의 알킬실틸기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을

나타내고, R_8 은 치환기가 있어도 좋은 탄소환 혹은 복소환아릴기, 탄소수 1~20의 알킬기, 탄소수 2~20의 알케닐기, 탄소수 2~20의 알키닐기, 탄소수 1~20의 알킬아미노기 및 탄소수 1~20의 아실아미노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타내고, 환 H는 일반식 (3-1), C3-2) 및 C3-3)



[0383]

[0384]

[식중, R_9 는 메르캅토기, 히드록시기, 수소원자, 할로겐원자, 카르바모일기, 탄소수 1~20의 알콕시카르보닐기, 시아노기, 탄소수 1~8의 알킬티오기, 아릴티오기, 탄소수 1~8의 알킬술폰닐기, 아릴술폰닐기, 탄소수 1~8의 알킬술폰닐기, 아릴술폰닐기, 술파모일기, 탄소수 1~8의 알콕실기, 아릴옥시기, 탄소수 1~8의 아실옥시기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 아미노기, 탄소수 1~8의 아실아미노기, 탄소수 1~8의 알콕시카르보닐아미노기, 우레이도기, 술폰닐아미노기, 술파모일아미노기, 포르밀기, 탄소수 1~8의 아실기 및 탄소수 1~8의 알킬실릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종을 나타낸다.]로 이루어진 군으로부터 선택되는 복소환아릴기로 표시되는 레조르시놀 유도체의 결합잔기인 레조르시놀 유도체인 것이 바람직하다.

[0385]

또, 상기 R_{3b} 의 일반식(3)에서의 R_5 ~ R_9 및 환 H는 전술한 바와 같다.

[0386]

레조르시놀 유도체의 결합잔기의 태양으로서는 이 레조르시놀 유도체의 히드록시기와 상기 폴리글루타민산 유도체 세그먼트의 측쇄 카르복실기의 에스테르 결합에 의한 결합잔기인 것이 바람직하다. 에스테르 결합으로서는 이 레조르시놀 유도체의 레조르시놀 치환기의 히드록시기의 어느 하나이어도 좋고, 그 혼합물이어도 좋다.

[0387]

일반식 (5)의 R_{3b} 에 관한 레조르시놀 유도체로서는 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸헨-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올(일반명 Ganetespib)이 바람직하다.

[0388]

일반식(5)의 R_{3b} 에 관한 레조르시놀 유도체는 당해 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 동일 분자 중에서 동일 화합물이어도, 복수 종류의 화합물이 혼재하고 있어도 좋다. R_{3b} 는 동일 화합물인 것이 바람직하다.

[0389]

일반식(5)에서, x_b 는 상기 R_{3b} 에 관한 레조르시놀 유도체가 결합한 글루타민산 단위의 총수를 나타낸다. 이 레조르시놀 유도체가 결합한 글루타민산 단위는 필수의 구성이고, 이 x_b 는 1이상의 정수이다. 바람직하기로는 x_b 는 2~18의 정수이고, 보다 바람직하기로는 3~16의 정수이다.

[0390]

폴리글루타민산 유도체의 중합수인 상기 ($x_b + y_b$)에 대한 x_b 의 비율은 1~100%이다. 상기 ($x_b + y_b$)에 대한 x_b 의 비율은 10~90%가 바람직하고, 20~80%가 더욱 바람직하다.

[0391]

이 x_b 에 관한 레조르시놀 유도체의 결합수는 얻어지는 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체를 가수분해하고, 유리하는 레조르시놀 유도체 또는 거기에서 유래하는 프라그먼트 분자를 HPLC로 정량하는 것에 의해 레조르시놀 유도체 함유량을 산출하고, 그 수치로부터 산출할 수가 있다.

[0392]

일반식(5)에서의 R_{4b} 는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 디(C1~C8)의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노 카르보닐(C1~C8)의 알킬아미노기 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기이다.

[0393]

R_{4b} 는 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 물성을 제어하는 목적으로 임의로 도입할 수가 있다. 예를 들면, R_{4b} 에 소수성기를 도입하는 것으로, 이 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 폴리글루타민산 세그먼트의 소수성을 높일 수가 있다. 한편, R_{4b} 로서 아미노기나 카르복실기, 히드록시기 등의 염 형성 가능한 이온성 관능기를 구비하는 친수성의 치환기를 도입하는 것으로, 이 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 폴리글루타민산 세그먼트의 친수성을 높일 수가 있다. 또한, R_{4b} 가 히드록시기인 경우, 상기 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 유리 카르복실산인 경우이다.

- [0394] R_{4b} 는 단일의 종류이어도, 복수의 종류의 치환기이어도 좋다.
- [0395] 상기 R_{4b} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알콕시기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알콕시기를 들 수 있다. 즉, 상기 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가, 에스테르형 수식기가 결합한 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{4b} 에서의 탄소수 1~8의 알콕시기로서는 예를 들면, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, t-부톡시기, 시클로헥실옥시기, 벤질옥시기 등을 들 수 있다.
- [0396] 상기 R_{4b} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알킬아미노기를 들 수 있다. 즉, 상기 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가, 알킬아미드형 수식기가 결합한 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{4b} 에서의 탄소수 1~8의 알킬아미노기로서는 예를 들면, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, t-부틸아미노기, 시클로헥실아미노기, 벤질아미노기 등을 들 수 있다.
- [0397] 또한, 카르복실기를 보호한 아미노산도, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기에 포함된다. 카르복실기를 보호한 아미노산으로서 예를 들면, 글리신메틸에스테르, 글리신벤질에스테르, β -알라닌메틸에스테르, β -알라닌벤질에스테르, 알라닌메틸에스테르, 로이신메틸에스테르, 페닐알라닌메틸에스테르 등을 이용해도 좋다.
- [0398] 상기 R_{4b} 의 치환기가 있어도 좋은 디(C_{1-8})알킬아미노기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 디(C_{1-8})알킬아미노기를 들 수 있다. 즉, 상기 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가, 디알킬아미드형 수식기가 결합한 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{4b} 에서의 이 디(C_{1-8})의 알킬아미노기로서는 예를 들면, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 디프로필아미노기, 디이소프로필아미노기, 디부틸아미노기, 피롤리디노기, 피페리디노기, 디벤질아미노기, N-벤질-N-메틸아미노기 등을 들 수 있다.
- [0399] 상기 R_{4b} 는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노카르보닐(C_{1-8})의 알킬아미노기이어도 좋다. 이것은 상기 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 우레아형 수식기가 결합한 것이고, 측쇄 카르복실기가 $-N(R_{4bx})CONH(R_{4by})$ [R_{4bx} 및 R_{4by} 는 같거나 다른 것으로서, 3급 아미노기로 치환되어 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알킬기를 나타낸다.]이다.
- [0400] R_{4bx} 및 R_{4by} 에서의 3급 아미노기로 치환되어 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알킬기란 예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 시클로헥실기, 2-디메틸아미노에틸기, 3-디메틸아미노프로필기 등을 들 수가 있다.
- [0401] 상기 R_{4b} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노카르보닐(C_{1-8})의 알킬아미노기로서는 예를 들면, 메틸아미노카르보닐메틸아미노기, 에틸아미노카르보닐에틸아미노기, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기, 시클로헥실아미노카르보닐시클로헥실아미노기, 에틸아미노카르보닐(3-디메틸아미노프로필)아미노기, (3-디메틸아미노프로필)아미노카르보닐에틸아미노기 등이다.
- [0402] 일반식(5)에서의 R_{4b} 는 히드록시기이어도 좋다. 즉, 글루타민산의 측쇄 카르복실산이 유리 카르복실산이다. 이 경우, 측쇄 카르복실산은 유리산의 태양이어도 좋고, 또한, 의약품으로서 허용되는 염의 카르복실산 염의 형태이어도 좋다. 상기 카르복실산 염으로서 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염, 암모늄염 등을 들 수가 있으며, 이들도 본 발명에 포함된다.
- [0403] 일반식(4)에서의 R_{4b} 는 탄소수 1~8의 알킬아미노카르보닐(C_{1-8})의 알킬아미노기 및/또는 히드록시기인 것이 바람직하다. 즉, R_{4b} 는 탄소수 1~8의 알킬아미노카르보닐(C_{1-8})의 알킬아미노기 및 히드록시기가 혼재하는 태양, 혹은 R_{4b} 는 히드록시기뿐인 경우가 바람직하다.
- [0404] 일반식(4)에서, y_b 는 상기 R_{4b} 가 결합한 글루타민산 단위의 총수를 나타낸다. R_{4b} 가 결합한 글루타민산 단위는

임의 구성이고, 이 y_b 는 0~19의 정수이다. 바람직하기로는 이 y_b 는 2~18의 정수이고, 4~17인 것이 보다 바람직하다.

[0405] 폴리글루타민산 유도체의 중합수인 상기 (x_b+y_b) 에 대한 y_b 의 비율은 0~99%이다. 상기 (x_b+y_b) 에 대한 y_b 의 비율은 10~90%가 바람직하고, 20~80%가 더욱 바람직하다.

[0406] R_{4b} 의 결합수인 y_b 는 얻어지는 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체를 알칼리성 조건하에서 $^1\text{H-NMR}$ 를 측정하여 시그널 강도비로부터 산출할 수가 있다.

[0407] 본 발명에 관한 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체에서, 상기 폴리글루타민산 유도체 세그먼트는 측쇄 카복실기가 상기 R_{3b} 와 구비하는 글루타민산 유도체 단위라고 상기 R_{4b} 를 구비하는 글루타민산 유도체 단위가 혼재한 중합체 세그먼트이다. R_{3b} 를 구비하는 글루타민산 유도체 단위와 R_{4b} 를 구비하는 글루타민산 유도체 단위는 편극하여 존재한 블록 중합형에서도, 불규칙하게 존재한 랜덤 중합형이어도 좋다. 바람직하기로는 상기 R_{3b} 와 구비하는 글루타민산 유도체 단위라고 상기 R_{4b} 를 구비하는 글루타민산 유도체 단위가 불규칙하게 존재한 랜덤 중합형인 폴리글루타민산 유도체 세그먼트이다.

[0408] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하이다. 분자량이 2킬로달톤보다 작은 경우, 고분자화에 의하는 약물 동태 특성이 발휘되지 않고, 항종양효과의 증강 작용 등의 소망한 약리 작용을 얻을 수 없을 우려가 있다. 한편, 분자량이 15킬로달톤을 넘는 경우, 항종양효과와 부작용의 괴리가 어려워 부작용이 강하게 발현하는 염려가 있다. 특히, 레조르시놀 유도체는 골수 억제라고 하는 혈액 독성의 지체화가 강하게 발현하는 특징이 있다. 분자량이 15킬로달톤을 넘는 경우, 혈액 독성의 지체화가 강하게 발현한다. 이 때문에, 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 분자량의 제어가 매우 중요하다. 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체 결합 블록 공중합체의 분자량은 바람직하기로는 3킬로달톤 이상 12킬로달톤 이하이고, 더욱 바람직하기로는 3킬로달톤 이상 10킬로달톤 이하이다.

[0409] 본 발명에서의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체 결합 블록 공중합체의 분자량은 그 구성 부분의 각 구성 분자량을 합산한 계산치를 당해 「레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 분자량」으로서 해 채용한다. 즉, (1) 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량, (2) 폴리글루타민산 주쇄의 분자량, (3) 레조르시놀 유도체의 결합단기 분자량에 그 결합수를 곱한 레조르시놀 유도체의 총 분자량, 및 (4) 레조르시놀 유도체 이외의 결합기 잔기 분자량에 그 결합수를 곱한 이 결합기의 총 분자량을 합산한 계산치를 당해 분자량으로 한다.

[0410] 이 「레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 분자량」은킬로달톤 단위에서의 정밀도에 의한 분자량규정으로 좋다. 따라서, 상기 각 구성 부분의 분석 방법은 당해 폴리아미노산 유도체의킬로달톤 단위에서의 분자량 측정에서, 충분한 정밀도의 분석 방법이면 특히 한정되는 것은 아니고, 각종 분석 방법을 적의 선택해 좋다. 이하에, 각 구성 부분에서의 바람직한 분석방법을 든다.

[0411] 각각의 구성 부분의 각 구성분자량의 산출 방법은 진술한 기재에 준한 방법에 의해 산출할 수가 있다.

[0412] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 수용액에서 자기 회합성을 나타내는 물성이다. 즉, 이 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액을, 레이저광 산란법에 의한 입도분포 측정을 하면, 체적 평균입경으로서 약 수 나노미터~약 20나노미터의 나노입자로서 계측되는 물성이다. 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 이 유도체가 1mg/ml 수용액에서, 체적 평균입경으로서 최대에서도 20나노미터 미만의 나노입자인 물성인 것이 바람직하다. 이 경우, 순수한 물에 의한 수용액에서의 입도분포 측정이다. 바람직하기로는 레이저광을 이용한 동적 광 산란법에 의한 입도분포 측정법에 의해, 체적 평균입경이 20나노미터 미만으로 계측되는 것을 특징으로 하며, 보다 바람직하기로는 3~15나노미터의 나노입자로서 계측되는 물성이다.

[0413] 본 발명에서의 체적 평균입경이란 Particle Sizing System사제 ZetaPotential/Particlerizer NICOMP 380ZLS (해석방법: NICOMP법) 혹은 Malvern사제 입자경 체타 전위 측정장치 Zetasizer Nano ZS (해석방법: NNLS법)로 측정하여 얻어지는 체적 분포의 내에서, 존재하는 비율이 제일 많은 피크의 입경이다.

[0414] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 친수성의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 소수성의 레조르시놀 유도체를 에스테르 결합으로 구비하는 폴리글루타민산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체이기 때문에, 수용액에서는 복수의 이 블록 공중합체끼리의 폴리글루타민산 세그먼트가 소수성 상호작용에 의해 회합하는 것으로 생각된다. 결과적으로, 폴리글루타민산 세그먼트를 내핵(코어부)으로 해, 그 주위를 친수성의 폴리에틸렌글리콜

세그먼트가 덮어 외각층(셸부)을 형성한 코어 셸 구조의 미셀형 회합체를 형성하고, 이것이 상기 나노입자로서 관측되는 것이라고 추측된다.

- [0415] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 수용액에서 나노입자를 형성하는 물성인 것이 항종양효과의 증강 작용과 혈액 독성의 지체화 억제에서 중요하다.
- [0416] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 나노입자 형성성의 지표로서 레이저광을 이용한 광 산란 강도를 이용하는 것이 유효하다. 즉, 이 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 수용액에서의 나노입자 형성성을, 레이저광 산란 강도를 지표로서 확인할 수가 있다. 그때, 톨루엔을 광 산란 강도 표준 시료로서 톨루엔에 대한 상대강도를 지표로서 당해 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 수용액에서의 나노입자 형성성을 확인하는 방법이 유효하다.
- [0417] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 그의 1mg/ml 수용액의 레이저광 산란 강도가, 톨루엔의 광 산란 강도에 대한 상대강도로서 2배 이상 50배 이하이다. 상기 광 산란 상대강도가 2배부터 작은 경우, 이 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 충분한 나노입자 형성성을 가지지 않는 것을 나타내고 있어 종양 등의 질병 표적 조직에의 약제 이행성 및 조직 내부에의 침투성을 충분히 얻을 수 없는 것으로부터, 약효 발현이 충분하지 아닐 우려가 있다. 본 발명에서, 광 산란 상대강도의 수치는 나노입자 형성능을 가지고 있는 것의 지표이고, 톨루엔에 대해서 2배 이상의 광 산란 강도이면 좋고, 그의 상한에 제한은 없다. 즉, 상기 광 산란 상대강도가 50배보다 큰 경우에도, 당해 고분자 유도체는 충분한 나노입자 형성능을 가지고 있는 것으로 보인다. 그렇지만, 이 경우는 이 블록 공중합체의 체내 체류성이 높아져, 질병 표적 조직 이외에의 약제 송달이 되는 것으로부터, 혈액 독성의 지체화 등의 예기 하지 못한 부작용 발현의 염려가 있기 때문에, 50배 이하로 제어할 필요가 있다. 바람직하기로는 40배 이하이다.
- [0418] 또, 수용액은 미립자를 포함하지 않는 순수한 물에 의해 조제된 수용액을 분석 시료로 한 분석 치이다. 수용액은 용액 조제에서 임의로 초음파 조사에 의해 용해시켜도 좋다. 조제한 수용액은 더욱 서브 마이크론 정도의 미립자를 제거하기 위해서 여과 처리를 가한 수용액인 것이 바람직하다.
- [0419] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 수용액의 광 산란 강도 에서, 바람직하기로는 톨루엔의 광 산란 강도에 대한 상대강도로서 2배 이상 40배 이하이고, 보다 바람직하기로는 2배 이상 30배 이하이다.
- [0420] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 나노입자 형성성 분석으로서 레이저광을 이용한 광 산란 강도의 측정 방법은 이 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액을 측정 시료로서 측정온도 25℃, 산란각도 90° , 파장 632.8nm에서의 레이저광 산란 광도계로 측정하는 방법이 적당하다. 측정기로서는 예를 들면, 오오즈카전자사제 다이내믹 광 산란 광도계 DLS-8000DL (측정온도 25℃, 산란각도 90° , 파장 632.8nm, ND 필터 2.5%, PH1: OPEN, PH2: SLIT)를 들 수가 있다.
- [0421] 또, 광 산란 강도 측정의 표준물질 해 이용하는 톨루엔은 시약 레벨의 순도이면 특히 한정되지 않고 이용할 수가 있다. 광 산란 분석의 시료 조제에서 통상 실시하는 전처리 여과를 행한 톨루엔을 이용하는 것이 바람직하다.
- [0422] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 일반식(2)으로 표시되는 레조르시놀 유도체의 질량 함유율이 10질량% 이상 60질량% 이하인 것이 바람직하다. 이 캄프토테신 유도체 함량이 10질량%보다 낮은 경우, 소수성의 레조르시놀 유도체가 적기 때문에 소수성 상호작용에 의해 나노입자 형성성이 저하해 버린다. 한편, 레조르시놀 유도체의 함량이 60질량%보다 많은 경우, 이 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 수용성이 현저하게 저하하는 염려가 있다. 이 레조르시놀 유도체의 질량 함유율은 바람직하기로는 15질량% 이상 50질량% 이하이며, 한층 더 바람직하기로는 15질량% 이상 40질량% 이하이다.
- [0423] 일반식 (5)에서, R_{4b}가 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1-8의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 디(C₁₋₈)알킬아미노기 또는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노 카르보닐(C₁₋₈)알킬아미노기인 경우, R_{4b}의 결합기는 임의 치환기인 것으로부터, 그 치환기함유율은 30질량% 이하이다. 바람직하기로는 1질량% 이상 20질량% 이하이다.
- [0424] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체에서의, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 10질량% 이상 80질량% 이하인 것이 바람직하다. 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율이 10질량%보다 낮은 경우, 이 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 충분한 수용성을 구비하지 않기 때문에, 수용액에서의 나노입자 형성성이 확보될 수 없는 우려가 있다. 한편, 80질량%보다 많은 경우, 상대적으로 레조르시놀 유도체를 구비하는

폴리글루타민산 세그먼트의 질량 함유율이 낮아지기 때문에, 수용액에서의 나노입자 형성성이 확보될 수 없는 염려가 있다. 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 바람직하기로는 20질량% 이상 70질량% 이하이다. 한층 더 바람직하기로는 30질량% 이상 65질량% 이하이다.

