



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년11월13일
 (11) 등록번호 10-1200729
 (24) 등록일자 2012년11월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/48 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2006-7007403
 (22) 출원일자(국제) 2004년09월17일
 심사청구일자 2009년09월11일
 (85) 번역문제출일자 2006년04월17일
 (65) 공개번호 10-2006-0090705
 (43) 공개일자 2006년08월14일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2004/030720
 (87) 국제공개번호 WO 2005/028539
 국제공개일자 2005년03월31일
 (30) 우선권주장
 60/503,673 2003년09월17일 미국(US)
 60/584,308 2004년06월30일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 US06395266 B1
 전체 청구항 수 : 총 23 항

(73) 특허권자
넥타르 테라퓨틱스
 미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 사우스
 미션 베이 불리바드 455 스위트 100
 (72) 발명자
자오 쉬안
 중국 베이징 동 청 디스트릭 샤오 황 주앙 에르
 쿠 빌딩2 넘버 217
벤틀리 마이클 디
 미국 35801 앨라배마주 헨츠빌 사우스이스트 놀
 런 애비뉴4017
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
특허법인코리아나

심사관 : 송건형

(54) 발명의 명칭 **다분지형 고분자 전구약물**

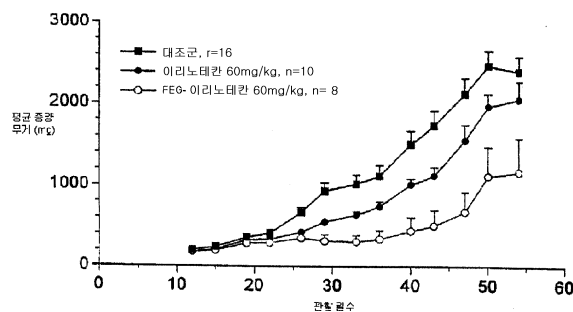
(57) 요약

본원에 제공한 사항은 수용성 전구약물이다. 본 발명의 전구약물은 저분자와 같이 3개 이상의 분지가 활성제에 공유결합된 3개 이상의 분지를 가지고 있는 수용성 고분자를 포함한다. 본 발명의 컨쥬게이트는 3개 이상의 활성제가 다분지형 수용성 고분자에 방출가능하게 결합되어 있으므로, 본 발명의 컨쥬게이트는 향상된 약물 봉입을 얻기 위해 고분자 크기와 구조에 최적 균형을 제공한다. 본 발명의 전구약물은 불변형 원래약물에 비해 치료학적으로 유효하며, 생체내에서 향상된 특성을 나타낸다.

대표도 - 도1

비흉선 누드 마우스의 SC HT29 사람 대장 종양 무개에 대한 정맥투여한

(q4dx3) PEG-이리노테칸 및 이리노테칸의 효과 (±SEM)



(72) 발명자

렌 중쉬

미국 35758 앨라배마주 매디슨 엔틱 로즈 드라이브 140

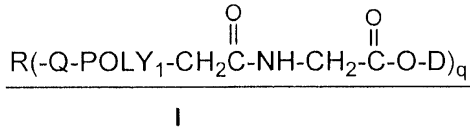
비가스 데이시 엑스

미국 35758 앨라배마주 매디슨 윈디 웨이 드라이브 115

특허청구의 범위

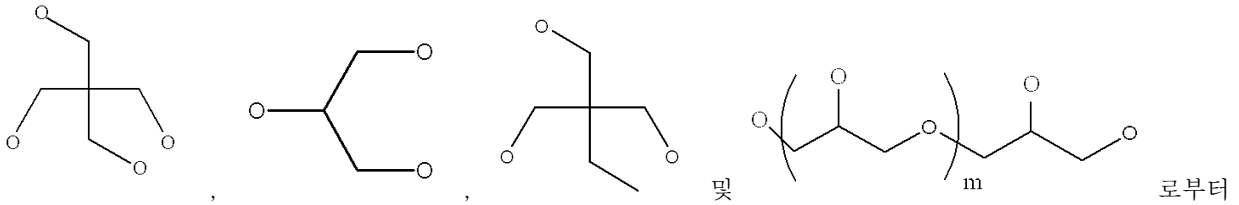
청구항 1

하기 구조를 갖는 다분지형 고분자 전구약물:



(식 중,

R은 Q와 함께 R(-Q)_q를 형성할 때



선택되고, 여기서 m은 0 내지 5 이고,

POLY₁은 폴리(에틸렌 글리콜)이고,

D는 이리노테칸 또는 SN-38이고,

q는 3 또는 4임)

또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제 1 항에 있어서, POLY₁이 선형인 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, POLY₁의 명목 평균 분자량 범위가 500 내지 20,000달톤인 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 전구약물의 명목 평균 분자량이 20,000달톤 초과인 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 14

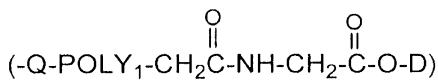
삭제

청구항 15

제 1 항에 있어서, q의 값이 4인 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 각각의 상기 고분자 분지들



이 동일한 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 17

삭제

청구항 18

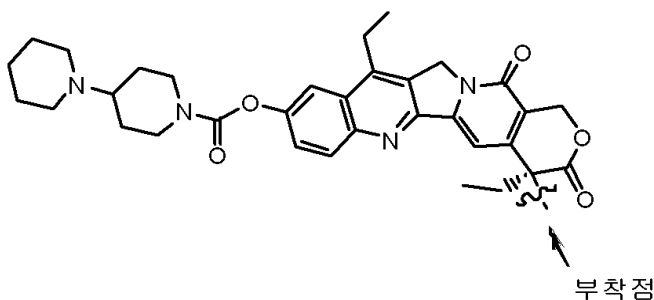
제 16 항에 있어서, D가 이리노테칸인 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 19

삭제

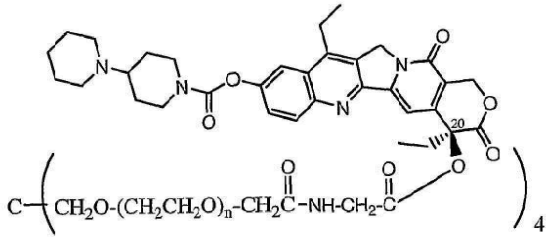
청구항 20

제 18 항에 있어서, D가 하기 구조를 갖는 다분지형 고분자 전구약물.



청구항 21

제 20 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 다분지형 고분자 전구약물:



(식 중, n의 범위는 40 내지 500임).

청구항 22

제 21 항에 있어서, 전구약물의 전체 명목 평균 분자량 범위가 20,000 내지 80,000인 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 23

제 1 항, 제 11 항 내지 제 13 항, 제 15 항, 제 18 항 및 제 20 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 따른 다분지형 고분자 전구약물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 24

제 22 항에 있어서, 상기 전구약물이, 고형 종양 유형의 암에 적합한 동물모델에 치료학적 유효량을 투여하여 30일 기간동안 측정했을 때, 종양 성장을 억제하는 데 있어 불변형 항암제에 대해 관찰된 것에 비해 1.5배 이상 효과적인 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 상기 전구약물이, 고형 종양 유형의 암에 적합한 동물모델에 치료학적 유효량을 30일 기간동안 유사하게 투여했을 때, 종양 성장을 억제하는 데 있어 불변형 항암제에 대해 관찰된 것에 비해 2배 이상 효과적인 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 26

제 24 항에 있어서, 상기 전구약물이, 고형 종양 유형의 암에 적합한 동물모델에 치료학적 유효량을 60일 기간동안 유사하게 투여했을 때, 종양 성장을 억제하는 데 있어 불변형 항암제에 대해 관찰된 것에 비해 1.5배 이상 효과적인 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 27

제 26 항에 있어서, 상기 전구약물이, 고형 종양 유형의 암에 적합한 동물모델에 치료학적 유효량을 60일 기간동안 유사하게 투여했을 때, 종양 성장을 억제하는 데 있어 불변형 항암제에 대해 관찰된 것에 비해 2배 이상 효과적인 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 28

제 22 항에 따른 다분지형 고분자 전구약물의 치료학적 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물 피실험체에서 HIV 또는 유방암, 난소암, 대장암, 위암, 악성 흑색종, 소세포 폐암, 갑상선암, 신장암, 담관암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 횡문근육종 및 신경모세포종으로부터 선택된 종양 치료에 사용되는 약학적 조성물.

청구항 29

제 28 항에 있어서, 비경구용인 약학적 조성물.

청구항 30

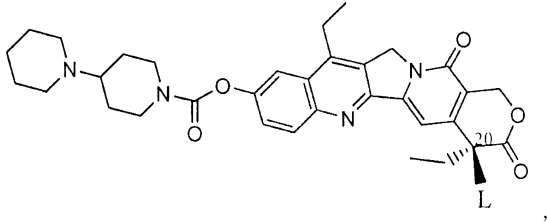
제 22 항에 따른 다분지형 고분자 전구약물의 치료학적 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는,

포유동물 피실험체에서 고형 종양의 치료에 사용되는 약학적 조성물.

청구항 31

제 20 항에 따른 다분지형 고분자 전구약물을 제조하는 방법으로서, 하기 (i) 내지 (iii) 의 단계를 포함하는 방법:

(i) 이리노테칸의 C-20 히드록실기와 글리신, 즉 H₂N-CH₂-C(O)-OH (여기서, 글리신 아미노기는 보호된 형태일 수 있음)을, 이리노-C₂₀-O-C(O)-CH₂-NH-Gp(식 중, Gp는 H 또는 보호기이고, "이리노"는 하기 구조:

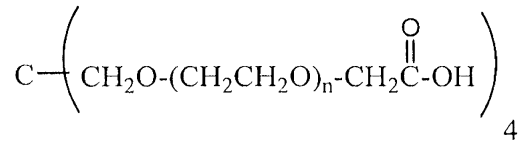


에 상응하며, L 은 결합될 위치를 나타냄)

의 구조를 갖는 부분적으로 변형된 이리노테칸을 형성하는데 효과적인 조건하에서 반응하는 단계;

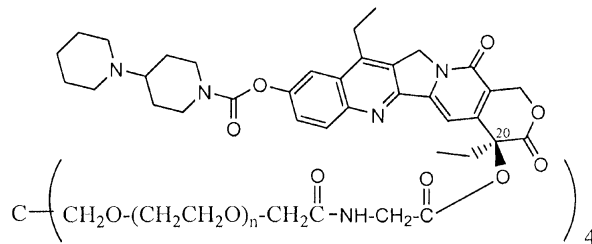
(ii) 선택적으로, 보호된 형태인 경우, 이리노-C₂₀-O-C(O)-CH₂-NH-Gp 로부터 보호된 아미노기를 탈보호시키는 단계, 및

(iii) 이리노-C₂₀-O-C(O)-CH₂-NH₂ 와 하기 구조를 포함하는 다분지형 수용성 고분자:



(식 중, n의 범위는 40 내지 500임)

를, 하기 구조:



를 가지는 고분자 전구약물을 형성시키는데 효과적인 반응조건하에서 반응시키는 단계.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 단계 (iii)에서, 이리노-C₂₀-O-C(O)-CH₂-NH₂ 의 4 몰 초과와 화학량적 과잉량을 다분지형 수용성 고분자와 반응시키는 방법.

청구항 33

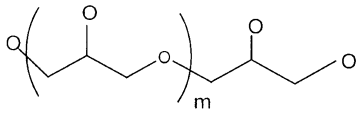
제 16 항에 있어서, D가 SN-38인 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 34

삭제

청구항 35

제 33 항에 있어서, R이 Q와 함께 R(-Q-)_q를 형성하여, "q"개의 히드록실 양성자의 제거 후 하기 구조:



(식 중, m의 범위는 0 내지 5 임)

를 갖는 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 36

제 16 항에 있어서, 이리노테칸 또는 SN-38이 20-고리 위치에 부착되는 다분지형 고분자 전구약물.

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 다분지형, 수용성 고분자 약물 컨쥬게이트, 특히 고분자-기반 전구약물 및 이러한 전구약물을 포함하는 조성물을 제조, 제형화 및 투여하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 지난 수년 동안 생리활성제의 전달의 개선을 위해 수많은 방법들이 제안되어 왔다. 약학제의 제형화 및 전달과 관련된 해결해야 하는 과제로 약학제의 수용액에 대한 낮은 용해도, 독성, 낮은 생체이용률, 불안정성 및 생체내 급격한 분해 등 몇 가지를 포함할 수 있다. 약학제의 전달을 개선시키기 위해 여러 접근방법이 시도되었지만, 결점이 없는 단일 접근방법은 없었다. 예를 들어, 이러한 문제 중 하나 이상을 해결하거나 적어도 개선시키기 위해 일반적으로 사용되는 약물 전달 접근방법으로는 리포솜, 고분자 매트릭스 또는 단분자 마이셀과 같은 약물 캡슐화, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 수용성 고분자와의 공유결합, 유전자 표적제의 사용 등이 있다.

[0003] 이러한 접근방법의 일부를 좀 더 자세히 살펴보면, 리포솜 캡슐화는 약물 봉입 효율이 낮아 종종 비효율적이며 비용절감효과를 살리지 못한 공정을 초래하기도 한다. 또한, 리포솜 제형 내의 활성제 방출률은 리포솜의 용출이나 붕괴 또는 리포솜 층을 통한 활성제의 확산에 좌우되기 때문에 결과적으로 생체 시스템에 실제적으로 사용할 수 있는 활성제는 제한되어 있다. 또 리포솜 제형은 일반적으로 지용성 약물에 제한되어 있다. 고분자 매트릭스-기반 제형은 이러한 약물전달 시스템의 특성을 파악하지 못하거나(특히 가교상태인 경우), 가수분해성 고분자 매트릭스로부터 확산되어야 하는 활성제의 방출 속도가 가변하는 것과 같은 유사한 결점을 나타낼 수 있다. 비교해 보면, 활성제와 폴리에틸렌 글리콜과 같은 고분자의 접합은, 특히 활성제와 고분자의 위치-특이성 부착인 경우, 컨쥬게이트 자체가 잘 특성화되지 않았기 때문에, 더욱 잘 정의된 대체약물을 많이 제공한다. 그러나, 특정 단백질에 부착된 고분자 사슬의 위치와 수가 모두 변하는 위치 이성질체의 혼합물을 포함하는 단백질-기반 조성물은 일반적이지 않다. 이는 이러한 조성물을 재현하여 제조하는 데 문제를 일으킬 수 있다.

[0004] 약학적 효용을 개선시키려는 목적으로 치료용 단백질을 변형시키는 것이 PEG화의 가장 일반적인 적용 중 하나인 반면, 이것은 또한 낮은 수용해도를 가지는 저분자 치료제의 생체이용률 및 제제의 용이성을 향상시키기 위해 한정된 수준으로 사용되었다. 예를 들어, 수용해도를 향상시키기 위해 PEG와 같은 수용성 고분자를 아르틸린산에 공유결합시켰다(Bentley, et al., 미국 특허 번호 6,461,603). 이와 유사하게 PEG를 트리멜라몰과 같은 트리아진-기반 화합물에 공유결합시켜 물에 대한 용해도를 향상시키고 화학적 안정성을 향상시켰다(Bentley, et al., WO 02/043772). 낮은 수용해도로 기인하는 이러한 화합물의 낮은 생체이용률을 향상시키기 위해 PEG를 비스인돌릴 말레이미드에 공유결합시켰다(Bentley, et al., WO 03/037384). 하나 또는 두 개의 캄프토테신 분자가 선형 폴리에틸렌 글리콜에 공유결합한 캄프토테신 전구약물이 유사하게 제조되었다(Greenwald, et al, 미국 특허 번호 5,880,131).

[0005] 캄프토테신(중종 약어 "CPT" 를 사용)은 회수(Camptotheca acuminata)(넛사과) 나무 및 주피에서 처음으로 단

리된 식물독성 알칼로이드로서 항종양 활성을 나타낸다고 제시되고 있다. 이 화합물은 20S 배열의 락톤 고리 E에 비대칭 중심이 있는 펜타시클릭 고리계를 가지고 있다. 펜타시클릭 고리계는 피롤로[3,4-b]퀴놀린(A, B 및 C 고리), 접합된 피리돈(D 고리), 및 20-히드록시기를 갖는 6-원 락톤(E 고리)을 포함한다. 캄프토테신은 물에 대해 불용성인 특징을 가지고 있기 때문에 나트륨염을 형성하기 위해 락톤 고리를 여는 수용성 카르복실레이트 염의 형태로 초기에 임상적으로 평가되었다. 나트륨염은 캄프토테신 자체에 비해 수용해도가 매우 높지만, 심각한 독성을 방출하고 생체내에서 매우 낮은 항암 활성을 나타내므로 이러한 접근방법은 이상적이지 못하다는 것을 보여준다.

[0006] 캄프토테신 및 여러 유도체가 복제 및 전사와 같은 분자활동 중에 DNA 회전 및 이완에 필요한 효소인 토포아 이소머라제(topoisomerase)를 억제한다는 사실이 이후에 밝혀졌다. 캄프토테신은 가역 효소-캄프토테신-DNA 3성분 복합체를 안정화하고 형성시킨다. 분해성 복합체의 형성은 특히 토포아 이소머라제 반응의 절단/결합사이 사이클의 재결합 단계를 방지한다. 토포아 이소머라제 I 억제제는 또한 HIV 치료에도 유용하다고 알려져 있다.

[0007] 캄프토테신과 여러 유도체의 낮은 수용해도를 해결하기 위해, A 고리 및/또는 B 고리를 유도하거나 20-히드록시기를 에스테르화하여 세포독성 활성을 유지하면서 수용해도를 향상시키기 위해 여러 합성연구를 시행하였다. 예를 들어, 토포테칸 (9-디메틸아미노메틸-10-히드록시 CPT) 및 이리노테칸 (7-에틸-10[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시 CPT : 다르게는 CPT-11으로 공지됨) 은 임상학적으로 유용한 활성을 나타내는 두 가지 수용성 CPT 유도체이다. 10-히드록시캄프토테신 및 11-히드록시캄프토테신과 같은 특정 캄프토테신 유도체와 선형 폴리(에틸렌 글리콜) 분자 간의 에스테르 결합을 통한 접합은 수용성 전구약물을 형성하는 방법으로 기재되고 있다(Greenwald, et al., 미국 특허 번호 6,011,042).

[0008] 많은 저분자 치료, 특히 종양바이러스요법(oncolytics)의 임상적 효과는 몇 가지 요인으로 인해 제약을 받는다. 예를 들어, 이리노테칸 및 기타 캄프토테신 유도체는 알칼리 조건하에서 바람직하지 않은 E 고리 락톤의 가수분해가 진행된다. 또한 이리노테칸의 투여시 백혈구 감소증 및 설사를 포함하는 많은 부작용을 초래한다. 심각한 설사 부작용 때문에 일반적인, 불변형된 형태로 투여될 수 있는 이리노테칸 투여가 극히 제한되므로, 본 약물 및 해당 유형의 기타 약물효능이 저하된다.

[0009] 이러한 관련 부작용이 심각한 경우, 이러한 약물을 주력 치료제로 추가 개발하는 것을 정지하기에 충분할 수 있다. 저분자 약물이 해결해야 할 추가적인 과제로는 제거율을 높이고, 항암제의 경우 종양 침윤과 체류 시간을 최소화하는 것이다. 고분자 결합의 사용을 포함하는 접근방법은 치료학적으로 유효한 투여량을 전달시키기 위해 활성제의 분자량에 대한 고분자의 크기와 균형을 맞춰야 한다. 마지막으로 변형 또는 약물-전달 향상 활성제 합성의 산출율이 적당한 수준이 되어야만 이러한 접근방법에 경제적 매력이 부여될 수 있다. 그러므로, 효과적으로 약물을 전달시킬 수 있는 새로운 방법이 필요하고, 부작용, 종종 독성 부작용을 줄일 수 있는 특히 저분자 약물, 더욱 더 특히 종양바이러스요법(oncolytics)이 필요한 한편, 약효를 향상시키는 동시에, 제형화를 용이하게 해야 할 것이다. 구체적으로, 감소된 제거시간, 생물활성 및 효능으로 인해 최적 균형의 생체이용률을 갖고 있는 약물을 전달하는 개선된 방법에 대한 필요가 있다. 본 발명은 이러한 필요성을 충족시키고 있다.

발명의 상세한 설명

[0010] 어느 한 측면에서 보면, 본 발명은 수용성 전구약물을 제공한다. 본 발명의 전구약물은 3개 이상의 분지를 가지며, 이 중 3 개 이상이 활성제 (예, 저분자) 에 공유결합된 수용성 고분자를 포함한다. 본 발명의 컨쥬게이트는 3개 이상의, 바람직하게는 방출 가능한 활성제가 수용성 고분자에 결합되어 있으므로 본 발명의 컨쥬게이트는 향상된 약물 봉입량을 얻기 위해 고분자 크기와 구조에 최적 균형을 제공한다. 한 실시예에서는, 수용성 고분자의 각 분지는 바람직하게 가수분해성 결합으로 공유결합된 활성제를 포함하고 있다.

[0011] 한 실시예에서는, 전구약물 컨쥬게이트는 다분지형 고분자 예를 들어 3개 이상의 분지를 가지고 있는 다분지형 고분자를 포함하며, 컨쥬게이트는 다음 일반화된 구조를 포함한다.



[0013] I

[0014] 구조식 I에서, R은 약 3 ~ 약 150 개의 탄소 원자 (바람직하게는 약 3 ~ 약 50 개의 탄소 원자, 더욱 더 바람직하게는 약 3 ~ 약 10 개의 탄소 원자) 를 가지는 유기 라디칼이며, 선택적으로 하나 이상의 헤테로원자(예:

O, S 또는 N)를 포함한다. 한 실시예에서, R은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로 이루어진 군으로부터 선택되는 탄소 원자 수를 가진다. R은 선형 또는 시클릭일 수 있으며, 일반적으로 여기서 나온 각 분지의 하나 이상의 활성제 부분이 공유결합된 3개 이상의 독립적인 고분자 분지이다. 상기 구조식에서 "q"는 "R"에서 나온 고분자 분지수에 해당한다.

[0015] 구조식 I에서, Q는 연결자이며, 바람직하게는 가수분해 안정적이다. 일반적으로, Q는 R과 함께할 경우 원자가 Q의 R에 근접한 하나 이상의 O 또는 S 또는 NH와 같은 헤테로원자를 포함하며, 일반적으로 코어 유기 라디칼 R의 잔기를 나타낸다. 아래 예시적인 예가 제공되어 있다. 일반적으로 Q는 1 ~ 약 10개의 원자, 또는 1 ~ 약 5개의 원자를 포함한다. 더욱 특히, Q는 일반적으로 다음 원자 개수 중 하나를 포함한다: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10. 특정 실시예에서 Q는 O, S 또는 -NH-C(O)-이다.

[0016] 구조식 I에서, POLY₁은 수용성 및 비펩티드성 고분자를 나타낸다. 대표적인 고분자에는 폴리(알킬렌 글리콜), 폴리(올레핀성 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(히드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(히드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(사카라이드), 폴리(α-히드록시산), 폴리(아크릴산), 폴리(비닐 알코올), 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린, 폴리(N-아크릴로일모르폴린) 또는 그의 공중합체나 삼원공중합체가 포함된다. 구조식 I에 대한 특정 실시예에서, POLY₁은 폴리에틸렌 글리콜, 바람직하게는 선형 폴리에틸렌 글리콜(예: 전체 다분지형 구조의 각 분지)이다. 다른 실시예에서, POLY₁은 -(CH₂CH₂O)_n- 구조에 대응하고, 여기서 n의 범위는 약 10 ~ 약 400, 바람직하게는 약 50 ~ 약 350이다.

[0017] 구조식 I에서, X는 가수분해성 결합을 포함하는 공간자이며, 가수분해성 결합이 활성제 D에 직접 부착되어 있다. 일반적으로 가수분해성 결합의 하나 이상의 원자가 불변형 형태로 활성제 D에 포함되어 있으며, X 내에 포함된 가수분해성 결합에서 가수분해시 활성제 D가 방출된다. 일반적으로, 공간자 X는 약 4 원자 ~ 약 50 원자, 더욱 바람직하게는 약 5 원자 ~ 약 25 원자, 더욱 더 바람직하게는 약 5 원자 ~ 약 20 원자의 원자 길이를 가지고 있다. 대표적인 공간자는 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 약 20 원자 길이를 가지고 있다.

