(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0017540
(43) 공개일자 2010년02월16일

(51) Int. Cl.
A61K 47/48 (2006.01) *A61K 49/12* (2006.01)
A61K 49/18 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7025055
(22) 출원일자 2008년05월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2009년12월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/063114
(87) 국제공개번호 WO 2008/141107
국제공개일자 2008년11월20일
(30) 우선권주장
60/916,903 2007년05월09일 미국(US)

(71) 출원인
닛토덴코 가부시키가이샤
일본국 오오사카후 이바라기시 시모호즈미 1-1-2
(72) 발명자
반 상
미국 캘리포니아 92111 샌 디에고 아틀라스 스트리트 3490
송 유쳉
미국 캘리포니아 92054 오션사이드 빅 스카이 드라이브 497
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인에이아이피

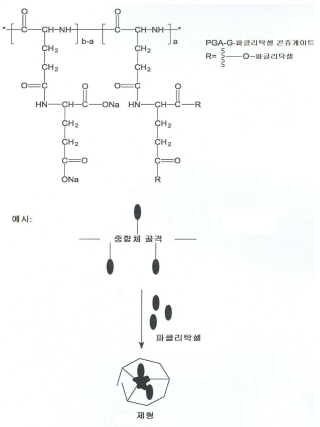
전체 청구항 수 : 총 60 항

(54) 소수성 화합물 및 폴리아미노산 콘쥬게이트를 포함하는 조성물

(57) 요 약

소수성 화합물 및 폴리아미노산 콘쥬게이트를 포함하는 다양한 조성물이 제조된다. 본원에 기술된 조성물은 다양한 약물, 바이오분자 및 이미지화제 전달 적용에 유용하다. 본 발명자들은 중합체 콘쥬게이트, 제1 소수성 약물 및 제2 소수성 약물을 포함하는 신규한 조성물을 개발하였다. 본원에 기술된 조성물의 중합체 콘쥬게이트는 다수의 제제(예: 이미지화제, 표적화제, 안정화제 및/또는 약물)에 콘쥬게이트될 수 있다. 특정 양태에서, 중합체 및 생성된 콘쥬게이트는 특정 조직(예: 종양 조직) 및/또는 특정 수용체에 우선적으로 축적되어 약물(예: 항암 약물) 및/또는 이미지화제를 신체의 특정 부위(예: 종양)에 전달하는 데 유용하다. 특정 양태에서, 본원에 기술된 중합체 및 생성된 콘쥬게이트는 나노입자를 형성하여 이를 분자 수준에서 분산시킴으로써 수성 시스템에서 약물을 효과적으로 가용화시키고 이로써 약물의 기능성 및/또는 생체이용률을 증가시킨다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

왕 싱허

미국 캘리포니아 92130 샌 디에고 토레이 블루프 드라이브 #366 12616

호우 정

미국 캘리포니아 92129 샌 디에고 스테이지 코치 플레이스 8305

펭 종링

미국 캘리포니아 92122 샌 디에고 카미노 글로리타 7882

자오 강

미국 캘리포니아 92081 비스타 사우스 멜로즈 드라이브 #54 1515

유 레이

미국 캘리포니아 92008 칼즈배드 스트라타 드라이브 3682

특허청구의 범위

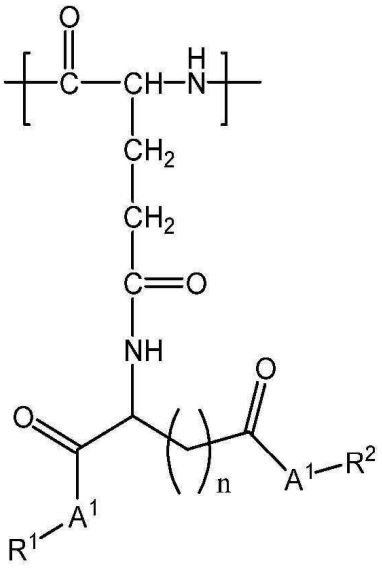
청구항 1

제1 소수성 약물, 제2 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트를 포함하는 조성물에서,

상기 중합체 콘쥬게이트가 제1 소수성 약물의 적어도 일부를 비-공유적으로 포획(entrap)하는 중합체 매트릭스를 포함하고,

상기 중합체 콘쥬게이트가 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 조성물.

[화학식 I]



상기 식에서,

n은 1 또는 2이고;

각 A^1은 독립적으로 산소 또는 NR^5(여기서, R^5는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다)이고;

R^1 및 R^2 중 적어도 어느 하나가 제2 소수성 약물을 포함하는 기이다.

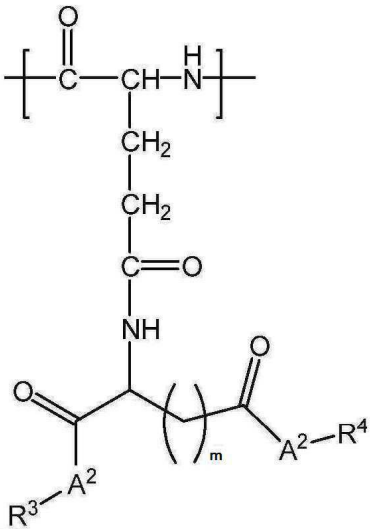
청구항 2

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 중 하나만이 제2 소수성 약물을 포함하는 그룹인 경우, R^1 및 R^2 중 나머지 하나는 수소, C_{1-10} 알킬기, C_{6-20} 아릴기, 암모늄기, 알칼리 금속, 폴리덴테이트 리간드, 보호된 산소 원자를 가진 폴리덴테이트 리간드 전구체, 표적화제 포함 그룹, 광학 이미지화제 포함 그룹, 자기 공명 이미지화제 포함 그룹, 및 안정화제 포함 그룹으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 중합체 콘쥬게이트가 화학식 II의 반복 단위를 추가로 포함하는 조성물.

[화학식 II]



상기 식에서,

m은 1 또는 2이고;

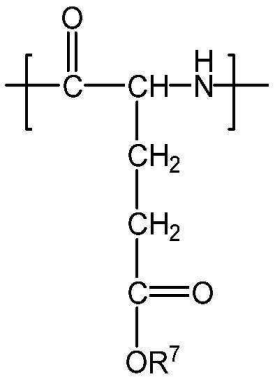
각 A^2는 독립적으로 산소 또는 NR^6(여기서, R^6는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다)이고;

R^3 및 R^4는 수소, 암모늄 및 알칼리금속으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 중합체 콘쥬게이트가 화학식 III의 반복 단위를 추가로 포함하는 조성물.

[화학식 III]



상기 식에서, R^7은 수소, 암모늄 또는 알칼리 금속이다.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 소수성 약물이 제2 소수성 약물과 상이한 화학 구조식을 갖는, 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 소수성 약물이 제2 소수성 약물과 동일한 화학 구조식을 갖는, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하나 이상의 제1 소수성 약물 및 하나 이상의 제2 소수성 약물이 항암 약물인, 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 항암 약물이 탁산, 캄프토테카 및 안트라시클린으로 이루어진 군으로부터 선택된, 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 탁산이 파클리탁셀 및 도세탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된, 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 탁산이 파클리탁셀인, 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 파클리탁셀이, 파클리탁셀의 C2'-탄소에 부착된 산소 원자에서 화학식 I의 반복 단위에 콘쥬게이트된, 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 파클리탁셀이, 파클리탁셀의 C7-탄소에 부착된 산소 원자에서 화학식 I의 반복 단위에 콘쥬게이트된, 조성물.

청구항 13

제8항에 있어서, 캄프토테카가 캄프토테신인, 조성물.

청구항 14

제8항에 있어서, 안트라시클린이 독소루비신인, 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 중합체 콘쥬게이트가, 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제2 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 1% 내지 약 50%(중량/중량) 범위의 제2 소수성 약물의 양을 포함하는, 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 소수성 약물이, 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제1 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 1% 내지 약 50%(중량/중량) 범위의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제2 소수성 약물 포함 그룹이 링커기를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 18

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 표적화제가, 아르기닌-글리신-아스파르테이트 (RGD) 펩티드, 피브로넥틴, 폴레이트, 갈락토스, 아포지방단백, 인슐린, 트란스페린, 섬유아세포 성장인자(FGF), 표피 성장인자(EGF) 및 항체로 이루어진 군으로부터 선택된, 조성물.

청구항 19

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 표적화제가, α_v,β_3-인테그린, 폴레이트, 아시알로당단백질,

저밀도 지질단백질(LDL), 인슐린 수용체, 트란스페린 수용체, 섬유아세포 성장인자(FGF) 수용체, 표피 성장인자(EGF) 수용체, 및 항체 수용체로 이루어진 군으로부터 선택된 수용체와 상호작용하는, 조성물.

청구항 20

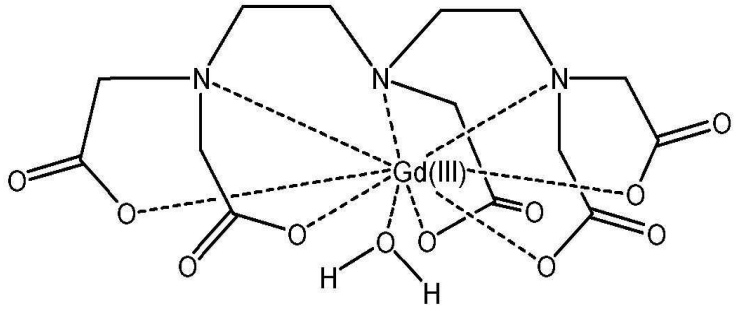
제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 광학 이미지화제가, 아크리딘 염료, 쿠마린 염료, 로다민 염료, 크산틴 염료, 시아닌 염료 및 피렌 염료로 이루어진 군으로부터 선택된, 조성물.

청구항 21

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 자기 공명 이미지화제가 Gd(III) 화합물을 포함하는, 조성물.

청구항 22

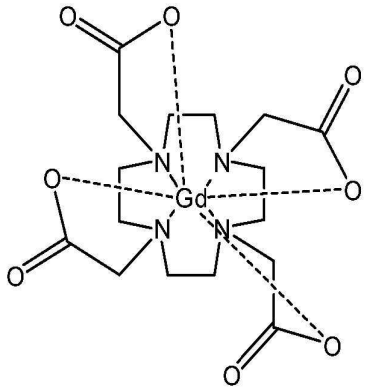
제21항에 있어서, Gd(III) 화합물이,



를 포함하는, 조성물.

청구항 23

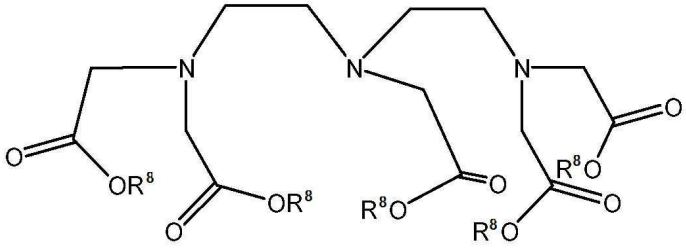
제21항에 있어서, Gd(III) 화합물이,



를 포함하는, 조성물.

청구항 24

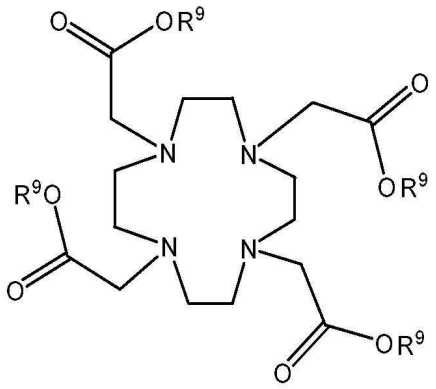
제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 폴리덴테이트 리간드가,



(여기서, 각각의 R^8이 수소, 암모늄 및 알칼리 금속으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다)를 포함하는, 조성물.

청구항 25

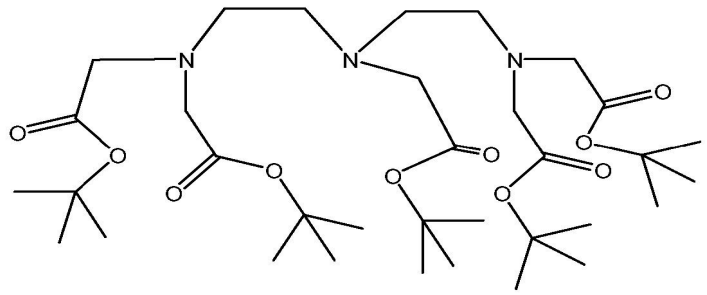
제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 폴리덴테이트 리간드가,



(여기서, 각각의 R^9가 수소, 암모늄 및 알칼리 금속으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다)를 포함하는, 조성물.

청구항 26

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 보호된 산소 원자를 갖는 폴리덴테이트 리간드 전구체가,



를 포함하는, 조성물.

청구항 27

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 안정화제가 폴리에틸렌 글리콜인, 조성물.

청구항 28

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 링커가, 표적화제 포함 그룹, 광학적 이미지화제 포함 그룹, 자기 공명 이미지화제 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 전구체 포함 그룹 및 안정화제 포함 그룹으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 그룹을 화학식 I의 반복 단위에 부착시키는, 조성물.

청구항 29

제2항 내지 제28항 중 어느 하나의 항에 있어서, 알칼리 금속이 나트륨인, 조성물.

청구항 30

제3항 내지 제29항 중 어느 하나의 항에 있어서, n 및 m 중 적어도 어느 하나가 1인, 조성물.

청구항 31

제3항 내지 제29항 중 어느 하나의 항에 있어서, n 및 m 중 적어도 어느 하나가 2인, 조성물.

청구항 32

중합체 콘쥬게이트를 용매에 적어도 부분적으로 용해시키는 단계; 및

적어도 부분적으로 용해된 중합체 콘쥬게이트를 제1 소수성 약물과 혼합하여 혼합물을 형성시키는 단계를 포함

하는, 제1항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 제조 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 혼합물을 건조시켜 건조 형태의 조성물을 형성시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 혼합이 제1 소수성 약물 용액을 적어도 부분적으로 용해된 중합체 콘쥬게이트와 혼합하여 혼합물을 형성시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 유효량을 이의 투여가 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 질병의 치료 또는 개선 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 질환 또는 질병이, 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양, 난소 종양, 전립선 종양 및 흑색 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 질환 또는 질병이, 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 유효량을 이의 투여가 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 질병의 진단 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 질환 또는 질병이, 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양, 난소 종양, 전립선 종양 및 흑색 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 질환 또는 질병이, 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 유효량을 조직의 일부와 접촉시키는 것을 포함하는, 조직의 일부를 이미지화하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 조직이, 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양 및 난소 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된 종양 유래인, 방법.

청구항 43

제35항 내지 제42항 중 어느 하나의 항에 있어서, 중합체 콘쥬게이트가 정맥 내로 투여되는, 방법.

청구항 44

질환 또는 질병의 치료용 또는 개선용 의약품 제조를 위한, 제1항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 용도.

청구항 45

제44항에 있어서, 질환 또는 질병이, 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양, 난소 종양, 전립선 종양 및 흑색 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된, 용도.

청구항 46

제44항에 있어서, 질환 또는 질병이, 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된, 용도.

청구항 47

질환 또는 질병 진단용 의약품 제조를 위한, 제1항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 용도.

청구항 48

제47항에 있어서, 질환 또는 질병이, 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양, 난소 종양, 전립선 종양 및 흑색 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된, 용도.

청구항 49

제47항에 있어서, 질환 또는 질병이, 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된, 용도.

청구항 50

조직의 일부를 이미지화하는 의약품 제조를 위한, 제1항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 용도.

청구항 51

제50항에 있어서, 조직이, 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양 및 난소 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된 종양 유래인, 용도.

청구항 52

제44항 내지 제51항 중 어느 하나의 항에 있어서, 중합체 콘쥬게이트가 정맥내로 투여되는 용도.

청구항 53

제1항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 있어서, 질환 또는 질병의 치료 또는 개선을 위한, 조성물.

청구항 54

제53항에 있어서, 질환 또는 질병이, 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양, 난소 종양, 전립선 종양 및 흑색 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된, 조성물.

청구항 55

제53항에 있어서, 질환 또는 질병이, 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된, 조성물.

청구항 56

제1항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 있어서, 질환 또는 질병 진단을 위한 조성물.

청구항 57

제56항에 있어서, 질환 또는 질병이, 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양, 난소 종양, 전립선 종양 및 흑색 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된, 조성물.

청구항 58

제56항에 있어서, 질환 또는 질병이, 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된, 조성물.

청구항 59

제1항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조직의 일부를 이미지화하기 위한 조성물.

청구항 60

제59항에 있어서, 조직이 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양 및 난소 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된 종양 유래인, 조성물.

명 세 서

[0001] 본 출원은 2007년 5월 9일에 출원되고 발명의 명칭이 "소수성 화합물 및 폴리아미노산 콘쥬게이트를 포함하는 조성물"인, 미국 가출원 제60/916,903호에 우선권을 주장하며, 상기 출원은 참조에 의해 전문이 본원에 혼입된다.

[0002] 발명의 배경 기술

[0003] 발명의 분야

[0004] 본원은 소수성 화합물 및 폴리아미노산 콘쥬게이트를 포함하는 조성물을 일반적으로 개시한다. 본원에 개시된 조성물은 다양한 약물, 바이오분자 및 이미지화제 전달 적용에 유용하다. 또한 본원은 대상체를 치료, 진단 및/또는 이미지화하는 데 있어 본원에 기술된 조성물을 사용하는 방법을 개시한다.

[0005] 관련 기술에 대한 설명

[0006] 약물, 바이오분자 및 이미지화제의 전달을 위해 다양한 시스템이 사용되어 왔다. 예를 들어, 그러한 시스템은 캡슐, 리포솜, 미세입자, 나노입자 및 고분자를 포함한다.

[0007] 다양한 폴리에스테르계 생분해성 시스템이 특성화되고 연구되었다. 약물-전달 적용을 위한 계획 및 실행과 관련하여, 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산 및 이의 공중합체인 폴리락틱-코(co)-글리콜산(PLGA)가 더욱 특성화된 생체물질 중 일부이다[참조: Uhrich, K. E., Cannizzaro, S.M., Langer, R. S., 및 Shakeshelf, K.M.; "Polymeric Systems for Controlled Drug Release," Chem. Rev. 1999, 99, 3181-3198 및 Panyam J, Labhasetwar V. "Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue," Adv. Drug. Deliv. Rev. 2003, 55, 329-47]. 또한, 2-하이드록시프로필 메타크릴레이트(HPMA)가 약물-전달 적용을 위한 중합체 생성에 널리 사용되었다. 폴리오쏘에스테르계 생분해성 시스템이 또한 연구되었다[참조: Heller, J.; Barr, J.; Ng, S. Y.; Abdellauoi, K. S. 및 Gurny, R. "Poly(ortho esters): synthesis, characterization, properties and uses." Adv. Drug Del. Rev. 2002, 54, 1015-1039].

[0008] 또한 폴리안하이드리드 시스템이 또한 연구되었다. 이러한 폴리안하이드리드는 일반적으로 생체적합성이며, 생체 내에서 상대적으로 비독성인 화합물로 분해되어 대사체로서 생체로부터 제거될 수 있다[참조: Kumar, N.; Langer, R.S. and Domb, AJ. "Polyanhydrides: an overview," Adv. Drug Del. Rev. 2002, 54, 889-91].

[0009] 아미노산계 중합체가 또한 새로운 생체물질의 잠재적 공급원으로 간주되고 있다. 저분자량 화합물을 전달하기 위한 양호한 생체적합성을 갖는 폴리-아미노산이 연구되었다. 상대적으로 소수의 폴리글루탐산 및 공중합체가 약물 전달의 후보 물질로 확인되었다[참조: Bourke, S.L. 및 Kohn, J. "Polymers derived from the amino acid L-tyrosine: polycarbonates, polyarylates and copolymers with poly(ethylene glycol)." Adv. Drug Del. Rev., 2003, 55, 447- 466].

[0010] 투여된 소수성 항암 약물, 치료 단백질 및 폴리펩티드는 빈번히 불충분한 생체이용률을 갖는다. 이러한 불충분한 생체이용률은 소수성 약물과 수성 용액의 2상 용액의 불친화성 및/또는 이들 분자의 효소적 분해에 의한 혈액 순환으로부터의 신속한 제거가 원인일 수 있다. 투여된 단백질 및 기타 소분자 제제의 효능을 증가시키는 한 기술은 투여된 제제를 중합체(예: 폴리에틸렌글리콜("PEG") 분자)로 콘쥬게이트시켜 생체내에서의 효소적 분해로부터 제제를 보호하는 것은 포함한다. 이러한 "PEG화"는 빈번하게 순환 시간을 개선시켜 투여된 제제의 생체이용률을 증가시킨다.

[0011] 그러나, PEG는 특정 관점에서 단점이 있다. 예를 들어, PEG가 선형 중합체이기 때문에 측쇄형 중합체와 비교시 PEG가 제공하는 입체적 보호가 제한적이다. PEG의 다른 단점은, 이의 두 말단에서 일반적으로 유도체화되기 쉽다는 것이다. 이로 인해 PEG에 콘쥬게이트될 수 있는 다른 기능성 분자(예를 들어, 특정 조직으로의 단백질 또

는 약물 전달에 유용한 분자)의 개수가 제한된다.

[0012] 폴리글루탐산(PGA)은 소수성 항암 약물을 가용화시키기 위해 선택할 수 있는 또 다른 중합체이다. PGA에 콘쥬게이트된 다수의 항암 약물이 보고되었다[참조: Chun Li. "Poly(L-glutamic acid)-anticancer drug conjugates." Adv. Drug Del. Rev., 2002, 54, 695-713]. 그러나, 현재까지 FDA-승인된 것은 없다.