[0425] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 제조 방법으로서 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리글루타민산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체와 레조르시놀 유도체의 축합반응에 의해 제조하는 방법이나, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트를 포함한 폴리머 성분과 레조르시놀 유도체 결합 폴리글루타민산 유도체를 결합시키는 방법 등을 들 수가 있다. 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리글루타민산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체를 미리 조제해, 이것에 레조르시놀 유도체를 축합반응시킴으로써 제조하는 방법이 바람직하다.

[0426] 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리글루타민산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체의 조제 방법, 및 이 블록 공중합체에 레조르시놀 유도체를 축합반응함으로써 제조하는 방법은 상기 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체에서의 조제 방법에 준하여 제조할 수가 있다.

[0427] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 생체 내에 투여된 후, 서서히 HSP90 저해활성을 가지는 레조르시놀 유도체를 개열하여 유리시키는 것으로 약리 효과를 발휘시킬 수가 있다. 이 때문에, 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 악성 종양질환이나 세포의 이상 증식에 기인하는 질병의 치료에 이용하는 치료용 의약품으로서 사용할 수가 있다.

[0428] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체를 의약품으로서 이용하는 경우, 투여량은 환자의 성별, 연령, 생리적 상태, 병의 용태 등에 의해 당연히 변경될 수 있으나, 비경구적으로, 통상, 성인 1일당, 활성성분으로서 $0.01 \sim 500 \text{mg/m}^2$ (체표 면적), 바람직하기로는 $0.1 \sim 250 \text{mg/m}^2$ 를 투여해 이용된다. 투여 경로로서는 비경구적인 투여로 이용하는 것이 바람직하다. 주사에 의한 투여는 정맥내 투여, 동맥내 투여, 피하 투여, 근육내 투여, 중앙부내 투여 등에 의해 행해진다.

[0429] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체는 주사제, 정제, 산제 등 통상 사용되고 있는 의약 제제로서 사용되는 것이 바람직하다. 제제화에서는 통상 사용되고 있는 약학적으로 허용되는 담체, 예를 들면 결합제, 활택제, 붕괴제, 용제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 보존제, 무통화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있다. 주사액체의 경우는 통상 용제를 사용한다. 용제로서는 예를 들면, 물, 생리 식염수, 5% 포도당 또는 만니톨액, 수용성 유기용제, 예를 들면 글리세롤, 에탄올, 디메틸설폭사이드, N-메틸피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 크로모포아 등, 및 그러한 혼합액, 및 물과 수용성 유기용매의 혼합액 등을 들 수 있다. 이들의 제제용 첨가제를 이용해, 투여 가능한 의약 제제에 조제해 이용하는 것이 바람직하다.

[0430] 본 발명의 레조르시놀 유도체 결합 블록 공중합체의 항종양제로서의 용도는 악성 종양질환의 치료에 이용된다. 치료 가능한 악성 종양질환으로서 특히 한정되는 것은 아니고, 유방암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 직장 결장암, 비호치킨림파종(NHL), 신장 세포암, 전립선암, 간세포암, 위암, 췌장암, 연부조직 육종, 카포저티브 육종, 카르티노이드 암종양, 두부 및 경부의 암, 메라 노마, 난소암, 담관암, 중피종, 및 다발성 골수종 등의 악성 종양질환에 대한 치료에 적용할 수가 있다. 특히, 레조르시놀 유도체가 치료에 제공되고 있는 비소세포 폐암, 자궁경암, 난소암, 위암(수술 불능 또는 재발), 결장·직장암(수술 불능 또는 재발), 유방암(수술 불능 또는 재발), 유극세포암, 악성 임파종(비호치킨림파종)의 치료에 적절하다.

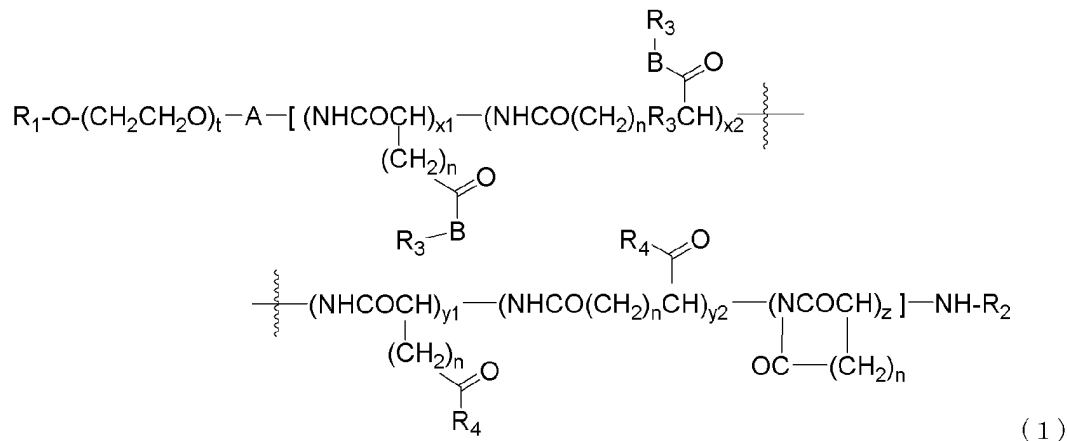
[0431] 본 발명은 생리활성물질로서 항종양제로서 이용되는 탁산 유도체를 이용한 당해 블록 공중합체를, 바람직한 태양으로서 들 수가 있다. 이하에, 생리활성물질로서 탁산 유도체를 이용한, 탁산 유도체 결합 블록 공중합체에 대해서 설명한다.

[0432] 탁산 유도체는 세포 내의 미소관에 결합하여 탈중합 저해작용에 의한 세포 증식 저해활성을 가지는 화합물이고, 항종양제로서 이용되고 있다. 항종양제로서 이용되는 탁산 유도체로서는 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀 등이 알려져 있다. 이들의 화합물은 탁산 환골격 내나 측쇄에 히드록시기를 가지는 것으로부터, 히드록시기를 결합기로 하는 것으로 본 발명의 블록 공중합체에 적용할 수가 있다. 즉, 탁산 유도체의 히드록시기가 직접적으로 또는 적당한 결합기를 개재하여 아스파르트산 및/또는 글루타민산의 측쇄 카르복실기와 에스테르 결합하고 있는 태양이다.

[0433] 본 발명에서, 일반식(1)에서의 R_3 가 탁산 유도체의 결합잔기인 탁산 유도체 결합 블록 공중합체인 것이 바람직하다. 이하에 설명한다.

[0434] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 일반식(1)로 표시되는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리(아스파

르트산 및/또는 글루타민산) 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체여, R_3 가 탁산 유도체의 결합잔기인 탁산 유도체 결합 블록 공중합체이다. 즉, 일반식(1)



[0435]

[0436] [식중, R₁은 수소원자 또는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬기를 나타내고, t는 20~270의 정수를 나타내고, A는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알킬렌기를 나타내고, R₂는 수소원자, 탄소수 1~6의 아실기 및 탄소수 1~20의 알콕시카르보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기를 나타내고, R₃는 탁산 유도체의 결합잔기를 나타내고, R₄는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~30의 직쇄상, 분기쇄상 또는 환상의 디알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노카르보닐(C1~C8)의 알킬아미노기, 소수성 형광 물질의 결합잔기 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 나타내고, B는 결합기를 나타내고, n은 1 또는 2를 나타내고, x₁, x₂, y₁, y₂ 및 z는 각각 독립적으로, 0~25의 정수를 나타내고, (x₁+x₂)는 1~25의 정수를 나타내고 (x₁+x₂+y₁+y₂+z)는 3~25의 정수를 나타내고, 상기 R₃ 및 R₄가 결합하고 있는 각 구성 유니트 및 측쇄 카르보닐기가 분자내 환화한 구성 유니트는 각각 독립적으로 랜덤 배열한 구조이다.]로 표시되는 탁산 유도체 결합 블록 공중합체이다.

[0437] 여기서 일반식 $R_1, R_2, R_4, A, B, t, x_1, x_2, y_1, y_2, z$ 는 전술한 바와 같다.

[0438] 일반식(1)의 R₃가 탁산 유도체의 결합잔기인 경우, 이 탁산 유도체는 파클리탁셀, 도세탁셀, 카파지탁셀 등이 알려져 있다. 이들은 탁산환 및 측쇄에 히드록시기를 가지는 것으로부터, 본 발명의 생리활성물질로서 이용할 수 있다.

[0439] 본 발명의 생리활성물질이 탁산 유도체인 경우의 바람직한 태양으로서 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아스파르트산 유도체 세그먼트가 연결된 블록 공중합체여, 아스파르트산 유닛의 측쇄 카르복실기가 탁산 유도체가 결합한 탁산 유도체 결합 블록 공중합체를 들 수 있다. 즉, 블록 공중합체의 폴리아미노산 세그먼트로서 폴리아스파르트산 세그먼트를 이용하는 것이 바람직하다. 또, 이 폴리아스파르트산 세그먼트는 α 형 중합 폴리아스파르트산 세그먼트이어서, β 형 중합 폴리아스파르트산 세그먼트이어서, α - β 혼합형 중합 폴리아스파르트산 세그먼트이어서 좋다. 즉, 일반식(1)에서의 n 이 1인 것이 바람직하다.

않고, 또 소망한 체내 동태를 발휘하지 않을 우려가 있다. 한편, 이 t_c 가 270보다 큰 경우, 얻어지는 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 총 분자량이 커져, 소망한 체내 동태를 발휘할 수 있지 못하고 예기치 못한 조직 장해를 발병하는 염려가 있다. 이 t_c 는 22~230의 정수인 것이 바람직하고, 30~180의 정수인 것이 보다 바람직하다. 즉, 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량으로서는 1킬로달톤~10킬로달톤인 것이 바람직하고, 1.3킬로달톤~8킬로달톤인 것이 보다 바람직하다.

[0448] 일반식(6)에 관한 블록 공중합체는 폴리아스파르트산 유도체 세그먼트를 가져, $(x_{1c} + x_{2c} + y_{1c} + y_{2c} + z_c)$ 는 이 폴리아스파르트산 유도체의 중합수를 나타낸다. 이 폴리아스파르트산 유도체는 중합수가 3~25이고, 즉, $(x_{1c} + x_{2c} + y_{1c} + y_{2c} + z_c)$ 는 3~25의 정수이다. 이 $(x_{1c} + x_{2c} + y_{1c} + y_{2c} + z_c)$ 가 3보다 작으면 얻어지는 탁산 유도체 결합 블록 공중합체에서, 후술하는 레이저광 산란 강도가 바람직한 범위에 해당하지 않을 우려가 있다. 한편, 이 $(x_{1c} + x_{2c} + y_{1c} + y_{2c} + z_c)$ 가 25보다 큰 경우, 얻어지는 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 총 분자량이 커짐과 동시에, 후술하는 레이저광 산란 강도가 바람직한 범위에 해당하지 않을 우려가 있다. 즉, 이 $(x_{1c} + x_{2c} + y_{1c} + y_{2c} + z_c)$ 가 3~25의 범위를 벗어나면, 항종양효과의 증강 작용 및/또는 부작용의 저감 효과를 얻을 수 없는 염려가 있다. 폴리아스파르트산 유도체의 중합수는 얻어지는 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 총 분자량을 감안해 적의 설정하는 것이 바람직하다. 이 $(x_{1c} + x_{2c} + y_{1c} + y_{2c} + z_c)$ 는 바람직하기로는 5~20의 정수이다.

[0449] 이 폴리아스파르트산 유도체의 중합수인 $(x_{1c} + x_{2c} + y_{1c} + y_{2c} + z_c)$ 는 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 측정이나, 후술하는 R_{3c} 및 R_{4c} 를 결합하기 전의, 폴리에틸렌글리콜-폴리아스파르트산 블록 공중합체를 중화 적정함으로써 구할 수가 있다.

[0450] 상기 R_{2c} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 아실기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 아실기를 들 수 있다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠기, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{2c} 의 탄소수 1~6의 아실기로서는 예를 들면, 포르밀기, 아세틸기, 트리클로로아세틸기, 트리 플루오로아세틸기, 프로피오닐기, 피바로일기, 벤질카르보닐기, 페닐카르보닐기 등을 들 수 있다. 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~4의 아실기가 보다 바람직하고, 아세틸기, 트리클로로아세틸기, 트리플루오로아세틸기가 보다 바람직하다.

[0451] 상기 R_{2c} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기를 들 수 있다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{2c} 의 탄소수 1~6의 알콕시카르보닐기로서는 예를 들면, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, *t*-부톡시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기 등을 들 수 있다.

[0452] 상기 R_{3c} 에 관한 탁산 유도체의 결합잔기에서의 탁산 유도체는 과클리탁셀, 도세탁셀 및 카바지탁셀로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것이 바람직하다. 상기 탁산 유도체는 탁산 환골결내 및 측쇄에 각각 히드록시기를 가진다. R_{3c} 에 관한 탁산 유도체의 결합 양식은 특히 한정되는 것은 아니고, 어느 한쪽의 히드록시기가, 폴리아스파르트산의 측쇄 카르복실기와 에스테르 결합하고 있으면 좋다.

[0453] R_{3c} 에 관한 탁산 유도체는 당해 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 동일 분자에서 동일 화합물이어도, 복수 종류의 화합물이 혼재하여 있어도 좋다. R_{3c} 는 동일 화합물인 것이 바람직하다.

[0454] 일반식(6)에서, $(x_{1c} + x_{2c})$ 는 상기 R_{3c} 에 관한 탁산 유도체가 결합한 아스파르트산 단위의 총수를 나타낸다. 이 탁산 유도체가 결합한 아미노산 단위는 필수 구성이고, 이 $(x_{1c} + x_{2c})$ 는 1 이상의 정수이다. 바람직하기로는 이 $(x_{1c} + x_{2c})$ 는 2~20의 정수이고, 보다 바람직하기로는 2~15의 정수이다.

[0455] 폴리아미노산 유도체의 중합수인 상기 $(x_{1c} + x_{2c} + y_{1c} + y_{2c} + x_c)$ 에 대한 $(x_{1c} + x_{2c})$ 의 비율은 1~100%이다. 상기 $(x_{1c} + x_{2c} + y_{1c} + y_{2c} + z_c)$ 에 대한 $(x_{1c} + x_{2c})$ 의 비율은 5~80%가 바람직하고, 5~60%가 더욱 바람직하다.

[0456] 이 $(x_{1c} + x_{2c})$ 에 관한 탁산 유도체의 결합수는 이 탁산 유도체 결합 블록 공중합체를 가수분해하여 유리하는 탁산 유도체 또는 거기에서 유래하는 프라그먼트 분자를 HPLC로 정량함으로써 탁산 유도체 함유량을 산출하고, 그 수

치로부터 산출할 수가 있다. 또 당해 탁산 유도체 결합 블록 공중합체를 조제할 때의 탁산 유도체의 반응물로부터, 당해 탁산 유도체의 함유량을 산출하고, 그 수치로부터 산출해도 좋다.

[0457] R_{4c} 는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 디($C_{1\sim 8}$)알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노카르보닐($C_{1\sim 8}$)알킬아미노기 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기이다.

[0458] R_{4c} 는 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 물성을 제어하는 목적으로 임의로 도입할 수가 있다. 예를 들면, R_{4c} 에 소수성기를 도입하는 것으로, 이 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 폴리아미노산 세그먼트의 소수성을 높일 수가 있다. 한편, R_{4c} 로서 아미노기나 카르복실기, 히드록시기 등의 염 형성 가능한 이온성 관능기를 구비하는 친수성의 치환기를 도입하는 것으로, 이 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 폴리아미노산 세그먼트의 친수성을 높일 수가 있다. 또한, R_{4c} 가 히드록시기인 경우, 상기 폴리아스파르트산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 유리 카르복실산인 경우이다.

[0459] R_{4c} 는 단일의 종류이어도, 복수의 종류의 치환기이어도 좋다.

[0460] 상기 R_{4c} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알콕시기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알콕시기를 들 수 있다. 즉, 상기 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가, 에스테르형 수식기가 결합한 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{4c} 에서의 탄소수 1~8의 알콕시기로서는 예를 들면, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, t-부톡시기, 시클로헥실옥시기, 벤질옥시기 등을 들 수 있다.

[0461] 상기 R_{4c} 에서의 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알킬아미노기를 들 수 있다. 즉, 상기 폴리아스파르트산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가, 알킬아미드형 수식기가 결합한 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{4c} 에서의 탄소수 1~8의 알킬아미노기로서는 예를 들면, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, t-부틸아미노기, 시클로헥실아미노기, 벤질아미노기 등을 들 수 있다.

[0462] 또한, 카르복실기를 보호한 아미노산도, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기에 포함된다. 카르복실기를 보호한 아미노산으로서의 예를 들면, 글리신메틸에스테르, 글리신벤질에스테르, β -알라닌메틸에스테르, β -알라닌벤질에스테르, 알라닌메틸에스테르, 로이신메틸에스테르, 페닐알라닌메틸에스테르 등을 이용해도 좋다.

[0463] 상기 R_{4c} 에서의 치환기가 있어도 좋은 디($C_{1\sim 8}$)알킬아미노기로서는 치환기가 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 디($C_{1\sim 8}$)알킬아미노기를 들 수 있다. 즉, 상기 폴리아스파르트산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가, 디알킬아미드형 수식기가 결합한 것이다. 치환기로서는 히드록시기, 할로젠원자, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 알콕시기, 아릴기 등을 구비하고 있어도 좋다. 상기 R_{4c} 에서의 디($C_{1\sim 8}$)알킬아미노기로서는 예를 들면, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 디프로필아미노기, 디이소프로필아미노기, 디부틸아미노기, 피롤리디노기, 피페리디노기, 디벤질아미노기, N-벤질-N-메틸아미노기 등을 들 수 있다.