[0018] 다른 특정 실시예에서, X는 Y-Z 구조를 가지고 있으며, 여기서 Y는 가수분해성 결합인 Z에 공유결합된 공간자 조각이다. 특정 실시예에서, Z 자체가 가수분해성 결합을 구성하지 않을 수 있지만, Y 또는 Y의 일부분 이상과 결합하면 가수분해성 결합을 형성할 수 있다.

[0019] 공간자 X에 대한 더욱 구체적인 실시예에서, Y는 -(CR_xR_y)_a-K-(CR_xR_y)_b-(CH₂CH₂O)_c- 구조를 가지고 있으며, 여기서 R_x 및 R_y는 각 경우 독립적으로 H이거나 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴 및 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 라디칼이며, a의 범위는 0 ~ 12(예: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12일 수 있음), b의 범위는 0 ~ 12(예: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12일 수 있음), K는 -C(O)-, -C(O)NH-, -NH-C(O)-, -O-, -S-, O-C(O)-, C(O)-O-, O-C(O)-O-, O-C(O)-NH-, NH-C(O)-O- 에서 선택되며, c의 범위는 0 ~ 25, Z는 C(O)-O-, O-C(O)-O-, -O-C(O)-NH- 및 NH-C(O)-O-에서 선택된다. K와 Z의 특정 구조는 각 a, b 및 c의 값에 따라 달라지게 되어, 다음 결합 -O-O-, NH-O-, NH-NH- 은 그 어느 경우도 공간자 X의 전체 구조를 발생시키지 않는다.

[0020] 바람직하게는, Y는 (CH₂)_a-C(O)NH-(CH₂)_{0,1}-(CH₂CH₂O)₀₋₁₀을 포함한다.

[0021] 공간자 X에 대한 다른 실시예에서, Y는 -(CR_xR_y)_a-K-(CR_xR_y)_b-(CH₂CH₂NH)_c- 구조를 가지며, 여기서 변수는 이전에 언급한 값을 가진다. 특정 경우, 연결자의 존재는 다분지 반응성 고분자, 활성제의 구조 또는 두 가지가 조합되어 나타나는 입체장애와 관련된 문제를 피하는데 도움을 줄 수 있으므로, 공간자 X에 존재하는 짧은 에틸렌 옥사이드 또는 에틸 아미노 조각은 전구약물 컨쥬게이트의 제조시 좋은 수율을 얻고자 할 때 유용할 수 있다. 바람직하게는, c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0022] 바람직하게는, 각 경우 R_x 및 R_y는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이다. 한 실시예에서, R_x 및 R_y는 각 경우 H이다. 다른 실시예에서는, a의 범위는 0 ~ 5이다. 또 다른 실시예에서 b의 범위는 0 ~ 5이다. 또 다른 실시예에서, c의 범위는 0 ~ 10이다. 또 다른 실시예에서는 K가 -C(O)-NH이다. 여기 설명된 임의의 실시예는 일반 구조식 I에 적용할 뿐만 아니라, 실시예의 특정한 조합으로 확대하기 위한 것이다.

[0023] 다른 실시예에서, 각 경우 R_x 및 R_y는 H이고, a는 1이고, K는 -C(O)-NH이고, b는 0 또는 1이다.

[0024] X의 대표적 예로는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (여기서 Y는 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 에 해당하고, Z는 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 에 해당), 및 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ (여기서 Y는 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-$ 에 해당하고, Z는 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 에 해당)가 포함된다.

[0025] 이제 구조식 I로 돌아가서, D는 활성제 부분이고, q(독립적 중합체 분지의 수)의 범위는 약 3~ 약 50 이다. 바람직하게는, q의 범위는 약 3 ~ 약 25 이다. 더욱 바람직하게는, q의 범위는 3 ~ 약 10 이고, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 의 값을 갖는다.

[0026] 본 발명의 한 실시예에 따르면, 컨주게이트는 약 3 ~ 약 25개의 활성제 분자가 공유결합된 고분자를 포함한다. 더욱 특히, 컨주게이트는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 활성제 분자가 공유결합된 수용성 고분자를 포함한다. 추가 실시예에서, 본 발명의 컨주게이트는 수용성 고분자에 공유결합된 약 3 ~ 약 8개의 활성제 분자를 가지고 있다. 일반적으로, 반드시 해당되는 것은 아니지만, 고분자 분지의 수는 수용성 고분자에 공유결합된 활성제 수에 해당할 것이다.

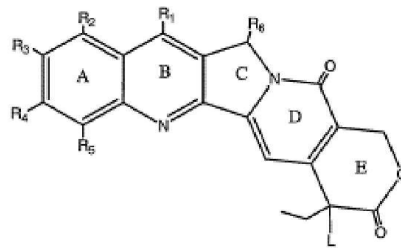
[0027] 활성제 부분 D는 여기서 설명한 다분지형 고분자에 공유결합하여 가수분해성 결합을 형성하기에 적합한 작용기를 포함하는 활성제이며, 가수분해시 활성제가 불변형 형태로 방출된다.

[0028] 바람직한 활성제 부분은 항암제를 포함한다.

[0029] 한 실시예에서, 활성제는 저분자이다. 특정 실시예에서, 활성제 부분은 분자량이 약 1000 미만인 저분자이다. 또 다른 실시예에서, 저분자 약물은 분자량이 약 800 미만이거나, 심지어 약 750 미만이다. 또 다른 실시예에서, 저분자 약물은 분자량이 약 500 미만이거나, 어떤 경우에는 심지어 약 300 미만이다.

[0030] 또 다른 실시예에서, 저분자는 히드록시기를 하나 이상 갖는 중앙세포 붕괴성 약물이다.

[0031] 추가 실시예에서, D는 다음 구조식을 가지는 캄프토테신 화합물을 나타낸다:



VII

[0032]

[0033]

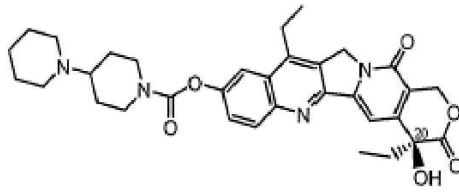
[0034] (식 중, R_1-R_6 는 각각 독립적으로 수소; 할로; 아실; 알킬(예: C1-C6의 알킬); 치환된 알킬; 알콕시(예: C1-C6의 알콕시); 치환된 알콕시; 알케닐; 알키닐; 시클로알킬; 히드록실; 시아노; 니트로; 아지도; 아미도; 히드라진; 아미노; 치환된 아미노(예: 모노알킬아미노 및 디알킬아미노); 히드록시카르보닐; 알콕시카르보닐; 알킬카르보닐옥시; 알킬카르보닐아미노; 카르바모일옥시; 아릴술폰일옥시; 알킬술폰일옥시; $-\text{C}(\text{R}_7)=\text{N}-(\text{O})_i-\text{R}_8$ (여기서 R_7 은 H, 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 아릴이고, i 는 0 또는 1 이고, R_8 은 H, 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 헤테로사이클임); 및 $\text{R}_9\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (여기서 R_9 는 할로젠, 아미노, 치환된 아미노, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클임) 또는 $\text{R}_{10}-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$ (여기서 m 은 1-10의 정수이고 R_{10} 은 알킬, 페닐, 치환된 페닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클임)로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0035] R_2 는 R_3 과 함께, 또는 R_3 은 R_4 와 함께 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 또는 에틸렌옥시를 형성하고;

[0036] R_6 은 H 또는 OR' 이며, R' 는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 할로알킬 또는 히드록시알킬이고;

[0037] L은 X에 결합될 위치임).

[0038] 다른 특정 실시예에서, D는 이리노테칸이다.



[0039] 달리 표현하자면, D는 플라틴, 옥시모르폰 유사체, 스테로이드, 퀴놀론 및 뉴클레오시드로 이루어진 군으로부터 선택되는 저분자이다.

[0041] 한 실시예에서, D는 cis-플라틴, 히드록시플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴과 같은 플라틴이다.

[0042] 추가 실시예에서, D는 날록손, 메틸날트렉손, 옥시모르폰, 코데인, 옥시코돈 또는 모르폰과 같은 옥시모르폰 유사체이다.

[0043] 또 다른 실시예에서, D는 부테소니드, 트리암시놀론 또는 플루티카손과 같은 스테로이드이다.

[0044] 다른 실시예에서, D는 시프로플록사신, 목시플록사신 또는 팔로노세트론과 같은 퀴놀론, 이소퀴놀론 또는 플루오로퀴놀론이다.

[0045] 다른 실시예에서, D는 켄시타빈, 클라드리빈 또는 플루다라빈과 같은 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드이다.

[0046] 본 발명의 다분지형 고분자 전구약물은 여러 가지 독특한 특징들을 가지고 있으며, 특히 저분자가 항암 화합물인 경우에는 더욱 그러하다. 예를 들어, 한 실시예에서, 다분지형 고분자 전구약물의 치료학적 유효량을 고휘형 종양-유형 암에 대해 적합한 동물 모델에 30일간에 걸쳐 투여하고 측정하였을 때, 종양성장률을 1.5 배 이상 억제하였거나, 불변형 항암제의 경우 심지어 2배 억제하였다. 다른 실시예에서, 전구약물이 60일 간에 걸쳐 투여하였을 때는 상기 경우보다 더욱 효과적으로 종양 성장을 억제시켰다. 사용한 저분자는 항암 특성을 가지고 있다고 공지되나, 여기에서 설명한 다분지형 고분자에 접합함으로써 항암 화합물과 같은 저분자 자체에 비해 효능과 약동학이 현저하게 향상되었다. 적합한 고휘형 종양 유형으로는 유방, 난소, 대장, 신장, 담관, 폐 및 뇌의 악성 육종, 암종 및 림프종이 있다.

[0047] 다른 측면에서, 본 발명은 임의의 상기 설명한 전구약물 컨쥬게이트 제조에 적합한 반응성 다분지형 고분자를 포함한다.

[0048] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 설명한 다분지형 고분자 전구약물 컨쥬게이트를 포함하는 약학적 조성물과 약학적으로 허용가능한 담체를 조합으로 포함한다.

[0049] 본 발명의 다른 측면은 포유동물 피실험체의 다양한 의학적 상태의 치료방법을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 본 발명의 다분지형 전구약물 컨쥬게이트의 치료학적 유효량을, 치료를 필요로 하는 포유동물 피실험체에 투여하는 방법을 포함한다. 한 실시예에서, 약물 부분 D는 캄프토테신(예: 이리노테칸)과 같은 항암제이며, 종양 성장을 억제하는데 효과적이다. 특히 바람직한 실시예에서, 본 발명의 다분지형 전구약물 컨쥬게이트는, 특히 D가 항암제인 경우, 다음 특징 중 하나 이상을 나타낸다: (i) 불변형 D의 경우보다 종양 성장 억제율이 높음, (ii) 불변형 D의 경우보다 종양 유지 시간이 증가됨을 나타냄, (iii) 불변형 D에 비해 감소된 제거율을 나타냄, 및/또는 (iv) 불변형 D에 비해 감소된 부작용을 발생시킴.

[0050] 다른 관점에 따르면, 본 발명은 여기에 설명한 바와 같이 다분지형 고분자 컨쥬게이트를 투여하여 암 또는 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0051] 다른 측면에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 다분지형 고분자 전구약물을 이를 필요로 하는 포유동물 피실험체에게 투여하여 포유동물 피실험체의 토포아이스오머라제 I 억제제 관련 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 저분자는 캄프토테신 유형 분자이다.

[0052] 다른 측면에 따르면, 제공된 방법에는 포유동물 피실험체의 고휘형 종양에 투여하는 단계가 포함되어 있다. 방법에는 고휘형 종양의 치료에 효과적이라고 알려져 있는 항암제의 다분지형 고분자 전구약물을, 하나 이상의 암성 고휘형 종양이 있다고 진단된 피실험체에 치료학적 유효량으로 투여하는 단계가 포함된다. 상기 투여 결과로서, 전구약물은 항암제만 투여한 결과 고체 종양 성장의 억제에 비해, 증가된 피실험체의 고휘형 종양 성장을 억제하는 데 효과적이다.

- [0053] 추가적인 측면에서, 본 발명의 다분지형 고분자 전구약물 컨주게이트를 제조하는 방법이 제공되었다. 이 방법에서, 저분자 D가 제공되었으며, 여기서 저분자는 가수분해성 결합 Z를 형성하기에 적합한 작용기 F를 포함한다. 저분자는 이작용성 공간자 Y'와 반응하고, 이는 각각 첫번째 및 두번째 작용기, F1 및 F2를 포함한다. 작용기 F2는 F와의 반응에 적합하며, F1은 선택적으로 보호된 형태 (F1-Y'-F2)일 수 있다. 반응은 D-Z-Y'-F1구조에 해당하는, F 및 F2의 반응으로 생성된 가수분해성 결합 Z를 포함하는 부분 변형된 활성제를 형성하기에 효과적인 조건하에서 수행된다. 필요한 경우, 이 방법은 부분 변형 활성제에 포함된 F1의 탈보호에 대한 임의의 단계를 포함한다. 그 다음, 이 방법은 부분 변형 활성제 D-Z-Y'-F1과 R(-Q-POLY₁-F3)_q 구조의 다분지형 수용성 고분자를 반응시키는 단계를 포함한다 (여기서 R, Q, POLY₁ 및 q는 이전에 정의한 바와 같으며, F3은 F1과 반응하는 작용기이다). 반응은 F3 과 F1사이의 반응을 촉진하여 Y'를 Y로 전환시키는데 효과적인 조건하에서 수행되어, R(-Q-POLY₁-Y-Z-D)_q 구조를 갖는 고분자 전구약물을 형성한다 (여기서 Y는 공간자 조각이고, Z는 가수분해성 결합으로 가수해시 D를 방출한다).
- [0054] 방법에 대한 한 실시예에서, 반응을 완료시키기 위해, 즉 활성제를 각 반응성 고분자 분자에 공유결합시키기 위해 부분 변형 활성제 D-Z-Y'-F1의 "q"몰 초과와 화학량론적 과잉량을 다분지형 수용성 R(-Q-POLY₁-F3)_q과 반응시켰다.
- [0055] 다른 실시예에서, 저분자 D는 F2와 반응하는 추가 작용기를 가지고 있으며, 이 방법은 이작용성 공간자와의 반응 전에 적합한 보호기로 추가 작용기를 보호하는 단계가 포함되었다. 그 다음, 이러한 보호기는 전구약물 생성물 R(-Q-POLY₁-Y-Z-D)_q의 저분자로부터 제거된다.
- [0056] 발명의 다른 측면에 따르면, 제공된 방법은 본 발명의 다분지형 고분자 전구약물을 제조하기 위한 다른 방법이다. 방법에는 R(-Q-POLY₁-F3)_q 구조를 가지는 반응성 다분지형 고분자를 제공하는 단계가 포함된다 (여기서 R, Q, POLY₁ 및 q는 이전에 설명한 바와 같으며, F3은 반응성 작용기이다). 그 다음, 다분지형 고분자는 이작용성 공간자 Y' (각각 첫번째 및 두번째 작용기, F1 및 F2를 포함하며, 여기서 F1은 F3과의 반응에 적합하며, F1은 임의로 보호된 형태(F1-Y'-F2)임) 와 반응한다. 반응은 F3 및 F1의 반응 결과로 생성되는 R(-Q-POLY₁-Y-F2)_q 구조의 중간체 다분지형 고분자를 형성하는데 효과적인 조건하에서 수행된다. 방법에는 중간체 다분지형 고분자 R(-Q-POLY₁-Y-F2)_q 에서 F2가 보호된 형태인 경우에 이를 탈보호하는 임의의 단계가 포함된다. 그 다음, 중간체 다분지형 고분자 R(-Q-POLY₁-Y-F2)_q는 작용기 F를 포함하는 저분자 D와 반응하며, 이는 R(-Q-POLY₁-Y-Z-D)_q 구조를 가지는 전구약물을 형성하는데 효과적인 조건하에서 F와 F2가 반응하여 가수분해성 결합 Z를 형성하는데 적합하다 (여기서 Z는 가수분해성 결합이고, 가수분해 시 D를 방출한다).
- [0057] 상기 F1, F2 및 F3으로 표현한 반응성 작용기는 무수히 많으며, 예를 들어 히드록실, 활성 에스테르(예, N-히드록시숙신이미딜 에스테르 및 1-벤조트리아졸릴 에스테르), 활성 카르보네이트(예, N-히드록시숙신이미딜 카르보네이트, 1-벤조트리아졸릴 카르보네이트, p-니트로페닐 카르보네이트), 산 할라이드, 아세탈, 1 ~ 25 개의 탄소의 탄소길이를 가지는 알데히드(예, 아세트알데히드, 프로피온알데히드 및 부티르알데히드), 알데히드 히드레이트, 알케닐, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 아크릴아미드, 활성 술폰, 아민, 히드라이드, 티올, 1 ~ 약 25 개 탄소 원자의 탄소길이 (카르보닐 탄소 포함) 를 가지는 알카노산 (예, 카르복실산, 카르복시메틸, 프로파노산 및 부타노산), 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 말레이미드, 비닐술폰, 디티오피리딘, 비닐 피리딘, 요오도아세타미드, 에폭시드, 글리옥살 및 디온으로부터 선택할 수 있다.
- [0058] 한 실시예에서, 이작용성 공간자 Y'는 아미노산 또는 아미노산의 유도체이다. 대표적인 아미노산은 HO-C(O)-CH(R')-NH-Gp 구조를 가지고 있으며, 여기서 R'은 H, C1-C6 알킬 또는 치환된 C1-C6 알킬이고, Gp는 아미노-보호기다. 또 다른 실시예에서, 이작용성 공간자 Y'는 -C(O)-(OCH₂CH₂)₁₋₁₀-NH-Gp 구조를 가지고 있다.
- [0059] 본 발명의 전구약물을 제조하는 상기 방법에 중간체 및/또는 최종 전구약물 생성물을 정제하는 추가 단계를 포함시킬 수 있고, 예를 들어, 정제할 화합물에 카르복실 또는 아미노와 같은 이온화 가능한 그룹을 하나 이상 포함하는 경우, 크기배제 크로마토그래피 또는 이온교환 크로마토그래피를 사용할 수 있다.
- [0060] 본 발명의 기타 목적 및 특징은 다음 세부 설명을 함께 참고하여 읽으면 더욱 명확히 이해할 수 있을 것이다.

실시예

[0243] 본 발명이 특정 바람직한 구체적인 실시예와 관련하여 설명되었지만, 전술된 설명뿐 아니라 이에 따른 예들도 상술하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위를 제한하지 않는다는 것으로 이해해야 한다. 본 발명의 범위 내의 다른 측면, 강점 및 변형은 본 발명과 관련된 통상의 지식이 있는 자(당업자)에게는 분명할 것이다.

[0244] 첨부된 실시예에서 다른 모든 PEG 시약은 Nektar Therapeutics, Huntsville, AL에서 구할 수 있다. 모든 ¹HNMR 데이터는 Bruker에서 제조한 300 또는 400 MHz NMR 분광기를 사용하여 생성하였다.

[0245] **약어**

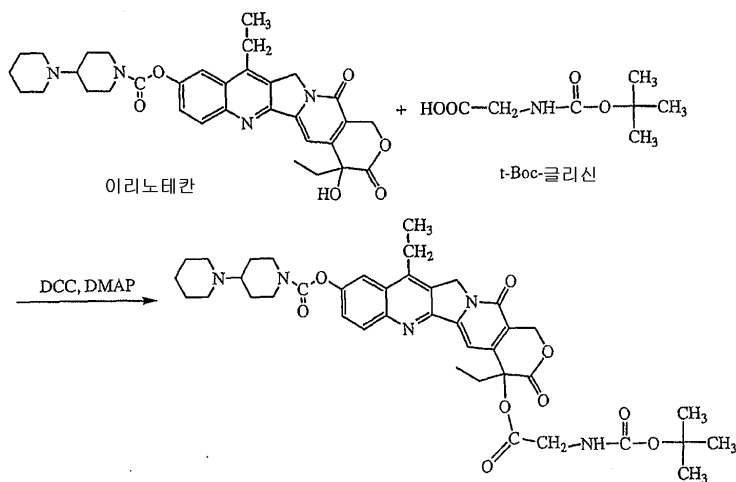
- [0246] DCM: 디클로로메탄
- [0247] DCC 디시클로헥실카르보디이미드
- [0248] DMAP 디메틸아미노피리딘
- [0249] HCl 염산
- [0250] MeOH 메탄올
- [0251] CM 카르복시메틸렌
- [0252] HOBT 히드록시벤질트리아졸
- [0253] TFA 트리플루오로아세트산
- [0254] RT 실온
- [0255] SCM 숙신이미딜

[0256] **실시예 1**

[0257] 펜타에리트리톨일-4-분지-(PEG-1-메틸렌-2 옥소-비닐아미노 아세테이트 연결된-이리노테칸)-20K의 합성

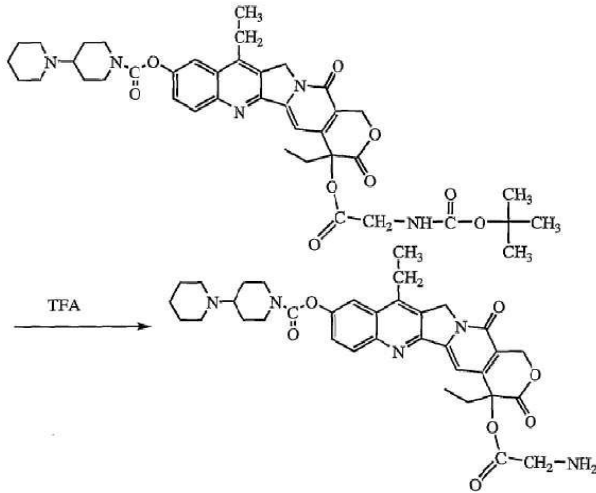
[0258] A. t-Boc-글리신-이리노테칸의 합성

[0259] 반응 방식:



[0260] 플라스크에 0.1g 이리노테칸(.1704 mmoles), 059g t-Boc-글리신(.3408 mmoles) 및 .021g DMAP (.1704 mmole s)를 무수 디클로로메탄(DMC) 13mL에 용해시켰다. 무수 DCM 2 mL에 용해시킨 0.070g DCC(.3408 mmoles)를 이 용액에 첨가하였다. 용액을 상온에서 밤새 교반하였다. 고체는 거친 프릿(coarse frit)을 통해 제거하였으며, 용액은 분별깔때기에서 0.1N HCL 10 mL로 세척하였다. 유기상은 분별 깔때기에서 탈이온 H₂O 10mL로 더 세척한 후 Na₂SO₄로 건조시켰다. 회전 증발을 사용하여 용매를 제거하고, 생성물을 진공하에서 더 건조시켰다. ¹H NMR (DMSO): δ 0.919 (t, CH₂CH₃), 1.34 (s, C(CH₃)₃), 3.83 (m, CH₂), 7.66 (d, 방향족 H).

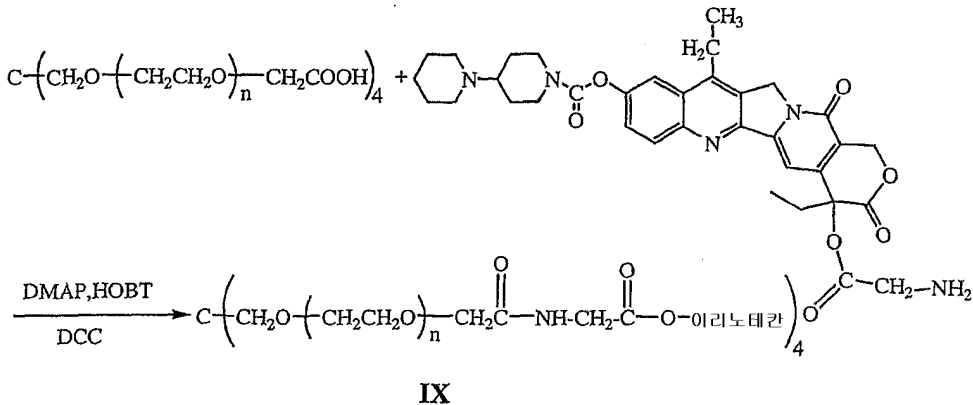
[0262] B. t-Boc-글리신-이리노테칸의 탈보호



[0263]

[0264] 0.1g t-Boc-글리신-이리노테칸(.137 mmoles)을 무수 DCM 7mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리플루오로아세트산(6.85mmoles) 0.53mL를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매는 회전 증발기를 사용하여 제거하였다. 미정제 생성물을 MeOH 0.1 mL에 용해시킨 후 에테르 25 mL에서 침전시켰다. 현탁액을 30분간 병옥조에서 교반하였다. 생성물을 여과로 수집한 후, 진공하에서 건조시켰다. ¹H NMR (DMSO): δ 0.92 (t, CH₂CH₃), 1.29 (t, CH₂CH₃), 5.55 (s, 2H), 7.25 (s, 방향족 H).