[0013] 태평양 주목나무(Pacific Yew tree)의 껍질로부터 추출된 파클리탁셀(Paclitaxel)은 FDA-승인된 난소암 및 유방암 치료용 약물이다[참조: Wani et al., "Plant antitumor agents. IV. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from Taxus brevifolia." J Am Chem Soc. 1971, 93, 2325-7]. 그러나, 다른 항암 약물과 마찬가지로, 파클리탁셀은 이의 소수성과 수성 용액에서의 불용성으로 인해 불충분한 생체이용률을 갖는다. 파클리탁셀을 가용화시키는 한 방법은 이를 크레모포-EL(Cremophor-EL)과 탈수 에탄올의 1:1(v/v)의 혼합물로 이를 제형화시키는 것이다[참조: Sparreboom 및 공동 연구자들 "Cremophor EL-mediated Alteration of Paclitaxel Distribution in Human Blood: Clinical Pharmacokinetic Implications." Cancer Research 1999, 59, 1454-1457]. 상기 제형은 현재 탁솔(Taxol®)(제조원: 브리스톨-마이어스 스퀴브)로 시판되고 있다. 파클리탁셀의 또 다른 가용화 방법은 고-전단력 균질화를 이용한 에멀젼화이다[참조: Constantinides 및 공동 연구자들 "Formulation Development and Antitumor Activity of a Filter-Sterilizable Emulsion of Paclitaxel." Pharmaceutical Research 2000, 17, 175-182]. 최근에, 중합체-파클리탁셀 콘쥬게이트에 대한 몇몇의 임상 시험이 진행중이다[참조: Ruth Duncan "The Dawning era of polymer therapeutics." Nature Reviews Drug discovery 2003, 2, 347-360]. 더욱 최근에, 파클리탁셀은 사람 알부민 단백질과 함께 나노-입자로 제형화되었으며, 임상 연구에서 사용되고 있다[참조: Damascelli 및 공동 연구자들 "Intraarterial chemotherapy with polyoxyethylated castor oil free paclitaxel, incorporated in albumin nanoparticles (ABI-007): Phase II study of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and anal canal: preliminary evidence of clinical activity." Cancer. 2001, 92, 2592-602, 및 Ibrahim 및 공동 연구자들 "Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel" Clin Cancer Res. 2002, 8, 1038-44]. 상기 제형은 현재 아브락산(Abraxane®)(제조원: 아메리칸 파마슈티칼 파트너스(주))으로 시판 중이다.

[0014] 자기 공명 영상(MRI)은 비-침습적이고 비-자극적이어서 질병의 진단 및 질병의 단계 진단에 있어서 중요한 도구이다[참조: Bulte 및 공동 연구자들 "Magnetic resonance microscopy and histology of the CNS." Trends in Biotechnology 2002, 20, S24-S28]. 조직의 영상이 얻어질 수 있으나, 조영제(contrast agents)는 MRI의 해상도를 유의하게 높여준다. 그러나, MRI 조영제에 적합한 상자성 금속 이온은 빈번히 독성을 갖는다. 독성을 감소시키는 방법 중 하나는 이 금속 이온을 폴리덴테이트 분자, 예를 들어 디에틸렌트리아민 펜타아세테이트 분자(DTPA)로 킬레이트시키는 것이다. Gd-DTPA는 1988년에 임상 용도로 FDA 승인을 받았고, 현재 마그네비스트(Magnevist®)로 시판 중이다. 기타 Gd-킬레이트가 FDA에 의해 승인되었고 시판중이며, 수많은 기타 제제가 개발 중에 있다[참조: Caravan 및 공동 연구자들 "Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications." Chem. Rev. 1999, 99, 2293-2352].

[0015] 그러나, Gd-DTPA는 특이성이 부족하여 종양 조직을 표적화하는 데 이상적이지 않다. Gd-DTPA가 정맥 내 주사를 통해 투여되는 경우, 조직의 혈관외 공간으로 자발적으로 신속하게 확산된다. 따라서, 적당한 조영상(contrast image)을 얻기 위해서는 다량의 조영제가 일반적으로 요구된다. 또한, 이는 신장 여과를 통해 신속하게 제거된다. 확산 및 여과를 피하기 위해, 거대분자 MRI 조영제가 개발되었다[참조: Caravan 및 공동 연구자들 "Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications." Chem. Rev. 1999, 99, 2293-2352]. 상기 거대분자-MRI 조영제는 단백질-MRI 킬레이트, 폴리사카라이드-MRI 킬레이트, 및 중합체-MRI 킬레이트를 포함한다[참조: Lauffer 및 공동 연구자들 "Preparation and Water Relaxation Properties of Proteins Labeled with Paramagnetic Metal Chelates." Magn, Reson. Imaging 1985, 3, 11-16; Sirlin 및 공동 연구자들 "Gadolinium-DTPA-Dextran: A Macromolecular MR Blood Pool Contrast Agent." Acad Radiol. 2004, 11, 1361-1369; Lu 및 공동 연구자들 "Poly(L-glutamic acid) Gd(III)-DOTA Conjugate with a Degradable Spacer for Magnetic Resonance Imaging." Bioconjugate Chem. 2003, 14, 715-719; 및 Wen 및 공동 연구자들 "Synthesis and Characterization of poly(L-glutamic acid) Gadolinium Chelate: A New Biodegradable MRI Contrast Agent." Bioconjugate Chem. 2004, 15, 1408-1415].

[0016] 최근에, 조직-특이적 MRI 조영제가 개발되었다[참조: Weinmann 및 공동 연구자들 "Tissue-specific MR contrast agents." Eur. J. Radiol. 2003, 46, 33-44]. 그러나, 종양-특이적 MRI 조영제의 임상 적용은 보고된 바가 없다. 나노크기 입자가 개선된 투과 및 체류 효과(EPR effect)를 통해 종양-조직을 표적화하는 것으로 보

고되었다[참조: Brannon-Peppas et al., "Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy." ADDR 2004, 56, 1649-1659].

[0017] 본 발명의 요약

[0018] 상대적으로 소수성인 이미지화제 및 약물(예: 특정 소수성 항암 약물, 치료 단백질 및 폴리펩티드)은 빈번히 불충분한 생체이용률을 갖는다. 이러한 문제점은 이미지화제와 약물의 수성 시스템 내 불충분한 용해도가 적어도 부분적으로 원인인 것으로 여겨진다. 또한 효소적으로 분해될 수 있는 특정 약물은 순환계에서 상대적으로 신속하게 분해되어 체내로부터 빠르게 제거되기 때문에 불충분한 생체이용률을 갖는다.

[0019] 본 발명자들은 중합체 콘쥬게이트, 제1 소수성 약물 및 제2 소수성 약물을 포함하는 신규한 조성물을 개발하였다. 본원에 기술된 조성물의 중합체 콘쥬게이트는 수많은 제제(agents), 예를 들어 이미지화제, 표적화제, 가용화제 및/또는 약물에 콘쥬게이트할 수 있다. 특정 양태에서, 상기 중합체 및 생성된 콘쥬게이트는 특정 조직(예: 종양 조직) 및/또는 특정 수용체에 우선적으로 축적되고, 이로써 신체의 특정 부위(예: 종양)에 약물(예: 항암 약물) 및/또는 이미지화제를 전달하는 데 유용하다. 특정 양태에서, 본원에 기술된 중합체 및 생성된 콘쥬게이트는 나노 입자를 형성하여 분자 수준에서 약물을 분산시킴으로써 수성 시스템내에서 약물을 효과적으로 가용화시키고, 이로써 약물의 기능성 및/또는 생체이용률을 증가시킨다.

[0020] 특정 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 중합체 매트릭스 내 제1 소수성 약물을 효과적으로 캡슐화하거나 부분적으로 캡슐화하면서 제1 소수성 약물을 비-공유적으로 지지(hold)하는 중합체 매트릭스를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 제2 소수성 약물을 포함할 수 있는 그룹은 중합체에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다. 제1 소수성 약물 및 제2 소수성 약물의 구조는 상이하거나, 동일할 수 있다.

[0021] 본원에 기술된 양태는 제1 소수성 약물, 제2 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트를 포함할 수 있는 조성물에 관한 것으로, 상기 중합체 콘쥬게이트는 제1 소수성 약물의 적어도 일부를 비-공유적으로 캡슐화하거나 부분적으로 캡슐화하는 중합체 매트릭스를 포함하며, 또한 상기 중합체 콘쥬게이트는 아래의 화학식 I의 반복 단위를 포함한다: 당해 화학식에서, n은 1 또는 2가 될 수 있으며, 각 A^1 및 A^2 은 독립적으로 산소 또는 NR^5(R^5는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이 될 수 있음)가 될 수 있고, R^1 및 R^2 중 적어도 어느 하나는 제2 소수성 약물을 포함하는 그룹일 수 있다.

[0022] 특정 양태에서, R^1 및 R^2 중 하나만이 제2 소수성 약물을 포함하는 그룹인 경우, R^1 및 R^2 중 나머지 하나는 수소, C_{1-10} 알킬기, C_{6-20} 아릴기, 암모늄기, 알칼리 금속, 폴리덴테이트 리간드, 보호된 산소 원자를 가진 폴리덴테이트 리간드 전구체, 및 표적화제 포함 그룹, 광학적 이미지화제 포함 그룹, 자기 공명 이미지화제 포함 그룹 및 안정화제 포함 그룹으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0023] 본원에 기술된 다른 양태는 중합체 콘쥬게이트를 용매에 적어도 부분적으로 용해시키는 단계 및 적어도 부분적으로 용해된 중합체 콘쥬게이트를 제1 소수성 약물과 혼합하여 혼합물을 형성시키는 단계를 포함하는, 본원에 기술된 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0024] 본원에 기술된 또 다른 양태는 본원에 기술된 유효량의 중합체 콘쥬게이트를 이의 투여가 필요한 포유류에 투여하는 것을 포함하는 질환(disease) 또는 질병(condition)의 치료 또는 개선 방법에 관한 것이다.

[0025] 본원에 기술된 한 양태는 본원에 기술된 유효량의 중합체 콘쥬게이트를 이의 투여가 필요한 포유류에게 투여함을 포함하는 질환이나 질병의 진단 방법을 제공한다.

[0026] 본원에 기술된 다른 양태는 본원에 기술된 유효량의 중합체 콘쥬게이트를 조직의 일부와 접촉시키는 것을 포함하는 조직의 일부를 이미지화하는 방법을 제공한다.

[0027] 이들 양태 및 기타 양태는 하기에 보다 상세히 기재되어 있다.

[0028] 도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 폴리-(γ-L-글루타밀-글루타민)-파클리탁셀 콘쥬게이트를 사용하여 파클리탁셀을 캡슐화하는 제형식을 도시한다.

[0030] 도 2는 본원에 기술된 파클리탁셀을 포함하는 조성물과 파클리탁셀의 종래 제형에서 파클리탁셀 혈장 농도의 비교도이다.

[0031] 도 3은 본원에 기술된 파클리탁셀을 포함하는 조성물과 파클리탁셀의 종래 제형에서 종양 내 파클리탁셀 농도의 비교도이다.

[0032] 도 4는 본원에 기술된 파클리탁셀을 포함하는 조성물로 치료시 양성 대조군과 음성 대조군에 비해 마우스에서 체중의 변화를 도시한다.

[0033] 도 5는 본원에 기술된 파클리탁셀을 포함하는 조성물로 치료시 양성 대조군과 음성 대조군에 비해 마우스에서 항종양 효과를 도시한다.

[0034] 바람직한 양태의 상세한 설명

[0035] 다르게 정의되어 있지 않다면, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 여기에 인용된 모든 특허, 출원, 공개 출원 및 다른 간행물은 다른 언급이 없다면 참조에 의해 그의 전체가 본 출원에 혼입된다. 본원에서 용어에 대해 복수의 정의가 있는 경우, 다른 언급이 없다면 해당 절에서의 정의가 보편적인 것이다.

[0036] 본원에서 용어 "에스테르"는 통상적인 의미로 사용되었으며, 따라서 화학식 $-(R)_n-COOR'$(여기서, R 및 R'는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합된) 및 헤테로알리시클릭(환 탄소를 통해 결합된)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 또는 1이다)를 가진 화학 잔기를 포함한다.

[0037] 용어 "아미드"는 본원에서 통상적인 의미로 사용되었으며, 따라서 화학식 $-(R)_n-C(O)NHR'$ 또는 $-(R)_nNHC(O)R'$(여기서, R 및 R'는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합된) 및 헤테로알리시클릭(환 탄소를 통해 결합된)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 또는 1이다)을 가진 화학 잔기를 포함한다. 아미드는 본원에 기술된 바와 같이 약물 분자에 부착된 아미노산 또는 펩티드 분자 내에 포함되어 프로드럭을 형성할 수 있다.

[0038] 본원에 기술된 화합물 상의 임의의 아민, 히드록시 또는 카르복실 측쇄는 에스테르화 또는 아미드화될 수 있다. 이러한 목적을 달성하기 위해 사용되는 공정 및 특정 기는 당업자에게 공지되어 있고, 참조에 의해 본원에 혼입되는 문헌 [Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999] 과 같은 참조 자료에서 용이하게 확인될 수 있다.

[0039] 본원에 사용된, "알킬" 은 완전히 포화된 (이중 결합이나 삼중 결합이 전혀 없는) 탄화수소 기를 포함하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 나타낸다. 알킬 기는 1 내지 20 개의 탄소수를 포함할 수 있다 (본원에 수적인 범위가 표시되는 경우 (예 : "1 내지 20")는 주어진 범위에서 각각의 정수를 나타내며, 예를 들어 "1 내지 20 개의 탄소수"는 알킬 기가 탄소수 1 개, 탄소수 2 개, 탄소수 3 개 등, 20 개 이하의 탄소수로 이루어질 수 있음을 나타내며, 탄소수 범위에 제한이 없는 용어 "알킬"을 사용하는 경우에도 동일한 의미를 갖는다). 알킬 기는 또한 탄소수 1 내지 10 개를 포함하는 중간 크기 알킬일 수 있다. 알킬 기는 또한 탄소수 1 내지 5 개를 포함하는 저급 알킬일 수 있다. 화합물의 알킬 기는 "C_1-C_4 알킬" 또는 유사한 표현으로 기술될 수 있다. 단지 예시로써, "C_1-C_4 알킬" 은 알킬 쇄 중 1 내지 4 개의 탄소 원자가 있음을 나타내며, 즉 알킬 쇄는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, s-부틸 및 t-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 전형적인 알킬 기는 이에 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함한다.

[0040] 알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 경우, 치환기는, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릭, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리시클릭)알킬, 히드록시, 보호된 히드록실, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-술폰아미도, N-술폰아미도, C-카르복시, 보호된 C-카르복시, O-카르복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 술페닐, 술피닐, 술포닐, 할로알킬(예: 모노-, 디- 및 트리-할로알킬), 할로알콕시(예: 모노-, 디- 및 트리-할로알콕시), 트리할로메탄술포닐, 트리할로메탄술폰아미도, 및 모노- 및 디-치환된 아미노를 포함하는 아미노, 및 그의 보호된 유도체로 이루어진 군으로부터 개별적으로 또한 독립적으로 선택된 하나 이상의 기이다. 본원에서 치환기가 "임의 치환된" 으로 기술되는 모든 경우, 치환기는 상기 치환기 중 하나로 치환될 수 있다.

[0041] 여기에서 사용된 "아릴"은 완전히 탈국소화된 파이-전자시스템을 가진 탄소고리(모든 탄소) 일환 또는 다환 방

향족 고리 시스템을 말한다. 아릴기의 예로는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 들 수 있지만 그것만으로 제한되지는 않는다. 본 발명의 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환될 때, 치환기가 다르게 언급되어 있지 않다면, 수소원자는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테르아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 히드록시, 보호 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 시아노, 할로겐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-술폰아미도, N-술폰아미도, C-카르복시, 보호 C-카르복시, O-카르복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 술페닐, 술피닐, 술포닐, 할로알킬(예: 모노-, 디- 및 트리-할로알킬), 할로알콕시(예: 모노-, 디- 및 트리-할로알콕시), 트리할로메탄술포닐, 트리할로메탄술폰아미도, 및 모노- 및 디-치환 아미노기를 포함하는 아미노, 및 그의 보호 유도체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 일종 이상의 기이다.

[0042] "상자성 금속 킬레이트" 는 리간드가 상자성 금속 이온에 결합된 복합체이다. 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니지만, 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸 -1,4,7,10-테트라아세트산 (DOTA)-Gd(III), DOTA-이트늄-88, DOTA-인듐-111, 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA)-Gd(III), DTPA-이트늄-88, DTPA-인듐-111 을 포함한다.

[0043] "폴리덴테이트 리간드" 는, 이 자체가 2 개 이상의 부착 위치를 통해 예를 들어, 배위 공유결합을 통해 금속 이온에 결합할 수 있는 리간드이다. 폴리덴테이트 리간드의 예로는 이에 제한되는 것은 아니지만, 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA), 테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산 (DOTA), (1,2-에탄디일디니트릴로)테트라아세테이트(EDTA), 에틸렌디아민, 2,2'-비피리딘(bipy), 1,10-펜안트롤린(phen), 1,2-비스(디페닐포스피노)에탄(DPPE), 2,4-펜탄디온(acac) 및 에탄디오에이트(ox)를 포함한다.

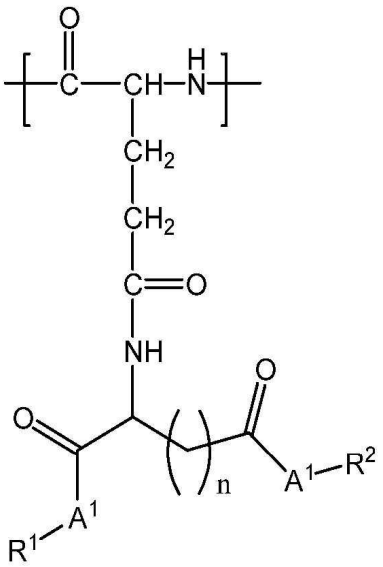
[0044] "보호된 산소 원자를 갖는 폴리덴테이트 리간드 전구체" 는, 적합한 보호기로 보호된, 카르복실 기의 단일 결합된 산소 원자와 같은 산소 원자를 포함하는 폴리덴테이트 리간드이다. 적합한 보호기는 이에 제한되는 것은 아니지만 저급 알킬, 벤질 및 실릴 기를 포함한다.

[0045] "안정화제"는 가수분해 효소에 대해 더욱 저항적으로 만들어주고 면역원성을 보다 약화시킴으로써 생체내 담체-약물 콘쥬게이트의 생체이용률을 증진시켜주고/증진시켜주거나 그의 반감기를 연장시켜주는 치환기이다. 안정화제의 예는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이다.

[0046] 하나 이상의 키랄 센터를 가지고 있는 본원에 기술된 임의의 화합물에서, 절대적인 입체 화학이 명확히 기술되지 않았다면, 그때 각 센터는 독립적으로 R-배열 또는 S-배열 혹은 그의 혼합물로 이해할 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 이성질체적으로 순수하거나 혹은 입체 이성질체의 혼합물일 수 있다. 아울러, E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하 이성질체를 발생시키는 하나 이상의 이중 결합을 갖는 본원에 기술된 임의의 화합물에서 각각의 이중 결합은 독립적으로 E, Z 또는 그의 혼합물일 수 있다. 마찬가지로 모든 호변체 형태가 또한 포함되는 것으로 이해될 수 있다.

[0047] 한 양태는 제1 소수성 약물, 제2 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 상기 중합체 콘쥬게이트는 제1 소수성 약물의 적어도 일부를 비-공유적으로 포획(entrap)하는 중합체 매트릭스를 포함하며, 상기 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다:

화학식 I



[0048]

[0049] 상기 식에서, n은 1 또는 2일 수 있으며; 각 A^1은 독립적으로 산소 또는 NR^5 (R^5는 수소 또는 C_{1-4} 알킬일 수 있음)일 수 있으며; 및 R^1 및 R^2 중 적어도 어느 하나가 제2 소수성 약물을 포함하는 그룹일 수 있다. 특정 양태에서, n은 1일 수 있다. 기타 양태에서, n은 2일 수 있다.

[0050] 특정 양태에서, R^1 및 R^2 중 하나만이 제2 소수성 약물을 포함하는 그룹인 경우, R^1 및 R^2 중 나머지 하나는 수소, C_{1-10} 알킬기, C_{6-20} 아릴기, 암모늄기, 알칼리 금속, 폴리덴테이트 리간드, 보호된 산소 원자를 가진 폴리덴테이트 리간드 전구체, 표적화제 포함 그룹, 광학 이미지화제 포함 그룹, 자기 공명 이미지화제 포함 그룹, 및 안정화제 포함 그룹으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 표적화제, 광학 이미화제, 자기공명 이미지화제 및 안정화제는 본원에서 일반적인 방식으로 "제제"로 언급될 수 있다.

[0051] 특정 양태에서, 제1 소수성 약물은 제2 소수성 약물과 화학 구조가 상이하다. 다른 양태에서, 제1 소수성 약물은 제2 소수성 약물과 화학 구조가 동일하다.

[0052] 본원에 기술된 조성물은 제1 소수성 약물 및 제2 소수성 약물을 포함할 수 있다. 제2 소수성 약물은 중합체에 공유적으로 부착되거나 콘쥬게이트된 반면, 제1 소수성 약물은 중합체 매트릭스 내 비-공유적으로 캡슐화되거나 부분적으로 캡슐화될 수 있다. 한 양태에서, 조성물로부터의 제1 소수성 약물 및 제2 소수성 약물의 방출 속도는 조성물이 분해될 때 상이할 수 있다. 제1 소수성 약물은 조성물로부터 상대적 속도인 제1 속도로 방출되며, 이는 중합체 매트릭스 내 비-공유적으로 캡슐화된 방식에 적어도 부분적으로 기인한다. 제2 소수성 약물은 적어도 부분적으로는, 중합체 콘쥬게이트에 공유적으로 결합되어 있기 때문에 조성물로부터 제2 속도로 방출된다. 따라서, 제1 소수성 약물과 제2 소수성 약물은 중합체와 물리적 상호 작용이 상이하다. 중합체가 분해됨에 따라, 제1 소수성 약물은 제2 소수성 약물이 중합체로부터 방출되는 방식과는 상이한 방식으로 중합체로부터 방출된다. 한 양태에서, 제1 방출 속도는 제2 방출 속도보다 크다.