[0464] 상기 R_{4c} 는 치환기가 있어도 좋은 $C_{1\sim 8}$ 알킬아미노카르보닐 $C_{1\sim 8}$ 알킬아미노기이어도 좋다. 이것은 상기 폴리아스파르트산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가, 우레아형 수식기가 결합한 것이고, 측쇄 카르복실기가 $-N(R_{4cx})CONH(R_{4cy})[R_{4cx}$ 및 R_{4cy} 는 같거나 다른 것으로서, 3급 아미노기로 치환되어 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알킬기를 나타낸다.]이다.

[0465] R_{4cx} 및 R_{4cy} 에서의 3급 아미노기로 치환되어 있어도 좋은 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~8의 알킬기란 예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, 시클로헥실기, 2-디메틸아미노에틸기, 3-디메틸아미노프로필기 등을 들 수가 있다.

[0466] 상기 R_{4c} 에서의 치환기가 있어도 좋은 $C_{1\sim 8}$ 알킬아미노카르보닐 $C_{1\sim 8}$ 알킬아미노기로서는 예를 들면, 메틸아미노카르

보닐메틸아미노기, 에틸아미노카르보닐에틸아미노기, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기, 시클로헥실아미노카르보닐시클로헥실아미노기, 에틸아미노카르보닐(3-디메틸아미노프로필)아미노기, (3-디메틸아미노프로필)아미노카르보닐에틸아미노기 등이다.

- [0467] 일반식(6)에서의 R_{4c} 는 히드록시기이어도 좋다. 즉, 아미노산의 측쇄 카르복실산이 유리 카르복실산이다. 이 경우, 측쇄 카르복실산은 유리산의 태양이어도 좋고, 또한, 의약품으로서 허용되는 임의 카르복실산 염의 형태이어도 좋다. 상기 카르복실산 염으로서는 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염, 암모늄염 등을 들 수 가 있어 본 발명에 포함된다.
- [0468] 일반식(6)에서의 R_{4c} 는 C_{1-8} 알킬아미노카르보닐 C_{1-8} 알킬아미노기 및/또는 히드록시기인 것이 바람직하다. 즉, R_{4c} 는 C_{1-8} 알킬아미노카르보닐 C_{1-8} 알킬아미노기 및 히드록시기가 혼재하는 태양, 혹은 R_{4c} 는 히드록시기뿐인 경우가 바람직하다.
- [0469] 일반식(6)에서, $(y_{1c} + y_{2c})$ 는 상기 R_{4c} 가 결합한 아스파르트산 단위의 총수를 나타낸다. R_{4c} 가 결합한 아스파르트산 단위는 임의 구성이고, 이 $(y_{1c} + y_{2c})$ 는 0~24의 정수이다. 바람직하기로는 $(y_{1c} + y_{2c})$ 는 5~24의 정수이고, 10~24인 것이 보다 바람직하다.
- [0470] 폴리아스파르트산 유도체의 중합수인 상기 $(x_{1c} + x_{2c} + y_{1c} + y_{2c} + z_c)$ 에 대한 $(y_{1c} + y_{2c})$ 가 비율은 0~99%이다. 상기 $(x_{1c} + x_{2c} + y_{1c} + y_{2c} + z_c)$ 에 대한 $(y_{1c} + y_{2c})$ 가 비율은 10~95%가 바람직하고, 30~95%가 더욱 바람직하다.
- [0471] 또한, z_c 는 측쇄 카르보닐기가 분자내 환화한 아스파르트산 구성 단위의 총수이고, 임의 구성이다. 이 z 는 폴리아스파르트산 유도체의 중합수로부터, 상기 R_{3c} 및 R_{4c} 가 결합한 아스파르트산 구성 단위를 제외한 잔부이다.
- [0472] 따라서, 탁산 유도체의 결합잔기를 구비하는 R_{4c} 가 결합한 아스파르트산 단위 이외의 아스파르트산 구성 단위의 총수인 $(y_{1c} + y_{2c} + z_c)$ 는 폴리아스파르트산 유도체 세그먼트의 총중합수에 대한 비율이 0~99%이다. 바람직하기로는 20~95%이고, 40~95%인 것이 보다 바람직하다.
- [0473] 일반식(6)으로 표시되는 탁산 유도체 결합 블록 공중합체에서, 상기 폴리아스파르트산 유도체 세그먼트는 측쇄 카르복실기가 상기 R_{3c} 를 구비하는 아스파르트산 유도체 단위라고 상기 R_{4c} 를 구비하는 아스파르트산 유도체 단위 및 측쇄 카르보닐기가 분자 내에 환화한 아스파르트산 단위가 혼재한 중합체 세그먼트이다. R_{3c} 와 구비하는 아스파르트산 유도체 단위와 R_{4c} 를 구비하는 아스파르트산 유도체 단위, 및 측쇄 카르보닐기가 분자내 환화한 아스파르트산 단위는 편극하여 존재해도 좋고, 불규칙하게 존재한 랜덤 중합형이어도 좋다. 바람직하기로는 상기 R_{3c} 를 구비하는 아미노산 유도체 단위라고 상기 R_{4c} 를 구비하는 아미노산 유도체 단위 및 측쇄 카르보닐기가 분자 내에 환화한 아스파르트산 단위가 불규칙하게 존재한 랜덤 중합형인 폴리아스파르트산 유도체 세그먼트이다.
- [0474] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 분자량이 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하이다. 분자량이 2킬로달톤보다 작은 경우, 고분자화에 의해 약물 동태 특성이 발휘되지 않고, 항종양효과의 증강 작용 등의 소망한 약리 작용을 얻을 수 없을 우려가 있다. 한편, 분자량이 15킬로달톤을 넘는 경우, 항종양효과와 부작용의 괴리가 어려워 부작용이 강하게 발현하는 염려가 있다. 특히, 탁산 유도체는 골수 억제라고 하는 혈액 독성의 지체화가 강하게 발현하는 특징이 있다. 분자량이 15킬로달톤을 넘는 경우, 혈액 독성의 지체화가 강하게 발현한다. 이 때문에, 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 분자량의 제어가 매우 중요하다. 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 분자량은 바람직하기로는 3킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하이고, 더욱 바람직하기로는 3킬로달톤 이상 12킬로달톤 이하이다.
- [0475] 본 발명에서의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 분자량은 그 구성 부분의 각 구성분자량을 합산한 계산치를 당해 「탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 분자량」으로서 채용한다. 즉, (1) 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 분자량, (2) 폴리아스파르트산 주쇄의 분자량, (3) 탁산 유도체의 결합잔기 분자량에 그 결합수를 곱한 탁산 유도체의 총 분자량, 및 (4) 탁산 유도체 이외의 결합기 잔기 분자량에 그 결합수를 곱한 이 결합기의 총 분자량, 을 합산한 계산치를 당해 분자량으로 한다.
- [0476] 이 「탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 분자량」은킬로달톤 단위에서의 정밀도에 의한 분자량규정으로 좋다. 따라서, 상기 각 구성 부분의 분석 방법은 당해 폴리아미노산 유도체의킬로달톤 단위에서의 분자량 측정에서, 충분한 정밀도의 분석 방법이면 특히 한정되는 것은 아니고, 각종 분석 방법을 적당 선택해 좋다. 이하에, 각

구성 부분에서의 바람직한 분석방법을 든다.

- [0477] 각각의 구성 부분의 각 구성분자량의 산출 방법은 전술의 기재에 준한 방법에 의해 산출할 수가 있다.
- [0478] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 수용액에서 자기 회합성을 나타내는 물질이다. 즉, 이 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액을, 레이저광 산란법에 의한 입도분포 측정을 행하면, 체적 평균입경으로서 약 수 나노미터~약 20나노미터의 나노입자로서 계측되는 물질이다. 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 이 유도체가 1mg/ml 수용액에서, 체적 평균입경이 최대에서도 20나노미터 미만의 나노입자인 물질인 것이 바람직하다. 이 경우, 순수한 물에 의한 수용액에서의 입도분포 측정이다. 바람직하기로는 레이저광을 이용한 동적 광 산란법에 의한 입도분포 측정법에 의해, 체적 평균입경이 20나노미터 미만으로 계측되는 것을 특징으로 해, 보다 바람직하기로는 3~15 나노미터의 나노입자로서 계측되는 물질이다.
- [0479] 본 발명에서의 체적 평균입경과는 Particle Sizing System사제 ZetaPotantial/Particlessizer NICOMP 380ZLS (해석방법: NICOMP법) 혹은 Malvern사제 입자경 제타 전위 측정장치 Zetasizer Nano ZS (해석방법: NNLS법)로 측정하여 얻어진 체적 분포중, 존재하는 비율이 제일 많은 피크의 입경이다.
- [0480] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 친수성의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 소수성의 탁산 유도체를 에스테르 결합에서 구비하는 폴리아스파르트산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체이기 때문에, 수용액에서는 복수의 이 블록 공중합체끼리의 폴리아스파르트산 세그먼트가 소수성 상호작용에 의해 회합하는 것으로 생각된다. 결과로서, 폴리아스파르트산 세그먼트를 내핵(코어부)으로 하고, 그 주위를 친수성의 폴리에틸렌글리콜 세그먼트가 덮은 외각층(셸부)을 형성한 코어 셸 구조의 미셀형 회합체를 형성해, 이것이 상기의 나노입자로서 관측되는 것이라고 추측된다.
- [0481] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 수용액에서 나노입자를 형성하는 물질인 것이, 탁산 유도체의 약 효 증강 및/또는 부작용의 저감에서 필요하다.
- [0482] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 나노입자 형성성의 지표로서 레이저광을 이용한 광 산란 강도를 이용하는 것이 유효하다. 즉, 이 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 수용액에서의 나노입자 형성성을, 레이저광 산란 강도를 지표로서 확인할 수가 있다. 그때, 톨루엔을 광 산란 강도 표준 시료로서 톨루엔에 대한 상대강도를 지표로서 당해 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 수용액에서의 나노입자 형성성을 확인하는 방법이 유효하다.
- [0483] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 그의 1mg/ml 수용액의 레이저광 산란 강도가, 톨루엔의 광 산란 강도에 대한 상대강도로서 적어도 2배 이상이다. 상기 광 산란 상대강도가 2배보다 작은 경우, 이 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 충분한 나노입자 형성성을 가지지 못하는 것을 나타내고 있으며, 표적 조직에의 충분한 침투성을 얻지 못하고, 부작용의 발현을 가져올 우려가 있다. 본 발명에서, 광 산란 상대강도의 수치는 나노입자 형성능을 가지고 있는 것의 지표이고, 톨루엔에 대해서 2배 이상의 광 산란 강도이면 좋고, 그의 상한에 제한은 없다. 즉, 상기 광 산란 상대강도가 100배보다 큰 경우이어도, 당해 고분자 유도체는 충분한 나노입자 형성능을 가지고 있는 것으로 판단된다.
- [0484] 본 발명의 탁산류 결합 블록 공중합체는 수용액의 광 산란 강도에 있어서, 바람직하기로는 톨루엔의 광 산란 강도에 대한 상대강도로서 2배 이상 70배 이하이고, 보다 바람직하기로는 2배 이상 50배 이하이다.
- [0485] 또, 수용액은 미립자를 포함하지 않는 순수한 물에 의해 조제된 수용액을 분석 시료로 한 분석 치이다. 수용액은 용액 조제에서 임의로 초음파 조사에 의해 용해시켜도 좋다. 조제한 수용액은 더욱 서브 마이크론 정도의 미립자를 제거하기 위해서 여과 처리를 한 수용액인 것이 바람직하다.
- [0486] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 나노입자 형성성 분석으로서 레이저광을 이용한 광 산란 강도의 측정 방법은 이 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 1mg/ml 수용액을 측정 시료로서 측정온도 25℃, 산란각도 90°, 파장 632.8nm에서의 레이저광 산란 광도계로 측정하는 방법이 적당하다. 측정기로서는 예를 들면, 오오즈카 전자사제 다이내믹 광 산란 광도계 DLS-8000DL (측정온도 25℃, 산란각도 90°, 파장 632.8nm, ND필터 2.5%, PH1: OPEN, PH2: SLIT)를 들 수가 있다.
- [0487] 또, 광 산란 강도 측정의 표준물질 해 이용하는 톨루엔은 시약 레벨의 순도이면 특히 한정되지 않고 이용할 수가 있다. 광 산란 분석의 시료 조제에서 통상 실시하는 전처리 여과를 행한 톨루엔을 이용하는 것이 바람직하다.

- [0488] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 일반식(1)에서의 R_{3c} 로 나타나는 탁산 유도체의 질량 함유율이 10질량% 이상 60질량% 이하인 것이 바람직하다. 이 탁산 유도체 함량이 10질량%보다 낮은 경우, 소수성 탁산 유도체가 적기 때문에 소수성 상호작용에 의해 나노입자 형성성이 저하해 버린다. 한편, 탁산 유도체의 함량이 60질량%보다 많은 경우, 이 탁산류 결합 블록 공중합체의 수용성이 현저하게 저하하는 염려가 있다. 이 탁산 유도체의 질량 함유율은 바람직하기로는 10질량% 이상 50질량% 이하이며, 한층 더 바람직하기로는 10질량% 이상 40질량% 이하이다.
- [0489] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 일반식(6)에서 R_{4c} 가 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알콕시기, 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노기, 치환기가 있어도 좋은 디($C_{1\sim 8}$)알킬아미노기 또는 치환기가 있어도 좋은 탄소수 1~8의 알킬아미노카르보닐($C_{1\sim 8}$)알킬아미노기인 경우, R_{4c} 의 결합기는 임의 치환기인 것으로부터, 그 치환기 함유율은 30질량% 이하이다. 바람직하기로는 1질량% 이상 20질량% 이하이다.
- [0490] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체에서의, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 10질량% 이상 80질량% 이하인 것이 바람직하다. 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율이 10질량%보다 낮은 경우, 이 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 충분한 수용성을 구비하지 않기 때문에, 수용액에서의 나노입자 형성성이 확보될 수 없는 우려가 있다. 한편, 80질량%보다 많은 경우, 상대적으로 탁산 유도체를 구비하는 폴리아스파르트산 세그먼트의 질량 함유율이 낮아지기 위해서(때문에), 수용액에서의 나노입자 형성성이 확보될 수 없는 염려가 있다. 이 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 바람직하기로는 20질량% 이상 70질량% 이하이다. 한층 더 바람직하기로는 30질량% 이상 65질량% 이하이다.
- [0491] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 제조 방법으로는 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아스파르트산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체와 탁산 유도체의 축합반응에 의해 제조하는 방법이나, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트를 포함한 폴리머 성분과 탁산 유도체 결합 폴리아스파르트산 유도체를 결합시키는 방법 등을 들 수가 있다. 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아스파르트산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체를 미리 조제해, 이것에 탁산 유도체를 축합반응시킴으로써 제조하는 방법이 바람직하다.
- [0492] 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아스파르트산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체의 조제 방법, 및 이 블록 공중합체 탁산 유도체를 축합반응시켜 제조하는 방법은 상기 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체에서의 조제 방법에 준하여 제조할 수가 있다.
- [0493] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 생체 내에 투여된 후, 서서히 탁산 유도체를 개열하여 유리시키는 것으로 약리 효과를 발휘시킬 수가 있다. 이 때문에, 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 악성 종양질환의 치료에 이용하는 항종양제로서 사용할 수가 있다.
- [0494] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체를 항종양제로서 이용하는 경우, 투여량은 환자의 성별, 연령, 생리적 상태, 병의 용태 등에 의해 당연히 변경될 수 있으나, 비경구적으로, 통상, 성인 1일당, 활성성분으로서 $0.01\sim 500\text{mg}/\text{m}^2$ (체표 면적), 바람직하기로는 $0.1\sim 250\text{mg}/\text{m}^2$ 를 투여하여 이용된다. 투여 경로로서는 비경구적인 투여로 이용하는 것이 바람직하다. 주사에 의한 투여는 정맥내 투여, 동맥내 투여, 피하 투여, 근육내 투여, 종양부내 투여 등에 의해 행해진다.
- [0495] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 주사제, 정제, 산제 등 통상 사용되고 있는 의약 제제로서 사용되는 것이 바람직하다. 제제화에서는 통상 사용되고 있는 약학적으로 허용되는 담체, 예를 들면 결합제, 활택제, 붕괴제, 용제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 보존제, 무통화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있다. 주사액제의 경우는 통상 용제를 사용한다. 용제로서는 예를 들면 물, 생리 식염수, 5% 포도당 또는 만니톨액, 수용성 유기용제, 예를 들면 글리세롤, 에탄올, 디메틸설폭사이드, N-메틸피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 크로모포아 등, 및 그러한 혼합액, 및 물과 수용성 유기용매의 혼합액 등을 들 수 있다. 이들의 제제용 첨가제를 이용하여 투여 가능한 의약 제제에 조제해 이용하는 것이 바람직하다.
- [0496] 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체의 항종양제로서의 용도는 악성 종양질환의 치료에 이용된다. 치료 가능한 악성 종양질환으로서 특히 한정되는 것은 아니고, 유방암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 직장 결장암, 비호치킨림프종(NHL), 신장 세포암, 전립선암, 간세포암, 위암, 췌장암, 연부조직 육종, 악성 피부암, 카르티노이드 암종양, 두부 및 경부의 암, 메라노마, 난소암, 담관암, 중피종, 및 다발성 골수종 등의 악성 종양질환에 대한 치료에 적용할 수가 있다. 특히, 탁산 유도체가 치료에 제공되고 있는 비소세포 폐암, 자궁경암, 난소암, 위암(수술 불능 또는 재발), 결장·직장암(수술 불능 또는 재발), 유방암(수술 불능 또는 재발), 유극세포암,

악성 임파종(비호치킨임파종)의 치료에 적절하다.