[0265] C. 다분지형 활성 고분자와 글리신 이리노테칸의 공유결합



[0266]

[0267] 글리신-이리노테칸(.976mmoles) 0.516g, 4분지-PEG(20K)-CM(.1952mmoles) 3.904g, 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP, .488mmoles) 0.0596g 및 2-히드록시벤질트리야졸(HOBT, .488mmoles) 0.0658g을 무수 염화메틸렌 60mL에 용해시켰다. 생성된 용액에 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC, 1.3664mmoles) 0.282g을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 혼합물은 거친 필터를 통해 여과하고, 용매는 회전 증발기를 사용하여 제거하였다. 병옥조에서 차가운 이소프로판올 200mL로 시럽을 침전시켰다. 고체를 여과한 후, 진공하에서 건조시켰다. 산출량: 4.08g. ¹H NMR (DMSO): δ 0.909 (t, CH₂CH₃), 1.28 (m, CH₂CH₃), 3.5 (br m, PEG), 3.92 (s, CH₂), 5.50 (s, 2H).

[0268]

실시예 2

[0269]

대장암 마우스 이종이식(Xenograft) 모델에 있어서 펜타에리트리톨-4-분지-(PEG-1-메틸렌-2 옥소-비닐아미노 아세테이트 연결된-이리노테칸)-20K의 항종양 활성, "4-분지-PEG-글리-이리노-20K"

[0270]

사람 HT29 대장 종양 이종이식을 비흉선 누드 마우스에 피하 이식하였다. 충분한 종양 성장(100 내지 250mg)이 약 2주 정도 경과한 후, 이 동물들을 마우스 10마리씩으로 구성된 다른 그룹으로 나누었다. 첫 번째 그룹은 생리식염수를 투여하였으며(대조군), 두 번째 그룹은 이리노테칸 60mg/kg을 투여하였고, 세 번째 그룹은 4-분지-PEG-글리-이리노-20K(투여량은 이리노테칸 함량당 계산됨) 60mg/kg을 투여하였다. 투여량

은 복강내에 투여되었으며, 매 4일마다 1 투여량으로, 총 3 투여량을 투여했다. 마우스를 매일 관찰하였으며, 종양을 캘리퍼스로 매주 2회 측정하였다. 도 1은 비흉선 누드 마우스의 HT29 대장 종양에 대한 이리노테칸 및 PEG-이리노테칸 치료효과를 나타내었다.

[0271] 도 1에 도시한 결과에서 볼 수 있듯이, 이리노테칸 및 4-분지-PEG-글리-이리노-20K를 모두 사용하여 치료한 마우스는 종양 성장속도가 지연(항종양 활성)되었으며, 대조군과 비교했을 때 현저하게 향상되었다. 더욱이, 종양 성장 속도 지연에 대해 비접합 이리노테칸을 투여한 동물군과 비교했을 때, 4-분지-PEG-글리-이리노-20K 마우스군이 월등하게 우수했다.

[0272] **실시예 3**

[0273] 펜타에리트리톨일-4-분지-(PEG-1-메틸렌-2 옥소-비닐아미노 아세테이트 연결된-이리노테칸)-40K의 합성, "4-분지-PEG-글리-이리노-40K"

[0274] 4-분지-PEG-글리-이리노-40K는 C단계를 제외한 실시예1의 20K 화합물과 동일한 방법으로 제조되었으며, 다분지형 활성 PEG 시약은 20K 재료 대신 4 분지-PEG(40K)-CM을 사용하였다.

[0275] **실시예 4**

[0276] 펜타에리트리톨일-4-분지-(PEG-1-메틸렌-2 옥소-비닐아미노 아세테이트 연결된-SN-38)-20K의 합성, "4-분지-PEG-글리-SN-38-20K"

[0277] 4-분지-PEG-글리-SN-38-20K는 실시예1에서 설명한 바와 같이 이리노테칸 대응체와 비슷한 방법으로 제조되었으며, 단 이리노테칸 대신 캄프토테신의 활성대사물질인 SN-38을 활성제로 사용하였고, 여기서 SN-38의 페놀성-OH는 화학적 변환 중 MEMC1 (염화 2-메톡시에톡시메틸)로 보호되고, TEA로 탈보호되어 원하는 다분지형 컨쥬게이트를 제공할 수 있다.

[0278] **실시예 5**

[0279] 펜타에리트리톨일-4-분지-(PEG-1-메틸렌-2 옥소-비닐아미노 아세테이트 연결된-SN-38)-40K의 합성, "4-분지-PEG-글리-SN-38-40K"

[0280] 4-분지-PEG-글리-SN-38-40K는 상기 기술한 20K 버전과 유사한 방법으로 제조되었으며, 단 다분지형 활성 PEG 시약으로 20K 물질 대신 4 분지-PEG(40K)-CM을 사용하였다.

[0281] **실시예 6**

[0282] 추가 이중이식 연구

[0283] 추가 마우스 이중이식 연구는 본 연구의 대표적인 다분지형 고분자 컨쥬게이트의 효과를 더욱 자세하게 검사하기 위해 시행되었다.

[0284] 비흉선 누드 마우스에 사람 암세포주(폐암세포주 NCI-H460 및 대장암세포주 HT-29)를 피하 이식하고 종양을 약 150mg 크기로 성장하도록 배양시켰다. 이 동물들을 마우스 10마리씩의 다른 그룹으로 나누었다.

[0285] 여러 화합물 및 투여량을 다음과 같이 정하여 측정하였다: 이리노테칸(40, 60 및 90 mg/kg); 4-분지-PEG-글리-이리노-20K(40, 60 및 90 mg/kg), 4-분지-PEG-글리-이리노-40K (40, 60 및 90 mg/kg); 4-분지-PEG-글리-SN-38-20K(7.5, 15, 30 mg/kg) 및 PEG-글리-SN-38-40K(7.5, 15, 30 mg/kg). 투여량은 복강내에 투여되었으며, 매 4일마다 1 투여량으로, 총 3 투여량을 투여했다.

[0286] 종양 부피 측정은 60-80일 기간 동안 실시하였고, 종양 부피를 종양 중량으로 전환하였다. 체중 감량의 징후를 제공하기 위해 같은 기간 동안 체중을 또한 측정하였다. 결과는 도 2-5에 그래프로 나타내었다.

[0287] **실시예 7**

[0288] PK 연구-마우스의 대장 종양 이중이식

[0289] 원래약물 및 대사물질 약물의 종양 분포를 얻기 위해 종양 누드 마우스에 투여한 다분지형 PEG-이리노테칸과 불변형 이리노테칸에 대해 단일 투여량 약동학(PK) 비교 연구를 시행하였다.

[0290] 본 연구에 108마리의 누드 마우스, 그룹당 36마리의 마우스, 표본점(sample point)당 4마리의 동물을 사용하였다. 약물의 1회 투여량을 복강내 투여하였다. 약물 형태 및 투여량은 다음과 같다: 이리노테칸(40 mg/kg); 4-분지-PEG-글리-이리노-20K(40 mg/kg 당량); 4-분지-PEG-글리-이리노-40K(40 mg/kg 당량). 정

맥 혈장 및 종양 조직 표본은 다음 시점에 채취하였다: 20분, 40분 및 1, 2, 4, 12, 24, 48 및 72시간, 그리고 다음 종의 농도를 측정하였다: 4-분지-PEG-글리-이리노-20K, 4-분지-PEG-글리-이리노-40K, 이리노테칸 및 SN-38. 결과는 도 6 - 13에 나타내었다.

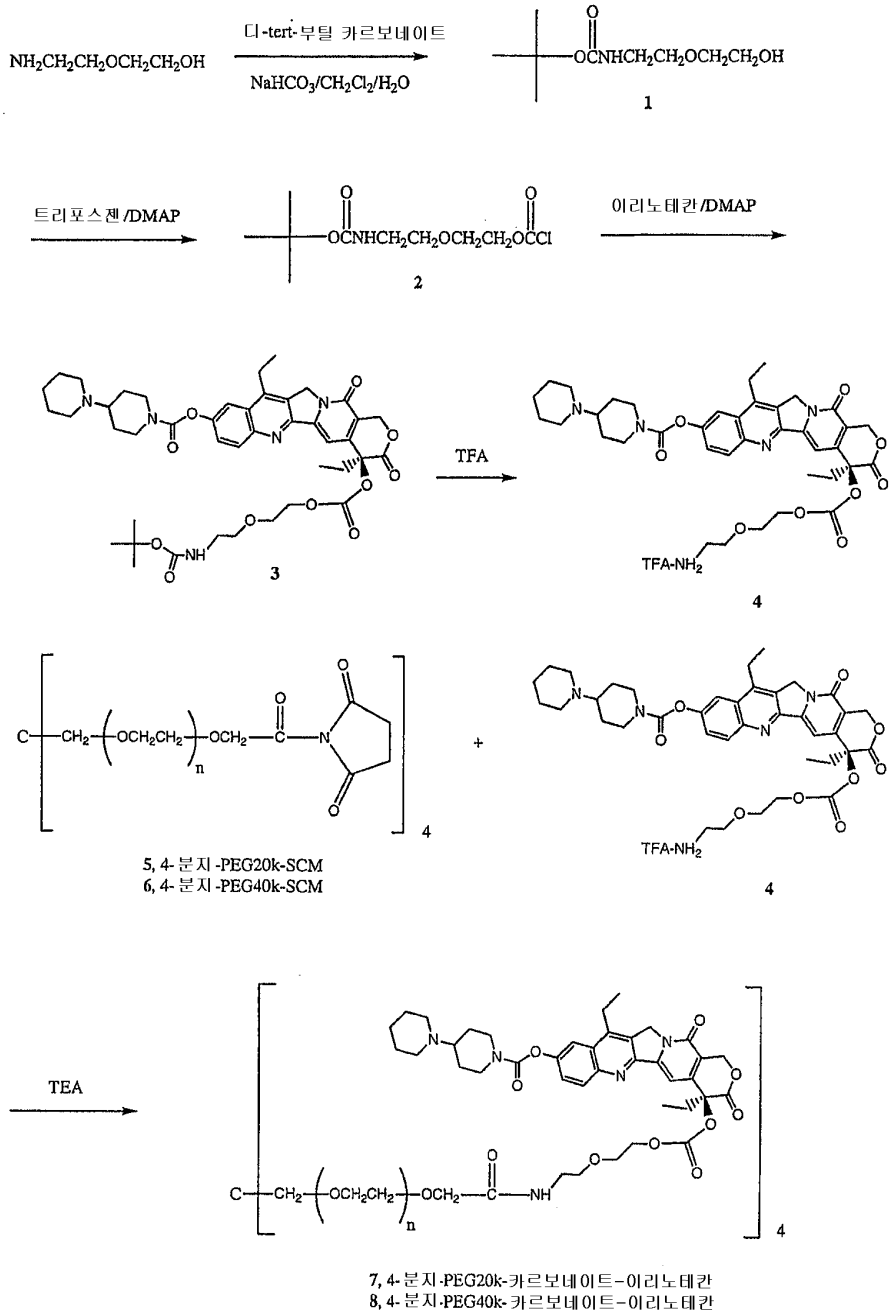
[0291] 도 6-13 에서 볼 수 있듯이, 혈장과 비교한 종양 조직의 다분지형 PEG화된 종의 하강률에 따라, PEG화된 종은 불변형 원래약물과 비교했을 때, 종양 유지시간이 눈에 띄게 상승했다.

[0292] 대사물질의 결과를 보면, PEG화된 화합물에서 유도된 SN-38의 농도는 72시간 후반에 상승하였고, 반면 이리노테칸에서 유도된 SN-38은 12시간 내에 없어졌다. 종합해 보면, 동일한 72시간 표본 기간에 SN38과 PEG화된 화합물들 가운데 하나를 투여한 경우, 이리노테칸에 비해 종양 노출시간이 약 5 배 초과였다. 종합해 보면, 두 다분지형 PEG화된 화합물 모두 불변형 약물에 비교하여 두 생체내 종양 모델에 대한 종양 성장(대장 및 폐)의 억제율을 증가시켰다. 더욱 구체적으로, 마우스 이종이식 모델에서 두 다분지형 PEG화된 화합물 모두는 불변형 약물과 비교하여 종양 성장을 두드러지게 억제하여, 이러한 화합물의 항암제로서의 효과를 보여주었다. 마지막으로, 여기에 설명된 다분지형 PEG화된 이리노테칸 화합물의 투여는 이리노테칸 자체에 비해 래트에게 설사를 적게 유발시켰다.

[0293] **실시예 8**

[0294] 펜타에리트리톨-4-분지-(PEG-2-{2-[2-1-히드록시-2-옥소-비닐옥시]-에톡시}-에틸아미노)-프로펜-1-온 연결된-이리노테칸)-20K 및 40K의 합성

[0295] 예시적 반응 방식.



[0296]

[0297] A. 2-(2-t-Boc-아미노에톡시)에탄올 (1)

[0298]

2-(2-아미노에톡시)에탄올(10.5 g, 0.1 mol) 및 NaHCO₃(12.6 g, 0.15 mol)를 CH₂Cl₂ 100mL 및 H₂O 100mL에 첨가하였다. 용액을 실온에서 10분간 교반한 후, 디-tert-부틸 디카르보네이트(21.8g, 0.1 mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후 CH₂Cl₂(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기상을 혼합하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공하에서 증발시켰다. 잔기를 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(CH₂Cl₂:CH₃OH = 50:1 ~ 10:1)를 실시하여 2-(2-t-Boc-아미노에톡시)에탄올(1)(16.0 g, 78 mmol, 산출율 78%)을 얻었다.

[0299]

B. 2-(2-t-Boc-아미노에톡시)에톡시카르보닐-이리노테칸 (2)

[0300]

2-(2-t-Boc-아미노에톡시)에탄올(1)(12.3g, 60mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)(14.6g, 120 mmol)을 무수 CH₂Cl₂ 200mL에 용해시켰다. 트리포스진(5.91g, 20mmol)을 상온에서 교반하면서 상기 용액에 첨가하였다. 20 분 후, 용액을 무수 CH₂Cl₂(200mL)내 이리노테칸(6.0g, 10.2mmol) 및 DMAP(12.2 g, 100mmol)의 용액에 첨

가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, DMAP를 제거하기 위해 HCL 용액(pH = 3, 2L)으로 세척하였다. 유기상은 혼합하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조시킨 용액을 진공하에서 증발시킨 후, 이를 시료로 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(CH₂Cl₂:CH₃OH=40:1 ~ 10:1)를 실시하여 2-(2-t-Boc-아미노에톡시)에톡시카르보닐-이리노테칸(2)(4.9g, 6.0 mmol, 산출율 59%)을 얻었다.

[0301] C. 2-(2-아미노에톡시)에톡시카르보닐-이리노테칸 TFA 염 (3)

[0302] 2-(2-t-Boc-아미노에톡시)에톡시카르보닐-이리노테칸(2)(4.7g 5.75mmol)을 CH₂Cl₂ 60mL에 용해시킨 후 상온에서 트리플루오로아세트산(TFA)(20 mL)을 첨가하였다. 반응 용액을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거한 후, 잔기를 에틸에테르에 첨가하고 여과시켜, 생성물 3을 황색 고체로 산출하였다.

[0303] D. 4-분지-PEG_{20k}-카르보네이트-이리노테칸 (4)

[0304] 4-분지-PEG_{20k}-SCM(16.0g)을 CH₂Cl₂ 200mL에 용해시켰다. 2-(2-아미노에톡시)에톡시카르보닐-이리노테칸 TFA 염(3)(2.85 g, 3.44 mmol)은 DMF 12mL에 용해시키고 TEA 0.6mL로 처리한 후 4-분지-PEG_{20k}-SCM 용액에 첨가하였다. 반응을 상온에서 12시간 동안 교반한 후 Et₂O에서 침전시켜 고체 생성물을 얻었으며, 이를 50 °C의 IPA 500mL에 용해하였다. 용액은 상온으로 냉각시키고, 침전물을 여과하여 4-분지-PEG_{20k}-글리신-이리노테칸(4)(16.2g, HPLC 분석에 따른 약물 함량 7.5%, 산출률: 60%)을 얻었다.

[0305] E. 4-분지-PEG_{40k}-카르보네이트-이리노테칸 (5)

[0306] 4-분지-PEG_{40k}-SCM(32.0g)을 CH₂Cl₂ 400mL에 용해시켰다. 2-(2-아미노에톡시)에톡시카르보닐-이리노테칸 TFA 염(3)(2.85g, 3.44 mmol)은 DMF 12mL에 용해시키고 TEA 0.6mL로 처리한 후 4-분지-PEG_{40k}-SCM 용액에 첨가하였다. 반응을 상온에서 12시간 동안 교반한 후 Et₂O에서 침전시켜 고체 생성물을 얻었으며, 이를 50 °C의 이소프로필 알코올(IPA) 1000mL에 용해하였다. 용액은 상온으로 냉각시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하여, 4-분지-PEG_{40k}-글리신-이리노테칸(4)(g, HPLC 분석에 따른 약물 함량 3.7%)을 얻었다. 산출량: 59%.

[0307] 본 발명, 즉 앞에서 설명한 부분에서 제시한 교시의 혜택이 속한 이 발명의 많은 변형과 기타 실시예는 본 발명 분야에 속한 통상의 지식이 있는 자(당업자)에 의해 쉽게 구상될 수 있다. 그러므로, 본 발명은 공개된 특정 실시예와 그 변형, 그리고 추가된 청구의 목적에 포함시킬 기타 실시예에 제한되지 않는다. 특정 용어를 여기서 사용하였지만 이들은 일반적인 의미와 기술적인 의미로만 사용하였으며 제한 목적으로 사용하지 않았다.

도면의 간단한 설명

[0061] **도면 1**은 실시예 2 에서 상세히 기재되는 바와 같이 비흉선 누드 마우스에 이식한 사람 대장 종양 세포주 HT29 의 성장에 대한 예시적인 다분지형 PEG-이리노테칸 컨쥬게이트의 효과를, 치료하지 않은 대조군 및 이리노테칸 치료군과 비교하여 그래프로 나타낸 것이다.

[0062] **도면 2**는 실시예 6 에서 기재되는 바와 같이 비흉선 누드 마우스에 이식한 사람 폐 종양 세포주 NCI-H460의 성장에 대한 예시적 20킬로달톤(20K) 다분지형 PEG-이리노테칸 컨쥬게이트의 여러 투여량 (90 mg/kg; 60 mg/kg 및 40 mg/kg)에 따른 효과를, 대조군과 이리노테칸 치료군과 비교하여 그래프로 나타낸 것이다.

[0063] **도면 3**은 실시예 6 에서 기재되는 바와 같이 비흉선 누드 마우스에 이식한 사람 폐 종양 세포주 NCI-H460의 성장에 대한 예시적 40킬로달톤(40K) 다분지형 PEG-이리노테칸 컨쥬게이트의 여러 투여량(90 mg/kg; 60 mg/kg 및 40 mg/kg)에 따른 효과를, 대조군과 이리노테칸 치료군과 비교하여 그래프로 나타낸 것이다.

[0064] **도면 4**는 실시예 6 에서 상세히 기재되는 바와 같이 비흉선 누드 마우스에 이식한 사람 대장 종양 세포주 HT29의 성장에 대한 예시적 20킬로달톤(20K) 다분지형 PEG-이리노테칸 컨쥬게이트의 여러 투여량(90 mg/kg; 60 mg/kg 및 40 mg/kg)에 따른 효과를, 치료하지 않은 대조군과 이리노테칸 치료군과 비교하여 그래프로 나타낸 것이다.

[0065] **도면 5**는 실시예 6 에서 상세히 기재되는 바와 같이 비흉선 누드 마우스에 이식한 사람 대장 종양 세포주 HT29의 성장에 대한 예시적 40킬로달톤(40K) 다분지형 PEG-이리노테칸 컨쥬게이트의 여러 투여량(90 mg/kg;

60 mg/kg 및 40 mg/kg)에 따른 효과를, 치료하지 않은 대조군과 이리노테칸 치료군과 비교하여 그래프로 나타낸 것이다.

[0066] **도면 6**은 실시예 7 에서 기재되는 바와 같이 사람 대장 종양 세포주 HT29 또는 사람 폐 종양 세포주 NCI-H460 을 이식한 비흉선 누드 마우스에 (i) 예시적 20킬로달톤(20K) 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트, 및 (ii) 40킬로달톤 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트를, 단독 투여량으로 IV 투여 후, 시간의 경과에 따른 정맥 혈장내의 농도를 그래프로 나타낸 것이다.

[0067] **도면 7**은 실시예 7 에서 기재된 바와 같이 사람 대장 종양 세포주 HT29 또는 사람 폐 종양 세포주 NCI-H460 을 이식한 비흉선 누드 마우스에 (i) 예시적 20킬로달톤(20K) 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트, 및 (ii) 40 킬로달톤 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트를, 단독 투여량으로 IV 투여 후, 시간의 경과에 따른 종양 조직에서의 농도를 그래프로 나타낸 것이다.

[0068] **도면 8**은 실시예 7 에서 기재된 바와 같이 사람 대장 종양 세포주 HT29 또는 사람 폐 종양 세포주 NCI-H460 을 이식한 비흉선 누드 마우스에 (i) 예시적 20킬로달톤(20K) 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트, 또는 (ii) 40킬로달톤 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트를, 단독 투여량으로 IV 투여 후, 시간의 경과에 따른 혈장내의 PEG-SN-38 농도를 그래프로 나타낸 것이다.

[0069] **도면 9**는 실시예 7 에서 기재된 바와 같이 사람 대장 종양 세포주 HT29 또는 사람 폐 종양 세포주 NCI-H460 을 이식한 비흉선 누드 마우스에 (i) 예시적 20킬로달톤(20K) 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트, 또는 (ii) 40킬로달톤 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트를, 단독 투여량으로 IV 투여 후, 시간의 경과에 따른 종양 조직에서의 PEG-SN-38 농도를 그래프로 나타낸 것이다.

[0070] **도면 10**은 실시예 7 에서 기재된 바와 같이 사람 대장 종양 세포주 HT29 또는 사람 폐 종양 세포주 NCI-H460 을 이식한 비흉선 누드 마우스에 (i) 예시적 20킬로달톤(20K) 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트, 또는 (ii) 40킬로달톤 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트, 또는 (iii) 이리노테칸 자체를, 단독 투여량으로 IV 투여 후, 시간의 경과에 따른 정맥 혈장내의 이리노테칸 농도를 그래프로 나타낸 것이다.

[0071] **도면 11**은 실시예 7 에서 기재된 바와 같이 사람 대장 종양 세포주 HT29 또는 사람 폐 종양 세포주 NCI-H460 을 이식한 비흉선 누드 마우스에 (i) 예시적 20킬로달톤(20K) 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트, 또는 (ii) 40킬로달톤 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트, 또는 (iii) 이리노테칸 자체를, 단독 투여량으로 IV 투여 후, 시간의 경과에 따른 종양 조직에서의 이리노테칸 농도를 그래프로 나타낸 것이다.

[0072] **도면 12**는 실시예 7 에서 기재된 바와 같이 사람 대장 종양 세포주 HT29 또는 사람 폐 종양 세포주 NCI-H460 을 이식한 비흉선 누드 마우스에 (i) 예시적 20킬로달톤(20K) 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트, 또는 (ii) 40킬로달톤 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트, 또는 (iii) 이리노테칸 자체를, 단독 투여량으로 IV 투여 후, 시간의 경과에 따른 혈장내의 SN-38 농도를 그래프로 나타낸 것이다.

[0073] **도면 13**은 실시예 7 에서 기재된 바와 같이 사람 대장 종양 세포주 HT29 또는 사람 폐 종양 세포주 NCI-H460 을 이식한 비흉선 누드 마우스에 (i) 예시적 20킬로달톤(20K) 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트, 또는 (ii) 40킬로달톤 다분지형 PEG 이리노테칸 컨쥬게이트, 또는 (iii) 이리노테칸 자체를, 단독 투여량으로 IV 투여 후, 시간의 경과에 따른 종양 조직에서의 SN-38 농도를 그래프로 나타낸 것이다.