[0053] 제1 소수성 약물, 제2 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트를 포함하는 조성물은 다양한 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 입자, 플레이크, 라드(rod), 섬유, 필름, 포움, 현탁제(액상 또는 기상), 겔, 고체 및/또는 액체 형태로 존재할 수 있다. 이러한 다양한 형태의 크기 및 모양은 제한되지 않는다. 한 양태에서, 조성물은 입자 형태로 존재할 수 있다. 조성물의 입자들은 임의의 크기 또는 모양일 수 있다. 한 양태에서, 입자들은 직경이 약 1000 미크론 이하일 수 있다. 한 양태에서, 입자들은 직경이 약 0.1 미크론 내지 약 500 미크론일 수 있다. 한 양태에서, 입자들은 직경이 약 1 미크론 내지 약 100 미크론일 수 있다. 한 양태에서, 조성물은 나노입자 형태로 존재한다. 한 양태에서, 나노입자들은 직경이 약 0.1 nm 내지 약 500 nm일 수 있다. 한 양태에서, 나노입자들은 직경이 약 1 nm 내지 약 250 nm일 수 있다. 한 양태에서, 나노입자들은 직경이 약 10 nm 내지 약 100 nm일 수 있다.

[0054] 입자 크기는 특정 환경, 예를 들어 생체 내에서 조성물의 약물 방출 속도를 조절하도록 조정될 수 있다. 조성

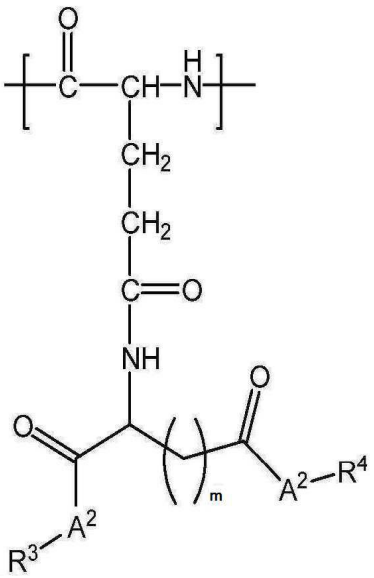
물의 상대적으로 큰 입자들은 작은 입자들에 비해 더 긴 수명을 가질 수 있다. 그러나, 상대적으로 큰 입자들이 약물을 방출하는 속도는 당해 큰 입자들이 표면적이 넓기 때문에 유사한 모양을 갖는 작은 입자들의 속도보다 더 빠를 수 있다. 특정 환경에서 조성물의 분해 속도 및 조성물의 수명은 방출되는 제1 소수성 약물 및 제2 소수성 약물의 양을 조절하는 데 사용될 수 있다. 본원의 기술 내용을 숙지한 당업자는 입자 크기를 조정하여 조성물의 분해 속도를 조절할 수 있을 것이며, 이로써 제1 소수성 약물 및 제2 소수성 약물의 방출 속도를 또한 조절할 수 있을 것이다.

[0055] 한 양태에서, 입자 크기는 대상체 상에 위치되거나 대상체에 투여되었을 때 조성물의 순환 시간을 상당히 연장시킬 수 있다. 예를 들어 직경이 약 100nm, 200nm, 500nm 또는 이 이상인 상대적으로 큰 입자들 또는 나노입자들은 대상체 상에 위치되거나 대상체에 투여된 후 혈류에서 상대적으로 긴 반감기를 갖는 속도로 분해된다. 제1 소수성 약물 및 제2 소수성 약물의 상이한 방출 속도와 결합하여 조성물의 순환 시간이 길어질수록 표적 조직(예: 종양 조직)에서 약물의 축적이 개선될 수 있다.

[0056] 도 1은 제1 소수성 약물, 제2 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트를 포함하는 조성물의 비-제한적인 한 양태를 나타낸다. 도 1은 제형화 개요를 도시하며, 여기서 중합체 콘쥬게이트(제2 소수성 약물을 포함하는)는 폴리(γ-글루타밀-글루타민)-파클리탁셀 콘쥬게이트, 제1 소수성 약물은 파클리탁셀을 포함한다. 도 1에 도시된 바와 같이, 제2 소수성 약물(이 예에서, 파클리탁셀)은 중합체를 따라 다양한 가지에서 폴리(γ-글루타밀-글루타민)에 공유적으로 부착된다. 이 중합체 콘쥬게이트는 용해되거나 부분적으로 용해되고 아래 상세히 기술된 공정에서 제1 소수성 약물(이 예에서 또한 파클리탁셀)과 혼합될 수 있다. 생성된 조성물 또는 제형이 도 1에 도시되어 있으며, 여기서 중합체 콘쥬게이트는 중합체의 여러 가지에 공유적으로 결합된 파클리탁셀을 포함하며 또한 중합체 매트릭스 내 유리 파클리탁셀을 캡슐화하거나 부분적으로 캡슐화한다.

[0057] 특정 양태에서, 중합체 콘쥬게이트(화학식 I의 반복 단위를 포함하는)는 화학식 II의 반복 단위를 추가로 포함할 수 있다.

화학식 II



[0058]

[0059] 상기 식에서, m은 1 또는 2일 수 있으며; 각 A^2은 독립적으로 산소 또는 NR^6 (R^6는 수소 또는 C_{1-4} 알킬일 수 있음)일 수 있으며; R^3 및 R^4는 수소, 암모늄 및 알칼리금속으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택될 수 있다. 특정 양태에서, m은 1일 수 있다. 다른 양태에서, m은 2일 수 있다.

[0060] 조성물 내 존재하는 제1 소수성 약물의 양은 넓은 범위로 달라질 수 있다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물은, 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량(제1 소수성 약물의 중량이 중합체 콘쥬게이트 내로 계수된다)에 대한 제1 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 1% 내지 약 50%(중량/중량) 범위의 양으로 존재할 수 있다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물은, 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제1 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 1% 내지 약 40%(중량/중량) 범위의 양으로 존재할 수 있다. 한 양태에서, 제

1 소수성 약물은, 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제1 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 1% 내지 약 30%(중량/중량) 범위의 양으로 존재할 수 있다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물은, 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제1 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 1% 내지 약 20%(중량/중량) 범위의 양으로 존재할 수 있다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물은, 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제1 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 1% 내지 약 10%(중량/중량) 범위의 양으로 존재할 수 있다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물은, 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제1 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 5% 내지 약 40%(중량/중량) 범위의 양으로 존재할 수 있다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물은, 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제1 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 10% 내지 약 30%(중량/중량) 범위의 양으로 존재할 수 있다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물은, 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제1 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 20% 내지 약 40%(중량/중량) 범위의 양으로 존재할 수 있다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물은, 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제1 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 30% 내지 약 50%(중량/중량) 범위의 양으로 존재할 수 있다.

[0061] 조성물 내 존재하는 제2 소수성 약물의 양 또한 넓은 범위로 달라질 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 결합된 중량(제2 소수성 약물의 중량이 중합체 콘쥬게이트 내로 계수된다)에 대한 제2 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 1% 내지 약 50%(중량/중량) 범위의 양의 제2 소수성 약물을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제2 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 1% 내지 약 40%(중량/중량)의 범위의 제2 소수성 약물 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제2 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 1% 내지 약 30%(중량/중량)의 범위의 제2 소수성 약물 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제2 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 1% 내지 약 20%(중량/중량)의 범위의 제2 소수성 약물 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제2 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 1% 내지 약 10%(중량/중량)의 범위의 제2 소수성 약물 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제2 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 5% 내지 약 40%(중량/중량)의 범위의 제2 소수성 약물 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제2 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 10% 내지 약 30%(중량/중량)의 범위의 제2 소수성 약물 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제2 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 20% 내지 약 40%(중량/중량)의 범위의 제2 소수성 약물 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 제1 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 화합된 중량에 대한 제2 소수성 약물의 중량 비를 기준으로 약 30% 내지 약 50%(중량/중량)의 범위의 제2 소수성 약물 양을 포함할 수 있다.

[0062] 중합체 내 제제의 양, 예를 들어 표적화제, 광학적 이미지화제, 자기 공명 이미지화제 및 안정화제의 양은 다양한 범위로 달라질 수 있다. 추가적으로, 중합체 내 존재하는 리간드 또는 리간드 전구체의 양은 넓은 범위로 달라질 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는, 중합체 콘쥬게이트(제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 중량은 중합체 콘쥬게이트 내 제2 소수성 약물의 중량과 함께 계수된다)에 대한 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 중량비를 기준으로 약 0.1% 내지 약 50%(중량/중량) 범위의 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는, 중합체 콘쥬게이트에 대한 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 중량비를 기준으로 약 1% 내지 약 40%(중량/중량) 범위의 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는, 중합체 콘쥬게이트에 대한 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 중량비를 기준으로 약 1% 내지 약 30%(중량/중량) 범위의 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는, 중합체 콘쥬게이트에 대한 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 중량비를 기준으로 약 1% 내지 약 20%(중량/중량) 범위의 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는, 중합체 콘쥬게이트에 대한 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 중량비를 기준으로 약 1% 내지 약 10%(중량/중량) 범위의 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는, 중합체 콘쥬게이트에 대한 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 중량비를 기준으로 약 5% 내지 약 40%(중량/중량) 범위의 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는, 중합체 콘쥬게이트에 대한 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 중량비

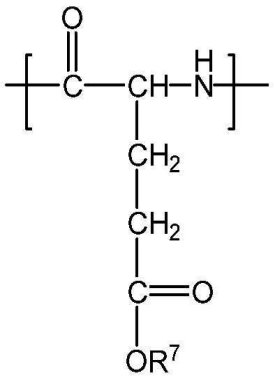
를 기준으로 약 10% 내지 약 30%(중량/중량) 범위의 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는, 중합체 콘쥬게이트에 대한 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 중량비를 기준으로 약 20% 내지 약 40%(중량/중량) 범위의 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 양을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는, 중합체 콘쥬게이트에 대한 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 중량비를 기준으로 약 30% 내지 약 50%(중량/중량) 범위의 제제(들), 리간드 및/또는 리간드 전구체의 양을 포함할 수 있다.

[0063] 중합체 콘쥬게이트는 하나 이상의 키랄 탄소 원자를 포함할 수 있다. 키랄 탄소(별표(*)로 표시될 수 있는)는 우선형(right handed) 또는 좌선형(left handed) 배열을 가질 수 있으며, 따라서 반복 단위는 라세미체, 에난티오머 또는 풍부(enriched) 에난티오머일 수 있다. 본원에 사용되는 기호 "n" 및 "*"(키랄 탄소를 나타내는)는 다른 언급이 없다면 전술한 바와 같은 의미를 갖는다.

[0064] 화학식 I의 반복 단위 및 화학식 II의 반복 단위를 포함하는 중합체는, 2개 이상의 상이한 화학식 I과 화학식 II의 반복 단위를 포함하는 공중합체이다. 더 나아가, 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 중합체(이에 제한됨없이 화학식 II의 반복 단위를 포함하는 중합체를 포함하는)는, 화학식 I의 반복 단위나 화학식 II의 반복 단위가 아닌 다른 반복 단위를 포함하는 공중합체일 수 있다. 중합체 내 화학식 I의 반복 단위 및 화학식 II의 반복 단위의 개수는 각각 넓은 범위에 걸쳐 달라질 수 있으며, 각각 독립적으로 약 50 내지 약 5,000 범위이고, 예를 들어 약 100 내지 약 2,000의 범위일 수 있다.

[0065] 여러 종류의 넓은 범위의 다른 반복 단위가 화학식 I의 반복 단위 및 임의로 화학식 II의 반복 단위와 함께 중합체 콘쥬게이트 내 포함될 수 있다. 일부 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 III의 반복 단위를 추가로 포함한다.

화학식 III

[0066] 

[0067] 상기 식에서, R^7은 수소, 암모늄 및 알칼리 금속으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 중합체 내 화학식 III의 반복 단위를 개수는 물론 다양한 범위로 달라질 수 있다. 예를 들어, 화학식 III의 반복 단위의 개수는 약 50 내지 약 5,000개의 범위, 예를 들어, 약 100 내지 약 2,000개일 수 있다.

[0068] 제1 소수성 약물 포함 그룹, 제2 소수성 약물 포함 그룹, 표적화제 포함 그룹, 광학적 이미지화제 포함 그룹, 자기 공명 이미지화제 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 전구체 포함 그룹 및 안정화제 포함 그룹 중 하나 이상의 그룹이 다수의 상이한 방식으로 중합체에 콘쥬게이트될 수 있다. 특정 양태에서, 전술한 화합물들은 중합체, 예를 들어 화학식 I의 반복 단위에 직접 부착될 수 있다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물 포함 그룹, 제2 소수성 약물 포함 그룹, 표적화제 포함 그룹, 광학적 이미지화제 포함 그룹, 자기 공명 이미지화제 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 전구체 포함 그룹 및 안정화제 포함 그룹 중 하나 이상의 그룹이 당해 제제 또는 약물의 산소, 황, 질소 및/또는 탄소 원자를 통해 중합체에 직접 부착될 수 있다.

[0069] 기타 양태에서, 제1 소수성 약물 포함 그룹, 제2 소수성 약물 포함 그룹, 표적화제 포함 그룹, 광학적 이미지화제 포함 그룹, 자기 공명 이미지화제 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 전구체 포함 그룹 및 안정화제 포함 그룹 중 하나 이상의 그룹이 링커 그룹을 추가로 포함할 수 있다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물 포함 그룹이 링커 그룹을 추가로 포함할 수 있다. 한 양태에서, 제2 소수성 약물 포함 그룹이 링커 그룹을 추가로 포함할 수 있다. 표적화제 포함 그룹, 광학적 이미지화제 포함 그룹, 자기 공명 이미지화

제 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 전구체 포함 그룹 및/또는 안정화제 포함 그룹이 링커 그룹을 포함할 수 있다. 링커 그룹은 중합체에 예를 들어 제제(또는 제제를 포함하는 화합물)를 부착시키는 그룹이다. 한 양태에서, 하나 이상의 전술한 화합물들이 링커 그룹을 통해 중합체, 예를 들어 화학식 I의 반복 단위에 부착될 수 있다. 링커 그룹은 상대적으로 작을 수 있다. 예를 들어, 링커 그룹은 아민, 아미드, 에테르, 에스테르, 하이드록실 그룹, 카보닐 그룹 또는 티올에테르 그룹을 포함할 수 있다. 또는, 링커 그룹은 상대적으로 클 수 있다. 예를 들어, 링커 기는 알킬기, 에테르기, 아릴기, 아릴(C_{1-6} 알킬)기(예: 페닐-$(CH_2)_{1-4}$-), 헤테로아릴기, 또는 헤테로아릴(C_{1-6}알킬)기를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 링커는 -NH$(CH_2)_{1-4}$-NH-일 수 있다. 다른 양태에서, 링커는 -$(CH_2)_{1-4}$-아릴-NH-일 수 있다. 링커 기는 적절한 위치에 제1 소수성 약물 포함 그룹, 제2 소수성 약물 포함 그룹, 표적화제 포함 그룹, 광학적 이미지화제 포함 그룹, 자기 공명 이미지화제 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 전구체 포함 그룹 및 안정화제 포함 그룹 중 하나 이상의 그룹에 부착될 수 있다. 예컨대, 링커 기는 전술한 화합물들의 탄소에 있는 수소 대신에 부착될 수 있다. 링커 기는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 상기 화합물들에 첨가될 수 있다.

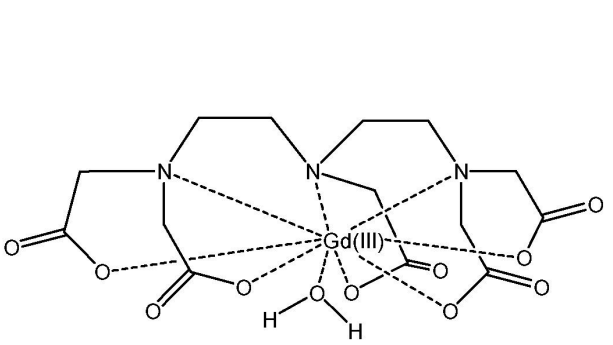
[0070] 다수의 상이한 유형의 약물이 제1 소수성 약물로 사용될 수 있다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물은 항암 약물을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 항암 약물은 탁산, 캄프토테카 및 안트라시클린으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 한 양태에서, 탁산은 파클리탁셀 및 도세탁셀로부터 선택된다. 한 양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 한 양태에서, 캄프토테카는 캄포토테신일 수 있다. 한 양태에서, 안트라시클린은 독소루비신일 수 있다. 다른 양태에서, 제1 약물은 소수성이기 보다는 친수성일 수 있다. 예를 들어, 친수성 약물은 중합체 매트릭스 내 캡슐화되거나 부분적으로 캡슐화될 수 있다. 적합한 친수성 약물의 특정 예는 플라티늄 약물(예: 시스플라틴, 카보플라틴 및 옥살리플라틴)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0071] 유사하게, 다수의 상이한 유형의 약물이 제2 소수성 약물로 사용될 수 있다. 한 양태에서, 제2 소수성 약물은 항암 약물을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 항암 약물은 탁산, 캄프토테카 및 안트라시클린으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 한 양태에서, 탁산은 파클리탁셀 및 도세탁셀로부터 선택된다. 한 양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 제2 소수성 약물이 파클리탁셀을 포함하는 한 양태에서, 파클리탁셀은 이의 C2'-탄소에 부착된 산소 원자에서 화학식 I의 반복 단위에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다. 다른 양태에서, 파클리탁셀은 이의 C7-탄소에 부착된 산소 원자에서 화학식 I의 반복 단위에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다. 한 양태에서, 캄프토테카는 캄프토테신일 수 있다. 한 양태에서, 안트라시클린은 독소루비신일 수 있다. 다른 양태에서, 제2 약물은 소수성이기보다는 친수성일 수 있다. 예를 들어, 친수성 약물은 본원에 기술된 중합체에 콘쥬게이트될 수 있다. 적합한 친수성 약물의 특정 예는 본원에 기술된 바와 같은 플라티늄 약물을 포함한다.

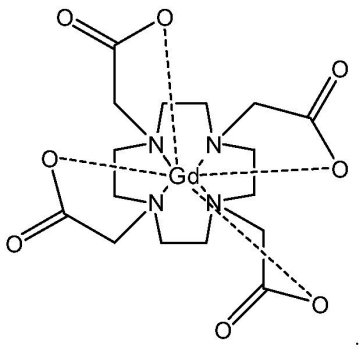
[0072] 제제는 임의 타입의 활성 화합물을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 제제는 광학 이미지화제일 수 있다. 한 양태에서, 광학 이미지화제는 아크리딘 염료, 쿠마린 염료, 로다민 염료, 크산틴 염료, 시아닌 염료 및 피렌 염료로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 것이다. 예를 들어, 특정 광학 이미지화제는 텍사스 레드, 알렉사 플루오르(Alexa Fluor®) 염료, 보디피(BODIPY®) 염료, 플루오레세인, 오레곤 그린(Oregon Green®) 염료 및 로다민 그린(Rhodamine Green™) 염료를 포함할 수 있으며, 이들 이미지화제들은 시판되고 있거나 당업자에게 공지된 방법에 의해 용이하게 제조될 수 있다.

[0073] 한 양태에서, 제제는 표적화제일 수 있다. 한 양태에서, 표적화제는 아르기닌-글리신-아스파르테이트 (RGD) 펩티드, 피브로넥틴, 폴레이트, 갈락토스, 아포지방단백, 인슐린, 트란스페린, 섬유아세포 성장인자(FGF), 표피 성장인자(EGF) 및 항체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 것일 수 있다. 한 양태에서, 표적화제는 α_v, β_3-인테그린, 폴레이트, 아시알로당단백질, 저밀도 지질단백질(LDL), 인슐린 수용체, 트란스페린 수용체, 섬유아세포 성장인자(FGF) 수용체, 표피 성장인자(EGF) 수용체, 및 항체 수용체로 구성된 군에서 선택된 수용체와 상호작용할 수 있다. 한 양태에서, 아르기닌-글리신-아스파르테이트(RGD) 펩티드는 환형(fKRGD)이다.

[0074] 한 양태에서, 제제는 자기 공명 이미지화제를 포함한다. 한 양태에서, 자기공명 이미지화제는 상자성 금속 화합물을 포함한다. 예를 들어, 자기공명 이미지화제는 Gd(III) 화합물을 포함한다. 한 양태에서, Gd(III) 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



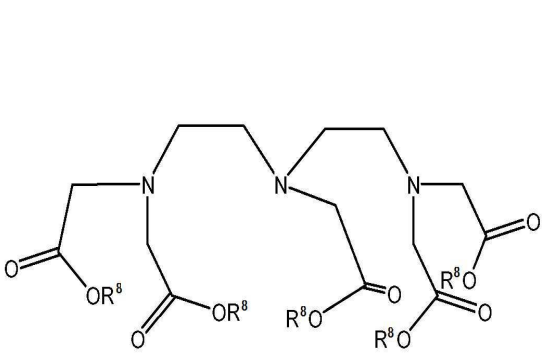
및



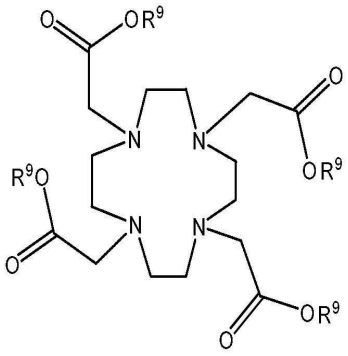
[0075]

[0076] 한 양태에서, 제제는 안정화제를 포함한다. 한 바람직한 양태에서, 안정화제는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0077] 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 폴리덴테이트 리간드를 포함한다. 한 양태에서, 폴리덴테이트 리간드는 상자성 금속과 반응하여 자기공명 이미지화제를 형성시킬 수 있다. 폴리덴테이트 리간드는 수개의 카르복실산 및/또는 카르복실레이트 기를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 폴리덴테이트 리간드는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



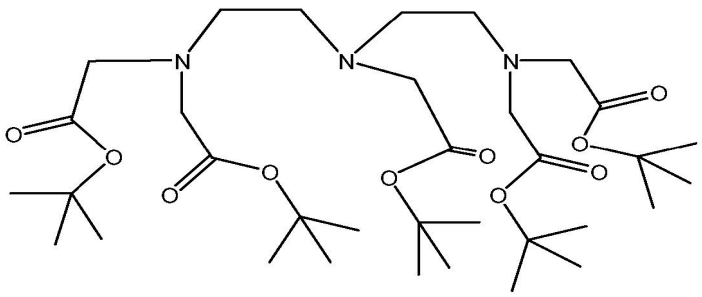
및



[0078]

[0079] 상기 식에서, 각 R^8 및 R^9은 독립적으로 수소, 암모늄 또는 알칼리 금속이다.