- [0497] 실시예
- [0498] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 설명한다. 다만, 본 발명이 이들의 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0499] 실시예 및 비교예의 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 산란 강도 측정은 오오츄카전자사제 다이내믹 광 산란 광도계 DLS-8000DL (측정온도 25℃, 산란각도: 90°, 파장 632.8nm, ND 필터: 5%, PH1: OPEN, PH2: SLIT)에서 행했다. 산란 강도 측정의 측정 샘플은 생리활성물질 결합 블록 공중합체 농도로서 1mg/ml가 되도록 초 순수한 물을 가해 병행하에서 초음파를 10분간 조사하여 용해한 후, 0.2μm 맴블레인 필터로 여과한 용액을 이용했다.
- [0500] 광 산란 강도의 측정에 이용하는 툴루엔(준세이가카구사제, 특급)은 0.2μm 맴블레인 필터로 3회 여과한 후에 사용했다.
- [0501] 또한, 실시예 및 비교예의 생리활성물질 결합 블록 공중합체의 체적 평균입경의 측정은 Particle Sizing System 사제 Zeta Potential/Particulatesizer NICOMP 38 OZLS(기기기 A: Temperture 25℃,) 혹은 Malvern사제 입자경·제타전위 측정장치 Zetasizer Nano ZS(기기기 B: 측정온도: 25℃, Analysis model General purpose (normal resolution), Material RI: 1.59)에서 행했다. 체적 평균입경 측정 샘플은 생리활성물질 결합 블록 공중합체 농도로서 1mg/ml 혹은 5mg/ml 하가 되도록 초 순수한 물을 가하고, 병행하에서 초음파를 10분간 조사하여 용해한 후, 0.2μm 맴블레인 필터로 여과한 용액을 이용했다.
- [0502] [합성예 1]
- [0503] 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(폴리에틸렌글리콜 분자량 2킬로달톤, 폴리글루타민산 중합수 8; 공중합체 1)의 합성.
- [0504] 한쪽 말단이 메톡시기, 다른 한쪽 말단이 3-아미노프로필기의 폴리에틸렌글리콜(SUNBRIGHT MEPA-20H, 니치유사제, 평균 분자량 2킬로달톤, 7.00g)을 DMSO (140ml)에 용해한 후, γ-벤질 L-글루타메이트 N-카르복실산 무수물(7.35g)을 가하고, 30℃에서 24시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(2,520ml) 및 에탄올(280ml) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 하룻밤 교반했다. 그 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 중합물(12.77g)을 얻었다.
- [0505] 얻어진 중합물을 DMF(168ml)에 용해하고, 무수 아세트산(2.6ml)를 가하고, 20℃에서 21시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(1,350ml) 및 에틸아세테이트(150ml) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 하룻밤 교반했다. 그 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 아세틸화 폴리머(11.66g)을 얻었다.
- [0506] 얻어진 아세틸화 폴리머를 DMF (291ml)에 용해하고, 5% 팔라듐-탄소(1.17g)를 가했다. 그 후, 반응 분위기를 수소로 치환하고, 실온, 1 기압하에서 24시간 가수분해를 행했다. 5% 팔라듐-탄소 촉매를 여과한 후, 여액을 헵탄(1,654ml) 및 에틸아세테이트(827ml) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 하룻밤 교반했다. 그 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조했다. 이 석출물을 물에 재용해하고, 동결건조함으로써 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(공중합체 9.66g)를 얻었다.
- [0507] 공중합체 1은 0.1N 수산화칼륨을 이용한 적정법에 의해, 글루타민산의 중합수는 7.59로 산출되었다.
- [0508] [합성예 2]
- [0509] 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(폴리에틸렌글리콜 분자량 2킬로달톤, 폴리글루타민산 중합수 10; 공중합체 2)의 합성.
- [0510] 한쪽 말단이 메톡시기이고, 다른 한쪽 말단이 3-아미노프로필기의 폴리에틸렌글리콜(SUNBRIGHT MEPA-20H, 니치유사제, 평균 분자량 2킬로달톤, 5.00g)을 DMSO (100ml)에 용해한 후, γ-벤질 L-글루타메이트 N-카르복실산 무수물(7.50g)을 가하고 30℃에서 17시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(1,800ml) 및 에탄올(200ml) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 하룻밤 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조함으로써 중합물(10.64g)을 얻었다.
- [0511] 얻어진 중합물을 DMF(176ml)에 용해하고, 무수 아세트산(2.1ml)을 가하고, 20℃에서 23시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(1,584ml) 및 에틸아세테이트(176ml) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 하룻밤 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 아세틸화 폴리머(9.91g)을 얻었다.
- [0512] 얻어진 아세틸화 폴리머를 DMF(198ml)에 용해하고, 5% 팔라듐-탄소(0.99g)를 가한 후, 수소 치환하고, 실온, 1

기압하에서 85시간 가수소분해를 행했다. 5% 팔라듐-탄소 촉매를 여과한 후, 여액을 헵탄(1,125ml) 및 에틸아세테이트(563ml) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 하룻밤 교반한 후, 석출물을 여과했다. 이 석출물을 5% 식염수(570ml)에 용해하고, 2N 수산화나트륨 수용액에서 용해액의 pH를 약 10으로 조정 후, 분배 흡착수지 칼럼크로마토그래피를 이용하여 정제했다. 용출한 용액을 감압 농축한 후, 동결건조 하여 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(공중합체 25.66g)를 얻었다.

[0513] 공중합체 2는 0.1N 수산화칼륨을 이용한 적정치에 의해 글루타민산의 중합수는 10.01이었다.

[0514] [합성에 3]

[0515] 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(폴리에틸렌글리콜 분자량 5킬로달톤, 폴리글루타민산 중합수 10; 공중합체 3)의 합성.

[0516] 한쪽 말단이 메톡시기, 다른 쪽 말단이 3-아미노프로필기의 폴리에틸렌글리콜(SUNBRIGHT MEPA-50H, 니치유사제, 평균 분자량 5킬로달톤, 10.00g)과 γ -벤질 L-글루타메이트 N-카르복실산 무수물(6.02g)을 이용하여 합성에 2에 기재의 방법에 준해, 표기의 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(공중합체 3)를 얻었다.

[0517] 공중합체 3은 0.1N 수산화칼륨을 이용한 적정치에 의해 글루타민산의 중합수는 10.02였다.

[0518] 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(폴리에틸렌글리콜 분자량 12킬로달톤, 폴리글루타민산 중합수 25; 공중합체 4)의 합성.

[0519] 특허문헌 1(국제공개 W02004/039869호)의 참고예 1에 기재의 방법에 준하여, 표기의 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(공중합체 4)를 얻었다.

[0520] 공중합체 4는 0.1N 수산화칼륨을 이용한 적정치에 의해 글루타민산의 중합수는 24.54였다.

[0521] [합성에 5]

[0522] 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(폴리에틸렌글리콜 분자량 3킬로달톤, 폴리글루타민산 중합수 7; 공중합체 5)의 합성.

[0523] 한쪽 말단이 2-(tert-부톡시카르보닐아미노) 에틸기, 다른 쪽 말단이 2-아미노에틸기의 폴리에틸렌글리콜(H_2N -PEG-NH-Boc, RAPP POLYMER 사제, 평균 분자량 3킬로달톤, 5.00g)와 γ -벤질 L-글루타메이트 N-카르복실산 무수물(6.02g)을 이용하여 합성에 1에 기재의 방법에 준하여, 표기의 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(공중합체 5)를 얻었다.

[0524] 공중합체 5는 0.1N 수산화칼륨을 이용한 적정치에 의해 글루타민산의 중합수는 6.55였다.

[0525] [합성에 6]

[0526] 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(폴리에틸렌글리콜 분자량 12킬로달톤, 폴리글루타민산 중합수 7; 공중합체 6)의 합성.

[0527] 특허문헌 1(국제공개 W02004/039869호)의 참고예 2에 기재의 방법에 준하여, 표기의 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(공중합체 6)를 얻었다.

[0528] 공중합체 6은 0.1N 수산화칼륨을 이용한 적정치에 의해 글루타민산의 중합수는 7.50이었다.

[0529] [실시에 A-1]

[0530] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)-폴리글루타민산(7.6 중합체) 블록 공중합체의 7-에틸-10-히드록시캄프토테신(EHC) 결합체의 합성.

[0531] 합성에 1에서 얻어진 공중합체 1(221mg) 및 7-에틸-10-히드록시캄프토테신(EHC SCINOPHARM 사제, 120mg)을 DMF(17ml)에 용해하고, 디메틸아미노피리딘(DMAP 10mg), 디이소프로필카르보디이미드(DIPCI 174 μ l)를 가하고, 25℃에서 24시간 교반했다. 그런 다음, DIPCI(174 μ l)를 추가하고, 다시 3시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(230ml) 및 에틸아세테이트(26ml) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 하룻밤 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 생성물(250mg)을 얻었다. 얻어진 생성물을 아세토니트릴/물(98/2(v/v), 7 ml)에 용해한 후, 이온교환수지를 가하고, 5℃에서 7시간 교반했다. 이온교환수지를 여과한 후에 아세토니트릴을 감압 증류하고, 동결건조하여 표기의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체(실시에 A-1)를 얻었다.

- [0532] 실시예 A-1을 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리를 행하여 유리된 EHC를 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 EHC 함유량을 구했다. 그 결과, 실시예 A-1에서의 EHC 함유량은 29.0%(w/w)였다.
- [0533] 실시예 A-1을 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트니트릴 용액에서 가수분해하고, 얻어진 용액의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 해석하여 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것을 확인할 수 있었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 EHC의 결합장기의 비는 0.46이었다.
- [0534] 이들의 값으로부터, 실시예 A-1의 총 분자량은 4,519로 산출되었다.
- [0535] 이것으로부터, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 44.3%이다.
- [0536] 또한, 실시예 A-1의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 17,070cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 5,535cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와 상대비율은 3.1 배였다. 체적 평균입경은 6nm (기기기 A, 1mg/ml)였다.
- [0537] [실시예 A-2]
- [0538] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)-폴리글루타민산(10.0 중합체) 블록 공중합체의 7-에틸-10-히드록시캄프토테신(EHC) 결합체의 합성.
- [0539] 합성예 2에서 얻어진 공중합체 2 (324mg) 및 7-에틸-10-히드록시캄프토테신 (EHC SCINOPHARM사제, 210mg)을 이용하여 실시예 A-1에 기재의 방법에 준하여 표기의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체(실시예 A-2)를 얻었다.
- [0540] 실시예 A-2를 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리를 행하여 유리된 EHC를 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 EHC 함유량을 구했다. 그 결과, 실시예 A-2에서의 EHC 함유량은 33.1%(w/w)였다.
- [0541] 실시예 A-2를, 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트니트릴 용액에서 가수분해하여 얻어진 용액의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 해석하여 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것이 확인할 수 있었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 EHC의 결합장기의 비는 0.47이었다.
- [0542] 이들의 값으로부터, 실시예 A-2의 총 분자량은 5,255로 산출되었다.
- [0543] 이것으로부터 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 38.1%였다.
- [0544] 또한, 실시예 A-2의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 27,149cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 5,535cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와 상대비율은 4.9배였다. 체적 평균입경은 10nm (기기기 A, 1mg/ml)였다.
- [0545] [실시예 A-3]
- [0546] 폴리에틸렌글리콜(5킬로달톤)-폴리글루타민산(10.0 중합체) 블록 공중합체의 7-에틸-10-히드록시캄프토테신(EHC) 결합체의 합성.
- [0547] 합성예 3에서 얻어진 공중합체 3 (3.00g) 및 7-에틸-10-히드록시캄프토테신 (EHC SCINOPHARM사제, 1.02g)를 이용해 실시예 A-1에 기재의 방법에 준하여 표기의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체(실시예 A-3)를 얻었다.
- [0548] 실시예 A-3을 1N 수산화나트륨 수용액을 이용하여 가수분해 처리를 행하고, 유리한 EHC를 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 EHC 함유량을 구했다. 그 결과, 실시예 A-3에서의 EHC 함유량은 21.0%(w/w)였다.
- [0549] 실시예 A-3을 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트니트릴 용액에서 가수분해하고, 얻어진 용액의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 해석함으로써, 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것이 확인할 수 있었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 EHC의 결합장기의 비는 0.44였다.
- [0550] 이들의 값으로부터, 실시예 A-3의 총 분자량은 8,225로 산출되었다.

- [0551] 이것으로부터, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 60.8%였다.
- [0552] 또한, 실시예 A-3의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 16,750cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 5,535cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와 상대비율은 3.0배였다. 체적 평균입경은 8nm (기기 A, 1mg/ml)였다.
- [0553] [실시예 A-4]
- [0554] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)-폴리글루타민산(7.6중합체) 블록 공중합체의 7-에틸-10-히드록시캄프토테신(EHC) 및 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온 결합체의 합성.
- [0555] 합성에 1에서 얻어진 공중합체 1 (981mg) 및 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온(후지모토분사가카구사제, 42.2mg)을 DMF(50ml)에 용해해, 디메틸아미노피리딘(DMAP 45mg), 디이소프로필카르보디이미드(DIPCI 35 μ l)를 가하고, 25℃에서 3시간 교반하고, DIPCI(35 μ l)을 추가한 후, 다시 1시간 교반했다. 그 후, 7-에틸-10-히드록시캄프토테신(EHCSCNOPHARM사제, 532mg) 및 DIPCI (771 μ l)를 가하고, 24시간 교반했다. DIPCI(771 μ l)를 가하고, 다시 4시간 교반한 후, 반응액을 디이소프로필에테르(675ml) 및 에틸아세테이트(75ml) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 하룻밤 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 생성물을 얻었다. 얻어진 생성물을 아세트니트릴/물(98/2(v/v), 30ml)에 용해한 후, 이온교환수지를 가하고, 5℃에서 7시간 교반했다. 이온교환수지를 여과한 후에 아세트니트릴을 감압하 증류하고, 동결건조함으로써 표기의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체(실시예 A-4)를 얻었다.
- [0556] 실시예 A-4를 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리를 행하고, 유리한 EHC를 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 EHC 함유량을 구했다. 그 결과, 실시예 A-4에서의 EHC 함유량은 24.2%(w/w)였다.
- [0557] 실시예 A-4의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노) 15H-벤조[a]페녹사진-5-온 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온의 소비율로부터 1 분자였다. 따라서, 실시예 A-4의 총 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온 분자량은 377로 산출되었다.
- [0558] 이들의 값으로부터, 실시예 A-4의 총 분자량은 4,617로 산출되었다.
- [0559] 이것으로부터, 실시예 A-4에서의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온의 함유량은 8.2질량%, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 함유량은 43.3질량%이다.
- [0560] 실시예 A-4는 실시예 A-1의 형광 표지체로서 후기의 분포시험에 이용했다.
- [0561] 폴리에틸렌글리콜(12킬로달톤)-폴리글루타민산(25 중합체) 블록 공중합체의 7-에틸-10-히드록시캄프토테신(EHC) 결합체의 합성.
- [0562] 특허문헌 1 (국제공개 W02004/039869호)의 실시예 1에 기재의 방법에 준하여, 합성에 4에서 얻어진 공중합체 4를 이용하여 표기의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체(비교예 A-1)를 얻었다.
- [0563] 비교예 A-1을 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리하여 유리한 EHC를 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 EHC 함유량을 구했다. 그 결과, 비교예 A-1에서의 EHC 함유량은 22.5%(w/w)였다.
- [0564] 비교예 A-1을, 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트니트릴 용액에서 가수분해하여 얻어진 용액의 ¹H-NMR 스펙트럼을 해석하여 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것이 확인할 수 있었다. ¹H-NMR 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 EHC의 결합잔기의 비는 0.26이었다.
- [0565] 이들 값으로부터, 비교예 A-1의 총 분자량은 19,245로 산출되었다.
- [0566] 이것으로부터, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율 62.4%였다.
- [0567] 또한, 비교예 A-1의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 41,321cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 5,535cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와 상대비율은 7.5배였다. 체적 평균입경은 20nm (기기 A, 1mg/ml)였다.
- [0568] [비교예 A-2]

- [0569] 폴리에틸렌글리콜(3킬로달톤)-폴리글루타민산(6.6중합체) 블록 공중합체의 7-에틸-10-히드록시캄프토테신(EHC) 결합체의 합성.
- [0570] 합성에 5에서 얻어진 공중합체 5 (250mg) 및 7-에틸-10-히드록시캄프토테신(EHC SCINOPHARM 사제, 91mg)을 이용해 실시예 A-1에 기재의 방법에 준하여 표기의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체(비교예 A-2)를 얻었다.
- [0571] 비교예 A-2를 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리하여 유리한 EHC를 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 EHC 함유량을 구했다. 그 결과, 비교예 2에서의 EHC 함유량은 20.1%(w/w)였다.
- [0572] 비교예 A-2를 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트니트릴 용액에서 가수분해하여 얻어진 용액의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 해석함으로써, 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것이 확인할 수 있었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 EHC의 결합잔기의 비는 0.37이었다.
- [0573] 이들 값으로부터, 비교예 A-2의 총 분자량은 5,031로 산출되었다.
- [0574] 이것으로부터, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 59.6%였다.
- [0575] 또한, 비교예 A-2의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 9,964cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 5,535cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와 비교예 A-2의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 비회합성이었다.
- [0576] [비교예 A-3]
- [0577] 폴리에틸렌글리콜(12킬로달톤)-폴리글루타민산(7.5중합체) 블록 공중합체의 7-에틸-10-히드록시캄프토테신(EHC) 결합체의 합성.
- [0578] 특허문헌 1에 기재의 방법에 준하여, 합성에 6에서 얻어진 공중합체 6을 이용해 표기의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체(비교예 A-3)를 얻었다.
- [0579] 비교예 A-3을 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리하여 유리한 EHC를 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 EHC 함유량을 구했다. 그 결과, 비교예 A-3에서의 EHC 함유량은 7.8%(w/w)였다.
- [0580] 비교예 A-3을, 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트니트릴 용액에서 가수분해하여 얻어진 용액의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 해석함으로써, 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것을 확인할 수 있었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 EHC의 결합잔기의 비는 0.28이었다.
- [0581] 이들 값으로부터, 비교예 A-3의 총 분자량은 14,094로 산출되었다.
- [0582] 이것으로부터, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 85.1%이었다.
- [0583] 또한, 비교예 A-3의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 5,625cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 5,535cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와 비교예 A-3의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 비회합성이었다.
- [0584] [비교예 A-4]
- [0585] 폴리에틸렌글리콜(12킬로달톤)-폴리글루타민산(25 중합체) 블록 공중합체의 7-에틸-10-히드록시캄프토테신(EHC) 및 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온 결합체의 합성.
- [0586] 합성에 4에서 얻어진 공중합체 4 (6g) 및 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온(후지모토분사가카구사제, 162.3mg)을 DMF (160ml)에 용해하고, 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리움 클로라이드 n-하이드레이트(DMT-MM, 145mg)를 가하고, 25℃에서 29시간 교반하고, 반응액을 디이소프로필에테르(1460ml) 및 에탄올(360ml) 혼합액 중에 20분 동안 적하하고, 실온에서 40분간 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 생성물을 얻었다. 얻어진 생성물 및 7-에틸-10-히드록시캄프토테신(EHC SCINOPHARM 사제, 1778mg)을 DMF (250ml)에 용해하고, 디메틸아미노피리딘(DMAP 151mg), 디이소프로필카르보디이미드(DIPCI 2583 μl)를 가하고, 25℃에서 22시간 교반했다. 그 후, DIPCI (646 μl)를 추가하고, 다시 2시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(3000ml) 및 에탄올(1000ml) 혼합액 중에 30분에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시

간 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 생성물(7.3g)을 얻었다. 얻어진 생성물을 아세트니트릴/물(98/2(v/v), 7ml)에 용해한 후, 이온교환수지를 가하고, 5℃에서 3시간 교반했다. 이온교환수지를 여과한 후에 아세트니트릴을 감압하 증류하고, 동결건조함으로써 표기의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체(비교예 A-4)를 얻었다.