[0074] **발명의 상세한 설명**

[0075] 본 발명을 여기서부터 더욱 상세하게 설명하려고 한다. 본 발명은 여러 형태로 구체화될 수 있으나 여기에 명시되어 있는 실시예에 제한되는 것으로만 해석되어서는 안될 것이다. 오히려, 이와 같은 실시예의 제공을 통해 본 발명의 공개를 철저하고 완전하도록 하고, 본 발명의 범위가 통상의 지식이 있는 자(당업자)에게 완전히 전달될 수 있도록 하기 위한 것이다.

[0076] 정의

[0077] 반드시 주목해야 할 점은, 본 명세서에서 사용된 것과 같은 단수형태 "a," "an" 및 "the"는 문맥에서 명확히 명시되어 있지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 그러므로 예를 들어, "고분자"는 1개의 고분자뿐 아니라, 2개 이상의 동일하거나 상이한 고분자를 포함하며, "컨쥬게이트"는 1개의 컨쥬게이트뿐 아니라, 2개 이상의 동일하거나 다른 컨쥬게이트를 말하며, "부형제"는 1개의 부형제뿐 아니라 2개 이상의 동일하거나 다른 부형제를 포함한다.

- [0078] 본 발명을 설명하고 청구하는데 있어, 다음 용어를 아래 설명한 정의에 따라 사용할 것이다.
- [0079] "작용기"는 유기합성의 정상 조건하에서 이 작용기가 결합되어 있는 구조와, 통상적으로 다른 작용기를 가지고 있는 다른 구조 사이에 공유결합을 형성하기 위해 사용될 수 있는 기이다. 작용기는 일반적으로 다중 결합 및/또는 헤테로원자를 포함한다. 본 발명의 고분자에 사용할 바람직한 작용기는 아래 설명되어 있다.
- [0080] 용어 "반응성"은 즉시 반응하거나 유기합성의 전형적인 조건에서 실제 속도로 반응하는 작용기를 의미한다. 이것은 반응하지 않거나 반응하기 위해 강한 촉매 또는 비현실적 반응 조건이 필요한 기 (즉, "비반응성" 또는 "비활성" 기) 와 대조적인 의미를 갖는다.
- [0081] "즉시 반응하지 않음"은 반응 혼합물 내의 분자에 존재하는 작용기와 관련해서, 그 기는 반응 혼합물 내에서 원하는 반응을 생성하는데 효과적인 조건하에서 대부분 손상되지 않은 상태로 유지되는 것을 나타낸다.
- [0082] 카르복실산의 "활성 유도체"는 친핵체와 즉시 반응하는 카르복실산 유도체를 의미하며, 일반적으로 유도되지 않은 카르복실산에 비해 상당히 빨리 반응한다. 활성 카르복실산에는 예를 들어 할로겐화산(예: 염화산), 무수물, 카르보네이트 및 에스테르가 포함된다. 이러한 에스테르에는 이미다졸릴 에스테르, 벤조트리아졸 에스테르, N-히드록시숙신이미딜(NHS) 에스테르와 같은 이미드 에스테르가 포함된다. 활성 유도체는 카르복실산과 벤조트리아졸-1-일옥시 트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP)와 같은 다양한 시약 중 하나와 반응하여 그 자리에서 형성될 수 있다 (바람직하게는 1-히드록시 벤조트리아졸(HOBT) 또는 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAT); 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU); 또는 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 클로라이드(BOP-Cl)와의 조합으로 사용됨).
- [0083] "보호기"는 특정 반응 조건하에서 분자 내의 화학적으로 반응성인 특정 작용기의 반응을 방지하거나 차단하는 부분이다. 보호기는 보호되고 있는 화학적으로 반응성인 기 유형뿐 아니라 사용할 반응 조건 및 분자내 추가 반응성 또는 보호기의 존재 유무에 따라 달라질 수 있다. 예를 통해 보면, 보호될 수 있는 작용기에는 카르복실산기, 아미노기, 히드록실기, 티올기, 카르보닐기 등이 포함된다. 카르복실산의 대표적인 보호기에는 에스테르(예: p-메톡시벤질 에스테르), 아마이드 및 히드라지드; 아미노기의 대표적인 보호기에는 카르바메이트(예: tert-부톡시카르보닐) 및 아마이드; 히드록실기의 대표적인 보호기에는 에테르 및 에스테르; 티올기의 대표적인 보호기에는 티오에테르 및 티오에스테르; 카르보닐기의 대표적인 보호기에는 아세탈 및 케탈; 등이 포함된다. 이러한 보호기는 통상의 지식이 있는 자(당업자)에게 잘 알려져 있으며, 예를 들면, T.W.Greene and G.M.Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999, 및 이에 참조된 문헌에 설명되어 있다.
- [0084] "보호된 형태"의 작용기는 보호기를 갖는 작용기를 의미한다. 용어 "작용기"와 그 동의어는 여기서 사용된 바와 같이 보호된 형태를 포함하는 것을 의미한다.
- [0085] 여기서 사용한 "PEG" 또는 "폴리(에틸렌 글리콜)"은 임의의 수용성 폴리(에틸렌 옥사이드)를 포함하는 것을 의미한다. 일반적으로, 본 발명에서 사용하기 위한 PEG는 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 또는 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n-1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 의 두 구조 중 하나를 포함할 것이며, 이는 예를 들어 합성 변환 중 말단 산소의 치환여부에 달려있다. 변수 (n)은 3 - 3000이며, 전체 PEG의 말단기 및 아키텍처(architecture)가 달라질 수 있다. PEG가 상기 구조식 I에서와 같이 공간자를 추가로 포함하는 경우(아래에 더 구체적으로 설명할 것임), 공간자(X)를 포함하는 원자는, PEG 분절(segment)에 공유결합하는 경우, (i) 산소-산소 결합(-O-O-, 피옥시드 결합), 또는 (ii) 질소-산소 결합(N-O, O-N)이 형성되지 않는다. "PEG"는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 인 아단위(subunit)를 대부분 즉, 50% 이상 포함하는 고분자를 의미한다. 본 발명에 사용하기 위한 PEG에는 아래 더 구체적으로 설명할 다양한 분자량, 구조 또는 기하학적성을 가지고 있는 PEG가 포함된다.
- [0086] 본 발명의 고분자 관계에 있어 "수용성" 또는 "수용성 고분자 분절"은 상온에서 수용성인 임의의 분절 또는 고분자를 의미한다. 일반적으로, 수용성 고분자 또는 분절은 약 75% 이상, 더욱 바람직하게는 약 95% 이상의 빛을 전달하며, 필터링 후 동일한 용액에 의해 전달된다. 중량을 기준으로 할 때, 수용성 고분자 또는 분절은 바람직하게는 약 35%(중량) 이상이 물에 용해되는 것이고, 더욱 바람직하게는 약 50%(중량) 이상이 물에 용해되는 것이며, 더욱 더 바람직하게는 약 70%(중량) 가, 더욱 더 바람직하게는 약 85%(중량) 가 물에 용해되는 것이다. 그러나 가장 바람직하게는, 수용성 고분자 또는 분절이 물에 약 95%(중량) 용해되거나, 물에 완전히 용해되는 것이다.
- [0087] "엔드 캡핑(end-capping)" 또는 엔드 캡드(end-capped)"기는 PEG와 같은 고분자의 말단부분에 존재하는 비활

성기이다. 엔드 캡핑기는 일반적인 합성반응 조건하에서 화학적 변환이 즉시 진행되지 않는 기이다. 엔드 캡핑기는 일반적으로 알콕시기, -OR이며, 여기서 R은 1-20개의 탄소를 포함하는 유기 라디칼이며, 바람직하게는 저급 알킬(예: 메틸, 에틸) 또는 벤질이다. "R"은 포화 또는 불포화일 수 있으며, 아릴, 헤테로아릴, 시클로, 헤테로시클로 및 전술한 모든 것의 치환된 형태를 포함한다. 예를 들어, 엔드 캡드 PEG는 "RO-(CH₂CH₂)_n-"인 구조를 포함하며, 여기서 R은 상기 정의한 바와 같다. 대안적으로는, 엔드 캡핑기는 또한 유리하게 검출가능한 표지를 포함할 수 있다. 고분자가 검출가능한 표지를 포함하는 엔드 캡핑기를 가지고 있는 경우, 고분자의 양 또는 위치 및/또는 고분자가 커플링되어 있는 부분(예: 활성제)을 적합한 감지기를 사용하여 측정할 수 있다. 이러한 표지는 형광제, 화학선발광제, 효소 표지에 사용되는 부분, 비색 측정(예: 염료), 금속이온, 방사성 부분 등을 포함하되 이에 제한되지 않는다.

[0088] 본 발명의 고분자에 대해서 "자연계에서 발견되지 않는"이란, 자연에서 온전히 발견되지 않는 고분자를 의미한다. 그러나 자연계에서 발견되지 않는 본 발명의 고분자는 전반적인 고분자의 구조가 자연계에 존재하지 않는 한, 자연계에서 발견되는 하나 이상의 아단위 또는 아단위의 분절을 포함할 수 있다.

[0089] PEG와 같은 본 발명의 수용성 고분자 관계에서 "분자 질량"은 고분자의 명목 평균 분자 질량을 의미하며, 일반적으로 크기배제 크로마토그래피, 광산란기술 또는 1,2,4-트리클로로벤젠의 고유 속도 측정에 의해 측정된다. 본 발명의 고분자는 일반적으로 다분산성으로서 약 1.20 미만의 낮은 다분산 값을 나타낸다.

[0090] 여기서 사용한 용어 "연결자"는 유기 라디칼 코어 및 고분자 분절 POLY₁과 같은 상호연결 부분을 연결하는데 사용되는 원자 또는 원자단을 의미한다. 연결자 부분은 가수분해에 안정적이거나, 생리적으로 가수분해 가능하거나 효소에 의해 분해되는 결합을 포함할 수 있다. 여기서 연결자를 가리키는 Q는 가수분해에 안정적이다.

[0091] 여기서 사용하는 용어 "공간자"는 POLY₁ 및 활성제 D와 같은 상호연결 부분을 연결하는데 사용되는 원자단을 나타낸다. 공간자 부분은 가수분해에 안정적일 수 있거나, 또는 생리적으로 가수분해 가능하거나 효소에 의해 분해되는 결합을 포함할 수 있다. 여기서 공간자를 나타내는 X는 가수분해성 결합을 포함하며, 여기서 가수분해성 결합은 활성제 D에 직접 부착되어 있고, 가수분해시 이 활성제는 원래 형태(parent form)로 방출된다.

[0092] "가수분해성" 결합은 생리학적 조건하에서 물과 반응(즉, 가수분해됨)하는 비교적 약한 결합이다. 물에서 가수분해되는 결합의 경향은 두 중심 원자를 연결하는 일반적인 결합 유형뿐 아니라 이러한 중심 원자에 부착된 치환기에 따른다. 예증적인 가수분해에 불안정한 결합에는 카르복실레이트 에스테르, 인산염 에스테르, 무수물, 아세탈, 케탈, 아실옥시알킬 에테르, 이민, 오르토에스테르, 펩티드 및 올리고뉴클리오티드가 포함된다.

[0093] "효소에 의해 분해되는 결합"이란 하나 이상의 효소로 인해 분해되는 결합을 의미한다. 이러한 결합을 분해하려면, 하나 이상의 효소의 작용이 필요하다.

[0094] "가수분해에 안정적"인 연결이나 결합은 화학적 결합을 의미하며, 일반적으로 공유결합을 나타내고, 이것은 실질적으로 물에서 안정적이므로, 즉, 생리학적 조건하에서 연장된 기간 동안 임의로 감지할 수 있을 정도로 가수분해되지 않는다. 가수분해에 안정적인 결합의 예를 들면, 탄소-탄소 결합(예: 지방족 사슬), 에테르, 아마이드, 우레탄 등을 포함하되 이에 제한되지 않는다. 일반적으로 가수분해에 안정적인 결합은 생리학적 조건하에서 1일 당 약 1-2% 미만의 가수분해 속도를 나타내는 결합을 의미한다. 대표적인 화학 결합의 가수분해 속도는 대부분의 표준 화학 교과서에서 찾을 수 있다.

[0095] 고분자의 기하 구조 또는 전체 구조에 있어서 "다분지형"은 3개 이상의 고분자-함유 "분지"를 갖는 고분자를 의미한다. 그러므로 다분지형 고분자는 3 고분자 분지, 4 고분자 분지, 5 고분자 분지, 6 고분자 분지, 7 고분자 분지, 8 고분자 분지 또는 그 이상을 가질 수 있으며, 이는 다분지형의 배열 및 코어 구조에 달려있다. 고도로 분지된 고분자의 한 특정 유형은 수지상 고분자 또는 덴드리머(dendrimer)이며, 이는 본 발명의 목적에 대해 다분지형 고분자와 뚜렷하게 다른 구조를 가지고 있다고 간주된다.

[0096] "분지점(branch point)"은 하나 이상의 원자를 포함하는 분지점을 의미한다 (이 지점에서 고분자가 선형 구조로부터 하나 이상의 추가 고분자 분지로 갈라지거나 분지됨). 다분지형 고분자는 한 개의 분지점을 가지거나 여러 개의 분지점을 가질 수 있다.

[0097] "덴드리머"는 구형의, 상당한 크기의 단순분산 고분자이며, 규칙적인 가지치기 패턴과 각각 분지점을 생성하

는 반복 단위로 인해 모든 결합이 중심 초점 또는 코어로부터 방사상으로 나타난다. 덴드리머는 코어 캡슐화와 같은 특정 수치상 상태의 특성을 나타내므로, 다른 유형의 고분자와 차별된다.

- [0098] "실질적으로" 또는 "본질적으로"는 거의 모두 또는 완전하다는 의미를 가지며, 예를 들면 주어진 양의 95% 또는 그 이상을 말한다.
- [0099] "알킬"은 탄화수소 사슬을 의미하며, 일반적으로 범위가 약 1 ~ 20개의 원자 길이에 이른다. 이러한 탄화수소 사슬은 바람직하게는, 그러나 반드시 포화된 상태는 아니며, 일반적으로 직쇄가 바람직하지만 분지쇄 또는 직쇄일 수 있다. 대표적인 알킬기로는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 1-에틸프로필, 3-메틸펜틸 등이 포함된다. 여기에 사용한 "알킬"은 3개 이상의 탄소 원자가 주어졌을 때 시클로알킬을 포함한다.
- [0100] "저급 알킬"은 1-6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬기를 나타내고, 이는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있으며 메틸, 에틸, n-부틸, i-부틸, t-부틸에 의해 예증된다.
- [0101] "시클로알킬"은 포화 또는 불포화 시클릭탄화수소 사슬을 의미하며 가교, 접합(fused) 또는 스피로(spiro) 시클릭 화합물을 포함하며, 바람직하게는 3 - 약 12개의 탄소 원자로, 더욱 바람직하게는 3 - 약 8 개의 탄소 원자로 구성되어 있다.
- [0102] "비간섭 치환기"는 분자내에 존재할 때 보통 분자내에 포함되어 있는 다른 작용기와 반응을 하지 않는 기이다.
- [0103] 예를 들어 "치환된 알킬"에서와 같이 "치환된"이란 용어는 하나 이상의 비간섭 치환기로 치환된 부분(예: 알킬기)을 의미하며, 여기에는 C₃-C₈ 시클로알킬(예: 시클로프로필, 시클로부틸 등); 할로(예: 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도); 시아노; 알콕시, 저급 페닐; 치환된 페닐; 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 페닐 고리의 치환에 대해서, 치환기는 어떤 배향으로도 놓일 수 있다(예: 오르토, 메타 또는 파라).
- [0104] "알콕시"는 -O-R 기를 의미하며, 여기서 R은 알킬 또는 치환된 알킬이며, 바람직하게는 C₁-C₂₀ 알킬(예: 메톡시, 에톡시, 프로필옥시 등), 바람직하게는 C₁-C₇이다.
- [0105] 여기서 사용한 "알케닐"은 분지 또는 비분지된 1 -15 원자 길이의 탄화수소기를 의미하며, 에테닐, n-프로페닐, 이소프로페닐, n-부테닐, 이소부테닐, 옥테닐, 데세닐, 테트라데세닐 등과 같이 하나 이상의 이중결합을 포함하고 있다.
- [0106] 여기서 사용한 용어 "알키닐"은 분지 또는 비분지된 2 -15 원자 길이의 탄화수소기를 의미하며 에티닐, n-프로피닐, 이소프로피닐, n-부티닐, 이소부티닐, 옥티닐, 데시닐 등과 같이 하나 이상의 삼중결합을 포함하고 있다.
- [0107] "아릴"은 각 고리가 5 또는 6개의 코어 탄소 원자인 하나 이상의 방향족 고리를 의미한다. 아릴은 나프티닐에서와 같이 접합되거나, 비페닐에서와 같이 비접합될 수 있는 다중 아릴고리를 포함한다. 아릴 고리는 또한 시클릭탄화수소, 헤테로아릴 또는 헤테로 시클릭고리 중 하나 이상과 접합되거나 비접합 될 수 있다. 여기서 사용한 "아릴"은 헤테로아릴을 포함한다.
- [0108] "헤테로아릴"은 1 -4 개의 헤테로원자, 바람직하게는 N, O, S 또는 이들 조합을 포함하는 아릴기이다. 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 시클릭 탄화수소, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 고리 중 하나 이상과 접합될 수 있다.
- [0109] "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭"은 5-12 개의 원자, 바람직하게는 5-7 개의 원자의 하나 이상의 고리를 의미하며, 불포화 또는 방향족 특징의 유무에 상관없이 탄소가 아닌 하나 이상의 고리 원자를 갖는다. 바람직한 헤테로원자는 황, 산소 및 질소를 포함한다.
- [0110] "치환된 헤테로아릴"은 하나 이상의 비간섭기를 치환기로 가지고 있는 헤테로아릴을 의미한다.
- [0111] "치환된 헤테로사이클"은 비간섭 치환기로부터 형성된 하나 이상의 측쇄를 가지는 헤테로사이클을 의미한다.
- [0112] "친전자체"는 이온성일 수 있고, 친전자성 중심(즉: 전자를 끌어당기는 중심)을 가지며, 친핵체와 반응할 수 있는 이온, 원자 또는 원자단을 의미한다.
- [0113] "친핵체"는 이온성일 수 있고, 친핵체 중심(즉: 친전자성 중심을 끌어당기는 중심)을 가지며, 친전자체와 반

응할 수 있는 이온 또는 원자 또는 원자단을 의미한다.

- [0114] 여기서 사용한 "활성제"는 생체내 또는 생체의 실험에서 나타낼 수 있는 얼마간의 약물효과(가끔은 좋은 효과)를 제공하는, 임의의 작용제, 약물, 화합물, 물질 또는 혼합물의 조성물을 포함한다. 여기에는 식품, 보조 식품, 영양제, 기능성식품(nutriceuticals), 약물, 백신, 항체, 비타민 및 기타 유익한 작용제가 포함된다. 여기에서 사용된 것과 같이, 이들 용어는 임의의 생리학적 또는 약리학적 활성물질을 포함하며, 이는 환자에게 국부 또는 전신효과를 나타내 준다.
- [0115] "약학적으로 허용가능한 부형제" 또는 "약학적으로 허용가능한 담체"는 본 발명의 조성물에 포함될 수 있으며, 환자에게 현저한 독물학적 부작용을 일으키지 않는 첨가제를 의미한다.
- [0116] "약리학적 유효량", "생리학적 유효량" 및 "치료학적 유효량"은 여기서 구분없이 사용되었으며, 이는 적정 수준의 활성제 및/또는 컨주게이트를 혈관이나 표적 조직에 공급하기 위해 필요한 약제에 존재하는 PEG 활성제의 컨주게이트의 양을 의미한다. 정확한 양은 여러 가지 요인, 예를 들어 특정 활성제, 약제의 성분 및 물리적 특성, 의도된 환자집단, 환자 고려사항 등에 달려있으며, 여기에 제공된 정보 및 관련 문헌에 제공된 정보에 따라 통상의 지식이 있는 자(당업자)에 의해 쉽게 결정될 수 있다.
- [0117] 본 발명의 고분자 관련 내용에서의 "다작용성"이란 3개 이상의 작용기를 가지고 있는 고분자를 의미하며, 여기서 작용기는 동일하거나 다를 수 있으며, 일반적으로 고분자 말단에 존재한다. 본 발명의 다작용성 고분자는 일반적으로 약 3-100 작용기 또는 3-50 작용기 또는 3-25 작용기 또는 3-15 개의 작용기 또는 3-10 작용기를 포함할 것이다 (즉 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 작용기를 포함한다). 일반적으로, 본 발명의 고분자 전구약물을 제조하는데 사용한 고분자 선구물질에 있어서, 고분자는 3개 이상의 고분자 분지를 가지고 있으며, 각 분지의 말단에 가수분해 결합을 통해 활성제 부분에 커플링하기 적합한 작용기를 가지고 있다. "이작용성 (difunctional 또는 bifunctional)"은 여기서 구분없이 사용되며 두 개의 작용기를 일반적으로 고분자 말단에 가지는 고분자와 같은 실체를 의미한다. 작용기가 동일할 때, 실체를 동종이작용성 (homodifunctional 또는 homobifunctional) 이라고 한다. 작용기가 다를 때, 고분자를 이종이작용성 (heterodifunctional 또는 heterobifunctional)이라고 한다.
- [0118] 여기서 설명한 염기성 또는 산성 반응물에는 중성, 전하를 띤 입자, 그리고 임의의 해당하는 염형태를 포함한다.
- [0119] "폴리올레핀성 알코올"은 올레핀 고분자 백본 (backbone)을 포함하는 폴리에틸렌과 같은 고분자를 의미하며, 다중 결합이 히드록실기가 고분자 백본에 부착된다. 예시적 폴리올레핀성 알코올은 폴리비닐 알코올이다.
- [0120] 여기서 사용한 바와 같이, "비펩티드성"이란 펩티드 결합이 실질적으로 없는 고분자 백본을 의미한다. 그러나, 고분자는 반복 단량체 아단위와 일정한 간격으로 떨어져 있는 소수의 펩티드 결합을 포함할 수 있으나 예를 들어 50 단량체 단위 당 약 1 펩티드 결합을 넘지 않는다.
- [0121] "환자"란 용어는 본 발명의 고분자 (그러나, 일반적으로는 반드시 고분자-활성제 컨주게이트의 형태일 필요는 없음) 를 투여하여 방지하거나 치료가 가능한 상태로부터 고통을 받는 살아있는 유기체를 말하며, 인간 및 동물을 모두 포함한다.
- [0122] "선택적" 또는 "선택적으로" 는 발생할 수도, 발생하지 않을 수 있는 상황을 대체적으로 설명한 것으로서, 이 설명은 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함한다.
- [0123] "저분자"란 넓게는 유기, 무기 또는 유기금속 화합물로 정의할 수 있으며, 이들은 일반적으로 약 1000 미만의 분자량을 가지고 있다. 본 발명의 저분자는 약 1000 미만의 분자량을 가지고 있는 올리고펩티드 및 기타 생체분자를 포함한다.
- [0124] "활성제 부분"은 본 발명의 전구약물 컨주게이트에 있어서 불변형 원래 활성제의 일부 또는 잔기에서 본 발명의 고분자와 약물 (또는 활성화된 또는 화학적으로 변형된 형태) 의 공유결합으로 인해 생기는 공유성 결합까지를 의미한다. 활성제 부분과 다분지형 고분자 간의 가수분해성 결합이 가수분해될 때 활성제 그 자체가 방출된다.
- [0125] 다분지형 고분자 전구약물 컨주게이트 - 개요
- [0126] 상기 일반적으로 설명한 것처럼, 본 발명의 고분자 컨주게이트는 3개 이상의 활성제 화합물에 공유결합된 다분지형 수용성 및 비펩티드성 고분자를 포함한다. 본 발명의 컨주게이트는 일반적으로 전구약물이며, 이것은 가수분해성 결합으로 고분자에 연결된 활성제가 컨주게이트를 피실험체에게 투여한 후 시간이 경과함에

따라 방출된다는 것을 의미한다. 또한, 본 발명의 컨쥬게이트는 잘 특징화되고, 단리될 수 있으며, 정제될 수 있는 조성물로서, 예를 들어, 약물 분자를 포함하여 캡슐화한 분해성 고분자-매트릭스와 상반된다. 본 발명의 컨쥬게이트는 선형 고분자 기반의 대응체와 비교했을 때 더 높은 약물 봉입량 특징을 보여주고 있으며, 이 결과 특정 질병 상태를 치료하기 위한 총 투여량 중량을 감소시킨다. 다시 말하면, 본 발명의 고분자 골격은 여기에 여러 활성제 분자를 공유결합하기 위해 효과적이며, 이로써 단지 한 개 또는 두 개의 활성제 분자가 결합된 같은 크기의 선형 단일작용성 또는 이작용성 고분자에 비해, 주어진 고분자 중량 당 많은 양의 치료제 (즉, 활성제)를 투여할 수 있다. 본 발명에 사용된 고분자는 본질적으로 친수성이 있어서 결과적으로 생성된 컨쥬게이트에 친수성을 전가하며 특히 수불용성 활성제의 경우 유용한 약학적 조성물의 형성을 촉진한다.