[0080] 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 폴리덴테이트 리간드 전구체를 포함한다. 이 양태에서, 폴리덴테이트 리간드의 산소 원자는 적합한 보호기에 의해 보호된다. 적합한 보호기는 이에 제한되는 것은 아니지만, 저급 알킬, 벤질 및 실릴 기를 포함한다. 보호기를 갖는 폴리덴테이트 리간드 전구체의 한 예는 다음과 같다:



[0081]

[0082] 특정 양태에서, 본원에 기술된 중합체는 알칼리금속을 포함한다. 한 양태에서, 알칼리금속은 나트륨 또는 칼륨일 수 있다. 한 양태에서, 알칼리금속은 나트륨일 수 있다.

[0083] 반복 단위의 총 개수를 기준으로 중합체 콘쥬게이트 내 화학식 I의 반복 단위의 비율은 넓은 범위에 걸쳐 달라질 수 있다. 특정 양태에서, 중합체는 약 100몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 중합체 내 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 중합체 내 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 중합체 내 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 중합체 내 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중

합체는 중합체 내 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다.

[0084] 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 것 외에, 중합체는 화학식 II의 반복 단위를 또한 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 화학식 I 및 II의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로, 약 1 몰% 내지 약 99 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 화학식 I 및 II의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로, 약 1 몰% 내지 약 50 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 화학식 I 및 II의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로, 약 1 몰% 내지 약 30 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 화학식 I 및 II의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로, 약 1 몰% 내지 약 20 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 화학식 I 및 II의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로, 약 1 몰% 내지 약 10 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다.

[0085] 화학식 I 및 II의 반복 단위 외에, 중합체 콘쥬게이트는 기타 다양한 반복 단위를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다. 화학식 I의 반복 단위의 백분율은 화학식 I 및 III의 반복 단위를 포함한 중합체 콘쥬게이트에서 반복 단위의 총 개수를 기준으로 넓은 범위에 걸쳐 달라질 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다.

[0086] 한 양태에서, 화학식 I, II 및 III의 반복 단위를 포함하는 중합체 콘쥬게이트의 반복 단위의 총 개수를 기준으로 화학식 I의 반복 단위의 백분율은 넓은 범위에 걸쳐 달라질 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰%의 화학식 I의 반복 단위를 포함할 수 있다.

[0087] 화학식 I 및 II의 반복 단위를 포함하는 중합체 콘쥬게이트 중 반복 단위의 총 개수를 기준으로 당해 중합체 콘쥬게이트 내 화학식 II의 반복 단위의 백분율은 또한 넓은 범위에 걸쳐 달라질 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 화학식 I 및 II의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰%의 화학식 II의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 화학식 I 및 II의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰%의 화학식 II의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 화학식 I 및 II의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰%의 화학식 II의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 화학식 I 및 II의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰%의 화학식 II의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 화학식 I 및 II의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰%의 화학식 II의 반복 단위를 포함할 수 있다.

[0088] 화학식 I 및 III의 반복 단위를 포함하는 중합체 콘쥬게이트 중 반복 단위의 총 개수를 기준으로 화학식 III의 반복 단위의 백분율은 넓은 범위에 걸쳐 달라질 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰%의 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰%의 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰%의 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰%의 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰%의 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다.

[0089] 유사하게, 화학식 I, II 및 III의 반복 단위를 포함하는 중합체 콘쥬게이트 중 반복 단위의 총 개수를 기준으로 화학식 II의 반복 단위의 백분율은 넓은 범위에 걸쳐 달라질 수 있다. 한 양태에서, 중합체는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰%의 화학식 II의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰%의 화학식 II의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰%의 화학식 II의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰%의 화학식 II의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰%의 화학식 II의 반복 단위를 포함할 수 있다.

[0090] 한 양태에서, 화학식 I, II 및 III의 반복 단위를 포함하는 중합체 콘쥬게이트 중 반복 단위의 총 개수를 기준으로 화학식 III의 반복 단위의 백분율은 넓은 범위에 걸쳐 달라질 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 99 몰%의 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 50 몰%의 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 30 몰%의 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 20 몰%의 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 화학식 I, II 및 III의 반복 단위의 총 몰수를 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰%의 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다.

[0091] 한 양태에서, n 및 m 중 적어도 어느 하나는 1일 수 있다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 n은 1일 수 있다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 n은 2일 수 있다. 다른 양태에서, n 및 m 중 적어도 어느 하나는 2일 수 있다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 m은 1일 수 있다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 m은 2일 수 있다.

[0092] 제제(들)의 양, 제1 약물 및 제2 약물의 양, 화학식 I, II 및/또는 III의 반복 단위의 백분율 양이 생성된 중합체 콘쥬게이트의 용해도를 유리하게 조절하도록 선택될 수 있음이 밝혀졌다. 예를 들어, 특정 양태에서, 제제(들) 및/또는 약물의 양 및 다양한 반복 단위, 예를 들어, 화학식 I, II 및/또는 III의 백분율 양은 중합체 콘쥬게이트가 특정 pH 및/또는 관심 pH 범위에서 가용성(또는 불용성)이도록 선택될 수 있다. 특정 양태에서, 중합체의 분자량이 또한 용해도를 조절하도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 용해도는 제제의 양, 화학식 I, II 및/또는 III의 반복 단위의 백분율 양, 및 분자량의 적합한 선택에 의해 조절될 수 있다. 본원에서 제공된 기술 내용을 숙지한 당업자는 통상적인 실험을 통해 목적하는 용해도 특성을 갖는 중합체 콘쥬게이트를 제공하기에 적합한 제제(들)의 양 및 다양한 반복 단위의 백분율 양을 확인할 수 있다. 용해도에 대한 이러한 조절은 적용에 따라 유리할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 중합체 콘쥬게이트의 양태는 난용성 항암 약물을 바람직하게는 원치않는 부작용을 감소시키면서도 선택된 조직에 개선된 전달을 제공하는 데 사용되고/사용되거나 대상체에서 항암 약물 투여의 빈도를 감소시킬 수 있다.

[0093] 제제(들) 및/또는 약물(들)의 양 및 화학식 I, II 및/또는 III의 반복 단위의 백분율 양이, 또한 실질적으로 동일한 양의 동일한 제제(들) 및/또는 약물(들)을 포함하는 대조 폴리글루탐산 콘쥬게이트의 용해도보다 더 큰 용해도를 갖는 중합체 콘쥬게이트가 제공되도록 선택될 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트 용해도가 대조 폴리글루탐산 콘쥬게이트의 용해도보다 더 클 수 있다. 용해도는 약 22℃에서 0.9 중량%의 수성 NaCl 중 적어도 5 mg/mL의 중합체 콘쥬게이트를 포함하는 중합체 콘쥬게이트 용액을 형성시키고, 광학 선명도를 측정함으로써 얻어진다. 광학 선명도는 탁도 측정 방식, 예를 들어 육안 관찰 또는 당업자에게 공지된 적합한 장치법에 의해 측정될 수 있다. 유사하게 형성된 폴리글루탐산 콘쥬게이트 용액과의 생성 용해도 비교는 더 넓은 pH 범위에서 광학 선명도가 더 높음에 증거되는 바와 같이 용해도가 개선됨을 보여준다. 따라서, 중합체 콘쥬게이트는 용해도는, 약 22℃에서 0.9 중량%의 수성 NaCl 중 적어도 5 mg/mL의 중합체 콘쥬게이트를 포함하는 테스트 중합체 콘쥬게이트 용액이 대조 시험된 폴리글루탐산 콘쥬게이트 용액에 비해 더 넓은 pH 범위에서 광학 선명도가 더 높을 때, 실질적으로 동일한 양의 제제 및/또는 약물을 포함하는 대조 폴리글루탐산 콘쥬게이트의 용해도보다 크다. 당업자는, "대조" 폴리글루탐산 콘쥬게이트가, 당해 콘쥬게이트의 중합체 부분이 이와 비교되는 대상 중합체 콘쥬게이트(화학식 I의 반복 단위, 화학식 II의 반복 단위 및/또는 화학식 III의 반복 단위를 포함하는)의 분자량과 거의 동일한 분자량을 갖는 대조 물질임을 이해할 것이다.

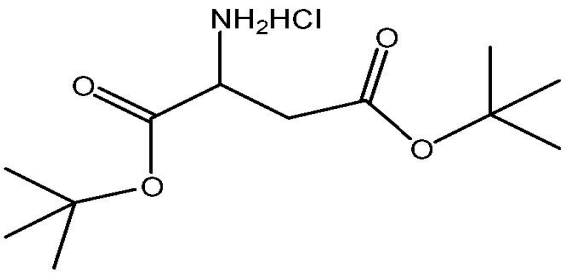
[0094] 한 양태에서, 제제(들)의 양, 제1 약물 및 제2 약물 양, 및 화학식 I, II 및/또는 III의 반복 단위의 백분율 양이 실질적으로 동일한 양의 동일한 제제(들) 및/또는 약물(들)을 포함하는 대조 폴리글루탐산 콘쥬게이트의 용

해도보다 더 큰 용해도를 갖는 중합체 콘쥬게이트가 제공되도록 선택될 수 있다. 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 중합체 콘쥬게이트가 대조 폴리글루탐산 콘쥬게이트보다 더 큰 용해도를 갖는 pH 범위는 좁거나 넓을 수 있다. 전술한 바와 같이, 용해도는, 약 22℃에서 0.9 중량%의 수성 NaCl 중 적어도 5 mg/mL의 중합체 콘쥬게이트를 포함하는 중합체 콘쥬게이트 용액을 형성시키고, 광학 선명도를 측정함으로써 결정될 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 적어도 약 3개 pH 단위의 pH 범위에서 가용성이다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 적어도 약 8개 pH 단위의 pH 범위에서 가용성이다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 적어도 약 9개 pH 단위의 pH 범위에서 가용성이다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트가 가용성인 pH 범위는 약 2 내지 약 5의 범위에서 적어도 하나의 pH 값, 예를 들어, pH= 2, pH = 3, pH = 4 및/또는 pH = 5를 포함한다. 바람직하게, 중합체 콘쥬게이트가 가용성인 pH 범위는 대조 폴리글루탐산 콘쥬게이트가 가용성인 pH 범위보다 더 넓다. 예를 들어, 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는, 대조 폴리글루탐산 콘쥬게이트가 가용성인 pH 범위에 비해, 적어도 약 1개 pH 단위가 더 넓거나, 바람직하게 적어도 약 2개 pH 단위가 더 넓은 pH 범위에서 가용성이다.

[0095] 용해도를 측정하기 위해 용액 내 위치시키는 중합체 콘쥬게이트의 양은 또한 크게 달라질 수 있다. 한 양태에서, 용해도는 시험 중합체 콘쥬게이트 용액이 적어도 약 5 mg/mL의 중합체 콘쥬게이트를 포함할 때 측정될 수 있다. 한 양태에서, 용해도는 시험 중합체 콘쥬게이트 용액이 적어도 약 10 mg/mL의 중합체 콘쥬게이트를 포함할 때 측정된다. 한 양태에서, 용해도는 시험 중합체 콘쥬게이트 용액이 적어도 약 25 mg/mL의 중합체 콘쥬게이트를 포함할 때 측정된다. 한 양태에서, 용해도는 시험 중합체 콘쥬게이트 용액이 적어도 약 100 mg/mL의 중합체 콘쥬게이트를 포함할 때 측정된다. 한 양태에서, 용해도는 시험 중합체 콘쥬게이트 용액이 적어도 약 150 mg/mL의 중합체 콘쥬게이트를 포함할 때 측정된다. 당업자는 대조 폴리글루탐산 콘쥬게이트가 시험 중합체 콘쥬게이트의 농도와 거의 동일한 농도에서 시험됨을 이해할 것이다.

[0096] 한 양태에서, 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 중합체는 폴리글루탐산 및 아미노산, 예를 들어 아스파르트산 및/또는 글루탐산을 출발 물질로 하여 제조될 수 있다. 또는, 다른 양태에서, 중합체는 출발 물질인 폴리글루탐산 물질을 이의 염 형태로 우선 전환시킴으로써 생성될 수 있다. 폴리글루탐산의 염 형태는 폴리글루탐산을 적합한 염기, 예를 들어 탄산수소나트륨과 반응시켜 수득될 수 있다. 아미노산 잔기는 폴리글루탐산의 펜던트 카복실산기에 부착될 수 있다. 폴리글루탐산의 중량 평균 분자량은 바람직하게 약 10,000 내지 약 500,000 달톤이며, 더욱 바람직하게는 약 25,000 내지 약 300,000 달톤이나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 반응은 폴리-(γ-L-아스파틸-글루타민) 또는 폴리-(γ-L-글루타밀-글루타민)을 생성시키는 데 사용될 수 있다.

[0097] 한 양태에서, 아미노산은 폴리글루탐산에 부착되기 전에 보호기로 보호될 수 있다. 본 반응에 적합한 보호된 아미노산 잔기의 한 예는, 하기 구조식의 L-아스파르트산 디-t-부틸 에스테르 히드로클로라이드이다:



L-아스파르트산 디-t-부틸 에스테르 히드로클로라이드

[0098]

[0099] 폴리글루탐산과 아미노산의 반응은 임의의 적합한 용매의 존재 하에서 일어날 수 있다. 한 양태에서, 용매는 비양자성 용매일 수 있다. 바람직한 양태에서, 용매는 N,N'-디메틸포름아미드이다. 다른 양태에서, 용매는 N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸 설폭시드(DMSO), N-메틸-2-피리돈(NMP) 및 N,N-디메틸아세트아미드(DMAc)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0100] 커플링제가 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 중합체를 형성하는 반응을 보조하기 위해 사용될 수 있다. 임의의 적합한 커플링제가 사용될 수 있다. 한 양태에서, 커플링제는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드(EDC), 1,3-디시클로헥실 카르보디이미드(DCC), 1,1'-카르보닐-디이미다졸(CDI), N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트(DSC), N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸-[4,5-b]피리딘-1-일-메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드(HATU), 2-[(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), 2-[(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HCTU), 벤조트

리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP®), 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBroP®), 2-[(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 테트라플루오로보레이트(TBTU) 및 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 양태에서, 커플링제는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드(EDC)이다.

[0101] 다른 양태에서, 반응은 촉매의 존재하에 용해되거나 부분적으로 용해된 중합체 콘쥬게이트를 반응시키는 것을 추가로 포함할 수 있다. 반응을 촉진시키는 임의의 촉매가 사용될 수 있다. 한 양태에서, 촉매는 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)를 포함할 수 있다.

[0102] 반응을 종결시킨 후, 아미노산의 산소 원자가 보호된 경우, 보호기는 적합한 산(예: 트리플루오로아세트산)을 사용하는 것과 같은 공지된 방법으로 제거될 수 있다. 바람직하게, 폴리글루탐산과 아미노산을 반응시킴으로써 수득된 중합체의 염 형성은, 중합체의 산 형태를 적합한 염기 용액, 예를 들어 중탄산나트륨 용액으로 처리함으로써 획득될 수 있다.

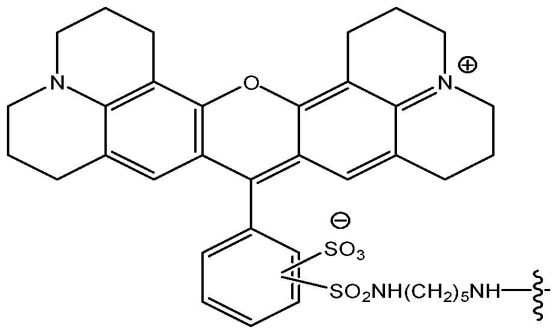
[0103] 중합체는 당업자에게 공지된 방법으로 회수 및/또는 정제될 수 있다. 예를 들어, 용매는 적합한 방법에 의해 제거될 수 있다. 용매 제거의 비제한적인 한 예는 회전식 증발을 포함한다. 추가적으로, 반응 혼합물을 산성 수용액 내로 여과하여 침전을 유도할 수 있다. 이후, 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척할 수 있다.

[0104] 특정 양태에서, 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 중합체는, 또한 상기한 바와 같이 화학식 II의 반복 단위를 포함할 수 있다. 다른 양태에서, 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 중합체는, 또한 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 중합체는, 또한 화학식 II의 반복 단위 및 화학식 III의 반복 단위를 포함할 수 있다.

[0105] 제제 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 및/또는 보호된 산소 원자를 가진 폴리덴테이트 리간드 전구체를 중합체 산 또는 이의 염 형태에 콘쥬게이션하는 것은, 다양한 방법, 예를 들어 제제 포함 그룹, 폴리덴테이트 리간드 및/또는 보호된 산소 원자를 가진 폴리덴테이트 리간드 전구체를 다양한 중합체에 공유 결합시킴으로써 수행될 수 있다. 전술한 기들을 폴리글루탐산 및/또는 염으로부터 형성된 중합체에 콘쥬게이트시키는 한 방법은 가열(예: 마이크로파 방법을 사용한 가열)하는 것이다. 또 다르게는, 콘쥬게이션은 실온에서 일어날 수 있다. 일반적으로 당업자에게 공지된 바와 같고/같거나 본원에 기술된 바와 같은, 적합한 용매, 커플링제, 촉매 및/또는 완충액이, 중합체 콘쥬게이트를 제조하는 데 사용될 수 있다. 폴리글루탐산과 마찬가지로, 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체의 염 또는 산 형태 모두가, 중합체 콘쥬게이트 형성을 위한 출발 물질로서 사용될 수 있다.

[0106] 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있는 적합한 제제는 이에 제한되는 것은 아니지만, 약물, 광학화제(optical agent), 표적화제, 자기공명 이미지화제(예: 상자성 금속 화합물), 안정화제, 폴리덴테이트 리간드 및 보호된 산소 원자를 가진 폴리덴테이트 리간드 전구체를 들 수 있다.

[0107] 한 양태에서, 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체는 본원에 기술된 것과 같은 광학 이미지화제에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다. 한 양태에서, 광학화제는 하기의 텍사스 레드-NH_2이다:



텍사스 레드-NH--

[0108]

[0109] 한 특정 양태에서, 화학식 I의 적어도 하나의 반복 단위를 함유하는 중합체를 형성할 수 있는 반응물은 DCC, 텍

사스 레드-NH_2 염료, 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘과 반응할 수 있다. 이 혼합물은 마이크로파 방법을 사용하여 가열된다. 한 양태에서, 반응은 약 100 내지 약 150℃의 온도 범위까지 가열된다. 다른 양태에서, 물질의 가열 시간은 5 내지 40분 범위이다. 바람직한 경우, 반응 혼합물은 실온으로 냉각될 수 있다. 당업자에게 공지된 적합한 방법이 중합체 콘쥬게이트를 단리 및/또는 정제하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 반응 혼합물을 산성 수용액 내로 여과시킬 수 있다. 이후 생성된 임의 침전물을 여과하고 물로 세척할 수 있다. 임의로, 침전물을 임의의 적합한 방법으로 정제할 수 있다. 예를 들어, 침전물을 아세톤 중으로 이동시키고 용해시킨 후, 생성된 용액을 중탄산나트륨 용액 내로 재여과시킬 수 있다. 바람직하다면, 생성된 반응 용액을 셀룰로오스 막을 사용하여 수중 투석하고, 중합체를 동결건조시키고 분리시킬 수 있다.

[0110] 한 양태에서, 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체는 약물(예컨대 항암 약물)에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다. 한 양태에서, 항암 약물은 탁산, 캄프토테카(예: 캄프토테신), 및/또는 안트라시클린(예: 독소루비신)일 수 있다. 한 양태에서, 항암 약물은 파클리탁셀 또는 도세탁셀과 같은 탁산이다. 특정 양태에서, 중합체에 부착되거나 콘쥬게이트된 항암 약물은 독소루비신이다. 기타 양태에서, 중합체에 부착되거나 콘쥬게이트된 항암 약물은 파클리탁셀이다. 한 양태에서, 파크릴탁셀은 C2'-산소 원자에서 중합체에 결합될 수 있다. 다른 양태에서, 파클리탁셀은 C7-산소 원자에서 중합체에 결합될 수 있다. 다른 양태에서, 중합체 사슬은 C2'-산소 원자에 의해서만 중합체에 결합된 파클리탁셀을 함유한다. 또 다른 양태에서, 중합체 사슬은 C7-산소 원자에 의해서만 중합체에 결합된 파클리탁셀을 함유한다. 또 다른 양태에서, 중합체는 C2'-콘쥬게이트된 파클리탁셀 기 및 C7-콘쥬게이트된 파클리탁셀 기 모두를 함유한다.

[0111] 항암 약물은 텍사드-레드와 관련하여 전술한 방법을 사용하여 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다.