[0587] 비교예 A-4를 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리를 행하고, 유리한 EHC를 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 EHC 함유량을 구했다. 그 결과, 비교예 A-4에서의 EHC 함유량은 19.1%(w/w)였다.

[0588] 비교예 A-4의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노) 15H-벤조[a]페녹사진-5-온 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온의 소비율로부터 1 분자였다. 따라서, 비교예 A-4의 총 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온 분자량은 377로 산출되었다.

[0589] 이들 값으로부터, 비교예 A-4의 총 분자량은 19,007로 산출되었다.

[0590] 이것으로부터, 비교예 A-4에서의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온의 함유량은 1.9질량%, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 함유량은 63.1질량%이다. 비교예 A-4는 비교예 A-1의 형광 표지체로서 후기의 분포시험에 이용했다.

[0591] [시험예 A-1] 종양내 분포시험

[0592] BALB/c 누드 마우스의 피하 이식으로 계대한 사람 췌장암 BxPC3의 종양괴를, 약 3 mm각의 블록으로 하고, 투관침(套管針)을 이용하여 누드 마우스의 등측부 피하에 이식했다. 실시예 A-4 및 비교예 A-4를 각각 5% 포도당 주사액으로 용해하고, 7-에틸-10-히드록시캄프토테신 환산량 50mg/kg으로, 각각 정맥에 단회 투여했다. 투여 30분 후에 마우스를 이소플루란 마취하에서 적출하여 꺼낸 종양의 동결 포매(包埋) 절편을 제작하여 형광을 관찰했다. 결과를 도 1에 나타낸다.

[0593] 시험예 A-1의 결과, 실시예 A-4는 종양 절편의 넓은 영역에서 형광 시그널이 관찰되었다. 이것으로부터, 실시예 A-4의 블록 공중합체는 종양 조직의 심부에 침투할 수가 있는 것이 나타났다. 이것에 대해서, 비교예 A-4는 종양의 외연부에 경향이 편재할 뿐이고, 종양 조직의 심부에는 블록 공중합체로서 침투하는 것이 되어 있지 않은 것이 나타났다. 따라서, 실시예 A-4는 종양 조직 전역에 침투하여 결합 약제인 캄프토테신 유도체를 종양 조직 전체에 작용시킬 수가 있는 것이 시사되었다.

[0594] [시험예 A-2] 신장내 분포시험

[0595] 실시예 A-4 및 비교예 A-4를 각각 5% 포도당 주사액에 용해하고, C. B-17SCID 마우스 정맥에 7-에틸-10-히드록시캄프토테신 환산량 50mg/kg를 단회 투여했다. 투여 30분 후에, 마우스를 이소플루란 마취하에서 탈혈하고, 적출한 넠 신장의 동결 포매 절편을 제작하고, 형광을 관찰했다. 결과를 도 2에 나타낸다.

[0596] 시험예 A-2의 결과, 실시예 A-4는 신장의 혈관내 및 요세관에 형광이 관찰되었다. 따라서, 실시예 A-4의 블록 공중합체는 고분자체면서 신장 배설되는 물성인 것이 나타났다. 한편, 비교예 A-4는 신장의 혈관 내 이외에서는 형광이 인정되지 않고, 신장 배설을 받지 않는 것이 나타났다.

[0597] [시험예 A-3] 비담압 마우스에 대한 간 독성 시험

[0598] [약제투여]

[0599] 실시예 A-1 및 실시예 A-2, 및 비교예 A-2 및 비교예 A-3을 5% 포도당 주사액에 용해하고, 투여 당일의 측정 체중을 기본으로, 각 화합물의 최대 내용량 부근에서 7-에틸-10-히드록시캄프토테신 환산 50mg/kg 또는 100mg/kg의 용량을, 수컷 6주령의 CrI: CD1(1CR)(1CR (IGS)) 마우스에 꼬리 정맥내 단회 투여했다. 대조군으로서 5% 포도당 주사액을 꼬리 정맥내 단회 투여했다.

[0600] [혈액 화학적 검사]

[0601] 각 화합물 투여 3일 후에, 이소플루란 마취하에서 복부 대동맥으로부터 27G주사바늘을 부착한 1ml 디스포저블 주사통을 이용해 채혈했다. 주사통에는 미리 헤파린나트륨 용액을 약 10 μ l 첨가해 놓고, 채취한 혈액과 충분히 혼화했다. 원심분리(4℃, 1600×g, 10분)하여 얻어진 혈장을 측정 시료로 하고, 7180형 생화학 자동분석장치(가부시키가이샤히타치하이테크로지즈)를 이용해 혈액 화학적 검사를 행했다. 혈장 중 ALT(alanine amino transferase)의 측정 결과를 표 1에 나타냈다.

표 1

[0602] 혈액 화학적 검사(ALT) 결과

약제	투여량	ALT
5% 포도당 주사액	-	24 ± 5(22 ± 6)
실시예 A-1	100	64 ± 25
실시예 A-2	100	55 ± 54
실시예 A-2	100	528 ± 681
실시예 A-3	50	114 ± 68

[0603] 혈액 화학적 검사에서, 비교예 A-2는 ALT의 현저한 증가가 인정되고, 간 독성의 발현이 보였다. 비교예 A-3은 투여량이 낮은데도 불구하고 ALT가 증가하고 있으며, 간 독성의 발현이 확실하다. 이에 대해서, 실시예 A-1 및 A-2의 화합물은 ALT의 대폭적인 증가는 보이지 않고, 간 독성이 경미한 것으로 나타났다.

[0604] 비교예 A-2 및 비교예 A-3의 화합물은 모두 비회합성이고, 수용액에서의 광 산란 강도가 툴루엔의 광 산란 강도의 2배 이하의 화합물이다. 이상의 결과로부터, 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 수용액에서의 광 산란 강도로 나타나는 분석지가 간 독성 발현과 상관하는 것이 나타났다. 거기서, 툴루엔을 레이저광 산란 강도 측정의 표준물질로서 수용액의 광 산란 강도를 툴루엔 상대강도로 하는 것으로 간 독성 발현의 낮은 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체를 조제할 수가 있다.

[0605] [시험예 A-4]

[0606] 비담압 래트에 대한 혈액 독성 시험

[0607] [약제 투여]

[0608] 실시예 A-1 및 실시예 A-3, 및 비교예 A-1 및 비교예 A-2의 화합물을 5% 포도당 주사액에 용해하고, 투여 당일의 측정 체중을 기본으로, 7-에틸-10-히드록시캄프토테신 환산 40mg/kg의 용량을, 수컷 7주령의 Sprague-Dawley 래트(CrI: CD; IGS, 일본 찰스 리버 가부시키키가이샤)에게 꼬리 정맥내 단회 투여했다. 대조군으로서 5% 포도당 주사액을 꼬리 정맥내 단회 투여했다.

[0609] [혈액학적 검사]

[0610] 각 화합물 투여 3, 5, 7, 11, 14일 후에, 무마취하에서 췌장하정맥으로부터 26G 주사바늘을 부착한 1ml 디스포저블 주사통을 이용하여 채혈했다. 주사통에는 미리 EDTA-2K 용액을 약 3 μ l 첨가해 놓고, 채취한 혈액과 충분히 혼화하여 분석 시료로 했다. 혈액시료를 혈구분석장치 XT-2000iV(시스맥스가부시키키가이샤)를 이용하여 혈구 분석을 행했다. 투여 7일 후의 망상 적혈구 수를 표 2에 나타냈다.

표 2

[0611] 혈액학적 검사(망상 적혈구) 결과

약제	망상 적혈구수*
5% 포도당 주사액	50.04 ± 7.09
실시예 A-1	64.18 ± 4.43
실시예 A-2	54.29 ± 8.49
비교예 A-1	20.26 ± 11.50
비교예 A-2	66.17 ± 7.74

[0612] *투여후 7일째의 각처방군의 망상 적혈구수($\times 10^4/\mu$ l)

[0613] 혈액학적 검사의 결과, 비교예 A-1은 투여 7일 후에 망상 적혈구수를 저하 시키고 있으며, 혈액 독성의 지체화가 인정되었다. 이것에 대해, 본 발명의 실시예 A-1 및 A-3의 화합물은 투여 후 7일 시점에서 망상 적혈구수가 감소하고 있지 않고, 혈액 독성의 지체화는 보이지 않았다. 따라서 실시예 A-1 및 A-3의 화합물은 혈액 독성을 지체화하고 있지 않은 것으로 고찰된다.

[0614] 비교예 A-1은 분자량이 19킬로달톤의 화합물이다. 한편, 실시예 A-1, A-3 및 비교예 A-2는 분자량이 작다. 이상

의 결과로부터, 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체의 혈액 독성의 지체화는 분자량과 상관하는 것을 생각된다. 따라서, 분자량이 15킬로달톤 이하의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체로 하는 것으로, 혈액 독성의 지체화를 회피한 항종양제를 조제할 수가 있다.

[시험예 A-5]

사람 위암 이식 nude 마우스에 대한 항종양효과 시험

nude 마우스 피하에서 계대한 사람 위암 SC-4-JCK의 종양피를, 약 3mm각의 블록으로 하고, 투관침을 이용해 nude 마우스의 등측부 피하에 이식했다. 종양이식 후 평균 종양 체적이 약 150mm³ 이상이 된 시점에서, 실시예 A-1, 실시예 A-2 및 실시예 A-3, 및 비교예 A-1 및 비교예 A-2를 5% 포도당 주사액에 용해하고, 7-에틸-10-히드록시캄프토테신 환산 12mg/kg를 정맥에 단회 투여했다.

투여일 및 투여 후 14 일째의 종양 체적으로부터 상대 종양 체적을 구하여 항종양 효과의 지표로 했다. 또, 종양 체적은 종양의 장경(L: mm) 및 단경(W: mm)을 측정하여 $(L \times W^2)/2$ 의 계산식으로 산출했다. 결과를 표 3에 나타냈다.

표 3

항종양 효과 시험 결과

약제	상대 종양 체적*
비투여	3.260±0.620
실시예 A-1	2.466±0.398
실시예 A-2	2.593±0.482
실시예 A-3	1.574±0.388
비교예 A-1	2.232±0.534
비교예 A-2	2.426±1.122

*약제투여일의 종양 체적을 1.0으로 했을 때의 투여 후 14일째의 각 처치군에서의 상대 종양 체적(평균±SD)

실시예 A-1~A-3 및 비교예 A-1 및 A-2는 약제 비투여군과 비교하여 종양 체적이 작고 종양증식 억제 작용을 나타냈다. 그 에서도, 실시예 A-3은 비교예에 비교하여 더욱 강한 항종양효과를 나타냈다.

캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 고분자 담체에 기인하는 특이한 약물 동태와 캄프토테신 유도체의 서방에 의해 항종양효과를 증강할 수 있는 것이 알려져 있었다. 그렇지만, 종양 조직뿐 아니라, 정상 조직에 대해서도 캄프토테신 유도체의 약리 작용을 발휘시키기 때문에, 부작용의 발현은 불가피였다.

그렇지만, 시험예 A-1~A-4의 결과로부터 본 발명의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체는 종래의 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체와 동등 이상의 항종양효과를 발휘하면서, 한편으로, 혈액 독성을 지체화시키지 않고, 더욱이 간 독성의 발현도 억제하는 것이 분명하다. 따라서, 분자량 및 수용액의 광 산란 강도를 제어한 캄프토테신 유도체 결합 블록 공중합체로 하는 것으로, 종양증식 억제 작용과 정상 조직 장해작용을 괴리할 수가 있어 효과증강과 부작용 저감을 달성한 항종양제를 제공할 수가 있는 것이 분명해졌다.

[합성예 7]

폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(폴리에틸렌글리콜 분자량 2킬로달톤, 폴리글루타민산 중합수 8 공중합체 7)의 합성.

한쪽 말단이 메톡시기, 다른 한쪽 말단이 3-아미노프로필기인 폴리에틸렌글리콜(SUNBRIGHT MEPA-50H, 니치유사제, 평균 분자량 5킬로달톤, 14.00g)과 γ -벤질 L-글루타메이트 N-카복실산 무수물(16.80g)을 이용하여 합성예 2에 기재의 방법에 준하여, 표기의 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(공중합체 7)를 얻었다.

공중합체 7은 0.1N 수산화칼륨을 이용한 적정치에 의해 글루타민산의 중합수는 7.90이었다.

[합성예 8]

폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(폴리에틸렌글리콜 분자량 2킬로달톤, 폴리글루타민산 중합수 8 공중합체 8)의 합성.

- [0630] 한쪽 말단이 메톡시기, 다른 쪽 말단이 3-아미노프로필기인 폴리에틸렌글리콜(SUNBRIGHT MEPA-50H, 니치유사제, 평균 분자량 2킬로달톤, 14.00g)과 γ -벤질 L-글루타메이트 N-카르복실산 무수물(12.60g)을 이용해 합성에 2에 기재의 방법에 준하여, 표기의 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(공중합체 8)를 얻었다.
- [0631] 공중합체 8은 0.1N 수산화칼륨을 이용한 적정치에 의해 글루타민산의 중합수는 6.46이었다.
- [0632] [합성에 9]
- [0633] 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(폴리에틸렌글리콜 분자량 2킬로달톤, 폴리글루타민산 중합수 14; 공중합체 9)의 합성.
- [0634] 한쪽 말단이 메톡시기이고, 다른 쪽 말단이 3-아미노프로필기인 폴리에틸렌글리콜(SUNBRIGHT MEPA-50H, 니치유사제, 평균 분자량 2킬로달톤, 10.15g)과 γ -벤질 L-글루타메이트 N-카르복실산 무수물(18.28g)을 이용하여 합성에 2에 기재의 방법에 준하여, 표기의 폴리에틸렌글리콜-폴리글루타민산 블록 공중합체(공중합체 9)를 얻었다.
- [0635] 공중합체 9는 0.1N 수산화칼륨을 이용한 적정치에 의해 글루타민산의 중합수는 13.69였다.
- [0636] [실시에 B-1]
- [0637] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)-폴리글루타민산(7.9 중합체) 블록 공중합체의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 결합체의 합성.
- [0638] 합성에 7에서 얻어진 공중합체 7 (1300mg) 및 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 (Shanghai Haoyuan Chemexpress사제, 550mg)을 DMF(46ml)에 용해하고, 디메틸아미노피리딘(DMAP, 64mg), 디이소프로필카르보다이미드(DIPCI, 1050 μ l)를 가하고, 25℃에서 24시간 교반했다. 그 후, DIPCI(525 μ l)를 추가하고, 다시 2시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(250ml) 및 에틸아세테이트(500ml) 혼합액 중에 15분에 걸쳐 적하하고, 실온에서 45분간 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 생성물(1558mg)을 얻었다. 얻어진 생성물을 아세토니트릴/물(1/1(v/v), 100ml)에 용해한 후, 이온교환수지를 가하고, 5℃에서 3시간 교반했다. 이온교환수지를 여과한 후에 아세토니트릴을 감압하 증류하고, 동결건조함으로써 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 결합 블록 공중합체(실시에 B-1)를 얻었다.
- [0639] 실시에 B-1을 1N 수산화나트륨 수용액을 이용하여 가수분해 처리를 행하고, 유리한 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올을 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 그의 함유량을 구했다. 그 결과, 실시에 B-1에서의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 함유량은 21.8%(w/w)였다.
- [0640] 실시에 B-1을, 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세토니트릴 용액에서 가수분해하여 얻어진 용액의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 해석함으로써, 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것이 확인할 수 있었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올의 결합잔기의 비는 0.27이었다.
- [0641] 이들의 값으로부터, 실시에 B-1의 총 분자량은 3,963로 산출되었다.
- [0642] 이것으로부터, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 50.5%이다.
- [0643] 또한, 실시에 B-1의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 83,228cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 7,195cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와 상대비율은 11.6배였다. 체적 평균입경은 11nm (기기 A, 5mg/ml)였다.
- [0644] [실시에 B-2]
- [0645] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)-폴리글루타민산(7.9 중합체) 블록 공중합체의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 및 BODIPY-FL 결합체의 합성.
- [0646] 합성에 7에서 얻어진 공중합체 7(40mg) 및 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 (Shanghai Haoyuan Chemexpress 사제, 17mg), BODIPY-FL EDA·HCl(Life

Technology 사제, 5mg), 디이소프로필에틸아민(4 μ l)을 DMF(1ml)에 용해하고, 디메틸아미노피리딘(DMAP, 2mg), 디이소프로필카르보다이미드(DIPCI, 33 μ l)를 가하고, 25℃에서 24시간 교반했다. 그 후, DIPCI(16 μ l)를 추가하고, 다시 3시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(7ml) 및 에틸아세테이트(14ml) 혼합액에 20분에 걸쳐 적하하고, 실온에서 20분간 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 생성물을 얻었다. 얻어진 생성물을 아세트니트릴/물(1/1(v/v), 10ml)에 용해한 후, 이온교환수지를 가하고, 5℃에서 45분간 교반했다. 이온교환수지를 여과한 후에 아세트니트릴을 감압하 증류하고, 동결건조함으로써 표기의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 결합 블록 공중합체(실시예 B-2)를 얻었다.

[0647] 실시예 B-2를 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리를 행하고, 유리한 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 함유량을 구했다. 그 결과, 실시예 B-2에서의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올을 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량한바, 그의 함유량은 23.1 %(w/w)였다.

[0648] 실시예 B-2를 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트니트릴 용액에서 가수분해하여 얻어진 용액의 ¹H-NMR 스펙트럼을 해석함으로써, 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것이 확인할 수 있었다. ¹H-NMR 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올의 결합장기의 비는 0.27이었다.

[0649] 실시예 B-2의 BODIPY-FL 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 BODIPY-FL의 소비율로부터 1.0 분자였다. 따라서, 실시예 B-2의 총BODIPY-FL분자량은 334로 산출되었다.

[0650] 이들의 값으로부터, 실시예 B-2의 총 분자량은 4,451로 산출되었다.

[0651] 이것으로부터, 실시예-2에서의 BODIPY-FL의 함유량은 7.5질량%, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 함유량은 44.9질량%이다.

[0652] 실시예 B-2는 실시예 B-1의 형광 표지체로서 후기의 분포시험에 이용했다.