[0127] 일반적으로 본 발명의 고분자 컨쥬게이트의 전체 다분지형 고분자 부분의 총 수평균 분자량은 약 1,000Da 내지 약 100,000Da이며, 더욱 바람직하게는 약 10,000Da 내지 약 60,000Da, 가장 바람직하게는 약 15,000Da 내지 약 60,000Da이다. 다분지형 고분자의 수평균 분자량이 약 5,000Da, 약 8,000Da, 약 10,000Da, 약 12,000Da, 약 15,000Da, 약 20,000Da, 약 25,000Da, 약 30,000Da, 약 35,000Da, 약 40,000Da, 약 45,000Da, 약 50,000Da, 그리고 약 60,000Da인 경우가 특히 바람직하다. 다분지형 고분자의 분자량이 20,000Da 이상, 즉 약 20,000Da, 또는 25,000Da, 또는 30,000Da, 또는 40,000Da, 또는 50,000Da, 또는 60,000Da인 경우가 중앙-표적 적용에 특별히 이상적이다. 다분지형 고분자의 실제 분자량은, 물론, 전체 다분지형 고분자에 있는 각 고분자 분지의 분자량과 고분자 분지 숫자에 좌우될 것이다.

[0128] 다분지형 고분자 부분과 활성제간의 결합은 원래약물(parent drug) 분자를 시간에 걸쳐 생체 내에서 방출할 때 가수분해성이 있는 것이 바람직하다. 구조식 I의 X에 대응하는 대표적인 가수분해성 결합은 카르복실레이트 에스테르, 카르보네이트 에스테르, 인산염 에스테르, 무수물, 아세탈, 케탈, 아실옥시알킬 에테르, 이민, 오르토에스테르 및 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 카르복실레이트 및 카르보네이트 에스테르와 같은 에스테르가 특히 바람직한 결합이다. 적용한 특정 결합과 결합 화학은 특정 활성제, 활성제 내에 존재하는 추가 작용기 및 이와 흡사한 것에 따라 좌우하며, 이것은 통상의 지식이 있는 자(당업자)가 본원에 포함된 내용을 기반으로 쉽게 판단할 수 있는 것이다.

[0129] 본 발명의 다분지형 전구약물 컨쥬게이트에 관련하여, 고분자 컨쥬게이트 그 자체는 생물학적 활성을 나타낼 필요가 없으며 이것은 원래약물이 가수분해를 통해 방출되기 때문이다. 하지만, 특정 실시예에서 고분자 컨쥬게이트는 최소한 측정 가능한 수준의 활성을 유지한다. 이를테면 어떤 경우에 있어서 다분지형 고분자 컨쥬게이트는 불변형 어미 화합물의 특정 활성을 약 1%에서 약 100% 이상 포함하고 있다. 이를테면 본 발명의 다분지형 고분자 전구약물은 배합 전에 불변형 어미 활성제에 대해 약 1%에서 약 100%의 생물활성을 포함할 것이다. 이런 활성은 적당한 시험관내 또는 생체내 모델을 사용하여 측정할 수 있으며, 이것은 특정 어미 화합물의 공지된 활성에 따라 좌우한다. 항암약물에 대한 생체내 항암 활성은 일반적으로 정착된 동물 모델을 사용한 비흉선 마우스의 약물치료군 및 대조군의 중앙 이식체 성장률의 비교를 통해 평가한다(예를 들어 실시예 2 및 실시예 6 참조). 항암 활성은 대조군에 비해 약물치료군의 더 느린 중앙 성장률을 통해 표시된다(J.W. Singer, *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 922: 136-150, 2000). 일반적으로 본 발명의 특정 고분자 컨쥬게이트는 적절한 모델에서 측정할 경우, 불변형 원래약물에 비해 상대적으로 약 2%, 5%, 10%, 15%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90% 또는 그 이상의 특정 활성을 포함하게 된다.

[0130] 실시예 2, 6 및 7에서 제시한 것처럼 본 발명의 바람직한 고분자 전구약물 컨쥬게이트는 대응하는 불변형 원래약물에 비해 향상된 특징을 보여준다. 본 발명의 고분자 컨쥬게이트는 이런 조직에 수동적으로 누적하여 표적 조직에 대해 향상된 침윤성과 보유성 (EPR)을 보이고 있으며, 이것은 신체의 선정 위치에 약물을 투여하는데 있어서 표적지향 전달을 제공하기 위한 것이다(Matsumura Y, Maeda H. "암치료법의 고분자 치료학에 대한 신개념: 단백질 및 항암제제 SMANCS의 종양성의 집적 메커니즘(A new concept for macromolecular therapeutics in cancer therapy; mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent SMANCS)", *Cancer Res* 1986; 46: 6387-92 참조).

[0131] 또한, 본 발명의 고분자 컨쥬게이트를 투약하는 것과 연관된 부작용의 경증은 어미 화합물을 투여했을 때와 연관된 부작용에 비해 바람직하게는 비슷하거나, 더욱 바람직하게는 적다. 특히, 3개 이상의 항암제 분자, 예를 들어 아리노테칸을 포함하는 바람직한 컨쥬게이트를 환자에게 투여할 경우 불변형 원래약물 분자에 비해 백혈구 감소증 및 설사 현상이 감소되었다. 캠프토테신 및 캠프토테신-유사 화합물과 같은 항암제 부작용의 정도는 쉽게 찾아볼 수 있다 (예를 들어, Kado, *et al.*, 암 화학요법 및 약리학(Cancer Chemotherapy and Pharmacology), Aug. 6, 2003 참조). 본 발명의 고분자 컨쥬게이트는 비접합형 원래약

물에 비해 감소된 부작용을 보여주고 있는 것으로 믿어지고 있으며, 이 부분적인 요인은 유독 가능성이 높은 부위에서 떨어진 표적 조직에 컨쥬게이트 분자의 추적이다. 본 발명의 전구약물의 각 특징을 이제 다음에서 자세하게 논의할 것이다.

[0132] 고분자 전구약물의 구조적 특징

[0133] 위에서 설명한 바와 같이 본 발명의 전구약물은 다분지형 고분자, 즉 3개 이상의 분지를 가지고 있는 고분자를 포함하며, 이의 컨쥬게이트는 다음과 같은 일반적인 구조를 포함한다.

[0134]
$$R(-Q-POLY_1-X-D)_q$$

[0135] I

[0136] 다분지형 전구약물의 각 분지는 서로 독립적이다. 이를테면, 전구약물의 각 q 분지는 서로 다른 Q, POLY₁, X, D 등으로 구성될 수 있다. 이런 실시예에서 흔한 것으로서 일반적인 구조는 다음에 대응한다: 중앙 유기 코어로부터 나오는 각 분지에 대해 R[(-Q₁-POLY_{1A}-X₁-D₁)(Q₂-POLY_{1B}-X₂-D₂)(Q₃-POLY_{1C}-X₃-D₃)] 등이다.

하지만, 일반적으로 다분지형 전구약물의 각 분지는 동일하다.

[0137] 구조식 I의 각 가변 성분에 대한 세부설명은 다음과 같다.

[0138] 유기 코어, "R"

[0139] 구조식 I에서 R은 약 3 ~ 약 150개의 탄소 원자를 포함하고 있는 유기 코어 라디칼이다. 바람직하게는 약 3 ~ 약 50개의 탄소 원자가 R에 포함, 더욱 더 바람직하게는 약 3 ~ 약 10개의 탄소 원자가 R에 포함되어 있다. 이를테면, R은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로 이루어진 군으로부터 선택되는 갯수의 탄소 원자를 보유할 수 있다. 유기 코어는 물론 사용된 특정 코어 분자에 따라 한 개 이상의 헤테로원자(예: O, S 또는 N)를 선택적으로 포함할 수 있다. R은 선형이거나 시클릭일 수 있으며, 일반적으로 여기서 나온 것은 분지의 3개 이상은 하나 이상의 활성제 부분이 공유 결합된 3개 이상의 독립적인 고분자 분지이다. 구조식 I 을 보면 "q" 는 "R" 로부터 나온 고분자 분지 수에 대응한다. 어떤 경우, 한개 이상의 고분자 분지에 대해 활성제가 공유결합되어 있지 않으며, 대신 말단부분에 비교적 비반응성 또는 반응되지 않은 작용기가 있을 수 있으며, 이것은 합성이 실패된 결과이다. 이 경우, D가 존재하지 않고 하나 이상의 고분자 분지의 개별 구조가 선구물질 형태(또는 이의 유도체)로 되어 있으며, 이것은 곧 말단부분에 활성제 D가 아닌 다른 반응하지 않은 작용기가 있다는 것이다.

[0140] R 중앙 코어 유기 라디칼은 여러 갯수의 고분자 결합 자리를 제공하는 분자에서 유도되었으며, 이 갯수는 원하는 수용성 및 비펩티드성 고분자 분지의 수와 약 동일하다. 바람직하게는, 다분지형 고분자 구조의 중앙 코어 분자는 고분자 결합이 가능하도록 한 3개 이상의 히드록실, 티올 또는 아미노기를 갖춘 폴리올, 폴리티올 또는 폴리아민의 잔기이다. "폴리올" 은 사용 가능한 복수(2개가 넘는)의 히드록실기를 포함하는 분자이다. "폴리티올" 은 복수(2개가 넘는)의 티올기를 갖춘 분자이다. "폴리아민" 은 사용 가능한 복수(2개가 넘는)의 아미노기를 포함하는 분자이다. 원하는 수의 고분자 분지, 선구물질 폴리올, 폴리아민 또는 폴리티올에 따라 (POLY₁의 공유결합 이전), POLY₁ 공유결합에 적합한 것으로서 일반적으로 3개에서 약 25개의 히드록실, 또는 아미노기 또는 오르티올기가 각각 포함되어 있으며, 바람직하게는 3개에서 약 10개의 히드록실, 아미노기 또는 티올기(즉, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), 가장 바람직하게는 3개에서 약 8개(예: 3, 4, 5, 6, 7 또는 8)의 히드록실, 아미노기 또는 티올기를 포함하고 있다. 폴리올, 폴리아민 또는 폴리티올은 또한 다른 기타 보호된 또는 보호되지 않은 작용기를 포함할 수 있다. 폴리올 또는 폴리아민에서 유도된 유기 코어를 보면, 각 히드록실 또는 아미노기 사이에 간섭하는 원자 수가 비록 변할지라도, 바람직한 코어는 약 1에서 약 20의 간섭 코어 원자 길이를 갖춘 코어(예: 탄소 원자), 그리고 각 히드록실 또는 아미노기 사이에는 바람직하게 약 1에서 약 5정도이다. 간섭 코어 원자 및 길이에 대해서는 예를 들어 -CH₂-의 경우 메틸렌기 자체가 총 3개의 원자를 함유함에도 불구하고 한 개의 간섭 원자 길이를 갖춘 것으로 간주되고, 그 이유는 H는 탄소의 치환기이고 또한 예를 들어 -CH₂CH₂-는 2개의 탄소 원자, 등의 길이를 갖춘 것으로 간주된다. 특정 폴리올 또는 폴리아민 선구물질은 최종 컨쥬게이트의 원하는 고분자 분지 수에 좌우하며, 예를 들어 4개의 작용기를 갖춘 폴리올 또는 폴리아민 코어 분자 Q의 경우, 전구약물을 제조하는데 적합하며, 이 제조는 확장 및 활성제에 공유 결합된 4개의 고분자 분지를 갖춘 구조식 I에 따른 것이다.

[0141] 선구물질 폴리올 또는 폴리아민 코어는 고분자와의 작용기화 이전에 일반적으로 R-(OH)_p 또는 R-(NH₂)_p 구조를

갖추고 있다. P의 값은 구조식 I에 있는 q의 값에 대응하며, 이것은 어미 코어 유기 분자에 있는 각 작용기(일반적으로 -OH 또는 -NH₂)가 만약 입체구조상 접근 또는 반응성인 경우 고분자 분지인 POLY₁에 공유 결합되어 있기 때문이다. 구조식 I에서 변수 "Q"는 R과 함께할 경우, 이것은 일반적으로 본원에 명시된 코어 유기 라디칼의 잔기를 나타낸다는 점을 유의해야 한다. 이를테면, 바람직한 유기 코어 분자를 표현, 특히 이름으로 표현할 때 코어 분자는 이의 선구물질 형태로 표현하고, 대신 예를 들어 양성자를 제거한 후의 라디칼 형태로 표현하지 않는다. 그리하여, 만약 예를 들어 유기 코어 라디칼이 펜타에리트리톨에서 유도되며, 선구물질 폴리올은 C(CH₂OH)₄ 구조를 갖추고, 유기 코어 라디칼 및 Q는 C(CH₂O-)₄에 대응하며, 여기서 Q는 0이다.

[0142] 고분자 코어로 사용하기 바람직한 폴리올의 예에는 1~10개의 탄소 원자와 1~10개의 히드록실기를 갖춘 지방족 폴리올이 포함되며, 여기에는 예를 들어 에틸렌 글리콜, 알칸 디올, 알킬 글리콜, 알킬리덴 알킬 디올, 알킬 시클로알칸 디올, 1,5-데칼린디올, 4,8-비스(히드록시메틸)트리시클로데칸, 시클로알킬리덴 디올, 디히드록시알칸, 트리히드록시알칸 및 유사체가 포함된다.

[0143] 시클로지방족 폴리올에는 직쇄 또는 단환 고리 당 및 당 알코올이 포함되어 있으며, 예를 들어 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 자일리톨, 큐에브라치톨, 스테이톨, 아라비톨, 에리스리톨, 아도니톨, 돌리시톨, 파코스, 리보스, 아라비노스, 자이로스, 라이소스, 람노스, 갈락토스, 글루코스, 프룩토스, 소르보스, 만노스, 피라노스, 알트로스, 탈로스, 타기토스, 피라노시드, 수크로스, 락토스, 말토스 및 유사체가 그 일종이다. 지방족 폴리올의 추가 예로서 글리세르알디히드, 글루코스, 리보스, 만노스, 갈락토스 및 연관된 입체이성질체의 유도체가 포함된다. 방향족 폴리올, 예를 들어 1,1,1-트리스(4'-히드록시페닐)알칸, 예를 들어 1,1,1-트리스(4-히드록시페닐)에탄, (1,3-아다만탄에디일)디페놀, 2,6-비스(히드록시알킬)크레졸, 2,2'알킬렌-비스(6-t-부틸-4-알킬페놀), 2,2'알킬렌-비스(t-부틸페놀), 카테콜, 알킬카테콜, 피로갈롤, 플루오로글리시놀, 1,2,4-벤젠트리올, 레소르시놀, 알킬레소르시놀, 디알킬레소르시놀, 오르시놀 모노히드레이트, 올리베톨, 히드로퀴논, 알킬히드로퀴논, 1,1-비-2-나프톨, 페닐 히드로퀴논, 디히드록시나프탈렌, 4,4'-(9-플루오레닐리딘)-디페놀, 안스라로빈, 디스라놀, 비스(히드록시페닐)메탄 비페놀, 디알킬스티베스테롤, 비스(히드록시페닐)알칸, 비스페놀-A 및 이의 유도체, 메소-헥세스테롤, 노르디히드로구아아리아레트산, 칼릭사렌 및 이의 유도체, 탄닌산, 그리고 유사체 등이 사용될 수 있다. 사용할 수 있는 기타 코어 폴리올에는 크라운 에테르, 시클로텍스트린, 텍스트린 및 기타 탄수화물(예: 단당, 올리고당 및 다당, 전분 및 아밀라제) 등이 포함된다.

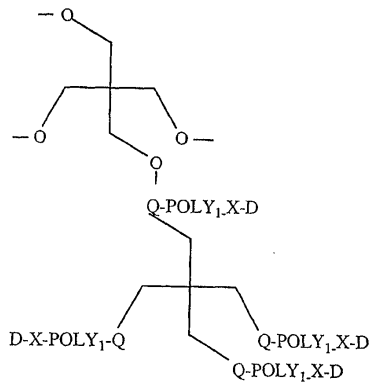
[0144] 폴리올로 바람직한 것에는 글리세롤, 트리메틸올프로판, 또는 소르비톨, 펜타에리트리톨과 같은 환원당, 및 헥사글리세롤과 같은 글리세롤 올리고머가 포함된다. 21-분지 고분자는 21개의 사용가능한 히드록실기가 있는 히드록시프로필-β-시클로텍스트린을 사용하여 합성할 수 있다.

[0145] 대표적인 폴리아민으로는 디에틸렌 트리아민, N,N',N''-트리메틸디에틸렌 트리아민, 펜타메틸 디에틸렌 트리아민, 트리에틸렌 테트라민, 테트라에틸렌 펜타민, 펜타에틸렌 헥사민, 디프로필렌 트리아민, 트리프로필렌 테트라민, 비스-(3-아미노프로필)-아민, 비스-(3-아미노프로필)-메틸아민 및 N,N-디메틸-디프로필렌-트리아민과 같은 지방족 폴리아민이 포함된다. 자연에서 구할 수 있는 것으로서 본 발명에 사용할 수 있는 폴리아민에는 푸트레신, 스페르미딘 및 스페르민이 포함된다. 현 발명에 사용할 수 있는 수 많은 적합한 펜타민, 테트라민, 올리고아민 및 펜타미딘 유사체는 Bacchi et al., *항균제제 및 화학요법 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy)*, January 2002, P. 55-61, Vol. 46, No. 1에서 나타나 있으며, 본 문서에서 참조한다.

[0146] 밑에는 컨쥬게이트 R의 유기 라디칼 부분 및 이에 대응하는 컨쥬게이트에 상응하는 예시적인 구조를 제공하였으며, 이것은 어미 폴리올의 각 히드록실이 고분자 분지로 전환된 경우이다. 밑에 나타난 폴리올에서 유도된 유기 라디칼의 경우에 산소가 포함되며, 이것은 고분자 분지인 분지에 있어서 구조식 I의 전체하에 Q의 한 부분으로 간주된다는 것에 유의해야 한다. 예를 들어 폴리올에서 유도된 유기 라디칼과 같은 모든 히드록실이 고분자 분지의 일부를 형성할 필요는 없다. 밑에 제시된 예시적인 예에서는 Q가 0로 표시되어 있으나, 이것은 S, -NH-, 또는 -NH-C(O)-에 대응하는 것으로 간주할 수 있다.

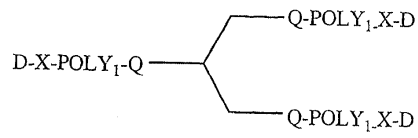
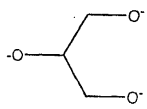
유기 라디칼 *

예시적 컨쥬게이트

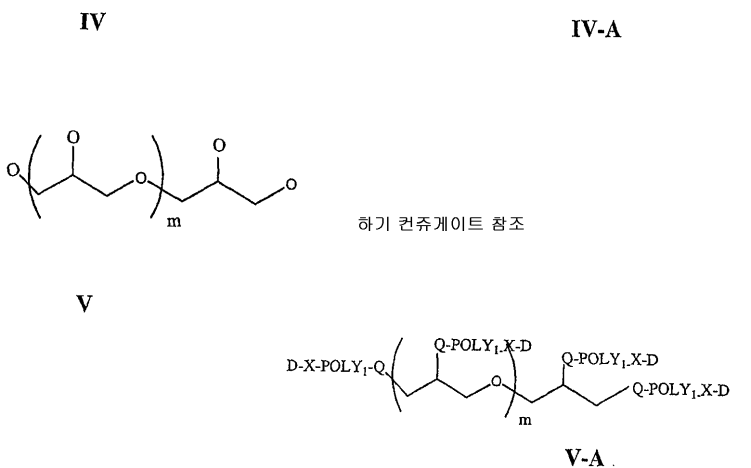
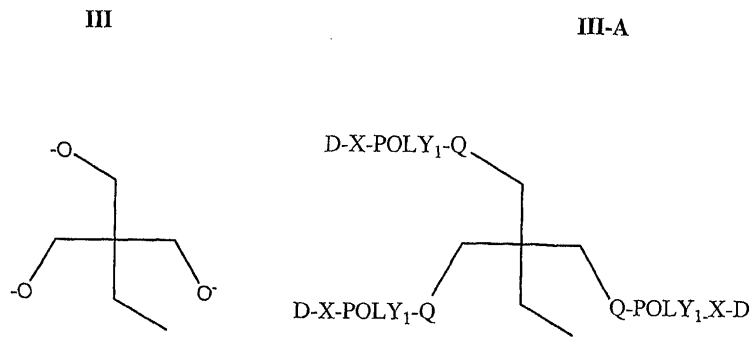


II

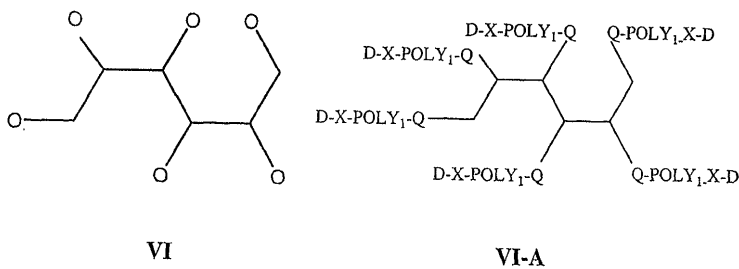
II-A



[0147]



m= 0-40, 바람직하게는 0-10, 또는 0-5.



[0148]
[0149]
[0150]
[0151]

*Q를 포함함

Q 및 X 결합

유기 라디칼 R 및 고분자 분절 POLY₁간의 결합, 또는 POLY₁ 및 활성제 D의 결합은 R, POLY₁ 및 D에 포함된 각종 반응기의 반응의 결과이다. 사용된 특정 커플링 화학은 활성제의 구조, 활성 분자 내에 잠재적으로 존재하는 다수의 작용기, 보호/탈보호 단계의 필요성, 그리고 활성제의 화학적인 안정성 등에 좌우하며, 이것은 통상의 지식이 있는 자(당업자)가 본 문서의 안내를 따르면 쉽게 판단할 수 있는 사항이다. 본 발명에 대한 고분자 컨쥬게이트를 제조하는데에 유용한 예시적인 결합 화학은 예를 들어 Wong, S.H., (1991), "복합단백질 및 가교화학(Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking)", CRC Press, Boca Raton, FL and in Brinkley, M. (1992) "염료, 합텐 (부착소) 및 가교시약을 통한 복합단백질의 조제법에 대한 간략한 조사(A Brief Survey of Methods for Preparing Protein Conjugates with Dyes, Haptens, and Crosslinking Reagents)", in *Bioconjug Chem.*, 3, 2013 에서 찾아볼 수 있다. 위에서 명시한 바와 같이, 다분지형 코어 및 각 약물의 분자간의 전반적인 결합은 바람직하게는 에스테르 결합과 같이 가수분해성 부분을 포함하고 있으며, 이것은 다분지형 고분자 코어에서 활성제를 시간에 걸쳐 방출할 수 있게 하기 위함이다.

[0152] 본 문서에 포함된 다분지형 고분자 컨쥬게이트(또한 대응하는 반응성 고분자 선구물질 분자, 기타 등등)는 연결자 분절 Q 및 공간자 분절 X를 포함한다. 대표적인 공간자 또는 연결자에는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 분절을 포함할 수 있다: -O-, -S-, -NH-, -C(O), -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-NH-, -O-C(O)-NH-, -C(S)-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -C(O)-NH-CH₂-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-NH-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-, -C(O)-O-CH₂-, -CH₂-C(O)-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-O-CH₂-, -C(O)-O-CH₂-CH₂-, -NH-C(O)-CH₂-, -CH₂-NH-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-, -NH-C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₂-, -C(O)-NH-CH₂-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -O-C(O)-NH-CH₂-, -O-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -O-C(O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -C(O)-CH₂-, -C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₂-, -O-C(O)-NH-[CH₂]₀₋₆-(OCH₂CH₂)₀₋₂-, -C(O)-NH-(CH₂)₁₋₆-NH-C(O)-, -NH-C(O)-NH-(CH₂)₁₋₆-NH-C(O)-, -O-C(O)-CH₂-, -O-C(O)-CH₂-CH₂-, 및 -O-C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-.