[0112] 한 양태에서, 파클리탁셀을 임의로 커플링제(예: EDC 및/또는 DCC) 및 촉매(예: DMAP)의 존재 하에 용매(예: DMF와 같은 비양자성 용매) 중에서 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체와 반응시킬 수 있다. 추가적 제제, 예를 들어 피리딘 또는 히드록시벤조트리아졸이 사용될 수 있다. 한 양태에서, 0.5 내지 2일 기간 동안 반응시킬 수 있다. 중합체 콘쥬게이트를 단리 및/또는 정제하기 위해 당업자에게 공지된 적합한 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 반응 혼합물을 산성 용액에 부어 침전물을 형성시킬 수 있다. 이후 형성된 임의 침전물을 여과시키고 물로 세척한다. 선택적으로, 침전물을 임의의 적합한 방법으로 정제시킬 수 있다. 예를 들어, 침전물을 아세톤 중에 위치시키고 용해시키고, 생성된 용액을 중탄산나트륨 용액 내로 재여과시킬 수 있다. 바람직하다면, 생성된 반응 용액을 셀룰로스 막을 사용하여 수중 투석시키고, 중합체를 동결건조 및 분리시킬 수 있다. 수득된 중합체 내 파클리탁셀의 함량은 UV 분광법으로 측정될 수 있다.

[0113] 또 다르게는, 제제를 함유하는 화합물을 아미노산, 예를 들어 글루탐산 및/또는 아스파르트산과 반응시켜 아미노산에 결합(예: 공유 결합)시킬 수 있다. 다음으로, 아미노산-제제 화합물을 폴리글루탐산 또는 이의 염과 반응시켜 중합체 콘쥬게이트를 수득할 수 있다. 한 양태에서, 파클리탁셀을 글루탐산과 반응시킴으로써 파클리탁셀이 글루탐산의 부속 카르복실산기에 공유적으로 결합된 화합물을 수득할 수 있다. 다음으로, 글루탐산-파클리탁셀 화합물을 폴리글루탐산 또는 이의 염과 반응시켜 중합체 콘쥬게이트를 수득할 수 있다. 한 양태에서, 파클리탁셀을 아스파르트산과 반응시킴으로써, 파클리탁셀이 아스파르트산의 부속 카르복실산 기에 공유적으로 결합된 화합물을 수득할 수 있다. 다음으로, 아스파르트산-파클리탁셀 화합물을 폴리글루탐산 또는 이의 염과 반응시켜 중합체 콘쥬게이트를 수득할 수 있다. 바람직한 경우, C2'-산소에 의해 아미노산에 결합된 파클리탁셀을 공지된 분리 방법(예: HPLC)을 사용하여 C7-산소에 의해 아미노산에 결합된 파클리탁셀로부터 분리시킬 수 있다.

[0114] 중합체 콘쥬게이트를 형성한 후, 중합체에 공유결합하지 않은 임의의 유리 제제의 양이 또한 측정될 수 있다. 예를 들어, 박층 크로마토그래피(TLC)가 파클리탁셀에 부착되거나 콘쥬게이트된 중합체의 조성물 중 잔류하는 유리 파클리탁셀의 실질적 부재를 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0115] 한 양태에서, 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체는 폴리덴테이트 리간드에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다. 적합한 폴리덴테이트 리간드는 이에 제한되는 것은 아니지만 디에틸렌트리아민펜트아세트산(DTPA), 테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA), (1,2-에탄디일디니트릴로)테트라아세테이트(EDTA), 에틸렌디아민, 2,2'-비피리딘(bipy), 1,10-페난트롤린(phen), 1,2-비스(디페닐포스피노)에탄(DPPE), 2,4-펜탄디온(acac) 및 에탄디오에이트(ox)을 들 수 있다. 중합체 콘쥬게이트를 제조하기 위해, 당업자에게 일반적으로 공지되고/공지되거나 본원에 기술된 바와 같은, 적합한 용매, 커플링제, 촉매 및/또는 완충제가 사용될 수 있다. 다른 양태에서, 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체는 보호된

산소 원자를 갖는 폴리덴테이트 리간드 전구체에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다. 폴리글루탐산과 마찬가지로, 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체의 산 또는 염 형태 모두가 중합체 콘쥬게이트를 생성시키는 데 출발 물질로서 사용될 수 있다.

[0116] 한 양태에서, 폴리덴테이트 리간드는 DTPA이다. 다른 양태에서, 폴리덴테이트 리간드는 DOTA이다. 한 양태에서, DTPA(보호된 산소 원자를 함유하거나 비함유하는)와 같은 폴리덴테이트 리간드를 바람직하게 커플링제(예: DCC) 및 촉매(예: DMAP)의 존재 하에 용매 중 (예: DMF와 같은 비양자성 용매)에서 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체와 반응시킬 수 있다. 보호기가 존재하는 경우, 적합한 방법을 사용하여 보호기를 제거할 수 있다. 예를 들어, 보호된 산소 원자를 갖는 폴리덴테이트 리간드 전구체, 예를 들어 t-부틸 기로 보호된 산소 원자를 갖는 DTPA의 중합체 콘쥬게이트를 산, 예를 들어 트리플루오로아세트산으로 처리할 수 있다. 보호기를 제거한 후, 산은 회전 증발에 의해 제거될 수 있다. 한 양태에서, DTPA를 적합한 염기로 처리하여 카르복실산 -OH 기 중 수소 원자를 제거할 수 있다. 일부 양태에서, 염기는 중탄산나트륨이다.

[0117] 한 양태에서, 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체가 표적화제에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다. 표적화제의 예로는 아르기닌-글리신-아스파르테이트 (RGD) 펩티드, 피브로넥틴, 폴레이트, 갈락토스, 아포지방단백, 인슐린, 트란스페린, 섬유아세포 성장인자(FGF), 표피 성장인자(EGF), 및 항체를 들 수 있지만, 이들만으로 제한되지는 않는다. 표적화제는 이들이 특정 수용체와 상호작용하도록 선택될 수 있다. 예컨대, 표적화제는 하기의 하나 이상의 수용체와 상호작용하도록 선택될 수 있다: α_v,β_3-인테그린, 폴레이트, 아시알로당단백질, 저밀도 지질단백질(LDL), 인슐린 수용체, 트란스페린 수용체, 섬유아세포 성장인자(FGF) 수용체, 표피 성장인자(EGF) 수용체, 및 항체 수용체. 한 양태에서, 아르기닌-글리신-아스파르테이트(RGD) 펩티드는 환형(fKRGD)이다.

[0118] 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체의 염 또는 산 형태 모두 표적화제와 중합체 콘쥬게이트를 형성하는 출발 물질로 사용할 수 있다. 한 양태에서, 바람직하게는 커플링제(예컨대, DCC) 및 촉매(예컨대, DMAP)의 존재하에 표적화제는 용매(예컨대, DMF와 같은 비양자성 용매)중의 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체와 반응시킬 수 있다. 중합체 콘쥬게이트의 형성후, 또한 중합체에 공유결합되지 않은 유리 제제의 양이 측정될 수 있다. 예컨대, 박층 크로마토그래피(TLC)가 임의의 유리 표적화제의 실질적인 부재를 확인하는데 사용될 수 있다. 당업자에게 공지된 적절한 방법(예컨대 동결건조)이 중합체 콘쥬게이트를 단리 및/또는 정제하는데 사용될 수 있다.

[0119] 한 양태에서, 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체는 자기공명 이미지화제에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다. 한 양태에서, 자기공명 이미지화제는 Gd(III) 화합물을 함유한다. 자기공명 이미지화제를 형성하는 한 방법은 폴리덴테이트 리간드를 함유하는 중합체 콘쥬게이트와 상자성 금속을 반응시키는 것이다. 적절한 상자성 금속은 Gd(III), 인듐-111, 및 이트늄-88을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예컨대 DTPA를 함유하는 중합체 콘쥬게이트는 여러 시간동안 완충 용액 중의 Gd(III)로 처리될 수 있다. 당업자에게 공지된 적절한 방법이 중합체 콘쥬게이트를 단리 및/또는 정제하는데 사용될 수 있다. 예컨대, 수득한 반응 용액은 셀룰로스 막을 사용하여 물속에서 투석될 수 있으며, 중합체는 동결건조되어 단리될 수 있다. 상자성 금속의 양은 유도결합 플라즈마 방출 분광법 ICP-OES 측정에 의해 정량화될 수 있다.

[0120] 한 양태에서, 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체는 안정화제에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다. 한 양태에서, 안정화제는 폴리에틸렌 글리콜이다. 한 방법에서, 바람직하게는 커플링제(예컨대, DCC) 및 촉매(예컨대, DMAP)의 존재하에 안정화제는 용매(예컨대, DMF와 같은 비양자성 용매)중의 폴리글루탐산 및/또는 염 및 아미노산으로부터 수득된 중합체와 반응시킬 수 있다. 반응의 진행은 TLC와 같은 적절한 방법으로 측정할 수 있다. 수득된 중합체 콘쥬게이트는 투석과 같은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 정제될 수 있다.

[0121] 이미지화제, 표적화제, 자기공명 이미지화제 및/또는 약물을 선택된 조직에 운반하는데 중합체 콘쥬게이트가 사용될 수도 있다. 예컨대, 텍사스 레드 염료를 함유한 중합체 콘쥬게이트가 이미지화제를 선택된 조직에 운반하는데 사용될 수도 있다. 한 양태에서, 화학식 I의 적어도 하나의 반복 단위를 함유한 중합체 콘쥬게이트는 암과 같은 질환 또는 증상을 치료하거나 완화시키는데 사용될 수 있다. 한 양태에서, 본원에 기술된 중합체 콘쥬게이트는 질환 또는 질병(예컨대, 암)을 진단하는데 사용될 수 있다. 또 다른 양태에서, 여기에 기술된 중합체 콘쥬게이트는 조직 부분을 이미지화하는데 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 질환 또는 질병은 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암 및 흑색종과 같은 암일수 있다. 한 양태에서, 질환 또는 질병은 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양, 난소 종양, 전립선 종양 및 흑색 종양으로 구성된 군에서 선택된 종양일 수 있다. 특정 양태에서,

이미지화되는 조직은 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양, 난소 종양, 전립선 종양 및/또는 흑색 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된 조직일 수 있다.

[0122] 제제를 포함하는 다수의 화합물들이 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 중합체 콘쥬게이트에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다. 특정 양태에서, 제제는 상이할 수 있다. 예를 들어, 표적화제 포함 화합물이 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 중합체에 부착되거나 콘쥬게이트될 수 있다. 생성된 중합체가 이미지화제 포함 화합물과 반응하여, 표적화제 및 이미지화제 모두를 포함하는 화학식 I의 반복 단위 함유 중합체 콘쥬게이트를 형성한다. 바람직한 경우, 표적화제 및 이미지화제를 포함하는 중합체 콘쥬게이트는 안정화제 포함 화합물과 추가 반응하여 중합체에 안정화제를 콘쥬게이트시킬 수 있다.

[0123] 한 양태에서, 여기에 기술된 중합체는 수용액에서 나노 입자를 형성할 수 있다. 한 양태에서, 중합체와 약물을 함유하는 콘쥬게이트는 유사한 방식으로 나노 입자를 형성할 수 있다. 한 양태에서, 그러한 나노입자는 약물을 선택 조직으로 운반하는데 사용될 수 있다.

[0124] 소수성 화합물 및 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 중합체를 포함하는 조성물은 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 한 양태에서, 조성물을 제조하는 방법은 이미 부착된 제2 소수성 화합물을 갖는 용해되거나 부분적으로 용해된 중합체 콘쥬게이트를 제1 소수성 화합물(예: 제1 소수성 약물)과 반응시켜 혼합물을 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0125] 한 양태는 용매 중에 중합체 콘쥬게이트를 부분적으로 용해시키는 단계 및 상기 적어도 부분적으로 용해된 중합체 콘쥬게이트를 제1 소수성 약물과 혼합하여 혼합물을 형성시키는 단계를 포함할 수 있는 조성물의 제조 방법을 제공한다. 한 양태에서, 상기 방법은 혼합물을 건조시켜 건조 형태의 조성물을 생성시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 한 양태에서, 상기 혼합 단계는 제1 소수성 약물 용액을 적어도 부분적으로 용해된 중합체 콘쥬게이트와 혼합하여 혼합물을 형성시키는 단계를 포함한다.

[0126] 중합체 콘쥬게이트는 다양한 용매에 용해되거나 부분적으로 용해되어 제1 소수성 약물과의 혼합을 위해 준비될 수 있다. 한 양태에서, 상기 용매는 친수성 용매, 예를 들어 극성 용매를 포함할 수 있다. 적합한 극성 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 포름산 및 아세트산과 같은 양성자성 용매를 포함한다. 기타 적합한 극성 용매는 비양자성 용매, 예를 들어, 아세톤, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, 테트라하이드로푸란 및 1,4-디옥산을 포함한다. 한 양태에서, 용매는 수성 용매, 예를 들어 물일 수 있다.

[0127] 용매에 중합체 콘쥬게이트를 용해시키거나 부분적으로 용해시키는 것은 통상적인 기계적 기술의 사용으로 추가로 보조받을 수 있다. 예를 들어, 중합체 콘쥬게이트는 용매 중 진탕되거나 교반되어 용해되거나 부분적으로 용해될 수 있다. 한 양태에서, 중합체 및 용매는 초음파처리될 수 있다. 초음파 처리는 소리 에너지, 예를 들어 초음파 에너지를 적용시켜 샘플 중 입자를 흥분시키는 처리이다. 초음파는 예를 들어 초음파 배쓰(bath) 또는 초음파 프로브(probe)를 사용하여 발생할 수 있다. 중합체가 용해되는 정도는 기계적 진탕 또는 교반의 강도와 기간, 또는 초음파 조건을 변화시켜 조절될 수 있다. 진탕, 교반 또는 초음파 처리는 임의의 시간의 기간 동안 실시될 수 있다. 예를 들어, 혼합물은 수초 내지 수시간의 범위 동안 초음파 처리될 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 약 1분 내지 약 10분의 기간 동안 용매 중 초음파 처리된다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 약 5분 동안 용매 중에서 초음파 처리된다.

[0128] 한 양태에서, 제1 소수성 약물은 중합체 콘쥬게이트 용액에 첨가될 수 있다. 제1 소수성 약물은 중합체 콘쥬게이트와 혼합되기 전에 다양한 용매에 용해되거나 비용해되거나 부분적으로 용해될 수 있다. 상기 소수성 약물이 용매 중 용해되거나 부분적으로 용해된 경우, 용매는 친수성 용매, 예를 들어 극성 용매를 포함할 수 있다. 적합한 극성 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 포름산 및 아세트산과 같은 양성자성 용매를 포함한다. 기타 적합한 극성 용매는 비양자성 용매, 예를 들어, 아세톤, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, 테트라하이드로푸란 및 1,4-디옥산을 포함한다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물은 알코올에 용해되거나 부분적으로 용해될 수 있다. 한 양태에서, 제1 소수성 약물은 에탄올에 용해되거나 부분적으로 용해될 수 있다.

[0129] 제1 소수성 약물이 중합체 콘쥬게이트 용액에 첨가된 후, 예를 들어, 피펫을 사용함으로써 추가적인 혼합이 실시될 수 있다. 예를 들어, 중합체 콘쥬게이트 및 제1 소수성 약물 용액은 진탕되거나 교반될 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트 및 제1 소수성 약물 용액은 초음파 처리될 수 있다. 진탕, 교반 또는 초음파 처리는 임의의 시간의 기간 동안 실시될 수 있다. 예를 들어, 혼합물은 수초 내지 수시간의 기간 동안 초음파 처리

될 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트 및 제1 소수성 약물 용액은 약 1분 내지 약 10분의 기간 동안 초음파 처리된다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트 및 제1 소수성 약물 용액은 약 5분 동안 초음파 처리된다.

[0130] 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트 및 제1 소수성 약물은 어느 하나가 용매에 용해되기 전에 함께 혼합될 수 있다. 한 양태에서, 용매 또는 용매 혼합물은 중합체 콘쥬게이트 및 제1 소수성 약물의 혼합물에 첨가될 수 있다. 용매 또는 용매 혼합물이 중합체 콘쥬게이트 및 제1 소수성 약물에 첨가된 후, 중합체 콘쥬게이트 및 제1 소수성 약물 중 어느 하나 또는 둘 다는 용해되거나 부분적으로 용해될 수 있다. 한 양태에서, 중합체 콘쥬게이트는 제1 소수성 약물을 캡슐화하거나 부분적으로 캡슐화한다. 용매 또는 용매 혼합물은 하나 이상의 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 포름산, 아세트산, 아세톤, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드, 테트라하이드로푸란 및 1,4-디옥산을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 용매 혼합물은 알코올 및 물을 포함한다. 한 양태에서, 용매 혼합물은 에탄올 및 물을 포함한다.

[0131] 본원에 기술된 바와 같은 제1 소수성 약물, 제2 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트를 포함하는 조성물이 충분한 혼합 후 형성된다. 임의로, 이후 조성물은 단리 및/또는 정제될 수 있다. 당업자에게 공지된 적합한 방법이 중합체 콘쥬게이트 및 캡슐화된(또는 부분적으로 캡슐화된) 제1 소수성 약물을 단리 및/또는 정제하는 데 사용될 수 있다. 이후 조성물은 당업자에게 공지된 임의의 적합한 방법으로 건조될 수 있다. 예를 들어, 한 양태에서, 조성물은 동결-건조된다. 조성물을 동결-건조시키는 조건은 달라질 수 있다. 한 양태에서, 혼합물은 약 -30℃ 내지 약 -10℃의 범위의 온도에서 동결-건조된다. 한 양태에서, 혼합물은 약 -20℃의 온도에서 동결-건조된다. 조성물이 임의로 분리되고 건조된 후, 적합한 조건에서 저장될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 전술한 바와 같이 동결-건조에 적합한 온도에서 저장될 수 있다.

[0132] 특정 양태에서, 본원에 기술된 화합물 (예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 소수성 약물(들) 및/또는 중합체 콘쥬게이트가 함유하는 임의의 제제)의 프로드럭, 대사체, 입체이성질체, 수화물, 용매화물, 다형체 및 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0133] "프로드럭" 은 체내에서 모 약물 (parent drug)로 전환되는 제제를 나타낸다. 프로드럭은 특정 경우에서 모 약물에 비해 더 용이하게 투여될 수 있어 종종 유용하다. 예를 들어, 모 약물은 경구 투여가 부적합하지만, 프로드럭은 경구 투여로 생체이용이 가능할 수 있다. 또한, 프로드럭은 모 약물에 비해 약제학적 조성물 중 용해도를 향상시킬 수 있다. 이에 제한되는 것은 아니지만, 프로드럭의 예는, 에스테르 ("프로드럭")로 투여되어, 수용성이 이동에 불리한 세포막을 용이하게 통과하게 하고, 다음으로 수용성이 이로운 세포 내에서 활성 형태인 카르복실산으로 대사적으로 가수분해되는 화합물이다. 프로드럭의 다른 예는 산 기에 결합된 단쇄 펩티드(폴리아미노산)일 수 있으며, 이 펩티드는 대사되어 산 잔기를 드러낸다. 적합한 프로드럭 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상적인 공정이 예를 들어, 문헌 [Design of Prodrugs(ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)]에 기술되어 있으며, 이 문헌은 참조에 의해 본원에 혼입된다.

[0134] 용어 "프로드럭 에스테르" 는 생리적인 조건 하에서 가수분해되는 임의의 특정 에스테르-형성기를 첨가함으로써 생성된, 본원에 기술된 화합물의 유도체를 나타낸다. 프로드럭 에스테르 기의 예는 피발로일옥시메틸, 아세톡시메틸, 프탈리딜, 인다닐 및 메톡시메틸 뿐만 아니라 당업자에게 공지된 기타 기, 예를 들어 (5-R-2-옥소 -1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 기를 포함한다. 프로드럭 에스테르 기의 다른 예는 예를 들어 문헌 [T.Higuchi 및 V. Stella, in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); 및 "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", edited by E. B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987)](카르복실 기를 함유하는 화합물에 대해 프로드럭으로 유용한 에스테르의 예를 제공)에 기술되어 있다. 위 언급된 각 문헌들은 참조에 의해 본원에 혼입된다.

[0135] 용어 "약제학적으로 허용되는 염" 은 투여 대상 유기체에 유의한 자극을 일으키지 않고, 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소멸시키지 않는 화합물의 염을 나타낸다. 일부 양태에서, 염은 화합물의 산 부가 염이다. 약제학적 염은 화합물을 무기 산, 예를 들어 히드로할산 (예: 염산 또는 브롬산), 황산, 질산, 인산 등과 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물을 유기산, 예를 들어 지방족 또는 방향족 카르복실산 또는 술폰산, 예를 들어 아세트산, 숙신산, 락트산, 말산, 주석산, 구연산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 또는 나프탈렌술폰산과 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물을 염기와 반응시켜 염, 예를 들어 암모늄염, 알칼리 금속염 (예: 나트륨염 또는 칼륨염), 알칼리토금속염(예: 칼슘염 또는 마그네슘염), 유기 염기의 염 (예: 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, C_1-C_7 알킬아민, 시클로헥실아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민) 또는 아미노산염(예: 아르기닌, 리신 염) 등을 생성시킴으로써 수득될 수 있다.

[0136] 약제학적 제형의 제조에 약제학적 부형제와 염 형태의 활성 성분과의 밀접한 혼합이 요구되는 경우, 약제학적 부형제로 비염기성, 즉 산성 또는 중성 부형제를 사용하는 것이 바람직할 수 있다.

[0137] 다양한 양태에서, 본원에 기술된 화합물(예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 소수성 약물(들) 및/또는 중합체 콘쥬게이트에 함유된 제제)은 단독으로 사용되거나, 본원에 기술된 다른 화합물 또는 본원에 기술된 치료 분야에서 사용되는 하나 이상의 다른 활성 제제와 배합되어 사용될 수 있다.