[0653] [실시예 B-3]

[0654] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)-폴리글루타민산(6 중합체) 블록 공중합체의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 결합체의 합성.

[0655] 합성에 8에서 얻어진 공중합체 8(1100mg) 및 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 (Shanghai Haoyuan Chemexpress 사제, 450mg)을 이용해 실시예 B-1에 기재의 방법에 준하여 표기의 레조르시놀류 결합 블록 공중합체(실시예 B-3)를 얻었다.

[0656] 실시예 B-3을 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리를 행하고, 유리한 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올을 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 함유량을 구했다. 그 결과, 실시예 B-3에서의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 함유량은 18.8%(w/w)였다.

[0657] 실시예 B-3을, 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트니트릴 용액에서 가수분해하여 얻어진 용액의 ¹H-NMR 스펙트럼을 해석함으로써, 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것이 확인할 수 있었다. ¹H-NMR 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올의 결합장기의 비는 0.11이었다.

[0658] 이들의 값으로부터, 실시예 B-3의 총 분자량은 3,539로 산출되었다.

[0659] 이것으로부터, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 56.5%이다.

[0660] 또한, 실시예 B-3의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 37,270cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 7,195cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와의 상대비율은 5.0배였다. 체적 평균입경은 8nm (기기 A, 5mg/ml)였다.

- [0661] [실시예 B-4]
- [0662] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)-폴리글루타민산(10 중합체) 블록 공중합체의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 결합체의 합성.
- [0663] 합성예 2에서 얻어진 공중합체 2(966mg) 및 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 (ShanghaHaoyuan Chemexpress 사제, 317mg)을 이용해 실시예 B-1에 기재의 방법에 준하여 표기의 레조르시놀류 결합 블록 공중합체(실시예 B-4)를 얻었다.
- [0664] 실시예 B-4를 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리를 행하고, 유리한 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올을 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 그의 함유량을 구했다. 그 결과, 실시예 B-4에서의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 함유량은 170%(w/w)였다.
- [0665] 실시예 B-4를, 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트니트릴 용액에서 가수분해하여 얻어진 용액의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 해석함으로써, 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것이 확인할 수 있었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올의 결합잔기의 비는 0.09였다.
- [0666] 이들의 값으로부터, 실시예 B-3의 총 분자량은 4,001로 산출되었다.
- [0667] 이것으로부터, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 50.0%이다.
- [0668] 또한, 실시예 B-3의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 125,125cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 7,195cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와 의 상대비율은 16.9배였다. 체적 평균입경은 11nm (기기 A, 5mg/ml)였다.
- [0669] [실시예 B-5]
- [0670] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)-폴리글루타민산(12 중합체) 블록 공중합체의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 결합체의 합성.
- [0671] 합성예 9에서 얻어진 공중합체 9(1500mg) 및 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 (Shanghai Haoyuan Chemexpress 사제, 393mg)을 이용해 실시예 B-1에 기재의 방법에 준하여 표기의 레조르시놀류 결합 블록 공중합체(실시예 B-5)를 얻었다.
- [0672] 실시예 B-5를 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리를 행하고, 유리한 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올을 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 그의 함유량을 구했다. 그 결과, 실시예 B-5에서의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 함유량은 127%(w/w)였다.
- [0673] 실시예 B-5를, 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트니트릴 용액에서 가수분해하여 얻어진 용액의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 해석함으로써, 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것이 확인할 수 있었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올의 결합잔기의 비는 0.34였다.
- [0674] 이들의 값으로부터, 실시예 B-5의 총 분자량은 4,409로 산출되었다.
- [0675] 이것으로부터, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 45.4%이다.
- [0676] 또한, 실시예 B-5의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 50,425cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 7,195cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와 의 상대비율은 6.8배였다. 체적 평균입경은 14nm(기기 B, 5mg/ml)였다.
- [0677] [실시예 B-6]
- [0678] 폴리에틸렌글리콜(5킬로달톤)-폴리글루타민산(10 중합체) 블록 공중합체의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-

5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 결합체의 합성.

- [0679] 합성예 3에서 얻어진 공중합체 3(953mg) 및 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 (ShanghaiHaoyuan Chemexpress 사제, 250mg)을 이용해 실시예 B-1에 기재의 방법에 준하여 표기의 레조르시놀류 결합 블록 공중합체(실시예 B-6)를 얻었다.
- [0680] 실시예 B-6을 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리를 행하고, 유리한 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올을 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 그의 함유량을 구했다. 그 결과, 실시예 B-6에서의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 함유량은 173%(w/w)였다.
- [0681] 실시예 B-6을, 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트나이트릴 용액에서 가수분해하여 얻어진 용액의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 해석함으로써, 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것이 확인할 수 있었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올의 결합잔기의 비는 0.23이었다.
- [0682] 이들의 값으로부터, 실시예 B-6의 총 분자량은 7,724로 산출되었다.
- [0683] 이것으로부터, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 64.7%이다.
- [0684] 또한, 실시예 B-6의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 88,115cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 7,195cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와의 상대비율은 11.9배였다. 체적 평균입경은 12nm(기기 A, 5mg/ml)였다.
- [0685] [비교예 B-1]
- [0686] 폴리에틸렌글리콜(12킬로달톤)-폴리글루타민산(25 중합체) 블록 공중합체의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 결합체의 합성.
- [0687] 합성예 4에서 얻어진 공중합체 4(2300mg) 및 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 (Shanghai Haoyuan Chemexpress 사제, 557mg)을 이용해 실시예 B-1에 기재의 방법에 준하여 표기의 Ganetespib 결합 블록 공중합체(비교예 B-1)를 얻었다.
- [0688] 비교예 B-1을 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리를 행하고, 유리한 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올을 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 그의 함유량을 구했다. 그 결과, 실시예 B-1에서의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 함유량은 141 %(w/w)였다.
- [0689] 비교예 B-1을, 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트나이트릴 용액에서 가수분해하여 얻어진 용액의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 해석함으로써, 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카르복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것이 확인할 수 있었다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올의 결합잔기의 비는 0.13이었다.
- [0690] 이들 값으로부터, 비교예 B-1의 총 분자량은 17,311로 산출되었다.
- [0691] 이것으로부터, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 질량 함유율은 69.3%이다.
- [0692] 또한, 비교예 B-1의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 294,722cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 7,195cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와의 상대비율은 41.0배였다. 체적 평균입경은 25nm(기기 A, 1mg/ml)였다.
- [0693] [비교예 B-2]
- [0694] 폴리에틸렌글리콜(12킬로달톤)-폴리글루타민산(25 중합체) 블록 공중합체의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 및 BODIPY-TR결합체의 합성.
- [0695] 합성예 4에서 얻어진 공중합체 4(170mg), 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-

1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 · (ShanghaiHaoyuan Chemexpress 사제, 41mg) 및 BODIPY-TR Cadaverine · HCl Life Technology 사제, 6mg)을 이용해 실시예 B-2에 기재의 방법에 준하여 표기의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 결합 블록 공중합체(비교예 B-2)를 얻었다.

[0696] 비교예 B-2를 1N 수산화나트륨 수용액을 이용해 가수분해 처리를 행하고, 유리한 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올을 고속액체크로마토그래피(HPLC)에서 정량하여 그의 함유량을 구했다. 그 결과, 실시예 1에서의 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 함유량은 14.2%(w/w)였다.

[0697] 비교예 B-2를, 중수산화나트륨을 포함한 중수-중아세트나이트릴 용액에서 가수분해하여 얻어진 용액의 ¹H-NMR 스펙트럼을 해석함으로써, 폴리글루타민산 세그먼트의 측쇄 카복실기가 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기가 결합하고 있는 것이 확인할 수 있었다. ¹H-NMR 스펙트럼의 적분 비로부터, 이소프로필아미노카르보닐이소프로필아미노기와 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올의 결합잔기의 비는 0.39였다.

[0698] 비교예 B-2의 BODIPY-TR결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정한 반응 용액 중의 BODIPY-TR의 소비율로부터 1.0 분자였다. 따라서, 비교예 B-2의 총BODIPY-TR분자량은 334로 산출되었다.

[0699] 이들 값으로부터, 비교예 B-2의 총 분자량은 18, 171로 산출되었다.

[0700] 이것으로부터, 비교예-2에서의 BODIPY-FL의 함유량은 2.8질량%, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 함유량은 66.0질량%이다.

[0701] 비교예 B-2는 비교예 B-1의 형광 표지체로서 후기의 분포시험에 이용했다.

[0702] [시험예 B-1] 종양 및 신장내 분포 시험

[0703] BALB/c 누드 마우스의 피하 이식으로 계대한 사람 췌장암 BxPC3의 종양피를, 약 3mm각의 블록으로 해, 투관침을 이용해 누드 마우스의 등측부 피하에 이식했다. 실시예 B-2 및 비교예 B-2를 각각 BODIPY환산량 5mg/kg의 농도로 5% 포도당 주사액에 용해하고, 각 용해액을 동량 혼합하고, 정맥에 단회 투여했다. 투여 1시간 후에 누드 마우스를 이소플루란 마취하에서 탈혈하고, 적출한 종양 조직 및 신장의 동결 포매 절편을 제작해, 형광을 관찰했다. 결과를 도 3에 나타낸다.

[0704] 시험예 B-1의 결과, 실시예 B-2의 투여 예는 종양 절편의 관찰에서 조직 절편의 광역에서 형광의 시그널이 관찰되었다. 이것으로부터, 실시예 B-2의 블록 공중합체는 종양 조직에 집적하고, 또한 종양 조직 내부에까지 침투하는 것이 확인되었다. 이것에 대해, 비교예 B-2는 종양 외각 부는 형광이 관찰되는 것의 조직 중심부분에는 형광 시그널은 인정되지 않고, 블록 공중합체가 종양 조직 전체에 약제를 도달되어 있지 않은 것이 나타났다.

[0705] 또 신장에서, 실시예 B-2는 혈관내 및 요세관에 형광이 관찰되었다. 한편, 비교예 B-2는 혈관내 이외에서는 형광이 보이지 않았다.

[0706] 이상의 것으로부터, 실시예 B-2의 블록 공중합체는 종양 조직 심부를 포함해 종양 조직 집적성을 가지는 것에 수반하여, 신장 배설 가능한 물성이고, 장기간에 걸쳐 체내 체류성을 제어되어 있는 것이 나타났다.

[0707] [시험예 B-2] 비담양 마우스에 대한 혈액 독성 시험

[0708] [약제 투여]

[0709] 실시예 B-1 및 비교예 B-1을 5% 포도당 주사액에 용해하고, 투여 당일의 측정 체중을 기본으로, 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 환산 75mg/kg의 용량을, 수컷 5주령의 ICR 마우스(Cr1:CD1(ICR), 일본 찰스 · 리버주식회사)에 꼬리 정맥내 단회 투여했다. 대조군으로서 5% 포도당 주사액을 꼬리 정맥내 단회 투여했다.

[0710] [혈액학적 검사]

[0711] 각 화합물 투여 3 및 14일 후에, 무마취하에서 쇄골하정맥으로부터 26G주사바늘을 부착한 1ml 디스포저블 주사통을 이용해 채혈했다. 주사통에는 미리 EDTA-2K 용액을 약 3 μ l 첨가해 놓고, 채취한 혈액과 충분히 혼합하여 분석 시료로 했다. 혈액시료를 혈구 분석 장치 XT-2000iV(시스맥스가부시키가이샤)를 이용하여 혈구 분석을 행

했다. 투여 3일 후의 혈소판 수를 표 4에 나타냈다.

표 4

[0712] 혈액학적 검사(혈소판) 결과

약제	혈소판 수*
5% 포도당 주사액	128±13.7
실시예 B-1	54.6±6.6
비교예 B-1	9.8±3.5

[0713] * 투여 후 3일째의 75mg/kg 처치 군의 혈소판 수($\times 10^4/\mu\text{l}$)

[0714] 혈액학적 검사 결과, 비교예 B-1은 투여 3일 후에 혈소판 수를 저하시키고 있어 혈액 독성의 지체화가 인정되었다. 이것에 대해, 본 발명의 실시예 B-2의 화합물은 투여 후 3일 시점에서 혈소판 수의 현상이 비교예 B-1보다 억제되고 있어 혈액 독성의 지체화가 경도이다.

[0715] 비교예 B-1은 분자량이 18킬로달톤의 화합물이다. 한편, 실시예 B-1은 분자량이 4킬로달톤으로 작다. 이상의 결과로부터, 레조르시놀 유도체 결합 고분자 유도체의 혈액 독성의 지체화는 분자량과 상관하는 것으로 생각된다. 따라서, 분자량이 15킬로달톤 이하의 레조르시놀류 결합 고분자 유도체로 하는 것으로, 혈액 독성의 지체화를 회피한 항종양제를 제공할 수가 있는 것이 나타났다.

[0716] [시험예 B-3] 사람 결장암 및 사람 유방암 이식 마우스에 대한 항종양효과

[0717] BALB/c 누드 마우스의 피하 이식으로 계대한 사람 결장암 Co1-5-JCK 및 Co-3-KIST 및 SCID 마우스의 피하 이식으로 계대한 사람 유방암 MC-19-JCK의 종양괴를, 약 3mm각의 블록으로 하고, 투관침을 이용해 누드 마우스 또는 SCID 마우스의 등측부 피하에 각각 이식했다. 종양이식 후, 평균 종양 체적이 약 150mm³ 이상이 된 시점에서 군 나누기를 행했다.

[0718] 실시예 B-1 및 비교예 B-1을 5% 포도당 주사액에 용해하고, 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 환산 75,50mg/kg를, 꼬리 정맥에 단회 투여했다.

[0719] 또한, 대조약으로서 4-이소프로필-6-(4-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤젠-1,3-디올 (Ganetespib)을 DMSO에 용해한 후에, 크레모포르 RH40 5% 포도당액(1:4)의 혼합액으로 10배에 희석해, 150mg/kg를 꼬리 정맥에 단회 투여했다.

[0720] 투여 개시일 종양 체적으로부터 상대 종양 체적을 구해 항종양효과의 지표로 했다. 또, 종양 체적은 종양의 장경(L: mm) 및 단경(W: mm)을 측정하여, $(L \times W^2)/2$ 의 계산식으로 산출했다. 결과를 도 4, 도 5, 도 6에 나타냈다.

[0721] 실시예 B-1은 비교예 B-1에 비하여, 동일 투여량으로 어느 종양 피하 모델에 있어서도, 보다 뛰어난 효과를 나타냈다. 시험예 B-1의 결과로부터, 실시예 B-1은 종양 조직 이행성, 그리고 종양 심부 침투성을 가지는 것을 알았다. 따라서, 이들의 종양 조직에서의 약물 동태의 차이가, 항종양효과의 증강 작용에 기인한 것으로 생각된다.

[0722] [합성예 10]

[0723] 폴리에틸렌글리콜- α , β -폴리아스파르트산 블록 공중합체(폴리에틸렌글리콜 분자량 2킬로달톤, 폴리아스파르트산 중합수 12.5; 공중합체 10)의 합성.

[0724] 한쪽 말단이 메톡시기이고, 다른 쪽 말단이 3-아미노프로필기인 폴리에틸렌글리콜(SUNBRIGHT MEPA-20H, 니치유 사제, 평균 분자량 2킬로달톤, 20.09)을 DMSO (400ml)에 용해한 후, γ -벤질 L-아스파르트산 N-카르복실산 무수물(29.89, 12당량)을 가하고, 32.5℃로 20시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(3,200ml) 및 에탄올(800ml) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 3시간 교반했다. 그 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 중합물(31.2g)을 얻었다.

[0725] 얻어진 중합물(30.09)을 DMF (300ml)에 용해해, 무수 아세트산(7.3ml)를 가하고, 35℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(2,700ml) 및 에탄올(300ml) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시간 교

받았다. 그 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 아세틸화 폴리머(26.6g)을 얻었다.

- [0726] 얻어진 아세틸화 폴리머(25.0g)을 MeCN(500ml)에 용해한 후, 0.2궤정의 수산화나트륨(500ml)을 가하고, 23℃에서 3시간 가수분해를 행했다. 반응액에 2궤정의 염산을 가하고, 중화한 후, 감압 농축에서 아세토니트릴을 제거 후, 에틸아세테이트(500ml)을 이용하고 농축액을 3회 세정했다. 수층을 감압 농축 후, 1궤정의 수산화나트륨 수용액에서 용해액의 pH를 11.0로 조정하고, 식염(50 g)을 첨가한 후, 분배 흡착 수지 칼럼크로마토그래피, 이어서 이온칼럼크로마토그래피를 이용하여 정제하고, 용출한 용액을 감압 농축한 후, 동결건조 해, 폴리에틸렌글리콜-폴리아스파르트산 블록 공중합체(공중합체 10, 13.0g)를 얻었다.
- [0727] 공중합체 10은 0.1N 수산화칼륨을 이용한 적정법에 의해, 아스파르트산의 중합수는 12.5로 산출했다.
- [0728] 또한, 합성에 10의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 2,179cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 7,305cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와와의 상대비율은 0.3배였다.
- [0729] [합성에 11]
- [0730] 폴리에틸렌글리콜- α -폴리아스파르트산 블록 공중합체(폴리에틸렌글리콜 분자량 5킬로달톤, 폴리아스파르트산 중합수 20.0; 공중합체 11)의 합성.
- [0731] 한쪽 말단이 메톡시기이고, 다른 쪽 말단이 3-아미노프로필기인 폴리에틸렌글리콜(SUNBRIGHT MEPA-50H, 니치유 사제, 평균 분자량 5킬로달톤)과 γ -벤질 L-아스파르트산 N-카르복실산 무수물을 이용해 합성에 2에 기재의 방법에 준하여, 표기의 폴리에틸렌글리콜- α -폴리아스파르트산 블록 공중합체(공중합체 11)를 얻었다.
- [0732] 공중합체 11은 0.1N 수산화칼륨을 이용한 적정법에 의해, 아스파르트산의 중합수는 20.0로 산출했다.
- [0733] [합성에 12]
- [0734] 폴리에틸렌글리콜- α , β -폴리아스파르트산 블록 공중합체(폴리에틸렌글리콜 분자량 12킬로달톤, 폴리아스파르트산 중합수 23. 8; 공중합체 12)의 합성.
- [0735] 한쪽 말단이 메톡시기이고, 다른 쪽 말단이 3-아미노프로필기인 폴리에틸렌글리콜(SUNBRIGHT MEPA-12K, 니치유 사제, 평균 분자량 12킬로달톤 75.0g)을 DMSO (1430ml)에 용해한 후, γ -벤질 L-아스파르트산 N-카르복실산 무수물(45.0g, 29당량)을 가하고, 32℃에서 하룻밤 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(12L) 및 에탄올(3L) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시간 교반했다. 그 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 중합물(106.0g)을 얻었다.
- [0736] 얻어진 중합물(105.0g)을 DMF (1050ml)에 용해하고, 무수 아세트산(3.3ml)를 가하고, 35℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(2,945ml) 및 에탄올(1050ml) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시간 교반했다. 그 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 아세틸화 폴리머(103.0g)를 얻었다.
- [0737] 얻어진 아세틸화 폴리머(100.0g)를 아세토니트릴(2L)에 용해한 후, 0.2궤정의 수산화나트륨(2L)을 가하고, 23℃에서 3시간 가수분해를 행했다. 반응액에 2 궤정 염산을 가하고, 중화한 후, 감압 농축에서 아세토니트릴을 제거 후, 에틸아세테이트(2L)을 이용하고 농축액을 3회 세정했다. 수층을 감압 농축 후, 1궤정의 수산화나트륨 수용액으로 용해액의 pH를 11.0로 조정하고, 식염(100g)을 첨가한 후, 분배 흡착 수지 칼럼크로마토그래피, 이어서 이온교환수지칼럼크로마토그래피를 이용해 정제하고, 용출한 용액을 감압 농축한 후, 동결건조하여 폴리에틸렌글리콜-폴리아스파르트산 블록 공중합체(공중합체 12, 75.4g)를 얻었다.
- [0738] 공중합체 12는 0.1N 수산화칼륨을 이용한 적정법에 의해, 아스파르트산의 중합수는 23.8로 산출했다.
- [0739] [실시에 C-1]
- [0740] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)- α , β -폴리아스파르트산(12.5중합체) 블록 공중합체의 카바지탁셀(CBZ) 및 n-부틸아민 결합체의 합성.
- [0741] 합성에 10에서 얻어진 공중합체 10(707.6mg) 및 카바지탁셀(CBZ 572.2mg)을 N-메틸피롤리돈(NMP 19.5ml)에 용해하고, n-부틸아민(125 μ l), 디메틸아미노피리딘(DMAP 154.9mg), 디이소프로필카르보디이미드(DIPCI 911 μ l)를 가하고, 25℃에서 19시간 교반했다. 그 후, DIPCI (228 μ l)를 추가하고, 다시 6시간 교반했다. 반응액에 에틸아세테이트(20ml)을 가한 후, 디이소프로필에테르(1560ml)에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 생성물(950mg)을 얻었다. 얻어진 생성물을 아세토니트릴/물(50/50(v/v), 140ml)에 용해한 후, 이온교환수지를 가하고, 5℃에서 30분간 교반했다. 이온교환수지를 여과한

후에 아세트니트릴을 감압하 증류하고, 동결건조하여 표기의 탁산류 결합 고분자 유도체(실시에 C-1, 930mg)를 얻었다.