[0153] 위의 모든 예에서 간단한 시클로알킬렌기, 즉 1,3- 또는 1,4- 시클로헥실렌은 2, 3 또는 4개의 탄소 알킬렌기를 교체할 수 있다. 그러나 본 명세서의 목적을 위해 말하자면, 수용성 고분자 분절에 원자열이 바로 근접해 있거나 원자열이 단순히 단량체인 경우, 이 원자열은 공간자 부분이 아니며, 이러면 주어진 공간자 부분은 단지 고분자 사슬의 연신을 나타낼 것이다. 본 문서에 설명된 공간자 또는 연결자는 또한 위의 임의의 두개 이상의 기의 조합으로, 그리고 임의의 배향으로 포함될 수 있다.

[0154] 구조식 I을 참조하면 Q는 연결자이고, 바람직하게는 가수분해적으로 안정적이다. 일반적으로, Q는 R과 함께 할 경우 원자가 Q의 R에 근접한 하나 이상의 O 또는 S 또는 NH와 같은 헤테로원자를 포함하며, 일반적으로 코어 유기 라디칼 R의 잔기를 나타낸다. 일반적으로 Q는 1 ~ 약 10개의 원자 또는 1 ~ 약 5개의 원자를 포함한다. Q는 일반적으로 다음 원소 갯수 중 하나를 포함한다: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10. 예시적인 Q는 O, S 또는 -NH-C(O)-을 포함한다.

[0155] 다시 구조식 I을 참조하면, X는 가수분해성 결합을 포함하는 공간자이며, 가수분해성 결합이 활성제 D에 직접 부착되어 있다. 일반적으로 가수분해성 결합의 하나 이상의 원소가 불변형 형태로 활성제 D에 포함되어 있으며, X 내에 포함된 가수분해성 결합에서 가수분해가 일어날 때 활성제 D가 방출된다. 일반적으로, 공간자는 약 4 원자에서 약 50 원자 길이의 원자를 가지고 있거나 더욱 바람직하게는 약 5 원자에서 약 25 원자를 가지고 있거나, 더욱 더 바람직하게는 약 5 원자에서 약 20 원자를 가지고 있다. 일반적으로 공간자는 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 및 20으로 이루어진 군으로부터 선택되는 원자 길이의 공간자이다. 원자 사슬 길이를 고려할 때에는 전반적인 거리에 기여하는 원자만 고려한다. 예를 들어 -CH₂-C(O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-C(O)-O-의 구조를 갖춘 공간자는 11원자 길이의 사슬을 가지고 있으며, 이것은 치환기가 공간자 길이에 별 영향을 주지 않는다고 고려되기 때문이다.

[0156] 다른 특정 실시예에서, X는 다음 구조: Y-Z 구조를 가지고 있으며, 여기서 Y는 가수분해성 결합인 Z에 공유 결합된 공간자 조각이다. 특정 실시예에서, Z 자체가 가수분해성 결합을 구성하지 않을 수 있지만, Y 또는 Y의 일부분 이상과 함께 하면 가수분해성 결합을 형성할 수 있다.

[0157] 공간자 X의 다른 특정 실시예에서, Y는 다음 구조: -(CR_xR_y)_a-K-(CR_xR_y)_b-(CH₂CH₂O)_c 구조를 가지고 있으며, 여기서 R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H이거나 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴 및 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 라디칼이며, a의 범위는 0 ~ 12(즉: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12일 수 있음), b의 범위는 0 ~ 12(즉: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12일 수 있음), K는 -C(O)-, -C(O)NH-, -NH-C(O)-, -O-, -S-, O-C(O)-, -C(O)-O-, O-C(O)-O-,

O-C(O)-NH-, NH-C(O)-O-에서 선택되며, c의 범위는 0 ~ 25, Z는 C(O)-O-, O-C(O)-O-, -O-C(O)-NH- 및 NH-C(O)-O-에서 선택된다. K와 Z의 특정 구조는 각 a, b 및 c의 값에 달려있으며, 이는 -O-O-, NH-O-, NH-NH- 결합 중 어느 것도 공간자 X의 전체 구조를 형성하지 않도록 한다.

[0158] 바람직하게는, Y는 $(-CH_2)_a-C(O)NH-(CH_2)_{0,1}-(CH_2CH_2O)_{0-10}$ 을 포함한다.

[0159] 다른 특정 공간자 X의 실시예에서, Y는 다음 구조: $-(CR_xR_y)_a-K-(CR_xR_y)_b-(CH_2CH_2NH)_c-$ 구조를 가지며, 여기서 변수는 이전에 언급한 값을 가진다. 특정 경우, 연결자의 존재는 다분지형 반응성 고분자, 활성체의 구조 또는 두 가지가 조합되어 나타나는 입체장애와 관련된 문제를 피하는데 도움을 줄 수 있으므로 공간자 X에 존재하는 짧은 에틸렌 옥사이드 또는 에틸 아미노 조각은 전구약물 컨쥬게이트의 제조시 좋은 수율을 얻고자 할 때 유용하다. 바람직하게는, c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0160] 이에 나타나는 R_x 및 R_y 는 바람직하게는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이다. 한 실시예에서, 이에 나타나는 각 H에 R_x 및 R_y 가 속해있다. 다른 실시예에서, "a"의 범위는 0-5이며, 즉 0, 1, 2, 3, 4 또는 5에서 선택된다. 다른 실시예에서, b의 범위는 0-5이며, 즉 0, 1, 2, 3, 4 또는 5에서 선택된다. 다른 실시예에서, c의 범위는 0 ~ 10이다. 다른 실시예에서, K는 -C(O)-NH이다. 여기 설명된 임의의 실시예는 일반 구조식 I 뿐만 아니라, 실시예의 특정한 조합으로 확대하여 적용시키기 위한 것이다.

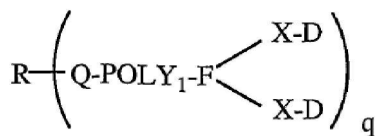
[0161] 다른 실시예에서, 각 경우에서 R_x 와 R_y 는 H, a는 1, K는 -C(O)-NH, 그리고 b는 0 또는 1이다.

[0162] X의 특정 예로는 $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-C(O)O-$ (여기서 Y는 $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-$, Z는 -C(O)-O-에 대응), $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2CH_2O)_2-C(O)-O-$ (여기서 Y는 $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2CH_2O)_2$, Z는 -C(O)-O-에 대응)가 포함된다.

[0163] 고분자 $POLY_1$

[0164] 구조식 I에서, $POLY_1$ 은 수용성 및 비펩티드성 고분자를 나타낸다. 구조식 I의 각 고분자 분지의 $POLY_1$ 은 독립적으로 선택되었으며, 바람직하게는 각 고분자 분지는 동일한 고분자를 포함할 것이다. 바람직하게는, 구조식 I의 각 분지(예: 각 $(-Q-POLY_1-X-D)$)는 동일하다. 비펩티드성이고 수용성인 여러 고분자는 본 발명에 따라 컨쥬게이트를 형성하는데 사용될 수 있다. 적합한 고분자의 예로는 본원에 전체가 참조로 포함된 미국특허 번호 5,629,384 에 설명되어 있는 폴리(알킬렌 글리콜), 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 공중합체, 폴리(올레핀성 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(히드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(히드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(사카라이드), 폴리(α -히드록시산), 폴리(아크릴산), 폴리(비닐알코올), 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린, 폴리(N-아크리롤일모르폴린), 공중합체, 삼원공중합체 및 상기 고분자의 하나 이상의 혼합물을 포함하되 이에 제한되지 않는다.

[0165] 바람직하게는, $POLY_1$ 은 폴리에틸렌 글리콜 또는 PEG이다. 바람직한 $POLY_1$ 은 선형 (즉 전체 다분지형 구조의 각 분지 내) 또는 분기이지만 $POLY_1$ 은 직쇄, 분지, 분기 등을 포함하는 여러 기하구조 또는 형태 중 어떠한 형태도 될 수 있다. "분기" 고분자 배열을 가지고 있는 다분지형 고분자 전구약물의 바람직한 구조식은 다음과 같다.



XII

[0166]

[0167] F는 분기기를 나타내며 나머지 변수는 전술한 내용과 같다. 바람직하게는 분기기 F의 분기점이 질소 원자(N)일 수도 있지만 (-CH)를 포함하거나 (-CH)이다. 이렇게 하면, 각 고분자 분지는 갈라져 공유결합된 활성제 부분을 하나 대신 두 개를 가지게 된다.

[0168] 도면 XII에 나와있는 유형의 다분지형 고분자를 제조하는데 유용한 예시적 분기 고분자는 미국 특허번호 6,362,254에 설명되어 있다.

[0169] POLY₁가 PEG인 경우, 그 구조는 일반적으로 -(CH₂CH₂O)_n-를 포함하고, n의 범위는 약 5 - 약 400, 바람직하게는 약 10 - 약 350, 또는 약 20 - 약 300이다.

[0170] 여기에 설명되어 있는 다분지형 실시예에서는, 각 고분자 분지 POLY₁은 일반적으로 다음 중 하나에 해당하는 분자량을 갖는다: 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 7500, 8000, 9000, 10000, 12000, 15000, 17500, 18000, 19000, 20000 달톤 이상. 여기에 설명되어 있는 다분지형 고분자 배열에 대한 전체적인 분자량, 즉 전체로서 다분지형 고분자의 분자량 전체는 보통 다음 중 하나에 해당된다: 800, 1000, 1200, 1600, 2000, 2400, 2800, 3200, 3600, 4000, 6000, 8000, 12000, 16000, 20000, 24000, 28000, 30000, 32000, 36000, 40000, 48000, 60000 이상. 일반적으로, 본 발명의 다분지형 고분자에 대한 전체 분자량의 범위는 약 800에서 약 60,000 달톤이다.

[0171] 활성제 D.

[0172] 이제 구조식 I로 돌아가자면, D는 활성제 부분이고, q(독립적인 고분자 분지의 수)의 범위는 약 3 - 약 50이다. 바람직하게는, q의 범위는 약 3 - 약 25이다. 더욱 바람직하게는, q의 범위는 3 - 약 10이며, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 값을 가지고 있다. 활성제 부분 D는 가수분해성 결합을 형성하기 위해 여기서 설명한 다분지형 고분자와 공유결합하기에 적합한 작용기를 하나 이상 포함하며, 활성제는 가수분해 반응 시 불변형 형태로 방출된다.

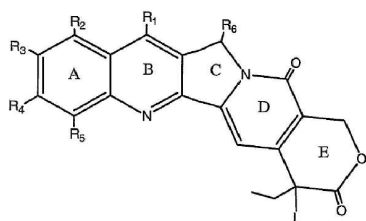
[0173] 본 발명의 한 실시예에 따르면, 전구약물 컨쥬게이트는 약 3 ~ 약 25개의 활성제 분자가 공유결합된 고분자의 특성을 갖는다. 더욱 특히, 컨쥬게이트는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 활성제 분자가 공유결합된 수용성 고분자의 특성을 갖는다. 추가 실시예에서, 본 발명의 컨쥬게이트는 수용성 고분자에 공유결합된 약 3 ~ 약 8개의 활성제 분자를 가지고 있다. 일반적으로, 반드시 해당되는 것은 아니지만, 고분자 분지의 수는 수용성 고분자에 공유 결합된 활성제 분자 수에 해당한다.

[0174] 다른 실시예에서, 중심 유기 라디칼 코어에서 나오는 여러 고분자 분지를 가지고 있기보다는, 본 발명의 컨쥬게이트는 겔까지 활성제 부분이 공유결합된 수용성 고분자의 특성을 가지며, 각각은 바람직하게는 분해되는 결합에 의해 공유결합된다. 이러한 실시예에서는, 고분자 전구약물 컨쥬게이트의 구조는 일반적으로 POLY₁(X-D)_q로 나타내며, 여기서 POLY₁, X, D 및 q는 상기 기술한 바와 같고, 고분자, 일반적으로 선형 고분자는 부착된 "q" 활성제 부분을 포함하며, 일반적으로 고분자 사슬을 따라 개별적인 길이에 가수분해성 결합을 포함하는 공간자 X를 통해 이루어진다.

[0175] 특정 실시예에서, 활성제 부분은 분자량이 약 1000 미만인 저분자이다. 또 다른 실시예에서, 저분자 약물은 분자량이 약 800 미만이거나, 심지어 약 750 미만이다. 또 다른 실시예에서, 저분자 약물은 분자량이 약 500 미만이거나, 어떤 경우에는 심지어 약 300 미만이다.

[0176] 바람직한 활성제 부분에는 항암제가 포함된다. 특히 바람직한 것은 하나 이상의 히드록실기를 가지는 종양바이러스 요법이다.

[0177] 활성제의 바람직한 클래스 하나는 캄프토테신이다. 한 실시예에서는, 본 발명에서 사용하기 위한 캄프토테신은 다음 구조에 해당한다:



[0178] (식 중, R₁-R₆는 각각 독립적으로 수소; 할로; 아실, 알킬(예: C1-C6의 알킬); 치환된 알킬; 알콕시(예: C1-C6의 알콕시); 치환된 알콕시; 알케닐; 알키닐; 시클로알킬; 히드록실; 시아노; 니트로; 아지도; 아미도; 히드라진; 아미노; 치환된 아미노(예: 모노알킬아미노 및 디알킬아미노); 히드록시카르보닐; 알콕시카르보닐; 알킬카르보닐옥시; 알킬카르보닐아미노; 카르바모일옥시; 아릴술폰닐옥시; 알킬술폰닐옥시; -(R₇)=N-(O)_i-R₈

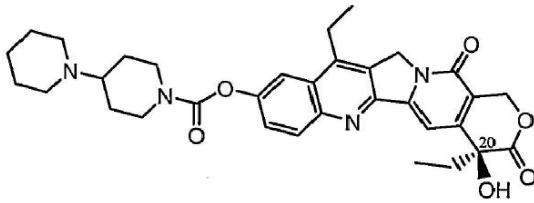
(여기서 R_7 은 H, 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 아릴이고, i 는 0 또는 1이며, R_8 은 H, 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 헤테로사이클임); 및 $R_9C(O)O-$ (여기서 R_9 는 할로젠, 아미노, 치환된 아미노, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클임) 또는 $R_{10}-O-(CH_2)_m-$ (여기서 m 는 1-10의 정수이고 R_{10} 은 알킬, 페닐, 치환된 페닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클임)로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0180] R_2 는 R_3 과 함께, 또는 R_3 은 R_4 와 함께 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 또는 에틸렌옥시를 형성하고;

[0181] R_6 은 H 또는 OR'로서 R'은 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 할로알킬 또는 히드록시알킬이고;

[0182] L은 X에 결합될 위치임).

[0183] 한 특정 실시예에서는, D는 이리노테칸이며, 여기서 20-위치 히드록실의 H는 최종 다분지형 전구약물 컨쥬게이트에서 제외된다.



[0184]

[0185] 본 발명에서 사용할 활성제는 수면제와 진정제, 정신자극제, 진정제, 호흡기질환제, 항경련제, 근육이완제, 항과킨슨병약물(도파민 길항제), 진통제, 항염증제, 항불안 약물(항불안제), 식욕억제제, 항편두통제, 근육수축제, 항감염제(항생제, 항바이러스제, 항진균제, 백신), 항관절염제, 항말라리아제, 진토제, 아네피렙틱스(anepileptics), 기관지 확장제, 사이토카인, 성장인자, 항암제, 항혈전제, 항고혈압제, 심혈관질환제, 항부정맥제, 항산화제, 천식치료제, 피임약, 교감신경흥분제, 이노제, 지질대사제, 항안드로젠제를 포함하는 호르몬제, 구충제, 항응고제, 종양제(neoplastics), 항종양제(antineoplastics), 저혈당제, 영양제 및 영양보충제, 성장보충제, 장염질환제, 백신, 항체, 진단시약, 그리고 조영제를 포함한다.

[0186] 더욱 특히, 활성제는 저분자, 올리고펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질 모방, 조각, 또는 유사체, 스테로이드, 뉴클리오티드, 올리고뉴클리오티드, 전해질 등과 같은 여러 구조적인 클래스 중 하나에 속할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 본 발명에서 사용할 활성제는 유리 히드록실, 카르복실, 티오, 아미노기 또는 유사 그룹(즉: "헨들")을 포함하고 고분자와 공유결합하기에 적합하다. 바람직하게는, 활성제는 본 발명의 전구약물 컨쥬게이트를 형성하기에 적합한 다분지형 고분자 선구물질과 반응했을 때 가수분해성 결합을 형성하기에 적합한 작용기를 하나 이상 포함한다.

[0187] 또한, 약물은 적합한 "헨들"을 포함하여, 바람직하게는 기존 작용기 중 하나를 다분지형 고분자와 약물 간의 가수분해성 공유 결합을 형성하기에 적합한 작용기로 변환시켜 변형하였다. 이상적으로, 이러한 변형을 활성제의 치료 효과 또는 활성에 두드러진 정도로 악영향을 끼치지 않아야 한다. 즉, 본 발명의 다분지형 고분자에 부착을 촉진하기 위한 활성제의 임의의 변형은 변형전의 알려진 원래 활성제에 비해 생물활성이 약 30% 이상 감소하면 안된다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 다분지형 고분자에 부착을 촉진하기 위한 활성제의 임의의 변형은 바람직하게 감소하였으며, 변형전의 알려진 원래 활성제에 비해 약 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 이하로 감소하였다.

[0188] 활성제의 구체적인 예에는 단백질, 저분자 모방 및 활성 조각 (변수 포함)을 포함하며 다음과 같다: 아스파라기나제, DAPD(amdoxovir), 항우울제(antide), 베카플레르민, 칼시토닌, 시아노비린, 데닐루킨 디프티톡스, 에리트로포이에틴(EPO), EPO 아고니스트 (agonist) (예: 약 10-40 아미노산 길이의 펩티드 및 WO 96/40749의 설명에 명시한 특정 코어 서열을 포함), 도르나제 알파, 적혈구조혈 자극단백질(NESP), 인자 V, 인자 VII, 인자 VIIa, 인자 VIII, 인자 IX, 인자 X, 인자 XII, 인자 XIII과 같은 응고 인자, 폰빌레브란트인자; 세레다제, 세레자임, 알파-글루코시다제, 콜라겐, 사이클로스포린, 알파 디펜신, 베타 디펜신, 액세딘-4, 과립구 콜로니형성인자(GCSF), 트롬보포이에틴(TPO), 알파-1 프로테이나제 억제제, 엘카토닌, 과립구 대식세포 콜로니 자극인자(GMCSF), 피브리노겐, 필그라스티프, 성장호르몬 인간성장호르몬(hGH), 성장호르몬 분비호르몬(GHRH), GRO-베타, GRO-베타 항체, 골형성단백질-2, 골형성단백질-6, OP-1과 같은 골형성단백질; 산성 섬유아세포 성장인자, 염기성 섬유아세포 성장인자, CD-40 리간드, 헤파린, 사람 혈청 알부민, 저분자량 헤파린(LMWH), 인터페론 알

과, 인터페론 베타, 인터페론 감마, 인터페론 오메가, 인터페론 타우, 교감 인터페론과 같은 인터페론; 인터루킨-1 수용체, 인터루킨-2, 인터루킨-2 융합 단백질, 인터루킨-1 수용체 길항제, 인터루킨-3, 인터루킨-4, 인터루킨-4 수용체, 인터루킨-6, 인터루킨-8, 인터루킨-12, 인터루킨-13 수용체, 인터루킨-17 수용체와 같은 인터루킨 및 인터루킨 수용체; 락토페린 및 락토페린 조각, 황체형성호르몬 분비호르몬(LHRH), 인슐린, 프로인슐린, 인슐린 유사체 (예: U.S. 특허 번호 5,922,675에 설명된 모노-아실화된 인슐린), 아밀린, C-펩티드, 소마토스타틴, 옥트레오타이드를 포함하는 소마토스타틴 유사체, 바소프레신, 난포자극호르몬(FSH), 인플루엔자 백신, 인슐린-유사 성장인자(IGF), 인슐린트로핀, 대식세포 콜로니형성인자(M-CSF), 알테플라제, 유로키나제, 레테플라제, 스트렙토키나제, 파미테플라제, 라노테플라제 및 테네테플라제와 같은 플라스미노겐 활성화제; 신경성장인자(NGF), 오스테오프로테게린, 혈소판 유도 성장인자, 조직성장인자, 형질전환성장인자-1, 혈관내피세포성장인자, 백혈병억제인자, 케라티노사이트성장인자(KGF), 아교성장인자(GGF), T 세포 수용체, CD 분자/항원, 종양괴사인자(TNF), 단핵세포 화학유인 단백질-1, 내피세포 성장인자, 부갑상선 호르몬(PTH), 글루카곤-유사 펩티드, 소마토트로핀, 티모신 알파 1, 티모신 알파 1 IIb/IIIa 억제제, 티모신 베타 10, 티모신 베타 9, 티모신 베타 4, 알파-1 안티트립신, 포스포디에스테라제(PDE) 화합물, VLA-4(매우 후기성인 항원-4), VLA-4 억제제, 비스포스포네이트, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 항체, 낭포성섬유증 막투과 조절유전자(CFTR), 디옥시리보뉴클리아제(Dnase), 살균/투과촉진 단백질(BPI) 및 항-CMV항체. 대표적인 단일클론 항체는 에타너셉트(IgG1의 Fc 부분에 연결된 인간 75 kD TNF 수용체의 세포외 리간드 결합 부분으로 이루어진 이량체 융합 단백질), 압식시맙, 아펠리오모맙, 바실릭시맙, 다클리주맙, 인플릭시맙, 이브리무모맙 튜엑세탄, 미투모맙, 뮤로모넵-CD3, 요오딘 131 토시투모맙 적합체, 올리주맙, 리투시맙 및 트라스투주맙(헤르셉틴)을 포함한다.