[0138] 다른 측면에서, 본 발명은 본 화합물 (예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 소수성 약물(들) 및/또는 중합체 콘쥬게이트에 함유된 제제)과, 하나 이상의 생리적으로 허용되는 표면 활성제, 담체, 희석제, 부형제, 연화제, 현탁화제, 필름 형성제, 코팅 보조제 또는 이들의 배합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 치료적 용도를 위해 허용되는 담체 또는 희석제는 약제 분야에서 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)] 에 기술되어 있으며, 이 문헌은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다. 보존제, 안정화제, 염료, 감미제, 방향제, 향료 등이 약제학적 조성물에 제공될 수 있다. 예를 들어, 벤조산나트륨염, 아스코르브산, p-히드록시벤조산의 에스테르가 보존제로서 첨가될 수 있다. 추가로 항산화제 및 현탁화제가 사용될 수 있다. 다양한 양태에서, 알코올, 에스테르, 황산화된 지방족 알코올 등이 표면 활성제로서 사용될 수 있다. 수크로스, 글루코스, 락토스, 전분, 결정화된 셀룰로오스, 만니톨, 경질 무수 실리케이트, 마그네슘 알루미네이트, 마그네슘 메타실리케이트 알루미네이트, 합성 알루미늄 실리케이트, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산일수소칼슘, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 등이 부형제로 사용될 수 있다. 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 경화된 오일 등이 연화제로 사용될 수 있다. 코코넛 오일, 올리브 오일, 참깨유, 땅콩유, 대두가 현탁제 또는 윤활제로 사용될 수 있다. 셀룰로오스 또는 슈거와 같은 탄수화물의 유도체로서, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트나, 폴리비닐 유도체로서 메틸아세테이트-메타크릴레이트 공중합체가 현탁제로서 사용될 수 있다. 에스테르 프탈레이트 등과 같은 가소제가 현탁제로서 사용될 수 있다.

[0139] 용어 "약제학적 조성물" 은 본원에 기술된 화합물(예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 소수성 약물(들) 및/또는 중합체 콘쥬게이트에 함유된 제제)과 희석제 또는 담체와 같은 기타 화학 성분과의 혼합물을 나타낸다. 약제학적 조성물은 유기체에의 화합물의 투여를 용이하게 한다. 화합물을 투여하는 많은 기술이 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 이에 제한되는 것은 아니지만, 경구, 주입, 에어로졸, 비경구 및 국소 투여가 존재한다. 또한, 약제학적 조성물은 화합물을 무기 또는 유기 산, 예를 들어 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등과 반응시킴으로써 수득될 수 있다.

[0140] 용어 "담체" 는 화합물의 세포나 조직에로의 유입을 용이하게 하는 화학적 화합물을 나타낸다. 예를 들어, 디메틸 술폭사이드(DMSO)가 다수의 유기 화합물의 유기체의 세포나 조직내로의 흡수를 용이하게 하는 통상적으로 사용되는 담체이다.

[0141] 용어 "희석제" 는 관심 화합물(예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 소수성 약물(들) 및/또는 중합체 콘쥬게이트에 함유된 제제)을 용해시킬 뿐만 아니라, 화합물의 생리적으로 활성인 형태를 안정화시키는 물로 희석된 화학적 화합물을 나타낸다. 완충된 용액에 용해된 염은 해당 기술 분야에서 희석제로서 사용될 수 있다. 통상적으로 사용되는 완충 용액중 하나는 인산염 완충 염수로서 이 완충 용액은 사람의 혈액의 염 조건과 유사하다. 완충 염이 저농도에서 용액의 pH 를 조절할 수 있기 때문에 완충된 희석제는 화합물의 생물학적 활성을 거의 개질시키지 않는다. 용어 "생리학적으로 허용되는" 은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소멸시키지 않는 담체 또는 희석제를 나타낸다.

[0142] 본원에 기술된 약제학적 조성물은 환자에게 그 자체로 투여되거나, 배합 요법으로서 기타 활성 성분과 혼합되거나 적합한 담체나 부형제와 혼합된 약제학적 조성물 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 제형화 기술 및 투여 기술은 문헌 [참조 : "Remington's Pharmaceutical Science," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990] 에 기술되어 있다.

[0143] 적합한 투여 경로는 예를 들어, 경구, 직장, 점막내, 국소 또는 장내 투여를 포함할 수 있으며, 또한 근육내, 피하내, 정맥내, 골수내 주입을 포함하는 비경구투여나, 경막내, 직접 뇌실내 주입, 복강내, 비강내 또는 안내 주입을 포함할 수 있다. 화합물(예:중합체 콘쥬게이트 및/또는 중합체 콘쥬게이트가 함유하고 있는 제제)는 또한 소정 속도로 연장 및/또는 정시, 규칙적 투여되기 위해, 디포 (depot) 주입, 삼투 펌프, 환, 경피(전기적 수송) 팻치 등을 함유하는 서방형 또는 조절된 방출 투여 형태로 투여될 수 있다.

[0144] 본 발명의 약제학적 조성물은 그 자체로 공지된, 예를 들어, 통상의 혼합, 용해, 과립, 드라제-제조, 분말화,

에멀젼화, 캡슐화, 포장화 또는 정제화 공정에 따른 방법으로 제조될 수 있다.

[0145] 따라서, 본 발명에 따른 용도를 위한 약제학적 조성물은, 활성 화합물의 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 공정을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 함유하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하는 통상적인 방법으로 제형화될 수 있다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 공지된 모든 기술, 담체 및 부형제가, 적합한 것으로서 또한 당업자에게 허용되는 것으로서 사용될 수 있다 [참조 : Remington's Pharmaceutical Sciences].

[0146] 주입 투여제는 액상 용액이나 현탁제, 주입되기 전 액상 중 용액 또는 현탁제에 적합한 고체 형태, 에멀젼으로서 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들어, 물, 염수, 덱스트로스, 만니톨, 락토스, 레시틴, 알부민, 나트륨 글루타메이트, 시스테인 히드로클로라이드 등이다. 추가로, 바람직한 경우, 주입용 약제학적 조성물은 소량의 비독성 보조 성분, 예를 들어 습윤제, pH 완충제 등을 함유할 수 있다. 생리적으로 허용되는 완충제는 이에 제한되는 것은 아니지만, 한크스(Hanks's) 용액, 링거 용액 또는 생리식염수 완충액을 포함한다. 바람직한 경우, 흡수 촉진 제제(예: 리포솜)이 사용될 수 있다.

[0147] 경점막 투여를 위해, 투과될 장벽에 적합한 침투제가 제형에 사용될 수 있다.

[0148] 예를 들어 일시 주입 또는 계속 주입 제형과 같은 비경구 투여용 약제학적 제형은, 수용성 형태 중 활성 화합물(예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 소수성 약물 및/또는 중합체 콘쥬게이트가 포함하는 제제)의 수성 용액을 함유한다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 적합한 오일성 주입 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은, 참깨유와 같은 지방성 오일; 대두, 포도열매 또는 아몬드 오일과 같은 기타 유기 오일; 또는 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드와 같은 합성 지방산 에스테르; 리포솜을 포함한다. 수성 주사용 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 성분, 예를 들어 카복시메틸 셀룰로스 나트륨, 소비톨 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시켜 고농도 용액의 제조를 가능하게 하는 적합한 안정화제 또는 제제를 포함할 수 있다. 주입용 제형은 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다-용량 용기 내 존재할 수 있다. 조성물은 현탁액, 용액 또는 오일성 또는 수성 비히클 중 에멀젼과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화 제제를 포함할 수 있다. 또는, 활성 성분은 적합한 비히클, 예를 들어, 무균 병원균-비함유수와 사용전 구성되기 위한 분말 형태일 수 있다.

[0149] 경구 투여에서, 화합물(예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 소수성 약물(들) 및/또는 중합체 콘쥬게이트에 함유된 제제)은 활성 화합물을 당업자에게 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 배합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 이 담체는 본 발명의 화합물이 투여 대상 환자에 의해 경구 섭취되는 정제, 환, 드라제(dragees), 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제 등으로서 제형화되는 것을 돕는다. 경구 사용을 위한 약제학적 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 과립 혼합물을 바람직한 경우 적합한 보조제 첨가 후 제조하여 정제 또는 드라제 핵을 생성시킴으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제는 특히, 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 슈거와 같은 충전제; 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트래거컨트검, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)와 같은 셀룰로오스 제제이다. 바람직한 경우, 붕해제, 예를 들어 가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산, 또는 알긴산나트륨과 같은 이의 염이 첨가될 수 있다. 드라제 핵을 적합한 피복제로 피복할 수 있다. 이 목적을 위해, 농축된 슈가 용액이 사용될 수 있으며, 이 슈가 용액은 아라비아검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 락커용액 및 적합한 유기용매 또는 용매 혼합물을 임의로 포함할 수 있다. 염료 또는 색소가, 상이한 용량의 활성 화합물 배합을 확인하거나 특화하기 위해 정제 또는 드라제 피복물에 첨가될 수 있다. 이 목적을 위해, 농축된 슈가 용액이 사용될 수 있으며, 이 슈가 용액은 아라비아검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 락커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 포함할 수 있다. 염료 또는 색소가, 상이한 용량의 활성 화합물 배합을 확인하거나 특화하기 위해 정제 또는 드라제 피복물에 첨가될 수 있다.

[0150] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 젤라틴으로 만들어진 원터치-피팅(push-fit) 캡슐, 또는 글리세롤 또는 소비톨과 같은 가소화제 및 젤라틴으로 만들어진 연질의 봉합 캡슐을 포함한다. 원터치-피팅 캡슐은, 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 임의 성분인 안정화제와 혼합된, 활성 성분을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방성 오일, 액상 파라핀 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 용액 내 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 모든 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적합한 용량이어야 한다.

[0151] 구강 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방법으로 제형화된 정제나 라진지(lozenge) 형태일 수 있다.

[0152] 흡입 투여를 위해, 본 발명에 따른 용도에 사용되는 화합물은, 가압된 팩이나 네불라이저의 에어로졸 스프레이 형태로, 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 가스를 사용하여, 편리하게 전달된다. 가압된 에어로졸을 사용하는 경우, 용량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 측정될 수 있다. 흡입기나 현출기(insufflator)에 사용되는, 예를 들어 젤라틴의 캡슐 및 카트리지가, 화합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기재의 분말 혼합물을 포함하도록 제형화될 수 있다.

[0153] 안내, 비강내 및 귀내 전달을 포함하는, 약제 분야 당업자에게 공지된 다양한 약제학적 조성물이 본원에 추가로 기술된다. 이 용도를 위한 적합한 침투제는 일반적으로 당업자에게 공지되어 있다. 안내 전달을 위한 약제학적 조성물은, 아이드랍(eyedrop)과 같은 수용성 형태 또는 겔란 검(gellan gum)[참조문헌: Shedden 및 공동 연구자들, Clin., Clin. Ther., 23(3): 440-50(2001)] 또는 히드로겔[참조문헌: Mayer 및 공동 연구자들, Ophthalmologica, 210(2):101-3(1996)]중의 활성 화합물(예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 소수성 약물(들) 및/또는 중합체 콘쥬게이트에 함유된 제제)의 수성 안 용액; 안 연고; 미세입자, 액상 담체 기재 중 현탁된 약물-포함 소중합체 입자와 같은 안 현탁제[참조문헌: Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1): 29-45(1994)], 지질 용해성 제형[참조문헌: Alm 및 공동 연구자들, Prog. Clin. Biol. Res., 312:447-58(1998)] 및 미소구체(microsphere)[참조문헌: Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1): 101-6(1999)]; 및 안 삽입물을 포함한다. 전술한 모든 참조 문헌은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다. 적합한 약제학적 제형은 안정성과 순응도를 위해 빈번히 바람직하게 무균, 등장 및 완충되도록 제형화된다. 비강내 투여되는 약제학적 조성물은 또한 정상적인 섬모 작용을 유지시키기 위해 점액 분비를 여러 측면에서 자극하도록 제조된 드럽 및 스프레이를 포함할 수 있다. 참조에 의해 본원에 혼입되며 당업자에게 공지된 문헌[Remington's Pharmaceutical Science, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA(1990)]에 기술된 바와 같이, 적합한 제형이 빈번히 바람직하게 등장의 pH 5.5 내지 6.5를 유지하는 약간 완충된 제형이며, 빈번히 바람직하게 항미생물 방부제 및 적합한 약물 안정화제를 포함한다. 귀내 투여되는 약제학적 조성물은 귀에서 국소적 적용을 위한 현탁제 및 연고를 포함한다. 이 귀 제형의 일반적 용매는 글리세린 및 물을 포함한다.

[0154] 화합물(예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 수소성 약물(들) 및/또는 중합체 콘쥬게이트가 포함하는 제제)은 또한 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은, 예를 들어 통상적인 좌제 기재(base)를 포함하는 좌제 또는 보유관장과 같은 직장 투여용 조성물로 제형화될 수 있다.

[0155] 전술한 제형에 덧붙여, 화합물(예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 수소성 약물(들) 및/또는 중합체 콘쥬게이트가 포함하는 제제)은 또한 디포(depot) 제제로 제형화될 수 있다. 장시간 작용형 제형은 이식(예를 들어 피하 또는 근육) 또는 근육내 주입에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예: 허용되는 오일 중 에멀젼으로서) 또는 이온 교환 수지 또는 난용성 유도체, 예를 들어 난용성 염과 함께, 화합물을 제형화할 수 있다.

[0156] 소수성 화합물에서, 적합한 약제학적 담체는 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수혼화성 유기 중합체, 및 수상을 포함하는 공용매 시스템일 수 있다. 사용되는 일반적인 공용매 시스템은 VPD 공용매 시스템으로, 이 시스템은 무수 에탄올 용적 중 3%(w/v) 벤질 알코올, 8%(w/v)의 비극성 계면활성제 폴리소르베이트 80™, 및 65%(w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 300의 용액으로 구성된다. 자연적으로, 공용매 시스템의 비율은 용해도 및 독성 특성을 소멸시키지 않으면서 크게 달라질 수 있다. 더욱이, 공용매 성분은, 예를 들어 폴리소르베이트 80™ 대신에 다른 저독성 비극성 계면활성제가 사용될 수 있고, 폴리에틸렌 글리콜의 분획물 크기가 달라질 수 있으며, 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈과 같은 다른 생체 적합성 중합체가 폴리에틸렌 글리콜을 대체할 수 있으며, 덱스트로스 대신에 다른 슈거 또는 다당류가 사용될 수 있다.

[0157] 또는, 소수성 약제학적 화합물을 위한 기타 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포솜 및 에멀젼이 소수성 약물을 위한 전달 비히클 또는 담체로서 잘 공지된 예이다. 일반적으로 독성이 더 큰 디메틸술폭사이드와 같은 특정 유기 용매가 또한 사용될 수 있다. 추가로, 화합물은 서방성 시스템, 예를 들어 치료제를 포함하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 사용하여 전달될 수 있다. 다양한 서방성 물질이 확립되어 있으며, 또한 당업자에게 공지되어 있다. 서방성 캡슐은 이의 화학적 특성에 따라 수시간, 수주 또는 100일 이하의 시간 동안 화합물을 방출시킬 수 있다. 치료제의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라, 추가적인 단백질 안정화 전략이 사용될 수 있다.

[0158] 세포 내 투여되도록 고안된 제제는 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 이 제제는 리포솜 내 캡슐화될 수 있다. 리포솜 형성시 수성 용액 내 존재하는 모든 분자는 수성 인테리어(interior)내 혼

입된다. 리포솜 내용물은 세포막에 접합된 리포솜이 세포질 내로 효율적으로 전달되기 때문에, 외부의 마이크로-환경으로부터 보호된다. 리포솜은 조직-특이적 항체로 피복될 수 있다. 리포솜은 목적하는 기관을 표적으로 하여 이 기관에서 선택적으로 흡수될 것이다. 또는, 소수성 유기 소분자가 세포 내로 직접 투여될 수 있다.

[0159] 추가적 치료제 또는 진단제가 약제학적 조성물 내 혼입될 수 있다. 선택적으로 또는 추가적으로, 약제학적 조성물은 다른 치료제 또는 진단제를 포함하는 다른 조성물과 배합될 수 있다.

[0160] 화합물(예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 수소성 약물(들) 및/또는 중합체 콘쥬게이트가 포함하는 제제)은 임의의 적합한 수단에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 투여 방법의 비제한적인 예로는, (a) 캡슐, 정제, 과립, 스프레이, 시럽 또는 기타 형태로 투여를 포함하는 경구 투여; (b) 직장, 질, 요도, 안, 비강 또는 귀내와 같은 비경구 투여(이 투여는 수성 현탁제, 오일 제제 등 또는 드립(drip), 스프레이, 좌제, 고약(salve), 연고 등의 투여를 포함한다); (c) 주입 펌프 전달을 포함하는, 주입, 피하, 복강, 정맥, 근육, 경피, 안와, 수정막, 척수, 흉골 등 주입 투여; (d) 신장 또는 심장 부위에 직접 주입하는 것과 같은, 예를 들어 디포 이식에 의한 국소적 투여; 및 (e) 활성 화합물을 살아있는 조직과 접촉시키는 당업자에 의해 적합한 것으로 여겨지는 국소적 투여를 포함한다.

[0161] 투여에 적합한 약제학적 조성물(예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 소수성 약물(들) 및/또는 중합체 콘쥬게이트에 함유된 제제)은 의도된 목적에 도달하는 데 효과적인 양으로 활성 화합물을 포함하는 조성물을 포함한다. 투여량으로서 요구되는, 본원에 기술된 화합물의 치료적 유효량은 투여 경로, 사람을 포함한 동물 유형, 치료될 질환의 유형 및 특정 동물의 신체적 특성을 고려하여 달라질 것이다. 투여량은 바람직한 효과를 얻도록 결정될 수 있으나 체중, 식이, 투약중인 약물 및 의료 당업자가 인식할 기타 인자와 같은 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 더욱 특히, 치료적 유효량은 질환의 증상을 예방, 경감 또는 호전시키거나, 치료 대상체의 수명을 연장시키는 데 효과적인 화합물의 양을 나타낸다. 치료적 유효량의 결정은 특히 본원에 제공된 상세한 설명의 관점에서 볼 때 당업자의 역량 안에 있다.

[0162] 당업자에게 용이하게 명백해지는 바와 같이, 투여되어야 하는 유용한 생체 내 투여량과 특정 투여 방식은 나이, 체중 및 치료 대상이 되는 포유류 종, 사용되는 특정 화합물 및 이 화합물의 특정 용도에 따라 달라질 것이다. 효과적 투여량 수준의 결정, 즉, 목적하는 결과를 얻기 위해 요구되는 투여량 수준은 통상적인 약리학적 방법을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 전형적으로, 사람에 대한 약제의 임상 적용은 낮은 투여량 수준에서 시작하여 목적하는 효과가 얻어질 때까지 투여량을 증가시킨다. 또 다르게는 허용되는 시험관 내 연구가, 확립된 약리학적 방법을 사용하여, 본 방법에 의해 확인된 조성물의 유용한 투여량 및 투여 경로를 확립하는 데 사용될 수 있다.

[0163] 인간이 아닌 동물 모델에서, 후보 물질의 적용은 목적하는 효과가 더 이상 달성되지 않을 때까지 혹은 부작용이 사라질 때까지 투여량을 감소시키면서 보다 높은 투여 수준에서 시작한다. 투여량은 목적하는 효과와 치료 징후에 따라 광범위하게 변할 수 있다. 전형적으로 투여량은 체중 kg당 약 10 마이크로그램 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 100 마이크로그램 내지 약 10 mg의 사이일 수 있다. 또 다르게는 투여량은 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이 환자의 표면적을 기초로 계산할 수 있다.

[0164] 본 발명에 따른 조성물의 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태를 고려하여 의사 개인에 의해 선택될 수 있다[참조예: Fingl et at 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 특히 Ch. 1 p. 1 참조, 참조에 의해 이 문헌 전체가 본원에 혼입된다]. 일반적으로, 환자에게 투여되는 조성물의 투여량 범위는 환자의 체중당 약 0.5 내지 1000 mg/kg일 수 있다. 투여량은 환자가 원하는 형태에 따라 단일 형태 또는 1일 이상의 동안 2회 이상의 연속 투여일 수 있다. 예를 들어, 화합물의 사람 투여량은 적어도 특정 질병에 대해 확립되어 있으며, 본 발명은 이와 동일한 투여량을 사용하거나, 확립된 사람 투여량의 약 0.1 내지 500%, 더욱 바람직하게 약 25 내지 250%를 사용한다. 새롭게 개발된 약제학적 조성물과 같이, 사람에 대한 투여량에 대해 확립된 것이 없는 경우, 적합한 사람에 대한 투여량이 ED_{50} 또는 ID_{50} 수치나, 동물에서 독성 연구 및 효능 연구에 의해 검정되는 바와 같은, 시험관 내 또는 생체 내 연구를 통해 얻어진 기타 적합한 값으로부터 추정될 수 있다.

[0165] 참여 의사는 독성 또는 기관 이상기능으로 인해 언제 그리고 어떻게 투여를 종결, 중단 또는 조정하는지를 알고 있음을 유의해야 한다. 역으로, 참여 의사는 임상 반응이 충분하지 않은 경우(독성을 배제하고), 투여량 수준을 늘려 치료를 조정할 줄 안다. 관심 질환의 관리를 위해 투여되는 투여 규모는 치료되어야 하는 증상의 중증도 및 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 증상의 중증도는 예를 들어, 통상적인 표준 예후 평가법으로 일부 측정될 수 있다. 더욱이, 투여량 및 투여 빈도는 또한 연령, 체중 및 개별환자의 반응 정도에 따라 달라질 수 있다. 전

술한 프로그램과 비교되는 프로그램이 수의학에서 사용될 수 있다.

[0166] 비록 정확한 투여량은 개별 약물마다(drug-by-drug) 달리 결정될 것이나, 대부분의 경우에서 투여량과 관련하여 특정의 일반화가 가능하다. 성인 사람 환자의 일일 투여량은 예를 들어, 활성 성분의 경구 투여량으로 0.1 mg 내지 2000 mg, 바람직하게 1 mg 내지 500 mg, 예를 들어 5 내지 200 mg일 수 있다. 다른 양태에서, 활성 성분의 정맥, 피하, 또는 근육 내 투여량이 0.01 mg 내지 100 mg, 바람직하게 0.1 mg 내지 60 mg, 예를 들어 1 내지 40 mg으로 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 경우에 있어서, 투여량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 특정 양태에서, 조성물은 일일 1 내지 4회 투여된다. 또 다르게는, 본 발명의 조성물은, 바람직하게 1일 활성 성분이 1000 mg 이하의 투여량인 연속적 정맥 주입으로 투여될 수 있다. 당업자는, 특정 상황에서 본원에 기술된 화합물은 전술한 바람직한 투여량 범위를 초과하는 양으로, 또는 극초과하는 양으로 투여되어, 특히 공격적인 질환 또는 감염을 효과적으로 또한 공격적으로 치료할 필요가 있을 수 있음을 이해할 것이다. 특정 양태에서, 본 화합물은 연속적 치료기간 동안, 예를 들어, 수주 동안 또는 수개월이나 수년 동안 투여될 수 있다.