[0742] 실시예 C-1의 CBZ 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 CBZ의 소비율로부터 1.3분자였다. 따라서, 실시예 C-1의 총 CBZ 분자량은 1,087로 산출되었다.

[0743] 실시예 C-1의 n-부틸아민 결합량은 n-부틸아민의 투입량이 모두 반응했다고 가정하면, 6.2분자였다. 따라서, 실시예 C-1의 총 n-부틸아민 분자량은 453으로 산출되었다.

[0744] 이들의 값으로부터, 실시예 C-1의 총 분자량은 5,516으로 산출되었다.

[0745] 이것으로부터, 실시예 C-1에서의 CBZ의 함유량은 19.7 질량%, n-부틸아민의 함유량은 8.2질량%, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 함유량은 36.3질량%이다.

[0746] 또한, 실시예 C-1의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 13,018cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 4,368cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와와의 상대비율은 3.0배였다. 체적 평균입경은 6.3nm(기기 A, 1mg/ml)였다.

[0747] [실시예 C-2]

[0748] 폴리에틸렌글리콜(5킬로달톤)- α -폴리아스파르트산(20.0 중합체) 블록 공중합체의 카바지탁셀(CBZ) 결합체의 합성.

[0749] 합성예 11에서 얻어진 공중합체 11(1.50g) 및 카바지탁셀(CBZ, 342mg)을nmP(31ml)에 용해하고, 디메틸아미노피리딘(DMAP 250mg), 디이소프로필카르보다이미드(DIPCI, 1468 μ l)를 가하고, 20℃에서 21시간 교반했다. 그 후, DIPCI(367 μ l)를 추가하고, 다시 5시간 교반했다. 반응액에 에틸아세테이트(31ml)을 가한 후, 디이소프로필에테르(1260ml) 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 생성물(1.71g)을 얻었다. 얻어진 생성물을 아세트니트릴/물(50/50(v/v), 80ml)에 용해한 후, 이온교환수지를 가하고, 5℃에서 30분간 교반했다. 이온교환수지를 여과한 후, 아세트니트릴을 감압하 증류하고, 동결건조함으로써 표기의 탁산류 결합 고분자 유도체(실시에 C-2, 1.58g)를 얻었다.

[0750] 실시예 C-2의 CBZ 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 CBZ의 소비율로부터 1.6분자였다. 따라서, 실시예 C-2의 총 CBZ 분자량은 1,337로 산출되었다.

[0751] 이들의 값으로부터, 실시예 C-2의 총 분자량은 10,970로 산출되었다.

[0752] 이것으로부터, 실시예 C-2에서의 CBZ의 함유량은 12.2질량%, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 함유량은 45.6질량%이다.

[0753] 또한, 실시예 C-2의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 10,382cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 4,187cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와와의 상대비율은 2.5배였다. 체적 평균입경은 10nm (기기 B, 1mg/ml)였다.

[0754] [실시예 C-3]

[0755] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)- α , β -폴리아스파르트산(12.5 중합체) 블록 공중합체의 카바지탁셀(CBZ) 및 n-부틸아민 및 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온 결합체의 합성.

[0756] 합성예 10에서 얻어진 공중합체 10(205.6mg) 및 카바지탁셀(CBZ, 166.3mg) 및 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온(5.1mg)를 NMP (5.7ml)에 용해하고, n-부틸아민(36 μ l), 디메틸아미노피리딘(DMAP, 45.0mg), 디이소프로필카르보다이미드(DIPCI, 265 μ l)를 가하고, 20℃에서 17.5시간 교반했다. 그 후, DIPCI(66 μ l)를 추가하고, 다시 4.5시간 교반했다. 반응액에 에틸아세테이트(5.5ml)를 가한 후, 디이소프로필에테르(440ml) 중에 10분간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 생성물(300mg)을 얻었다. 얻어진 생성물을 아세트니트릴/물(50/50(v/v), 20ml)에 용해한 후, 이온교환수지를 가하고, 5℃에서 30분간 교반했다. 이온교환수지를 여과한 후에 아세트니트릴을 감압하 증류하고, 동결건조함으로써 표기의 탁산류 결합 고분자 유도체(실시에 C-3, 270.9mg)를 얻었다.

[0757] 실시예 C-3의 CBZ 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 CBZ의 소비율로부터 1.7 분자였다. 따라서, 실시예 C-3의 총 CBZ 분자량은 1,421로 산출되었다.

[0758] 실시예 C-3의 n-부틸아민 결합량은 n-부틸아민의 투입량이 모두 반응했다고 가정하면, 6.2분자였다. 따라서, 실

시에 C-3의 총 n-부틸아민 분자량은 453인 것으로 산출되었다.

- [0759] 실시예 C-3의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노) 15H-벤조[a]페녹사진-5-온 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온의 소비율로부터 0.23분자였다. 따라서, 실시예 C-3의 총 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온 분자량은 87로 산출되었다.
- [0760] 이들의 값으로부터, 실시예 C-3의 총 분자량은 5,846으로 산출되었다.
- [0761] 이것으로부터, 실시예 C-3에서의 CBZ의 함유량은 24.3질량%, n-부틸아민의 함유량은 7.8 질량%, 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온의 함유량은 1.5질량%, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 함유량은 34.2질량%이다.
- [0762] 실시예 C-3은 실시예 C-1의 형광 표지체로서 후기의 분포시험에 이용했다.
- [0763] [실시예 C-4]
- [0764] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)- α , β -폴리아스파르트산(12.5 중합체) 블록 공중합체의 카바지탁셀(CBZ) 결합체의 합성.
- [0765] 합성예 10에서 얻어진 공중합체 10(51.5mg) 및 카바지탁셀(CBZ, 30.9mg)을 N-메틸피롤리돈(NMP, 1.42ml)에 용해하고, 디메틸아미노피리딘(DMAP, 11.3mg) 및 디이소프로필카르보다이미드(DIPCI, 66 μ l)를 가하고, 25℃에서 13시간 교반했다. 그 후, DIPCI(17 μ l)를 추가하고, 다시 5시간 교반했다. 반응액에 에틸아세테이트(1.42ml)을 가한 후, 디이소프로필에테르(114ml) 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 표기의 탁산류 결합 고분자 유도체(실시예 C-4)를 얻었다.
- [0766] 실시예 C-4의 CBZ 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 CBZ의 소비율로부터 1.8분자였다. 따라서, 실시예 C-4의 총 CBZ 분자량은 1,505로 산출되었다.
- [0767] 이들의 값으로부터, 실시예 C-4의 총 분자량은 6,301로 산출되었다.
- [0768] 이것으로부터, 실시예 C-4에서의 CBZ의 함유량은 23.9질량%, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 함유량은 31.7질량%이다.
- [0769] 또한, 실시예 C-4의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 176, 886cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 7, 15 6cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와의 상대비율은 24. 7배였다. 체적 평균입경은 12nm (기기 A, 1mg/ml)였다.
- [0770] [실시예 C-5]
- [0771] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)- α , β -폴리아스파르트산(12.5중합체) 블록 공중합체의 도세탁셀(DTX) 및 4-페닐부틸아민 결합체의 합성.
- [0772] 합성예 10에서 얻어진 공중합체 10(33.4mg) 및 도세탁셀(DTX 26.1mg)을 N-메틸피롤리돈(NMP, 0.92ml)에 용해하고, 4-페닐부틸아민(6 μ l), 디메틸아미노피리딘(DMAP 7.3mg), 디이소프로필카르보다이미드(DIPCI, 43 μ l)를 가하고, 25℃에서 22시간 교반했다. 그 후, DIPCI(11 μ l)를 추가하고, 다시 6시간 교반했다. 반응액을 MWC0 2,000의 투석막으로 옮겨, 수에서 투석한 후, 동결건조함으로써 표기의 탁산류 결합 고분자 유도체(실시예 C-5, 559.6mg)를 얻었다.
- [0773] 실시예 C-5의 DTX 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 DTX의 소비율로부터 1.2분자였다. 따라서, 실시예 C-5의 총DTX 분자량은 969로 산출되었다.
- [0774] 실시예 C-5의 4-페닐부틸아민 결합량은 4-페닐부틸아민의 투입량이 모두 반응했다고 가정하면, 3.7분자였다. 따라서, 실시예 C-5의 총 4-페닐부틸아민 분자량은 552로 산출되었다.
- [0775] 이들의 값으로부터, 실시예 C-5의 총 분자량은 5,872로 산출되었다.
- [0776] 이것으로부터, 실시예 C-5에서의 DTX의 함유량은 16.5질량%, 4-페닐부틸아민의 함유량은 9.4질량%, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 함유량은 34.1질량%이다.
- [0777] 또한, 실시예 C-5의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 162,126cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 7,152cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와의 상대비율은 22.7배였다.

- [0778] [비교예 C-1]
- [0779] 폴리에틸렌글리콜(12킬로달톤)- α , β -폴리아스파르트산(23.8 중합체) 블록 공중합체의 카바지탁셀(CBZ) 결합체의 합성.
- [0780] 합성예 12에서 얻어진 공중합체 12 (1.60g) 및 카바지탁셀(CBZ 797.9mg)을 N-메틸피롤리돈(NMP 20.2ml)에 용해하고, 디메틸아미노피리딘(DMAP 35.2mg), 디이소프로필카르보디이미드(DIPCI 942 μ l)를 가하고, 15℃에서 21시간 교반했다. 그 후, DIPCI (236 μ l)를 추가하고, 다시 7시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(360ml) 및 에탄올(90ml) 혼합액 중에 1시간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 생성물(1.98g)을 얻었다. 얻어진 생성물을 아세트니트릴/물(50/50 (v/v), 80ml)에 용해한 후, 이온교환수지를 가하고, 5℃에서 30분간 교반했다. 이온교환수지를 여과한 후에 아세트니트릴을 감압하 증류하고, 동결건조함으로써 표기의 탁산류 결합 고분자 유도체(비교예 C-11.93g)를 얻었다.
- [0781] 비교예 C-1의 CBZ 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 CBZ의 소비율로부터 5.2분자였다. 따라서, 비교예 C-1의 총 CBZ 분자량은 4,347로 산출되었다.
- [0782] 이들 값으로부터, 비교예 C-1의 총 분자량은 21,377로 산출되었다.
- [0783] 이것으로부터, 비교예 C-1에서의 CBZ의 함유량은 20.3질량%, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 함유량은 56.1질량%이다.
- [0784] 또한, 비교예 C-1의 1mg/ml 수용액의 광 산란 강도는 24,804cps이고, 그때의 톨루엔 표준액의 광 산란 강도는 4,368cps였다. 따라서, 톨루엔의 광 산란 강도와의 상대비율은 5.7배였다. 체적 평균입경은 22nm (기기 A, 1mg/ml)였다.
- [0785] [비교예 C-2]
- [0786] 폴리에틸렌글리콜(12킬로달톤)- α , β -폴리아스파르트산(23.8중합체) 블록 공중합체의 카바지탁셀(CBZ) 및 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온 결합체의 합성.
- [0787] 합성예 12에서 얻어진 공중합체 12(200mg) 및 카바지탁셀(CBZ 99.7mg) 및 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온(5.2mg)을 N-메틸피롤리돈(NMP, 2.5ml)에 용해하고, 디메틸아미노피리딘(DMAP, 4.4mg), 디이소프로필카르보디이미드(DIPCI, 118 μ l)를 가하고, 20℃에서 21시간 교반했다. 그 후, DIPCI (29 μ l)를 추가하고, 다시 5시간 교반했다. 반응액을 디이소프로필에테르(18ml) 및 에탄올(4.5ml) 혼합액 중에 10분간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 석출물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 생성물(235.0mg)을 얻었다. 얻어진 생성물을 아세트니트릴/물(50/50 (v/v), 10ml)에 용해한 후, 이온교환수지를 가하고, 5℃에서 30분간 교반했다. 이온교환수지를 여과한 후에 아세트니트릴을 감압하 증류하고, 동결건조하여 표기의 탁산류 결합 고분자 유도체(비교예 C-2, 205.6mg)를 얻었다.
- [0788] 비교예 C-2의 CBZ 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 CBZ의 소비율로부터 4.3 분자였다. 따라서, 비교예 C-2의 총 CBZ 분자량은 3,594로 산출되었다.
- [0789] 비교예 C-2의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노) 15H-벤조[a]페녹사진-5-온 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온의 소비율로부터 1.0분자였다. 따라서, 비교예 C-2의 총 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온 분자량은 377로 산출되었다.
- [0790] 이들 값으로부터, 비교예 C-2의 총 분자량은 20,988로 산출되었다.
- [0791] 이것으로부터, 비교예 C-2에서의 CBZ의 함유량은 17.1질량%, 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온의 함유량은 1.8질량%, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 함유량은 57.2질량%이다.
- [0792] 비교예 C-2는 비교예 C-1의 형광 표지체로서 후기의 분포시험에 이용했다.
- [0793] [비교예 C-3]
- [0794] 폴리에틸렌글리콜(2킬로달톤)- α , β -폴리아스파르트산(12.5 중합체) 블록 공중합체의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온 결합체의 합성.
- [0795] 합성예 10에서 얻어진 공중합체 10(205.7mg) 및 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온

(5.1mg)을N-메틸피롤리돈(NMP, 5.7ml)에 용해하고, 디메틸아미노피리딘(DMAP, 45.0mg), 디이소프로필카르보디이미드(DIPCI, 265 μ l)를 가하고, 20℃에서 18.5시간 교반했다. 그 후, DIPCI (66 μ l)를 추가하고, 다시 2.5시간 교반했다. 반응액을 MWC0 10,000의 투석막으로 옮겨, 수에서 투석 후, 동결건조함으로써 표기의 타산류 결합 고분자 유도체(비교예 C-3, 247.7mg)를 얻었다.

[0796] 비교예 C-3의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온 결합량은 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 반응 용액 중의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온의 소비율로부터 0.3 분자였다. 따라서, 비교예 C-3의 총 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온 분자량은 113으로 산출되었다.

[0797] 이들 값으로부터, 비교예 C-3의 총 분자량은 5,126로 산출되었다.

[0798] 이것으로부터, 비교예 C-3에서의 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온의 함유량은 2.2질량%, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트의 함유량은 39.0질량%이다.

[0799] 비교예 C-3은 비회합성이고, 공중합체 12의 형광 표지체로서 후기의 분포시험에 이용했다.

[0800] [시험예 C-1] 종양내 및 신장내 분포 시험

[0801] BALB/c 누드 마우스의 피하 이식으로 계대한 사람 췌장암 BxPC3의 종양괴를 약 3mm각의 블록으로 해, 투관침을 이용해 누드 마우스의 등측부 피하에 이식했다. 실시예 C-3, 비교예 C-2 및 비교예 C-3을 각각 5% 포도당 주사액에 용해하고, 2-(2-아미노에톡시)-9-(디에틸아미노)-5H-벤조[a]페녹사진-5-온 환산량 5mg/kg으로, 각각 정맥에 단회 투여했다. 투여 1시간 후에 마우스를 이소플루란 마취하에서 탈혈하고, 적출한 종양 및 신장의 동결 포매 절편을 제작해, 형광을 관찰했다. 결과를 도 7에 나타낸다.

[0802] 시험예 C-1의 결과, 실시예 C-3은 종양 절편의 광역에서 형광의 시그널이 관찰되었다. 이것으로부터, 실시예 C-3의 블록 공중합체는 종양 조직으로 이행하여 집적함과 함께, 종양 조직의 심부에까지 침투할 수 있는 것이 나타났다. 이것에 대해, 비교예 C-2 및 C-3은 종양 외연부에서 형광 시그널이 관찰되었지만, 종양 조직 침투성도 확인되지 않고, 종양 조직 이행성 및 집적성은 낮은 결과였다.