[0189] 적합한 추가 작용제는 아미포스틴, 아미오다론, 아미노카프로산, 아미노히푸레이트 나트륨, 아미노글루테티미드, 아미노레블린산, 아미노살리실산, 암사크린, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 아스파라기나제, 안트라사이클린, 백사로텐, 비갈루타미드, 블레오마이신, 부세렐린, 부술판, 카베르골린, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부신, 실라스타틴 나트륨, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 캄프토테신, 13-cis 레티노산, ATRA(모든 trans 레티노산); 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데페록사민, 텍사메타손, 디클로페낙, 디에틸stil베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에스트라무스틴, 에토포시드, 엑세메스탄, 펙소페나딘, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 겐시타빈, 에피네프린, L-도파, 히드록시 우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티니브, 이리노테칸, 이트라코나졸, 고세렐린, 레트로졸, 루코보린, 레바미졸, 리시노프릴, 로보티록신나트륨, 로무스틴, 메클로르에타민, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 메르캅토프린, 중타르타르산 메타르아미놀(metaraminol bitartrate), 메토트렉세이트, 메토클로프라미드, 맥실레틴, 미토마이신, 미토탄, 미토산트론, 날록손, 니코틴, 닐루타미드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 필카마이신, 포르피머, 프레드니손, 프로카르바진, 프로클로르페라진, 온단세트론, 란티트렉세드, 시롤리무스, 스트렙토조신, 탁크롤리무스, 타목시펜, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 테스토스테론, 테트라히드로칸나비놀, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 트레티노인, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 둘라세트론, 그레이세트론; 포르모테롤, 플루티카손, 루프플라이드, 미다졸람, 알프라졸람, 암포테리신 B, 포도피로톡신, 뉴클레오시드 항바이러스, 아로일 히드라존, 수마트립탄; 에리트로마이신, 올레안도마이신, 트롤레안도마이신, 록시트로마이신, 클래리트로마이신, 다베르신, 아지트로마이신, 플루리트로마이신, 디리트로마이신, 조사마이신, 스피로마이신, 미데카마이신, 루코마이신, 미오카마이신, 로키타마이신, 안다지트로마이신 및 스위놀라이드 A와 같은 마크롤라이드; 시프로플록사신, 오픈플록사신, 레보플록사신, 트로바플록사신, 알라트로플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신, 에녹사신, 그레파플록사신, 가티플록사신, 로메플록사신, 스파르플록사신, 테마플록사신, 페플록사신, 아미플로사신, 플레록사신, 토수플록사신, 프롤리프록사신, 일록사신, 파주플록사신, 클리나플록사신 및 시타플록사신과 같은 플루오로퀴놀론; 젠타미신, 네틸미신, 파라메신, 토브라마이신, 아미카신, 카나마이신, 네오마이신 및 스트렙토마이신, 반코마이신, 테이코플라닌, 람폴라닌, 미데플라닌, 콜리스틴, 다프토마이신, 그라미시딘, 콜리스티메타에이트와 같은 아미노글리코사이드; 폴리믹신 B, 카프레오마이신, 바시트라신, 페넴과 같은 폴리믹신; 페니실린 G, 페니실린 V와 같은 페니실리나제-민감 작용제를 포함하는 페니실린; 메티실린, 옥사실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플록사실린, 나프실린과 같은 페니실리나제-내성 작용제; 암피실린, 아목시실린 및 헤타실린, 실린 및 갈람피실린과 같은 그람 음성 세균 활성화제; 카르베니실린, 티카실린, 아즐로실린, 메즐로실린 및 피페라실린과 같은 항슈도모나스 페니실린; 세팔로스포린 유사 세프포독심, 세프프로질, 세프부텐, 세프티죽심, 세프트리악손, 세팔로신, 세파피린, 세팔렉신, 세프라드린, 세폭시틴, 세파만돌, 세파졸린, 세팔로리딘, 세파클로르, 세파드록실, 세팔로글리신, 세푸록심, 세포라니드, 세포탁심, 세파트리진, 세파세틸, 세파팜, 세픽심, 세포니시드, 세포페라존, 세포테탄, 세

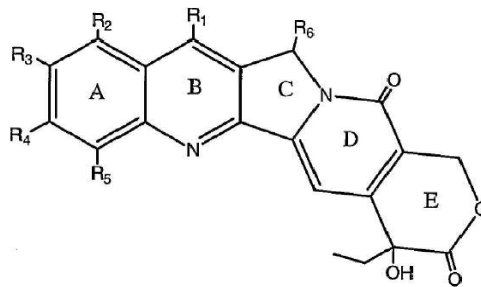
프메타졸, 세프타지딴, 로라카르베프 및 목살락탐, 아즈트레오남과 같은 모노박탐; 그리고 이미펜넴, 메로펜넴, 펜타미딘, 이세티오우에이트, 알부테롤 술페이트, 리도카인, 메타프로테레놀, 술페이트, 베클로메타손 디프레피오네이트, 트리암시놀론 아세타미드, 부데소나이드 아세토니드, 플루티카손, 이프라트로퓜 브로미드, 플루니솔라이드, 크로몰린 나트륨 및 에르고타민 타르트레이트와 같은 카바페넴; 파클리탁셀과 같은 탁산; SN-38, 및 티르포스틴을 포함하되 이에 제한되지 않는다.

[0190] 상기 대표적인 약물은 적용되는 곳에 유사체, 아고니스트, 길항제, 억제제, 이성질체, 동질이상체 및 약학적으로 허용가능한 염형태를 포함함을 의미한다.

[0191] 앞에 전술한 대로, 활성제의 한 바람직한 클래스는 캄프토테신이다. 여기서 사용한 "캄프토테신 화합물"이란 용어는 식물의 알칼로이드 20(S)-캄프토테신 이외에도 약학적으로 활성인 유도체, 유사체 및 대사물질을 포함한다. 캄프토테신 유도체의 예는 9-니트로-20(S)-캄프토테신, 9-아미노-20(S)-캄프토테신, 9-메틸-캄프토테신, 9-클로로-캄프토테신, 9-플루오로-캄프토테신, 7-에틸 캄프토테신, 10-메틸-캄프토테신, 10-클로로-캄프토테신, 10-브로모-캄프토테신, 10-플루오로-캄프토테신, 9-메톡시-캄프토테신, 11-플루오로-캄프토테신, 7-에틸-10-히드록시 캄프토테신 (SN38), 10,11-메틸렌디옥시 캄프토테신 및 10,11-에틸렌디옥시 캄프토테신 및 7-(4-메틸피페라지노메틸렌)-10,11-메틸렌디옥시 캄프토테신, 7-에틸-10-(4-(1-피페르디노)-1-피페르디노)-카르보닐옥시-캄프토테신, 9-히드록시-캄프토테신 및 11-히드록시-캄프토테신을 포함하되 이에 제한되지 않는다. 특히 바람직한 캄프토테신 화합물은 캄프토테신, 이리노테칸 및 토포테칸을 포함한다.

[0192] 천연 및 미치환된 식물의 알칼로이드 캄프토테신은 자연추출물을 정제하여 얻거나, Stehlin Foundation for Cancer Research(Houston, Texas)에서 구할 수 있다. 치환된 캄프토테신은 문헌에 알려진 방법을 사용하여 얻을 수 있으며, 또는 상업용 공급업체로부터 얻을 수 있다. 예를 들어, 9-니트로-캄프토테신은 SuperGen, Inc.(San Ramon, Calif.)에서, 9-아미노-캄프토테신은 Idec Pharmaceuticals (San Diego, Calif.)에서 구할 수 있다. 캄프토테신 및 여러 유사체 및 유도체는 또한 Sigma Chemical과 같은 표준 정제 화학 공급업체에서 구할 수 있다.

[0193] 바람직한 캄프토테신 화합물은 아래 구조식 XI으로 나타내고 있다.



구조식 XI

[0194]

[0195]

[0196] (식 중, R₁-R₆는 각각 수소; 할로; 아실; 알킬(예: C1-C6의 알킬); 치환된 알킬, 알콕시(예: C1-C6의 알콕시); 치환된 알콕시; 알케닐; 알키닐; 시클로알킬; 히드록실; 시아노; 니트로; 아지도; 아미도; 히드라진; 아미노; 치환된 아미노(예: 모노알킬아미노 및 디알킬아미노); 히드록시카르보닐; 알콕시카르보닐; 알킬카르보닐옥시; 알킬카르보닐아미노; 카르바모일옥시; 아릴술포닐옥시; 알킬술포닐옥시; -C(R₇)=N-(O)_i-R₈(여기서 R₇은 H, 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 아릴이고, i는 0 또는 1이고, R₈은 H, 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 헤테로사이클임) 및 R₉C(O)O-(여기서 R₉는 할로젠, 아미노, 치환된 아미노, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클임) 또는 R₁₀-O-(CH₂)_m-(여기서 m은 1-10의 정수이고 R₁₀은 알킬, 페닐, 치환된 페닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클임)로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0197] R₂는 R₃과 함께, 또는 R₃은 R₄와 함께 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 또는 에틸렌옥시를 형성하고;

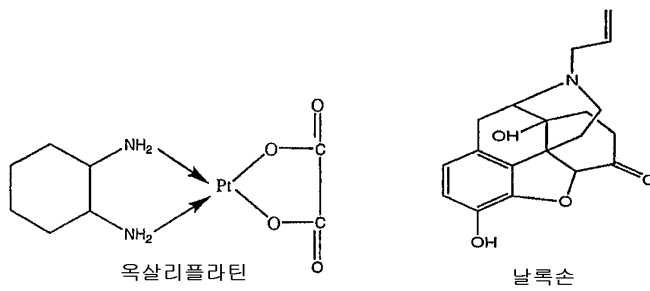
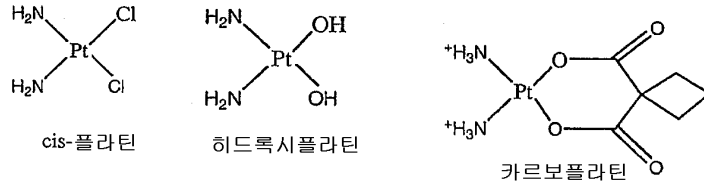
[0198] R₆은 H 또는 OR'로서 R'은 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 할로알킬 또는 히드록시알킬임).

[0199] 대표적인 치환기는 히드록실, 아미노, 치환된 아미노, 할로, 알콕시, 알킬, 시아노, 니트로, 히드록시카르보

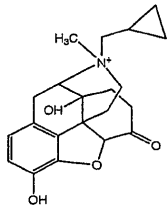
닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴(예: 페닐), 헤테로사이클 및 글리코실기를 포함한다.

[0200] 본 발명의 한 실시예에서는, 저분자는 탁솔이 아니거나 탁산기반이 아니다.

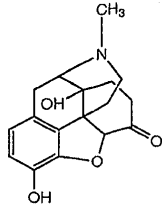
[0201] 여기에 설명한 대로, 다분지형 고분자 전구약물 컨쥬게이트를 제조하는데 기타 바람직한 활성제는 플라틴, 옥시모르폰 유사체, 스테로이드, 퀴놀론, 이소퀴놀론 및 플루오로퀴놀론 및 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드를 포함한다. 각 상기 구조 클래스에 해당하는 예시적 화합물의 구조는 아래 제공되어 있다.



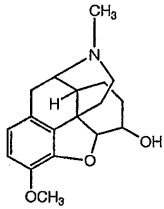
[0202]



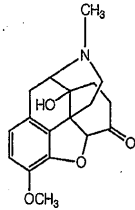
메틸날트렉손



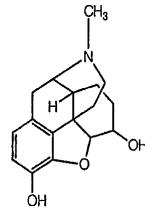
옥시모르폰



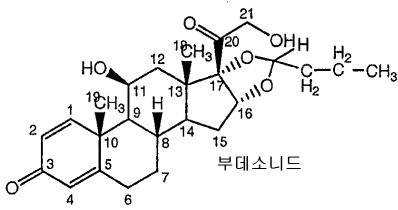
코데인



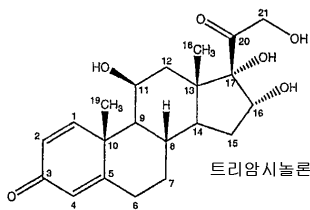
옥시코돈



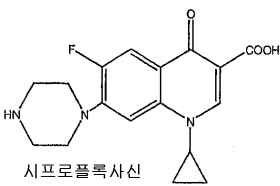
모르핀



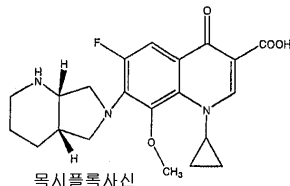
부테소니드



트리암시놀론

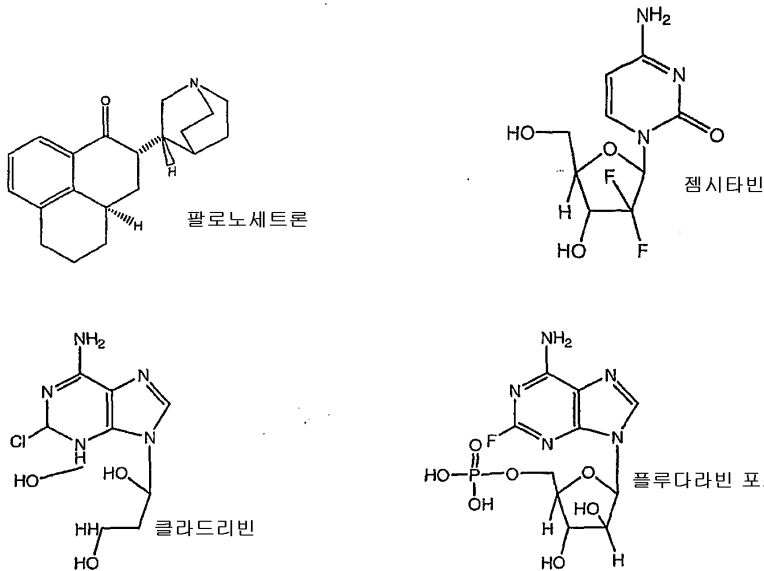


시프로플록사신



목시플록사신

[0203]



- [0204]
- [0205] 다분지형 고분자 전구약물 컨쥬게이트의 형성 방법
- [0206] 본 발명의 전구약물을 제조하기 위한 다분지형 반응성 고분자는 상업적으로 구입할 수 있는 출발 물질을 사용하여 여기에 포함된 본 지침과 화학 합성법 분야에 공지된 물질과 커플링하여 쉽게 제조할 수 있다.
- [0207] 글리세롤 코어 또는 펜타에리트리톨 코어를 갖는 히드록실 말단 다분지형 PEG는 Nektar, Huntsville Alabama 에서 구할 수 있다. 이러한 다분지형 PEG는 예를 들어 커플링하기에 적합한 위치의 카르복실기를 가지고 있는 활성제를 예를 들어 가수분해성 카르복실 에스테르 결합을 가지고 있는 고분자 전구약물을 제공하기 위해 커플링에 직접 사용한다. 또한, 예를 들어 활성제에 존재하는 히드록실에 커플링하기 위해 다분지형 고분자 선구물질에 존재하는 말단 히드록실은 말단 카르복실기로 산화될 수 있다.
- [0208] 또한, 본 발명의 전구약물을 제조하기 위한 다분지형 반응성 고분자는 합성하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 적합한 폴리올 코어 재료는 Aldrich(St. Louis, MO)와 같은 화학 공급업체로부터 어떤 수량이든 구입할 수 있다. 폴리올의 말단 히드록실은 예를 들어, 강염기를 사용하여 우선 음이온 형태로 변환되어 중합을 시작하기에 적합한 위치를 제공한 후, 예를 들어 코어의 에틸렌 옥사이드와 같은 단량체 아단위를 직접 중합시킨다. 사슬을 만드는 것은 원하는 길이의 고분자 사슬이 각 분지에서 도달할 때까지 지속되며, 이것은 예를 들어 소염 (quenching) 을 통해 반응이 종결된다.
- [0209] 다른 접근 방법으로는, 본 발명의 전구약물의 활성 다분지형 고분자 선구물질은 원하는 폴리올 코어 재료를 제공하고 원하는 길이의 헤테로이작용성 PEG 메실레이트와 적합한 조건에서 폴리올을 반응시켜 합성, 제조할 수 있으며, 여기서 비-메실레이트 PEG 말단은 선택적으로 보호되어 폴리올 코어와의 반응을 방지한다. 생성된 다분지형 고분자 선구물질은 추가 변환이나 활성제에 직접 커플링하기에 적합해지므로 필요한 경우, 탈 보호가 뒤따른다.
- [0210] 예를 들어 NHS 에스테르, 속신이미딜 카르보네이트, BTC 에스테르 등과 같은 아실화제로 할성화한 고분자 시약에 직접 커플링하여 아마이드 연결자 Q를 가지는 다분지형 고분자 선구물질을 제공하기 위해 폴리아미노 코어에 기반한 다분지형 고분자 선구물질을 제조할 수 있다. 또, 다중 아미노기를 가지는 코어 분자는 환원성 아미노화 반응(예를 들어, 나트륨 시아노보로히드라이드와 같은 환원제 사용)으로 PEG와 같은 알데히드 말단 고분자와 커플링하여 내부 아민 연결자 Q를 가지는 다분지형 고분자 선구물질을 제공한다.
- [0211] 상기 합성 설명에 고분자 PEG가 대표적 고분자로 설명되었지만, 이러한 접근은 여기에 설명되어 있는 기타 수용성 고분자에도 동등하게 적용된다.
- [0212] 본 발명의 전구약물은 활성 PEG와 같은 활성 고분자를 생리활성제에 공유결합시키기 위해 알려진 화학적 커플링 기술을 사용하여 생성할 수 있다 (폴리(에틸렌글리콜) 화학 및 생물학적 애플리케이션(Chemistry and Biological Applications), American Chemical Society, Washington, DC (1997) 참조). 본 발명에 따라, 다분지형 고분자 전구약물을 만들기 위해 적합한 작용기, 연결자, 보호기 및 유사체를 선택하는 것은 부분적으로 활성제에 있는 작용기와 다분지형 고분자 시작 재료에 따라 좌우하며, 이것은 본 명세서의 내용을 기반

으로 통상의 지식이 있는 자(당업자)가 쉽게 알아볼 수 있는 사항이다.

- [0213] 활성제 또는 유도된 활성제에 커플링하기 적합한 본 발명의 다분지형 고분자는 일반적으로 다음과 같은 말단 작용기를 가질 것이다: N-숙신이미딜 카르보네이트(미국 특허번호 5,281,698, 5,468,478 참조), 아민(예를 들어, Buckmann et al. Makromol. Chem. 182:1379 (1981), Zalipsky et al. Eur. Polym. J. 19:1177 (1983)), 히드라지드(예를 들어, Andresz et al. Makromol. Chem. 179:301 (1978) 참조), 숙신이미딜 프로피오네트 및 숙신이미딜 부타오에이트(예를 들어, Olson et al. in Poly(ethylene glycol) Chemistry & Biological Applications, pp 170-181, Harris & Zalipsky Eds., ACS, Washington DC, 1997 참조; 또한 미국 특허번호 5,672,662 참조), 숙신이미딜 숙시네이트(예를 들어, Abuchowski et al. Cancer Biochem. Biophys. 7:175 (1984) 및 Joppich et al., Makromol. Chem. 180:1381 (1979) 참조), 숙신이미딜 에스테르(예를 들어, 미국 특허번호 4,670,417 참조), 벤조트리아졸 카르보네이트(예를 들어, 미국 특허번호 5,650,234 참조), 글리시딜 에테르(예를 들어, Pitha et al. Eur. J. Biochem. 94:11 (1979), Elling et al., Biotech. Appl. Biochem. 13:354 (1991) 참조), 옥시카르보닐이미다졸(예를 들어, Beauchamp, et al., Anal. Biochem. 131:25 (1983), Tondelli et al. J. Controlled Release 1:251 (1985) 참조), p-니트로페닐 카르보네이트(예를 들어, Veronese, et al., Appl. Biochem. Biotech., 11:141 (1985); 및 Sartore et al., Appl. Biochem. Biotech., 27:45 (1991) 참조), 알데히드(예를 들어, Harris et al. J. Polym. Sci. Chem. Ed. 22:341 (1984), 미국 특허번호 5,824,784, 미국 특허번호 5,252,714 참조), 말레이미드(예를 들어, Goodson et al. Bio/Technology 8:343 (1990), Romani et al. in Chemistry of Peptides and Proteins 2:29 (1984) 참조), 및 Kogan, Synthetic Comm. 22:2417 (1992)), 오르토퍼리딜-디숄피드(예를 들어, Woghiren, et al. Bioconj. Chem. 4:314 (1993) 참조), 아크릴올(예를 들어, Sawhney et al., Macromolecules, 26:581 (1993) 참조), 비닐술폰(예를 들어, 미국 특허번호 5,900,461 참조).
- [0214] 이제 바람직한 활성제 클래스 중 하나인 캄프토테신의 경우, 캄프토테신 화합물의 20-히드록실기는 입체구조 상 방해되기 때문에 단일 단계의 배합 반응으로는 현저한 결과물을 얻기 어렵다. 결과적으로 바람직한 방법은 20-히드록실기를 다분지형 고분자와 반응하기에 적합한 작용기를 갖춘 짧은 연결자 또는 공간자 부분과 반응시키는 것이다. 이런 방식은 많은 작은 분자에 적용할 수 있으며, 특히 투입되는 반응성 고분자에게 접근이 불가능한 공유 결합 위치를 갖춘 것에 적용할 수 있다. 바람직한 연결자에는 t-BOC-글리신 또는 보호된 아미노기 및 사용 가능한 카르복실산기를 갖춘 기타 아미노산이 포함된다(Zalipsky et al., "폴리에틸렌 글리콜에 대한 약물의 부착(Attachment of Drugs to Polyethylene Glycols)", Eur. Polym. J., Vol. 19, No. 12, pp. 1177-1183 (1983) 참조). 카르복실산기는 커플링제(예: 디시클로헥실카르보디이미드 (DC C))와 염기 촉매(예: 디메틸아미노피리딘 (DMAP))의 존재하에서 20-히드록실기와 쉽게 반응한다. 그런 후, t-BOC(N-tert-부톡시카르보닐)과 같은 아미노 보호기는 적합한 탈보호제(예: t-BOC의 경우 트리플루오로 아세트산 (TFA))를 처리하여 제거한다. 그러면 유리 아미노기는 커플링제(예: 히드록시벤질트리아졸 (HOBT))와 염기(예: DMAP)가 존재한 가운데 카르복실산기를 갖춘 다분지형 또는 분기형 고분자와 반응한다.
- [0215] 바람직한 실시예에서는, 공간자 부분은 아미노산으로부터 유도되어 아미노산을 포함하며, HO-C(O)-CH(R")-NH-Gp 구조를 갖추고, 여기서 R"는 H, C1-C6 알킬, 또는 치환된 C1-C6알킬이고, Gp는 아미노산의 알파-아미노기를 보호하는 보호기이다. 일반적인 불안정성 보호기에는 t-BOC 및 FMOC(9-플루오레닐메틸록시카르보닐)이 포함된다. t-BOC는 상온에서 안정적이며 TFA 및 디클로로메탄 희석액으로 쉽게 제거할 수 있다. FMOC는 염기 불안정성 보호기이며 아민 농축액(주로 N-메틸피롤리돈에 20-55% 피페리딘)으로 쉽게 제거할 수 있다. 바람직한 아미노산으로는 알라닌, 글리신, 이소류신, 류신, 페닐알라닌 및 발린이 포함된다.
- [0216] 히드록실기와 보호된 아미노기와의 반응성을 지닌 사용가능한 카르복실산기 또는 기타 작용기를 갖는 기타 공간자 부분도, 위에 명시한 아미노산 대신 사용할 수 있다. 예를 들어, HOOC-알킬렌-NH-Gp의 구조를 갖는 공간자 부분이 사용될 수 있으며, 여기서 위에 설명한 Gp와 알킬렌 사슬은 예를 들어 약 1에서 약 20 탄소 원자 길이이다. 짧은 $-(CH_2CH_2O)_c-$ 기 또는 $(CH_2CH_2NH)_c$ 기를 포함하는 공간자가 또한 바람직하며, 여기서 c의 범위는 약 0에서 약 25이다. 더욱 특히, c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 12에서 선택된 값을 갖게 된다.
- [0217] 실시예1에서 제시한 특정 실시예에서, 컨쥬게이트 생성은 처음에 캄프토테신 화합물을 t-BOC-글리신과 반응시킨 후 글리신 아미노기의 탈보호화 및 글리신-변형 캄프토테신을 펜타에리트리톨 코어를 포함하는 4-분지-PEG 분자에 커플링하여 달성한다.
- [0218] 실시예8에서 제시한 다른 방법에 의하면 여러 $-(CH_2CH_2O)-$ 아단위를 포함하는 이작용성 공간자가 제시되어 있

다. 공간자의 한 말단 작용기는 산 염화물(-O-C(O)-Cl)이며, 이것은 카르보네이트 에스테르(즉, 가수분해성 결합)를 형성하기 위해 활성제 히드록실기와 반응하기에 적합하며, 다른 말단 작용기는 보호된 아민이다.

이작용성 공간자는 특히 20-위치 히드록실에 있어서 이리노테칸과 커플링되어 있으며, 이것은 DMAP와 같은 커플링제의 존재하에서 이룩된 것으로서 부분적으로 변형된 활성제를 제공하기 위함이다. 부분적으로 변형된 활성제에 있어서는 Z 가수분해성 결합이 도입되고, 보호된 말단을 갖는 Y' 공간자와 커플링하며, 이것이 탈보호화될 때 활성화된 다분지형 고분자의 반응에 적합하다. 그 다음, 부분적으로 변형된 활성제는 아민과 커플링하기에 적합한 반응성 말단을 갖는 다분지형 고분자 선구물질과 반응하며, 이것은 전반적인 X 결합의 한 부분인 안정된 아마이드 결합을 제공하기 위함이다.

[0219] 전구 약물 생성물은 추가 정제할 수 있다. 정제 및 단리의 방법에는 침전 후 여과 및 건조, 그리고 크로마토그래피가 포함된다. 적합한 크로마토그래피 방법에는 겔투과 크로마토그래피 및 이온교환 크로마토그래피가 포함된다.