[0167] 투여량 및 투여 간격은, 조절 효과 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하기에 충분한 양으로 활성 잔기의 혈장 농도가 제공되도록 개별적으로 조정될 수 있다. MEC는 각 화합물에 따라 달라지며, 시험관 내 데이타로부터 측정될 수 있다. MEC를 달성하기 위해 요구되는 투여량은 개인 특성 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 그러나, HPLC 검사 또는 생검이 혈장 농도를 측정하는 데 사용될 수 있다.

[0168] 또한, 투여 간격은 MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 조성물은 10 내지 90%의 시간 동안, 바람직하게 30 내지 90%의 시간 동안 또는 가장 바람직하게 50 내지 90%의 시간 동안, 혈장 농도가 MEC를 초과하도록 하는 용량법을 사용하여 투여되어야 한다.

[0169] 국소 투여 또는 선택적 흡수(uptake)의 경우, 약물의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련이 없을 수 있다.

[0170] 조성물의 투여량은 치료되어야 하는 대상체, 대상체의 체중, 질환의 중증도, 투여 방식 및 처방하는 의사의 판단에 따라 달라질 수 있다.

[0171] 본원에 기술된 화합물(예: 조성물, 중합체 콘쥬게이트, 수소성 약물 및/또는 중합체 콘쥬게이트가 포함하는 제제)의 효능 및 독성은 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 특정 화합물 또는 특정 화학 잔기를 공유하는 하위집합 화합물들의 독성은 예를 들어 포유류, 바람직하게 사람의 세포주에 대해 시험관에서 (in vitro) 독성을 측정함으로써 확립될 수 있다. 이러한 연구의 결과는 동물, 예를 들어 포유류, 더욱 바람직하게 사람에서 독성을 예측가능하게 한다. 또는, 동물 모델, 예를 들어 마우스, 랫트, 토끼 또는 원숭이에서의 특정 화합물의 독성은 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 화합물의 효능은 특정 공지된 방법, 예를 들어 시험관 내 방법, 동물모델 또는 사람 임상시험을 사용하여 확립될 수 있다. 공지된 시험관내 모델은 이에 제한되는 것은 아니지만 암, 심혈관 질환 및 다양한 면역 부전을 포함하는 거의 모든 분류의 질병에 대해 존재한다. 유사하게, 허용되는 동물 모델은 전술한 질병을 치료하는 데 있어 화합물의 효능을 측정하는 데 사용될 수 있다. 효능을 측정하는 모델을 선택하는 경우, 당업자는 적합한 모델, 투여량 및 투여 경로 및 용법을 선택하는 해당 기술 상태를 참작할 수 있다. 물론, 사람 임상 시험이 사람에 있어서 화합물의 효능을 측정하는 데 사용될 수 있다.

[0172] 바람직하다면, 본 조성물은 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 단위 투여량 형태를 포함할 수 있는 팩이나 디스펜서(dispenser) 장치 내에 존재할 수 있다. 팩은 예를 들어 블리스터 팩과 같은 금속이나 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩이나 디스펜서 장치는 투여를 위한 사용설명서를 수반할 수 있다. 또한, 팩이나 디스펜서는, 약제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 부처 규정에 따른 형태의 용기에 결합된 문구(notice)를 수반할 수 있으며, 이 문구는 사람이나 동물 투여용으로 이 약물의 형태가 정부 부처의 승인을 받았음을 나타낸다. 이 문구는, 예를 들어 처방 약물 또는 승인된 제품 삽입물에 대해 미국 FDA에 의해 승인된 라벨링일 수 있다. 적합한 약제학적 담체 내 제형화된 본원에 기술된 조성물이 또한 제조되고, 적합한 용기 내 위치되고, 적응증이 라벨링될 수 있다.

[0173] 화학식 I의 반복 단위를 포함하는 중합체 및 공중합체는 많은 상이한 용도를 가질 수 있다. 한 양태는 본원에 기술된 하나 이상의 중합체 콘쥬게이트의 유효량 또는 본원에 기술된 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 질병의 치료 또는 개선 방법을 제공한다. 다른 양태는 질환 또는 질병의 치료 또는 개선을 위한, 본원에 기술된 하나 이상의 중합체 콘쥬게이트의 유효량 또는 본원에 기술된 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 한 양태에서, 상기 질환 또는 질병은 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양, 난소

종양, 전립선 종양 및 흑색 종양으로 이루어진 군에서 선택된다. 한 양태에서, 상기 질환 또는 질병은 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암 및 흑색종으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0174] 한 양태는 본원에 기술된 하나 이상의 중합체 콘쥬게이트의 유효량 또는 본원에 기술된 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 질병의 진단 방법을 제공한다. 다른 양태는 질환 또는 질병의 진단을 위한, 본원에 기술된 하나 이상의 중합체 콘쥬게이트의 유효량 또는 본원에 기술된 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 한 양태에서, 상기 질환 또는 질병은 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양, 난소 종양, 전립선 종양 및 흑색 종양으로 이루어진 군에서 선택된다. 한 양태에서, 상기 질환 또는 질병은 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0175] 한 양태는 본원에 기술된 하나 이상의 중합체 콘쥬게이트의 유효량 또는 본원에 기술된 약제학적 조성물을 조직의 일부와 접촉시키는 것을 포함하는, 조직의 일부를 이미지화하는 방법을 제공한다. 다른 양태는 조직의 일부를 이미지화하기 위한 본원에 기술된 하나 이상의 중합체 콘쥬게이트의 유효량 또는 본원에 기술된 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 특정 양태에서, 이미지화될 수 있는 조직은 폐 종양, 유방 종양, 대장 종양, 난소 종양, 전립선 종양 및/또는 흑색 종양으로 이루어진 군에서 선택된 조직이다.

실 시 예

[0176] 다음 실시예는 본원에 기술된 양태를 추가로 기술할 목적으로 제공되는 것으로, 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0177] 재료

[0178] 상이한 분자량을 가진 폴리-L-글루타메이트 나트륨 염(다각도 광산란(MALS)을 기준으로 한 평균 분자량: 41,400 (PGA(97k)), 17,600 (PGA(44k)), 16,000 (PGA(32k)), 및 10,900 (PGA(21k))달톤); N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC); 히드록시벤조트리아졸 (HOBt); 피리딘; 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP); N,N'-디메틸포름아미드(DMF); 가돌리늄-아세테이트; 클로로포름; 캄프토테신 및 중탄산나트륨을, 시그마-알드리치 케미칼 컴퍼니로부터 구입하였다. 폴리-L-글루타메이트를 2N의 염산 용액을 사용하여 폴리-L-글루탐산으로 전환시켰다. 트리플루오로아세트산(TFA)를 바이오사이언스로부터 구입하였다. L-글루탐산 디-t-부틸 에스테르 히드로클로라이드(H-GIu(OtBu)-OtBu·HCl), N-α-CBZ-L-글루탐산α-벤질 에스테르(Z-Glu-OBzl)를 노바바이오켐 (캘리포니아, 라졸라)로부터 구입하였다. ^{3}H-파클리탁셀을 모라벡 바이오케미칼즈 인크로부터 구입하였다. 세포 독성 MTT 테스트(세포 생존력)를 위한 설포호다민 B 염료를 몰리큘러 이미징 프로덕스 컴퍼니(미시간 소재)로부터 구입하였다. 화학물 p-NH_2-Bn-DPTA-펜타-(t-Bu 에스테르)를 마크로사이클릭스(텍사스, 달라스)로부터 구입하였다.

[0179] ^{1}H NMR을 조엘(400 MHz)로부터 수득하고, 입자 크기는 제탈팔스(ZetalPals)(제조원: 브룩하븐 인스트루먼트 코포레이션)에 의해 측정되었다. 마이크로파 화학은 바이오타지에서 실시하였다. 중합체의 분자량을 다각도 광 산란(MALS)(제조원: 와이어트 코포레이션) 검출기를 함께 사용하는 크기 배제 크로마토그래피(SEC)로 측정하였다. 중합체-파클리탁셀 콘쥬게이트 중 파클리탁셀의 함량은 메탄올 중 파클리탁셀의 공지된 농도로 생성된 표준 곡선에 기초하여 UV/Vis 분광 광도법(Lambda Bio 40, PerkinElmer)으로 측정하였다(λ= 228nm).

[0180] 폴리-(γ-L-글루타밀-글루타민)을 2006년 12월 1일에 출원된 미국특허공보 2007-0128118에 기술된 절차에 따라 폴리글루타메이트 나트륨 염으로부터 제조하였으며, 상기 미국특허공보 2007-0128118은 참조에 의해 전체가 본 출원에 혼입된다. 상기 특허공보에는 특히 본원에 기술된 중합체, 예컨대, 폴리-(γ-L-글루타밀-글루타민), 폴리-(γ-L-아스파르틸-글루타민), 폴리-(γ-L-글루타밀-글루타민)-폴리-L-글루탐산, 및 폴리-(γ-L-아스파르틸-글루타민)-폴리-L-글루탐산의 합성이 기술되어 있다. 폴리(β-아스파틸-글루타민)-파클리탁셀 콘쥬게이트(PGA-21-A-파클리탁셀-20) 및 폴리(γ-글루타밀-글루타민)-파클리탁셀 콘쥬게이트(PGA-21-G-파클리탁셀-20 및 PGA-32-G-파클리탁셀-20)이 2006년 12월 1일에 출원된 미국 특허 공보 2007-0128118에 개시된 절차에 따라 제조되었다. 폴리-L-글루타메이트-파클리탁셀 콘쥬게이트(PGA-PTX)는 전술한 문헌[참조: Li et al., "Complete Regression of Well-established tumors using a novel water-soluble poly(L-glutamic acid)-paclitaxel conjugate", Cancer Research 1998, 58, 2404-2409]에 개시된 바와 같이 합성되었으며, 상기 문헌은 기재 내용은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다.

[0181] 중합체의 평균 분자량을 상기 시스템과 하기 기술된 조건(이하 MALS검출기를 가진 Heleos 시스템이라 부름)을

사용하여 측정하였다.

[0182] SEC-MALS 분석 조건:

[0183] ·HPLC 시스템: 아길렌트 1200

[0184] ·컬럼: 쇼덱스 SB 806M HQ

[0185] (풀룰란에 대한 배제 한계는 20,000,000,

[0186] 입자 크기: 13 마이크론, 크기(mm) ID×길이;8.0×300)

[0187] ·이동상: IxDPBS 또는 DPBS 중 1% LiBr (pH 7.0)

[0188] ·유속: 1 ml/분

[0189] ·MALS 검출기: DAWN HELEOS(제조원:와이어트)

[0190] ·DRI 검출기: Optilab rEX(제조원: 와이어트)

[0191] ·온-라인 점도계: ViscoStar(제조원: 와이어트)

[0192] ·소프트웨어: ASTRA 5.1.9(제조원: 와이어트)

[0193] ·샘플 농도: 1-2 mg/ml

[0194] ·주입 용적: 100㎕

[0195] 중합체의 dn/dc 값: 0.185가 측정에 사용되었다.

[0196] BSA가 실제 샘플을 운행시키기 전에 대조군으로 사용되었다.

[0197] 실시예 1

[0198] PGA-21-G-파클리탁셀-20을 사용한 제1 파클리탁셀 제형:

[0199] 출발 중합체인 폴리-(ɣ-글루타밀)-폴리-L-글루타민-19,800로부터 제조되고 파클리탁셀 함량이 20 %(중량/중량)인, PGA-21-G-파클리탁셀-20(110mg)을 증류수 (3 mL)에 용해시켰다. 샘플을 5분 동안 초음파처리하였다. 이후, 에탄올(0.4ml) 중 파클리탁셀(22mg) 용액을 피펫을 사용하여 용액에 첨가하였다. 용액 혼합물을 이후 5분 동안 추가 초음파처리하였다. 생성된 혼합물을 동결건조하고 추가 실험 전에 -20℃에서 보관하였다.

[0200] 실시예 2

[0201] PGA-21-G-파클리탁셀-20을 사용한 제2 파클리탁셀 제형:

[0202] PGA-21-G-파클리탁셀-20(110mg)을 증류수 (3 mL)에 용해시켰다. 샘플을 5분 동안 초음파처리하였다. 이후, 에탄올(0.4ml) 중 파클리탁셀(11mg) 용액을 피펫을 사용하여 샘플에 첨가하였다. 용액 혼합물을 이후 5분 동안 추가 초음파처리하였다. 생성된 혼합물을 동결건조하고 추가 실험 전에 -20℃에서 보관하였다.

[0203] 실시예 3

[0204] PGA-32-G-파클리탁셀-20을 사용한 파클리탁셀 제형:

[0205] 출발 중합체인 폴리-(ɣ-L-글루타밀)-폴리-L-글루타민-37,400로부터 제조되고 파클리탁셀 함량이 20 %(중량/중량)인, PGA-32-G-파클리탁셀-20(110mg)을 증류수 (3 mL)에 용해시켰다. 샘플을 5분 동안 초음파처리하였다. 이후, 에탄올(0.4ml) 중 파클리탁셀(22mg) 용액을 피펫을 사용하여 샘플에 첨가하였다. 용액 혼합물을 이후 5분 동안 추가 초음파처리하였다. 생성된 혼합물을 동결건조하고 추가 실험 전에 -20℃에서 보관하였다.

[0206] 실시예 4

[0207] 에탄올:Cremophor® 을 사용한 제1 대조 파클리탁셀 제형:

[0208] 에탄올과 Cremophor의 1:1 비율의 용액에 파클리탁셀을 용해시킴으로써 비-중합체성 대조 샘플을 제조하였으며, 사용된 Cremophor는 농도 30mg/mL의 폴리에톡실화된 피마자유(리시놀레산, 폴리글리콜 에스테르, 글리세롤 폴리글리콜 에스테르 및 폴리글리콜의 혼합물)이다. 이 용액을 상기 테스트에 사용하기 전, 주입 직전에 염수를 사

용하여 농도 6mg/mL로 추가 희석하였다.

[0209] 실시예 5

[0210] 약물동태학 및 약물동력학을 위한 PGA-21-G-파클리탁셀-20을 사용한 제3 파클리탁셀 제형:

[0211] PGA-21-G-파클리탁셀-20(110mg)을 증류수(30mL)에 용해시켰다. 샘플을 5분 동안 초음파 처리하였다. 이후, 에탄올(0.5mL) 중 파클리탁셀(22mg) 용액 및 ^{3}H-파클리탁셀 220㎕(1mCi/mL)(트리튬이 탐지 대상임)을 피펫을 사용해 상기 샘플에 첨가하였다. 용액의 최종 용적은 증류수를 사용해 4mL로 조정하였다. 용액 혼합물을 5분 동안 추가 초음파 처리하였다. 용액을 5개의 작은 개별 바이알(0.8mL/바이알)에 나눠 주입하였다. 바이알 내 샘플들을 동결건조하고 추가 실험 전 저온(-20℃)에서 보관하였다.

[0212] 실시예 6

[0213] PKPD에 대해 에탄올:Cremophor® 을 사용한 제2 대조 파클리탁셀 제형:

[0214] 30mg/mL 농도의 에탄올과 Cremophor의 1:1 비율의 용액에 파클리탁셀(22mg)을 용해시킴으로써 대조 샘플을 제조하고, ^{3}H-파클리탁셀 220㎕(1mCi/mL)(트리튬이 탐지 대상임)을 피펫을 사용해 상기 샘플에 첨가하였다. 이 용액을 테스트에 사용하기 전, 주입 직전에 염수를 사용하여 농도 6mg/mL로 추가 희석하였다.

[0215] 실시예 7

[0216] 세포 배양 및 제조:

[0217] B16F0 세포를 ATCC(CRL-6322, 제조원: ATCC 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션, MD, 록빌)로부터 구입하고, 10% 소태아 혈청 및 100 단위/mL의 페니실린을 포함한 둘벡코의 개질된 이글스 배지(DMEM)에서 배양하였다. 세포를 5% CO_2 환경에서 37℃에서 배양시켰다. 배양 배지를 제거하고 폐기하였다. 세포를 둘벡코 인산염 완충액 용액(DPBS)으로 세척하고, 트립신-에틸렌디아민테트라-아세트산(EDTA) 용액 (0.5 ml)을 상기 세포에 첨가하였다. 세포 분산을 확인하기 위해 도립현미경으로 관찰하였다. 완전성장배지(6.0 내지 8.0 ml)를 첨가하고 서서히 피펫팅함으로써 세포를 흡인하였다. 적합한 분취량 중 세포 현탁액을 새로운 배양 플레이트로 이동시켰다. 세포를 추가 시험 전에 24시간 동안 37℃에서 5% CO_2 중 배양시켰다.

[0218] 실시예 8

[0219] 시험관 내 세포독성 MTT 연구

[0220] 실시예 1 내지 4에서와 같이 제조된 제형을 염수(멸균수 중 0.9% NaCl)를 사용하여 파클리탁셀을 기준으로 6mg/mL 농도로 재구성하였다. 본원에 기술된 파클리탁셀을 함유하는 이들 제형의 B16F0 흑색종 세포 증식에 대한 효과를 약물의 몇몇 상이한 농도에서 측정하였다. 세포독성 MTT 검사를 문헌[참조: Monks 및 공동 연구자들 JNCI **1991**, 83, 757-766, 이 문헌은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입됨]에 기술된 바와 같이 실시하였다.

[0221] 실시예 9

[0222] 약물동태학 연구를 위한 동물 및 종양 모델

[0223] 누드 마우스(6 내지 7주 연령, 체중 25 내지 30g, 암컷)을 제조원[찰스 리버 랩(MA, 윌링턴)]으로부터 구입하였다. B16F0 세포주를 제조원[ATCC(CRL-6322, ATCC 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션, 록빌, MD)]으로부터 구입하였다. B16F0 세포를 10% 소태아 혈청, 2㎛M의 글루타민, 1mM의 비필수 아미노산, 1mM의 나트륨 피루베이트, 100U/ml 페니실린 및 100㎍/ml 스트렙토마이신으로 보충된 DMEM에서 배양하였다. 조직 배양액으로부터 채집된 B16F0 세포를 계수하고 mL 당 농도 5 $\times 10^{6}$ 로 재현탁시켰다. TB 주사기를 사용하여, 0.4 mL의 세포-함유 용액(총 $2x10^{6}$ 개 세포)을 각 마우스에 피하 주입을 통해 투여하였다. 4개의 종량을 각 동물에 접종하였다. 종양의 위치는 우측 어깨, 좌측 어깨, 우측 힙 및 좌측 힙이었다.

[0224] 실시예 9a

[0225] 실시예 5에서 제조된 제형을 염수(멸균수 중 0.9% NaCl)를 사용하여 파클리탁셀의 농도를 6mg/mL로 재구성하였다. 실시예 9로부터의 마우스들의 전체 군집에서 평균 종양 용적이 200-300 mm^{3}(6-8 mm 직경)에 도달하면 종양을 갖는 각 동물에 실시예 5에서 기술된 바와 같은 PGA-21-G-파클리탁셀-20을 사용한 파클리탁셀 제형 20mg/kg

또는 실시예 6에 기술된 바와 같은 에탄올과 Cremophor를 사용한 파클리탁셀 제형 20mg/kg 중 어느 하나를 단일 정맥 내 1회 주사하였다. 각 약물에 대해, 4마리 마우스 그룹들을 상이한 시점에서 마취하였다. 마취된 시간은 (시로) 0.5, 2, 4 및 24이었다.

[0226] 심장 또는 후안와 구멍뚫기(puncture)를 통해 헤파린 처리된 튜브에 0.5ml의 혈액을 채집하였다. 이후, 마우스가 마취에서 깨어나기 전에 마우스를 희생시켰다. 각 마우스의 혈액 샘플을 11,000rpm에서 원심분리하였다. 혈액 샘플로부터 상청액 혈장(0.2-0.3mL)을 채집하고 새로운 바이알로 이동시켰다. 각 샘플 혈장의 0.1mL 샘플을 새로운 10 mL들이 바이알로 별도로 이동시키고, 액상 섬광 용액(5mL)을 상기 바이알에 첨가하였다. 파클리탁셀의 함량을 액상 섬광 LS6500 카운팅 시스템(Beckman)을 사용하여 분석하고 각 샘플의 표준 곡선으로부터 계산하였다. 결과가 도 2에 도시되어 있다.

[0227] PGA-21-G-파클리탁셀-20을 사용한 파클리탁셀의 제형 중 파클리탁셀의 농도는 대조 샘플에 비해 더 장기간 동안 훨씬 더 높게 유지되었다. 이 결과는 PGA-21-G-파클리탁셀-20을 사용한 파클리탁셀의 새로운 제형이 에탄올 및 Cremophor를 사용한 파클리탁셀의 제형에 비해 혈액 순환 내에서 더 오랜 기간 동안 효력이 있음을 나타낸다.

[0228] 실시예 9b

[0229] 실시예 5에서 제조된 제형을 염수(멸균수 중 0.9% NaCl)를 사용하여 파클리탁셀의 농도를 6mg/mL로 재구성하였다. 실시예 9로부터의 마우스들의 전체 군집에서 평균 종양 용적이 200-300 mm^3(6-8 mm 직경)에 도달하면 종양을 갖는 각 동물에 실시예 5에서 기술된 바와 같은 PGA-21-G-파클리탁셀-20을 사용한 파클리탁셀 제형 20mg/kg 또는 실시예 6에 기술된 바와 같은 에탄올과 Cremophor를 사용한 파클리탁셀 제형 20mg/kg 중 어느 하나를 단일 정맥 내 1회 주사하였다. 각 약물에 대해, 4마리 마우스 그룹들을 상이한 시점에서 마취하였다. 마취된 시간은 (시로) 0.5, 2, 4 및 24이었다.