[0803] 또한, 신장에서, 실시예 C-3 및 비교예 C-3은 요세관에 형광이 관찰되었다. 한편, 비교예 C-2는 혈관내 이외에서는 형광이 인정되지 않았다. 이것으로부터, 실시예 C-3은 비교예 C-2와 비교해, 신속하게 신장 배설을 받을 수가 있는 물질인 것이 나타났다.

[0804] 수용액에서의 광 산란 강도로 나타나는 분석 치가 2배 미만이고, 또한 분자량이 15킬로달톤 미만인, 비회합성의 비교예 C-3의 블록 공중합체는 신속하게 신장 배설을 받지만 종양에의 집적 성이 낮은 결과였다. 수용액에서의 광 산란 강도로 나타나는 분석 치가 2배 이상이고, 분자량이 15킬로달톤에서 큰 비교예 C-2의 타산류 결합 블록 공중합체는 신장 배설을 받지 않지만 종양에의 집적성이 실시예 C-3보다 낮은 결과였다. 수용액에서의 광 산란 강도로 나타나는 분석 치가 2배 이상이고, 분자량이 15킬로달톤 이하로 하는 것으로 신속하게 신장 배설을 받아 종양 집적성을 나타내는 타산류 결합 블록 공중합체를 조제할 수가 있는 것이 분명해졌다.

[0805] [시험예 C-2] 비담암 마우스에 대한 혈액 독성 시험

[0806] [약제 투여]

[0807] 실시예 C-1 및 비교예 C-1를 5% 포도당 주사액에 용해하고, 투여 당일의 측정 체중을 기본으로, 각 화합물의 최대 내용량(耐用量) 부근인 카바지탁셀 환산 60mg/kg의 용량을, 수컷 5주령의 ICR 마우스(Cr1:CD1(ICR), 일본 찰스·리버 주식회사)에 꼬리 정맥내 단회 투여했다. 대조군으로서 5% 포도당 주사액을 꼬리 정맥내 단회 투여했다.

[0808] 실시예 C-1 및 비교예 C-1의 화합물은 소정의 카바지탁셀 농도가 되도록 각 화합물의 카바지탁셀 함량으로 보정해 산출한 필요량을 폴리프로필렌제 원심관에 칭량하여 넣고, 5% 포도당 주사액을 가하고, 빙수에서 초음파를 조사하면서 용해했다.

[0809] 또한, 대상 약으로서 카바지탁셀을, 소정 농도의 20배의 농도가 되도록 산출한 필요량을 폴리프로필렌제 원심관에 칭량하여 넣고, 무수 에탄올을 가하고, 용해했다. 무수 에탄올량과 등량의 폴리소르베이트 80을 가하고, 충분히 혼합한 것을 조제 원액으로 하고, 투여 직전에 조제 원액을 5% 포도당 주사액으로 10배 희석하고, 최대 비치사량인 30mg/kg를 꼬리 정맥에 단회 투여했다.

[0810] [혈액학적 검사]

[0811] 각 화합물 투여 3, 5, 7, 11, 14일 후에, 무마취하에서 쇄골 아래 정맥으로부터 26G 주삿바늘을 부착한 1ml 디스포저블 주사통을 이용해 채혈했다. 주사통에는 미리 EDTA-2K 용액을 약 3 μ l 첨가해 놓고, 채취한 혈액과 충분히 혼합하여 분석 시료로 했다. 혈액시료를 혈구 분석 장치 XT-2000iV(시스맥스가부시키가이샤)를 이용하여 혈구 분석을 행했다. 투여 5일 후의 망상 적혈구수를 표 5에 나타냈다.

표 5

[0812] 혈액학적 검사(망상 적혈구) 결과

약제	망상 적혈구수*
5% 포도당 주사액	36.09 $\pm$ 5.34
실시에 C-1	52.69 $\pm$ 13.95
비교예 C-1	18.49 $\pm$ 13.10
카바지탁셀	93.07 $\pm$ 19.21

[0813] * 투여 후 5 일째의 각 처치군에서의 망상 적혈구수($\times 10^4/\mu$ l)

[0814] 혈액학적 검사의 결과, 비교예 C-1은 투여 5일 후에 망상 적혈구수를 저하 시키고 있으며, 혈액 독성의 지체화가 인정되었다. 이것에 대해, 실시에 C-1의 화합물 및 카바지탁셀은 투여 후 5일 시점에서 망상 적혈구수가 감소하고 있지 않고, 혈액 독성의 지체화는 인정되지 않았다. 따라서 실시에C-1 및 카바지탁셀의 화합물은 혈액 독성을 지체화하고 있지 않은 것으로 고찰된다.

[0815] 비교예 C-1는 분자량이 21킬로달톤의 화합물이다. 한편, 실시에 C-1는 분자량이 5.5킬로달톤으로 작다. 이상의 결과로부터, 탄산 유도체 결합 블록 공중합체의 혈액 독성의 지체화는 분자량과 상관하는 것을 생각된다. 따라서, 분자량이 15킬로달톤 이하의 탄산 유도체 결합 블록 공중합체로 하는 것으로, 혈액 독성의 지체화를 회피한 항종양제를 조제할 수가 있다.

[0816] [시험예 C-3] 사람 췌장암이식 누드 마우스에 대한 항종양효과 시험

[0817] 누드 마우스 피하로 계대한 사람 췌장암 BxPC3의 종양괴를, 약 3mm각의 블록으로 하여 투관침을 이용해 누드 마우스의 등측부 피하에 이식했다. 종양이식 후 평균 종양 체적이 약 200mm³ 이상이 된 시점에서, 실시에 C-1, 실시에 C-2 및 비교예 C-1를 5% 포도당 주사액에 용해하고, 투여 당일의 측정 체중을 기본으로, 각 화합물의 최대내용량 부근인 카바지탁셀 환산 60mg/kg의 용량을 꼬리 정맥에 단회 투여했다.

[0818] 또한, 카바지탁셀은 폴리소르베이트 80으로 용해한 후에 등량의 무수 에탄올로 희석한 것을 조제 원액으로 하여 투여 직전에 조제 원액을 5% 포도당 주사액으로 10배 희석하고, 최대 비치사량인 30mg/kg를 꼬리 정맥에 단회 투여했다.

[0819] 투여일 및 투여 후 8일째의 종양 체적으로부터 상대 종양 체적을 구하고, 이를 항종양효과의 지표로 했다. 또, 종양 체적은 종양의 장경(L: mm) 및 단경(W: mm)을 측정하여 $(L \times W^2)/2$ 의 계산식으로, 산출했다. 결과를 표 6에 나타냈다.

표 6

[0820] 사람 췌장암 BxPC3 이식 누드 마우스에 대한 항일 증상 효과 시험 결과

약제	상대 종양 체적*
비투여	2.78 $\pm$ 1.05
실시에 C-1	0.83 $\pm$ 0.10
실시에 C-2	0.81 $\pm$ 0.17
비교예 C-1	0.78 $\pm$ 0.09
카바지탁셀	1.19 $\pm$ 0.21

- [0821] *약제 투여일의 종양체적을 1.0으로 했을 때의 투여 후 8일째의 각 처치군에서의 상대 종양체적(평균±SD)
- [0822] 시험예 C-3의 결과, 실시예 C-1, 실시예 C-2 및 비교예 C-1는 카바지탁셀과 비교하여 종양체적이 작고, 더욱 강한 종양증식 억제 작용을 나타냈다.
- [0823] [시험예 C-4] 사람 폐암 이식 nude 마우스에 대한 항종양효과 시험
- [0824] nude 마우스 피하로 계대한 사람 폐암 H460의 종양괴를 약 3mm각의 블록으로 하고, 투관침을 이용해 nude 마우스의 등측부 피하에 이식했다. 종양이식 후 평균종양 체적이 약 200mm³ 이상이 된 시점에서, 실시예 C-1, 실시예 C-2 및 비교예 C-1를 5% 포도당 주사액에 용해하고, 투여 당일의 측정 체중을 기본으로, 각 화합물의 최대 내용량 부근인 카바지탁셀 환산 60mg/kg의 용량을, 꼬리 정맥에 단회 투여했다.
- [0825] 또한, 카바지탁셀은 무수 에탄올로 용해한 후에 등량의 폴리소르베이트 80으로 희석한 것을 조제 원액으로 하여 투여 직전에 조제 원액을 5% 포도당 주사액으로 10배 희석하고, 최대 비치사량인 30mg/kg를 꼬리 정맥에 단회 투여했다.
- [0826] 투여일 및 투여 후 15 일째의 종양체적으로부터 상대 종양체적을 구하여 항종양효과의 지표로 했다. 또, 종양체적은 종양의 장경(L: mm) 및 단경(W: mm)을 계측하여 $(L \times W^2)/2$ 의 계산식으로 산출했다. 결과를 표 7에 나타냈다.

표 7

- [0827] 사람 폐암 H460 이식 nude 마우스에 대한 항종양효과 시험 결과

약제	상대 종양체적*
비투여	2.940±0.704
실시예 C-1	0.560±0.201
실시예 C-2	0.800±0.371
비교예 C-1	0.484±0.083
카바지탁셀	1.476±0.509

- [0828] *약제 투여일의 종양체적을 1.0으로 했을 때, 투여 후 15일째의 각 처치군에서의 상대 종양체적(평균±SD)
- [0829] 시험예 C-4의 결과, 실시예 C-1, 실시예 C-2 및 비교예 C-1는 카바지탁셀과 비교하여 종양체적이 작고, 더욱 강한 종양증식 억제 작용을 나타냈다.
- [0830] 시험예 C-1~C-4의 결과로부터, 본 발명의 탁산 유도체 결합 블록 공중합체는 대조약과 동등 이상의 항종양효과를 발휘하면서, 혈액 독성의 지체화도 억제하는 것이 분명하다. 따라서, 분자량 및 수용액의 광 산란 강도를 제어한 탁산 유도체 결합 블록 공중합체로 하는 것에서, 종양증식 억제 작용과 정상조직 장해작용을 괴리할 수가 있으며, 효과증강과 부작용 저감을 달성한 항종양제를 제공할 수가 있는 것이 밝혀졌다.
- [0831] 이상의 결과로부터, 폴리에틸렌글리콜 세그먼트와 폴리아미노산 세그먼트가 연결된 블록 공중합체를 약제 운반 담체로 하는 DDS화 제제에서, 당해 블록 공중합체의 분자량을 2킬로달톤 이상 15킬로달톤 이하로 제어하고, 레이저광 산란 광도법에 의한 수용액 중 물성 해석에 있어서, 수용액에서 자기 회합성 입자를 형성하는 물성으로 하는 것에서, 종래보다 체적 평균입경이 작은 나노입자 DDS 제제의 조제가 가능해지고, 이것에 의해 종래의 블록 공중합체에는 없는 약물 동태 특성을 발휘하는 것이 분명해졌다.
- [0832] 즉, 본 발명에 관한 블록 공중합체는 종양 등의 질병 표적 조직에의 조직 이행성뿐 아니라, 조직 내부에의 높은 침투성을 가지는 것이 밝혀지고, 높은 표적 조직 이행성 및 집적성을 발휘한다. 또한, 고분자 담체를 이용한 DDS화 제제는 신장 배설성이 억제되는 것이 알려져 있었지만, 본 발명에 관한 블록 공중합체는 신장 배설성을 구비하는 것이 분명해졌다. 이들의 특이한 약물 동태 특성은 당해 블록 공중합체의 분자량 및 자기 회합성에 기인하는 물성이고, 결합시키는 생리활성물질의 종류나 화학구조에 불문하고, 범용성이 있는 DDS화 제제 기술인 것이 나타났다. 이러한 약물 동태 특성은 생리활성물질을 질병 표적 조직의 심부까지 송달시켜 감작시킬 수 있기 때문에, 약리활성효과를 효율적으로 발휘시키는 것을 가능하게 한다. 또 신장 배설성을 구비하는 것으로부터, 질병 표적 조직에 분포·집적하지 않았던 당해 블록 공중합체는 신속하게 배설하기 때문에 불필요한 체내 체류성을 억제하고, 질병 표적 조직 이외의 조직에의 분포·집적을 회피하는 것으로 부작용의 발현을

경감시킬 수 있다.

[0833] 이상으로부터, 본 발명에 관한 블록 공중합체는 새로운 고분자화 DDS 제제의 개념을 도입할 수가 있는 기술이고, 각종 질병의 치료에 제공되는 의약에 적용시킴으로써 유용한 의약품을 제공할 수 있는 것이다. 특히, 국소적인 조직 질환의 치료에 이용하는 것이 바람직하고, 악성 종양질환, 염증성 질환, 감염증 질환에 대한 치료용 의약품을 적용하는 것을 가능하게 한다.

도면

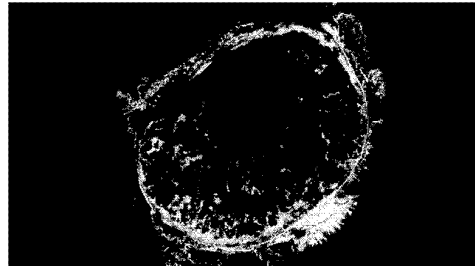
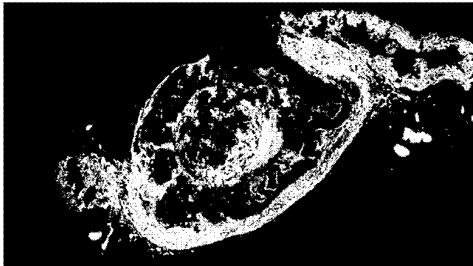
도면1

30분

실시예 A-4

비교예 A-4

종양



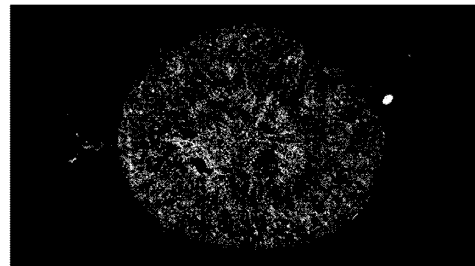
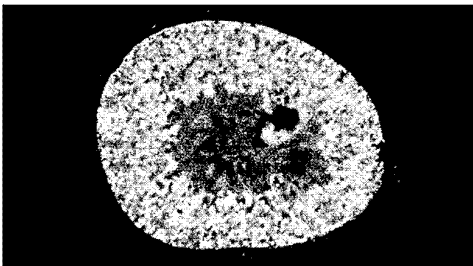
도면2

30분

실시예 A-4

비교예 A-4

신장



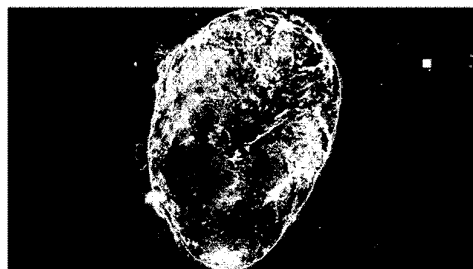
도면3

1시간

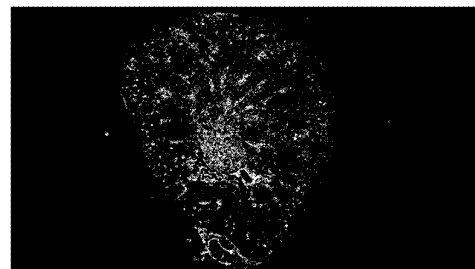
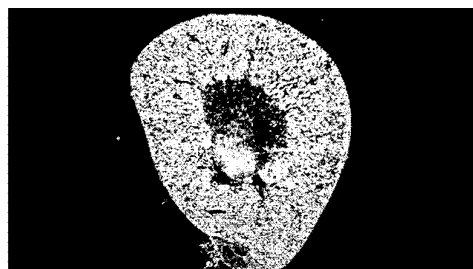
실시예 B-2

비교예 B-2

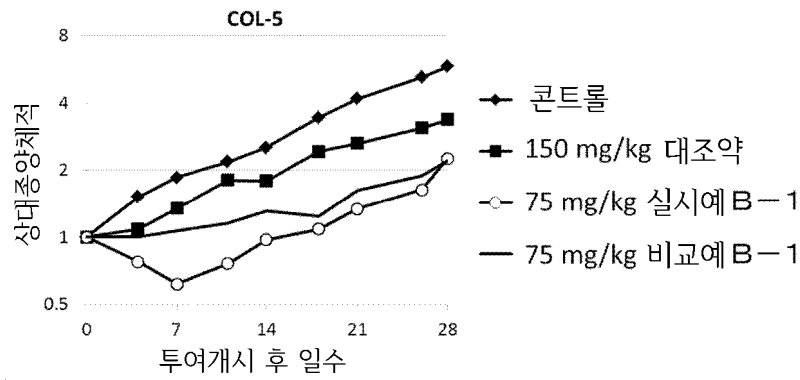
종양



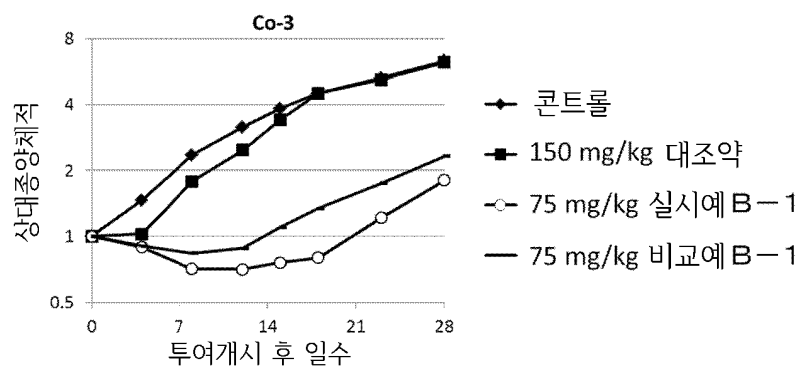
신장



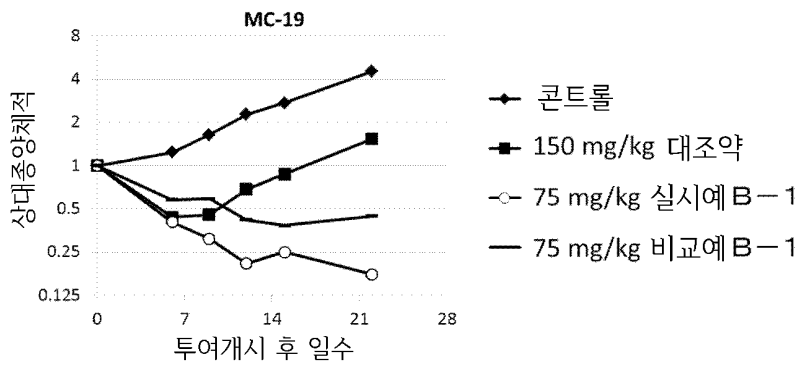
도면4



도면5



도면6



도면7