[0220] 약학적 조성물

[0221] 본 발명은 약학적 제형물 또는 조성물을 제공하고, 둘 다 수의약 및 인간의 의학 용도이며, 이는 본 발명의 하나 이상의 고분자 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염을, 이에 약학적으로 허용가능한 담체, 및 선택적으로 임의의 치료 성분, 안정제 등과 함께 포함한다. 담체는 약학적으로 허용가능한 것이어야 하며, 이것은 제형물의 다른 재료와 용화성이 있어야 한다는 것을 의미하고 또한 투여 대상에게 과도한 해가 가해지면 안된다. 본 발명의 조성물에는 또한 고분자성 부형제/첨가제 또는 담체가 포함될 수 있고, 예를 들면 폴리비닐피롤리돈, 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스 및 히드록시프로필메틸셀룰로스와 같은 유도된 셀룰로스, 피콜(고분자성 당), 히드록시에틸진분(HES), 텍스트레이트(예: 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린 및 솔포부틸에테르-β-시클로텍스트린과 같은 시클로텍스트린), 폴리에틸렌 글리콜 및 펙틴이 있다. 조성물에는 추가적으로 희석제, 완충제, 결합제, 붕괴제, 농축제, 운할제, 보존제(산화방지제 포함), 풍미제, 및 차폐제, 무기염(예: 염화나트륨), 향균제(예: 염화벤잘코늄), 감미료, 대전 방지제, 계면 활성제(예: BASF에서 구할 수 있는 "TWEEN 20" 및 "TWEEN 80" 과 같은 폴리소르베이트, 그리고 F68 및 F88과 같은 플루로닉스(pluronics)), 소르비탄 에스테르, 지질(예: 레시틴 및 기타 포스파티딜콜린과 같은 인지질, 포스파티딜 에타놀아민, 지방산 및 지방 에스테르, 스테로이드(예, 콜레스테롤)) 및 킬레이트제(예: EDTA, 아연 및 기타 그러한 적합한 양이온)가 포함된다. 본 발명에 의한 조성물에 사용하기에 적합한 기타 약학적 부형제 및/또는 첨가제는 "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995), 및 "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), 그리고 "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Third Ed., Ed. A. H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000에 열거되어 있다.

[0222] 본 발명의 전구약물은 경구, 직장, 국소, 코, 눈동맥, 비경구(복강내, 정맥, 피하 또는 근육내 주사를 포함) 투약을 포함한 조성물로 제형될 수 있다. 조성물은 통상적으로 단위 투여량 형태로 만들 수 있으며, 제약 업계에서 잘 알려진 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 모든 방법은 활성제 또는 화합물(즉: 전구약물)을 하나 이상의 보조 성분으로 구성하는 담체와 연관하는 단계가 포함된다. 일반적으로, 조성물은 활성 화합물을 액체 담체를 연관시켜 용액 또는 현탁액을 만들어서 제조하며, 또는 대안적으로는 고체 또는 선택적으로 미립자 생성물을 형성하는데에 적합한 제형 성분을 배합하는 것에 활성제를 연관할 수 있고, 그런 후 만약 필요하다면 생성물을 원하는 전달 형태의 모양으로 만들 수 있다. 본 발명의 고체 제형에 있어서 미립자의 경우, 일반적으로 약 1 나노미터에서 약 500 마이크로 범위의 크기의 미립자를 포함한다. 일반적으로, 정맥 주사 투여로 의도된 고체 제형의 경우, 입자의 직경은 흔히 약 1nm에서 약 10마이크론 범위이다. 특히 바람직한 것은, 주사 전의 수용성 비히클에서 재구성된 살균, 냉동 건조된 조성물이다.

[0223] 바람직한 제형은 D 활성제가 이리노테칸인 다분지형 고분자 전구약물을 포함하는 고체 제형이다. 고체 제형은 소르비톨 및 락트산을 포함하며, 정맥 주입 이전에 5% 텍스트로스 주사나 0.9% 염화나트륨 주사로 일반적으로 희석한다.

[0224] 제형내의 고분자 컨쥬게이트의 양은 사용되는 특이적 아편계 길항제에 좌우될 것이며, 컨쥬게이트 형태에서의 활성, 컨쥬게이트의 분자량, 그리고 투약량 형태, 표적 환자 집단과 같은 기타 요인, 이외 기타 고려사항들은 통상의 지식이 있는 자(당업자)가 쉽게 판정할 수 있는 것이다. 제형에 포함될 컨쥬게이트의 양은 이를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 캄프토테신 화합물을 투여하기 위해 필요한 양이며, 이로서 예를 들어 암을 치료하는 것처럼 캄프토테신 화합물과 연관된 하나 이상의 치료효과를 얻을 수 있다. 실제 상황

에서 이것은 특정 컨주게이트, 활성, 치료해야할 상태의 심각성, 환자 집단, 제형의 안정도 및 이와 흡사한 사항에 따라 매우 다양할 것이다. 조성물은 일반적으로 약 1 중량% 내지 약 99 중량%의 전구약물, 일반적으로 약 2 중량% 내지 약 95 중량%의 전구약물, 그리고 더욱 흔하게는 약 5 중량% 내지 약 85 중량%의 전구약물을 포함하고 있고, 그리고 이것은 부형제/첨가제가 조성물에 포함된 상대적인 양에 따라 좌우된다. 더욱 특별하게 조성물은 전구약물의 다음 퍼센트 중에서 하나 이상의 양을 일반적으로 포함하게 된다: 중량부 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60 % 이상이다.

[0225] 경구 투여에 적합한 본 발명의 조성물은 별개 단위, 예를 들어, 캡슐, 사켓, 정제, 마름모꼴 정제와 유사체로 제시될 수 있으며, 각각은 여기에 선결량의 활성제를 분말 또는 과립; 또는 수용액 또는 비수용액 (예: 시럽) 중의 현탁액, 엘릭시르, 유화액, 드라우트 등으로서 포함한다.

[0226] 정제는 압착이나 성형에 의해 제조할 수 있고, 선택적으로 한개 이상의 보조 성분을 사용할 수 있다. 압착한 정제는 적합한 기계를 사용하여 압착하여 제조할 수 있으며, 여기서 분말 또는 과립과 같은 자유롭게 흐르는 형태로된 활성 화합물을 선택적으로 바인더, 붕괴제, 윤활제, 비활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제와 같이 혼합할 수 있다. 적합한 담체를 포함하는 성형 정제는 적합한 기계로 성형하여 만들 수 있다.

[0227] 시럽은 활성 화합물을 농축된 당 수용액(예: 수크로스)에 첨가하여 제조할 수 있으며, 이에 임의의 보조 성분을 또한 추가할 수 있다. 이런 보조 성분에는 풍미, 적합한 보존제, 당의 결정화 지연제 및 다가 알코올과 같은 임의의 성분의 용해도를 증가시키기 위한 작용제, 예를 들어 글리콜 또는 소르비톨이 포함될 수 있다.

[0228] 비경구 투여로 적합한 제형은 통상적으로 전구약물 컨주게이트의 살균수용액 제제를 포함하고, 이것을 투여 대상자의 혈액과 등장(isotonic) 이 되도록 제형화할 수 있다.

[0229] 코 스프레이 제형은 보존제 및 등장제와 활성제의 정제된 수용액을 포함한다. 이런 제형은 코 점액막과 용화성인 pH 및 등장 상태로 바람직하게 조절해야 한다.

[0230] 직장 투여를 위한 제형은 적합한 담체와 함께 좌약으로 제시될 수 있으며, 이에 대한 적합한 담체로는 코코아 버터, 또는 수소화된 지방 또는 수소화된 지방 카르복실산이 있다.

[0231] 눈동맥 제형은 코 스프레이와 흡사한 방법으로 제조할 수 있지만, 단 pH와 등장 인자는 눈에 맞추도록 조절하는 것이 바람직하다.

[0232] 국소 제형은 하나 이상의 매질에 활성 화합물을 용해 또는 현탁한 것을 포함하며, 이러한 매질로는 국소 제형에 사용되는 미네랄 오일, 석유, 폴리히드록시 알코올 또는 기타 염기를 사용할 수 있다. 상기 언급한 보조 성분을 추가하는 것이 바람직할 수 있다.

[0233] 약학적 제형이 또한 제공되며 이것은 흡입을 통한 에어로솔 투여에 적합하다. 이 제형은 원하는 고분자 컨주게이트 또는 그의 염의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 원하는 제형을 작은 챔버(chamber)에 넣어 분무할 수 있다. 분무는 압축 공기나 초음파와 에너지를 사용하여 컨주게이트 또는 그의 염을 포함하는 수많은 액체 드롭 또는 고체 입자를 형성할 수 있다.

[0234] 사용 방법

[0235] 본 발명의 다분지형 고분자 전구약물은 임의의 동물, 특별히 인간을 포함한 포유동물에 대해 불변형 활성제에 반응을 보이는 임의의 상태를 치료 또는 방지하는 데에 사용할 수 있다.

[0236] 본 발명의 전구약물은 특히 항암제로 유용하며, 즉 생체내 연구에서 특정 대표적인 폐암 및 대장암의 성장을 현저히 감소하는데 효과적임을 보여주고 있다. 특히, 본 발명의 전구약물에 대응하는 항암제 단독과 비교했을 때, 전구약물은 사람의 폐암 종양 및 사람 대장암 종양의 성장을 방지하는 효과가 거의 5배로 효과적이었으며, 이것은 30~80일에 걸친 기간에 대등한 투여량을 투여한 경우이다.

[0237] 본 발명의 다분지형 고분자 전구약물 중 특히 작은 분자 약물이 본문에 설명된 캄프토테신 화합물과 같은 항암제거나 기타 종양세포 붕괴제인 경우, 유방암, 대장암, 위암, 악성 흑색종, 소세포 폐암, 갑상선암, 신장암, 담관암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 횡문근육종, 신경모세포종 및 유사한 것을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 전구약물은 고형 종양을 표적으로하거나 축적하는데 특별히 효과적이다. 전구약물은 HIV 및 기타 바이러스를 치료하는데 또한 유용하다.

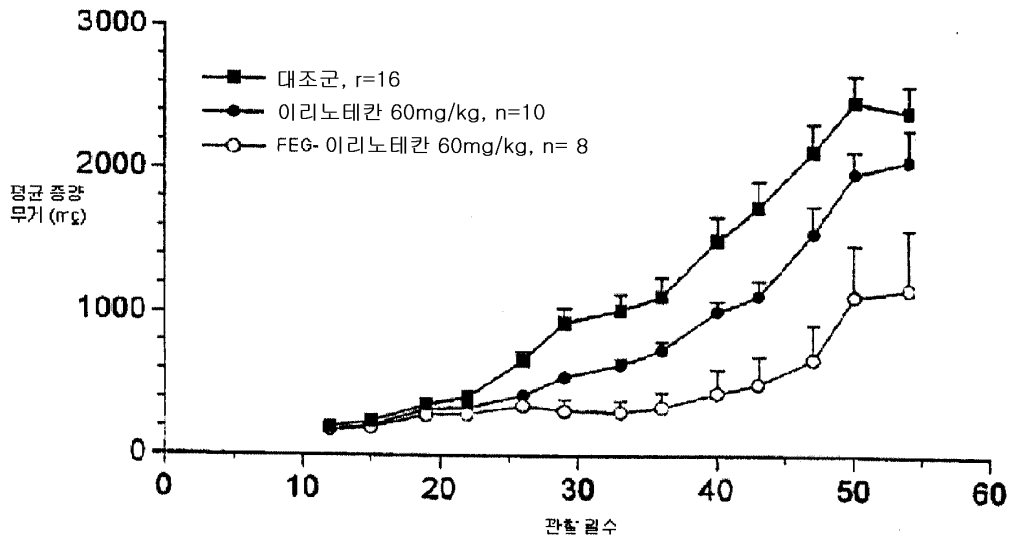
- [0238] 치료 방법에는 본 발명의 고분자 전구약물이 포함된 치료학적 유효량의 조성물 또는 제형을 치료가 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함한다.
- [0239] 임의의 특정 전구약물의 치료학적 유효량은 권주게이트마다, 환자마다 서로 다르며, 또한 환자의 상태, 사용한 특정 활성제의 활성 및 투여 경로와 같은 요인에 좌우한다.
- [0240] 캄프토테신-유형 활성제에 대해서는 체중 kg 당 약 0.5mg에서 약 100mg 캄프토테신의 투여량을 사용하며, kg 당 약 10.0 mg에서 약 60 mg이 바람직하다. 기타 약학적 활성제와 공동으로 투여할 경우, 더욱 적은 양의 전구약물도 치료적으로 효과적일 수 있다.
- [0241] 치료 방법에는 또한 제2의 항암제와 병행하여, 본문에 설명된 바와 같이 캄프토테신 화합물의 다분지형 고분자 전구약물이 포함된 조성물 또는 제형의 치료학적 유효량을 투여하는 것이 포함된다. 바람직하게는 이러한 캄프토테신 유형 전구약물은 미국 특허번호 6,403,569에 설명된 바와 같이 5-플루오로우라실 및 폴린산과 병용으로 투여하는 것이 바람직하다.
- [0242] 본 발명의 전구약물은 하루에 여러 번 투여될 수 있으며, 하루에 한번 이하가 바람직하다. 치료기간은 하루에 한번 치료시 2~3주가 될 수 있으며, 여러 달 또는 여러 해에 걸쳐 계속 치료할 수 있다. 일일 투여량은 개별 투여 단위 형태로 또는 여러 적은 투여 단위로 단일 투여량을 투여할 수 있으며, 또는 일정한 시간 간격에서 치료량을 여러 적은 치료량 단위로 나누어서 여러번 투여할 수 있다.

도면

도면1

비흉선 nude 마우스의 SC HT29 사람 대장 종양 무게에 대한 정맥투여한

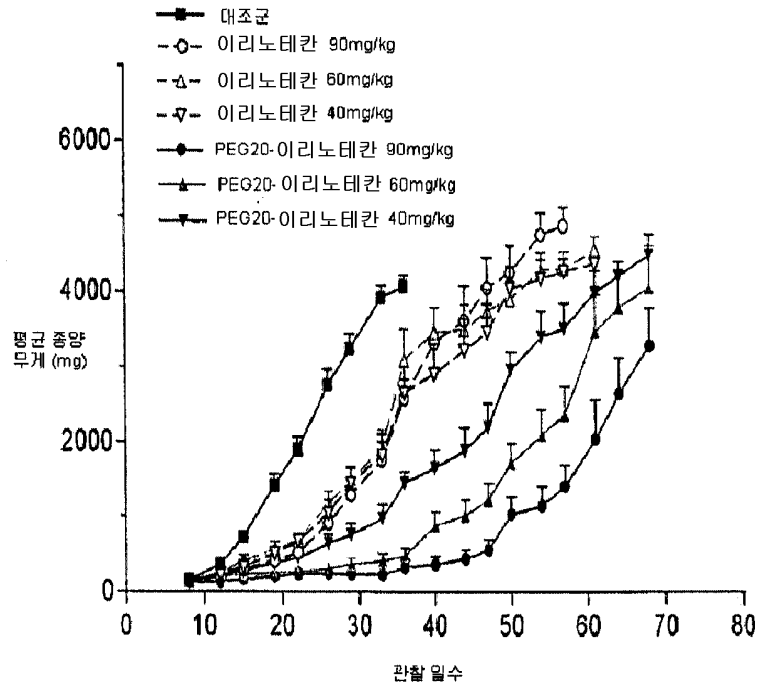
(q4dx3) PEG-이리노테칸 및 이리노테칸의 효과 (±SEM)



도면2

비흡선 nude 마우스의 SC H460 사람 폐 종양 무게에 대한 정맥투여한

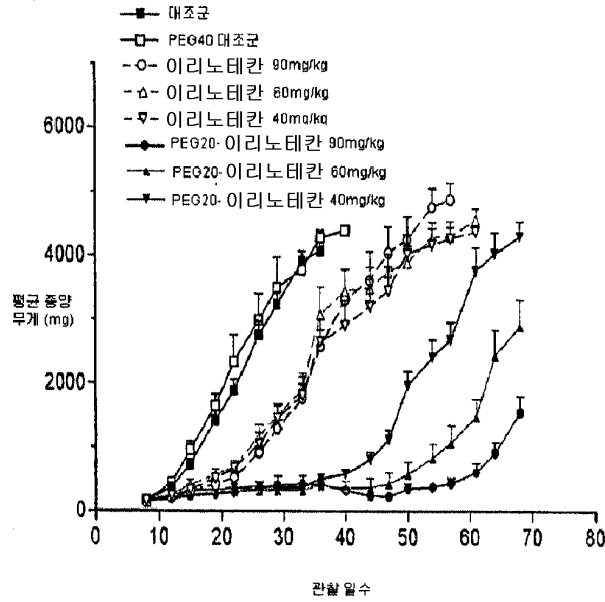
(q4dx3) PEG-이리노테칸 및 이리노테칸의 효과 (±SEM, N=10)



도면3

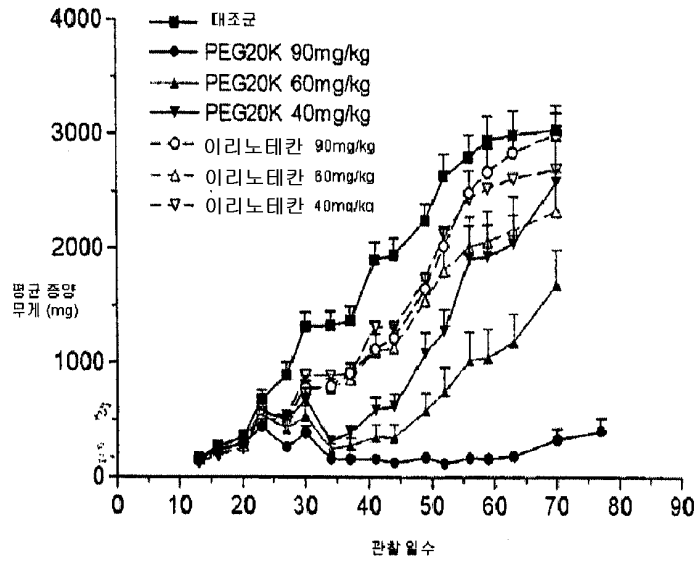
비흉선 누드 마우스의 SC H460 사람 폐 종양 무게에 대한 정맥투여한

(q4dx3) PEG-이리노테칸 및 이리노테칸의 효과 (\pm SEM, N=10)



도면4

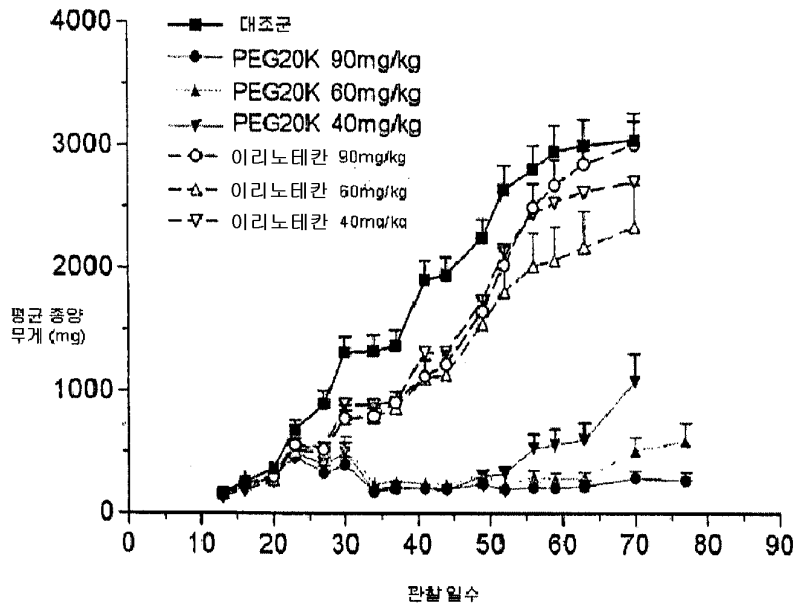
비흉선 nude 마우스의 SC HT29 사람 폐 종양 무게에 대한 정맥투여한 (q4dx3) PEG-이리노테칸 및 이리노테칸의 효과 (±SEM, N=10)



도면5

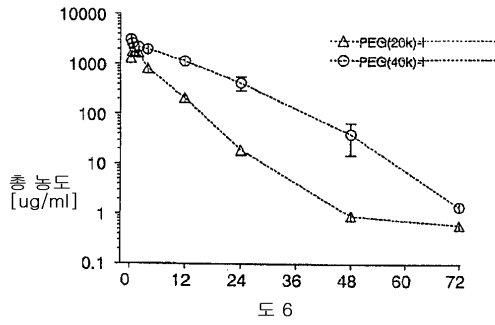
비흡선 nude 마우스의 SC HT29 사람 폐 종양 무게에 대한 정맥투여한

(q4dx3) PEG-이리노테칸 및 이리노테칸의 효과 (±SEM, N=10)

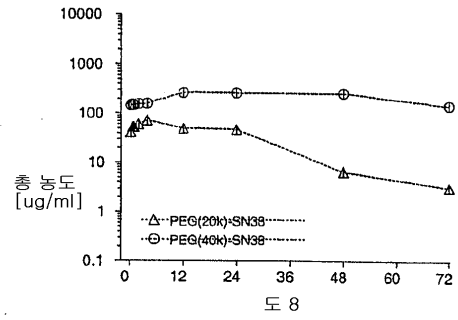


도면6~도9

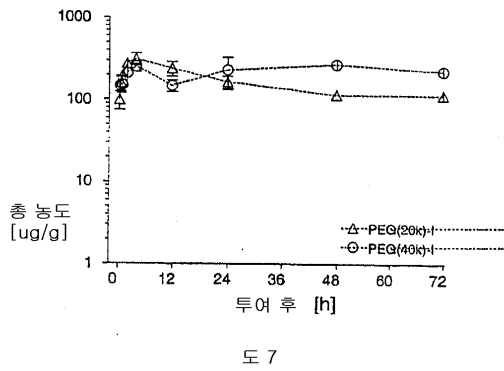
정맥 혈장내 PEG-이리노테칸



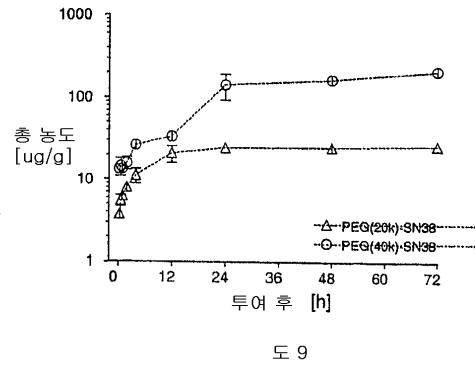
정맥 혈장내 PEG-SN38



종양 조직내 PEG-이리노테칸

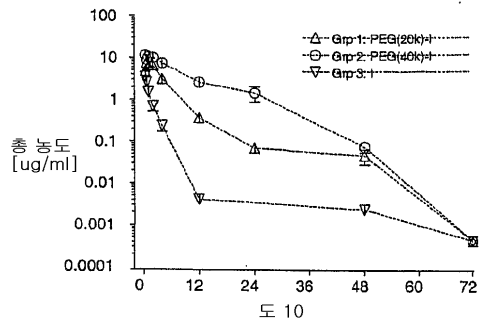


종양 조직내 PEG-SN38

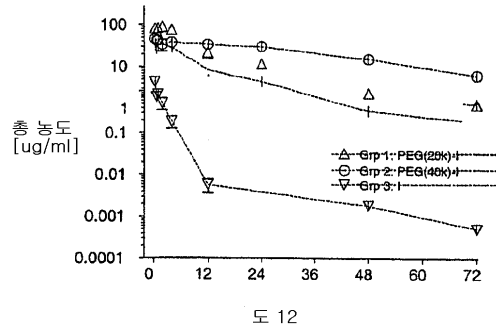


도면10~도13

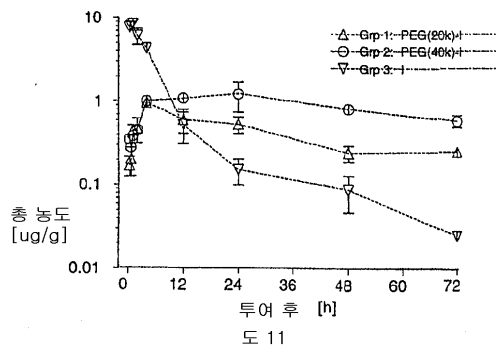
정맥 혈장내 이리노테칸



정맥 혈장내 SN38



종양 조직내 이리노테칸



종양 조직내 SN38