[0230] 2군데 힙 및 2군데 어깨로부터의 종양들을 독립적으로 채집하였다. 이후, 마취로부터 회복되기 전에 마우스들을 희생시켰다. 각 종량의 대략 80-180mg을 섬광 바이알 내에 위치시키고, 종량을 Soluene(조직 가용화제)(1mL)로 소화시켰다. 이후 소화된 조직 0.1mL를 10mL들이 바이알 내로 이동시키고, 액상 섬광 칵테일(5mL)를 당해 바이알 내 첨가하였다. 파클리탁셀의 함량을 액상 섬광 LS6500 카운팅 시스템(Beckman)을 사용하여 분석하고 각 샘플의 표준 곡선으로부터 계산하였다. 결과가 도 3에 도시되어 있다.

[0231] PGA-21-G-파클리탁셀-20을 사용한 제형의 파클리탁셀 종양 축적은 더 오랜 시간의 기간 동안 대조 샘플보다 훨씬 더 높게 유지되었다. 이 결과는 PGA-21-G-파클리탁셀-20를 사용한 파클리탁셀 제형이 에탄올 및 Cremophor를 사용한 파클리탁셀 제형에 비해 개선된 종양 축적을 나타냄을 보여준다.

[0232] 실시예 10

[0233] 생체 내 효능 연구를 위한 동물 및 종양 모델

[0234] 누드 마우스(6 내지 8주 연령, 체중 21 내지 25g, 수컷)을 공급원[찰스 리버 랩(MA, 윌링턴)]으로부터 구입하였다. B16-F0-EGFP 안정한 세포를 10% 소태아혈청, 100U/ml 페니실린 및 100㎍/ml 스트렙토마이신으로 보충된 DMEM에서 배양된 세포 배양액 중 유지시켰다. 접종 전 세포를 48시간 분열시켜 채집시 대수증식기가 되도록 하였다. 트립신-EDTA를 사용하여 조직 배양액으로부터 세포를 채집하고, 생존 세포의 개수를 트리판 블루 존재하에 혈구계로 계수하여 측정하였다. 상기 세포들을 혈청을 함유하지 않는 DMEM 배지에 ml 당 5×10^6의 농도로 현탁시켰다. 이후, 상기 종양 세포 현탁액을 1cc 인슐린 주사기를 사용하여 각각 어깨 및 각각의 힙에 0.1ml 주입함으로써 mL 당 5×10^6의 세포 농도로 접종시켰다(각각의 마우스 당 4개 부위).

[0235] 종양 접종한 당일에, 마우스들을 6개 그룹 중 어느 하나에 순차적으로 배치하고 한 케이지 당 3마리씩 총 12개 케이지에 사육하였다. 종양 접종시 마취 하에 각 마우스의 귀를 펀칭하여 실험 전 기간 동안 서로 구별되도록 하였다. 각 케이지에는 약물, 케이지 내 동물들에게 투여된 약물 용량 및 케이지 내 동물의 마리수를 기재하였다.

[0236] 실시예 10a

[0237] 실시예 1에 따라 제조된 중합체의 최대 내성 용량(MTD)에서 체중 감소 독성을 측정하였다. 본원에서 MTD는 2주 이내에 체중이 최대 15% 감소하는 용량으로 정의된다. 실시예 1에서와 같이 제조된 제형을 염수(멸균수 중 0.9% NaCl)를 사용하여 PGA-21-G-파클리탁셀-20을 기준으로 50mg/mL의 농도로 재구성하였다. 이 실시예의 양성 대조군은 항암 약물, PGA-21-G-파클리탁셀-20이었다. 염수를 또한 항암 약물을 함유하지 않는 음성 대조군으로

사용하였다.

[0238] 동물에 주사된 실제 약물 양을 각 동물의 체중에 따라 측정하였다. 마우스의 전체 군집의 평균 종양 크기가 약 15 내지 약 50㎜^{3}(종양 크기는 공식 ($w^2 \times l$)/2로 계산되었으며, 여기서 "l"은 종양의 최장 직경이고, "w"는 최장 직경에 수직인 직경으로 ㎜로 측정된 것이다)에 도달할 때 제1 용량의 약물을 투여하였다. 마우스에게 꼬리 정맥 주사를 통해 연속한 2일 동안 2개 용량을 투여하였으며, 당해 투여는 마취하지 않고 실시하였다. 주사 당일에 저장 용액을 새로 제조하였다. 약물 저장 용액을 1-cc 주사기로 흡인하여 정맥 주사하였다. 마우스의 체중은 약 0.1g이었다. 누드 nu/nu 마우스에 175mg/kg의 PGA-21-G-20 중합체 단독 또는 225mg/kg의 PGA-21-G-20 중합체와 파클리탁셀의 제형 중 어느 하나의 고용량을 주사하였다. 각 약물로 처리시 체중 변화율(%)을 독립적으로 관찰하고 시간(일) 변화에 따라 기록하였다. 관찰 결과는 도 4에 도시되어 있다.

[0239] PGA-21-G-파클리탁셀-20과 배합된 파클리탁셀 제형은 PGA-21-G-파클리탁셀-20 단독에 비해 훨씬 고용량에서도 유사한 체중 감소를 나타내었다. 이러한 결과는 본 발명의 PGA-21-G-20을 사용한 제형이 대조 샘플보다 마우스에서 독성이 더 적음을 보여준다.

[0240] 실시예 10b

[0241] 생체 내 효능 연구

[0242] PGA-21-G-20 중합체와 배합된 파클리탁셀 제형 및 PGA-21-G-20 중합체 단독 제형의 최대 내성 용량(MTD)에서 실시예 10에 기술된 바와 같은 누드 nu/nu 마우스의 B16F0-EGF 흑색 종양에 대한 시간 변화에 따른 항종양 효과를 측정하였다. 염수를 음성 대조군으로 사용하였다. 실시예 1에서 제조된 바와 같은 제형을 염수(멸균수 중 0.9% NaCl)를 사용하여 PGA-21-G-파클리탁셀-20을 기준으로 50mg/mL의 농도로 재구성하였다. 이 실시예의 양성 대조군은 항암 약물, PGA-21-G-파클리탁셀-20이었다. 염수를 또한 항암 약물을 함유하지 않는 음성 대조군으로 사용하였다.

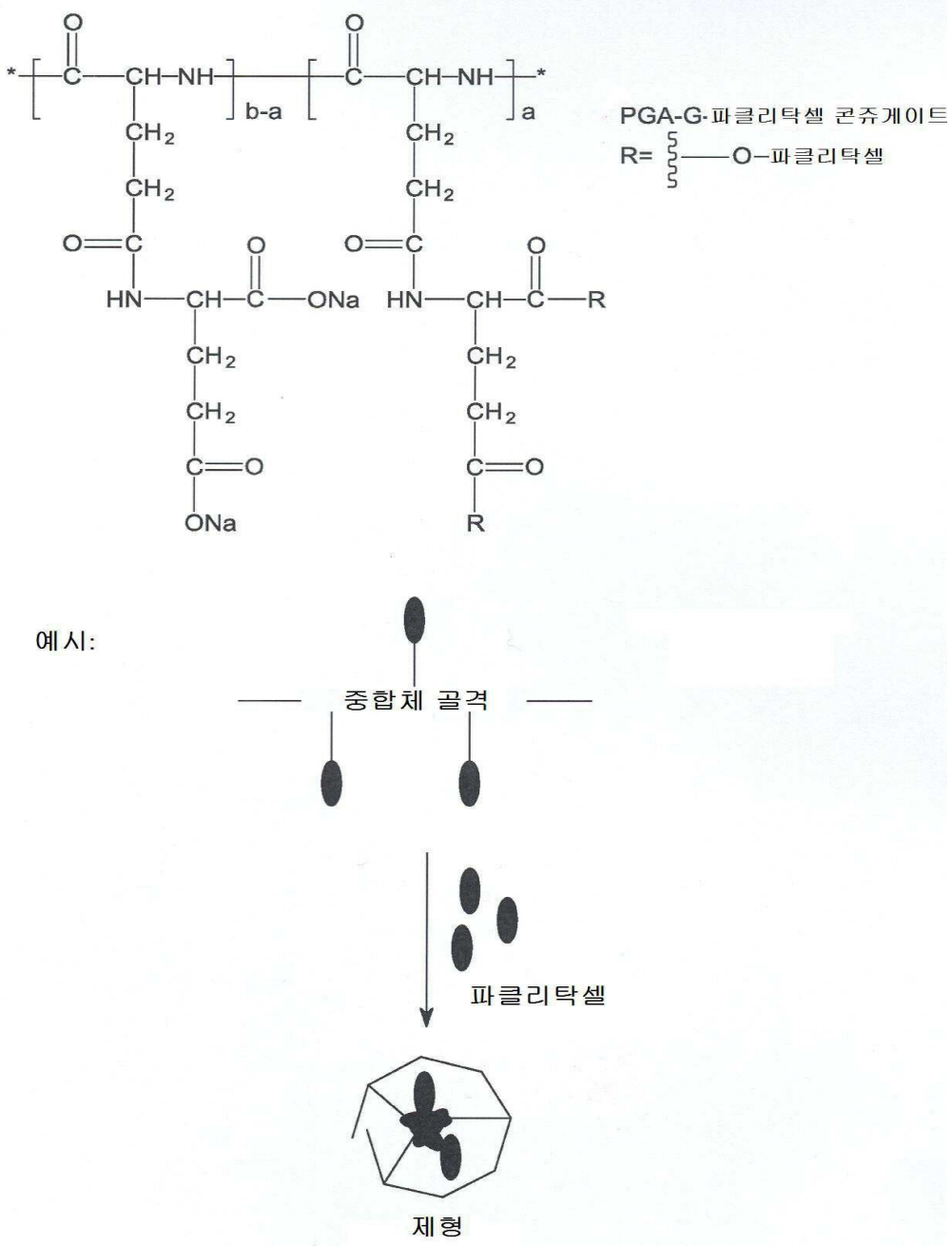
[0243] 동물에 주사된 실제 약물 양을 각 동물의 체중에 따라 측정하였다. 마우스의 전체 군집의 평균 종양 크기가 15 내지 약 50㎜^{3}에 도달할 때 제1 용량의 약물을 마우스에 투여하였다. 마우스에게 꼬리 정맥 주사를 통해 연속한 2일 동안 2개 용량을 투여하였으며, 당해 투여는 마취하지 않고 실시하였다. 주사 당일에 저장 용액을 새로 제조하였다. 약물 저장 용액을 1-cc 주사기로 흡인하여 정맥 주사하였다. 종양 크기는 약 0.1㎜로 측정되었다. 누드 nu/nu 마우스에 175mg/kg의 PGA-21-G-20 중합체 단독 또는 225mg/kg의 PGA-21-G-20과 파클리탁셀의 제형 중 어느 하나의 고용량을 주사하였다. 각 약물로 처리시 종양 용적 변화를 독립적으로 관찰하고 시간(일) 변화에 따라 기록하였다. 관찰 결과는 도 5에 도시되어 있다.

[0244] PGA-21-G-20과 배합된 파클리탁셀 제형은 종양 성장을 유의하게 억제시켰다. 이러한 결과는 본원에 기술된 바와 같은 제1 소수성 약물, 제2 소수성 약물 및 중합체 콘쥬게이트의 조성물이 효과적인 항암제임을 보여준다.

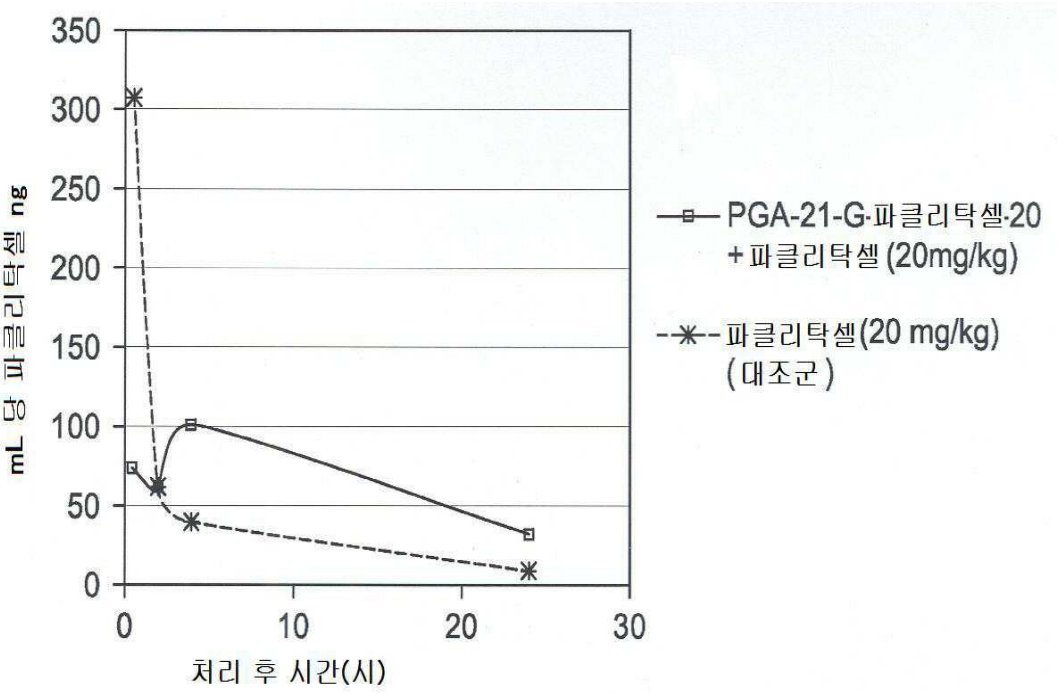
[0245] 당업자는 본 발명의 취지를 이탈하지 않으면서 무수히 많은 다양한 변경이 행해질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 형태는 단지 예시만을 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하려고 한 것이 아님을 명백히 이해하여야 할 것이다.

도면

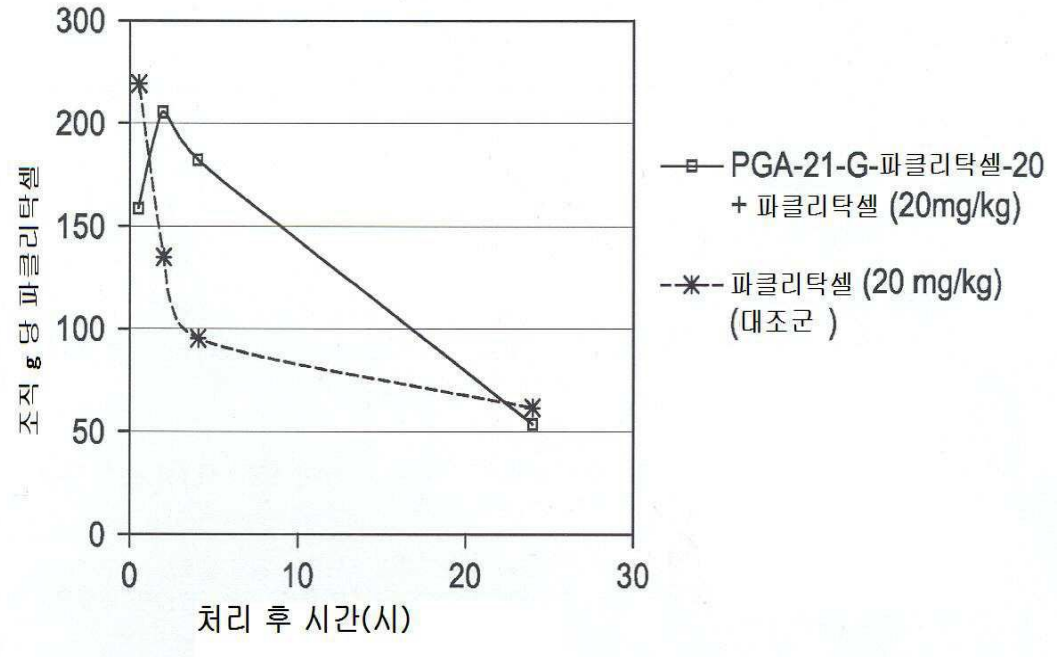
도면1



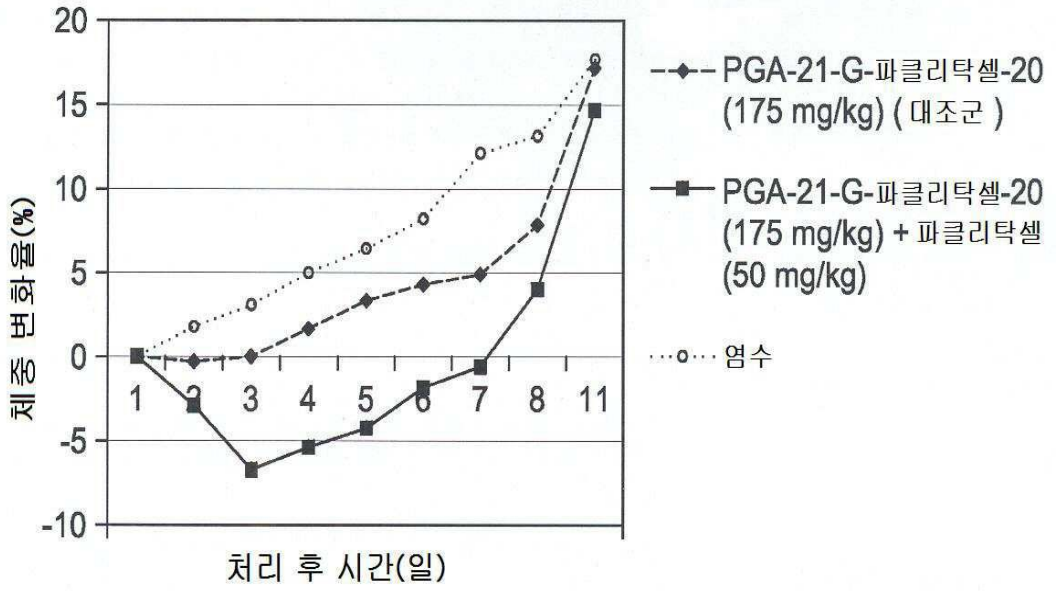
도면2


350
300
250
200
150
100
50
0
0
10
20
30
mL 당 파클리탁셀 ng
처리 후 시간(시)
PGA-21-G-파클리탁셀-20
+파클리탁셀 (20mg/kg)
파클리탁셀(20 mg/kg)
(대조군)

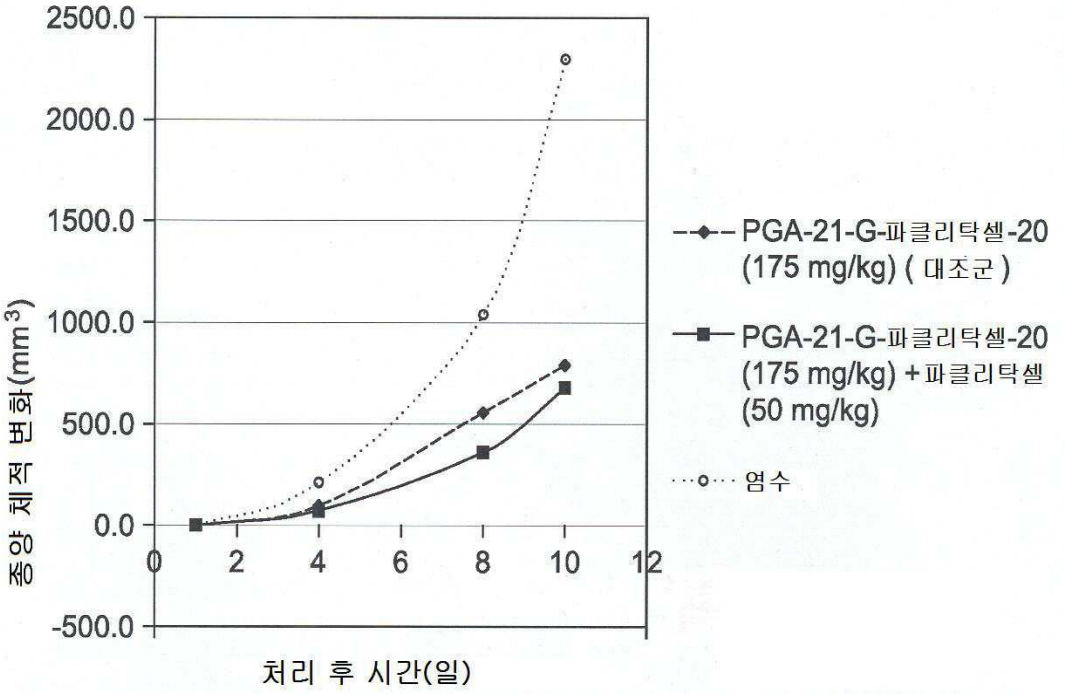
도면3


300
200
150
100
50
0
0
10
20
30
조직 g 당 파클리탁셀
처리 후 시간(시)
PGA-21-G-파클리탁셀-20
+ 파클리탁셀 (20mg/kg)
파클리탁셀 (20 mg/kg)
(대조군)

도면4


20
15
10
5
0
-5
-10
체중 변화율(%)
1
2
3
4
5
6
7
8
11
처리 후 시간(일)
PGA-21-G-파클리탁셀-20 (175 mg/kg) (대조군)
PGA-21-G-파클리탁셀-20 (175 mg/kg) + 파클리탁셀 (50 mg/kg)
염수

도면5


2500.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
0.0
-500.0
종양 체적 변화(mm3)
0
2
4
6
8
10
12
처리 후 시간(일)
PGA-21-G-파클리탁셀-20 (175 mg/kg) (대조군)
PGA-21-G-파클리탁셀-20 (175 mg/kg) + 파클리탁셀 (50 mg/kg)
염수